

不活性結合メタセシス反応の開発

研究代表者 山口 潤一郎
(先進理工学部 応用化学科 教授)

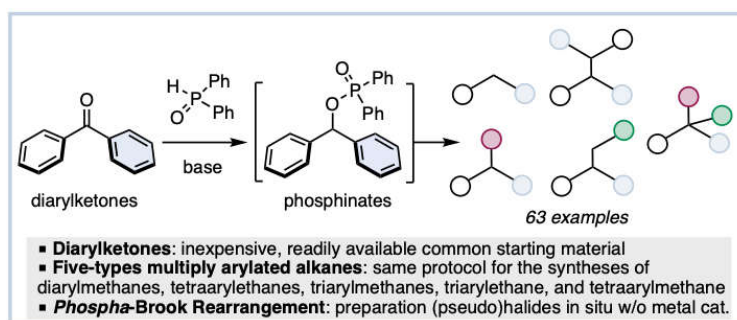
1. 研究課題

二つの有機分子がもつ異なる官能基の交換反応が進行すれば、高い原子効率で一挙に二分子の変換が可能となり、無駄のない効率的な分子の構造修飾ができる。このような官能基交換反応は古くから盛んに研究が行われてきたが、二種類の単結合を切断し官能基を交換する反応はほとんど知られていなかった。これを実現するためには、二種類の結合を切断可能な触媒の設計/選択が必要である。本研究では、2種類の不活性結合を効率的に活性化し、交換しうる触媒の開発を目的とする。

2. 主な研究成果

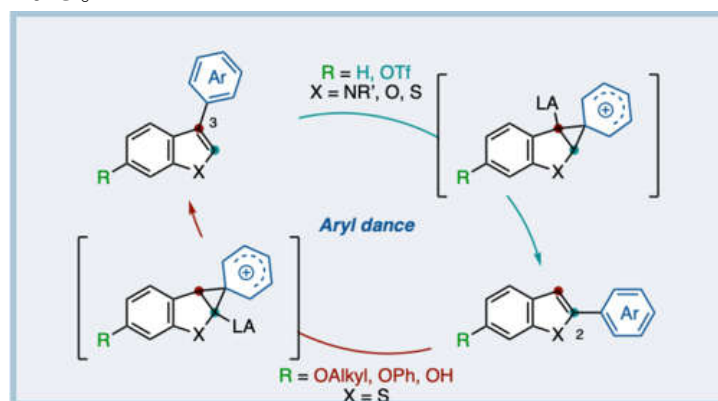
2.1. ジアリールケトンの触媒的脱酸素型変換反応によるマルチアリアルアルカンの合成

マルチアリアルアルカンは、医薬品、天然物、有機材料などに広くみられる有機化合物群である。最近、マルチアリアルアルカンの合成法として入手容易な化合物からの効率的な合成法が多数報告されているが、同じ出発原料から様々なマルチアリアルアルカンを合成した例はない。一方、近年、芳香族カルボニル化合物の脱酸素型変換反応が注目されており、我々も最近パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱酸素型 C-P 結合形成反応の開発に成功した。芳香族エステルにジフェニルホスフィンオキシドを作用させると、phospha-Brook 転位を経由してベンジルホスフィンオキシドが得られる。本反応の知見から、芳香族カルボン酸から容易に誘導できるジアリールケトンにおいても同様な脱酸素型変換反応が進行すると考えた^[3]。パラジウム触媒存在下、芳香族エステルおよびカルボン酸とアリアルボロン酸からベンゾフェノン誘導体を合成した後、添加剤としてジフェニルホスフィンオキシドと還元剤を用いワンポットで加熱撹拌した。その結果、所望のジアリールメタン（ベンジル化体）を与えた。また、反応条件を精査すると、その二量体であるテトラアリアルエタンを選択的に与えた。さらに反応条件と用いる反応剤を変更すると、ジアリールケトンからマルチアリアルアルカン(トリアリアルメタン・トリアリアルエタン・テトラアリアルメタン)を自在に合成することに成功した(計 63 種類)



2.2. アリールヘテロールのアリールダンス反応の開発

芳香環上の置換基の結合位置を移動させる芳香族置換基移動反応はあまり知られていない。最近、当研究室では Pd/dcyp_t 触媒を用いた芳香族エステル₂の芳香環上エステル移動反応(エステルダンス)を開発した^[1]。多様な芳香族アリールエステルに対して、芳香環上におけるエステル部位の 1,2-移動が進行し、対応する構造異性体が得られる。一方、芳香環上でアリール基を移動させるアリール転位反応(アリールダンス)がある。アリール転位反応は医薬品や有機材料などの有用化合物に頻出する重要骨格であるビアリール化合物の自在な合成を可能にするが、未だ報告例が少ない。そこで本研究では、アリールダンスのより広範な官能基・化合物への適用を目指した。その結果、ルイス酸を用いることでアリールヘテロールのアリールダンスを開発することに成功した。β 位にアリール基をもつヘテロールに塩化アルミニウムを作用させることでアリール基の 1,2-転位が進行し、α-アリールヘテロールを与える。ベンゾチオフェンやチオフェン、インドールなど様々な芳香族複素環化合物に適用できる。また、本反応はヘテロール上に適切な置換基を導入することで、α 位から β 位へのアリールダンス反応も可能にした。本手法を用いることで、アリールヘテロールの自在な骨格の変換が可能になる。



2.3. その他関連反応の開発

その他結合活性化に関連する反応をいくつか開発した。芳香族ブロモアレーンの 1,4 官能基化、アゾール類の C-H アリール化による α-シヌクレイン凝集促進剤の創製、新規 NHC 触媒を用いたニトロ基活性化反応、光レドックス触媒によるアルキルクロリドの水素化、ハウ素か反応などである。

3. 共同研究者

武藤 慶 (高等研究所准教授)
太田英介 (先進理工学部・応用化学科・講師)
加藤健太 (理工総研・研究員講師)

4. 研究業績

4.1 学術論文

Pd-Catalyzed 1,4-Carboamination of Bicyclic Bromoarenes with Diazo Compounds and Amines, Wu, Q.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4129–4134.

Identification of α-Synuclein Proaggregator: Rapid Synthesis and Streamlining RT-QuIC

Assays in Parkinson's Disease, Takada, F.; Kasahara, T.; Otake, K.; Maru, T.; Miwa, M.; Muto, K.; Sasaki, M.; Hirozane, Y.; Yoshikawa, M.; and Yamaguchi, J.

ACS Med. Chem. Lett. **2022**, *13*, 1421-1426.

Unified Synthesis of Multiply Arylated Alkanes by Catalytic Deoxygenative Transformation of Diarylketones, Kurosawa, M. B.; Kato, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.

Chem. Sci. **2022**, *13*, 10743-10751.

Synthesis and Properties of Pyridine-Fused Triazolylidene-Palladium: Catalyst for Cross-Coupling Using Chloroarenes and Nitroarenes, Iizumi, K.; Nakayama, K. P.; Kato, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11909-11918.

Structure-Function Study of a Novel Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase C in Arabidopsis, Saito, A. N.; Maeda, A. E.; Takahara, T. T.; Matsuo, H.; Nishina, M.; Ono, A.; Shiratake, K.; Notaguchi, M.; Yanai, T.; Kinoshita, T.; Ota, E.; Fujimoto, K. J.; Yamaguchi, J.; Nakamichi, N. *Plant Cell Physiol* **2022**, *63*, 1720-1728.

Aryl Dance Reaction of Arybenzoheteroles, Nakahara, H.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8083-8087.

Chlorine Atom Transfer of Unactivated Alkyl Chlorides Enabled by Zirconocene and Photoredox Catalysis, Okita, T.; Aida, K.; Tanaka, K.; Ota, E.; Yamaguchi, J.

Precis. Chem. **2023**, *1*, 112-118.

4.2 総説・著書

Ring-opening Fluorination of Carbo/Heterocycles and Aromatics: Construction of Complex and Diverse Fluorine-containing Molecules. Komatsuda, M.; Yamaguchi, J.

Chem. Rec. **2023**, e20220028.

4.3 招待講演

芳香族カルボニル化合物変換の定番ではないレシピ、山口地区化学講演会 2022年6月14日

芳香族カルボニル化合物変換の定番ではないレシピ、学習院大学講演会 2022年12月9日

4.4 受賞・表彰 該当なし

4.5 学会および社会的活動

有機合成化学協会事業委員

有機合成化学協会「AIと有機合成」部会 幹事

日本化学会講演小委員会委員

5. 研究活動の課題と展望

今年度は関連するテーマは順調に進んだが、直接的にメタセシス反応の開発に至らなかった。引き続き、2種類の不活性結合を効率的に活性化し、交換しうる触媒の開発と探索を継続する。