

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)

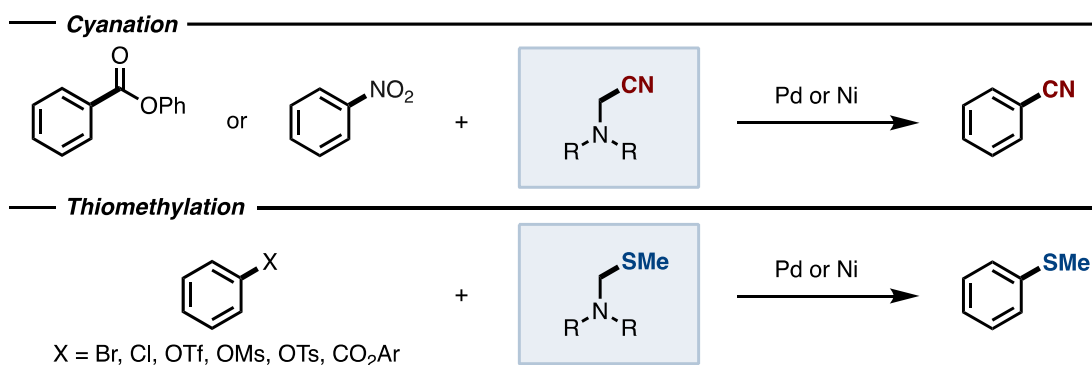
1. 研究課題

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. 有機シアノ化剤を用いた不活性結合のシアノ化反応および新奇チオメチル化剤の開発
芳香族ニトリルは医薬品や有機電子材料分子に頻出する重要化合物群である。その合成法として、金属シアノ化剤を用いたハロアレーンの触媒的シアノ化反応が知られる。しかし、金属シアノ化剤の使用による有毒なシアン化水素を発生する危険性と、ハロアレーンを用いるため含ハロゲン化学廃棄物を排出することが課題であった。この2つの課題は、当研究室で以前報告した、ニッケル触媒によるアミノアセトニトリルを用いたアレノール誘導体のシアノ化反応により解決されたが、その一例のみであった。今回、我々はニッケルまたはパラジウム触媒存在下、同様の有機シアノ化剤を用いることで、アレノール誘導体に加え、芳香族エステルと芳香族ニトロ化合物でもシアノ化反応が進行することを見いだした。

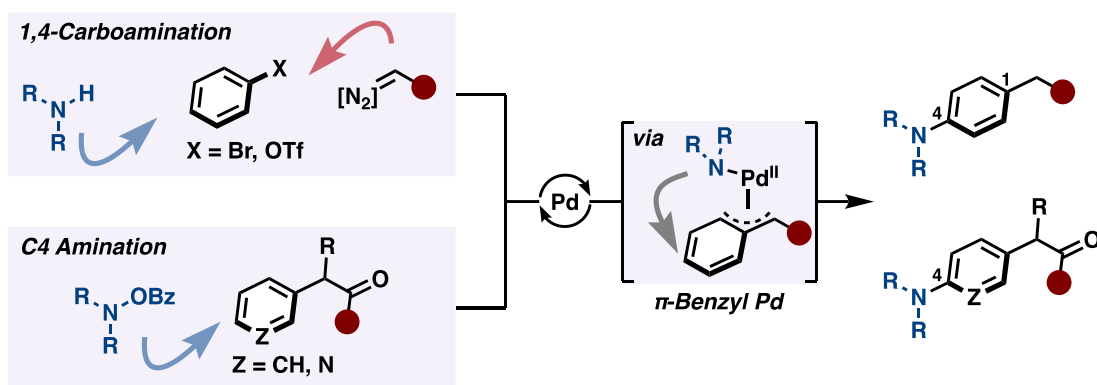
一方で、有機シアノ化剤のシアノ基をチオメチル基に変更したスルフィドを合成し、パラジウム触媒およびニッケル触媒による多様なハロアレーン、アリールスルホナートのチオメチル化反応の新奇チオメチル化剤として利用することにも成功した。



2.2. パラジウム触媒による芳香族化合物の C4 位選択的アミノ化の開発

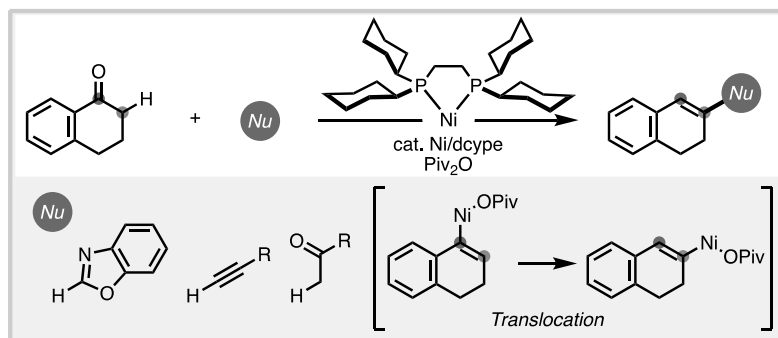
芳香族アミンは機能の宝庫であり、その効率的な合成法が盛んに開発されてきた。特に芳香族分子のパラ位アミノ化は極性、溶解性、電子的性質に大きく影響するため、医薬品や電子材料分子など新規機能性物質の創出に直結する。通常、芳香族分子のパラ位アミノ化には、位置選択的なハロゲン化やボリル化の後にアミノ化する段階的な手法が採用され、多工程を要する。パラ位 C-H 結合の直接アミノ化も数例知られるが、強酸性条件が必要、芳香環のピラゾール化など特殊なアミノ基導入に留まるなど、発展途上である。

今回、我々はパラジウム触媒存在下、ブロモアレーン、ジアゾ化合物とアミンとの 1,4-カルボアミノ化の開発に成功した。反応中で生じる π -ベンジルパラジウム中間体が芳香環上 C4 位で C-N 結合形成することが本反応の鍵である。また、アミノ化剤にヒドロキシルアミン誘導体を用いると、ベンジルカルボニル化合物を C4 位選択的にアミノ化できることもわかった。



2.3. ニッケル触媒による環状アルケニルピバレートのシネ置換反応の開発

シネ置換を利用した環状アルケン官能基化は、合成困難な置換アルケンを経由して容易に合成できる有用な手法である。しかし、それらの多くは高価なパラジウムを触媒に用いる、導入可能な置換基がアリール基やカルバモイル基に限られるなどの課題があった^[1b, c]。今回、我々はニッケル/dcype 触媒存在下、1-テトラロンから調製したアルケニルピバレートを求核剤と反応させるとシネ置換型のカップリング反応が進行し、C2 位が置換された環状アルケンが得られることを見いだした^[2]。無水ピバール酸存在下 1-テトラロンを反応させると、系中でのエノラート形成を経て本反応が進行することも見いだした。求核剤には、ベンゾオキサゾールや末端アルキン、アルキルケトンが適用でき、シネ置換体を位置選択的に合成できた。種々の機構解明実験から、本反応が前例のないニッケルピバレートのアルケン上での 1,2-位置移動を経て進行することを明らかにした。



3. 共同研究者

武藤 慶 (高等研究所准教授・現在名古屋 ITBM 特任准教授)

太田英介 (高等研究所准教授)

加藤健太 (理工総研・研究員講師・現在化学会社勤務)

4. 研究業績

4.1 学術論文

Regioselective Ring Opening of Oxetanes Enabled by Zirconocene and Photoredox Catalysis Aida, K.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *Synlett*, **2024**, *35*, 451–454.

Pd-Catalyzed Cyclization/1,4-Difunctionalization of Bromoarenes with Diazo Compounds Leading to Bicyclic Skeletons Kato, H.; Fukuhara, Y.; Miyazaki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202300548.

Palladium-Catalyzed Denitrative Synthesis of Aryl Nitriles from Nitroarenes and Organocyanides Iizumi, K.; Tanaka, H.; Muto K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3977–3981.

Ring-opening Difluorination of Pyrazoloazines. Ohki, H.; Komatsuda, M.; Kondo Jr., H.; Yamaguchi, J. *Tetrahedron*. **2024**, *159*, 134020.

Deoxygenative Hetero- and Carbofunctionalizations of Diarylketones Sakihara, M. Kurosawa, M. B.; Watanabe, M.; Shimoyama, S.; Yamaguchi, J. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 8157–8167.

Harnessing Zirconocene (III) for Photoinduced Carbon Radical Generation Ota, E.; Aida, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2024**, *53*, upae095.

Divergent Transformations of Aromatic Esters: Decarbonylative Coupling, Ester Dance, Aryl Exchange, and Deoxygenative Coupling

Kubo, M.; Yamaguchi, J. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 1747–1760.

Cine-Substitution of Enolates: Enolate Dance/Coupling of Cycloalkenyl Pivalates by Nickel Catalysis Moriya, E.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *ACS. Catal.* **2024**, *14*, 10412–10417.

Deoxygenative Functionalizations of Aromatic Dicarboxyls and Aldehydes. Sakihara, M.; Shimoyama, S.; Kurosawa, M. B. Yamaguchi, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, *97*, uoae078.

Versatile Deacylative Cross-coupling of Aromatic Ketones. Nakahara, H.; Isshiki, R.; Kubo, M.; Iizumi, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem.* **2024**, *12*, 2916–2930.

2H-Thiazolo[4,5-d][1,2,3]triazole: Synthesis, Functionalization, and Application in Scaffold-Hopping Miyazaki, R.; Takada, F.; Kikuchi, T.; Oguro, Y.; Kamata, M.; Yukawa, T.; Kato, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 15835–15840.

Pd-Catalyzed Dearomative Functionalizations of Benzyl and Aryl Electrophiles

Kato, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2024**, *82*, 965–978.

Selective CN Bond Cleavage in Unstrained Pyrrolidines Enabled by Lewis Acid and Photoredox Catalysis Aida, K.; Hirao, M.; Saitoh, T.; Yamamoto, T.; Einaga, Y.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 30698–30707.

Catalytic Reductive Homocoupling of Benzyl Chlorides Enabled by Zirconocene and Photoredox Catalysis

Tajima, R.; Tanaka, K.; Aida, K.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *Precis. Chem.* **2025**, 4, 43-50.

4.2 総説・著書

該当なし

4.3. 招待講演

「芳香族ケトンの脱アシル化・脱酸素化・芳香環交換反応」

千葉大学薬学研究院 中分子化学特論特別講義、千葉 2024 年 7 月 17 日「分子レベルのもののづくり研究」

早稲田実業高校模擬講義 2024 年 7 月 12 日「Deacylation, Deoxygenation, and Aromatic Ring Exchange Reactions of Aromatic Ketones」

OM&CAT-6, Tianjin, China, Aug. 17, 2024 「研究活動とメディア運営の両取りは可能か」

インタラクティブ交流会@大阪大学シグマホール、大阪 2024 年 8 月 28 日「芳香族ケトンの稀有なレシピの開発」

関西学院大学講演会、兵庫、2024 年 9 月 6 日(水)「芳香族ケトンの脱アシル化・脱酸素化・芳香環交換反応」

有機合成化学セミナー Mukaiyama award 受賞講演、新潟 2024 年 9 月 20 日(金)「芳香族ケトンの脱アシル化・脱酸素化・芳香環交換反応」

2024 年東日本スクリプス バイオメディカルフォーラム/京都 2024 年 9 月 21 日(土)「分子をつなぐ・ぶっ壊す・革新的な分子を創る」

第 17 回 ChemBio ハイブリッドレクチャー (東京大学)、東大 2024 年 10 月 1 日(火)「理科大 OB — 17 年」

東京理科大学 工業化学特論 2 特別講義、東京 2024 年 10 月 14 日(月)「Exploring Ring Dynamics: Opening, Formation, and Swapping of Cyclic Structures」

PKU Seminar (北京大学)、北京 10/16/2024 「Exploring Ring Dynamics: Opening, Formation, and Swapping of Cyclic Structures」

The 2nd International Symposium on Molecular Recognition and Synthesis, Shanghai 10/18/2024

4.4 受賞・表彰

BSCJ 賞

Asian Core Lectureship Award, Taiwan

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
Pacifichem2025 実行委員（部門責任者）

5. 研究活動の課題と展望

早稲田大学に着任してからもっとも多くの成果を残すことができた。本年度は最終年となるが、引き続き本テーマに関連した内容でプロジェクト研究を継続したい。