

分子をつなげて価値を生む合成化学

～ 芳香環連結化学にこだわって ～

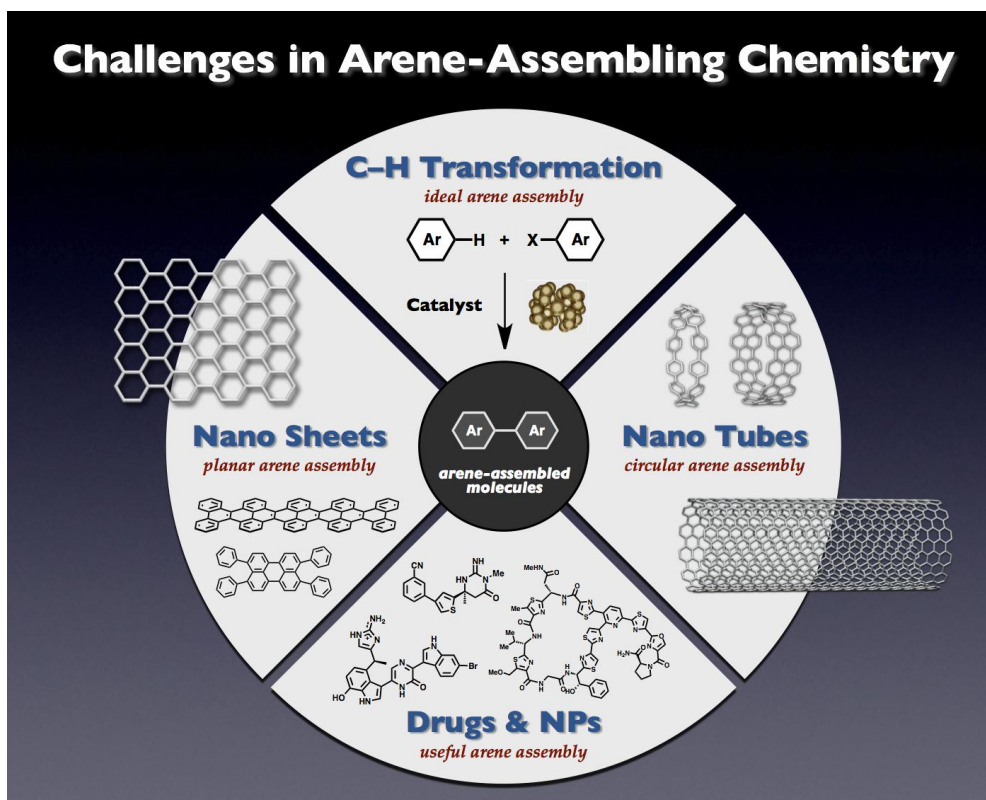
名古屋大学 大学院理学研究科

伊丹 健一郎

「分子をつなげて価値を生む」合成化学は物質創製の要であり、合成化学における真に有用な基本的方法論の開拓は、有機物質を扱うあらゆる分野の飛躍的進展につながる。我々の研究室では、有機化学のみならず材料科学、医農薬開発、生命科学の進展と理解に合成化学者として貢献することを目標に、有機化合物の革新的な新反応・新変換法の開拓を中心課題においた研究を展開している。また、これの実現に必要な精密分子触媒の開発、新合成方法論の開拓、さらには機能性材料や生理活性物質の合成・評価などを反応開発研究と連動させることが我々の研究室の特徴である。

特に最近では、医薬、有機電子材料、ナノカーボン物質など多彩な機能をもつ「芳香環連結化合物」の化学に基礎と応用の両面から取り組み、この分野にブレークスルーをもたらすことをめざしている。分子触媒化学に立脚したアプローチに基づいて、芳香環連結化合物の革新的な化学合成（主に炭素-水素結合変換）を可能にする新触媒や新反応を開発するのみならず、数々の光電子機能物質、医薬、生物活性天然物、ナノカーボン類の創製に成功した。本講演では、この化学の最近の進展について紹介する。

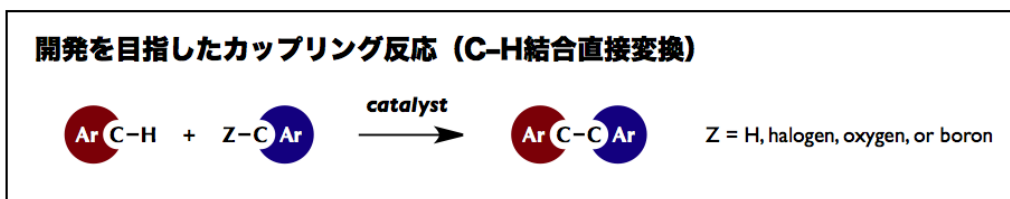
Keywords: 芳香環連結化合物、精密分子触媒、炭素-水素結合直接変換、医農薬、生物活性天然物、光電子機能性物質、カーボンナノチューブ、ナノグラフェン



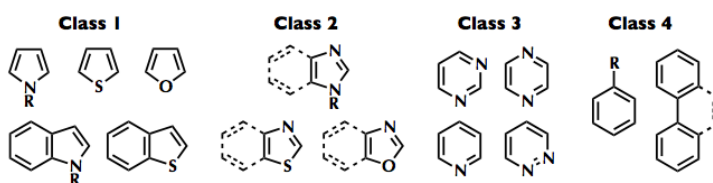
炭素-水素結合変換に基づく芳香環連結反応 (Ideal Arene Assembly)

芳香環-芳香環結合をもつビアリアル骨格は、有機化合物の機能発現（光・電子機能、薬理活性等）における最も重要な基本構造のひとつである。有機化学における「かけがえない存在」といっても過言ではない。したがって、直截性と柔軟性を兼備したビアリアル骨格構築法（芳香環連結反応）の確立は、合成方法論開発における大いなる挑戦であるとともに、膨大な潜在的標的化合物の提案を意味している。現在では、Pd 触媒を用いた芳香族金属化合物と芳香族ハロゲン化物のクロスカップリング反応が、最も信頼性の高い合成法として認識されているが、これを凌駕する真に有用な基本的方法論の開拓は合成化学者に課せられた重要な課題である。我々は、芳香環炭素-水素結合（C-H 結合）の直接変換による芳香環連結を促進するユニークかつ高活性な分子触媒（Rh, Ir, Pd, Ni, Cu 触媒）を数多く開発することに成功した。まず、芳香環・ヘテロ芳香環を反応性の観点から4つに分類し、それぞれの直接アリール化に適した触媒を開発することとした。すなわち、求核性が顕著なチオフェンやピロールなどの5員環ヘテロ芳香環（Class 1）、求核性に加えてC-H結合の酸性を考慮に入れるべきアゾール類（Class 2）、求電子性が顕著なピリジンなどのアジン類（Class 3）、ヘテロ原子をもたないベンゼン誘導体（Class 4）に分類した適材適所の触媒開発を行った。その結果、ほとんど全ての組み合わせの芳香環連結をC-H結合変換によって達成することに成功した。

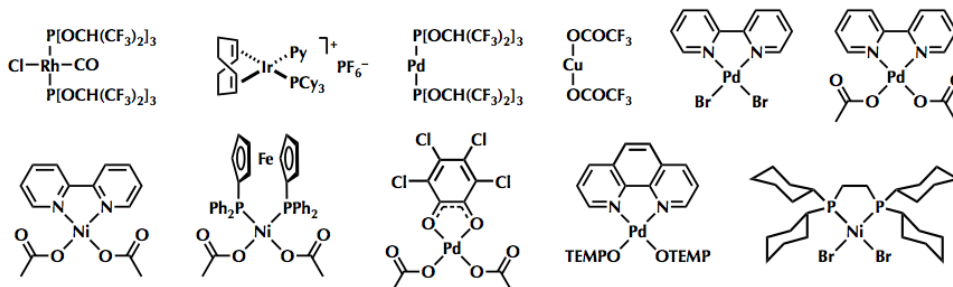
芳香環連結化合物の理想的合成法の確立



芳香環 (Ar) を4つに分類し適材適所の触媒開発



全ての組み合わせのカップリングに対応できる新触媒の開発に成功 (2006-2011)



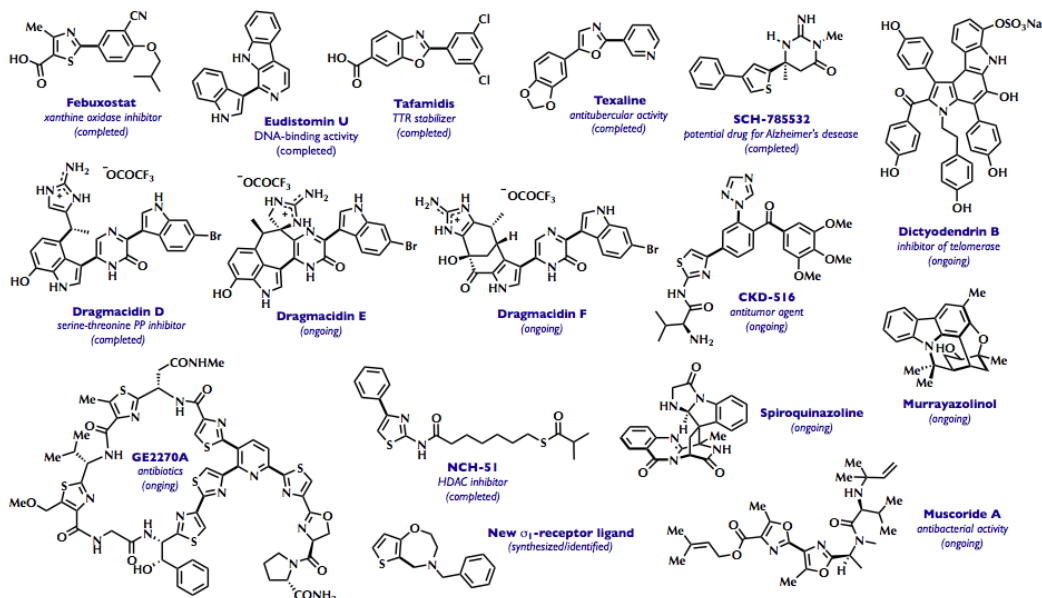
有用な芳香環連結化合物の迅速合成 (Useful Arene Assembly)

また、本研究は単なる触媒・反応開発研究であってはならず、「誰もが欲しがる」物質群への効率的なアクセス法を提供するものでなければならないという強い思いで研究を遂

行した。その結果、上記のように汎用性の極めて高い芳香環連結反応を開発することができ、多くのユニークな機能ある物質を世に送り出すことを可能にした。例えば、40年ぶりの痛風新薬（1000億円市場）として脚光を浴びている Febuxostat の超短工程合成法を確立した。また、アルツハイマー病の潜在的治療薬として注目されている Merck 社の SCH-785532 や海洋天然物 Dragmacidin D、TTR アミロイド多発神経障害治療薬 Tafamidis、DNA 結合活性を有する Eudistomin U、 σ_1 レセプタータンパク質への新規ナリガンドなどの生物活性物質群の超短工程合成も達成した。さらに、 π 拡張多環性芳香族炭化水素やフォトクロミックジアリールエテン類などの光電子機能性物質の迅速構築にも成功した。

医薬品、天然物、生物活性物質の迅速合成

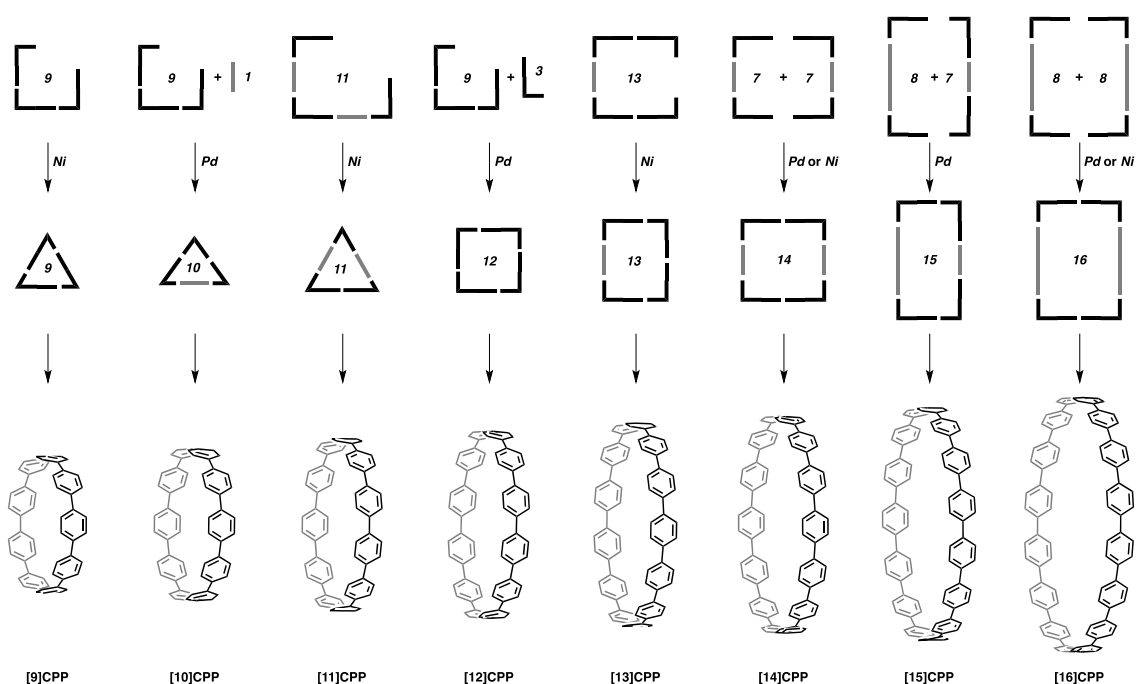
基本的方法論の開発研究 (C-H結合変換) と連動される
 “非常識” だが “直感的” で “直接的” な分子LEGO



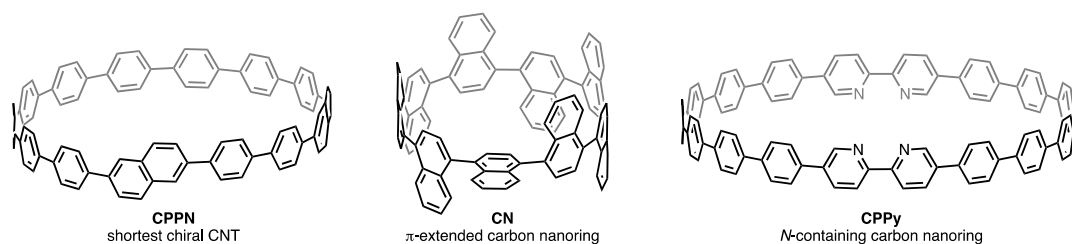
カーボンナノリング・チューブの合成 (Circular Arene Assembly)

現在、カーボンナノチューブ (CNT) は、アーク放電法や化学気相成長法などの「物理的」手法で量産されているが、構造的 (側面構造、直径、長さ) に純粋な CNT を合成・精製することはできない。CNT の精密合成には「有機合成」のエッセンスをもちこむことが最も論理的だが極めて困難である。我々は、CNT を輪切りにするとカーボンナノリングともいべき環状分子に「分解」できることに着目し、カーボンナノリングをテンプレートにして CNT へと成長させる革新的合成をめざした。この戦略の特徴は、側面構造 (アームチェア型、キラル型、ジグザグ型) と直径という CNT の構造情報がナノリングに全て埋め込まれていることにあるが、どのカーボンナノリングも未踏分子であった。特に最短のアームチェア型 CNT であるシクロパラフェニレン (CPP) はベンゼンを環状につなげただけのシンプルで美しい分子であるにもかかわらず、1世紀近く化学者の挑戦をことごとく退けてきた歴史的化合物としても有名である。

シクロパラフェニレン (CPP) は相当のひずみエネルギーをもっており、これが合成の障害になっていた。我々は、この「ひずみ問題」を、シクロヘキサンを「L字状に曲がったベンゼン前駆体」として用いることで解決した。まず、直線上のベンゼンユニットと L 字状のシクロヘキサンユニットを Pd や Ni を用いたカップリング反応によって連結し、ひずみのかかっていない環状化合物を構築した。その後、最終段階でシクロヘキサン環をベンゼン環へと変換 (芳香族化) し CPP の合成を達成した。我々の合成法の大きなメリットは、環状中間体を得る際に用いる L 字ユニット (シクロヘキサン) と直線ユニット (ベンゼン) の「数」をかえるだけで、様々な直径の CPP をつくり分けることができる点である。現在、[9]-[16]CPP についてはサイズ選択的な合成法を確立している。また、[9]CPP と [12]CPP の大量合成法を開発するとともに、[12]CPP については東京化成から 2011 年 9 月より市販されるようになった。



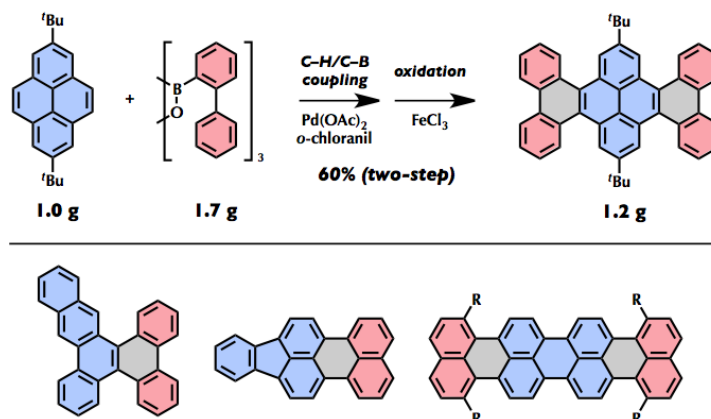
さらに、他の芳香環を直線ユニットに用いることで、関連するカーボンナノリングが同じ戦略で合成できるという利点もある。これまで、キラル型 CNT の最小骨格であるキラルカーボンナノリング (CPPN)、カーボンナノベルトの前駆体シクロナフチレン (CN)、超分子ナノチューブの構成単位となる窒素原子含有 CPP (CPPy) の合成に成功している。また、X 線結晶構造解析、光物性測定、量子化学計算による励起状態シミュレーションなどを実施し、カーボンナノリングが極めてユニークな共役分子であることも明らかにした。



π 拡張多環性芳香族炭化水素・ナノグラフェンの合成 (Planar Arene Assembly)

次世代マテリアルとして脚光を浴びているナノグラフェンを精密に化学合成するボトムアップ型アプローチを提案し、これの実現に不可欠な新反応・新触媒の開発に成功した。グラフェンの構成単位とみなせる小さな多環性芳香族炭化水素 (PAH) をテンプレートとし、ベンゼン環を順次連結させていくことができれば、精密制御された 2 次元炭素シートの伸長に基づくナノグラフェンの革新的な合成が実現する。これは極めて直感的かつ直接的なボトムアップ型アプローチだが、これを実現する触媒や反応剤はこれまで存在しなかった。

ナノグラフェンを目指したPAHの直接π拡張法の開発



我々は、酢酸パラジウム・オルトクロラニルという触媒を用いると、PAHと芳香族ボロン酸誘導体のカップリングが効率的かつ位置選択的に進行することを発見した。本反応は、種々の PAH の直接的かつ位置選択的な π 拡張に有効である。PAH のもつアームチェア、ジグザグ、いずれのエッジ構造からの π 拡張も可能である。さらに、カップリング反応に続いて塩化鉄を促進剤に用いた酸化を行うと、縮環反応が進行してシート状の化合物へと誘導できる。酢酸パラジウム・オルトクロラニルという新触媒の出現によって、多環性芳香族炭化水素をテンプレートに用いた 2 次元シートの制御成長が可能になった。ナノグラフェンの精密ボトムアップ合成にむけた大きな一歩といえる。

おわりに

本研究のユニークさは、何をつくるか (需要度と注目度の高い物質群: 医薬品、生物活性天然物、光電子機能性物質、カーボンナノチューブ、ナノグラフェン) と如何につくるか (新合成戦略・新反応・新触媒で拓く次世代合成化学) という、ものづくり研究を特徴づける 2 つの視点をいずれも高いレベルに設定し、なおかつこれらが相互に密接に連動する研究スタイルをとったという点にある。今後も方法論の統合的共有と問題の多面的解決を可能にする分野横断型合成化学研究を推進し、最終的には「合成化学はひとつである」という境地に実感をもって達し、物質科学の新パラダイム構築に少しでも貢献したい。

参考文献

炭素-水素結合の直接化学変換

- (1) (a) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748-11749. (b) *Tetrahedron (Special Issue)* **2008**, *64*, 6073-6081. (c) *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607-3609. (d) *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673-4676. (e) *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 333-337. (f) *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 186-187. (g) *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733-1736. (h) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644-3647. (i) *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1416-1419. (j) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622-14623. (k) *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 231-280. (l) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946-8949. (m) *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1132-1141. (n) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387-2391. (o) *ChemCatChem* **2011**, *3*, 827-829. (p) *Tetrahedron (Special Issue)* **2011**, *67*, 4425-4430. (q) *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555-557. (r) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7022-7026. (s) *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113-10122. (t) *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10716-10719. (u) *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8016-8029. (v) *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19660-19663. (w) *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6394-6397. (x) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169-172. (y) *Org. Lett.* **2012**, *14*, 418-421. (z) *Chem. Asian J. (Special Issue)* **2012**, in press.

医薬・複雑天然物・機能性分子の迅速合成

- (2) (a) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1464-1465. (b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2404-2409. (c) Reference 1g. (d) Reference 1i. (e) *Macromolecules* **2010**, *43*, 1425-1429. (f) Reference 1n. (g) Reference 1q. (h) Reference 1r. (i) Reference 1s. (j) Reference 1u. (k) Reference 1v. (l) Reference 1w. (m) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, in press.

カーボンナノリング・チューブの合成

- (3) (a) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6112-6116. (b) *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2262-2265. (c) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10202-10205. (d) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3244-3248. (e) *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 423-425. (f) *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2480-2483. (g) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2962-2965. (h) *Org. Biomol. Chem. (Special Issue)* **2012**, in press. (i) *Pure Appl. Chem.* **2012**, in press. (j) *Acc. Chem. Res.* **2012**, invited (submitted).

π 拡張多環性芳香族炭化水素・ナノグラフェンの合成

- (4) (a) Reference 1t. (b) Reference 1y.