



## Press RELEASE ご取材案内

報道解禁：2025年6月3日（火）午前0時（日本時間）

配布先：文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

報道各社：科学部・社会部 ご担当者各位

2025年6月2日

早稲田大学

名古屋大学

# たった1ステップで多環式分子を構築 70年の難題を打破する「合成ショートカット」を開発

### 【発表のポイント】

- 天然物や医薬品に含まれる「多環式構造<sup>※1</sup>」を、わずか1回の反応で合成することに成功しました。
- 3種類の簡単な原料を組み合わせた「ワンポット合成<sup>※2</sup>」「多成分反応<sup>※3</sup>」によって、複雑な構造を効率的に構築できます。
- 多環式構造の合成反応における不安定な中間体の「*o*-キノジメタン<sup>※4</sup>」を、その場で発生・活用する新手法を開発しました。
- 合成化学や創薬、機能性材料など幅広い分野への応用が期待されます。

天然物や薬に含まれる「多環式構造」を簡単に作ることは、有機化学の長年の課題でした。

早稲田大学理工学術院の山口潤一郎（やまぐちじゅんいちろう）教授の研究グループと名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）の武藤慶（むとうけい）特任准教授は、パラジウム触媒を用いて3種類の簡単な原料から、化学的に複雑な多環式構造を一挙に構築する新手法を開発しました。

鍵となるのは、70年前に報告されて以来、合成が困難だった「*o*-キノジメタン」という高反応性中間体を、反応の途中でその場で生成・即座に利用する新技術です。本手法により、従来法と比べて工程数と時間を大幅に削減できることが確認されました。

本研究結果は、Cell Press 社『Chem』のオンライン版に2025年6月2日（月）11:00（アメリカ東部夏時間）に掲載されます。従って本件の報道解禁を日本時間2025年6月3日（火）午前0時以降といたします。論文名：Facile Generation of *ortho*-Quinodimethanes Toward Polycyclic Compounds

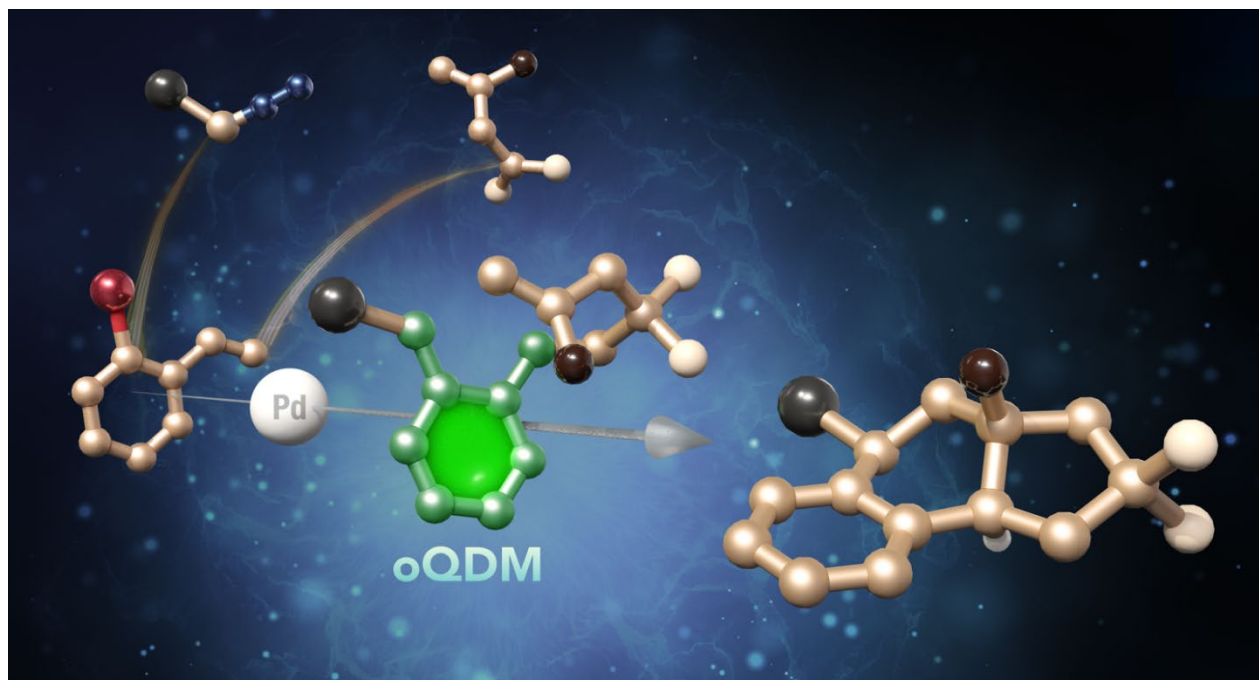


図 多環式構造構築のイメージ



## キーワード：

多環式化合物、Diels-Alder 反応、*o*-キノジメタン、触媒反応、パラジウム、ワンポット合成、多成分反応、医薬品、天然物合成、反応設計

### (1) これまでの研究で分かっていたこと

多環式化合物は、天然物や医薬品に頻出する構造であり、その効率的な合成は長年にわたり有機合成化学の大きな目標とされてきました。中でも、「Diels-Alder 反応<sup>※5</sup>」は、複雑な環状構造を一挙に構築できる非常に強力な手法として知られています。

この反応において、特に高反応性で有用な中間体の一つが「*o*-キノジメタン (*ortho*-quinodimethane: *o*QDM)」です。*o*-キノジメタンは非常に高い反応性をもち、多環式構造の合成に適しています。しかし、高反応性の裏返しで、非常に不安定であるため、反応中に一時的に発生させて即座に利用する必要があります。

従来、*o*-キノジメタンを発生させるには、特殊な前駆体の多段階合成や、高温、高エネルギー条件が必要であり、反応設計の自由度や応用展開に制約がありました。この課題は、1950 年代に *o*-キノジメタンが初めて報告されて以来、約 70 年にわたり解決されていませんでした。

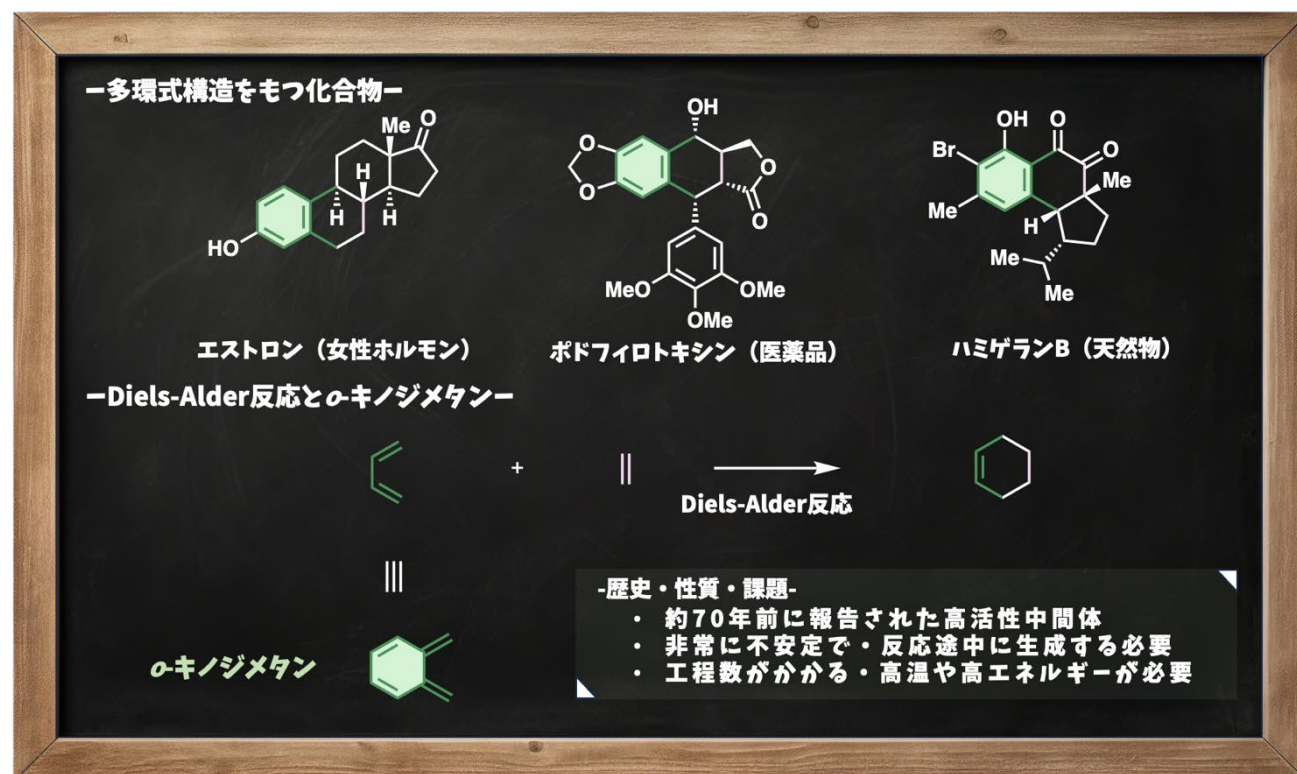


図1 多環式化合物とその生成方法の性質・課題

### (2) 新たに実現しようとしたこと、明らかになったこと、そのために新しく開発した手法

本研究では、これまで困難とされていた「*o*-キノジメタン (*o*QDM)」を簡便にその場で生成し、高効率に多環式化合物へと変換する合成法の確立を目指しました。

本研究グループは、汎用的な「2-ビニルハロアレーン<sup>※6</sup>」「ジアゾ化合物<sup>※7</sup>」「マロン酸誘導体<sup>※8</sup>」の3種類の原料を用い、パラジウム触媒の働きにより一挙に反応させる「多成分反応 (マルチコンポーネントリアクション)」を設計しました。



これは、1つのフラスコ内で複数の反応（図2の①から③）を順番に制御して行う、非常に効率的な合成手法です。まず、図中の①と②の反応が起こって、一時的に生成される *o*-キノジメタンから Diels-Alder 反応(③)が進み、最終的に複雑な多環式骨格をもつ分子が得られます。

本手法の特長は以下の通りです：

- 複雑な前駆体を準備する必要がなく、工程数を大幅に削減可能。
- 一回の操作で複数の炭素-炭素結合形成が進行するため、効率性が高い。
- 得られた生成物は医薬品や材料の中間体として多様な変換に対応。

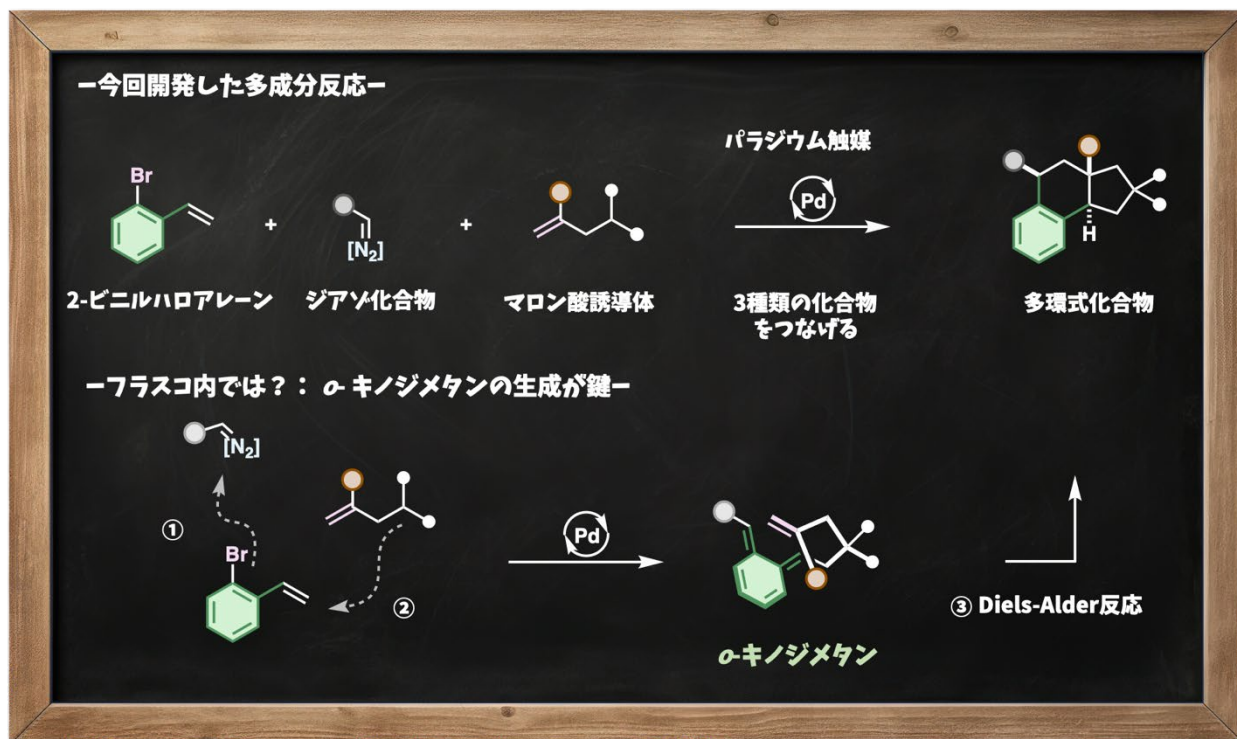


図2 開発手法

### （3）研究の波及効果や社会的影響

本研究で開発された手法は、複雑な多環式構造を1工程で効率よく構築できる点において、従来の合成化学の限界を打ち破る画期的な技術です。工程短縮により、創薬や機能性材料の開発にかかる時間やコストの大幅な削減が期待されます。

さらに、今回の技術は実際に、多環式構造をもつ女性ホルモン様天然物「エクイレニン」の合成にも応用できており、医薬品開発への応用可能性も明らかとなりました。

また、使用する原料の汎用性が高く、分子の多様性が容易に制御できることから、化合物ライブラリの構築や新規分子探索にも活用が期待されます。加えて、「多成分反応」「その場生成」「ワンポット合成」といったグリーンケミストリーの要素も兼ね備えており、環境負荷の少ない持続可能な化学としての意義も大きいと考えられます。

### （4）課題、今後の展望

今回の研究では、多環式構造を高収率かつ高選択的に構築する新しい合成手法を確立しましたが、課題も残されています。現時点では反応の立体選択性（特に不斉合成<sup>※9</sup>）に関してはまだ限定的であり、医薬品や機能性分子の精密合成に向けて、今後は「キラル触媒<sup>※10</sup>」の導入によるエナンチオ選択的反応の実現が求められます。





また、今回使用した化合物群は実験室スケールでの検証が中心であり、今後はスケールアップやフロー合成への応用を通じて、工業的な展開可能性の検証が重要になります。

将来的には、本手法をより汎用的な合成プラットフォームとして発展させ、創薬、材料開発、学術研究といった幅広い分野への貢献を目指します。

## (5) 研究者のコメント

長年、有機化学者の間で“夢の中間体”とされてきた *o*-キノジメタンを、簡単な原料から 1 ステップで自在に発生させる方法を見つけられたことに、私たち自身も大きな驚きを感じています。短時間かつ柔軟に複雑な分子が合成できるこの技術は、創薬や材料化学において大きな可能性を秘めており、今後はより実用的な応用や不斉合成の展開にも取り組んでいきたいと考えています。

## (6) 用語解説

### ※1 多環式構造

複数の環状構造が結合した分子構造のこと。多くの天然物や医薬品に含まれる基本骨格であり、合成が難しいことで知られる。

### ※2 ワンポット合成

複数の反応工程をひとつの容器で連続的に行う手法。工程短縮や廃棄物削減につながる。

### ※3 多成分反応

一般的に 3 つ以上の分子を反応させて 1 つの分子を合成する反応のこと。複数の分子がつながる位置の制御が必要なため、一般的に難しいことで知られる。

### ※4 *o*-キノジメタン (*ortho*-quinodimethane, oQDM)

非常に反応性が高い中間体で、多環式構造を作る上で重要な構成要素。安定性が低く、通常はその場で生成してすぐに使う。

### ※5 Diels-Alder 反応

1930 年代に発見された、有機分子同士をつなげて 6 員環を形成する代表的な化学反応。多環式化合物の合成に多用される。開発者の Diels 博士と Alder 博士はこの反応の功績により 1950 年ノーベル化学賞を受賞した。

### ※6 2-ビニルハロアレーン

芳香環にビニル基とハロゲンが結合した化合物。市販されているものもあり、取り扱いやすい。

### ※7 ジアゾ化合物

窒素を含む高エネルギーな化合物で、化学反応において炭素-炭素結合の形成などに使われる。

### ※8 マロン酸誘導体

炭素-炭素結合をつくる反応でよく使われる化合物群。反応性が高く、多くの有機反応で用いられる。

### ※9 不斉合成

右手・左手のような鏡像関係にある分子の片方を選択的に合成すること。

### ※10 キラル触媒

分子の立体構造（右手・左手のような鏡像関係）を識別して、特定の方向にだけ反応を促す触媒。



## (7) 論文情報

雑誌名 : Chem (Cell Press)

論文名 : Facile Generation of *ortho*-Quinodimethanes Toward Polycyclic Compounds

執筆者名 : Kazuya Inagaki (早稲田大学)、Yuna Onozawa (早稲田大学)、Yuki Fukuhara (早稲田大学)、Daisuke Yokogawa (東京大学)、Kei Muto\* (名古屋大学 ITbM)、Junichiro Yamaguchi\* (早稲田大学)

掲載予定日時 (現地時間) : 2025 年 6 月 2 日

掲載予定日時 (日本時間) : 2025 年 6 月 2 日 (予定)

掲載 URL : <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2025.102615>

DOI : 10.1016/j.chempr.2025.102615

## (8) 研究助成

研究費名 : 日本学術振興会 科学研究費補助金 (JSPS KAKENHI)

研究課題名 : 結合交換反応の開発と機械学習最適化

研究代表者名 : 山口潤一郎 (早稲田大学)

助成番号 : JP21H05213 (Digi-TOS)

研究費名 : 日本学術振興会 科学研究費補助金 (JSPS KAKENHI)

研究課題名 : 触媒的かつ収束的なオルトキノジメタンの発生法と迅速多環式骨格構築

研究代表者名 : 武藤慶 (名古屋大学 ITbM)

助成番号 : JP24K01491

その他、JST ERATO JPMJER1901 や CREST JPMJCR24T3 も一部ご支援をいただきました。