



2016年10月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学

安価で豊富な鉄を触媒とした芳香族化合物の高選択的変換法の開発に成功 —サステイナブル有機合成手法の新展開—

慶應義塾大学理工学部化学科の垣内史敏教授の研究グループは、安価で豊富に存在する鉄を原料にした錯体触媒を使い、様々な芳香族化合物の炭素－水素結合を利用した直截的高選択的官能基導入法（※1）の開発に成功しました。炭素－水素結合を利用した触媒的官能基化反応の開発は、持続可能な社会を目指した有機合成手法として注目されており、現在世界的に最も研究が行われている分野です。これら反応には、高価な貴金属元素やレアメタルを触媒に用いる場合がほとんどであり、より有用性が高い触媒反応として利用するためには、安価で豊富に存在する鉄を触媒として利用した合成手法の開発が急務となっています。本研究では、鉄ホスフィン錯体（※2）を触媒に用いると、既知の反応系では達成できなかったビニルエーテル（※3）を直鎖状に芳香環へ導入することが可能になりました。高価な金属を触媒として用いた炭素－水素結合の官能基化に関する研究が20年以上にわたり行われていますが、この分野の方向性を変えることが期待されます。

本研究成果は、2017年10月17日（現地時間）に『Journal of the American Chemical Society (JACS)』で公開されました。

1. 研究のポイント

- ・今回開発に成功した炭素－水素結合のアルケンへの付加反応では鉄を触媒に用いることができ、比較的温和な条件下で効率的に進行させることが可能になった。
- ・これまで貴金属やレアメタルを触媒に用いて開発されている炭素－水素結合を利用する反応が、安価で豊富な鉄を触媒に用いて達成出来ることが期待される。
- ・鉄は生体にも含まれている金属であり、毒性が極めて低いことから、様々な反応に利用させることも期待される。

2. 研究背景

1993年12月に大阪大学大学院工学研究科の村井、垣内らの研究グループが、ルテニウム触媒を用いて世界に先駆けて開発した芳香族化合物中の炭素－水素結合の効率的なアルケンへの付加反応に関する研究に端を発し、炭素－水素結合の触媒的官能基化反応の開発に関する研究が世界的に活発になされています。欧米や韓国では国家プロジェクトとして大規模な特別研究施設や研究組織が作られ、実用的かつ将来にわたって利用できる合成手法としての確立を目指した研究が広く行われています。有機合成化学分野でのトピックスとして新聞等のメディアに取り上げられるなど、広く注目を集めている研究分野です。複雑な工程を経ることなく、様々な官能基を炭素－水素結合を利用して導入することから、これまでの有機合成の方法論が大きく変わりつつあります。このような有用な合成手法である炭素－水素結合の触媒的官能基化反応ですが、解決すべき課題の一つとして「貴金属やレアメ

タルを触媒に用いない合成手法の開発」があり、この課題の解決に向けた研究が世界中で行われています。日本では「元素戦略プロジェクト」という国家プロジェクトとして研究が行われており、類似の国家研究プロジェクトが欧米でも行われています。

3. 研究内容・成果

垣内らの研究グループは安価で安全な鉄を触媒に用いて選択的に芳香族化合物の炭素－水素を直接アルケンに付加させることにより、芳香環上へアルキル基を効率的に導入する反応の開発に成功しました。この反応の特長は、鉄触媒が利用できることに加えて、利用できるアルケンの種類が既知の炭素－水素結合のアルキル化反応の中で最も多く、適用範囲が広いことも重要な点です。

安価で豊富な鉄を触媒に用いることが可能になったことは、炭素－水素結合を利用する反応により将来的に入手困難になる貴金属やレアメタルの使用が不要になることが期待されます。また、炭素－水素結合をあたかも好反応性の官能基のように利用することができることから、短工程で様々な化合物へ変換することが可能になります。このように、有機合成化学分野で重要視されている元素戦略に立脚した有機合成法と、炭素－水素結合の直截官能基化を利用する環境低負荷型有機合成法の両方のニーズを満たすことができる画期的な合成手法です。

反応系は単離可能な鉄錯体だけを触媒に用いており、高反応性の添加剤による活性化が不必要であるため、有機合成化学において有用な化合物群である芳香族ケトン为原料として用いることができます。鉄触媒により芳香環上の特定の位置の炭素－水素結合が選択的に切断され、その切断位置でアルケンと反応して直鎖型にアルキル基が導入された化合物が選択的かつ高収率で得られます。生成物のカルボニル基(※4)を利用して多様な化合物へ変換することも可能になります。適用できるアルケンの種類は豊富で、従来の反応では高温が必要とされる1-ヘキセンなどの単純末端アルケンとの反応も、温和な条件下で効率的に進行します。さらに、これまで適用が困難であるとされていたビニルエーテルを用いることも可能であり、エーテル結合部位をもつ直鎖状アルキル基の導入が可能になりました。今後当該研究の方向性を大きく変化させる可能性を含んでいます。

4. 今後の展開

化合物として単離できる鉄錯体でも炭素－水素結合を切断し、その位置でアルケンと高選択的に反応させることができることが明らかになったことから、これまでの研究でルテニウムやパラジウム、白金、ロジウム、イリジウム錯体を触媒に用いて開発されてきた触媒反応が安価で豊富な鉄を触媒に用いて達成することが出来るようになることが期待されます。貴金属やレアメタルを触媒に用いた炭素－水素結合を触媒的有機合成手法として利用した医薬品の合成や有機電子材料合成への利用も行われるようになっていますが、目的物質を大スケールで合成する場合には利用する触媒のコストが高くなるため、利用することが難しいのが現実です。また、これまでの手法では医薬品合成の途中段階で炭素－水素結合の触媒的官能基化を用いた場合に、製品中にppbオーダーの濃度でこれらの重金属が混入する可能性があり、実用的に利用するためには高いハードルがありますが、鉄は生体にも含まれている金属であり毒性が極めて低いことから、鉄触媒を用いた炭素－水素結合の官能基化反応が様々な反応に利用させることが期待されます。

<参考文献>

垣内らがルテニウム錯体を触媒に用いて世界に先駆けて炭素－水素結合のアルケンへの効率的な付加反応を報告した論文： Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.

<原論文情報>

“Iron-catalyzed Regioselective Anti-Markovnikov Addition of C–H Bonds in Aromatic Ketones to Alkenes”,
Naoki Kimura, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi, *Journal of the American Chemical Society*
doi: 10.1021/jacs.7b08385

<用語説明>

※1) 直截的高選択的官能基導入法:

化合物中にハロゲンなどの高反応性官能基を導入してそれらを使った分子変換を行うのではなく、通常官能基として機能しない不活性な炭素–水素結合を利用することにより、合成反応の工程を大幅に削減できる官能基導入方法。

※2) 鉄ホスフィン錯体:

鉄上に有機リン化合物を結合させた化合物で、有機溶媒への高い溶解性をもつ。触媒反応を単離した化合物を用いて均一系で行うことができるため、高効率で反応を進行させることが可能になる。

※3) ビニルエーテル:

酸素原子にビニル基(アルケン部分)をもつエーテル。アルケン部分の反応性が高くなっているため、炭素–水素結合の付加反応への利用は極めて限定的であったアルケンの一つ。

※4) カルボニル基:

炭素と酸素間が二重結合で結合している官能基。炭素で様々な反応剤と反応することが可能であり、様々な官能基へ変換ができるため有機合成化学において有用な化合物群の一つである。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 化学科 教授 垣内 史敏 (かきうち ふみとし)

TEL : 045-566-1591 FAX : 045-566-1591 E-mail : kakiuchi@chem.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

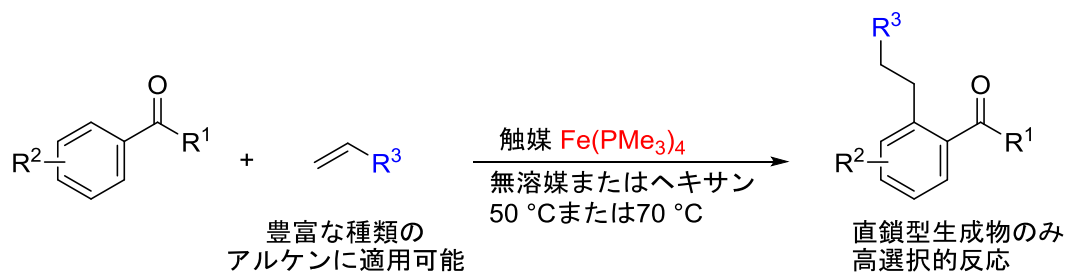
慶應義塾広報室 (竹内)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

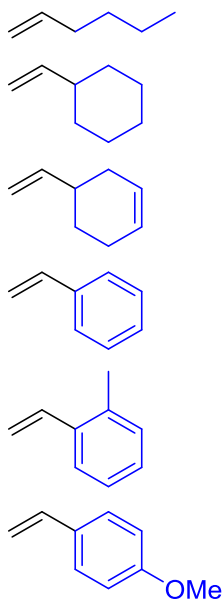
Email : m-koho@adst.keio.ac.jp <http://www.keio.ac.jp/>

<参考図>

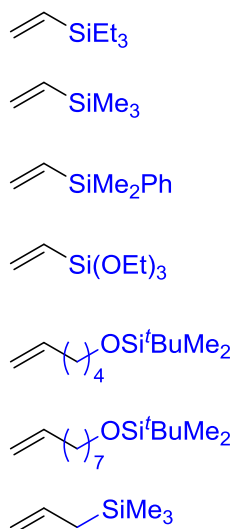
説明： 芳香族ケトン中の芳香族炭素-水素結合を切断して、その位置でアルケンと反応することにより芳香環上に直鎖状にケイ素や酸素、窒素をもつアルキル基を効率的に導入可能。反応には多くの場合有機溶媒を用いる必要がないため化学廃棄物の生成を抑制できる。また、反応温度も 50~70℃と温和な条件でも進行する。



脂肪族・芳香族
アルケン
の例



ケイ素を含む
アルケン
の例



ビニルエーテルと
エナミン
の例

