

高難度有機反応の開発と医農薬関連企業との共同研究

早稲田大学理工学術院

山口潤一郎

1. はじめに

「高難度有機反応」

といったらどんな反応を思い浮かべるだろうか？体操やフィギアスケートのように難易度により、G 難度だとか最高難度だとか認定されていれば簡単なのだが、もちろんそのような指標はない。自身の得意とする（興味のある）有機化学のなかでこれは面白い、こんななものを見たことがないといった反応がそれに当たるのだろうが、結論をいってしまうと千差万別である。

6年前の2015年、現所属である早稲田大学にPIとして移勤することが決まり、ゼロから研究室を立ち上げる機会となった。つまりは多額の研究費の獲得が必須であった。丁度その際公募のあった、新学術領域「高難度物質変換反応を思考した精密制御反応場の創出」（領域代表：真島 和志教授）に参画するため、1つの研究の方向性をこの高難度有機反応の開発においた。それまで標的志向型、すなわち目的の化合物（天然物・医薬品など）をつくるための研究が多かった。しかし、着任時に右も左もわからない4年生のみと一緒に研究をすることも考えて、安価な原料をそのまま使うか、簡単に合成できる化合物を使うことができる反応開発研究に着手した。

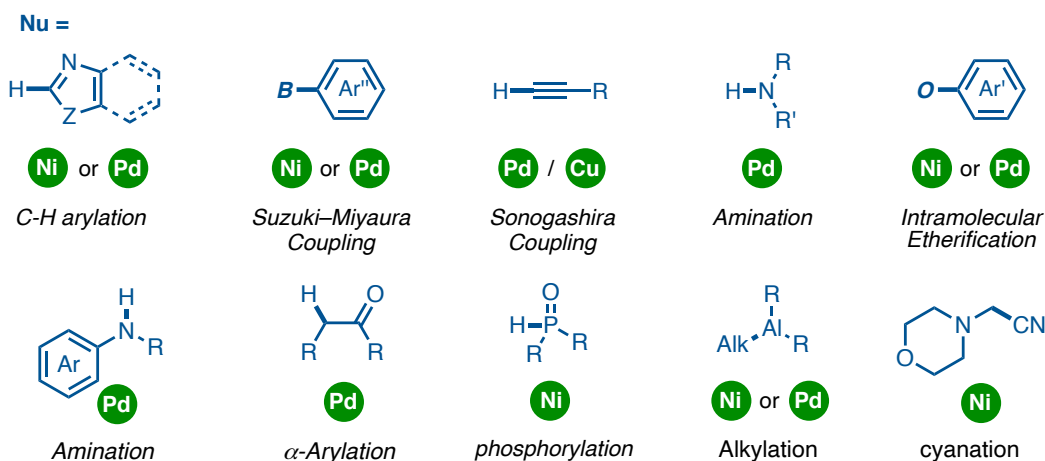
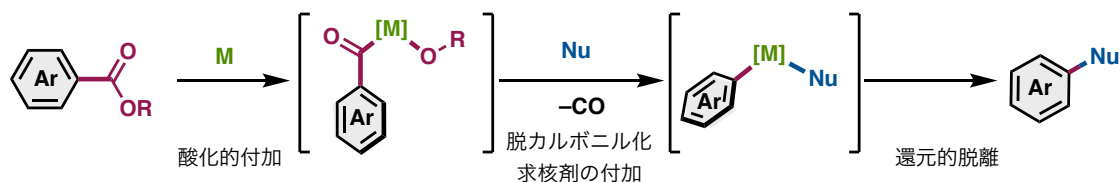
今回の講演では、高難度有機反応の開発を夢見て、5年間研究を続けたところ、最近ようやく満足するような反応を開発できたためそれらについて紹介する。また、医薬品に関わる有機合成に興味がある学生が多いと思われるので、若いからこそできる？医農薬関連企業との密接したコラボレーションを話せる範囲でお話したい。

2. 汎用官能基切断型カップリング反応

エーテル・ケトン・エステル・アミド・ニトロ基などは高校化学の教科書でも習う「汎用官能基」である。官能基という名の通り反応する部位ではあるものの、そのものが脱離基（求電子剤）として働く反応はほとんど知られていなかった。しかし最近、触媒と適した求核剤を加えることにより、形式的に脱離基のような挙動を示し、求核剤と反応するカップリング反応、すなわち、「汎用官能基切断型カップリング反応」が多数開発されている。エーテル結合や、エステルに関しては名古屋大学時代からある一定の知見を得ていたため^{1,2}、これにチオエステル、アミド・ニトロ基などを加えてそれらを切断しうる触媒の開発と求核剤の探索をはじめた。4年生であった一期生（2名）もがんばってくれたが、残念ながらアミドは海外の研究者に、ニトロ化合物は京都大学の中尾先生の素晴らしい発見に先を越されてしまった。しかし、なんとかエステルに関しては様々な変換反応を開発することができた。なお、ニトロ基切断型カップリング反応に関しては、細々と続け、最近中尾先生と一部共同で論文や総説を執筆したのでご覧頂きたい^{3,4}。

3. 脱カルボニル型（エステル）変換反応の開発^{5,6}

先に記したとおり、ニッケル触媒を用いたエステルを形式的な脱離基とするエステル結合切断型カップリング(脱カルボニル型)反応を世界に先駆けて報告した。エステルを求電子剤としてみなし、金属への C-O 結合の酸化的付加、求核剤の攻撃、脱カルボニル化、還元的脱離を経ることによりカップリング体が得られる。2012 年の初期報告(C-H カップリング型)に続いて、求核剤を変更することにより、鈴木-宮浦型/アルキニル化/メチル化/エーテル化/アルキル化/C-P 結合形成など 10 種以上の脱カルボニル型カップリング反応を見いだした。それ以後、国内外で多数の研究者の参入により、脱カルボニル化変換反応は急速に発展した研究対象となった。



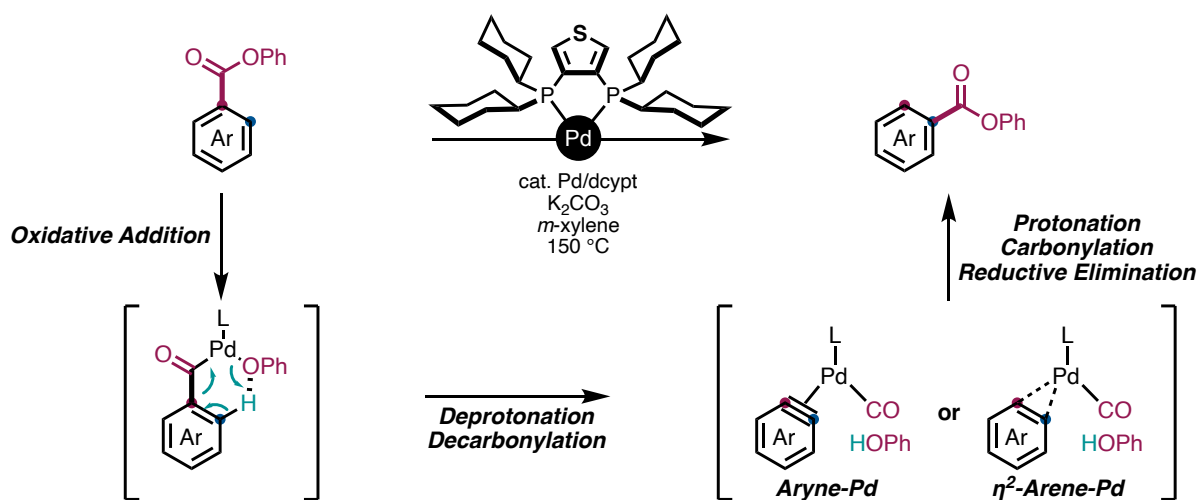
4. 直線的な反応から非線形的な反応開発へのシフト

しかし、上記の一連の反応は、出発物質は異なるが、芳香族ハロゲン化物を用いたクロスカップリング反応においても同様な生成物を与える。すなわち開発した脱カルボニル化変換反応は、エステル→官能基という線形変換反応である。未だ、基質一般性や高温を要するといった課題はあるものの、汎用官能基を「脱離基」としてみなすことができるようになった今日、現状以上のブレイクスルーは期待できなかった。つまり、高難度有機反応とは言えず、結果はでるものの、同じ触媒を使った類似反応も多く報告され、悶々とした日々を過ごしていた。そのときに、共同研究者である学生たちがこのエステル変換反応を非線形な展開にもっていけるような、副反応を見出してくれた。それが、エステルダンス反応、脱酸素型変換反応、そしてアリール交換（転位）反応の3つである。

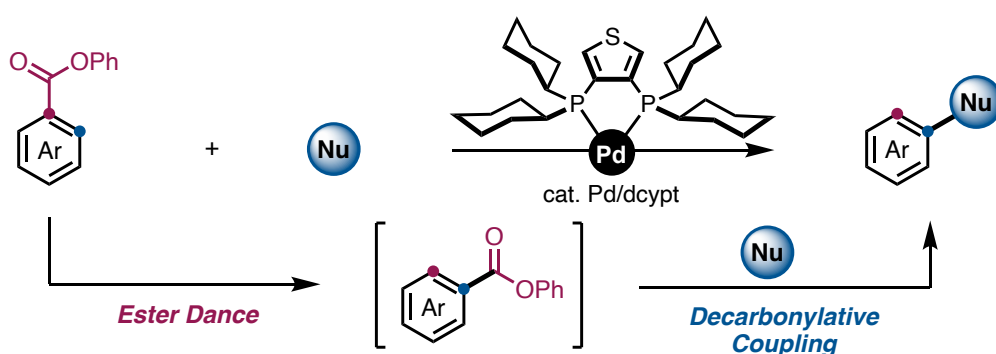
5. エステルダンス反応⁷

パラジウム触媒による芳香族エステルの芳香環上エステル移動(エステルダンス)反応を報告した。パラジウム/dcypyl 触媒存在下、芳香族エステルに塩基を加え加熱攪拌することによって、エステルが芳香環上で 1,2-移動した構造異性体得られる。本反応の機構は以下のように推定される。初めに、芳香族エステルのアシル C-O 結

合がパラジウムに酸化的付加する。続いて、オルト位の C-H 結合が活性化され、脱プロトン化および脱カルボニル化を経てアラインパラジウム錯体または η^2 -アレーンパラジウム錯体が生じる。その後、プロトン化、カルボニル化、および還元的脱離が進行することで熱力学的に安定な構造異性体が得られる。なお、置換基が芳香環上を移動する反応は珍しく、これまでにアルキル基、ハロゲンおよびボロン酸エステル等の芳香環上移動反応が知られている。本反応は、エステルが芳香環上で 1,2-移動する世界初の例である。



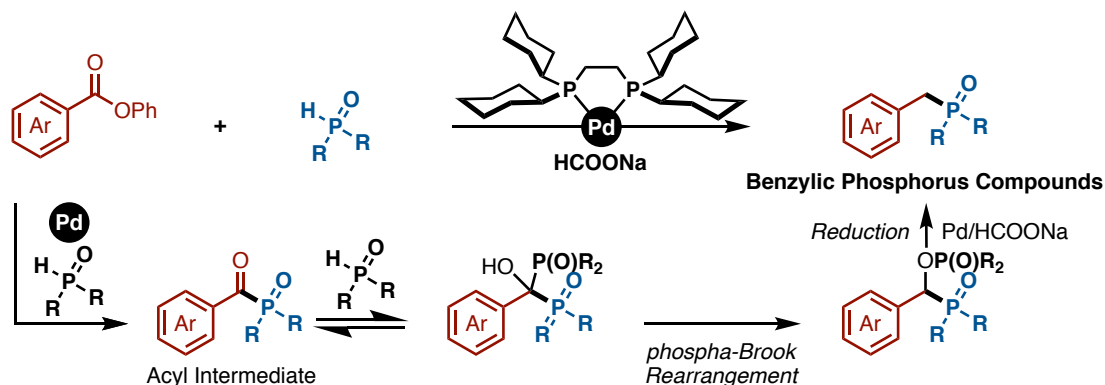
本反応は、置換芳香族化合物の合成において、これまで一般的に用いられてきた位置選択的置換基導入法とは一線を画するものであり、置換芳香族化合物の構造異性体を作り分ける新奇手法として期待される。そこで、同触媒条件による、エステルダンス反応に続く、触媒のカップリング反応の開発を試みた。特に我々が精力的に開発している脱カルボニル型カップリング反応を逐次的に進行させることができれば、通常合成困難な構造異性体の生成、さらなる誘導體化を一挙に達成でき、置換芳香族化合物の新奇合成法となり得ると考えた。



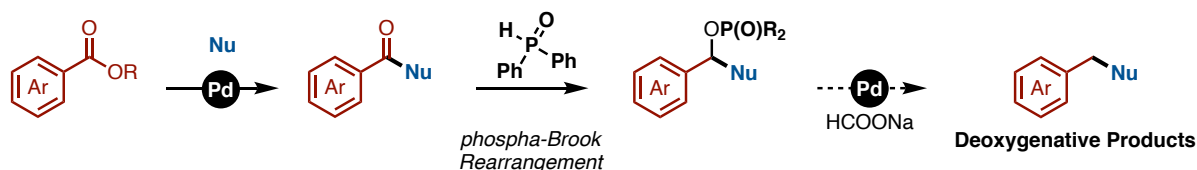
6. 脱酸素型カップリング反応⁸

中間体であるアシル金属種に着目し、求核剤と反応することで生じるアシル化合物を同一触媒かつワンポットで還元できれば、形式的に脱酸素型カップリングが進行した化合物が得られると考えた。パラジウム/dcypt 触媒存在下、芳香族フェニルエステルとホスフィンオキシド、添加剤としてギ酸ナトリウムを用い加熱攪拌することで、脱酸素型 C-P 結合形成反応が進行することを見いだした。本反応の推定反応

機構はまず、中間体であると想定されるアシル化合物がパラジウム触媒とホスフィンオキシドにより生成する。その後、ホスフィンオキシドの付加、phospha-Brook 転位、続くパラジウム触媒とギ酸ナトリウムによる還元が進行することで目的のベンジル化合物を与える。

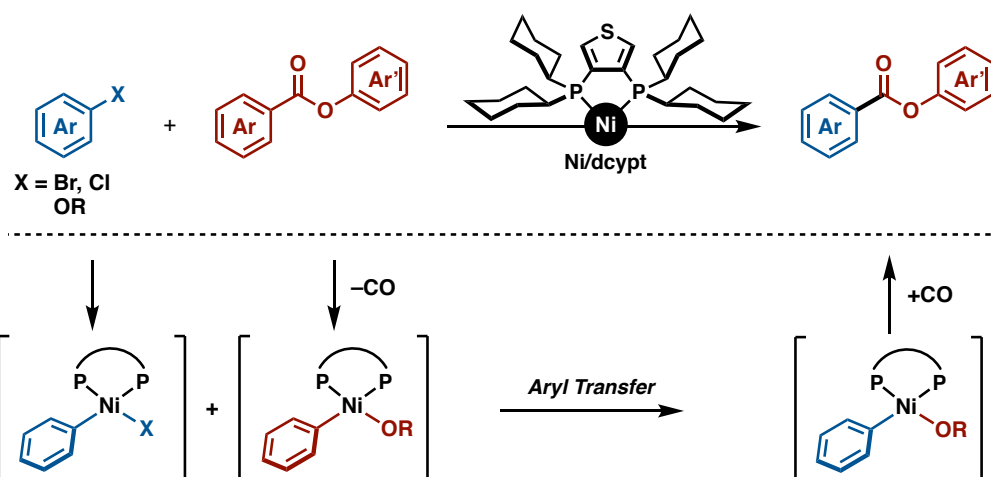


以上の推定反応機構より、異なる求核剤を用いても、脱酸素型変換反応が phospha-Brook 転位を駆動力として進行するのではないかと考えた。すなわち、パラジウム触媒/ギ酸ナトリウム/ジフェニルホスフィンオキシド存在下、様々な求核剤を作用させることで、脱酸素型カップリング反応の拡張を図った。



7. アリール交換反応⁹

ニッケル触媒による芳香族エステルと芳香族アレノール誘導体（および芳香族ハロゲン化物）とのエステル移動反応を開発した。酢酸ニッケル/dcypt 触媒存在下、種々の芳香族エステル、芳香族アレノール誘導体に対し、炭酸ナトリウム、亜鉛、DMAP を添加し、トルエン中 150 °C で 12 時間加熱攪拌することで、望みのエステル移動体を与えた。本反応は触媒の選択が重要であり、当研究グループが独自に開発したニッケル/dcypt 触媒を用いた場合にのみ、良好な収率で目的のエステル移動体を与える。このニッケル/dcypt 触媒は、芳香族エステルのアシル C-O 結合およびアレノール誘導体の芳香環 C-O 結合の切断が可能であることが分かっている。なお、アリール交換によって生じる他方の交換体は得られない。本反応は次のような機構で進行したと推測される。芳香族エステルのアシル C-O 結合がニッケルへ酸化的付加し、続く脱カルボニル化によりニッケルカルボニルを与える。一方で、アレノール誘導体の C-O 結合がニッケルに酸化的付加し、アリールニッケルとなる。錯体と II のアリール交換が進行し、続くカルボニル化、還元的脱離を経てエステル移動反応が進行した生成物を与える。収率は中程度に留まるものの、官能基許容性が高く、電子求引基、電子供与基、フッ素、アセタールなど、種々の官能基を有する芳香族フェニルエステルが得られた。また芳香族ハロゲン化物としては、ブロモアレーンおよびクロロアレーンが適用できた。



アリール交換反応を実証できたため、次なるターゲットは実用性の高い化合物の合成である。様々なアリール交換反応を試みたところ、芳香族チオスルフィド類と多数の芳香族求電子剤がアリール交換反応を起こし、芳香族チオスルフィド類が得られることを見いだした。

8. おわりに

3つの反応の具体的内容とその進展に関しては講演中に述べる。これらの反応はこれまでの脱カルボニル型変換反応に比べ、非線形型の反応である。高難度な有機反応といえるのか人それぞれであると思うが、個人的には大変満足している。

最後に、新型コロナウイルスの影響によりこの要旨を書いている段階では、本シンポジウムが会場で行われるのか、オンラインであるのかはわからない。講演を拝聴する場合はオンラインの方が便利であると思うが、本シンポジウムの性質上できれば対面でお話できる機会となればよいと願っている。

参考文献

- (a) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169–172. (b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384–16387. (c) Xu, H. Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K.; Musaev, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834–14844. (d) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792–6798.
 - (a) Amaiike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573–13576. (b) Lingkui, M.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048–10051. (c) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. *Nature Commun.* **2015**, *6*, 7508.
 - (a) Asahara, K.; Kashihara, M.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2021**, *79*, 11–21. (b) Muto, K.; Okita, T.; Yamaguchi, J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 9856–9871.
- OriginalPapers:
- (a) Okita, T.; Asahara, K. K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3205–3208. (b) Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721–4724.
 - (a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864–5888. (b) Isshiki, R.; Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, *76*, 300–314.
 - (a) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5106–5109. (b) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3340–

3343. (c) Isshiki, R.; Takise, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Synlett* **2017**, *28*, 2599–2603. (d) Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Chem Lett.* **2017**, *46*, 218–220. (e) Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150–1153. (f) Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393–2396. (g) Iizumi, K.; Kurosawa, M. B.; Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Synlett* **2021**, eFirst (DOI: 10.1055/s-0040-1705943).
7. Matsushita, K.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba7614.
8. Kurosawa, M. B.; Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7386–7392.
9. Isshiki, R.; Inayama, N.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3490–3494.