

## カルボニル化合物とフェノール誘導体のカップリング ～ 不可能を可能にする新触媒 ～

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) の伊丹健一郎教授、山口潤一郎准教授、瀧瀬瞭介 (大学院生)、武藤慶 (大学院生) らは、カルボニル化合物とフェノール誘導体のカップリング反応を促進する新しいニッケル触媒を開発することに成功しました。今回開発した新触媒は医薬品や有機材料の原料として有用な芳香環カルボニル化合物を安価かつ入手が極めて容易なカルボニル化合物とフェノール誘導体から合成することを可能にしました。現在、極めて多種類のカルボニル化合物とフェノール類が市販されているため、**医薬品や有機材料の合成に必須のツール**として今後多方面で使われていくことが見込まれます。また、生命機能分子の根幹となる有機骨格をつくることのできる本反応は、現在世界トップレベル研究拠点 (WPI) 「トランスフォーマティブ生命分子研究所」として展開している**動植物の機能を調整する分子の創製研究**にも応用可能です。本研究成果は、最も権威あるドイツ化学専門誌「アンゲバンテ・ヘミー国際版」のオンライン版で公開されました。



伊丹教授らは、カルボニル化合物 (ケトン類) の「 $\alpha$ -アリアル化」と呼ばれる芳香族化合物の導入反応において、これまでの主流であったパラジウム触媒からニッケル触媒の潜在的可能性に着目し、研究を進めてきました。今回、触媒 (特に配位子) を徹底的にチューニングすることによって、これまで反応剤として使うことができなかった安価なフェノール誘導体を用いたカルボニル化合物の  $\alpha$ -アリアル化について成功しました。

今回の研究成果の特筆すべき点は、これまで直接  $\alpha$ -アリアル化の課題とされていた

- 1) 高価なパラジウム触媒を用いる
- 2) 環境に悪影響を与えるハロゲン化物を排出するハロゲン化アリアルを用いる
- 3) 強い塩基を促進剤として用いる

という**問題点を一挙に解決**したことにあります。ニッケル触媒およびフェノール誘導体は安価かつ安全であることから工業レベルでの生産への応用が期待されます。

### 【研究内容】

触媒の力でカルボニル化合物に芳香環を導入する「 $\alpha$ -アリール化反応」は1997年に、三浦雅博教授（大阪大学）、J. Hartwig教授（米国カリフォルニア大学バークレー校：UC Berkeley）、S. L. Buchwald教授（マサチューセッツ工科大学：MIT）らによって独立してほぼ同時期に発見されました。アミノ酸など有機分子に普遍的に見られるカルボニル化合物と有機骨格に重要な芳香族化合物を直接連結することができるため、2010年ノーベル化学賞の受賞対象となった「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反応」に関連した分野の最新技術のひとつとしてパラジウム触媒を中心に、多数の研究者によって改良が行われてきました。現在では医薬品、有機材料をはじめ有機分子骨格を合成する根幹技術として世界中で用いられています。従来、本反応には、触媒にパラジウム、芳香族化合物としてハロゲン化アリールが使われています（図1）。

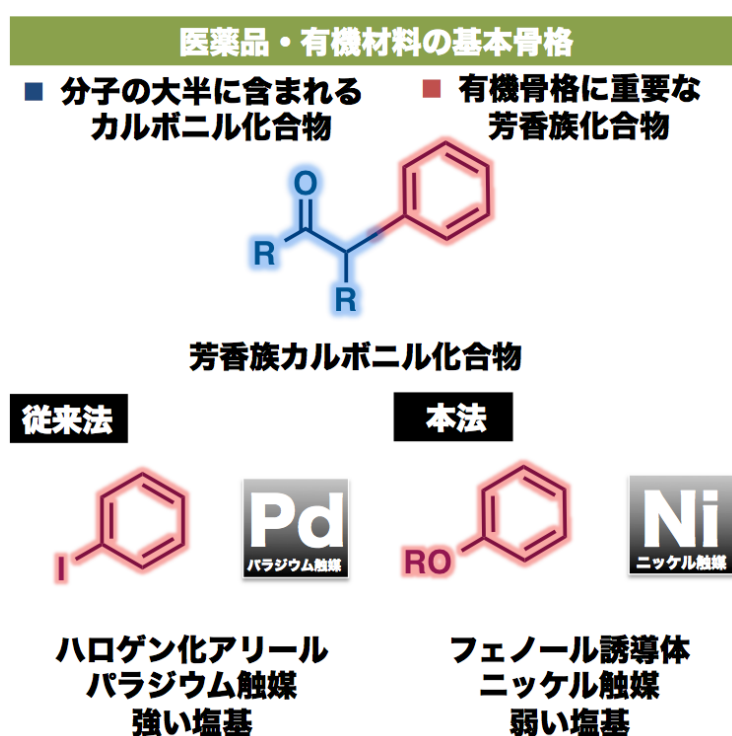


図 1

一方で、伊丹教授らはパラジウム触媒を用いた従来のクロスカップリング法に代わる新手法として、ニッケル触媒を用いた「次世代型クロスカップリング法」をこれまで数多く開発しています。これまでに、芳香族化合物とフェノール誘導体をつなげる手法、エステルを用いる新しいC-Hカップリングの開発および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手法の開発に成功しています。上記の反応が実現できた鍵は、配位子によってニッケルの反応性を劇的に向上させたことにありました。特に2011年に報告したdcype（1,2-ビスジシクロヘキシルホスフィノエタン）を配位子にもつニッケル触媒Ni-dcypeは、フェノール誘導体を活性化する強力な触媒です。その誘導体のひとつであるNi(dcyep)(CO)<sub>2</sub>錯体は関東化学株式会社より2013年9月から発売されています。

今回ターゲットにした、カルボニル化合物とフェノール誘導体のカップリング反応はこれまで開発してきた反応よりもさらに難易度の高いものです。Ni-dcype触媒を用いても低収率でしかも

的の生成物を得ることはできません。触媒（配位子）のチューニングを徹底的に行うことで、カルボニル化合物とフェノール誘導体のカップリング反応について成功しました。すなわち、配位子dcypeのエチレン鎖をチオフェンに変えた新規配位子dcyptがニッケル触媒の反応性を劇的に向上させました（図2）。また、dcyptには高い反応性のみならず、空気中でも扱える高い安定性も併せもっており、極めて実用的な配位子であります。

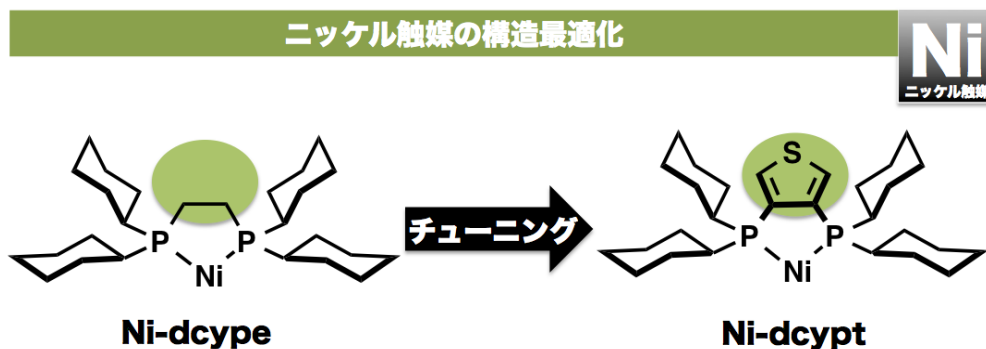


図2

本反応はNi-dcypt触媒とリン酸カリウム（弱い塩基）にケトンとフェノール誘導体を混合し、熱するだけで目的の芳香族カルボニル化合物が得られます。一般的にニッケル触媒はパラジウム触媒に比べて安価ですが、特に安価な二価ニッケル錯体を触媒前駆体として使用することもできます。反応剤であるフェノール誘導体は大変安価かつ入手が容易であるのも大きな利点のひとつです。さらに本反応では環境に悪影響を与えるハロゲン化物も排出しません。パラジウム触媒反応で多用される強い塩基（*tert*-ブトキシナトリウムなど）も用いる必要がなく、幅広い化合物に適用できると考えられます。既に様々なカルボニル化合物やフェノール誘導体のカップリングに応用できることがわかっており、複雑天然物の代表格であるエストロンや、アミノ酸であるチロシンのフェノール部位も容易にカルボニル化合物と反応し生成物を与えます（図3）。

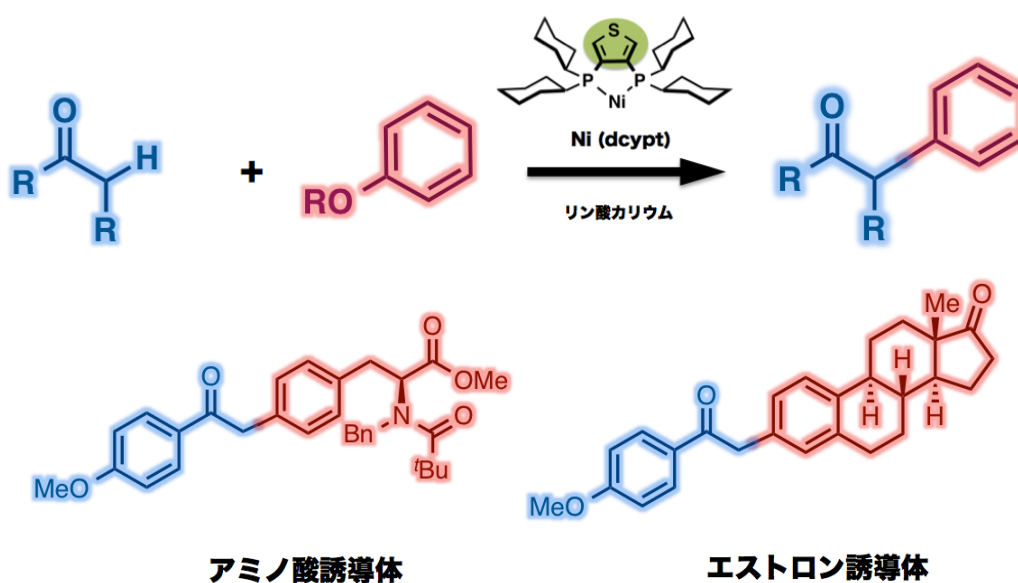
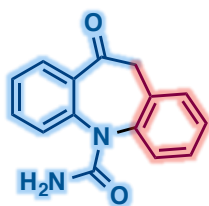


図3

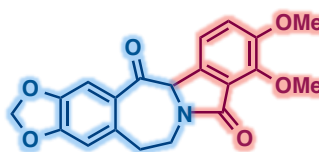
### 【まとめと今後の展望】

今回、伊丹教授らは反応性を大幅に向上させた新しいニッケル触媒 (Ni-dcyp) によって、これまで実現が困難であったカルボニル化合物とフェノール誘導体のカップリング反応の開発に成功しました。この新触媒・新反応の出現によって、医薬品や有機材料の有用な構成要素である芳香族カルボニル化合物の迅速かつ安価な合成法が確立できたこととなります (図4)。Ni-dcyp触媒の高い結合活性化能は、これまで活性化が困難であった様々な有機分子の活性化とカップリングを可能にし、カップリング技術の飛躍的な向上につながる事が予想されます。

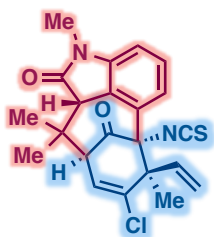
#### 芳香族カルボニル化合物を含む有用物質



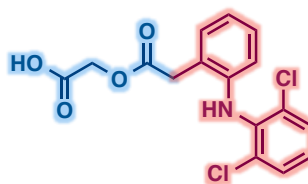
オキシカルバゼピン  
抗てんかん薬



デオキシチレニン  
天然有機化合物



N-メチルウェルイット  
インドリノンC イソシアニド  
天然有機化合物



アクロフェナク  
非ステロイド性抗炎症薬

図 4

### 【掲載雑誌名、論文名、著者】

掲載雑誌：Angewandte Chemie International Edition (アンゲバンテ・ヘミー国際版)

論文名：Ni-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Phenol Derivatives

(ニッケル触媒によるケトンとフェノール誘導体との  $\alpha$ -アリアル化反応)

著者：Ryosuke Takise, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi, and Kenichiro Itami

(瀧瀬瞭介、武藤慶、山口潤一郎、伊丹健一郎)



【問い合わせ先】

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) 拠点長・教授 伊丹健一郎

TEL/FAX: 052-788-6098

E-mail: [itami@chem.nagoya-u.ac.jp](mailto:itami@chem.nagoya-u.ac.jp)

ホームページ (研究室): <http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/>

ホームページ (ITbM): <http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp>

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM)

研究推進部門 (広報担当) 佐藤綾人

TEL: 052-747-6856, FAX: 052-789-3240

E-mail: [press@itbm.nagoya-u.ac.jp](mailto:press@itbm.nagoya-u.ac.jp)

名古屋大学総務部広報渉外課 河口 正樹

TEL: 052-789-2016、FAX: 052-788-6272

E-mail: [koho@adm.nagoya-u.ac.jp](mailto:koho@adm.nagoya-u.ac.jp)