

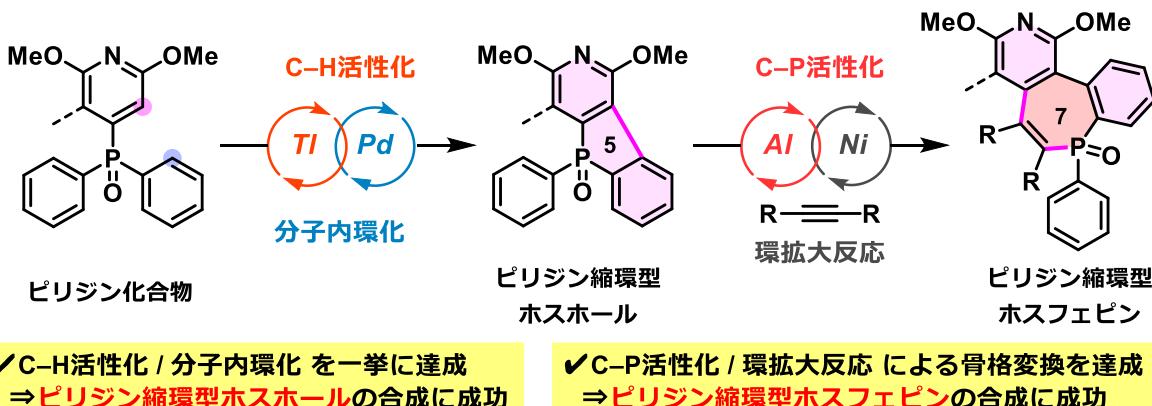


報道関係者 各位

2026年2月5日

パラジウムとタリウムを用いて
ピリジン環が融合した含リンヘテロ環骨格の効率合成を実現
～2種類の金属が協奏する新しい触媒反応を開発～

神戸薬科大学 薬品化学研究室の上田昌史 教授、山田孝博 助教、武田紀彦 准教授らは、パラジウム(Pd)とタリウム(Tl)という2種類の金属を組み合わせた新たな触媒反応を利用することで、ピリジン環が融合した含リンヘテロ環骨格^{*1}を効率的に合成する手法の開発に成功しました。本成果では、医薬品開発で汎用される重要な化学構造であるピリジン環の炭素–水素(C–H)結合を直接的に変換するとともに、リン原子を含む5員環であるホスホール^{*2}の骨格を構築することで、ピリジン環とホスホール骨格が融合したピリジン縮環型ホスホールの効率合成を実現しました。さらに、本反応で得られたホスホール骨格に対して炭素–リン(C–P)結合の活性化を伴う環拡大反応^{*3}を行うことで、リン原子を含む7員環であるホスフェピン^{*4}へと骨格変換することにも成功しました。本成果によって、異なる環サイズをもつ2種類の新たな含リンヘテロ環骨格の効率合成が実現したことから、医薬品や有機機能材料の創製に繋がることが期待されます。本研究成果は、2026年1月21日に国際化学雑誌「Organic Letters」への掲載に先立ちWeb上で公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬品化学研究室

教授 上田昌史、助教 山田孝博

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7555

FAX: 078-441-7555

E-mail: masa-u@kobepharma-u.ac.jp

URL: <https://n-takeda18.wixsite.com/my-site-3>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 広報窓口(入試広報課内)

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-414-8081

E-mail: kouhou@kobepharma-u.ac.jp

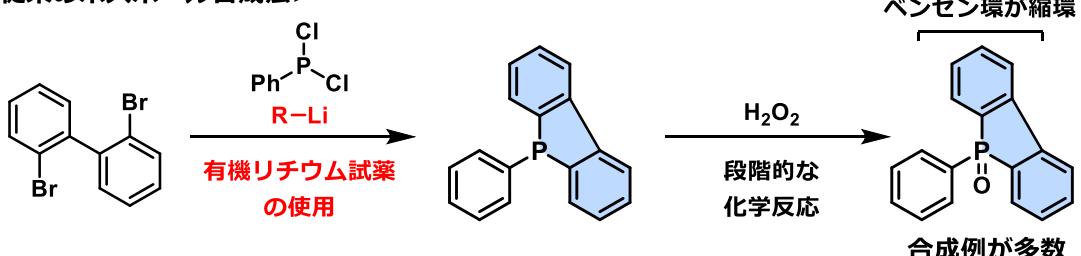
URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>



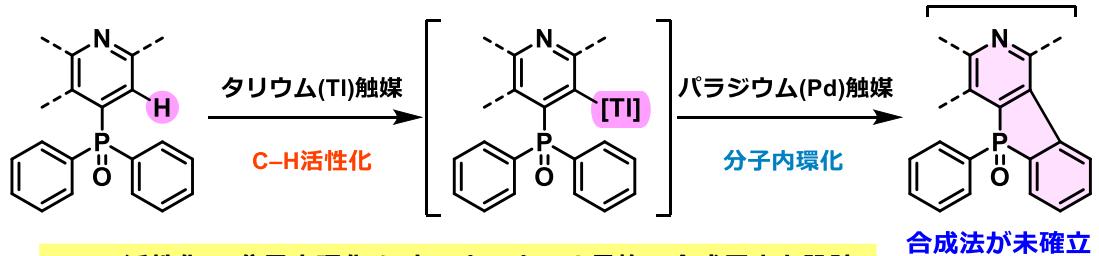
[研究の背景]

ホスホールはリン原子を含む5員環化合物の総称であり、有機ELや蛍光色素などの有機エレクトロニクス材料によく見られる機能性発光分子の基本骨格の一つです。そのため、機能性材料の分野を進展させる上で重要な化合物群として、精力的に研究が展開されています。これまでにホスホール骨格を含む様々な化合物が合成されてきましたが、その多くはベンゼン環が縮環したホスホールに限られており、ピリジン環のような窒素原子を含むヘテロ環が組み込まれたホスホールの合成例は限られていました。ピリジン環は医薬品開発で汎用される重要な構造単位であるため、発光分子の基本骨格であるホスホール骨格とピリジン環を融合させたピリジン縮環型ホスホールには、従来の化合物では実現できないような機能の発現が期待されます。しかしながら、従来の合成法の多くは、反応性が非常に高い有機リチウム試薬(RLi)の利用と段階的な化学反応の実施が必要であり、一般性や汎用性に問題がありました。そのため、従来の合成法をそのままピリジン環を有する原料に適用するのは難しく、ピリジン縮環型ホスホールを合成する新しい手法の開発が求められていました。そこで本研究では、ピリジン縮環型ホスホールの新たな合成手法の開発を目指して、ピリジン環のC-H結合の活性化と分子内環化を一挙に行うことでホスホール骨格の迅速合成を実現できる、より直截的な合成反応の開発を目指しました。

<従来のホスホール合成法>



<本研究のアイデア>



✓C-H活性化 / 分子内環化によるホスホール骨格の合成反応を設計
⇒ピリジン環が縮環したホスホールの迅速合成を実現可能！

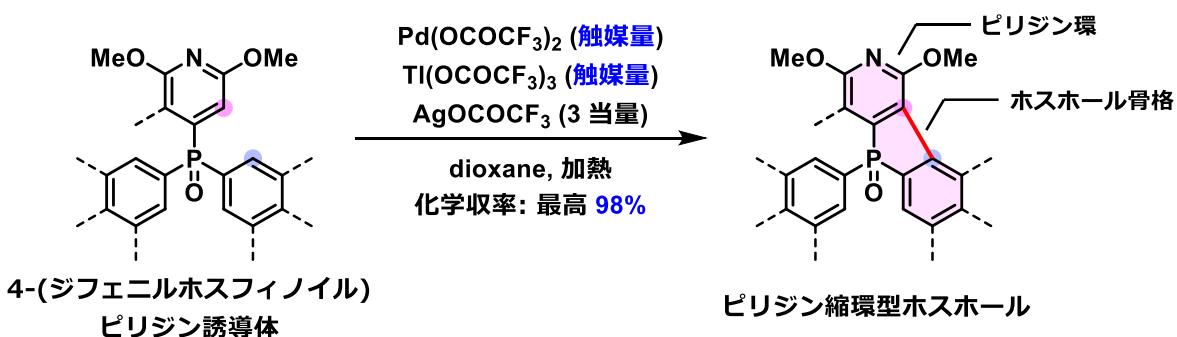
[研究の方法]

近年、反応性の低い結合を金属触媒で活性化し、官能基を直接導入する合成手法の開発が盛んに行われています。なかでもC-H結合の活性化反応(以下、C-H活性化⁵⁾)は、従来のクロスカップリング反応⁶において必要不可欠であったハロゲン原子などの高反応性の官能基を事前に導入する必要がないため、反応工程数の低減に繋がることから、合成ルートを効率化する優れた手法になると期待されています。なかでも、ピリジン環のC-H結合を効率的に変換できる手法は限られており、依然として改善の余地がありました。従って、ピリジン環のC-H活性化を実現する新規反応の開発は重要な研究課題の一つです。一方で我々は、パラジウムとタリウムという2種類の金属を用いることで、電子豊富なピリジン環のC-H活性化が効率的に進行することを以前に報告していました。そこで本研究では、このようなパラジウムとタリウムによるC-H活性化反応を利用して、ピリジン環のC-H活性化とホスホール骨格の構築を一挙に行える新しい手法を開発できれば、多様なピリジン縮環型ホスホールを効率的に合成できると考えました。

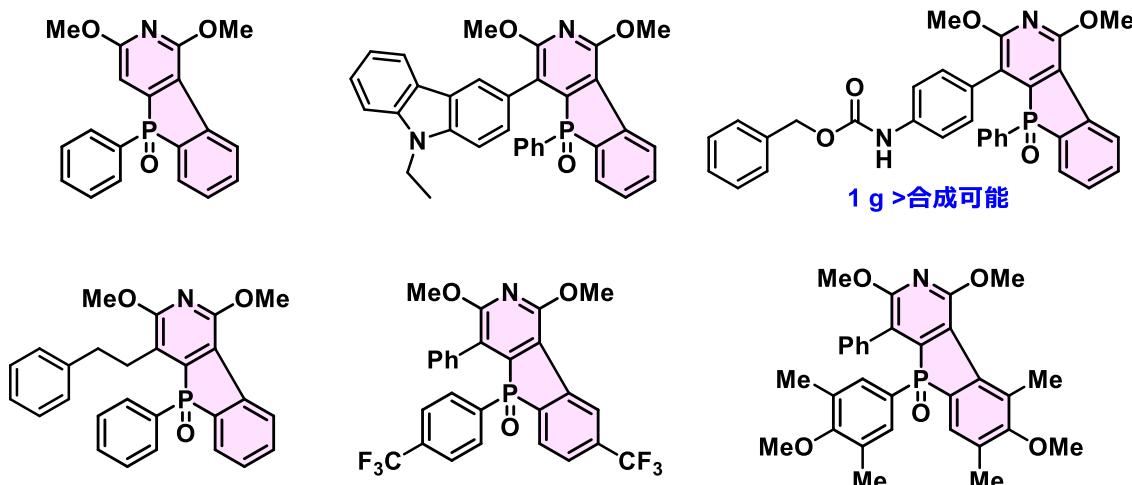


[研究成果の概要]

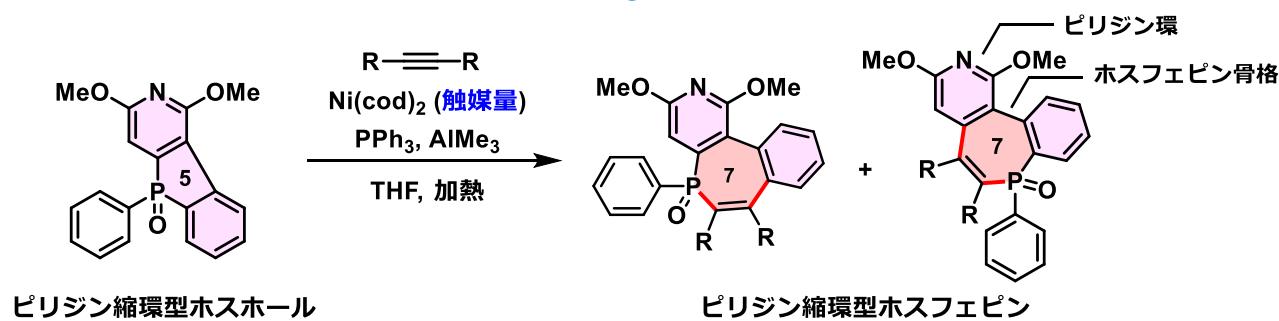
抗癌剤開発のリード化合物^{*7}として知られている 4-(ジフェニルホスフィノイル)ピリジン誘導体を用いて、様々な金属試薬を用いる反応条件を詳細に検討しました。その結果、酸化剤として銀塩(AgOCOCF_3)を用い、金属触媒としてトリフルオロ酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$)とトリフルオロ酢酸タリウム($\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$)を組み合わせて加熱攪拌する反応条件において、目的のピリジン縮環型ホスホールが高収率で得られることが分かりました。この反応では、ピリジン環とベンゼン環上の 2 か所の C–H 結合を一举に活性化しながらホスホール骨格を構築できるのに加え、従来の研究では当モル量(1 当量)必要であったトリフルオロ酢酸タリウムの使用量を触媒量に低減することに成功しました。これは、C–H 活性化に有効でありながら毒性懸念の残る有機タリウム試薬の触媒化を達成した初めての例であり、有機合成化学における重要なブレークスルーの一つです。また、本反応を様々なピリジン誘導体に適用することで、最高 98% 収率で 40 種類のピリジン縮環型ホスホールを合成することに成功しました。



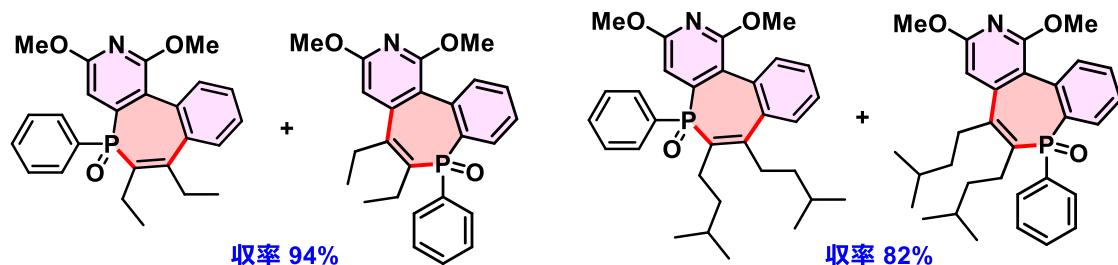
生成物の例



さらに我々は、合成したピリジン縮環型ホスホールに対して環拡大反応を行うことで、ホスフェピン骨格へと変換することにも成功しました。すなわち、既に報告されている手法を参考にして、ニッケル触媒($\text{Ni}(\text{cod})_2$)とトリメチルアルミニウム(AlMe_3)を組み合わせたアルキン化合物の挿入反応^{*8}を行うことで、リン原子を含む 7 員環であるホスフェピンへと環拡大した 2 種類の生成物が最高 94% の収率で得られてきました。本化合物のようにピリジン環がホスフェピン骨格と融合したヘテロ環化合物は、合成難易度が高いことからこれまで合成報告はありませんでした。従って、本成果によってピリジン環が融合した新たな含リンヘテロ環骨格を開拓することができました。



生成物の例



以上のように、本研究ではパラジウム触媒とタリウム触媒を組み合わせた新しい C–H 活性化反応を開発するとともに、従来法では合成困難であったピリジン縮環型ホスホールおよびホスフェピンを効率的に合成する手法を実現しました。本成果によって、異なる環サイズをもつ2種類の新たな含リンヘテロ環骨格の効率合成が可能になったことから、医薬品や有機材料などの様々な機能性分子の創製に繋がることが期待されます。

本研究の一部は JSPS 科研費(JP25K09884)および神戸薬科大学(学長裁量経費に基づく次世代創薬に資する独創的薬学研究)の助成により行われました。

[用語説明]

*¹ 含リンヘテロ環骨格:リン原子を環内に含むヘテロ環構造。医薬品や有機材料の部分構造として利用されている。

*² ホスホール:リン原子を含む 5 員環化合物であり、ピロールの窒素原子がリン原子に置き換わった有機リン化合物の総称。主に有機発光材料の部分構造として広く用いられている。

*³ 環拡大反応:環状化合物の環の員数を大きくすることができる分子変換反応。特に中員環化合物の合成において広く利用されている。

*⁴ ホスフェピン:リン原子を含む 7 員環構造をもつ有機リン化合物の総称。

*⁵ C–H 活性化:遷移金属触媒を用いて、炭素–水素(C–H)結合を活性化しながら官能基を導入する分子変換反応。反応性の低い C–H 結合を切断しながら様々な官能基を直接導入できることから、反応工程数の大幅な低減に繋がるため、低環境負荷型の分子変換反応として注目されている。

*⁶ クロスカップリング反応:遷移金属触媒を用いて、2つの分子を結合させて1つの分子にする化学反応。比較的反応性の高いハロゲン化物もしくは有機金属化合物の使用が必要。

*⁷ リード化合物:医薬品開発において、創薬研究の出発点となる特定の生物活性を示す有機化合物。植物や微生物のような天然由来から発見される場合と、人工的に化学合成された薬物候補化合物から発見される場合がある。



*8挿入反応:特定の結合の間に、1原子団を挿入する(割り込ませる)反応のこと(KPUnews202304 参照)。

[掲載論文]

雑誌名: *Organic Letters*

論文名: Pd/Tl Bimetal-Catalyzed C3(5)-H Activation of Pyridine Derivatives Enables Access to Pyridine-Fused Benzophospholes and Their Transformation into Seven-Membered Phosphepines

著者: Takahiro Yamada, Tatsuya Sakaguchi, Yoshimitsu Hashimoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Norihiko Takeda, Masafumi Ueda

URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c05316>