

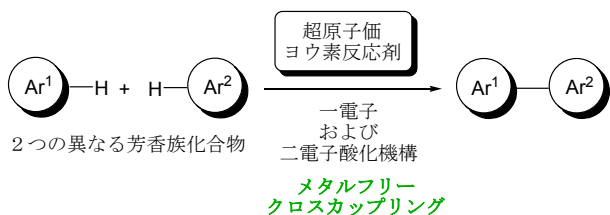


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

レアメタルを用いないカップリング反応 による精密合成設計 A02 班 北 泰行 (立命館大薬)

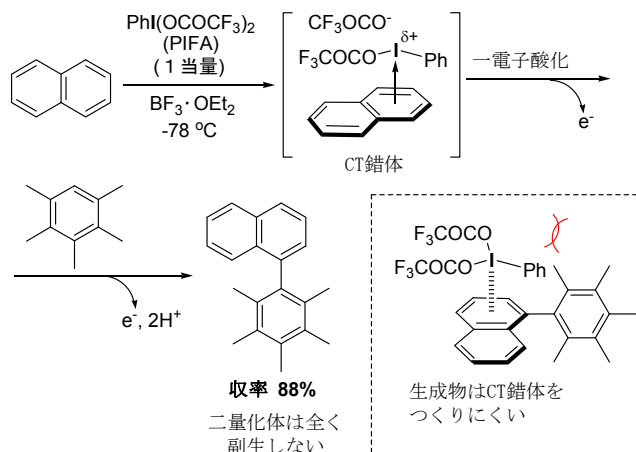
天然資源の乏しい我が国が科学技術立国として地位を保つには、希少元素に代わる資源の利用促進と持続可能な化学への貢献が今後必要となる。このような合成化学の未来像に向けて、本領域の A02 班では「有機分子触媒による分子変換システム開発 (反応開発)」を推進しており、その一つとしてここでは「レアメタルを用いないカップリング反応による精密合成設計」について紹介する。

我々は 30 年近く前から超原子価ヨウ素に着目した反応開発を行っており、当初は鉛や水銀、タリウムなどの毒性の高い重金属酸化剤の代替として用いてきた。今ではその役割を遥かに超えて、希少な金属に代わる反応剤となりつつある。その重要な例が以下に述べる芳香環どうしの酸化的カップリングである。この反応を行うには通常酸化剤に加えて遷移金属触媒の使用が必須であるが、ヨウ素を用いることで金属を使わず行えることがわかってきた。異なる二つの芳香環のカップリングでは反応性の高い同種芳香環のカップリングが優先的に起こり、過剰酸化するなどの問題があったが、超原子価ヨウ素反応剤の特徴を活かすことで現時点で以下の二つの反応機構に基づくメタルフリーな芳香環クロスカップリングが可能となった¹。

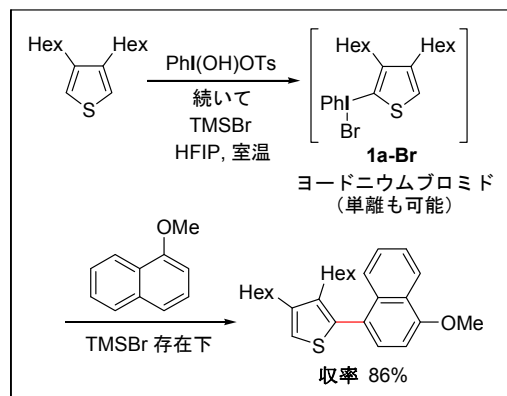


超原子価反応剤は活性化の仕方や反応条件によって、芳香環に対して一電子および二電子酸化の両方の反応性を示す。すなわち $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA) などはLewis酸などの添加によりヨウ素の求電子性が増すと、電子豊富な芳香環と電荷移動 (CT) 錯体を形成する。ナフタレンに対して選択的な CT 錯体形成と一電子酸化を起こし、カップリングに活性なカチオンラジカル中間体を発生させる。これは、芳香環の極性転換が金属酸化剤を用いず効果的に進行した珍しい例である。続いて残ったアルキルベンゼンがカチオンラジカルへと攻撃し、更なる一電子酸化によって芳香族化され、ク

ロスカップリング体のみを与える²。CT 錯体形成の選択性から、ここでは生成物の過剰酸化は起こらない。



一方、一電子酸化を起こさない条件では芳香環はイオン性の高いヨウ素反応剤と縮合を起こし、ヨードニウム塩を形成する。この塩に酸性条件下で TMSBr を加えると複素環選択的な活性化が起こり、カップリング剤としてビアリール合成に用いることができる。最終的にはチオフェンと超原子価ヨウ素反応剤をまず混合し、続いてもう一つのカップリング基質と TMSBr を加えることで、ワンポットでの複素環クロスカップリング法とした³。



本法では用いるヨウ素反応剤は回収・再利用が可能であるため⁴、省力的かつ廃棄物の少ない環境調和型の合成手法と言える。ヨードニウム塩 **1a-Br** の一電子酸化能を利用することで、上記で述べた二つのカップリング戦略を複合させた面白いカップリング反応も最近見出している⁵。

- (1) (a) Kita, Y.; Dohi, T.; Morimoto, K. *Kagaku* **2011**, *66*, 12.
(b) Kita, Y.; Dohi, T.; Morimoto, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2011**, *69*, 1241.

(2) (a) Dohi, T.; Ito, M.; Morimoto, K.; Iwata, M.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301. (b) Dohi, T.; Ito, M.; Itani, I.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6208.

(3) (a) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668. (b) Morimoto, K.; Yamaoka, N.; Ogawa, C.; Nakae, T.; Fujioka, H.; Dohi, T.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2011**, *12*, 3804.

(4) Account: Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073.

(5) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3334.

◆◆◆ Lectureship Award 報告 ◆◆◆

Novartis Lectureship Award を受賞して A03 班 林 雄二郎 (東京理大工)

このたび Novartis 社より lectureship 賞をいただきました。この賞は製薬会社である Novartis 社が年に 6 名程度の研究者に与えるもので、賞状には「The Novartis Chemistry Lectureship is awarded to scientists in recognition of outstanding contributions to organic and computational chemistry, including application to biology.」と記載されています。

2011 年の秋から 2012 年の春にかけて、Novartis 社から招待を受けて、本社のある Basel (スイス) の研究所の他、Cambridge (アメリカ)、Emeryville (アメリカ)、Horsham (イギリス) を訪問する事ができます。2011 年の 10 月に Cambridge の研究所を 2012 年の 1 月に Basel の研究所を訪問しました。

Cambridge の Novartis 社は MIT と隣接するところにあり、Harvard 大学の化学科からもタクシーで 10 分くらいの距離です。私が Harvard 大学に留学していた時分は、Novartis 社があるところは寂れた場所でしたが、整備されて Science Technology Square として生まれ変わっていました。近くには Amegen 社、Pfizer 社をはじめ、大手製薬メーカーの研究所が隣接しています。また大学関係の生物、医学に関する研究機関が周辺に集まっています。なぜ、こんなにも製薬関係の研究所が集中するのだろうか？理由は、薬作りの律速段階が biology にあり、情報をいち早く手に入れるため、共同研究を強力に推進するため、だそうです。薬作りが、ここ数年でダイナミックに変わってきているという印象を強く受けました。

一方、Basel はライン川沿いの、落ち着いた街です。Novartis 社の研究所はライン川に面したところにあり (写真)、ライン川を挟んで反対に、Roche 社も研究所を構えています。なぜ、スイスの小さな街である Basel

に世界的な製薬企業の本社があるのか？ヨーロッパでは製薬企業は染料の生産から始まり、水の豊かなライン川のほとりでそれらの工業が発達した歴史的な理由によるそうです。



バーゼルにて：ライン川と煙突が Novartis 社



夜の訪れが早く研究所訪問終了時、すっかり暗かった

Cambridge、Basel 共に、非常に熱心に講演を聞いていただき、多くの質問と suggestion を受けました。大学の講演と異なるのは、質疑応答の時です。反応を行う際の問題点、共存可能な官能基、反応の一般性等、実用性に関するものが多いという印象です。研究者のレベルが非常に高いことを、身を以て実感しました。

有機触媒は実用的な合成法として、これから薬作りに用いられる機会が増えることでしょう。欧米の大手製薬会社の研究員は、有機触媒に注目し、使える反応は積極的に使おうという、どん欲な姿勢を持っています。本学術領域からは多くの成果が生まれる事が期待されていますが、それらが実際の薬作りに応用されることを希望します。そして個人的には、日本で見いだされた技術が日本で開花する事を期待します。

貴重な機会を与えていただいた Novartis 社の関係の方々はこの場を借りて感謝申し上げます。

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦 (学習院大学・理学部・教授)
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp