

単純分子から有用物質を短工程で製造可能に

－炭素と金属を結ぶ新しい方法により合成効率の飛躍的向上へ－

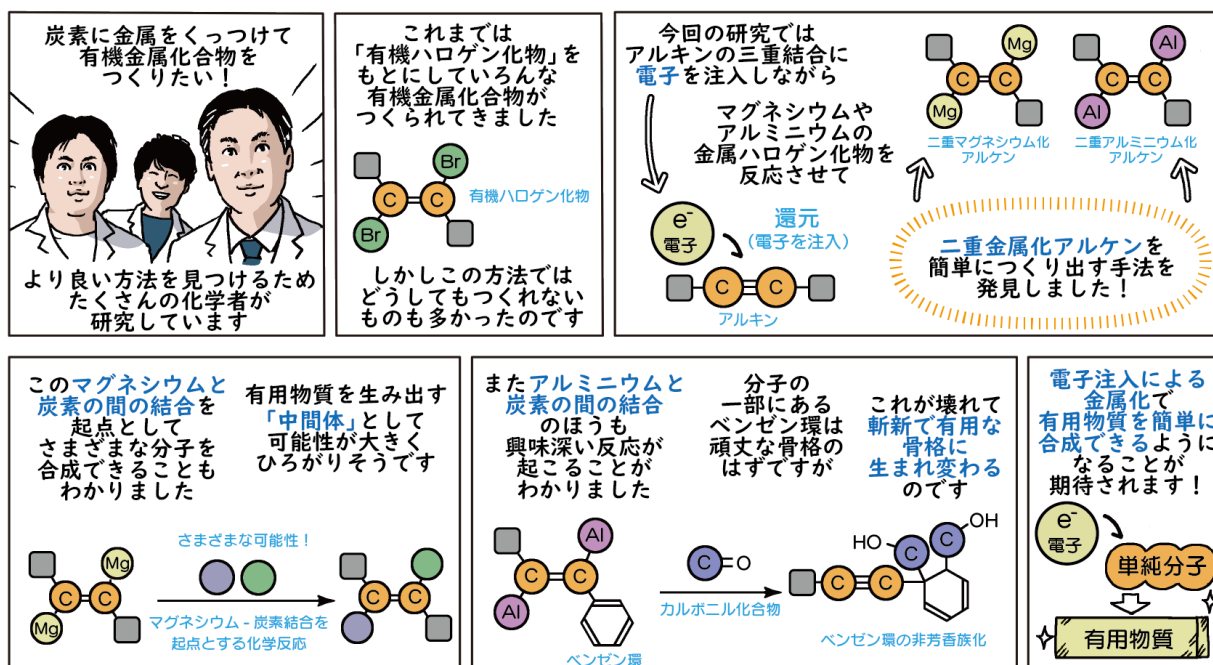
概要

京都大学大学院理学研究科 依光英樹 教授、黒木堯 同特定准教授、高橋郁也 同博士後期課程学生の研究グループは、アルキン⁽¹⁾の三重結合に金属を結合させる新手法を開発し、入手困難であった有用有機金属化合物を簡便に調製することに成功しました。

炭素原子と金属原子の間に結合を持つ有機金属化合物は、医薬品や機能性有機材料を製造する上で極めて重要な中間体⁽²⁾であり、現代社会を縁の下で支えています。天然には存在しない有機金属化合物を調製するには、有機ハロゲン化物⁽³⁾を還元（電子を注入）する方法が一般的です。しかし、この手法では調製できない有機金属化合物が数多く存在します。そこで、本研究グループは、炭素－炭素三重結合に電子を注入する独自の手法により、入手が容易なアルキンを原料として2本の炭素－金属結合を一挙に構築し、従来法では調製が困難な二重金属化アルケン⁽⁴⁾を容易に調製することに成功しました。さらに、この新規有機金属化合物が斬新かつ有用な化学反応を起こすことも明らかにし、中間体としての有用性を明確にしました。本研究成果により、有用物質の合成効率の飛躍的な向上が見込めるとともに、持続可能な物質生産プロセス構築への大きな波及効果が期待できます。

本成果は、2023年1月3日（火）午前1時（日本時間）に国際学術誌「*Nature Synthesis*」にオンライン掲載されました。

単純分子から短工程で有用物質を生み出す－新しい有機金属化合物の無限の可能性



タイトル：Synthesis of *trans*-1,2-dimetalloalkenes through reductive *anti*-dimagnesiation and dialuminumation of alkynes
(アルキンの還元的 *anti*-ジマグネシウム化とジアルミニウム化による *trans*-1,2-ジメタル化アルケンの合成)

著者：Fumiya Takahashi, Takashi Kurogi, Hideki Yorimitsu (高橋郁也、黒木堯、依光英樹)
掲載誌：Nature Synthesis DOI: 10.1038/s44160-022-00189-z (オープンアクセス)

イラストレーション：Hayanon (Science Manga Studio, 2023)

1. 背景

炭素原子と金属原子の間に結合を持つ有機金属化合物は、有用な有機物質を製造する上で極めて重要な中間体です。有機金属化合物の歴史は古く、フランスのグリニャール博士は、炭素とマグネシウムの間に結合を持つ「グリニャール反応剤（有機マグネシウム化合物）」の調製法を 1900 年に発見し、有機金属化合物の化学を切り拓いたとして 1912 年にノーベル化学賞を受賞しています（図 1 上段）。また、1972 年に京都大学の故熊田誠博士と玉尾皓平博士が発見し、2010 年に故根岸英一博士と鈴木章博士がノーベル化学賞を受賞するに至ったクロスカップリング反応⁽⁵⁾は、グリニャール反応剤をはじめとする有機金属化合物を用いて炭素-炭素間の結合を自在に作る事ができる極めて有用な反応です（図 1 下段）。有機金属化合物は医薬品や有機材料の製造に現在でも広く利用されています。

一般に有機金属化合物は天然には存在しないため、有用な有機金属化合物を調製するために化学者は様々な手法を開発してきました。しかしそうした調製法のほとんどは、炭素原子とハロゲン原子の間に結合を持つ有機ハロゲン化合物を出発原料として、これをマグネシウム金属などで還元（電子を注入）する方法に帰着します。しかしながら、この「ハロゲンを目印とする」手法では調製できない有機金属化合物が数多く存在します。そこで本研究グループは、有機金属化合物の新たな調製法を開発できれば、合成できる有用物質のバリエーションの拡大や合成効率の大幅な向上が期待できると考え、JST-CREST-革新的反応「不飽和結合への電子注入に基づく高度官能基化法の創出」を立ち上げ、研究を行ってきました。

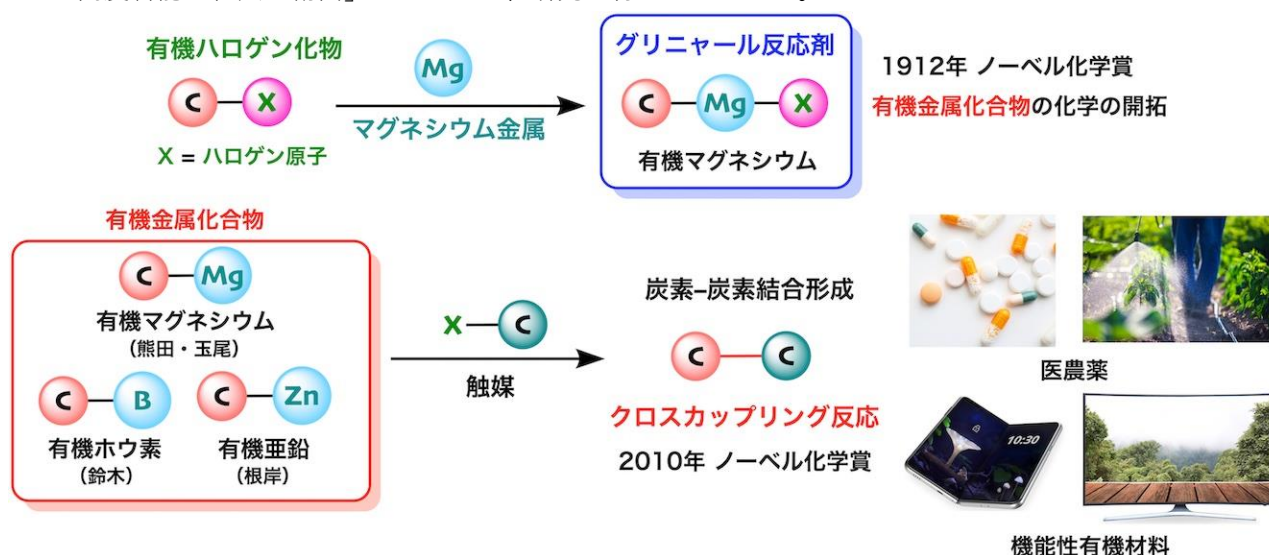


図 1：有機金属化合物の歴史と重要性（上段：有機金属化合物の化学のパイオニアであるグリニャール反応剤、下段：有機金属化合物を用い自在に炭素-炭素間の結合を作るクロスカップリング反応）

2. 研究手法・成果

研究グループは、「炭素-炭素三重結合を目印とする」手法を着想し、金属ハロゲン化物⁽⁶⁾を共存させた状態で三重結合に電子を注入することで、入手が容易なアルキンから有機金属化合物を調製する新手法を開発しました（図 2）。金属ナトリウム微粒子からの強力な電子注入により生じる不安定活性化学種⁽⁷⁾を、共存する金属ハロゲン化物で速やかに捕捉し安定化することが成功の鍵です。この方法を用いると 2 本の炭素-金属結合を一挙に構築することができ、ハロゲンを目印とする手法では調製不可能な二重マグネシウム化アルケン **1** ならびに二重アルミニウム化アルケン **2** を簡便に調製することに成功しました。

二重マグネシウム化アルケン **1** は「双頭のグリニャール反応剤」と見なせます。実際、その 2 本の炭素-マグネシウム結合を起点とする化学反応により、多彩なアルケン分子群を容易に合成することができました。有機化合物を作るための中間体としての **1** の有用性を明確にしました（図 3 上段）。

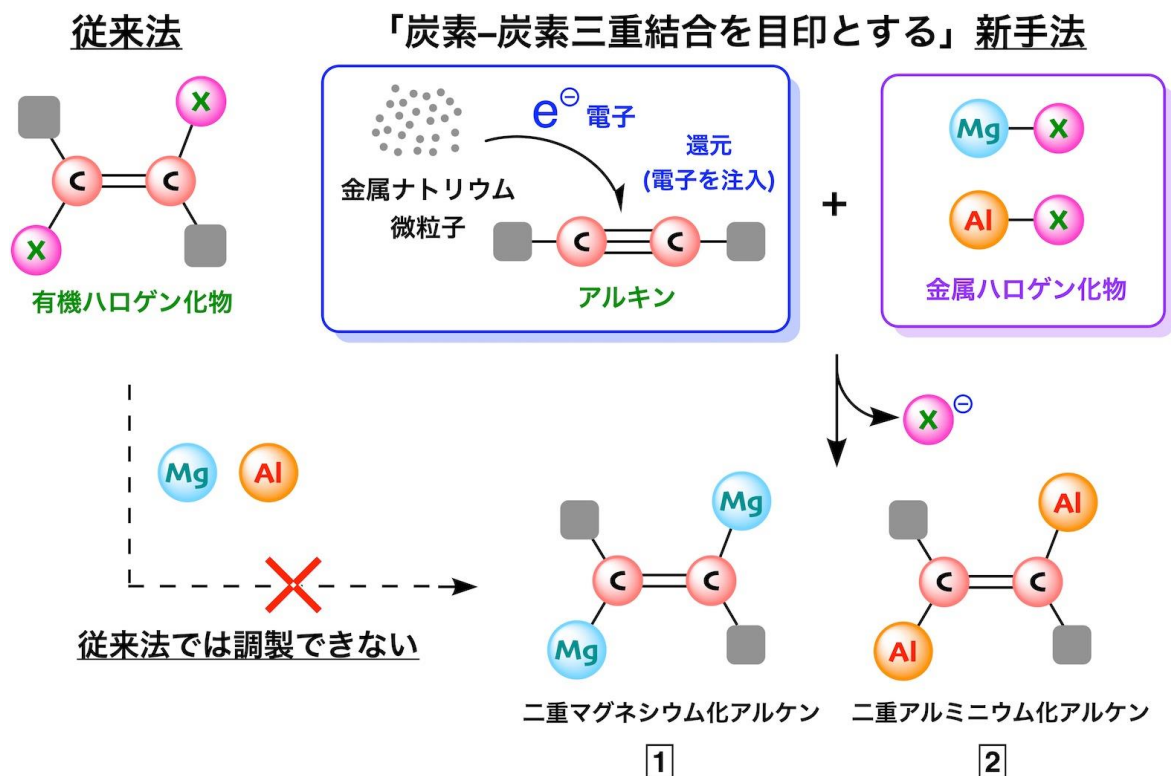


図 2：従来法と今回の方法の比較（従来の有機ハロゲン化物からの金属化では調製できない、金属ナトリウム微粒子からアルキンへの電子注入と続く金属化で達成できる二重金属化アルケン調製の新手法）

また、二重アルミニウム化アルケン **2** は上述の有機マグネシウム化合物と全く異なる予想外の化学反応を引き起こすことを発見しました。すなわち、カルボニル化合物⁽⁸⁾との反応がアルミニウム化合物に結合した炭素とは起こらず、分子内のベンゼン環⁽⁹⁾が非芳香族化⁽¹⁰⁾することがわかりました（図 3 下段）。「亀の甲」で知られるベンゼン環は非常に安定な骨格ですが、これが壊される斬新な反応を見つけたことになります。この予想外の化学反応がなぜ起こるのかをコンピューターシミュレーションにより解析し、二重アルミニウム化アルケン骨格に特有の反応であることを明らかにしました。また、この反応の生成物が複雑骨格の合成に利用可能であることも実証し、医薬中間体としての潜在能力を示しました。

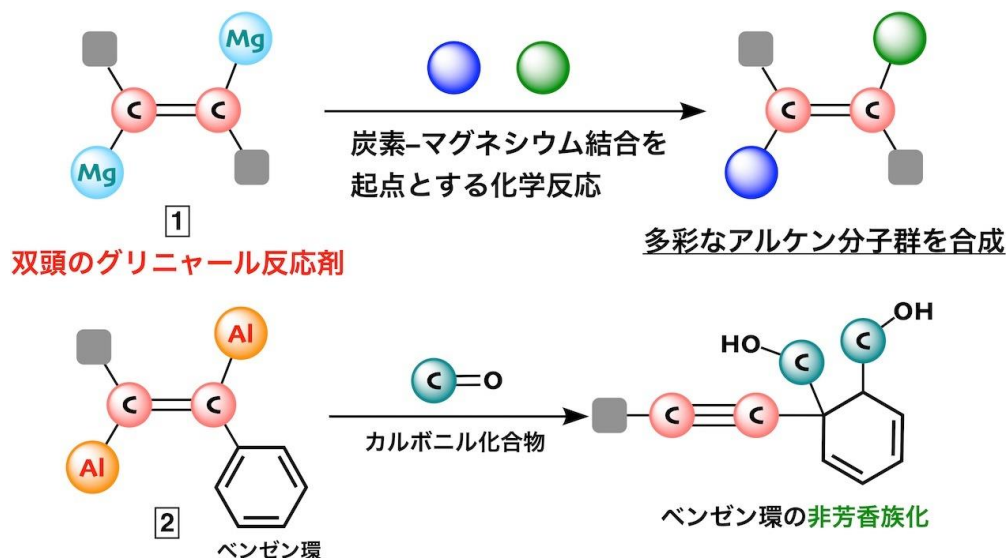


図3：新規有機金属化合物がもたらす有用な新物質・新反応（上段：二重マグネシウム化アルケン**1**を「双頭のグリニャール反応剤」として利用した多彩なアルケン分子群の合成、下段：二重アルミニウム化アルケン**2**によるベンゼン環の非芳香族化反応）

3. 波及効果、今後の予定

2本の炭素－金属間の結合を隣り合わせに持つ有機金属化合物は、非常に有用な中間体であるもののその調製は極めて困難でした。本研究を通じて容易に調製可能になった二重に金属化された中間体を活用すれば、医薬品や機能性有機材料をはじめとする有用有機物質の合成効率の飛躍的向上や合成工程の大幅な短縮を見込めます。実際、抗腫瘍活性を示す分子の簡便合成にも目処がついており、持続可能な物質生産プロセスの構築への大きな波及効果が期待できます。また、ハロゲンを目印とせず、三重結合を目印として有機金属化合物を直接発生させる本手法は常識を覆すものです。電子注入に基づく有機金属化合物の新規調製法の開発研究が幕を開け、さらに斬新な有機金属化合物が続々と創出されると期待できます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST 「[革新的反応]新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の創出(JPMJCR19R4)」、JSPS 科学研究費補助金「基盤研究 A (JP19H00895)」 「特別研究員奨励費 (JP20J22814)」、旭硝子財団の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

- (1) **アルキン**：炭素－炭素三重結合 ($C\equiv C$) を持つ有機化合物。
- (2) **中間体**：化学産業において単純な出発原料から複雑で高付加価値な目的物質を製造する上で経由する物質。
(出発原料 → 中間体 A → 中間体 B → … → 目的物質)
- (3) **有機ハロゲン化物**：炭素原子とハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）の結合を持つ有機化合物。
- (4) **アルケン**：炭素－炭素二重結合 ($C=C$) を持つ有機化合物。炭素－炭素二重結合を持つ有用有機物質は非常に多い。
- (5) **クロスカップリング反応**：パラジウムなどの触媒を用いる、有機金属化合物と有機ハロゲン化物の反応。炭素－金属結合と炭素－ハロゲン結合の組み替えが起こり、炭素－炭素結合が生じる。
- (6) **金属ハロゲン化物**：金属原子とハロゲン原子の結合を持つ化合物。
- (7) **活性化学種**：化学反応が起こるときに瞬間的に生じる高エネルギー化合物。非常に不安定で、化学反応中に取り出すことはほとんど不可能である。
- (8) **カルボニル化合物**：カルボニル基 ($C=O$) を持つ有機化合物。有機金属化合物の金属と結合した炭素とカルボニル基の炭素が反応し、有用な物質に変換される。
- (9) **ベンゼン環**：炭素6個からなり、芳香族性と呼ばれる特別な安定化を受けた環状の骨格。六角形の内側に3本の線を引いた「亀の甲」で書き表される。
- (10) **非芳香族化**：芳香族性に基づく安定化を失うこと。エネルギー的には不利であり、非芳香族化は一般に難しい。

<研究者のコメント>

アルキンへの電子注入により生じる活性化学種は非常に不安定であり、中間体として活用することは困難でした。本研究では、この「暴れ馬」のような活性化学種を、発生と同時に金属ハロゲン化物で捕捉することで、手懐けることに成功しました。今後は、本手法で新たに調製可能となった有機金属化合物群の合成化学的有用性

を最大限引き出すべく、新規反応を開発していきたいと考えています。(高橋郁也)

<論文タイトルと著者>

タイトル : Synthesis of *trans*-1,2-dimetalloalkenes through reductive *anti*-dimagnesiumation and dialumination of alkynes (アルキンの還元的 *anti*-ジマグネシウム化とジアルミニウム化による *trans*-1,2-ジメタル化アルケンの合成)

著 者 : Fumiya Takahashi, Takashi Kurogi, Hideki Yorimitsu (高橋郁也、黒木堯、依光英樹)

掲 載 誌 : *Nature Synthesis* DOI : 10.1038/s44160-022-00189-z (オープンアクセス)

論文 URL : <https://www.nature.com/articles/s44160-022-00189-z>