

令和 4 年 9 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02726

研究課題名（和文）脱カルボニル型変換反応の非線形展開：転位・脱酸素・メタセシス

研究課題名（英文）Nonlinear Development of Decarbonyl Transformations: Translocation, Deoxygenation and Metathesis

研究代表者

山口 潤一郎 (Yamaguchi, Junichiro)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00529026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、我々が見出した芳香族化合物の脱カルボニル型カップリング反応の非線形展開を目指した触媒反応開発を行った。具体的には、エステルダンス（転移）反応、脱酸素型反応、結合交換反応（メタセシス反応）という高難度反応開発に着手し、それらを実現した。各反応の進行には結合を活性化できる触媒が必須であり、いずれもパラジウムもしくはニッケル触媒とdcyptもしくはdcyptという電子豊富で高い二座配位子の利用が効果的であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
カルボニル基への求核的アシル化置換反応が主であった、芳香族エステルの変換を脱カルボニル型カップリング反応に加えて、さらに3つの新手法を開発し、基礎化学品の多様な有効利用を実現した点で本研究は合成化学的に大変有意義な研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have developed catalysts for the nonlinear development of decarbonylative coupling reactions of aromatic compounds that we found. Specifically, we initiated the development of highly challenging reactions, namely, ester dance reactions, deoxygenative transformation, and metathesis reactions, and realized them. In addition to the decarbonylative coupling reactions, three new methods were developed for the transformation of aromatic esters, which were mainly nucleophilic acyl reactions to carbonyl groups, and this research is considered to be significant from a synthetic chemistry perspective in that it has realized various effective uses of basic chemicals.

研究分野：有機合成化学

キーワード：芳香族エステル 遷移金属触媒 パラジウム エステル 結合活性化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

芳香族化合物は我々の生活に身近な化学製品から医薬品、有機電子材料など化学産業の根幹で活躍する有機構造体である。芳香族化合物に付随するエーテル・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必ず習う「汎用官能基」である。官能基という名の通り反応部位ではあるものの、そのものが脱離基(求電子剤)として働く反応は殆ど知られていなかった。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、求核剤と反応する高難度カップリング反応、すなわち、「汎用官能基切断型カップリング反応」が注目されている。研究者らも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。しかし、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。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い。すなわち本反応においても、エステル→官能基という線形変換反応である。

### 2. 研究の目的

研究者らが見出した芳香族化合物の脱カルボニル型カップリング反応の非線形展開を目指した触媒反応開発に着手した。具体的には、エステルダンス(転移)反応、脱酸素型反応、結合変換反応という高難度反応開発を目指した。

### 3. 研究の方法

線形を非線形に展開する緒として、常軌を逸する仮説を立案した。すなわち金属の酸化的挿入の後、(1) 転移：エステルダンス、(2) 脱酸素付加；酸素のみを除き付加、そして、(3) メタセシス：エステルを他の化合物へ移し替えることである。

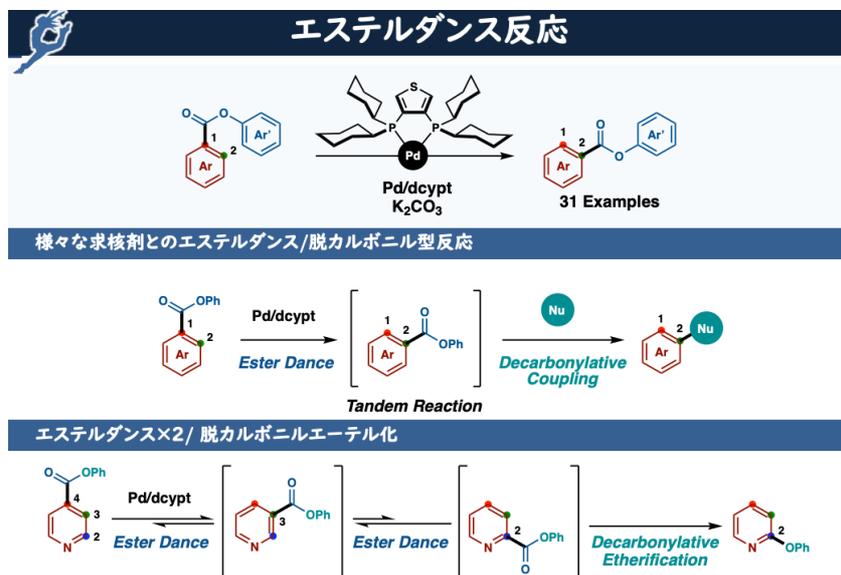
具体的には、

- (1) 脱プロトン化/脱カルボニル化によるアライン/Pd 錯体を生成、再びプロトン化/カルボニル化によりエステルを転位させる
- (2) ヒドリド源の導入により触媒的にカルボニル基を還元すると同時に求核剤を導入する
- (3) 生成した一酸化炭素を他のアリール化剤(芳香族ハロゲン化物やその類縁体)に移すという3つの仮説を立てた。

### 4. 研究成果

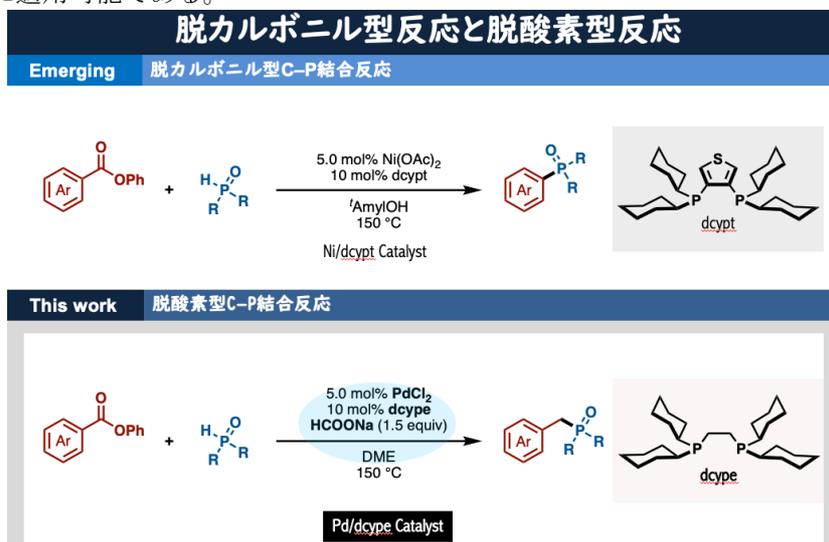
#### (1) エステルダンス反応<sup>[1]</sup>

パラジウム触媒を用いた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)反応を開発した。二座ホスフィン配位子 dcypt とパラジウムの触媒系を用いることが反応進行の鍵である。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。本反応の有用性を示す一例として、エステルダンスと様々な脱カルボニル型カップリングの逐次反応を開発した。さらに、芳香環上におけるエステル部位の1,3-移動反応(二度のエステルダンス反応)に続く分子内脱カルボニル型エーテル化反応も初めて見出した。



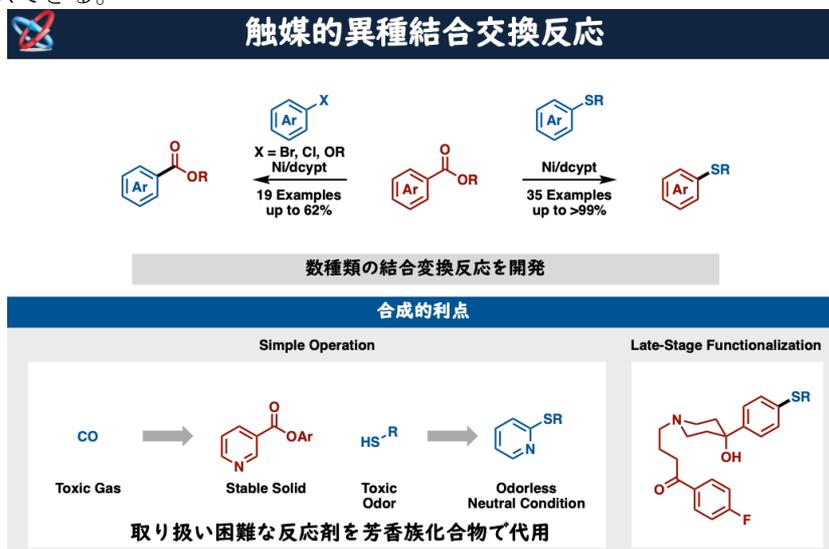
## (2) 脱酸素型変換反応<sup>[2]</sup>

我々は以前、ニッケル触媒存在下、芳香族エステルを用いた、有機リン化合物との脱カルボニル型 C-P 結合形成反応を開発した。この反応では芳香族エステルがアリール化剤として機能し、対応する芳香族リン化合物が得られる。一方、本研究で我々は、用いる金属触媒をパラジウムへと変えることで、芳香族エステルがベンジル化剤としてはたらき、ベンジルリン化合物が得られることを見いだした。本反応は、パラジウムと電子豊富なホスフィン配位子をあわせ用い、添加剤としてギ酸ナトリウムを用いることで効率的に進行する。ヘテロ環を含む、種々の芳香族エステルが本反応に適用可能である。



## (3) 結合交換反応<sup>[3]</sup>

Ni/dcypt 触媒は芳香族エステルの C-C 結合および芳香族ハロゲン化物の C-X 結合 (X=ハロゲン) の切断が可能であることがわかっていた。我々は、この Ni/dcypt 触媒が芳香族ハロゲン化物 (Ar<sup>1</sup>-X) と芳香族エステル (Ar<sup>2</sup>-COOAr<sup>3</sup>) とのアリール交換反応に有効であると考えた。検討の結果、望みの交換反応が進行したと考えられる、エステルがハロゲン化アリール上に転移した生成物 (Ar<sup>1</sup>-COOAr<sup>3</sup>) を得ることに成功した。配位子の選択が重要であり、dcypt およびその類縁体を用いた場合にのみ反応は進行する。芳香族ハロゲン化物としてはブromoアレーンとクロロアレーンが適用できる。また、アレノール類からの直接エステル合成にも成功した。さらに、この結合交換反応という概念により、新たな芳香族スルフィド合成法の開発に成功した。取扱いが容易な無臭の芳香族スルフィドをスルフィド化剤として使おうというユニークな発想のもとに生まれた新反応である。この研究により、医薬品などを含む 40 種類以上の化合物を様々な芳香族スルフィドに変換可能であることが分かっており、悪臭問題を解決できる斬新な芳香族スルフィド合成法を提供できる。



引用文献

1. (a) Matsushita, K.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba7614.  
(b) Kubo, M.; Inayama, N.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3855-3860.
2. Kurosawa, M. B.; Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7386-7392.
3. (a) Isshiki, R.; Inayama, N.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3490-3494. (b) Isshiki, R.; Kurosawa, M. B.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10333-10340.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okita Toshimasa, Asahara Kitty K., Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction of Nitroarenes and Styrene Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3205 ~ 3208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00983	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yanagimoto Aika, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Dearomative Allylation of Naphthyl Cyanohydrins by Palladium Catalysis: Catalyst-Enhanced Site Selectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3423 ~ 3427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00897	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kayashima Yuki, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Pd-catalyzed C4-Dearomative Allylation of Benzyl Ammoniums with Allyltributylstannane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 836 ~ 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurosawa Miki B., Isshiki Ryota, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 142
2. 論文標題 Catalytic Deoxygenative Coupling of Aromatic Esters with Organophosphorus Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7386 ~ 7392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c02839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujinami Mikito, Maekawara Hiroki, Isshiki Ryota, Seino Junji, Yamaguchi Junichiro, Nakai Hiromi	4. 巻 93
2. 論文標題 Solvent Selection Scheme Using Machine Learning Based on Physicochemical Description of Solvent Molecules: Application to Cyclic Organometallic Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 841 ~ 845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Shuhei, Asako Takashi, Ota Eisuke, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Synthesis of a Pentaarylcarbazole: Installation of Different Aryl Groups on a Benzenoid Moiety	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 918 ~ 920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Hiroki, Miyamura Shin, Matsushita Kaoru, Kato Hiroki, Kobayashi Chisa, Arifin, Itami Kenichiro, Yokogawa Daisuke, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 142
2. 論文標題 -Bond Hydroboration of Cyclopropanes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 11306 ~ 11313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c05213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Kaoru, Takise Ryosuke, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Ester dance reaction on the aromatic ring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 7614-7614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aba7614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroki, Musha Itsuki, Komatsuda Masaaki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Catalytic three-component C-C bond forming dearomatization of bromoarenes with malonates and diazo compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 8779 ~ 8784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC02881A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muto Kei, Okita Toshimasa, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Transition-Metal-Catalyzed Denitrative Coupling of Nitroarenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9856 ~ 9871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c02990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asako Takashi, Suzuki Shin, Tanaka Shuhei, Ota Eisuke, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of Decaaryl anthracene with Nine Different Substituents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15437 ~ 15448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02218	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asahara Kitty K., Okita Toshimasa, Saito Ami N., Muto Kei, Nakao Yoshiaki, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C-H Arylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4721 ~ 4724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01593	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komatsuda Masaaki, Kato Hiroki, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Dearomative Three-Component Reaction of Bromoarenes with Diazo Compounds and Allylborates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 8991 ~ 8995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b03461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishitobi, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Alkenyl Thioether Synthesis from Thioesters and N-Tosylhydrazones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catal.	6. 最初と最後の頁 11685-11690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b04212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshi, T.; Ota, E.; Inokuma, Y.; Yamaguchi, J.	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of a 5,7-Fused Ring System Enabled by an Intramolecular Buchner Reaction with Chiral Rhodium Catalyst	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 10081-10084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Junichiro, Iizumi Keiichiro, Kurosawa Miki B., Isshiki Ryota, Muto Kei	4. 巻 32
2. 論文標題 Decarbonylative Synthesis of Aryl Nitriles from Aromatic Esters and Organocyanides by a Nickel Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1555 ~ 1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1705943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isshiki Ryota, Kurosawa Miki B., Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 143
2. 論文標題 Ni-Catalyzed Aryl Sulfide Synthesis through an Aryl Exchange Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 10333 ~ 10340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c04215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagimoto Aika, Uwabe Yota, Wu Qikun, Muto Kei, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Convergent Azaspirocyclization of Bromoarenes with <i>N</i> -Tosylhydrazones by a Palladium Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 10429 ~ 10435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c02627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komatsuda Masaaki, Suto Ayane, Kondo Hiroki, Takada Hiroyuki, Kato Kenta, Saito Bunnai, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Ring-opening fluorination of bicyclic azaarenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 665 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1sc06273e	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Ryota Isshiki · Miki B. Kurosawa · Naomi Inayama · Kei Muto · Junichiro Yamaguchi
2. 発表標題 Ni-Catalyzed Aryl Transfer Reaction between Two Different Aromatic Compounds
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会 (A16-4am-01)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲山奈保実・久保真之・太田英介・山口潤一郎
2. 発表標題 エステルダンス/脱カルボニル型カップリング反応による芳香族エステル変換法の開発【2】
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会 (A16-3vn-12)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保真之・稲山奈保実・太田英介・山口潤一郎
2. 発表標題 エステルダンス/脱カルボニル型カップリング反応による芳香族エステル変換法の開発【1】
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会 (A16-3vn-11)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中原輝・一色遼大・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 アリールヘテロールのアリールダンス反応の開発
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会 (A11-3pm-01)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒澤美樹・渡邊瑞歩・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 パラジウム触媒によるジアリールケトンの還元的マクマリーカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会 (A16-3am-14)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口潤一郎
2. 発表標題 高難度分子変換反応の開発と実用的創薬コラボレーション
3. 学会等名 塩野義製薬、オンライン（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒澤美樹・一色遼大・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 ニッケル触媒による芳香族エステルとスルフィド類との官能基メタセシス反応
3. 学会等名 第10回 CSJ化学フェスタ2020(P4-047)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯泉慶一朗・黒澤美樹・一色遼大・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 有機シアニド類を用いた芳香族エステルのニッケル触媒脱カルボニル型シアノ化反応
3. 学会等名 第10回 CSJ化学フェスタ2020(P2-043)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一色遼大・稲山奈保実・武藤慶・山口潤一郎
2. 発表標題 芳香族エステルの脱カルボニル型 炭素 - ヘテロ原子結合形成反応の開発
3. 学会等名 Japan XR Science Forum 2020 (P7)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口潤一郎
2. 発表標題 高難度有機反応の開発と植物時計ケミカルバイオロジー
3. 学会等名 金沢大学 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口潤一郎
2. 発表標題 高難度有機反応の開発と植物時計ケミカルバイオロジー
3. 学会等名 名古屋工業大学 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口潤一郎
2. 発表標題 脱カルボニル型変換反応の非線形展開
3. 学会等名 有機合成化学談話会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichiro Yamaguchi
2. 発表標題 Making bonds by breaking bonds: An unconventional approach to making molecules
3. 学会等名 The 1st Symposium for the Distinguished Lectureship Awards on the International Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Thailand (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口潤一郎
2. 発表標題 高難度有機反応の開発と植物時計ケミカルバイオロジー
3. 学会等名 有機反応若手の会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

エステルからエステルをつくる?!  
<https://www.waseda.jp/top/news/68362>  
 ベンゼン環エステルを触媒で異性化  
<https://www.waseda.jp/top/news/69602>  
 脱酸素型カップリング反応の開発  
<https://www.waseda.jp/top/news/69023>  
 悪臭問題に解決策 芳香環交換反応を利用したスルフィド合成法の開発 ~独自の金属触媒でスルフィド類の芳香環を付け替える~  
<https://www.waseda.jp/top/news/73378>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------