

# 不活性結合を利用した $\pi$ 共役系拡張法の開発と利用

慶應義塾大学理工学部化学科

垣内 史敏

## 1. はじめに

我々が快適・安全に生活するために多種多様な製品が開発され、日々利用されている。これに呼応して必要となる物質の種類は増加の一途をたどっている。例えば、ひと昔前では、想像すらできなかった軽量化・高機能化が携帯電話にもたらされている状況を例に考えてみると、それらを達成できたのはディスプレイやバッテリーに使われる素材が新しく開発されるなど、飛躍的な技術の進歩によるところが大きい。これらの化合物は、自然界から調達できるわけではなく、人間が合目的に合成を行わなければ手に入れられないものである。有機合成化学は、様々な有用物質を供給するために重要な役割を果たしており、現在のように発展した社会を支えるためには必要不可欠である。

目的の化合物を簡便に収率良く選択的に合成する手法の開発は重要である。特に、安価で入手容易な原料を用い、必要な物質を短工程で合成する手法の開発は、元素戦略を指向した研究が注目されている今日において重要性は高くなっている。有機合成手法の中でも触媒反応は複数の素過程を一つの触媒サイクルの中で進行させることができるため、合成工程数の削減が可能になる。これら触媒反応では、金属錯体を触媒に用いる反応系や有機化合物を触媒として利用する反応系などがあり、いずれも広く研究が行われている。

この20年以上にわたり元素を無駄にしない合成法として、炭素-水素結合を代表とする不活性結合切断を利用した選択的な結合生成法の研究が行われている<sup>1</sup>。中でも配向基を利用するC-H結合の官能基化は、既存の手法では導入が困難な位置に選択的かつ効率的に官能基を導入できる有用性が高い手法であり、既に信頼できる合成手法として様々な化合物の合成に利用されている<sup>2</sup>。特に、芳香環への位置選択的な官能基の導入は、芳香族化合物の修飾法に革新をもたらせたといえる。

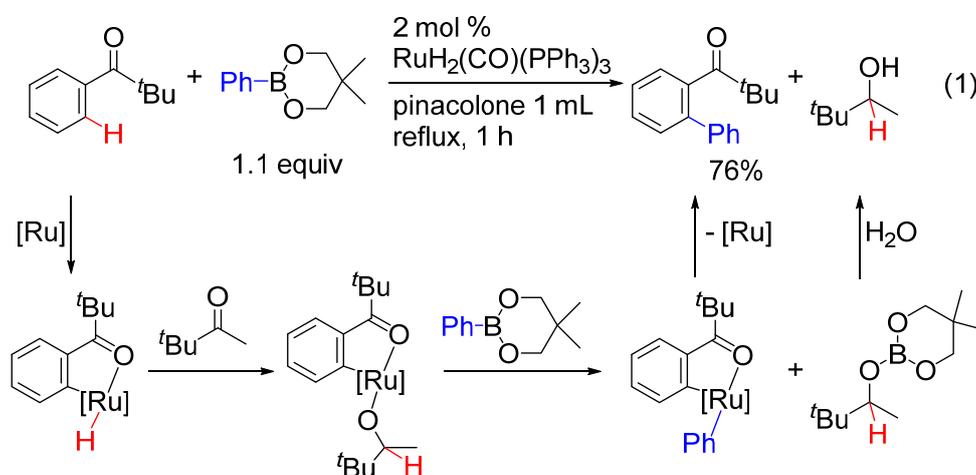
我々の研究グループでは、これまでにヘテロ原子や $\pi$ 電子の金属への配位能を利用したC-H結合の切断を経る炭素-炭素、ケイ素、ハロゲン結合への効率的な触媒的変換法の開発を行っている<sup>3</sup>。本講演では、芳香環同士を連結する触媒的カップリング反応の開発とそれら反応を機軸とする多環芳香族炭化水素(PAH)の短工程合成法の開発、さらにそれら化合物の有機電子材料への利用について検討を行った結果について述べる<sup>4</sup>。

## 2. 芳香族ケトンと芳香族ボロン酸エステルとのカップリング反応<sup>4a-e</sup>

C-H結合切断を利用する触媒反応は2つの形式がある。一つは、低原子価遷移金属へのC-H結合の酸化的付加を経る反応であり、もう一方は、高原子価遷移金属によるC-H結合での置換反応である。酸化的付加を経る反応では、炭素と水素の両方が金属と結合するため、炭素-炭素多重結合や炭素-ヘテロ原子多重結合への付加反応において有力な手段となる。一方、アリール化反応のような置換型反応では、水素をプロトンとして脱離させる必要があるため高原子価の遷移金属錯体が触媒と

して機能する。このため、Ar-X (X = ハロゲン、擬似ハロゲン) と Ar'-H の反応や Ar-H と Ar'-H を銅塩などの酸化剤を量論量以上用いた酸化的カップリング反応が多用されていた。我々は、これら既知の素過程ではない新しい形式でのアリール化反応の開発を行うことを目指し、C-H 結合の低原子価金属への酸化的付加を経る触媒反応の開発を検討した。その結果、C-H 結合のルテニウム錯体への酸化的付加を経る芳香族ケトンとアリールボロン酸類との触媒的クロスカップリング反応の開発に成功した。

ピナコロンとフェニルボロン酸エステルとの反応を、ピナコロンを溶媒に用いて還流条件下で行ったところ、オルト位フェニル化生成物が収率 76% で得られた (式 1)。この反応では、ピナコロンが溶媒かつ酸化剤として働き、Ru-H 種を Ru-OCH(Me)<sup>t</sup>Bu 種へと変化させ、芳香族ホウ素化合物とのトランスメタル化が進行した後、還元的脱離を経てビアリール化合物が生成すると考えている (式 1)。



この反応の開発を始めた当初は、原料の芳香族ケトンが基質かつ Ru-H 種の捕捉剤として機能するため、半分量の芳香族ケトンが反応中に還元されて失われていた<sup>4a</sup>。原料のケトン以外を捕捉剤として用いて様々検討したが、どれもうまく行かなかった。しかし、ある日転機が訪れた。当時修士 2 年生だった学生が修士論文の執筆を終え、大学を離れる 2 週間位前にデータ整理をしていた時、捕捉剤として検討していた脂肪族ケトンのリストの中にピナコロンが含まれていないことに気づき、「念のために試しておこう」との思いで検討したところ、原料の芳香族ケトンの還元が大幅に抑制される結果となった。残りの 2 週間をかけてさらに検討を進めてくれたこともあり、ピナコロンを溶媒に用いる反応条件を見出せた<sup>4b</sup>。Ru-H 種を適切な脂肪族ケトンと反応させると Ru-OR 種へ変換できることがわかり、C-H 結合の酸化的付加を経る置換型反応という新しい変換方法を創出することができた。

本アリール化反応は、様々な芳香族ケトンとアリールボロン酸エステルの組み合わせでも収率良く生成物を与える (図 1)。電子求引性基、電子供与性基のどちらが存在する場合でも対応するアリール化生成物が良好な収率で単離できる。

本 C-H 結合のアリール化反応では、オルト位に C-H 結合が 2 つあるアセトフェノン類を用いると、ジアリール体が選択的に生成する。そのため、モノアリール化体を選択的に合成することは困難であるが、通常の実験条件にスチレンを添加剤として加えるという単純な操作により、モノアリール化生成物を選択的に与える反応系の開発に成功した (式 2)<sup>4c</sup>。

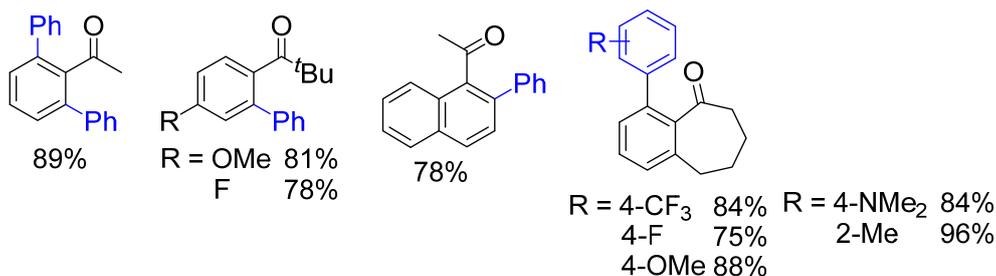
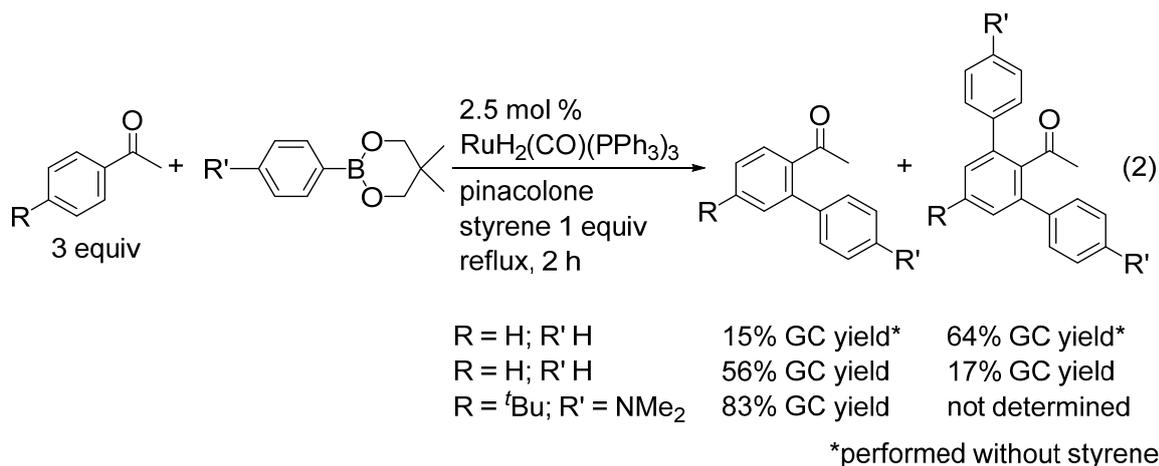


図1. 芳香族ケトンのアリール化反応の例



### 3. 他の芳香族化合物と芳香族ボロン酸エステルとのカップリング反応<sup>4f,j</sup>

本反応は、芳香族エステルにも適用することが可能である。エステル基としてはイソプロピルエステルが効果的であり、また芳香環に電子求引性置換基である CF<sub>3</sub> 基を導入した基質が高い反応性を示した (図2)<sup>4f</sup>。

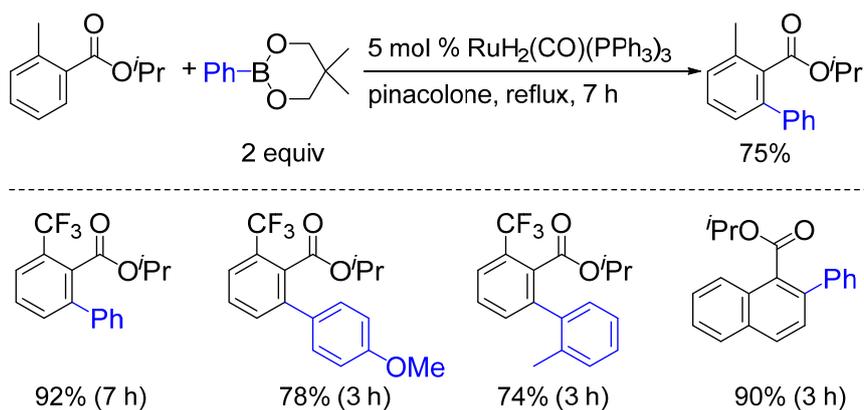


図2. 芳香族エステルのアリール化反応の例

カルボニル基の配位だけでなく、シアノ基を配向基にしてもオルト位のアリール化が進行する。この反応では、オルト位がアリール化された後に、パラ位でもアリール化が進行した生成物も得られた<sup>4j</sup>。

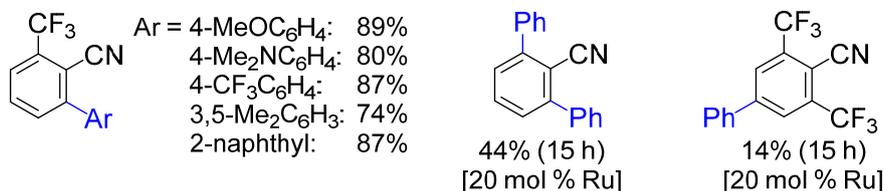
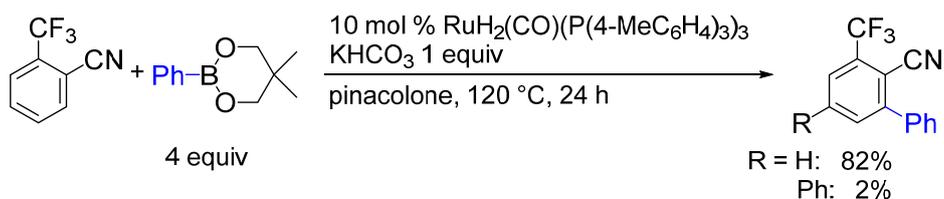
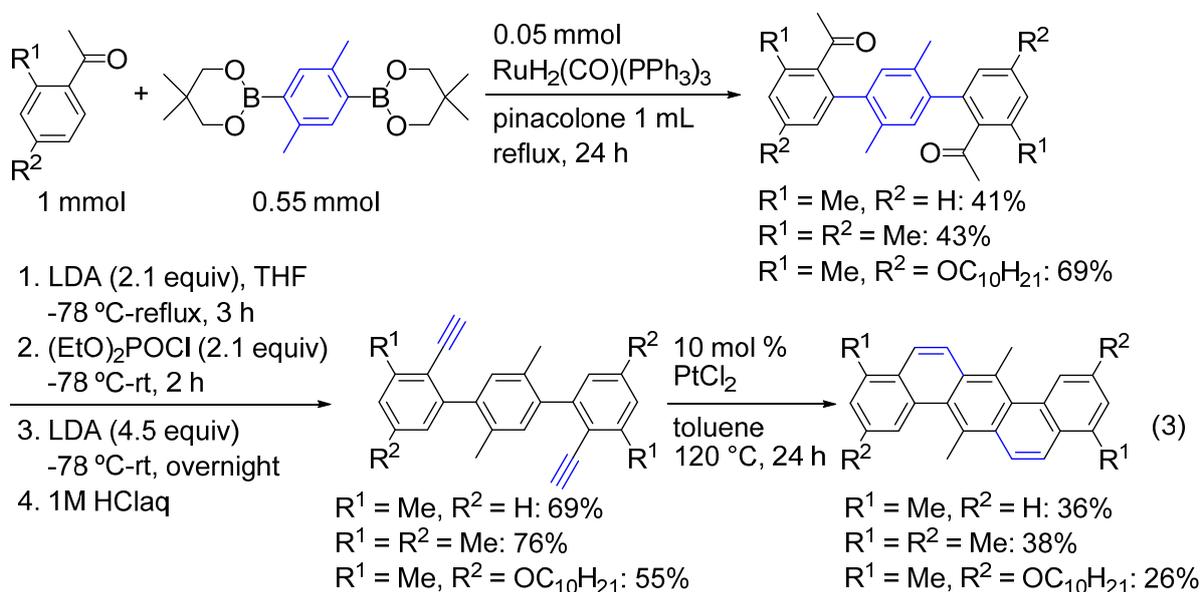
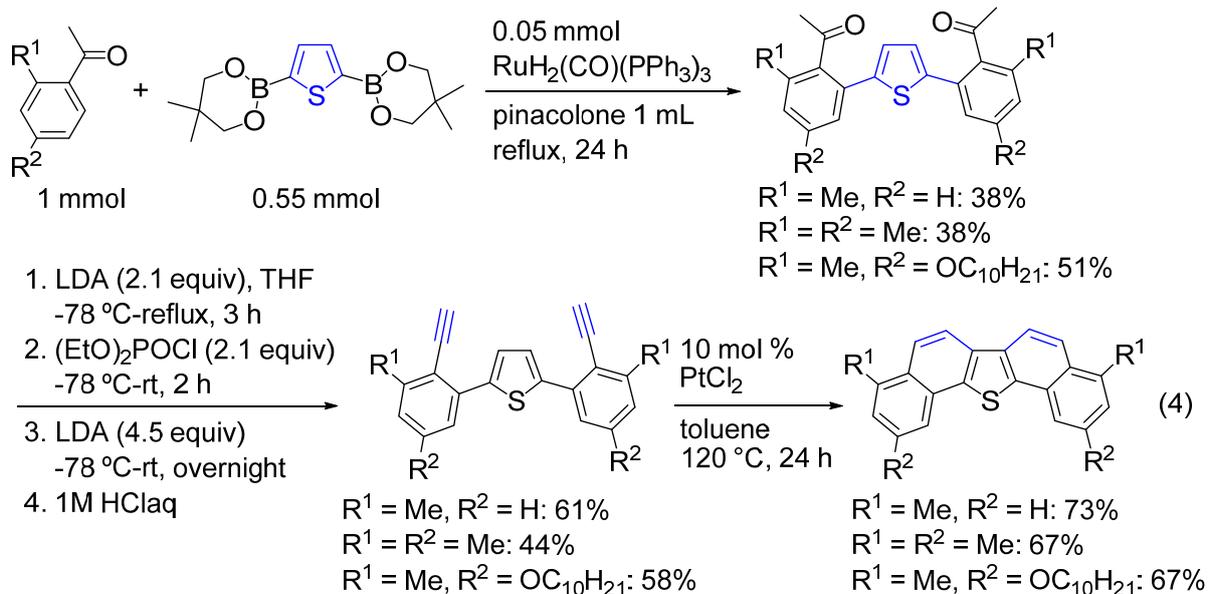


図3. 芳香族ニトリルのアリール化反応の例

#### 4. アセトフェノン類のアリール化を経るピセン類およびジベンゾアントラセン類の合成<sup>49</sup>

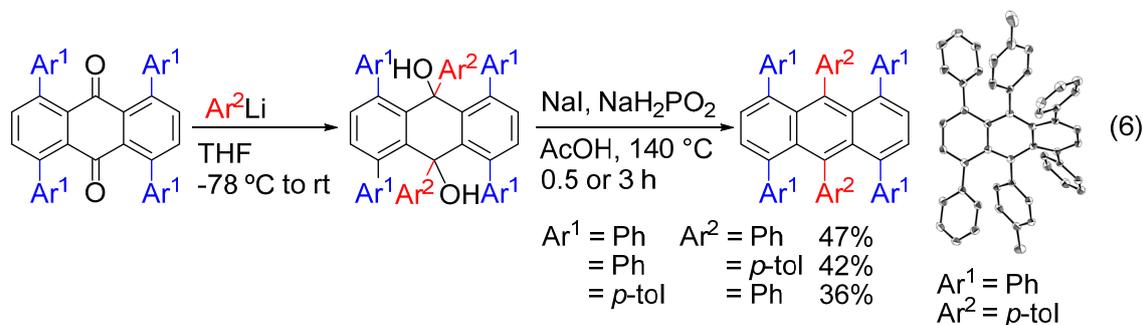
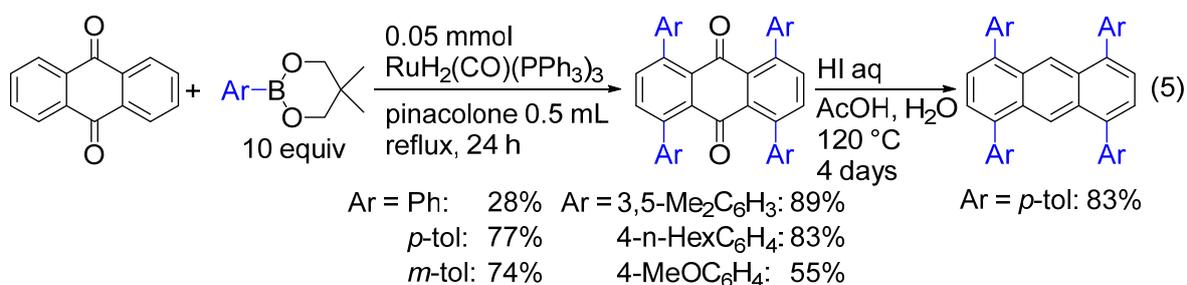
ボロン酸エステル部位を2つもつジボロン酸エステルを用いたカップリング反応では、ターアリアル類が得られる(式3, 4)。式3, 4に示した経路で生成物中のアシル基の変換を利用することによりピセン類およびジベンゾアントラセン類を短工程で合成可能である。この手法を用いればチオフェン環などのヘテロ芳香環をもつPAHを短工程で合成することができる。芳香族ケトンのオルト位C-H結合のアリール化反応をカルボニル基の変換と組み合わせることにより、 $\pi$ 共役系が拡張した多環芳香族炭化水素を入手容易な原料から短工程で合成することが可能となった。



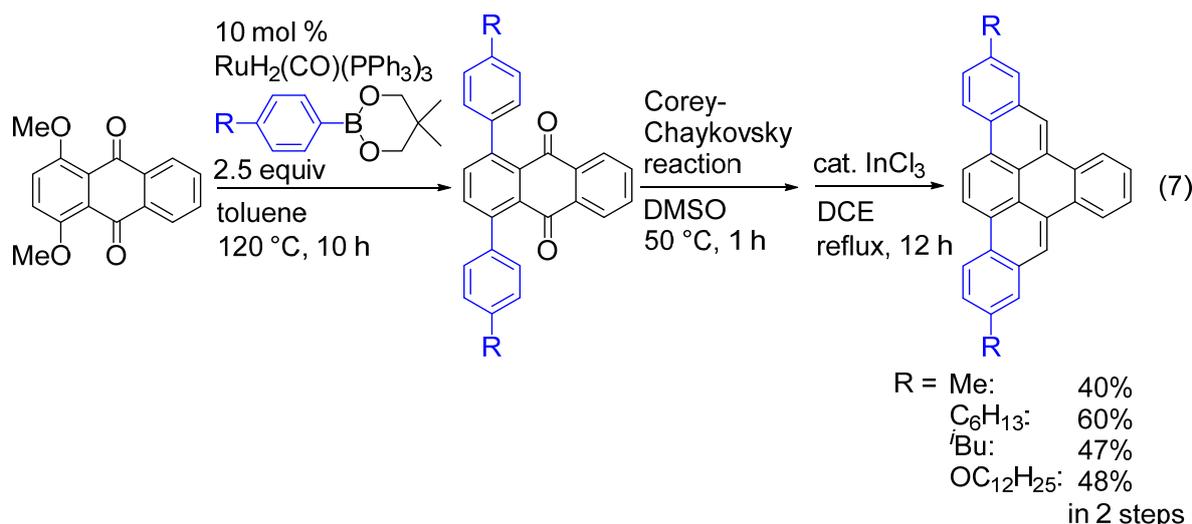


## 5. アントラキノン類のアリール化反応による多環芳香族化合物の合成<sup>4c,i</sup>

アセトフェノンのアリール化反応ではジアリール化体が選択的に得られるということも前述した。この特徴を積極的に使えば、通常合成が困難な構造のPAHを簡単に合成することができる。アントラキノンとアリールボロン酸エステルとの反応では、1,4,5,8-テトラアリールアントラキノンが収率良く得られる(式5)。これらテトラアリール化生成物のカルボニル基の変換を利用し、テトラリールアントラセンやヘキサアリールアントラセンを収率良く合成することができた(式6)。単結晶X線構造解析結果より、この化合物のアントラセン骨格は58°と大きくねじれていることが分かった。



C–O 結合のアリール化反応とカルボニル基の変換を利用したジベンゾ[h,rst]ペンタフェン類ならびにジベンゾ[fg,qr]ペンタセン類の合成を、ジメトキシアントラキノンとアリールボロン酸エステルとのカップリングを用いて行った。1,4-ジメトキシアントラキノンとアリールボロン酸エステルとのカップリングにより C–O 結合のアリール化を行った後、カルボニル基をエポキシドへと変換し、次いで Lewis 酸を用いた求電子的環化と脱水反応により対応するジベンゾペンタフェン類が得られた (式 7) <sup>4i</sup>。また、1,5-ジメトキシアントラキノンを原料に用いて同様の変換を行うと、対応するジベンゾペンタセン類が得られた。



## 6. ジベンゾペンタフェン類のトランジスタ特性の測定 <sup>4i</sup>

楕型金電極をもつボトムコンタクトーボトムゲート型素子の上に合成した合成した PAH をスピコート法で塗布して作成した素子を用いて有機電界効果トランジスタ (OFET) 特性を測定した。ジベンゾ-3,12-ジメチルジベンゾ[h,rst]ペンタフェンをとこと、p 型トランジスタ特性を示し、ホール移動度は  $1.4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ 、on/off 比は 106、閾値電圧は -15 V であった。トランジスタ特性は十分では無いが、不活性結合切断を利用したアリール化反応を利用することにより、入手容易な化合物から短工程で OFET 特性をもつ化合物を合成することが可能になった。このように、不活性結合切断を利用する合成手法は有用化合物の簡便な合成に利用できる。

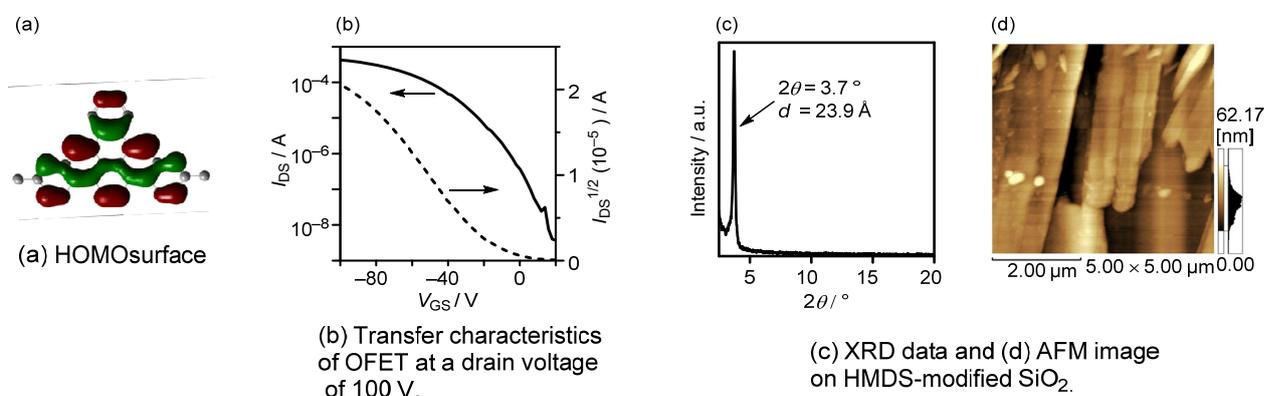


図 4

## 7. おわりに

ひとたび C-H 結合を利用する触媒反応に関する指導原理が見出されれば、それらをもとにした様々な様式の反応開発が可能になり、今日では多種多様な化合物が C-H 結合を利用して合成できるようになった。さらに、C-H 結合の官能基化を利用した生理活性物質や天然物の合成にも利用されるなど、有機合成化学における信頼できる合成ツールになっている。これら反応の選択性向上には配向基が有効に機能する。一見、邪魔になると思われる配向基ではあるが、カルボニル基のようなさらなる分子変換を容易に行える有用な置換基の場合、本講演で示した様に、それら置換基がもつ特徴を利用することにより複雑な構造をもつ化合物の合成へと利用することも可能である。

## 文献

- 1) 総説の例 : a) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Synthesis*, **2008**, 3013. b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. c) Sambhagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delor, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603. d) Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synthesis* **2018**, *50*, 1569.
- 2) a) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. b) Dailler, D.; Danoun, G.; Baudoin, O. *Top. Organomet. Chem.* **2016**, *56*, 133. c) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
- 3) a) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529. b) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826. c) Kakiuchi, F.; Kochi, T.; Mizushima, E.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17741. d) Kakiuchi, F.; Kochi, T.; Murai, S. *Synlett* **2014**, *25*, 2390. e) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2015**, *71*, 1099. f) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 953.
- 4) a) Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698. b) Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936. c) Kitazawa, K.; Kochi, T.; Sato, M.; Kakiuchi, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1951. d) Kitazawa, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 209. e) Hiroshima, S.; Matsumura, D.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5318. f) Kitazawa, K.; Kotani, M.; Kochi, T.; Langeloth, M.; Kakiuchi, F. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1163. g) Kitazawa, K.; Kochi, T.; Nitani, M.; Ie, Y.; Aso, Y.; Kakiuchi, F. *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 300. h) Matsuura, D.; Kitazawa, K.; Terai, S.; Kochi, T.; Ie, Y.; Nitani, M.; Aso, Y.; Kakiuchi, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3882. i) Suzuki, Y.; Yamada, K.; Watanabe, K.; Kochi, T.; Ie, Y.; Aso, Y.; Kakiuchi, F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3791. j) Koseki, Y.; Kitazawa, K.; Miyake, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6503.