



2019年2月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 「離れた位置」で複数の結合を連続的に構築する手法の開発に成功 —従来の「ドミノ型」反応を超える高度な結合形成反応への展開—

慶應義塾大学理工学部化学科の河内卓彌准教授らは、有機分子上の離れた位置において複数の結合を連続的に構築する新たな手法の構築に成功しました。有機分子の合成において新たな結合の構築は最も重要な過程の一つであり、複数の結合を連続的かつ一挙に創り出すことができる、いわゆる「ドミノ型」反応は、高効率的に複雑な有機分子を創出する手法として長年にわたって広く研究されてきました。一般に結合構築は有機分子上に反応活性点を形成し、これらの点をつなぎ合わせることで行われます。また、ドミノ型反応においては一つの結合を構築した後にその近傍に新たな反応活性点を生み出し、これを利用してさらなる結合構築を行うため、連続的に形成された結合どうしは生成物内の近傍に位置することになります。そのため、「離れた位置」で連続的に結合を構築することは極めて困難でした。本研究では、チェーンウォーキングという反応活性点を遠い位置に効率的に移動させられる手法を活用することで、離れた位置で炭素-炭素結合と炭素-ケイ素結合を一挙に構築することが可能となりました。本手法の開発は、連続的な結合形成は互いに近い位置で行うという従来の常識を覆し、有機合成化学に新たな方向性を生み出すことが期待されます。

本研究の成果は、2019年2月12日（現地時間）に、ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition（アンゲバンテ ヘミー インターナショナル エディション）」のオンライン版で公開されました。

### 1. 本研究のポイント

- ・有機分子内の「離れた位置」で複数の結合を連続的に構築する手法の開発に成功しました。
- ・従来の連続的結合構築反応、いわゆる「ドミノ型」反応では、構築される複数の結合は互いに近傍に位置していました。
- ・本反応の開発は、当研究室で研究を続けている「チェーンウォーキング」という、反応活性点を選択的に遠くの位置に移動させられる方法を活用することで達成しました。

### 2. 研究背景

有機化合物は、医薬品や機能材料など日常生活において様々な形で重要な役割を果たしています。そのため有機化合物の効率的な合成法の開発は、現在でも有機化学における重要な課題です。また、有機分子の構造を組み上げるうえで結合構築はその根幹をなす過程であり、有機分子の合成においては目的とした結合形成をいかに効率的に行うが大変重要です。そのような背景から、複数の結合を連続的かつ一挙に作り出すことができる、いわゆる「ドミノ型」反応は、高効率的に複雑な骨格を有する有機分子を創出する手法として長年にわたって広く研究されてきました。

一般にドミノ型反応においては、一つの結合を構築した後にその近傍に新たな反応活性点を生み

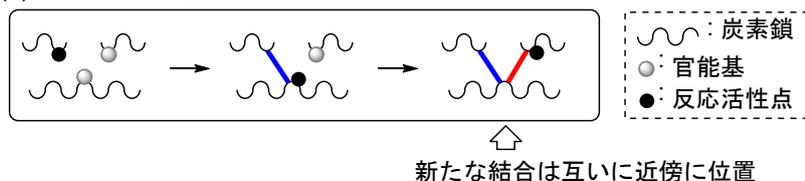
出し、これを利用してさらなる結合構築を行うため、連続的に形成された結合どうしは生成物内の近傍に位置しています(図 a)。そのため、「離れた位置」で連続的に結合を構築することは極めて困難であり、限られた例しか報告されていませんでした。

### 3. 研究内容・成果

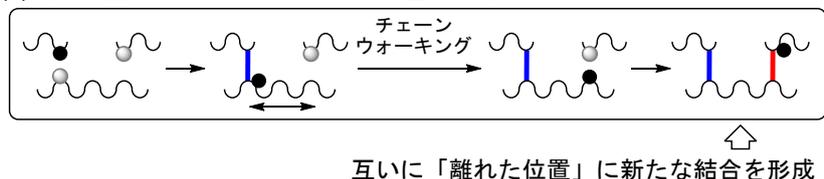
本研究グループでは、「チェーンウォーキング」という、反応活性点を有機分子上の離れた位置に選択的に移動させられる過程を触媒反応中に組み込むことにより、離れた位置での複数の結合の連続的形成反応の開発に成功しました(図 b,c)。同グループではこれまでに、チェーンウォーキングを利用することにより、有機分子上の通常反応不活性な位置において結合形成を行う触媒反応を開発しています。今回開発した反応(チェーンウォーキングを経るジエン類のヒドロシリル化・環化反応<sup>\*1</sup>)においては、これをもう一つの結合形成過程と組み合わせることで、離れた位置での連続的結合形成反応を達成しました。具体的には、まずパラジウム触媒を用いて、まず、炭素-ケイ素結合を構築し、チェーンウォーキングによりパラジウム触媒を有機分子上で離れた位置まで移動させた後に、炭素-炭素結合を構築するという反応を実現しました。

ドミノ倒しは、1番目のドミノが倒れて2番目のドミノにぶつかると同時に、その2番目のドミノが「活性化」されることで直ちに次の3番目のドミノを倒していくという連続的な過程ですが(図 d)、従来のドミノ型反応は、結合形成と同時に、次の結合構築に利用する反応活性点を作り出すという意味において反応過程の本質を表すものです。一方で、今回開発した反応は、このような単純なドミノ倒しの過程よりも、図 e に示すようなドミノとビー玉(英語ではマール)を組み合わせたような過程であると考えられます。すなわち、ドミノ倒しによってビー玉を押し出すことで、そのビー玉が遠くまで転がっていったから次のドミノ倒しを開始するというより高度なプロセスに似ています。そこで、今回開発した離れた位置での連続的結合形成反応を、従来のドミノ型と区別する意味で「ドミノ・マール型」反応と命名しました。

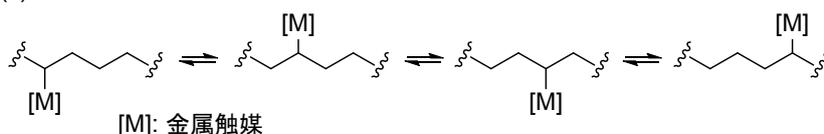
(a) 従来のドミノ型反応



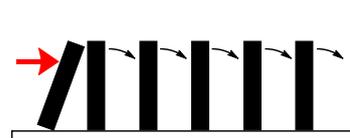
(b) 今回開発した「ドミノ・マール型」反応



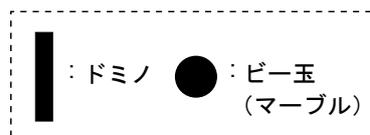
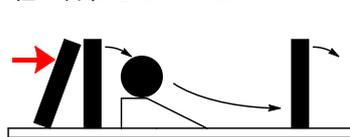
(c) チェーンウォーキング



(d) ドミノ倒し



(e) ドミノとビー玉(マール)を組み合わせたプロセス



#### 4. 今後の展開

「ドミノ・マーブル型」反応で表現される指導原理は、現在までに開発された連続的結合形成反応を深化させ、離れた位置において様々な結合構築を行う高度なプロセスへの展開が期待でき、有機合成化学に新たな方向性を生み出すことが期待されます。

#### <参考文献>

河内卓彌准教授らが以前に報告した、チェーンウォーキングを利用した通常反応不活性な位置における結合形成を行う触媒反応に関する論文：

Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, *137*, 16163.

Kochi, T.; Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, *134*, 16544.

#### <原論文情報>

“Metal-Catalyzed Sequential Formation of Distant Bonds in Organic Molecules: Palladium-Catalyzed Hydrosilylation/Cyclization of 1,n-Dienes via Chain Walking”

Takuya Kochi, Kazuya Ichinose, Masayuki Shigekane, Taro Hamasaki, and Fumitoshi Kakiuchi

*Angewandte Chemie International Edition*, doi: 10.1002/anie.201814558

#### <用語説明>

##### ※1) ジエン類のヒドロシリル化・環化反応

ジエン類とは一つの有機分子内に二つの炭素-炭素二重結合を有する化合物群です。また、一般にヒドロシリル化とは、ケイ素-水素結合を含む化合物であるヒドロシランが、そのケイ素-水素結合の開裂を伴って有機分子に付加する反応です。ヒドロシリル化・環化反応においては、ジエン類の分子内の二つの炭素-炭素二重結合をつなぎ合わせることで環状構造を形成するとともに、ヒドロシランの付加により水素原子とケイ素を含む置換基を導入することができます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

##### ・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学理工学部化学科 准教授 河内卓彌 (こうち たくや)

TEL : 045-566-1758 E-mail : kochi@chem.keio.ac.jp

##### ・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (村上)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>