

# 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)

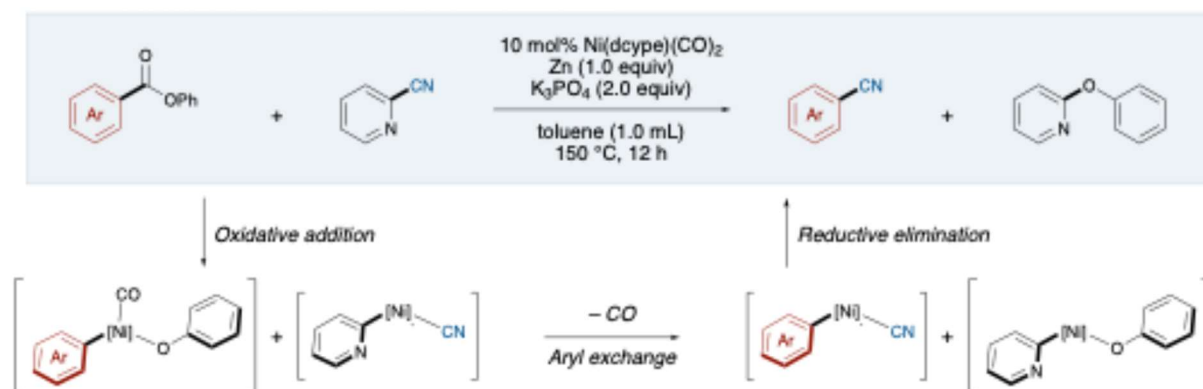
## 1. 研究課題

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 ニッケル触媒を用いた芳香族エステルと芳香族シアノ化合物とのアリール交換反応

芳香族エステルと芳香族シアノ化合物とのアリール交換反応の開発について、反応条件最適化、基質適用範囲の調査、および応用例を検討した。Ni(dcype)(CO)<sub>2</sub>触媒存在下、種々の芳香族フェニルエステルに対して2-シアノピリジン、亜鉛、およびリン酸三カリウムを加え、トルエン中150 °Cで12時間加熱攪拌することで、対応する芳香族シアノ化合物を得ることに成功した。本反応は高い官能基許容性を示し、チオメチル基、フルオロ基などを有する多様な芳香族シアノ化合物の合成が可能であった。また、本反応は分子内型アリール交換反応へ適用できたほか、カルボン酸を出発原料とする芳香族シアノ化合物のワンポット合成にも展開することができた。

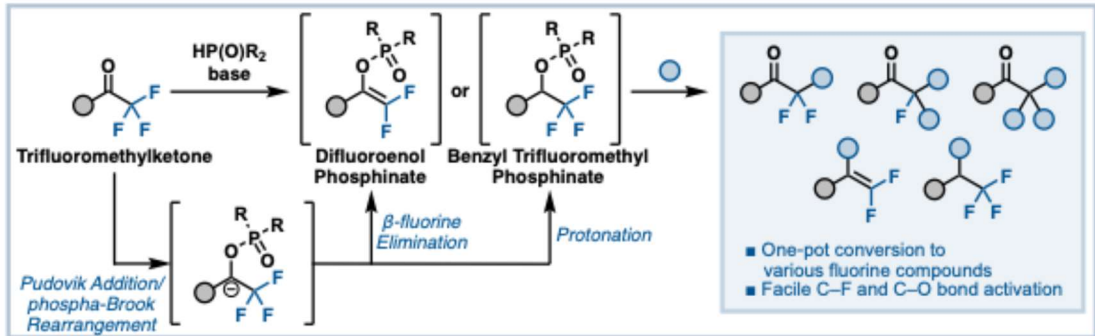


### 2.2 トリフルオロメチルケトンの脱フッ素および脱酸素型官能基化反応

含フッ素化合物の効率的な合成法および変換法の開発は、化合物の代謝安定性や脂溶性を制御する観点から極めて重要である。特に、ジフルオロエノールシリルエーテルを中間体とするトリフルオロメチルケトンの脱フッ素型変換反応が報告されているが、従来法は二工程を要し、さらに中間体のC-O結合活性化を伴う変換反応は未開拓であった。

本研究では、ホスファ・Brook転位を基盤としたトリフルオロメチルケトンの脱フッ素型および

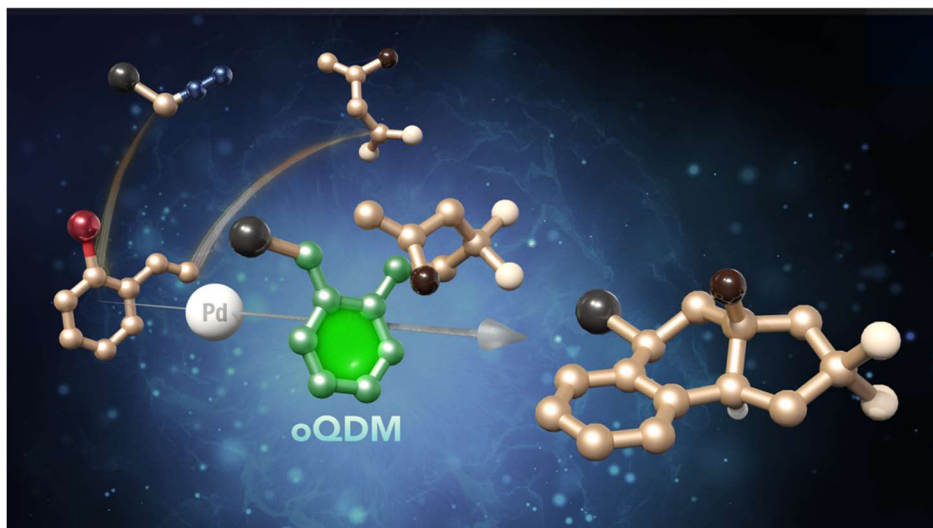
脱酸素型官能基化反応を開発した。トリフルオロメチルケトンとホスフィンオキシドとの反応において、ホスファ・Brook 転位を経た後、β-フッ素脱離が進行し、ジフルオロメチルケトンが生成することを見いだした。さらに、反応条件を最適化することで、モノフルオロメチルケトンおよびメチルケトンを選択的に合成することにも成功した。加えて、中間体として得られるジフルオロエノールホスフィナートおよびベンジルトリフルオロメチルホスフィナートを利用することで、多様な脱酸素型官能基化反応を実現した。



### 2.3 オルトキノジメタン発生法を基盤とする多環式化合物合成反応の開発

オルトキノジメタン (o-quinodimethane: oQDM) は、Diels-Alder 反応における高反応性ジエンとして知られ、生理活性天然物に含まれるベンゾ縮環型多環式骨格の構築に有用である。一方で、従来の oQDM 発生法は高温条件や特殊な前駆体を必要とし、その前駆体調製も煩雑であるという課題があった。本研究では、パラジウム触媒を用いた多成分反応により、温和な条件下で oQDM を発生させる新規手法を開発した。具体的には、2-ビニルブロモアレーン、ジアゾ化合物、およびジエノフィル部位を有する炭素求核剤を用いた三成分反応により、oQDM 中間体をその場発生させ、続く分子内 Diels-Alder 反応によって多環式化合物を一挙に構築することに成功した。

本反応では、ベンジルパラジウム中間体の特異な反応性を利用することで、ビニル部位での炭素-炭素結合形成を実現した。さらに、電子供与基やハロゲン置換基を有する基質、複素環基質、内部オレフィン基質など幅広い基質に適用可能であり、多様なベンゾ縮環型多環式骨格を効率的に構築できた。加えて、本手法はグラムスケール反応や天然物様骨格の合成にも適用可能であり、簡便かつ収束的な多環式化合物合成法として有用であることを示した。



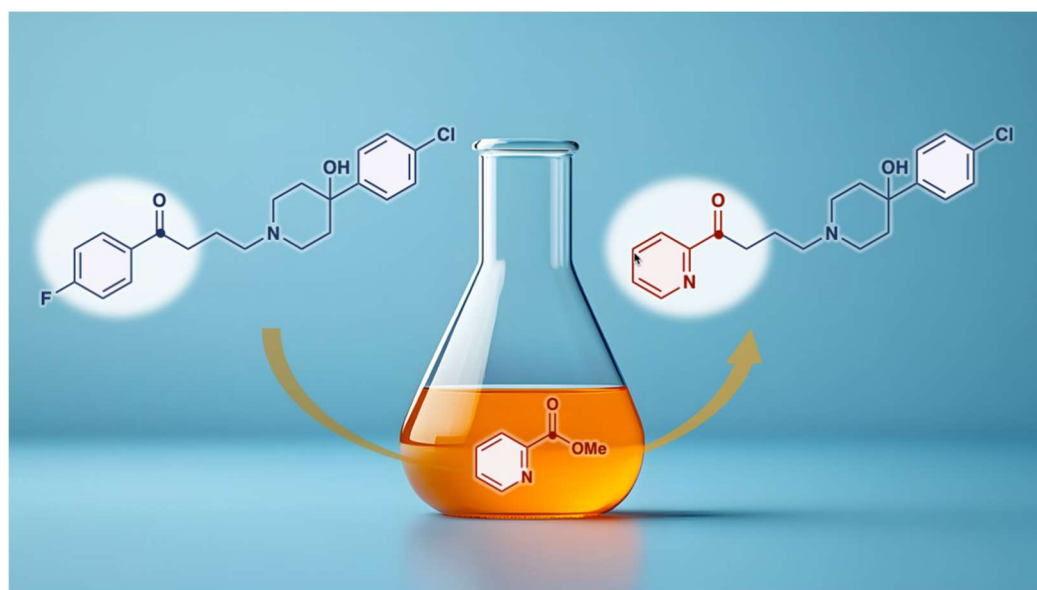
## 2.4 ヘテロ芳香環スワッピング反応の開発

芳香環をヘテロ芳香環へ直接変換する「ヘテロ芳香環スワッピング」は、医薬品化学において脂溶性や代謝安定性を制御する有力な分子変換手法である。しかし、既存手法では基質適用範囲や反応効率に課題があり、一般性の高い段階変換法は限られていた。

本研究では、Claisen/retro-Claisen 反応を基盤とした芳香族ケトンのヘテロ芳香環スワッピング反応を開発した。具体的には、芳香族ケトンとヘテロ芳香族エステルを塩基条件下で反応させることで、1,3-ジカルボニル中間体を經由し、選択的 retro-Claisen 反応によってヘテロ芳香族ケトンを与えることを見いだした。

本反応は、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、フラン、チオフェンなど多様なヘテロ芳香族エステルに適用可能であり、対応するヘテロ芳香族ケトンを良好な収率で与えた。また、ハロゲン、エステル、トリフルオロメチル基、アミン、オキセタンなど多様な官能基を許容し、医薬品由来基質や天然物由来基質に対しても適用可能であった。さらに、反応機構解析および計算化学的検討により、本反応が熱力学支配下で進行し、生成するエノラートの安定化が反応駆動力となることを明らかにした。

加えて、本手法をハロペリドールなどの医薬品骨格へ適用し、既存芳香環をヘテロ芳香環へ直接変換できることを示した。本反応は、芳香環骨格を保持したまま分子特性を迅速に変換可能な新たな分子編集手法として有用である。



## 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)

小田木陽 (応用化学科講師)

## 4. 研究業績

### 4.1 学術論文

1. “Electrooxidative Ring-Opening Transformation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.” Sakamoto, R.; Muto, K.\*; Yamaguchi, J.\*  
*Org. Lett.* 2025, 27, 11974–11978.

2. “Heteroaromatic Swapping in Aromatic Ketones“ Nakahara, H.; Shirai, R.; Nishimoto, Y.; Yokogawa, D.; Yamaguchi, J.\*  
*Nat. Commun.* **2025**, *16*, 8998.
3. “Selective C–O bond cleavage at benzylic positions enabled by Zirconocene and Photoredox catalysis” Aida, K.; Tajima, R.; Ota, E.\*; Yamaguchi, J.\*  
*Tetrahedron Lett.* **2025**, *169*, 155741.
4. “Ring-opening Chlorination and Bromination of Pyrazolopyridines and Isoxazoles” Ohki, H.; Yamaguchi, J.  
*Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202501589.
5. “Difluoroenol Phosphinates as Difluoroenolate Surrogates: Synthesis and Applications in Defluorination and Deoxygenative Coupling”  
Kurosawa, M. B.; Shimoyama, S.; Tanaka, H.; Yamaguchi, J.\*  
*Chem. Sci.* **2025**, *16*, 13390-13400.
6. “Facile Generation of ortho-Quinodimethanes Toward Polycyclic Compounds”  
Inagaki, K.; Onozawa, Y.; Fukuhara, Y.; Yokogawa, D.; Muto, K.\*; Yamaguchi, J.\*  
*Chem* **2025**, *11*, 102615.
7. “Metal-Catalyzed Methylthiolation of Chloroarenes and Diverse Aryl Electrophiles.”  
Toyoda, S.; Iizumi, K.; Yamaguchi, J.\*  
*Chem. Sci.* **2025**, *16*, 11559–11567.
8. “Rh-Catalyzed Synthesis of Isobenzofurans via Donor/Donor-Type Metal Carbenoids and Their [4 + 2] Cycloaddition.”  
Morita, N.; Yoshikawa, S.; Ota, E.; Yamaguchi, J.\*  
*J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 5986–5999.
9. “An Umpolung Approach for C2-Selective C–H Amination of Azines by Palladium Catalysis.”  
Wu, Q.; Muto, K.\*; Yamaguchi, J.\*  
*ChemistryEurope* **2025**, *3*, e202400092.

#### 4.2 総説・著書

1. “Recent Developments for the Ring Opening of Pyrrolidines and Unstrained Cyclic Amines via C–N Bond Cleavage”  
Ota, E.\*; Yamaguchi, J.\*  
*Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202401322. (Concept)
2. “Recent Advances in Single-Electron Reduction-Induced Ring Opening of N-Acyl Cyclic Amines.”  
Aida, K.; Ota, E.\*; Yamaguchi, J.\*  
*Synthesis* **2025**, *57*, 2278–2288. (Short Review)
3. “Reductive Ring Opening of Cyclic Amines: Pyrrolidines and Beyond”  
Aida, K.; Ota, E.\*; Yamaguchi, J.\*  
*Synlett* **2025**, *36*, 1142-1146. (SynPacts)

4.3 “Transformative Reactions in Nitroarene Chemistry: Advances in C-N Bond Cleavage, Skeletal Editing, and N-O Bond Utilization.”

Iizumi, K.; Yamaguchi, J.\*

*Org. Biomol. Chem.* 2025, 23, 1746-1772. (Review)招待講演

4.4 受賞・表彰

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

## 5. 研究活動の課題と展望

本年度は最終年となるが、引き続き第三期として本テーマに関連した内容でプロジェクト研究を継続することとなった。よりインパクトのある成果を出せるように研究に邁進したい。