

分子の性質に逆らう 結合形成

分子設計による新たな反応性の開拓



鈴木弘嗣

福井大学テニュアトラック推進本部 助教

有機反応が起こる位置は、分子がもつ性質によって大きく左右される。筆者らは、「その性質に逆らって反応する位置を変えられないか」という疑問から分子設計を行い、通常とは逆の位置選択性をもつ結合形成反応を開発した。本稿では、その着想と、求核付加から二官能基化へと展開した研究について紹介する。

はじめに

医薬品や電子材料など、私たちの身の回りには多くの有機化合物が存在する。これらは、分子同士をつないで必要な構造を組み立てる有機合成によって作られている。

有機合成では、目的の位置で選択的に結合を形成できるかが重要である。一般に、分子内の反応が起こる位置は、その分子がもつ電子的・立体的な性質に大きく左右される。こうした性質を利用すれば反応の位置を事前に予測できる一方、それに逆らって別の位置で反応を起こすのは容易でない。

その一例が、 α,β -不飽和カルボニル化合物と求核剤 (Nu^-) との反応である (図1)。通常、求核剤は電子を受け入れやすい β 位に付加し、その隣の α 位では反応しにくい。そこで筆者らは、分子を工夫して設計することで、位置選択性を反転させ、求核剤を α 位に付加させる反応の開発に挑戦した。

求核剤の α 位付加

求核剤を α 位に付加させるため、筆者らは金属触媒を利用した位置選択性の制御に着目した。金属触媒を用いた電子的に偏り

のほとんどないアルケンへの求核付加では、金属を含む五員環中間体の形成が、求核剤の付加位置を決める¹⁾。そこで、求核剤の α 位付加後に、この中間体が生じるように分子を設計すれば、位置選択性を反転できるのではないかと考えた (図2)。

この考えに基づき、パラジウム中心を基質上の特定の位置に配向・係留する配向基 (DG) を α,β -不飽和アミドに導入した。実際に、この化合物をインドールと反応させたところ、期待した α 位付加体が得られた。興味深いことに、通常予想される β 位付加体は粗生成物の ^1H NMR で全く観測されず、反応は完全な α 位選択性で進行した。分子に導入した工夫によって、本来の電子的な性質に逆らった位置制御が可能であることを示す結果であった²⁾。

さらに、19種類のインドールに加え、チオフェン、1,3,5-トリメトキシベンゼンなどの電子豊富なベンゼン誘導体、2-ピリドン、窒素原子³⁾なども α 位付加した。これにより、 α 位に炭素-炭素結合だけでなく、炭素-窒素結合も形成できることがわかった。また、配向基は反応後にカルボン酸やエステルへ変換できるため、得られた生成

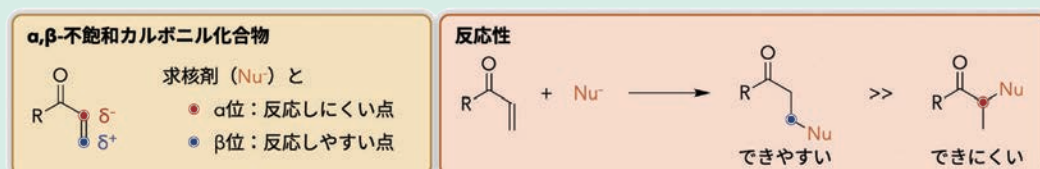


図1 α,β -不飽和カルボニル化合物の性質と反応性

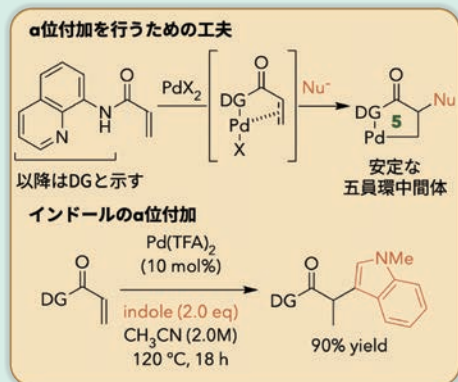


図2 α位付加のコンセプトと実際の反応

物をさらに多様な化合物へ展開できる。

このように電子的偏りの大きいアルケンでも五員環中間体の形成により、位置選択性が制御できることを明らかにした。

逆位置選択的な二官能基化反応

次に筆者らは、この研究を1つの結合形成反応で終わらせず、さらに別の結合形成へ展開できないかと考えた。そこで着目したのが、反応途中に生じる五員環中間体を利用した二官能基化反応である。

α,β-不飽和カルボニル化合物の二官能基化では、まず求核剤がβ位に付加し、続いてα位に求電子剤 (E^+) が導入される。したがって、α位に求電子剤、β位に求核剤が結合するのが通常的位置選択性である。

これに対し、筆者らが開発した反応では、まず求核剤がα位に付加するため、逆の選択性を出発点とする。また、その際に生じる五員環中間体を炭素求電子剤 (有機ハライド) と反応させることで、β位に新たな官能基を導入できる⁴⁾。そのため、適切な求電子剤を用いれば、α位に求核剤、β位に求電子剤を導入する、通常とは逆の位置選択性をもつ二官能基化を実現できると考えた。

実際に、インドールのα位付加反応の条件にヨウ化アリールを加えたところ、逆位置選択的な二官能基化生成物が得られた。さらに、β位にはアリール基に加え、アルケニル基やメチル基も導入できた (図3)。

中間体を単離し、実際の反応へ適用したところ、α位付加によって生じる五員環中間体を経て反応が進むことが支持された。これにより、最初に見いだしたα位付加が、単独の反応にとどまらず、新しい分子

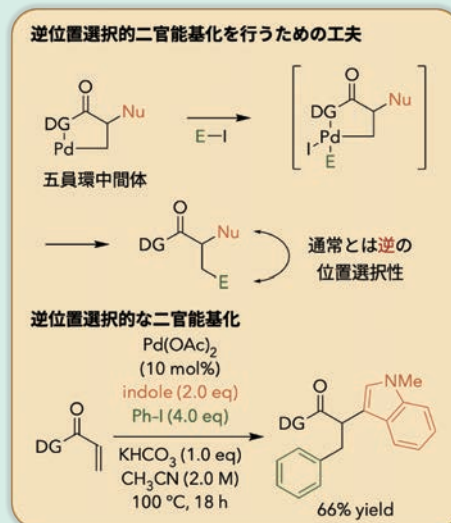


図3 二官能基化のコンセプトと実際の反応

変換を生み出す起点になることを示した⁵⁾。

おわりに

筆者らは、「分子の性質に逆らって反応する位置を制御できないか」という疑問から研究を始めた。分子と金属触媒の位置関係を工夫することで、通常は反応しにくいα位への求核付加を実現した。さらに、その反応を逆位置選択的な二官能基化へと発展させることもできた。

教科書に示される反応性は、化学反応を理解し予測する上で重要な指針である。一方、それは絶対の法則ではなく、分子設計によって上書きし得る経験則である。本研究を通して、「本当に別の反応は起こせないのか」と問い直すことの面白さを実感した。今後も、分子の性質を乗り越える新しい結合形成反応の開拓に挑戦していきたい。

最後に、本研究を進めるにあたり多大なご支援をいただいた東京理科大学の松田学則教授ならびに研究に尽力してくれた学生の皆さんに、心より感謝申し上げます。

- 1) J. A. Gurak, K. S. Yang, Z. Liu, K. M. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5805.
- 2) H. Suzuki, R. Moro, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 13697.
- 3) H. Suzuki, S. Yamanokuchi, R. Moro, T. Matsuda, *Org. Lett.* **2024**, 26, 6444.
- 4) Z. Liu, T. Zeng, K. S. Yang, K. M. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 15122.
- 5) H. Suzuki, R. Moro, T. Matsuda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, 64, e202505391.

© 2026 The Chemical Society of Japan



すずき・ひろつぐ

〔経歴〕2016年東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士後期課程修了 (指導教員: 小林修教授), 博士 (理学)。同年同大学大学院理学系研究科博士研究員, 17年テキサス大学オースティン校博士研究員, 18年東京理科大学理学部第一部応用化学科嘱託助教, 22年より現職。〔専門〕有機合成化学, 有機金属化学。〔趣味〕ジョギング。

E-mail: h-suzuki@u-fukui.ac.jp