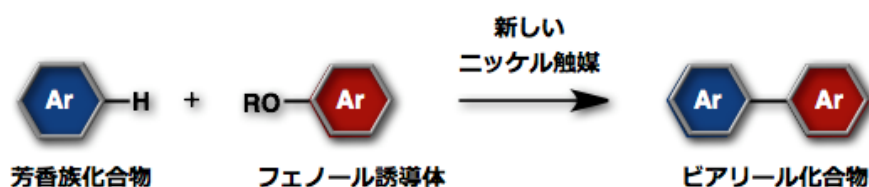


# 芳香族化合物とフェノール誘導体をつなげる新しい次世代型 クロスカップリング法の開発に世界で初めて成功

～全く新しいニッケル触媒の開発が鍵～

名古屋大学の伊丹健一郎教授らは、芳香族化合物とフェノール誘導体をつなげて医薬や有機エレクトロニクス材料分野における最重要骨格のひとつであるビアリール化合物を合成する「新しい次世代型クロスカップリング反応」の開発に世界ではじめて成功した。この反応の実現には独自に開発した新しいニッケル触媒をもちいることが不可欠である。このクロスカップリング反応を利用すれば様々な有用ビアリール化合物を安価なフェノール誘導体を出発原料に用いて短工程で合成できる。精密制御を得意とする有機化学・合成化学に立脚した画期的成果であり、今後この分野における新しいスタンダードになるだろう。



これまで、ビアリール骨格を効率的に合成する手法としては2010年にノーベル化学賞を受賞したパラジウム触媒、有機金属化合物、有機ハロゲン化物による「古典的」クロスカップリング反応があり、これまで多くの化学者によって改良が行われてきた。今回、伊丹教授らの研究チーム（武藤慶 修士課程1年、山口潤一郎 助教、伊丹健一郎 教授）が開発した「新しい次世代型クロスカップリング反応」は、安価なニッケル触媒を活用するとともに、いずれも入手容易な芳香族化合物とフェノール誘導体をカップリングパートナーに用いることを可能にしたという点で画期的な成果である。医薬、生物活性物質、有機エレクトロニクス材料を効率的に合成する新手法として今後多用される可能性を秘めている。

なお本研究成果は、アメリカ化学会誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン版で2011年12月9日に公開された。

<http://dx.doi.org/10.1021/ja210249h>

### 【研究の背景、経緯、内容】

ビアリール化合物（芳香族化合物と芳香族化合物をつなげたもの）は医薬や有機エレクトロニクス材料分野における重要骨格であり、この骨格を効率的に構築する手法の開発は化学分野において最も重要な課題のひとつとなっている。2010年にノーベル化学賞を受賞した「古典的」クロスカップリング法は、ビアリール骨格をつくる手法として最も信頼性の高い方法であり、これまで多くの化学者によって改良が行われてきた。

例：鈴木-宮浦クロスカップリング反応（ノーベル賞受賞有機反応）

パラジウム触媒をつかって有機ホウ素化合物（有機金属反応剤：青色の Ar）とハロゲン化アリール（有機ハロゲン化物：赤色の Ar）をつなげてビアリール化合物にする反応

しかしながら、カップリング反応を進行させるためには

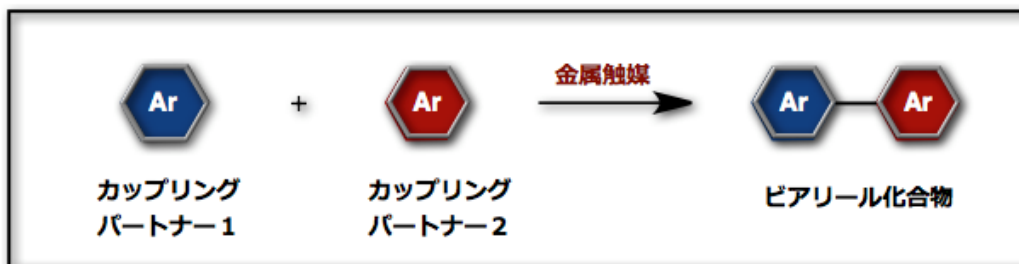
- (1) 芳香族化合物から数工程で調製される有機金属反応剤 (Ar-M) をカップリングパートナーに用いる必要がある
- (2) 有機ハロゲン化物 (ハロゲン化アリール: Ar-X) をカップリングパートナーに用いる必要がある
- (3) 希少かつ高価なパラジウムを触媒としてつかわなければならない

などの制約があり、いまだ解決すべき課題は山積みである（図1）。実際、現在伊丹教授らを含めて世界中で熾烈な競争が行われているのは、上記3つの要素をよりグリーンで環境低負荷型のものとする「新しい次世代型クロスカップリング反応」の開発である。

現在、クロスカップリングの「進化」に向けて、大きな潮流になっているのが、

- (A) 芳香族化合物そのものをカップリングパートナーに用いる（制約1の解決）
- (B) フェノール誘導体をカップリングパートナーに用いる（制約2の解決）
- (C) パラジウムに代わる安価な金属を触媒に用いる（制約3の解決）

の3つである（図1参照）が、現在最高水準の技術をもってしても、これらすべてを同時に解決することはできていなかった。今回の伊丹教授らが開発した手法は3つの要素を世界で初めて同時に満すことに成功したという点で画期的である。



1. 有機金属反応剤を使わない：芳香環直接連結反応



2. 有機ハロゲン化物（ハロゲン化アリール）からフェノール誘導体へ



3. 金属触媒：高価で希少な金属から安価でユビキタな金属へ



図 1 新しいクロスカップリング法の開発

伊丹教授らのグループは、2009年に安価なニッケル触媒をつかった芳香族化合物とハロゲン化アリールのクロスカップリング反応を報告した。この反応は、芳香族化合物そのものをカップリングパートナーに用い（制約1の解決）、パラジウムに代わる安価なニッケルを触媒に用いる（制約3の解決：金属塩化物と比較するとニッケルはパラジウムに比べて約20倍安価）ことを可能にしたため、理想的な次世代型クロスカップリング法の実現に向けた大きな一歩として脚光を集めた。実際、新規な高尿酸血症治療薬として本年に承認されたフェブキソスタット（帝人ファーマ）の超短工程合成を実現できるなど、医薬品や生物活性物質合成に欠かせない反応となっている。

しかしながら、ハロゲン化アリールをカップリングパートナーに用いる必要があるという問題が残されていた。事実、安価で豊富に存在するフェノール誘導体（Ar-OR）をカップリング反応に用いることは2009年の触媒では不可能であった。今回、全く新しいニッケル触媒系を開発し、フェノール誘導体と芳香族化合物を連結させ直接的にビアリール化合物を合成することに成功した（図2）。

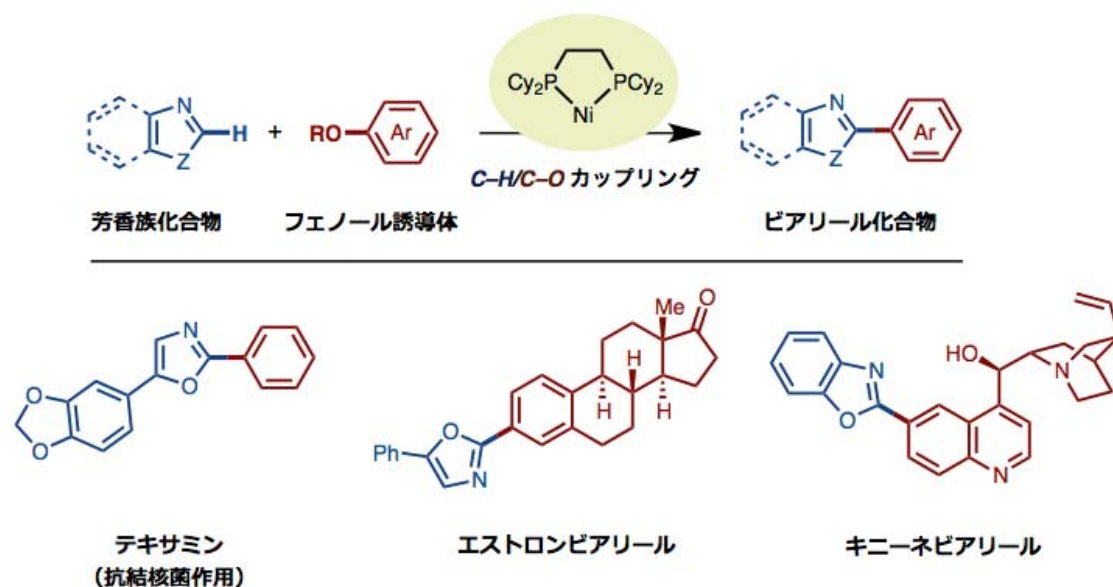


図2 芳香族化合物とフェノール誘導体のカップリング反応

成功の鍵は、ニッケル・1,2-ビスジシクロヘキシルホスフィノエタン (Ni-dcype) という新触媒である。1,2-ビスジシクロヘキシルホスフィノエタン (dcype) は市販されている配位子 (触媒の能力を調節できる有機化合物) であるが、ニッケルと組み合わせた例はほとんどなかった。この Ni-dcype 触媒をつかうと、芳香族化合物 (主にアゾール類) とフェノール誘導体のクロスカップリング反応が効率的よく進行することが明らかとなった。芳香族化合物とフェノール誘導体のクロスカップリング反応は広い汎用性を有している。例えば、複雑な骨格を有する女性ホルモン的一种であるエストロンや抗マラリア薬の素であるキニーネなども簡単に芳香族化合物とつなげることができる (図2)。なお、今回開発したニッケル触媒反応は生物活性物質や医薬の合成に特化したものではなく、有機エレクトロニクス材料への応用が可能な様々な共役化合物の合成にも威力を発揮すると考えられる。

### 【今後の展望】

芳香族化合物とフェノール誘導体と直接つなげてビアリール化合物を合成する「新しい次世代型クロスカップリング法」の開発に成功した。医薬品、天然有機化合物、有機エレクトロニクス材料など産業界における本反応に対する期待は極めて大きく、今回の新技術の波及効果は計り知れない。

**【掲載雑誌名、論文名、著者】**

Journal of the American Chemical Society

(アメリカ化学会誌)

“Nickel-Catalyzed C–H/C–O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives”

(ニッケル触媒によるアゾール類とフェノール誘導体の C–H/C–O カップリング反応)

Kei Muto, Junichiro Yamaguchi, and Kenichiro Itami\*

(武藤慶、山口潤一郎、伊丹健一郎)

<http://dx.doi.org/10.1021/ja210249h>