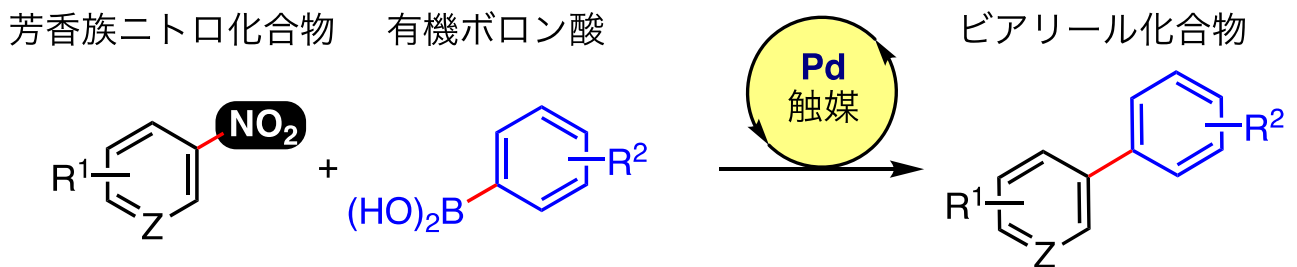


芳香族ニトロ化合物のクロスカップリング反応

—芳香族化合物の川上原料を直接用いる医薬、有機材料の合成—

概要

京都大学大学院工学研究科の中尾佳亮教授、ヤダフ・ラム博士、長岡正宏博士、柏原美勇斗博士前期課程学生、京都大学福井謙一記念研究センターの榊茂好教授、ゾン・ロンリン博士、および東ソー株式会社の宮崎高則主任研究員は、芳香族ニトロ化合物と有機ホウ素化合物をカップリングさせる画期的な新反応の開発に成功しました。今回開発したこの手法によって、これまで鈴木-宮浦クロスカップリング反応で用いられていた芳香族ハロゲン化物の代わりに、工業的にもより手に入り易い芳香族ニトロ化合物を用いることが初めて可能になりました。医薬、農薬、液晶、有機 EL 材料の効率的かつ安価な製造プロセスに応用されることが期待されます。本研究成果は 2017 年 7 月 5 日、アメリカ化学会誌 *Journal of the American Chemical Society* オンライン版に公開されました。



$R^1, R^2 =$ 位置および種類が任意の置換基

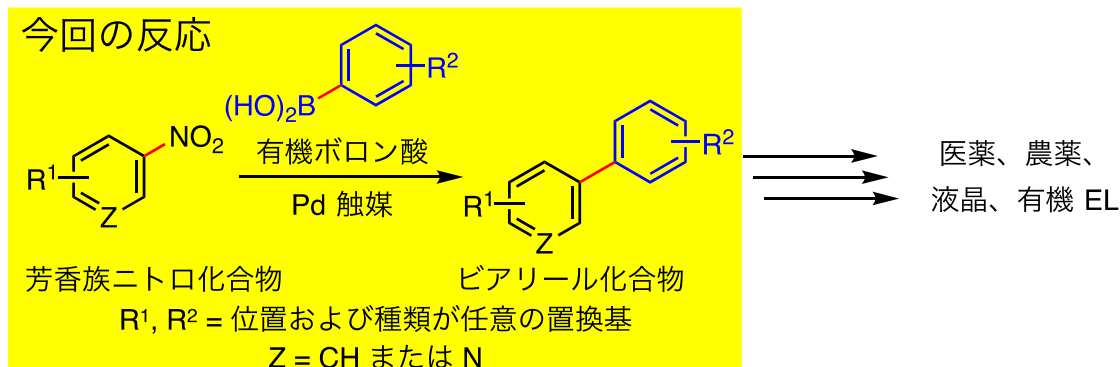
$Z = \text{CH}$ または N

1. 背景

鈴木-宮浦カップリング反応は、有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化物を連結させて、新しい炭素-炭素結合を構築するための反応です。特に、ベンゼン環同士を連結させてビアリール化合物を合成する方法として極めて有用で、信頼性の高い反応として知られ、さまざまな医薬、農薬、液晶、有機 EL 材料の工業的生産に用いられています。この反応の功績により、鈴木章北海道大学名誉教授が 2010 年のノーベル化学賞を受賞されたことは記憶に新しいところです。この鈴木-宮浦クロスカップリングの改良が世界中で研究されています。カップリング剤として用いる芳香族ハロゲン化物から腐食性や毒性を持つ廃棄物を生じることがあるため、その代替カップリング剤の開発が特に注目されています。さまざまな代替候補のなかでも芳香族ニトロ化合物は、芳香族ハロゲン化物を含むさまざまな芳香族化合物の工業的製造プロセスにおける川上原料であるため、これを直接鈴木-宮浦クロスカップリングさせることができれば、従来の化学プロセスを格段に短工程化できるものと期待されていますが (図 1)、これまで実現できませんでした。芳香族ニトロ化合物を鈴木-宮浦カップリングさせるうえでの鍵は、芳香族炭素-ニトロ基結合をいかに切断するかという点です。しかし、ニトロ基

は、クロスカップリング反応に用いられるような金属触媒を酸化して失活させてしまう性質もあるため、この切断反応に適切な触媒を見つけることは極めて困難でした。

本研究： 今回の反応



従来：

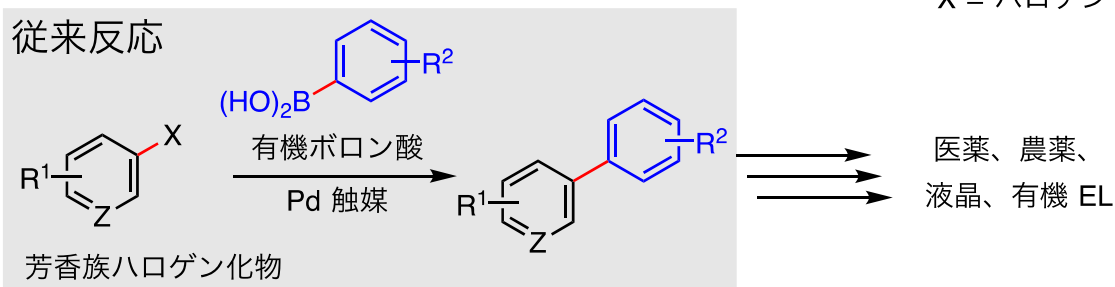
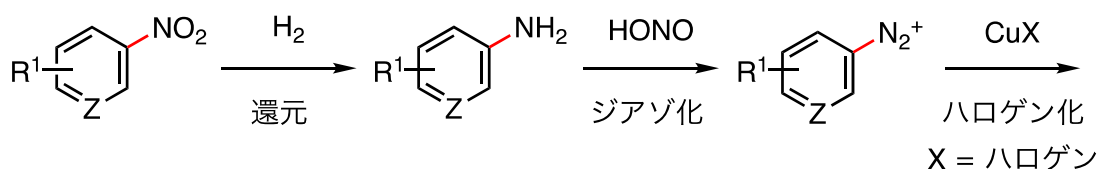


図 1 芳香族ニトロ化合物を出発原料とするビアリール合成プロセス

2. 研究手法・成果

今回中尾教授らは、この切断反応の逆反応、すなわち芳香族炭素—ニトロ基結合の形成に有効であると以前に報告されたパラジウム触媒に注目し、この触媒のリン原子上の置換基を改変することによって芳香族—ニトロ基結合の切断を達成し（図 2）、芳香族ニトロ化合物の鈴木—宮浦カップリングの開発に成功しました（図 3）。

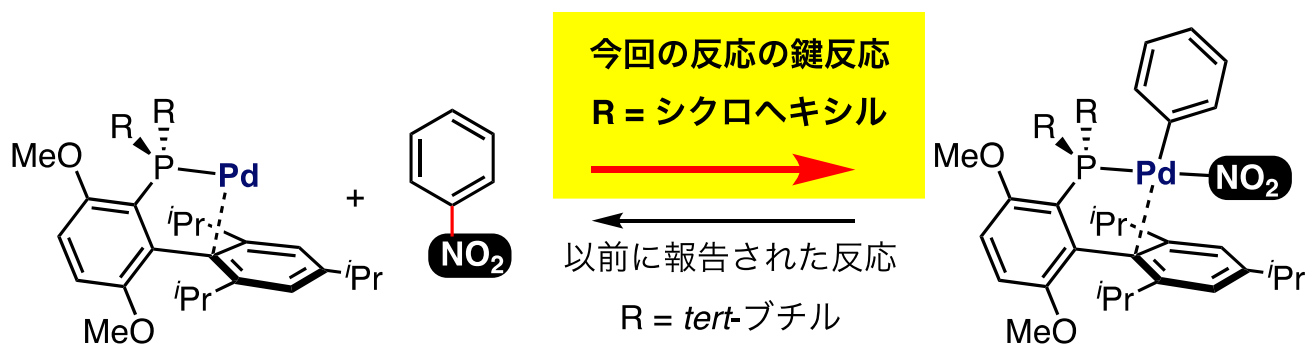


図 2 芳香族炭素—ニトロ基結合の切断と形成

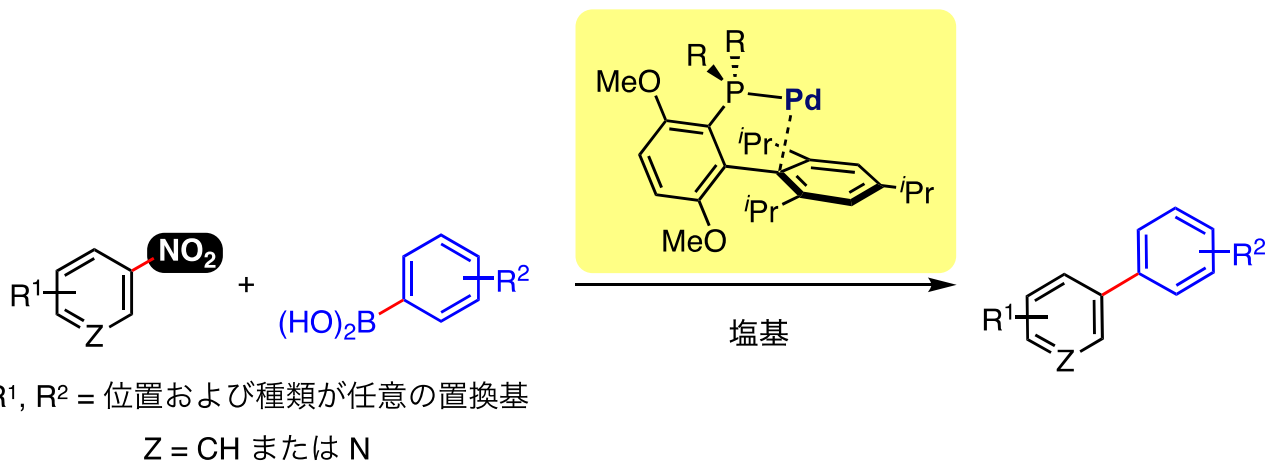


図 3 今回開発した芳香族ニトロ化合物の鈴木-宮浦クロスカップリング反応

先述のように芳香族ニトロ化合物は、さまざまな芳香族化合物の出発原料であるため、極めて豊富なバリエーションが市販品として入手できます。また、芳香族ニトロ化合物は、ニトロ基を保持したまま、芳香環上に置換基を導入する反応が行えるため、そのような反応と今回開発した反応を連続して行い、多置換芳香環を極めて効率よく合成するような有機合成プロセスの構築が可能になります (図 4)。

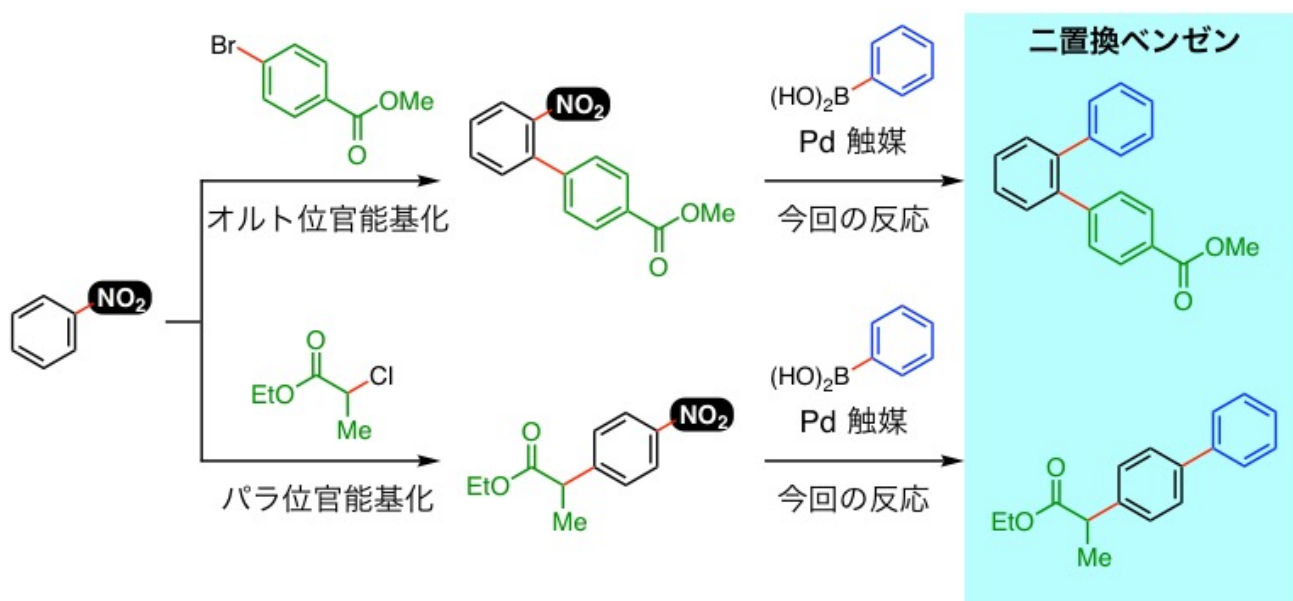


図 4 ニトロベンゼンの既知反応と今回開発した反応を利用した二置換ベンゼンの効率的合成

3. 波及効果、今後の予定

今回開発した芳香族ニトロ化合物の鈴木-宮浦クロスカップリング反応は、従来有機ハロゲン化物を用いている化学プロセスに取って代わって、さまざまな医薬、農薬、液晶、有機 EL 材料の工業的製造プロセスに応用できる可能性があります。また、今回開発した炭素-炭素結合形成だけでなく、鍵となる芳香族炭素-ニトロ基結合の切断反応を利用して、炭素-窒素、炭素-水素、炭素-フッ素結合形成などの新反応への展開も期待できるため、多置換芳香族化合物の合成プロセスを刷新できる可能性も秘めています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は文部科学省 科学研究費助成事業「新学術創成研究」(JP15H05799)、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST)「新機能創出を目指した分子技術の構築」(JPMJCR14L3) の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes

(和文タイトル : 芳香族ニトロ化合物の鈴木–宮浦カップリング)

著 者 : M. Ramu Yadav, Masahiro Nagaoka, Myuto Kashihara, Rong-Lin Zhong, Takanori Miyazaki, Shigeyoshi Sakaki, Yoshiaki Nakao

掲載誌 : *Journal of the American Chemical Society*