直接的芳香族カップリング事始め

The Beginning of Direct Aromatic Coupling in Our Group

三浦 雅博(大阪大学大学院工学研究科・教授)
Masahiro Miura

はじめに

1983年に学位取得後、企業で一年半ほど農薬合成の研究職を務めたのち、母校に戻り野村正勝研究室で芳香族化合物の高付加価値化(誘導体化)に関する研究を開始した。野村先生の専門が石炭の高度利用であり、石炭派生物の有効利用という位置付けである。研究のキーワードとして、芳香族化合物、小分子(増炭剤としての一酸化炭素やクリーン酸化剤としての酸素)、遷移金属触媒とすることとし、典型的な芳香族基質である芳香族ハロゲン化物、アミン、フェノール、カルボン酸、スルホン酸などの官能基変換法の開発に取りかかった。研究費のことも考え、まず安価な第一周期の遷移金属を用いた反応研究を10年程度行った。コバルト、銅、鉄を用いたカルボニル化、酸化的脱水素カップリング、酸素酸化などの反応経験は今になって大変役に立っている。一方、その経緯の中で、芳香族スルホン酸の変換に対してはじめてパラジウムを用いたところ、スルホンクロリドのSO₂-CO交換型カルボニル化や溝呂木-Heck型のカップリング反応がうまくいったので、以降第二周期の遷移金属も用いるようになった(ハマってしまった)。その頃、佐藤哲也博士(現大阪市立大学教授)や小久保研博士(現産業技術総合研究所統括研究主幹)が学生として研究室に入ってきた。ここでは当時彼らと共に開発したパラジウムおよびロジウム触媒による直接的芳香族カップリングに関するいくつかの反応について紹介したい。

1. パラジウム触媒カップリング

パラジウム触媒を用いた芳香族ハロゲン化物のカルボニル化反応(いわゆる Heck カルボニル化反応)の応用とその機構研究を行っている中で、芳香族エステル合成においてフェノールが優れた求核体として機能することに気づいた。考えてみれば当然であるが、フェノールは酸

性度の高いアルコールであり、フェノキシドが容易に2価パラジウムに配位するからである。そこでフェノールを用いた新しい反応の開発をいくつか行っていた。佐藤君が博士課程を中退して助手となった頃、彼が「こんな反応を見つけました」とやってきてくれた。形式的にフェノールに一酸化炭素を取り込んだサリチルアルデヒドを基質とし、ヨードベンゼンとともにパラジウム触媒下で処理すると2-ベンゾイルフェノールが高収率で生成するという反応である(式1)¹⁾。今でこそ一般的な変換であるが、当時としては極めて斬新な反応に思えた。この反応には、中間体のアリールパラジウム種へのフェノール性酸素の配位を鍵としたアルデヒドC-H結合の切断が含まれているとの仮説を立てた。この反応が我々の研究の一つの原点とも言える。これを契機に、まずフェノール誘導体のアリール化反応の開発に取り組んだ。2-フェニルフェノールが殺菌剤であり安価に市販されていることを企業研究の中で知っていたので、これを基質とした反応を試してもらったところ、期待通り2'位でC-H結合の切断を伴う反応が進行した(式2)²⁾。DMFのような極性溶媒中、アルカリ金属炭酸塩のような無機塩基が添加物として有効で、特に炭酸セシウムがセシウム効果を発揮することを見出し、高効率の反応を実現できた。その後、アミドやカルボン酸、ケトンなどの配位性官能基をもつ芳香族基質が同様の隣接位アリール化を受けることを明らかにした。いわゆるセレンディピティ的な発見と知識と知恵に基づく展開であり、楽しい経験であった。

式1や式2の反応を行っている頃、その条件がチオフェンやイミダゾールのような5員環芳香族複素環化合物の

直接アリール化にも有効であることを、別途見出した。式3は式1を下敷きに見出した反応である³⁾。チオフェン環への直接アリール化についてはすでに報告例⁴⁾があったが、これは炭酸塩とともに銅塩の添加が反応を顕著に促進する場合があることを明らかにしたものである。

その次に出くわしたのが、ブロモベンゼンとフェノールのパラジウム触媒反応である。無機炭酸塩は極性溶媒中で使うというのが当時の小生の常識であった。しかし、DMF中でブロモベンゼンとフェノールを処理してもうまくいかない反応が、キシレンのような低極性溶媒中で進行し、さらにブロモベンゼンを過剰に用いれば五つもベンゼン環がフェノール周りに次々と結合することがわかった(式4)⁵⁾。これは小生が示唆した実験ではない。実施した佐藤君と学生(川村嘉樹君・現宇部興産)の常識にとらわれない慧眼が発見につながったのである。この反応は、第一段階でのフェノールのオルト位フェニル化が鍵である。フェノールがエノールの一種であると考えれば、これはケトンの α -アリール化と同等の反応とみなすことができる(ケトンの α -アリール化は我々、Buchwald, Hartwigのグループがほぼ同時に報告した反応である)⁶⁾。続くカップリング反応の形式は式2と同じであり、立体的に許す限り反応が続いて終結したものが、ペンタフェニル化物である。構造は、最終的に望月衛子博士にX線結晶解析で決定していただいた。ディスプレイ上に構造が現れた時の興奮は今も思い出される。

式1-3の反応を1997年にドイツのゲッティンゲンで開催されたOMCOS国際会議で報告した。そこで、Prof. G. Dyker(現Bochum大学)と知り合った。帰国後、彼から電子メールで「フェロセンが同様の条件でアリール化を受けるのではないか」というメッセージがあった。確かにフェロセンは芳香族求電子置換を受けるが、安定な化合物であり、おそらく無理と思った。しかし、付き合いも大切ということで、複素環化合物の直接アリール化を担当していた博士課程最終年度の留学生であるソンマイ君(Dr. Sommai Pivsa-art, 現タイ・Rajamangara University of Technology 副学長)にブロモベンゼンとの反応の試行を依頼した。フェロセンはガスクロで検出できるので、反応混合物をガスクロ分析したところ、30

分までのチャートからは一見何もできていないように思えた(その頃小生は、しばしば実験中の学生のあとをついて回る習性があった)。しかし、ソンマイ君が分析時間を1時間程度にしていたことが幸いして、その後ろの方に小さなピークが現れたのである。カラムクロマトで単離したところ、生成物は4%程度の収率ながらペンタフェニルシクロペンタジエンであることが判明した。非常に興味深い発見であった。ソンマイ君は博士論文執筆中であつたにもかかわらず、その後、怒涛のように実験を行い、フェロセンに代えて反応性の高いジルコノセンジクロリドを用いると収率よく目的生成物が得られることを明らかにした(式5)⁷⁾。また、メタロセンでなくともシクロペンタジエンそのものが使えることもわかり(すなわち、反応様式は、系中発生したシクロペンタジエニルアニオンの連続的アリール化である)、博士論文以外の論文として報告するに至った。ブロモベンゼンの量を加減すれば、トリアリール化体やテトラアリール化体を得ることができる。この方法でマルチアリール化シクロペンタジエン配位子が容易に合成できるようになった。また、ペンタフェニルシクロペンタジエンは青色蛍光を示すことから、当時の有機EL化合物の候補リストに含まれていた。これが、蛍光性化合物をはじめとする機能性材料に興味を持つきっかけともなった。

相棒となった佐藤君が米国ロチェスターのW. D. Jones 研に留学した2000年、グループを活性化するため、大学院学生と「何をやったら面白い会議」を行った。こんなことが起こったら感激! というような提案を各自毎週提出するという、今から思えばハードなミーティングである。その一つとして、岡沢徹君(現東レ)が5員環芳香族複素環化合物上に、直接アリール化してテトラアリール化物ができたら面白いのではないかと提案してきた。やってみようということで、まずは簡単なジアリール化からと思って、チオフェン-2-カルボン酸アミドを基質とした。配位性官能基の隣の3位とヘテロ元素の隣の5位でアリール化を行うという試みである。

結果、3位と5位のみならず、C-C結合切断を伴ってアミド基が脱離しつつ2位にもアリール化が起こり、トリアリール化体が高収率で得られることが見出された(式6)⁸⁾。数年後、中野昌弥君(現パナソニック)がチオフェン-3-カルボン酸を基質として、隣接位アリール化、複素環アリール化、脱炭酸アリール化を組み合わせたワンショット反応を開発し、テトラアリール化が完成

するに至った(式7)⁹⁾。

2. ロジウム触媒カップリング

ロジウム触媒を用いるカップリング反応の研究は、小久保君と一緒に始めた。炭素-炭素カップリング研究はパラジウムが主流で、ロジウムはあまり使われていなかった時代である。まず、比較的反応性の高い芳香族酸塩化物や酸無水物を基質に用いて酸化的付加により発生させた3価のアリールロジウム種の反応性を利用したカップリング反応に関する研究を行った¹⁰⁾。次いで、その頃見出された式1の反応をヒントとして、小久保君がサリチルアルデヒドによるアルキンへのヒドロシリ化を見事に開発してくれた¹¹⁾。その後、アルケンとの反応を検討しているうち、アリールボロン酸のトランスメタル化により発生させた1価のアリールロジウム種(宮浦法)¹²⁾を用いると、芳香環上でノルボルネンが連続的に置換し、マルチアルキル化物が生成することを発見した(式8)¹³⁾。ベンゼン環に多重置換させることが興味の対象となってきたところのことである。これは「何をやったら面白い会議」メンバーの小熊一彰君(現富士フイルム)の成果である。この反応をメリーゴーラウンド反応と銘打ったが、実の名付け親は京都大学の村上正浩教授である。

おわりに

20年前の1998年前後の小生のグループの研究について紹介させていただいた。今でも当時のことが鮮明にそして懐かしく思い出される。目的と興味に基づいて実験、そして発見と実験を繰り返していた頃のことである。登場人物はもちろん、野村先生をはじめ多くの先生方の助言と、卒業生の熱心な努力に支えられた研究である。感謝感謝である。当時、直接的芳香族カップリングは黎明期で必ずしも主流とは言えない研究対象であったが、今では国内外で膨大な関連研究がなされるようになってお

り、20年の歳月の経過とさらなる日進月歩を感じている。遷移金属触媒反応開発が活発に行われている阪大工学部で研究を始めることができたことは大変幸せであった。直接カップリングについて、1993年に報告されたルテニウム触媒による村井反応¹⁴⁾が、我々の作業仮説の参考になったことはもちろんである。紹介すべき最近の論文は数多くあるが、思い出のことゆえ、我々のアカウント¹⁵⁾の引用論文でご容赦願いたく、また伊丹ら¹⁶⁾、山口ら¹⁷⁾の優れた総説を参照されたい。小生はあと3年で定年を迎える。本稿は、最終講義の序論のようでもあるが、その後の20年の研究展開のエピソードについては、その際のためにとっておくこととしたい。

文 献

- 1) T. Satoh, T. Itaya, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.*, **25**, 823 (1996)
- 2) T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1740 (1997)
- 3) S. Pivsa-art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 467 (1998)
- 4) A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles*, **31**, 1951 (1990)
- 5) Y. Kawamura, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.*, **28**, 961 (1999)
- 6) α -アリール化に関する解説: J. Tsuji, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **60**, 989 (2002)
- 7) M. Miura, S. Pivsa-art, G. Dyker, J. Heiermann, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Commun.*, **1998**, 1889
- 8) T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5286 (2002)
- 9) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **10**, 1851 (2008)
- 10) K. Kokubo, K. Matsumasa, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.*, **61**, 6941 (1996)
- 11) K. Kokubo, K. Matsumasa, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.*, **62**, 4564 (1997)
- 12) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics*, **16**, 4229 (1997)
- 13) K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10464 (2000)
- 14) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature*, **366**, 529 (1993)
- 15) M. Miura, T. Satoh, K. Hirano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **87**, 751 (2014)
- 16) バイ共役分子の合成に関する総説: Y. Segawa, T. Maekawa, K. Itami, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 66 (2015)
- 17) マルチアリール化に関する総説: R. Isshiki, T. Okita, K. Muto, J. Yamaguchi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **76**, 98 (2018)

(2018年3月27日受理)

PROFILE

三浦雅博 大阪大学大学院工学研究科・教授

〔経歴〕1978年大阪大学工学部卒業、1983年大阪大学工学研究科博士後期課程終了、同年昭和電工(株)、1984年大阪大学工学部助手、1994年同助教授、2005年から現職、1990-91年ドイツ・カールスルーエ大学フンボルト財団博士研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: miura@chem.eng.osaka-u.ac.jp