

SReP Structural Re-Programming

令和 6 年度－10 年度 学術変革領域研究 (A)

**化学構造リプログラミングによる
統合的物質合成科学の創成**

ニュースレター No.2, 2024 年 9 月

■領域メンバーの研究紹介

「超高活性触媒による芳香環構造リプログラミング」

京都大学大学院理学研究科・教授

A01 依光 英樹

Email yori@kuchem.kyoto-u.ac.jp**1. はじめに**

芳香環は極めて頑丈で、特殊な条件下でなければ切断・分解されません。いったん有機化合物の「背骨」として組み込まれた芳香環を、別の芳香環に置き換えることは通常困難です。逆に言えば、もし芳香環の構造を温和な条件でリプログラミングすることができれば、有機合成のゲームチェンジャーとなることは間違いないでしょう。我々の夢は、保護や脱保護、エステル化、クロスカップリングと同じぐらい簡単に、芳香環骨格を自由にリプログラミング可能にすることです。この夢を追い求める中で、分子構造リプログラミングの発展の一翼を担いたいと思います。

2. これまでの成果

我々は、芳香環を一時的に非芳香族化することで芳香環内原子の個数や種類を操作する方法論「芳香環メタモルフォシス」を提唱し、^[1,2]有機合成化学を革新するべく研究を進めてきました。以下に代表的な成果を解説します。

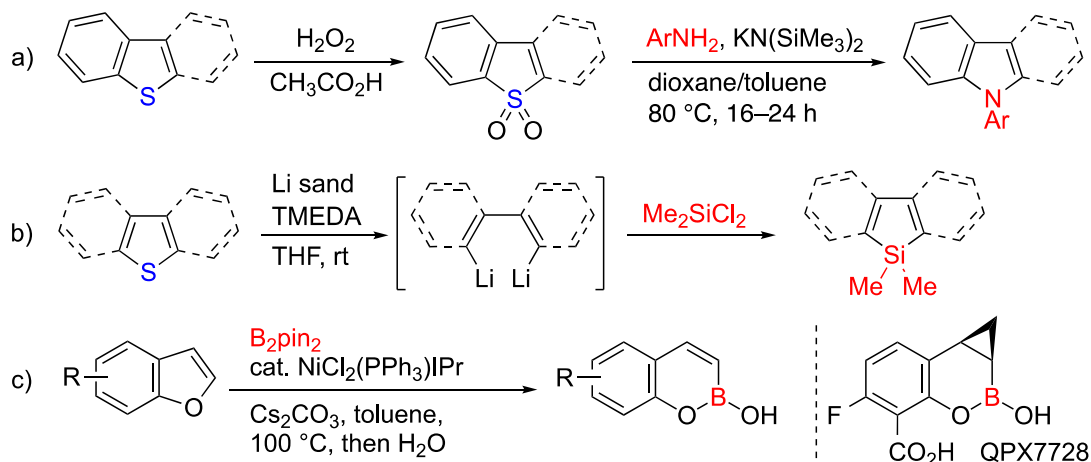
2.1 チオフェン環のリプログラミング

生物活性物質や機能性有機材料に広く見られるチオフェン類を芳香環骨格リプログラミングの出発物質として検討を行ったところ、ジベンゾチオフェンを2段階でカルバゾールに変換する方法を開発しました。^[3]具体的には、ジベンゾチオフェンを過酸化水素で酸化してスルホンにし、ここに強塩基性条件でアニリンを作用させると、2度の芳香族求核置換反応がおこり、カルバゾールに変換できます (図 a)。カルバゾール類は生物活性物質のほか、有機エレクトロニクス材料としても利用されており、その新規合成ルートの開拓は重要です。実際、この二段階変換法はカルバゾール系新規機能性有機材料の斬新な合成ルートとして続々と使われるようになりました。ピロールよりも取り扱いきやすいチオフェン骨格を利用して分子を作り上げ、最終段階で硫黄を窒素に置き換えるこの手法は、芳香環骨格リプログラミングの優位性を明確に示しています。

さらに我々は、チオフェンを粉末状リチウムで強力に還元すれば、硫化物イオンの脱離を経て1,4-ジリチオブタジエンを発生させられることを見つけました。続いてこのジリチオ化体を適切な求電子剤で捕捉すれば、対応するヘテロールを合成できることを明らかにしました。^[4]例えば、チオフェンの硫黄原子をケイ素、ゲルマニウム、リンに置き換えたシロール、ゲルモール、ホスホールをワンポットで簡単に合成できます(図 b)。原理的にはチオフェンの硫黄原子を任意の原子に置換できるこの手法は、理想的な芳香環構造リプログラミングの一つと言えます。

2.2 ベンゾフラン環のリプログラミング

酸素とホウ素を環内に含むオキサボリンは、生物活性物質の新たなケミカルスペースとして近年注目を集めていますが、その合成法は多工程低収率で非効率的でした。我々は、ニッケルを触媒としてベンゾフランの2位炭素-酸素結合間にホウ素原子を挿入する新反応を発見し、ベンゾオキサボリン骨格の一段階構築法を開発しました(図 c)。^[5]発表直後より大きな反響があり、実際、海外の製薬企業によりβラクタマーゼ阻害剤QPX7728のパイロット合成に利用される^[6]など、芳香環構造リプログラミングが産業界でも活用できる実用的概念であることが実証されています。



3. これからの挑戦

現状の芳香環構造リプログラミングは、多くの場合 2.1 のような強塩基性の過酷な条件が必要です。2.2 のような穏和な条件下で進行する触媒的な手法をさらに開発する必要があります。本領域では、均一系錯体触媒のみならず、領域メンバーの協力のもと不均一系固体触媒も活用して、誰もが簡単に芳香環をリプログラミングできる反応を開発していきます。

4. 参考文献

[1] (a) Yorimitsu, H.; Vasu, D.; Bhanuchandra, M.; Murakami, K.; Osuka, A. *Synlett* **2016**, 27,

- 1765–1774. (b) Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4055–4065. (c) Saito, H.; Yorimitsu, H. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1019–1028. (d) 依光英樹, 黒木堯 *現代化学* 2023 年 2 月号 **2023**, 37–40. (e) 依光英樹 *有機合成化学協会誌* **2024**, *82*, 420–432.
- [2] Vasu, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7162–7166.
- [3] Bhanuchandra, M.; Murakami, K.; Vasu, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10234–10238.
- [4] Kaga, A.; Iida, H.; Tsuchiya, S.; Saito, H.; Nakano, K.; Yorimitsu, H. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4567–4572.
- [5] Saito, H.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15315–15318.
- [6] Hecker, S. J. *et al. Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 925–935.

■領域ニュース

受賞

・依光 (A01) グループの若林亮汰 (M2) がレーゲンスブルク大学で行われた国際学会、4th IDK Photo-Electro Catalysis and 5th Workshop on Radical and Electron Transfer Reactions にてポスター賞を受賞しました。

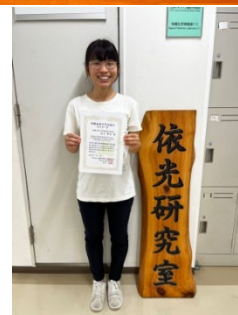
受賞題目：Oxoalkylation of Styrenes Driven by Energy Transfer to Dibenzothiophene *S*-Oxide



・依光 (A01) グループの一入賢之朗 (D3) と山口華佳 (M2) が大阪公立大学中百舌鳥キャンパスで行われた第 70 回有機金属化学討論会にてそれぞれポスター賞を受賞しました。



受賞題目：Synthesis of Unsymmetrical Dialkoxo Diarylsilanes and Diaryl Silanediols from Tetraalkoxysilane Having a Seven-Membered Dioxasilepanyl Unit (一入賢之朗)・Sodium-Mediated Reductive *anti*-Dimagnesiumation of Diarylacetylenes with Magnesium Bromide (山口華佳)
https://kinka.or.jp/om/poster/p_070.html



・内田(A02)グループの原口直哉 (博士3年) が XAFS 夏の学校 2024 にてポスター賞を受賞しました。

受賞業績名：多孔性イオン結晶の内部空間を利用した小核銀クラスターの合成
http://www.icc.sk.ritsumeai.ac.jp/xafs_summer2024/

プレスリリース

・内田(A02)グループの論文「Tuning Proton Conduction by Staggered Arrays of Polar Preyssler-Type Oxoclusters」(The Journal of the American Chemical Society 誌掲載)についてプレスリリースが行われました。

<https://www.c.u-tokyo.ac.jp/info/news/topics/20240820140000.html>

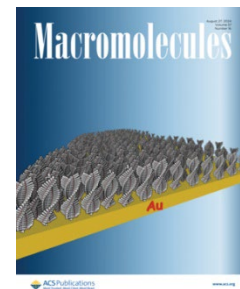
学会活動

・山添 (A04) グループは第 27 回 XAFS 討論会 (2024 年 9 月 2 日~4 日) を東京都立大学で開催しました (本領域が協賛)。台風 10 号の接近に伴い、オンライン開催となりました。国内外の研究者が 107 名参加し、X 線吸収微細構造 (XAFS) を用いた触媒や機能性材料の電子状態・構造解析に関する最新の研究発表が行われました。



カバーピックアップ

・神林 (A03) グループの論文「Direct Introduction of Cysteine Derivatives into the Chain-End of Helical Poly(Quinoline-2,3-diylmethylene)s: Densely Packed Monolayers on Au Substrates」が Macromolecule 誌の Front cover に選出されました。
<https://pubs.acs.org/cms/10.1021/mamobx.2024.57.issue-16/asset/mamobx.2024.57.issue-16.xlargecover.jpg>



アウトリーチ報告

・依光 (A01) グループの前島助教が 2024 年 8 月 25 日 (日) に京都大学大学院理学研究科にてサイエンス連携探索センター(略称: SACRA) 主催「女子高生のための京都大学理学部案内」参加者を対象 (参加者: 女子高校生約 90 名) にアウトリーチ活動を行い、大学での研究活動の様子、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。



・鷺巣 (A01) が 2024 年 8 月 25 日 (日) に大阪大学大学院工学研究科にて大阪大学 SEEDS プログラム参加者を対象 (参加者: 高校生 4 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学、体験実験、SReP 領域の研究紹介を行いました。

