

有機合成におけるクロスカップリングの新方法論



特別寄稿

<第13回 GSC賞 文部科学大臣賞>

三浦雅博*, 佐藤哲也**, 平野康次***

New Methods for Cross-Coupling in Organic Synthesis

Key Words : C-H Activation, Cross-Coupling, Organic Synthesis

1. はじめに

医薬品や有機電子材料をはじめとする様々な有機精密化学品の合成と関連して、芳香族化合物の高効率かつ選択的な誘導体化手法の開発は、近年ますます重要な研究課題となっている。現在、フェニレンビニレン骨格やビアリアル骨格などの有機パイ電子共役系の極めて有用な構築法として、2010年のノーベル化学賞の対象となったパラジウム触媒クロスカップリングが頻繁に用いられている。一方でこの

従来法は、化学量論的ハロゲン化や金属化を含む反応基質の事前活性化が必須であり、それに伴う反応ステップ数の増加や廃棄物となる副生物の生成といった解決すべき問題点を内包している。このような背景のもと、我々は、新しい環境調和型カップリング反応の開発を目標に、反応基質内に普遍的に存在する炭素-水素結合を触媒的に活性化し切断することにより、通常の方法では多段階を要する、あるいは合成困難な複雑な構造をもつ分子群を、入手容易な出発物質から短工程で効率よく合成する次世代型手法の実現に重点を置いて研究を進めてきた¹。その結果、図1に研究概念を示すように、酸化的脱水素カップリングによる新しい反応法をいくつか開発することができた。このたび、我々の研究グループの成果に対し GSC 賞・文部科学大臣賞²を授与いただいた。この機会にその研究概要を紹介させていただく。化学構造式を見るのは、専門外で久しぶりの方にも、複数の分子を効率よく連結することが合成化学において極めて重要であり、本研究では、環境調和性に優れた新手法開発を行っていることをご理解いただけたら幸いである。



* Masahiro MIURA

1956年3月生

大阪大学大学院工学研究科博士課程修了 (1983年)

現在、大阪大学工学研究科応用化学専攻 特別教授 工学博士 有機化学、有機合成化学

TEL : 06-6879-7360

FAX : 06-6879-7362

E-mail : miura@chem.eng.osaka-u.ac.jp



** Tetsuya SATOH

1970年3月生

大阪大学大学院工学研究科博士課程中退 (1995年)

現在、大阪大学工学研究科応用化学専攻 准教授 博士(工学) 有機化学、有機金属化学

TEL : 06-6879-7361

FAX : 06-6879-7362

E-mail : satoh@chem.eng.osaka-u.ac.jp



*** Koji HIRANO

1980年5月生

京都大学大学院工学研究科博士課程修了 (2008年)

現在、大阪大学工学研究科応用化学専攻 助教 博士(工学) 有機合成化学、有機金属化学

TEL : 06-6879-7361

FAX : 06-6879-7362

E-mail : k_hirano@chem.eng.osaka-u.ac.jp

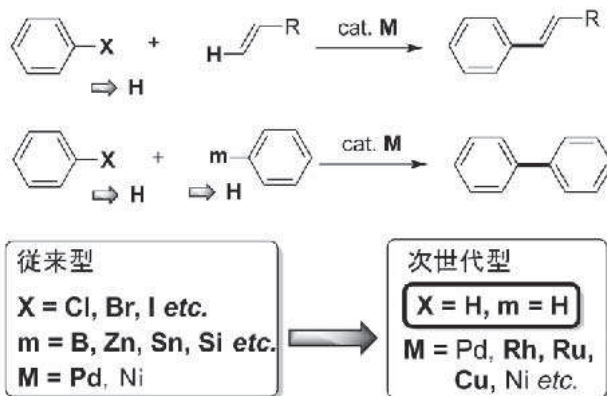
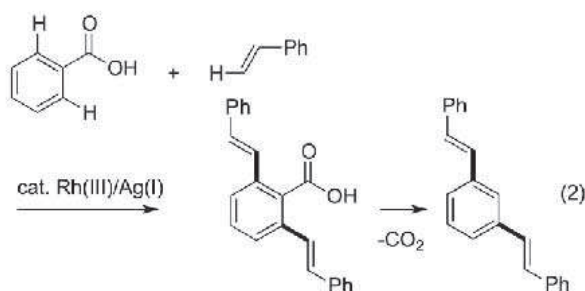
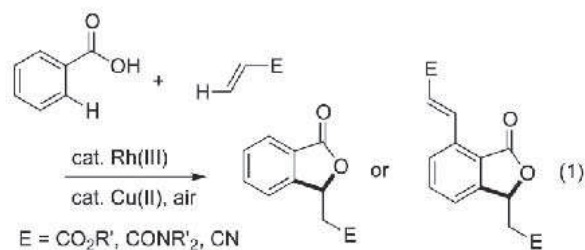


図1. カップリング反応の次世代型への研究展開の概念図

2. 芳香族化合物と不飽和化合物の脱水素カップリング^{3,4}

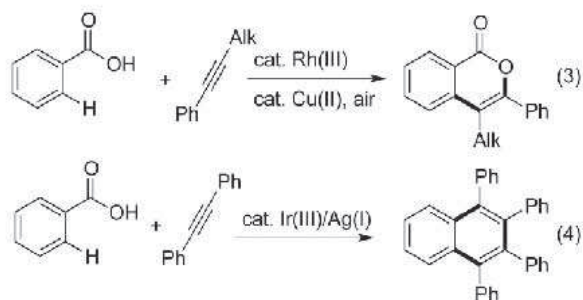
芳香族化合物とアルケンの反応に関し、直接的脱水素型カップリングが、パラジウム触媒存在下で進行することが1960年代後半に藤原、守谷らによって発見された⁵。これは、基質の事前活性化を必要しない点で優れた反応であるが、置換ベンゼンの反応において位置選択性の制御が困難であるという問題点があった。一方、1993年にルテニウム触媒を用いる、芳香族化合物のオルト位選択的直接アルキル化反応の先駆的な例が村井らによって報告された⁶。これらは、それぞれ藤原-守谷反応および村井反応と呼ばれ、いずれも大阪大学で開発された著名な反応である。

これらに続く反応として、2007年に我々は、ロジウム触媒を用い、配向基を有する芳香族基質と不飽和化合物の脱水素カップリング反応の開発に成功した⁷。特にシクロペンタジエン系配位子をもつロジウム錯体が触媒として有効であり、低触媒量でも触媒失活することなく反応が円滑に進行することを明らかにした。具体例として安息香酸類を用いたアルケンおよびアルキンとの反応を式1-4に示す。不飽和化合物としてアクリル酸等の電子求引基を持つアルケンでは、生物活性の発現が期待される環化体が生成する(式1)。一方、スチレン類を用いるとジビニル化が進行し、銀塩存在下では脱カルボキシル化が起こるので、メタジスチリルベンゼンが選択的に得られる(式2)。これは、この系列のパイ共

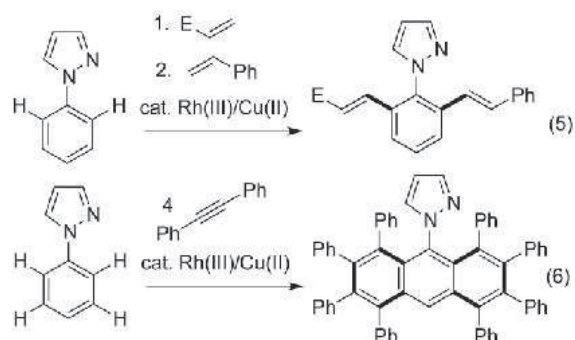


役分子を構築するための一般的方法として活用できる⁸。

さらに、アルキンとの反応では環化したイソクマリン誘導体得られる(式3)。興味あることに、イリジウム触媒を用いると脱炭酸を伴ったアルキン2分子との縮環型芳香環延長反応が選択的に起こる(式4)⁷。



環化しない配向性官能基をもつ基質、例えばアゾリルベンゼン類を用いると、ジアルケニル化(ワンポットで二つの異なるアルケニル基の導入も可能)(式5)やアルキン2分子の連続挿入を伴う芳香環拡張反応が起こる(式6)⁹。ベンゼンからナフタレンだけでなく、ベンゼン環への4分子のアルキンの直接的縮環によるアントラセン環合成も一挙に行うことができる。この方法で得られるナフタレンやアントラセン誘導体は、いずれも固体蛍光を示し、アントラセン誘導体では絶対量子収率が0.6を越える化合物も見出している。



本脱水素カップリング法は一般性が高く、図2に示すベンゼン誘導体やヘテロ芳香族基質などに適用でき、多くのパイ共役分子や縮合芳香族化合物ならびに複素環の合成に成功している。なお、ロジウムやイリジウムに比べて安価なルテニウム触媒を用いても、同様の反応が進行することも見出している。

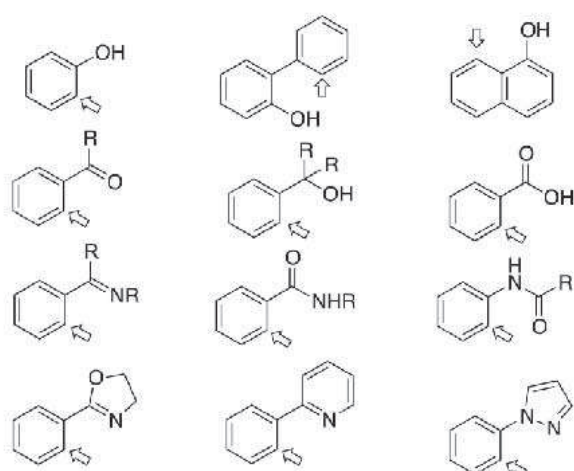
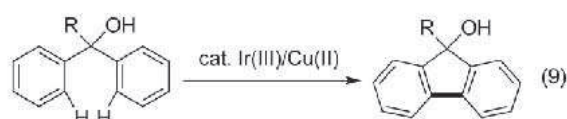
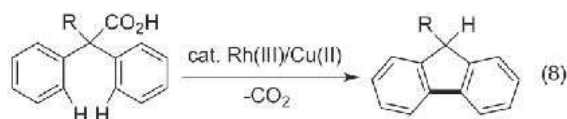
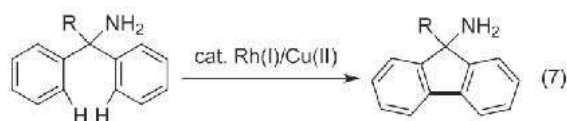


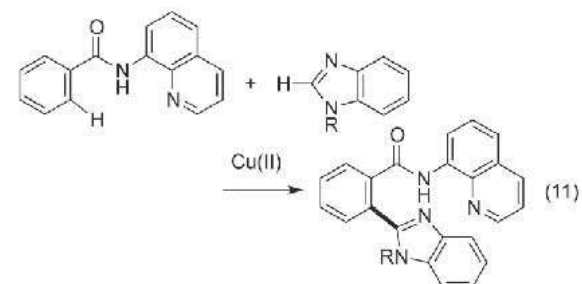
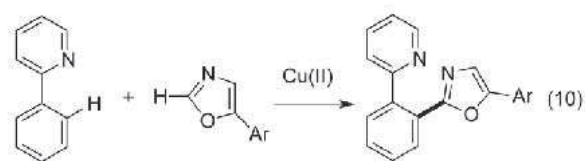
図2. 酸化的カップリングに適用可能な基質の例

3. 脱水素ビアリールカップリング¹⁰

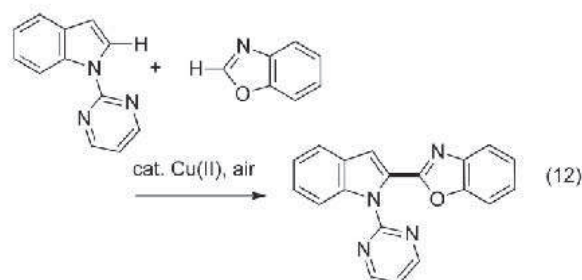
上記の反応において、アルケンやアルキン等の不飽和化合物に代えてもう一分子の芳香族基質を用いれば、二つの炭素—水素結合切断を伴うビアリールカップリング反応が起こると予想される。すなわち、芳香族同士のカップリングを基質の事前活性化を施すことなく直接的に実施できると期待される。実際、ロジウムもしくはイリジウム触媒存在下でジアリールメタン誘導体を処理すると予期した形式の脱水素カップリングが分子内で進行し、対応するフルオレン誘導体が見出された(式7-9)¹¹。フルオレンは、有機電子材料分野で重要な基本骨格である。



一方、より挑戦的な課題である分子間での反応は、驚くべきことに、これまで用いていたロジウムやイリジウム触媒を全く必要とせず、酸化剤である銅塩単独で進行することを見出した(式10, 11)¹²。



上記の反応は、生理活性化合物分野で重要な芳香族複素環化合物を用いると特に効率よく進行する。また、近年の元素戦略の指針を鑑みると、安価で取り扱いの容易な銅塩単独での反応の進行は学術的側面からはもちろんのこと、経済的、環境的側面からも非常に意義深い。また、特定の基質の組み合わせにおいては空気中の酸素を再酸化剤として銅塩を触媒化できることも明らかにした(式12)。この場合、副生成物は水のみとなり、従来の問題点を克服した真の環境調和型ビアリールクロスカップリングといえる反応が起こる¹³。



4. むすび

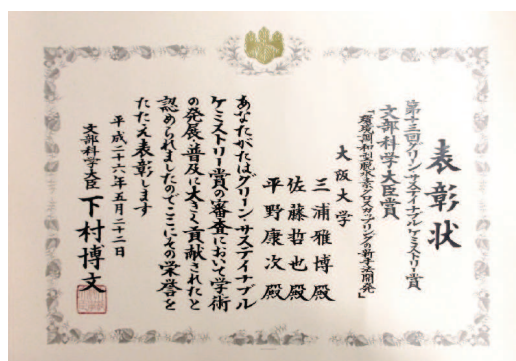
上述のように、我々は、遷移金属による炭素—水素結合活性化・切断と続くカップリングによる結合形成を酸化剤の存在下で行う新しい方法をいくつか開発した。これらの方法によれば、既存の化合物の合成を環境調和型に置き換えるにとどまらず、従来法では困難であった化合物の合成が可能となるので、新たな骨格を持つ医用化合物や優れた特性をもつ電子材料の創出が期待される。このため、関連する研究が国内外を問わず活発になされ、急速にこの研究分野は進歩しているが、基質の適用範囲の拡張や触

媒回転効率の改善など、さらに踏み込んで研究すべき点が多々ある。今後さらに直接的反応法が発展し、多くの分野で実用されることを期待したい。

本研究の一部は、文部科学省および日本学術振興会の科学研究費補助金の支援によってなされたものである。また、ともに研究に携わった卒業および現役学生諸氏の熱心かつ真摯な貢献に感謝し、むすびとさせていただく。

参考文献

1. M. Miura, T. Satoh, K. Hirano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, doi:10.1246/bcsj.20140099.
2. GSC (Green Sustainable Chemistry). http://www.jaci.or.jp/gscn/page_03.html
3. T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212.
4. T. Satoh, M. Miura, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley-VCH, Weinheim, ed. by A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, **2014**, pp. 1389-1426.
5. a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119. b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, S. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166.
6. S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
7. a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407. b) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362.
8. S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3024.
9. a) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7094. b) N. Umeda, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4019. c) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, N. Shibata, H. Sato, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 13.
10. a) K. Hirano, M. Miura, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10704. b) K. Hirano, M. Miura, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 878.
11. a) K. Morimoto, M. Itoh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5359. b) M. Itoh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1365.
12. a) M. Kitahara, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160. b) M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4457.
13. M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6993.



第13回 GSC 賞 文部科学大臣賞 受賞