



令和2年7月22日

各報道機関文教担当記者 殿

## 電子反応を制御する有機触媒 ～創薬研究につながる複雑かつ嵩高い分子をつくり出す～

### 【本研究成果のポイント】

- 高い活性を持つ一電子が介在する電子反応を有機触媒で制御することは、未だ困難である。
- 電子反応を能動的に制御する有機触媒をデザインし、適用範囲を大幅に拡大した。
- 本手法は新しい有機合成技術を提供し、創薬研究などをより一層加速させることが期待される。

金沢大学医薬保健研究域薬学系の宮寛久教授、長尾一哲助教、医薬保健学域薬学類6年の掛布優樹さんおよび4年の日下部真優さんの研究グループは、一電子（※1）が介在する電子反応を能動的に制御する有機触媒（※2）を開発し、これまで到達困難とされてきた、複雑かつ嵩高い有機分子の合成につなげました（図1）。

金属元素を含まず、有機化合物のみで構成される有機触媒は、環境調和・省資源・省エネルギーを目指す現代社会のニーズに応える次世代触媒として注目を浴びています。しかし、高い活性を持つ一電子が介在する電子反応を有機触媒によって制御することは困難です。したがって、有機触媒の電子反応からつくり出すことができる分子は限られており、創薬研究などに応用するには不十分でした。

本研究グループは、新たな有機触媒として、窒素上にネオペンチル基が置換したチアゾリウム型含窒素複素環カルベン（※3）触媒を合理的かつ精密にデザインし、この触媒を用いることで、電子反応を能動的に制御することに成功しました。これまで適用困難であった脂肪族アルデヒド（※4）と脂肪族カルボン酸（※5）誘導体を出発原料として用いて、生体関連分子に数多く見られる複雑かつ嵩高いジアルキルケトン（※6）を35種類以上つくり出すことができます。

本研究成果は、電子反応を制御する有機触媒という新しい有機合成技術を提供し、これまで到達困難であった高付加価値有機分子をつくり出したことから、創薬研究などをより一層加速させるものと期待されます。

本研究成果は、2020年7月21日12時(米国東部標準時)に米国化学会発行『ACS Catalysis』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

金属元素を含まず、有機化合物のみで構成される有機触媒が、環境負荷の軽減や希少金属の枯渇・高騰といった背景から次世代を担う触媒として注目を浴びています。しかし、高い活性を持つ一電子が介在する電子反応を有機触媒によって制御することは困難です。したがって、適用できる反応プロセスは制限されています。この現実が有機触媒を用いる有機合成の発展・応用を妨げているといえます。

一方、金属元素を含まない有機触媒の1つとして、含窒素複素環カルベンが知られており、その触媒反応は盛んに研究されています。含窒素複素環カルベンを有機触媒として用いる化学反応に関する研究は、チアゾリウム塩である補酵素チアミン(ビタミンB1)が関与する生体反応から端を発します。例えば、この生体反応におけるエノール中間体は、リポアミド、フラビンアデニンジヌクレオチド、 $\text{Fe}_4\text{S}_4$ のような電子受容体への一電子移動反応を起こし、酸化反応を担っています。研究者らは、この一電子が介在する生命現象をヒントに、電子反応を制御する含窒素複素環カルベン触媒を構築し、これまで有機合成に適用してきました。しかし、反応に利用できる基質に制限があることで、つくり出すことのできる有機分子のバリエーションが乏しく、創薬研究などに応用するには不十分でした。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、電子反応の基質適用範囲を大幅に拡大することを目的に、含窒素複素環カルベン触媒を合理的かつ精密にデザインしました。そして、窒素上にネオペンチル基が置換したチアゾリウム型含窒素複素環カルベンを新たに見だし、これを触媒として用いることで、これまで適用困難であった脂肪族アルデヒドと脂肪族カルボン酸誘導体からジアルキルケトンをつくり出す電子反応につなげました(図1)。これまでの含窒素複素環カルベン触媒による電子反応では、反応基質として、芳香族アルデヒドの利用に限られていました。今回新たに開発された含窒素複素環カルベン触媒は、芳香族および脂肪族アルデヒドの適用を可能にする普遍的な触媒といえ、有機触媒の電子反応における適用範囲を大きく拡大しました。

今回、脂肪族アルデヒドを電子反応に適用できた成功の鍵は、さまざまな有機化学的手法や測定技術を駆使しながら研究を進め、チアゾリウム型含窒素複素環カルベンの窒素上のネオペンチル基が反応進行に有効であることを見いだしたことです(図2)。窒素上の置換基の嵩高さが、反応系中で生成する異なる2種類の一電子種(ラジカル(※7))同士のカップリングの進行を促進するとともに、望まない副反応を抑制することが分かりました。

本反応は、1)高い活性を持つ一電子が介在することから、嵩高い分子を反応基質として用いることができる、2)金属触媒や酸化・還元剤を必要としない温和な条件で実施できるため、官能基許容性、基質適用範囲に優れた手法であるという有機合成化学的な利点を持ちます。したがって、これまで困難であった35種類以上の複雑かつ嵩高いジアルキルケトンの合成が可能です。これにより、ジアルキルケトンが骨格に組み込まれた医薬品や天然物を合成することを可能とします(図3)。

## 【今後の展開】

本研究成果では、電子反応を制御する有機触媒を新たにデザインし、適用範囲を大幅に拡大しました。そして、これまで到達困難であった高付加価値有機分子をつくり出したことから、創薬研究などをより一層加速させるものと期待されます。学術的観点からは、電子反応を制御する有機触媒の設計指針を打ち出したといえます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業さきがけ「電子やイオン等の能動的制御と反応」（研究総括：関根泰 早稲田大学理工学術院教授）研究領域における「電子制御型有機触媒の創製」（研究者：大宮寛久）（JPMIPR19T2），文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（分子合成オンデマンドを実現するハイブリッド触媒系の創製）」（JP17H06449），日本学術振興会科学研究費助成事業「基盤研究 B」（JP18H01971）の支援を受けて実施されました。

## 【参考図】

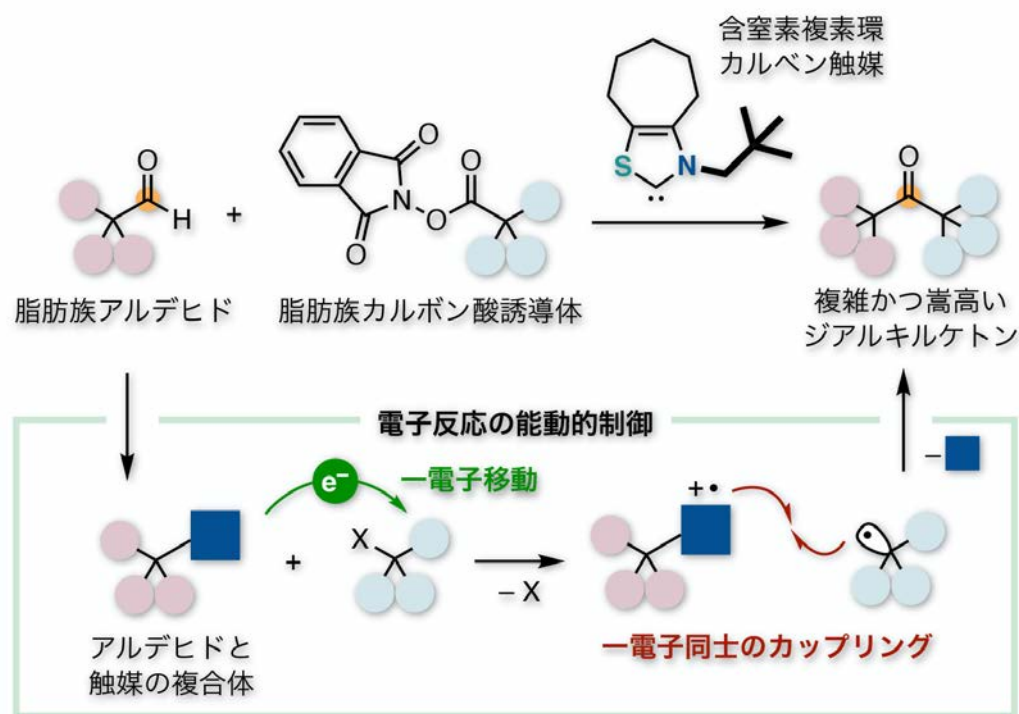


図 1. 概要図：電子反応の能動的制御

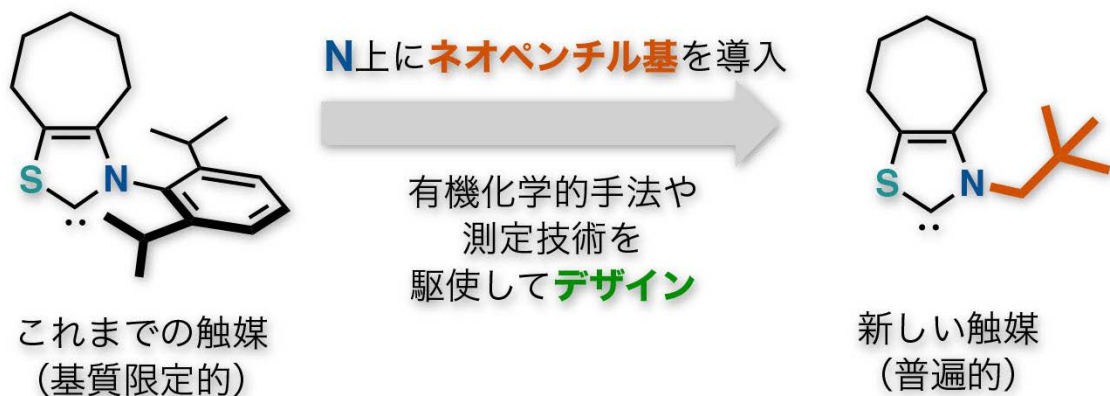


図2. 電子反応を制御できる有機触媒のデザイン

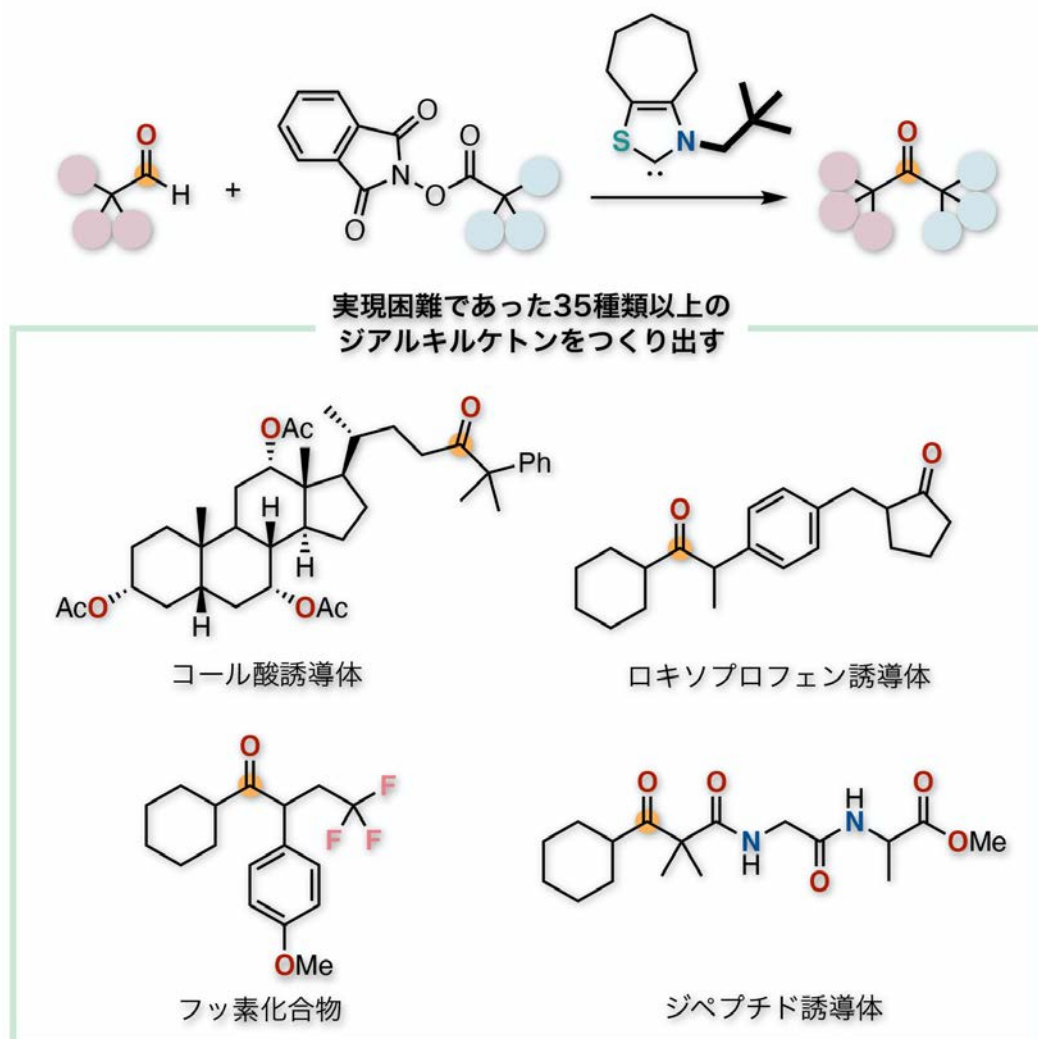


図3. ジアルキルケトンが骨格に組み込まれた医薬品や天然物の合成

## 【掲載論文】

雑誌名：ACS Catalysis

論文名：Direct Synthesis of Dialkyl Ketones from Aliphatic Aldehydes through Radical N-Heterocyclic Carbene Catalysis

(脂肪族アルデヒドからジアルキルケトンの合成を可能にするラジカル型含窒素複素環カルベン触媒)

著者名：Yuki Kakeno, Mayu Kusakabe, Kazunori Nagao, and Hirohisa Ohmiya

(掛布優樹, 日下部真優, 長尾一哲, 大宮寛久)

掲載日時：2020年7月21日12時(米国東部標準時)にオンライン版に掲載

DOI：10.1021/acscatal.0c02849

## 【用語解説】

### ※1 電子

原子を構成する負電荷を持つ粒子。

### ※2 有機触媒

化学反応の際にそれ自身は変化せず、反応を進みやすくする触媒のうち、金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄などの元素から成る、触媒作用を持つ低分子化合物。

### ※3 カルベン

炭素周りに6電子しか持たない二価化学種。

### ※4 アルデヒド

水素と結合した炭素と酸素の間に二重結合を持つカルボニル。天然などに見られ、容易に入手可能な有機化合物。

### ※5 カルボン酸

カルボキシル基(-COOH)を有する有機化合物。

### ※6 ケトン

炭素と酸素の間に二重結合を持つカルボニル。身近な例として除光液として用いられるアセトンが挙げられる。

※7 ラジカル

不対電子を有する化学種。

---

**【本件に関するお問い合わせ先】**

■研究に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

大宮 寛久 (おおみや ひろひさ)

Tel : 076-234-4411

E-mail : ohmiya@p.kanazawa-u.ac.jp

■JST 事業に関すること

科学技術振興機構戦略研究推進部グリーンイノベーショングループ

嶋林 ゆう子 (しまばやし ゆうこ)

Tel : 03-3512-3531 Fax : 03-3222-2066

E-mail : presto@jst.go.jp

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

本田 彩子 (ほんだ あやこ)

Tel : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp