

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

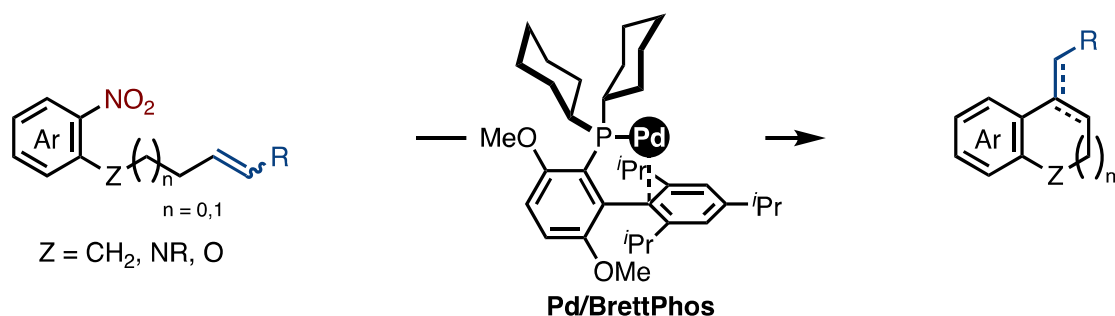
二つの有機分子がもつ異なる官能基の交換反応が進行すれば、高い原子効率で一挙に二分子の変換が可能となり、無駄のない効率的な分子の構造修飾ができる。このような官能基交換反応は古くから盛んに研究が行われてきたが、二種類の単結合を切断し官能基を交換する反応はほとんど知られていなかった。これを実現するためには、二種類の結合を切断可能な触媒の設計/選択が必要である。本研究では、2種類の不活性結合を効率的に活性化し、交換しうる触媒の開発を目的とする。

2. 主な研究成果

2.1. パラジウム触媒による分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応

遷移金属触媒を用いたハロアレーンとアルケンの溝呂木-Heck 反応は強力な炭素-炭素結合形成反応の一つとして知られる。特に分子内溝呂木-Heck 反応は脂環式分子の強力な合成法として天然物や医薬品合成に用いられてきた。

一方で、中尾らの報告を皮切りに、パラジウム/BrettPhos 触媒による芳香族ニトロ化合物の脱ニトロ型カップリングが最近多く報告されている。当研究グループでもこの触媒を用いた脱ニトロ型分子内 C-H アリール化および分子間溝呂木-Heck 反応を報告している。今回、我々は同触媒を用いて、アルケニル鎖をもつ芳香族ニトロ化合物の分子内溝呂木-Heck 反応が進行することを見いだした。ニトロ基の高い電子求引性を活用し、2-ハロニトロアレーンに対する芳香族求核置換 (S_NAr) 反応によるアルケニル鎖の導入、続く本脱ニトロ型反応により迅速にベンゾ縮環骨格を構築できた。

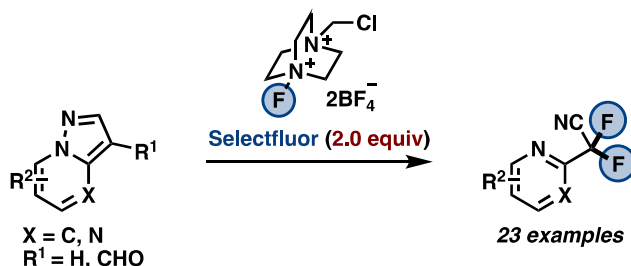


2.2. ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応の開発

含フッ素化合物は一般的に高い代謝安定性や脂溶性を有するため、医薬品開発において積極的にフッ素原子の導入が検討される。中でもジフルオロメチレン基はエーテルやチオールなどの生物学的等価体として注目されている。ジフルオロメチレン基の導入法としては、DAST などの

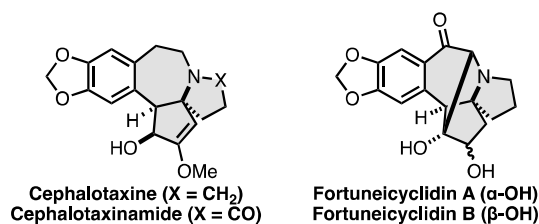
求核的フッ素化剤を用いたカルボニル化合物の脱酸素的フッ素化反応が主流である²⁾。一方、求電子的フッ素化剤をフッ素源としたジフルオロ化反応の多くは基質が 1,3-ジカルボニル化合物などに限られる。

我々は最近、ピラゾロ[1,5-*a*]アジン類、イソオキサゾール類の芳香環開環型フッ素化反応の開発に成功した。本反応で用いた求電子的フッ素化剤である Selectfluor® を 1 当量から 2 当量に変更することで、C3 位が無置換または C3 位にホルミル基をもつピラゾロアジン類で開環型ジフルオロ化が進行することを見いだした。本反応はヘテロ芳香族環の骨格変換を伴う新形式のジフルオロ化反応である。



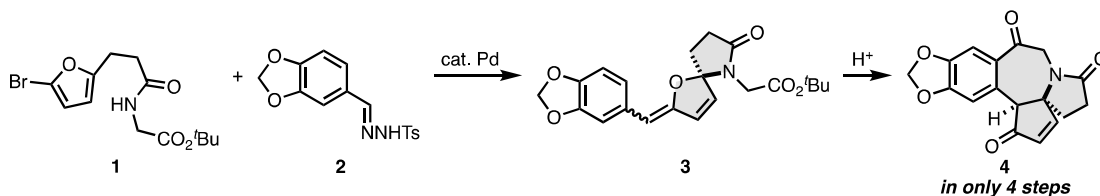
2.3. 脱芳香族のアザスピロ環化による cephalotaxine 類の合成研究

Cephalotaxine 類は、高い抗白血病作用を示すアルカロイドである。1963 年に植物イヌガヤから単離されて以降、現在までに酸化度の高い cephalotaxinamide や高度な縮環様式を有する fortuneicyclidin 類など多様な cephalotaxine 類縁体が知られる¹⁾。これらの cephalotaxine 類は、



共通する骨格として構築困難な[4.4]アザスピロ環とベンザゼピンの縮環構造をもつ。

一方、当研究室では最近パラジウム触媒存在下、ブロモアレーンと *N*-トシルヒドラゾンとを反応させると、脱芳香族的にアザスピロ環を構築できることを見いだした²⁾。本手法を駆使すれば、容易に調製可能なブロモフランと *N*-トシルヒドラゾンから cephalotaxine 類がもつ炭素骨格を短工程で構築できると考えた。実際に、市販化合物から二工程で合成したブロモフラン **1** とピペロナールから誘導した *N*-トシルヒドラゾン **2** からアザスピロ環化合物 **3** を得ることに成功した。得られた **3** を酸性条件で反応させたところ、転位反応とカルボン酸形成、分子内 Friedel–Crafts 反応が一挙に進行し、cephalotaxine 類がもつ炭素骨格をわずか四工程で構築できた。



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)
 中道 範人 (名古屋大学大学院生命農学研究科 教授)

4. 研究業績

4.1 学術論文

Pd-Catalyzed Denitriative Intramolecular Mizoroki-Heck Reaction, Asahara, K. K.; Muto, K. Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2023**, 52, 299-302.

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.

Chloroacetyl boronate N-tosylhydrazone as a versatile synthetic building block, Miyazaki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Commun* **2023**, 59, 7419-7422.

Concise synthesis of (±)-fortuneicyclidins and (±)-cephalotine B enabled by Pd-catalyzed dearomative spirocyclization, Uwabe, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Eur. J.* **2023**, e202302769

A small molecule modulator affecting clock-associated PSEUDO-RESPONSE REGULATOR 7 amount, Uehara, T. N.; Takao, S.; Matsuo, H.; Saito, A.N.; Ota, E.; Ono, A.; Itami, K.; Kinoshita, T.; Yamashino, T.; Yamaguchi, J.; Nakamichi, N. *Plant Cell Physiol.* **2023**, e202302769

4.2 総説・著書

Repurposing carboxylic acids and alcohols/amines to create α-hydroxy/amino ketones, Ishihara, Y.; Yamaguchi, J. *Chem* **2023**, 9, 1630-1632.

Development of Plant Circadian Clock Modulators, Saito, A. N.; Ota, E.; Nakamichi, N.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn* **2023**, 81, 718

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

「開環型フッ素化反応と脱フッ素化反応」 京都大学講演会、京都大学、10月30日

「有機合成化学の新潮流をつくる」 京都大学集中講義、京都大学、10月30日

Unconventional Recipes for Aromatic Carbonyls Transformations」 北京大学講演会、北京大学、10月23日

「Breaking C-F Bonds: Novel Strategies Using Polar and Radical Reactions」 ICOS-23、上海、10月13日

「Unconventional Recipes for Aromatic Carbonyls Transformations」 西安交通大学講演会、西安交通大学、10月13日

「有機合成化学の新潮流をつくる」 先進研究講演会、早稲田大学、6月17日

「開環型フッ素化反応と脱フッ素化反応」 大阪大学講演会、大阪大学、6月2日

「先端有機合成化学の事始め」 大阪大学「環境化学特別講義 1」「分子創成化学特別講義 1、物質機能化学特別講義 1」 (集中講義)、大阪大学、6月1、2日

「Breaking C-F Bonds: Novel Strategies Using Polar and Radical Reactions」 7th Gratama Workshop 2023、長崎、5月11日

「開環型フッ素化反応と脱フッ素化反応」日本フッ素化学会第 10 回産学連携部会、お茶の水大学 4 月 21 日

「応用化学科の現状と分子レベルのものづくり研究」早稲田応用化学会中部支部 第 19 回交流講演会、名古屋、4 月 8 日

4.4 受賞・表彰

WASEDA e-Teaching Award (Good Practice Award)

PCP Best Paper award

Mukaiyama Award

化学コミュニケーション賞 2023

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

日本化学会ジャーナル強化委員

Pacificchem2025 実行委員（部門責任者）

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。