

## 2つの触媒と光エネルギーで未踏の化学反応を実現

—医薬品・化学材料を迅速に組み上げる環境に優しい有機合成技術—

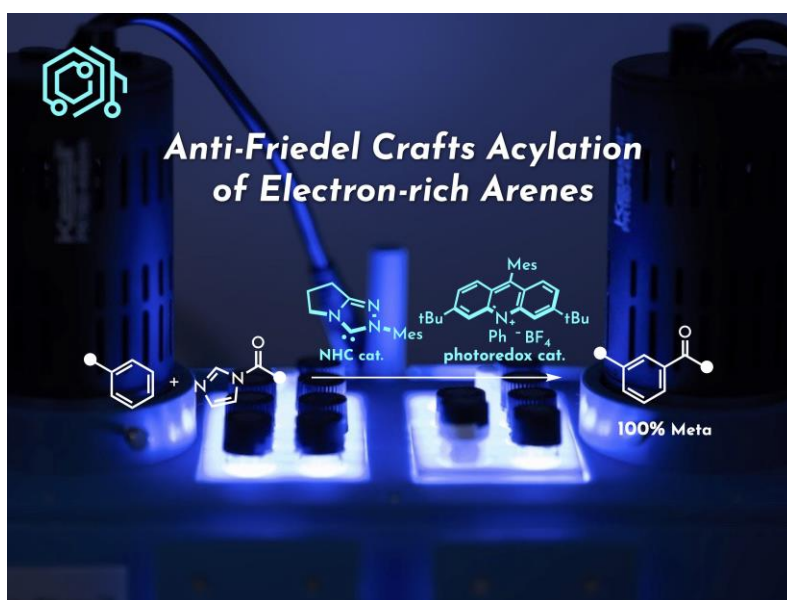
### 概要

京都大学 化学研究所の大宮寛久教授らの研究グループは、光照射下、環境負荷の少ない有機触媒（※1）を2つ組み合わせて用いることで、これまで実現困難とされてきた、電子豊富な芳香族化合物（※2）のメタ位（※3）選択的なアシル化反応（※4）の開発に成功しました。

1877年にシャルル・フリーデルとジェームス・クラフツにより発見された、フリーデル・クラフツ反応は、芳香族化合物のベンゼン環上にアルキル基（※5）やアシル基のような有機基を導入する手法であり、医薬品や化学材料を組み上げる強力な化学反応です。ベンゼン環上に電子供与性基（※6）が置換した電子豊富な芳香族化合物を原料に用いたフリーデル・クラフツ反応は、電子供与性基のオルト位（※7）とパラ位（※8）に、有機基が選択的に導入されます。一方で、電子供与性基のメタ位に有機基を導入することは不可能でした。

本研究では、青色LED照射下、環境負荷の少ない有機触媒を2つ組み合わせて用いることで、電子供与性基の置換した電子豊富な芳香族化合物のメタ位選択的なアシル化反応の開発に成功しました。これまで誰も到達できなかった、アンチ・フリーデル・クラフツ反応を開発したといえます。電子供与性基のメタ位に対して、完璧な選択性でアシル基の導入された芳香族化合物を各種つくりだすことが可能であり、医薬品や化学材料を迅速かつ効率的に組み上げる強力な有機合成技術につながります。また、光エネルギーと希少価値の高い金属元素を含まない有機触媒を利用しているため、環境に優しい有機合成技術として持続可能な社会の実現に貢献することも期待されます。

本成果は、2023年8月3日16時（英国時間）に「Nature Synthesis」にオンライン掲載されました。



本研究の概要図：芳香族化合物のメタ位選択的なアシル化反応

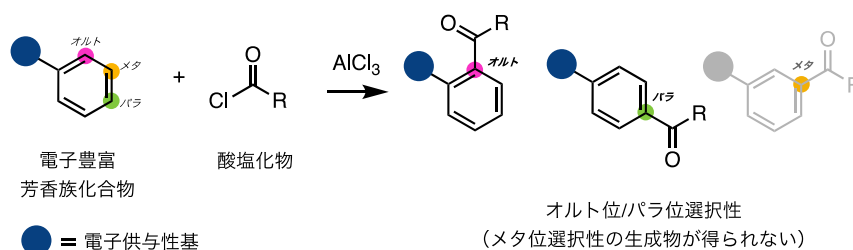
### 1. 背景

フリーデル・クラフツ反応は、1877年にシャルル・フリーデルとジェームス・クラフツにより発見され、有機化学の教科書にも掲載される、最も基本的な化学反応の一つです。具体的には、芳香族化合物のベンゼン

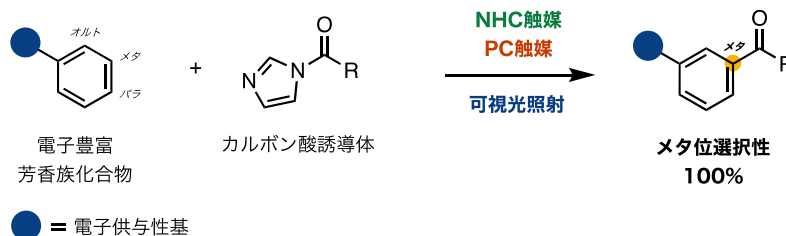
環上にアルキル基やアシル基のような有機基を導入する手法であり、医農薬や化学材料を組み上げる強力な化学反応として知られています（図 1 上）。ベンゼン環上に電子供与性基が置換した電子豊富な芳香族化合物を原料に用いた、フリーデル・クラフツ反応は、電子供与性基のオルト位とパラ位に、有機基が選択的に導入されます。この現象をオルト/パラ配向性と言います。言い換えれば、電子供与性基のメタ位に有機基は導入されません。

このような背景のもと、遷移金属触媒（※9）を用いて、電子供与性基の置換した電子豊富な芳香族化合物のメタ位に有機基を導入する化学反応の開発が精力的に行われています。しかし、これら遷移金属触媒を用いた反応は、ベンゼン環上に、複雑な置換基やかさ高い置換基を導入した芳香族化合物を原料に用いる必要がありました。つまり、反応に利用できる原料に制限があることで、つくりだすことのできる芳香族化合物のバリエーションが乏しいといえます。また、触媒として金属塩を必要としていることから、より環境への負荷の少ない化学反応が求められます。

### ■ フリーデル・クラフツ アシル化反応 ■



### ■ 本研究成果 ■



2つの有機触媒の協働作用により  
メタ位選択的アシル化反応を実現

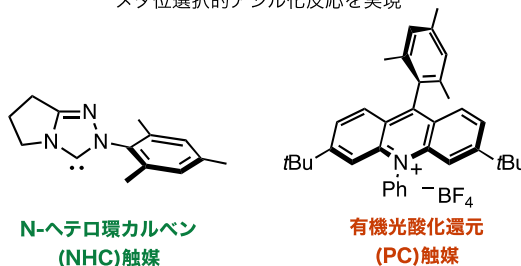


図 1. フリーデル・クラフツ反応と本研究成果の比較

## 2. 研究手法・成果

研究グループは、青色 LED 照射下、環境負荷の少ない有機触媒を2つ組み合わせて活用することで、カルボン酸誘導体を用いた電子供与性基の置換した電子豊富な芳香族化合物のメタ位選択的なアシル化反応の開

発に成功しました (図1下)。本研究の成功の鍵は、N-ヘテロ環カルベン触媒 (※10) と有機光酸化還元触媒 (※11) それぞれの触媒サイクルを協働的に機能させることで、望みのラジカル (※12) 反応を意図的に制御した点といえます (図2)。

有機光酸化還元触媒 (PC 触媒) が可視光を吸収して高エネルギー状態 (PC 触媒\*) に変化します。そして、この PC 触媒\* は、電子豊富な芳香族化合物から 1 電子を受け取り、カルボン酸誘導体と N-ヘテロ環カルベン触媒 (NHC 触媒) の反応から得られるアシル NHC 中間体に 1 電子を渡します。このアシル NHC 中間体は、1 電子を受け取った後、ケチルラジカル (※13) になります。一方、カルボン酸誘導体と NHC 触媒の反応において、カルボン酸誘導体から脱離したアゾリドアニオン (※14) が、1 電子を奪われた電子豊富な芳香族化合物由来のラジカルカチオン (※15) と反応し、アルキルラジカル (※16) を与えます。こうして、これら反応系中に発生した 2 種類の異なるラジカル、ケチルラジカルとアルキルラジカルが反応することで、電子供与性基の置換した電子豊富な芳香族化合物のメタ位にアシル基が導入されます。

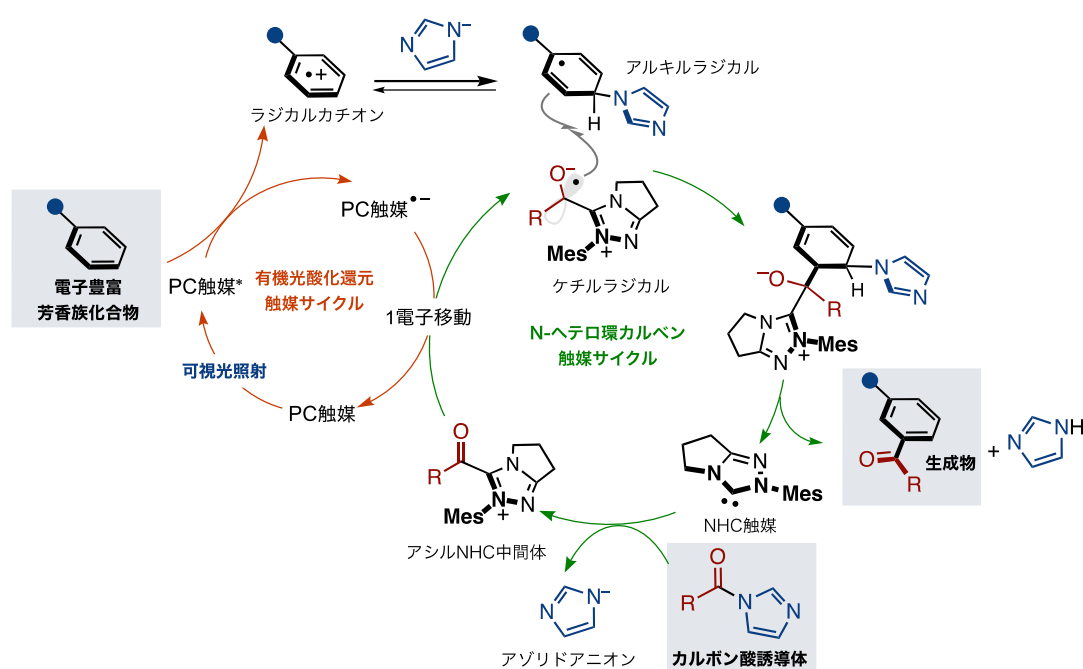


図2. 触媒サイクル

量子化学計算 (※17) を用いて、メタ位選択性の発現機構について明らかにしました。PC 触媒に 1 電子を奪われることで生成するラジカルカチオンの電荷密度を求めたところ、電子供与性基のパラ位 (4C) のカチオン性が高く、アゾリドイオンとの反応点になることがわかりました (図3左)。電子供与性基の付け根 (1C) の反応性も高いですが、反応点周りが立体的に混み合った環境のため、アゾリドイオンとは反応しません。また、アゾリドアニオンが、ラジカルカチオンと反応することで得られるアルキルラジカルのスピン密度を求めた結果、電子供与性基のメタ位にスピンの集積しており、ケチルラジカルとの反応点になることもわかりました (図3右)。また、全ての反応経路の量子化学計算により、N-ヘテロ環カルベン触媒と有機光酸化還元触媒それぞれの触媒サイクルが協働的に機能していることも明らかにしました。



図 3. 量子化学計算による機構研究

本手法は、1) 容易に入手可能で単純かつ電子豊富な芳香族化合物を利用できる、2) 穏和な反応条件で実施できるため、官能基許容性に優れてい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 60 種類以上の芳香族化合物をつくりだすことができました (図 4)。分子内に多数の官能基を有する複雑な医薬品や天然物のアシル化反応も実現しました。本反応では、完璧なメタ位選択性が発現し、オルト位やパラ位選択的性の生成物は全く得られませんでした。したがって、それら位置異性体を分離する煩雑な作業を必要としません。

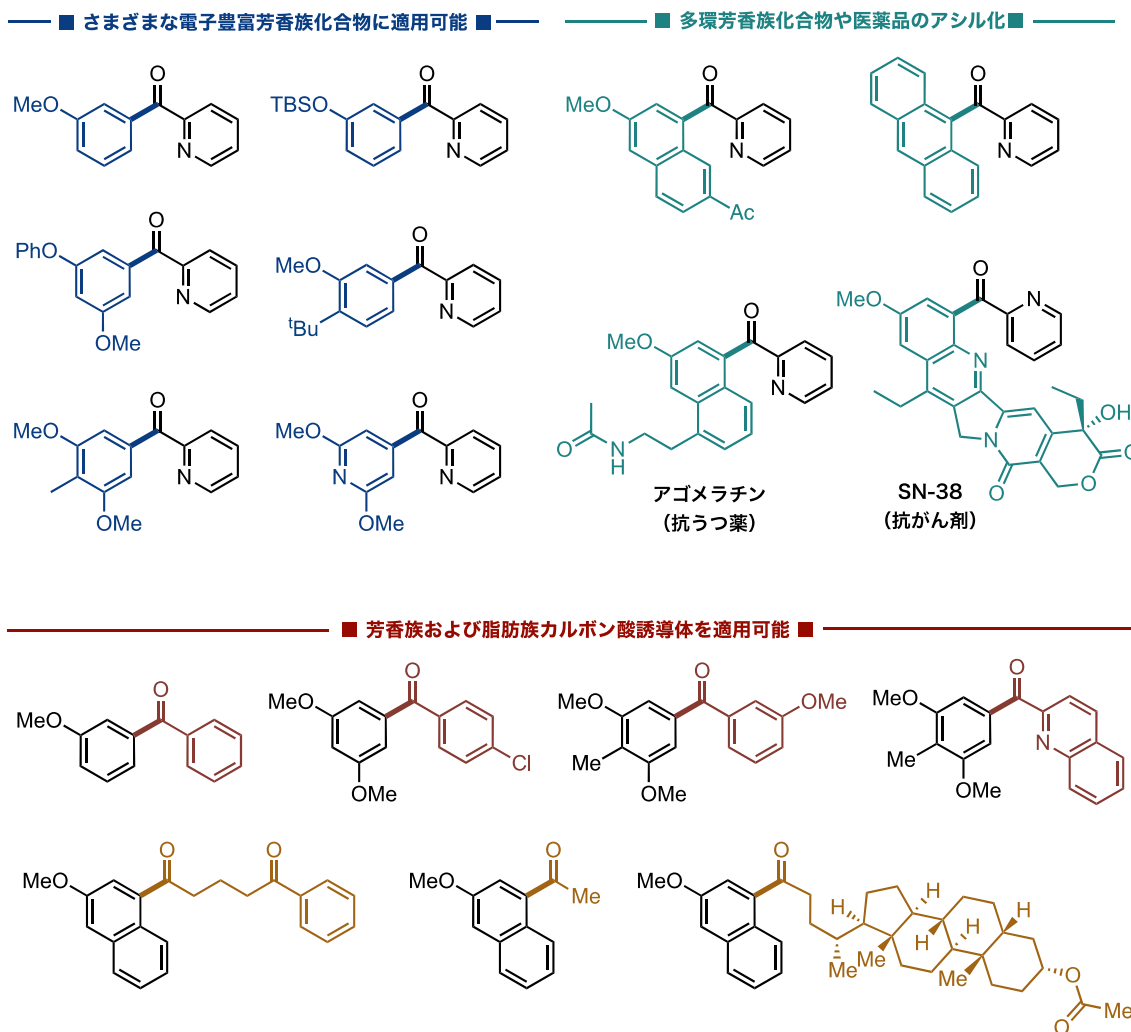


図 4. 基質適用範囲

### 3. 波及効果, 今後の予定

研究グループは、光照射下、環境負荷の少ない有機触媒を2つ組み合わせて用いることで、電子供与性基の置換した電子豊富な芳香族化合物のメタ位選択的なアシル化反応の開発に成功しました。これまで誰も到達できなかった、アンチ・フリーデル・クラフツ反応を開発したといえます。

本成果は、有機触媒を分子レベルで設計・操作することでラジカル反応を意図的に制御し、有機合成反応における新たな設計指針を打ち出したといえます。これまで到達困難であった芳香族化合物を迅速かつ高効率で供給することができ、医薬品や化学材料を組み上げる強力な有機合成技術になります。また、光エネルギーと希少価値の高い金属元素を含まない有機触媒を利用しているため、環境に優しい合成技術として持続可能な社会の実現に貢献することも期待されます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JSPS 科学研究費補助金「基盤研究 A (JP21H04681)」, 「学術変革領域研究 A 炭素資源変換を革新するグリーン触媒科学 (JP23H004912)」, 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 (JPMJPR19T2)」の支援を受けて実施されました。

#### <用語解説>

- ※1 **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。
- ※2 **芳香族化合物** ベンゼン環を含む有機化合物。
- ※3 **メタ位** ベンゼン環上における、注目する置換基に対して隣の隣の位置 (1位と3位の関係)。
- ※4 **アシル化反応** 有機化合物に、カルボン酸から水酸基を取り除いた構造であるアシル基を導入する反応。
- ※5 **アルキル基** アルカンから水素原子を1個除いた炭化水素基の総称。
- ※6 **電子供与性基** 結合している原子側に電子を与えやすい置換基。
- ※7 **オルト位** ベンゼン環上における、注目する置換基に対して隣の位置 (1位と2位の関係)。
- ※8 **パラ位** ベンゼン環上における、注目する置換基に対して反対側の位置 (1位と4位の関係)。
- ※9 **遷移金属触媒** 遷移金属と複数の原子団で構成される分子性触媒。
- ※10 **N-ヘテロ環カルベン触媒** 炭素周りに電子が6つしかない化学種 (カルベン) のうち、炭素原子の隣接位に窒素原子を持つ環状分子。
- ※11 **有機光酸化還元触媒** 光を吸収して、他の分子との間で一電子酸化および一電子還元を引き起こす有機触媒のことを指す。
- ※12 **ラジカル** 原子上に不対電子を有する化学種。
- ※13 **ケチルラジカル** ケトンが1電子を受け取って生成する、負電荷を有するラジカル種。
- ※14 **アゾリドアニオン** 窒素を一つ以上含む五員環複素環化合物の負電荷を持つ化学種。
- ※15 **ラジカルカチオン** 正電荷を有するラジカル種。
- ※16 **アルキルラジカル** 炭素上に不対電子を有するアルキル種。
- ※17 **量子化学計算** 量子力学に基づいて原子や分子の構造から電子状態を計算し、化学反応や物性を明らかにする手法。

### <研究者のコメント>

青色 LED 照射下, 2つの触媒が織りなすことで, これまでにないメタ位変換専門のラジカル中間体を形成する点がポイントです。原料は入手容易でそのまま使える上, 精製も簡単なのでとてもエコな反応です。これまでの常識を打ち破る, つまり教科書を書き換えるような発見をすることが研究の真骨頂です。これまで数多くの刺激的な論文に出会ってきましたが, 今回の発見も見つかった当時の興奮は忘れられません。まだまだ研究者の卵の卵ですが, 続報にもご期待ください。(金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科 博士前期課程 2 年後藤大和)

### <論文タイトルと著者>

タイトル: N-heterocyclic carbene- and organic photoredox-catalysed *meta*-selective acylation of electron-rich arenes

(N-ヘテロ環カルベンと有機光酸化還元触媒を用いた電子豊富芳香族化合物のメタ位選択的アシル化反応)

著者: Yamato Goto, Masaki Sano, Yuto Sumida, Hirohisa Ohmiya

(後藤大和, 佐野仁紀, 隅田有人, 大宮寛久)

掲載誌: *Nature Synthesis* DOI: 10.1038/s44160-023-00378-4

URL: <https://www.nature.com/articles/s44160-023-00378-4>