

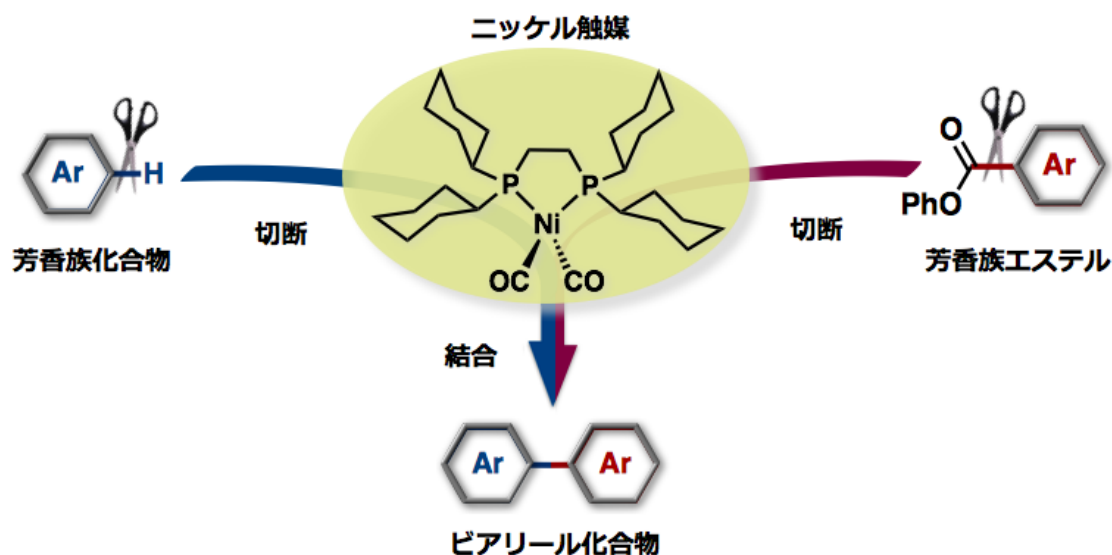
平成 24 年 8 月 8 日

## エステルを用いる新しい C-H カップリングの開発に成功

ニッケル触媒が安定な炭素-水素結合と炭素-炭素結合を切って、  
新たな炭素-炭素結合をつくる画期的な新反応

名古屋大学の伊丹健一郎教授らは、芳香族化合物と芳香族エステルをつなげる「新しいカップリング反応」の開発に成功した。独自に開発したニッケル触媒を用いると、通常は極めて安定な芳香族化合物の炭素-水素結合（C-H 結合）と芳香族エステルの炭素-炭素結合を切断しながら 2 つの分子をつなぐ、新しい形式の C-H カップリング反応が可能になった。このカップリング反応は、有機分子の結合を切断・形成する新しいパターンを提供するものであり、化学反応論的に極めて重要な発見である。

本カップリング反応は、医農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アル化合物を短工程かつこれまでの方法とは全く異なるルートで合成することを可能にする。例えば、抗菌作用を有する天然物ムスコライド A の迅速合成に今回成功しているが、この新しい C-H カップリングの潜在的インパクトは計り知れない。今回の成果は、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、次世代カップリング技術の新しいスタンダードになるだろう。

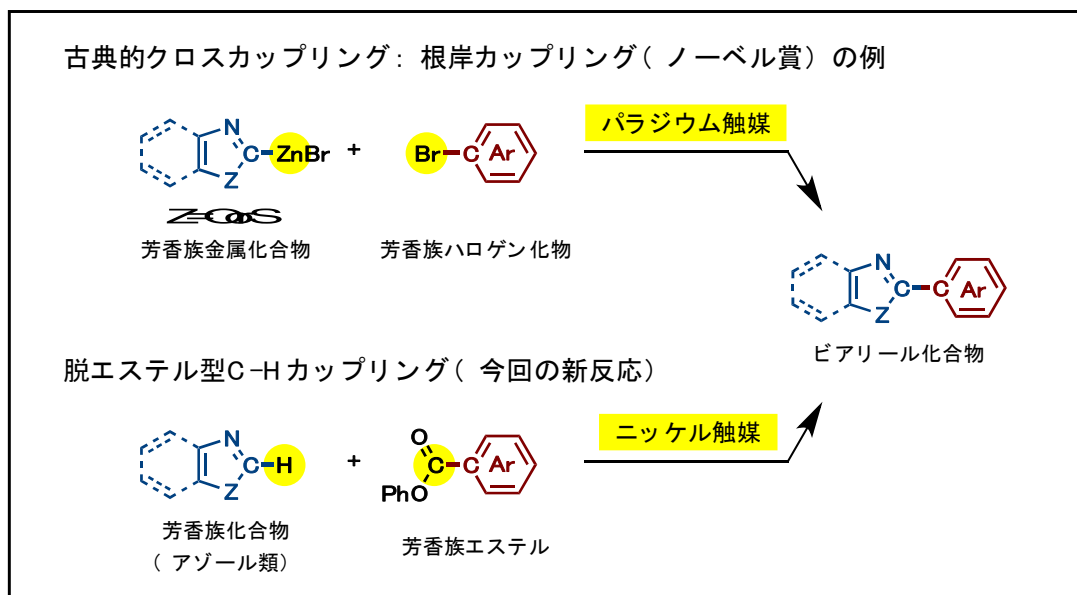


なお本研究成果は、アメリカ化学会誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン版で 2012 年 8 月 8 日に公開された。

<http://dx.doi.org/10.1021/ja306062c>

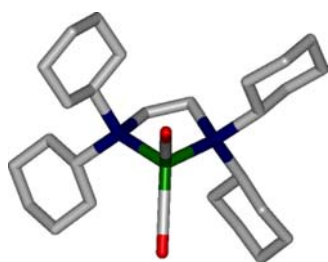
## 【研究の背景、経緯、内容】

芳香族分子と芳香族分子がつながったビアリールと呼ばれる一連の化合物群は医薬や有機エレクトロニクス材料分野において頻繁に活用されている。このことから、ビアリール化合物群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年に鈴木章教授や根岸英一教授らが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。



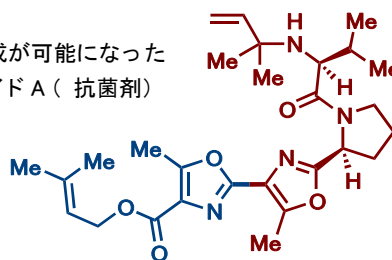
### ○ 新反応のポイント

1. 芳香族化合物から芳香族金属化合物を調製しなくてよい（全体の工程数が飛躍的に少なくなる）
2. カップリングパートナーが芳香族ハロゲン化物から芳香族エステルに（ハロゲンフリー）
3. 触媒がパラジウムからニッケルに（安価な触媒）



安価で空気中で安定な新しいニッケル触媒

短段階合成が可能になった  
ムスコライドA（抗菌剤）



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芳香族金属化合物をカップリングパートナーに用いる必要がある、（2）芳香族ハロゲン化物をもう片方の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使わなければならない、などの制約があり、いまだに解決すべき課題が多いのが現状である。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「新しい次世代型カップリング反応」の開発である。

今回、伊丹教授らのグループはニッケル触媒を用いる新しい形式のカップリング反応を開発し、この分野に大きなブレークスルーをもたらした。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) という触媒である。この Ni-dcype 触媒をつかうと、芳香族化合物（主にアゾール類）と芳香族エステルの脱エステル型カップリング反応が進行し、有用なビアリアル化合物が得られることを発見した。今回の新反応の注目すべき点は以下の5つである。

- (1) 通常は極めて安定な芳香族化合物の炭素-水素結合 (C-H 結合) と芳香族エステルの炭素-炭素結合を切断しながら2つの分子をつなぐ、新しい形式のカップリング反応が可能になった (**新反応**)。
- (2) カップリングパートナーに芳香族化合物そのものを用いることができる (**C-H カップリングの達成**)。従来型のクロスカップリングのカップリングパートナーとなる芳香族金属化合物を芳香族化合物から調製する必要がなく、全体の工程数が飛躍的に少なくなる。
- (3) 芳香族ハロゲン化物 (従来型) に換えて芳香族エステルをもう片方のカップリングパートナーとして用いることができる (**ハロゲン廃棄物を生成しないカップリングの達成**)。
- (4) 希少かつ高価なパラジウム錯体 (従来型) に換えて、安価で空気中で安定なニッケル錯体を触媒として用いることができる (**新触媒**)。
- (5) 抗菌作用を有する天然物ムスコライド A が短段階で合成できる (**新反応の有用性の実証**)。

今回の研究成果は2006年より伊丹教授らの研究チームが取り組んできた次世代カップリングの一つの集大成といえるが、「エステルの炭素-炭素結合が切れてしまう」という全く予期していなかった「新しい反応性の発見」を伴った成果でもある。また、本反応はエステルという新たなカップリングパートナーの開拓という意味合いだけでなく、合成化学的な意義も大きい。ヘテロ芳香族化合物の合成は、多くの場合エステルが存在することで効率的に行うことができる。本反応は、そのエステルをそのままカップリング反応に用いてビアリアル化合物に導くことができるというこれまでにない特徴も備えている。この発見を契機に、今後全く新しいカップリング反応の開発研究が世界中で展開されるものと思われる。

### 【今後の展望】

芳香族化合物と芳香族エステルとを直接つなげてビアリアル化合物を合成する「新しい次世代型カップリング法」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)

“Decarbonylative C-H Coupling of Azoles and Aryl Esters: Unprecedented Nickel Catalysis and Application to the Synthesis of Muscoride A”

(ニッケル触媒によるアゾール類と芳香族エステル類の脱カルボニル型 C-H カップリング：新しい触媒作用の発見とムスコライド A 合成への応用)

Kazuma Amaike, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi, and Kenichiro Itami

(天池一真、武藤慶、山口潤一郎、伊丹健一郎)

<http://dx.doi.org/10.1021/ja306062c>