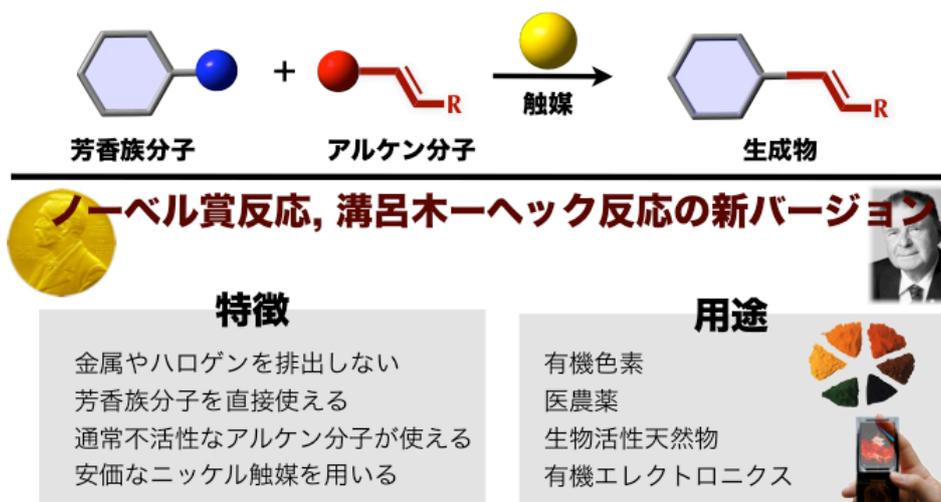


芳香族分子とアルケン分子をつなげる新しいカップリング ～独自のニッケル触媒が不可能を可能に～

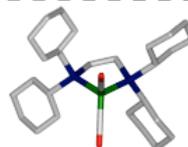
名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (WPI-ITbM) の伊丹健一郎教授と山口潤一郎准教授らは、ノーベル賞反応として知られる「溝呂木-ヘック型カップリング反応」を大きく改良した芳香族分子とアルケン分子のカップリングを独自のニッケル触媒を用いて達成しました。様々な生物活性分子を効率的に合成できる今回の新反応は、世界トップレベル研究拠点 (WPI) としてスタートした「トランスフォーマティブ生命分子研究所」で展開している動植物のシステムバイオロジー研究を加速させるものとして大きな期待が寄せられています。本研究成果は、ドイツ化学専門誌「アンゲバンテ・ヘミー国際版」のオンライン版に7月20日付で公開されました。

芳香族分子とアルケン分子を繋げる新手法



Ni(dcybe)(CO)₂

空気に安定な独自のニッケル触媒
今回のカップリング以外にも様々な触媒反応を促進する
2013年8月末発売予定 (関東化学株式会社)



伊丹教授らの研究チームは、芳香族分子とアルケン分子をつなげる「溝呂木-ヘック型クロスカップリング反応」において、これまで活性のなかった芳香族分子とアルケン分子のカップリングを達成しました。本触媒反応は、1) 環境への負荷が小さい、2) これまで不可能であった分子のカップリングができる、3) 触媒が空気中で安定かつ安価である点で従来のクロスカップリングに比べて実用性の高いものです。今後、生物活性分子、医農薬、有機色素、有機エレクトロニクス材料など様々な芳香族-アルケン連結分子の効率的な化学合成が可能になります。また、開発したニッケル触媒 (Ni-dcybe触媒) が近日中に関東化学株式会社より発売されるため、企業や大学の研

究開発現場で本カップリング反応が日常的に使われることになると思われます。

【研究内容】

2010年のノーベル化学賞を受賞した「パラジウム触媒をつかった有機分子のクロスカップリング」に代表されるように、2つの分子を効率良くつなげる手法は合成化学の中心的課題であり、これまで幾多多数の反応が開発されてきました。その中でも、鈴木章教授（北大）、根岸英一教授（米国パデュー大）と共に2010年のノーベル化学賞を受賞したリチャード・ヘック教授（米国デラウェア大）の開発した触媒反応は、芳香族分子とアルケン分子を、パラジウム触媒をもちいて連結することが可能です。本反応は、故・溝呂木勉教授（東工大）と各々同時期に独立して開発されたことから「溝呂木-ヘック反応」と呼ばれており、医薬品や有機エレクトロニクス分子を合成する強力な手法として世界中で用いられています（図1）。従来、この反応には、触媒にパラジウム触媒、芳香族分子に芳香族ハロゲン化物、アルケン分子にオレフィンが使われています。芳香族分子とアルケン分子をつなげるためには“目印”が必要であり、芳香族分子には「ハロゲン」、アルケン分子には「水素」がもちいられていました。近年、芳香族分子およびアルケン分子の“目印”を変えた新しいカップリング反応が開発されています（溝呂木-ヘック型反応：図1）。しかしながら、環境に悪影響が懸念される金属化合物やハロゲン化物などを排出する点や高価なパラジウムやロジウムを触媒として用いる必要があるなどの問題がありました。

溝呂木-ヘック型反応

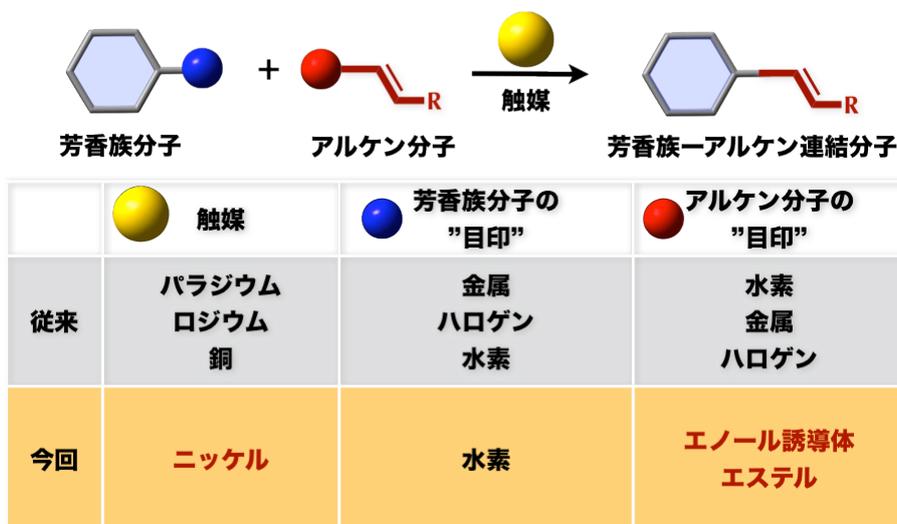


図1 溝呂木-ヘック型反応の種類と従来との比較

今回、山口准教授、モン・リンクイ君（中国武漢大学・留学生）、鎌田祐子さん（名大・学部生）、武藤慶君（名大・博士課程学生）、伊丹教授は、上記の問題を解決する新しい芳香族-アルケン連結反応を開発しました。すなわち、独自に開発したニッケル触媒（Ni-dcype触媒）を用いることで、芳香族分子として「ヘテロ芳香族化合物」を、アルケン分子として「エノール誘導体や不飽和エステル」をカップリング基質とすることを可能にしました（図1、図2）。特に、エノール誘導体や不飽和エステルが反応する点はこれまでにない大きな進展だといえます。触媒としてはニッケル-1,2-ビスジシクロヘキシルホスフィノエタン（Ni-dcype）が最適であることが分かりまし

た。この触媒を使うと、リン酸三カリウムの存在下でヘテロ芳香族化合物とエノール誘導体（もしくは不飽和エステル）が反応し、対応するカップリング生成物が良好な化学収率で得られます（図2）。カップリングで生成する共生成物はカルボン酸誘導体やフェノール誘導体であり、これらは環境への負荷が極めて小さい物質です。なお、本反応の進行にはNi-dcype触媒の使用が必須であり、他の触媒をつかっても反応は全く進行しません。

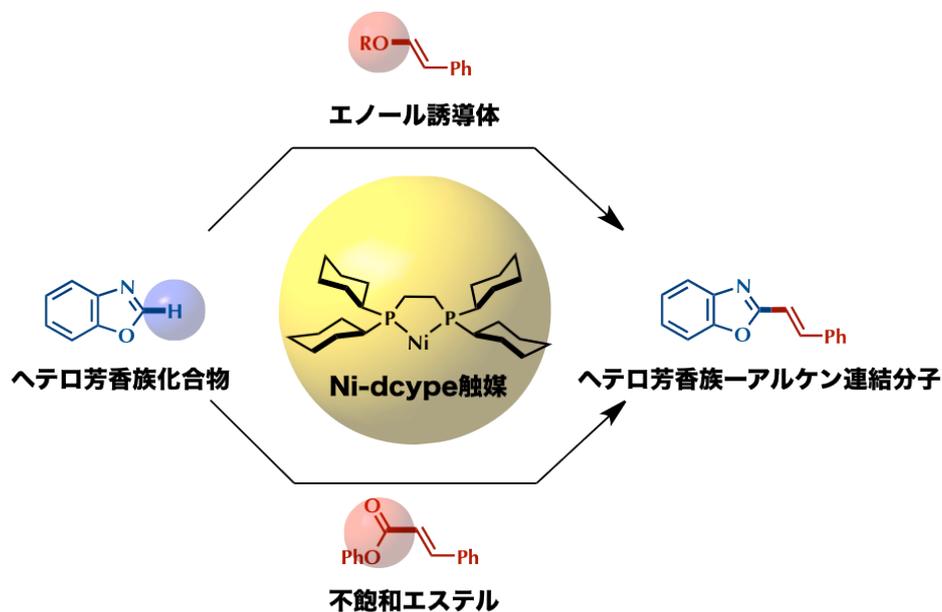


図2 今回開発したニッケル触媒反応の具体例

本カップリング反応を使えば、生物活性分子、医薬品、複雑有機天然物、有機色素、有機エレクトロニクス材料など様々な芳香族-アルケン連結分子の効率的な化学合成が可能になります（図3はそれが期待される分子の例）。実際に、本カップリングを駆使することで、生物活性天然物シホナゾールB（構造は図3）の迅速合成ルートを確認しました。従来の手法では7工程かかった中間体の合成を4工程で達成することに成功しました。

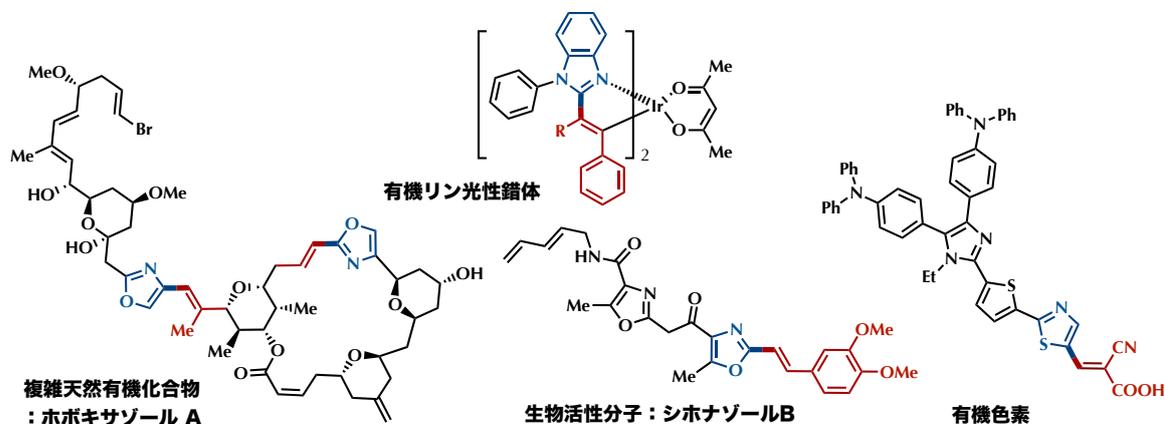


図3 今回開発した反応の応用が期待できる分子

【まとめと今後の展望】

今回、伊丹教授らの研究チームは、ヘテロ芳香族化合物とエノール誘導体や不飽和エステルを連結する新しい次世代型カップリング反応の開発に成功しました。本カップリング反応は、1) 環境に悪影響が懸念される金属化合物やハロゲン化合物などを共生成物として排出しない、2) これまで不可能であった芳香族分子とアルケン分子の組み合わせを使うことができる、3) 高価なパラジウムやロジウムでなくニッケルを触媒に用いるといった点で従来のクロスカップリングに比べて実用的です。独自に開発したニッケル触媒Ni-dcypeが、問題点を解決し不可能を可能としました。

現在、世界中でポスト・クロスカップリングの開発研究が行われており、独自の触媒を開発し駆使することで、いままで不可能であった合成化学が可能になりつつあります。有機分子を自由自在かつ迅速に合成することができれば動植物のシステムバイオロジー、医薬品、有機材料など今後の発展が注目される分野のパラダイムシフトを起こす起爆剤となると考えられ、新規触媒開発への挑戦は益々注目されています。

【参考資料】

- ・ 「脱エステル型C-Hカップリング」山口潤一郎、伊丹健一郎、月刊「化学」2013年、4月号、P36-39
- ・ 「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～」名古屋大学プレスリリース、2011年12月9日
http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20111209_sci.pdf
- ・ 「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」名古屋大学プレスリリース、2012年8月8日
http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20120808_sci.pdf

【掲載雑誌名、論文名、著者】

掲載雑誌：Angewandte Chemie International Edition (アングェバンテ・ヘミー国際版)

論文名：C-H Alkenylation of Azoles with Enols and Esters by Nickel Catalysis (ニッケル触媒によるアゾール類とエノール誘導体およびエステルとのC-Hアルケニル化反応)

著者：Lingkui Meng, Yuko Kamada, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi, and Kenichiro Itami (モン・リンクイ、鎌田祐子、武藤慶、山口潤一郎、伊丹健一郎)