

各報道機関文教担当記者 殿

1電子を操るメタルフリー触媒で 合成後期における医薬品・天然物の変換を実現

金沢大学医薬保健研究域薬学系の宮寛久教授、長尾一哲博士研究員、大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程1年の石井卓也、医薬保健学域薬学類4年の掛布優樹の研究グループは、高価な金属（メタル）触媒ではなく、1電子（※1）を操る有機分子触媒（※2）を用いることで、入手容易なアルデヒド（※3）とカルボン酸（※4）から、医薬品や農薬、天然物などに見られる重要な有機化合物であるケトン（※5）をつくりだすことに成功しました（図1）。

従来手法ではアルデヒドからケトン合成するには、金属を触媒として用いる必要があります。しかし、金属触媒は高価なものが多く、さらに生成物内に金属が残留することが問題となります。

本研究では、単純な元素である炭素・窒素・硫黄・水素からなるN-ヘテロ環カルベン（※6）を有機分子触媒として用いて、アルデヒドとカルボン酸からケトンをつくりだすことに成功しました。

また、本手法によって、医薬品や天然物に含まれるカルボン酸をケトンに変換することができました。つまり、医薬品・天然物の合成プロセスの後期において利用可能な強力な官能基化手法であり、創薬研究の加速につながると期待されます。

本研究成果は、2019年2月20日（米国東部標準時間）にアメリカ化学会誌『Journal of the American Chemical Society』のオンライン版に掲載されました。

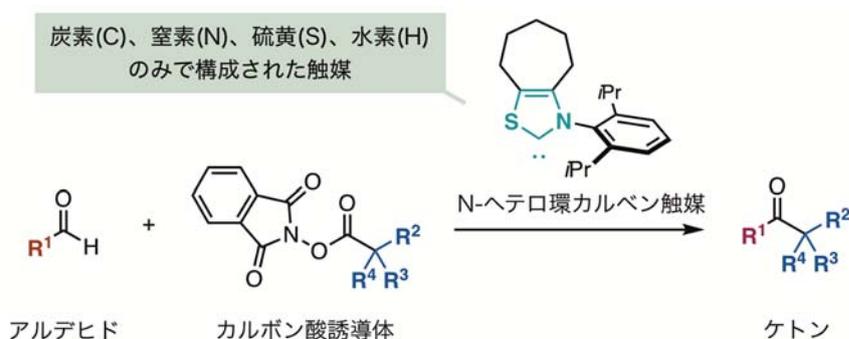


図1 研究概要

【研究の背景】

ケトン¹は、医薬品、農薬、天然物に見られる重要な構造です。入手容易なアルデヒドからケトン²を直接合成するルートは直接的かつ理想的であり、これまでに金属を触媒として用いる手法に依存してきました。しかし、金属触媒は高価であり、生成物内の残留金属が問題になります。一方で、有機分子であるN-ヘテロ環カルベン³を触媒として用いる手法も知られています。N-ヘテロ環カルベンはアルデヒドと反応してブレスロー中間体⁴（※7）を形成します（図2上）。このブレスロー中間体は2電子移動を伴う求核剤⁵（※8）として振舞うことで、さまざまな求電子剤⁶（※9）と反応し、ケトン⁷をつくりだします。しかしながら、この2電子移動を伴った炭素-炭素結合の形成は立体障害に弱く、電子的に活性化されている求電子剤に対してのみ反応しました。

【研究成果の概要】

本研究グループは、N-ヘテロ環カルベン触媒を用いることで、アルデヒドとカルボン酸からケトンをつくりだすことに成功しました。

本反応の成功の鍵は、アルデヒドとN-ヘテロ環カルベンから形成されるエノラート型ブレスロー中間体⁸（※10）から求電子剤⁹へ1電子移動¹⁰を起こした後に、炭素-炭素結合生成を伴うラジカル-ラジカルカップリング¹¹（※11）が進行するという新しい反応プロセスを見いだしたことです（図2）。炭素-炭素結合生成するプロセスにおいて、高反応性のラジカルを用いるため、これまで困難であった、立体的に嵩高いアルキル置換基¹²（※12）を導入することが可能です。

また、本手法によって、医薬品・天然物に含まれるカルボン酸をケトンに変換することも実現しました（図3）。

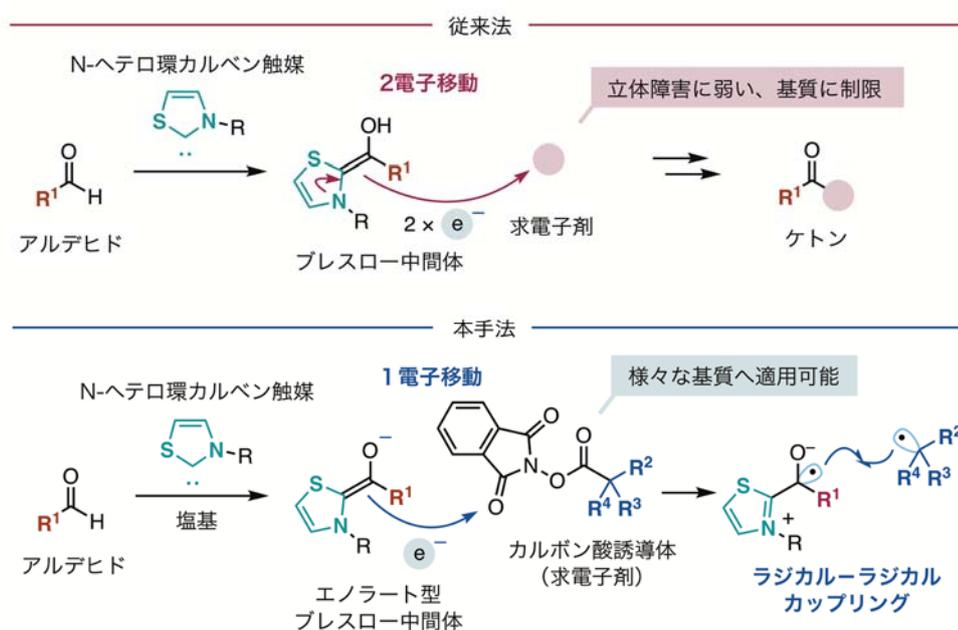


図2 従来法と本手法の比較

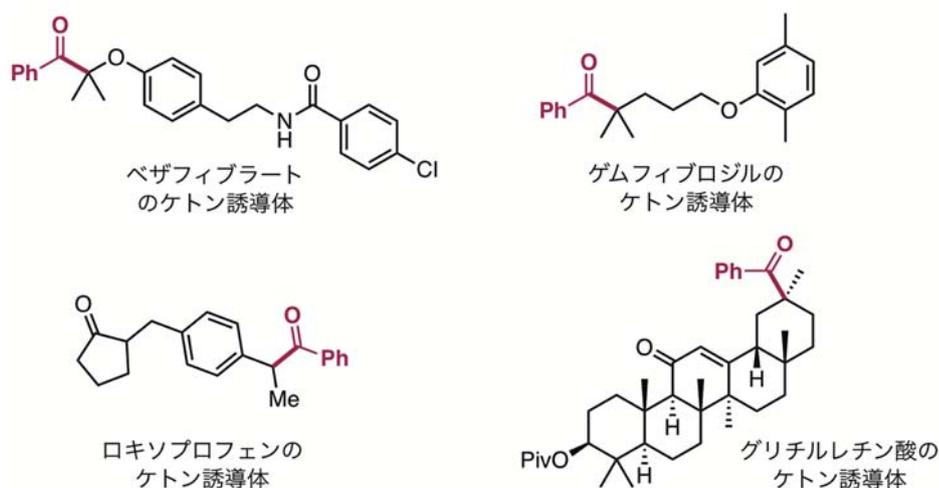


図3 本手法により得られた医薬品・天然物のケトン誘導体

【今後の展開】

本研究では、入手容易なアルデヒドとカルボン酸から医薬品に重要な骨格であるケトンをつくりだすことに成功しました。これまで困難とされた「嵩高い置換基を有するケトン」あるいは「医薬品・天然物から誘導されたケトン」の迅速合成を可能にします。これにより、創薬研究の加速につながると期待されます。

また、学術的な観点からも、ブレスロー中間体からの1電子移動が続くラジカルーラジカルカップリングという新しい反応プロセスは、N-ヘテロ環カルベン触媒反応の新たな設計指針となります。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)平成 29～33年度「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(JP18H01971)、金沢大学先魁プロジェクト2018の支援を受けて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

論文名 : N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Decarboxylative Alkylation of Aldehydes
(含窒素ヘテロ環カルベン触媒によるアルデヒドの脱炭酸アルキル化)

著者名 : Takuya Ishii, Yuki Kakeno, Kazunori Nagao, and Hirohisa Ohmiya
(石井卓也, 掛野優希, 長尾一哲, 大宮寛久)

掲載日時 : 2019年2月20日 (米国東部標準時間) に掲載 (オンライン版)

DOI : 10.1021/jacs.9b00880

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b00880>

【用語解説】

※1 電子

原子を構成する負電荷を持つ粒子。

※2 有機分子触媒

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なる、触媒作用を有する低分子化合物。

※3 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。

※4 カルボン酸

カルボキシル基 (-COOH) を有する有機化合物。

※5 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。

※6 カルベン

炭素周りに6電子しか持たない二価化学種。

※7 ブレスロー中間体

アルデヒドとN-ヘテロ環カルベンとの反応で生じるエノール骨格を有する化学種。
アシルアニオン等価体として取り扱われる。

※8 求核剤

化学反応において電子を与える化学種。

※9 求電子剤

化学反応において電子を受け取る化学種。

※10 エノラート

炭素炭素二重結合の一方の炭素に水酸基の結合したエノールの水酸基が脱プロトン化した化学種。

※11 ラジカル

不対電子を有する化学種。

※12 アルキル

アルカンから水素原子を1つ取り除いた基。 C_nH_{2n+1} で表される。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

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 : 076-234-4485

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

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

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

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

小堂 菜美 (こどう なみ)

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp