The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	結合を意のままに切り貼りする有機合成化学を目指して
Author(s)	鳶巣, 守
Citation	大阪大学低温センターだより. 2011, 155, p. 10-14
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/6818
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

結合を意のままに切り貼りする 有機合成化学を目指して

工学研究科　鳶巣　守（内線7395）
E-mail: tobisu@chem.eng.osaka-u.ac.jp

１．はじめに

生命科学であれ、材料科学であれ、ある目的のために必要な有機化合物をデザインし、実際にその分子をつくりあげることができる、これが有機合成化学者の特権である。有機合成では、化学結合の切断・生成を、ある一定のルールにのっとりながら繰り返すことで、目的分子を構築する。このルールの中で、もっとも重要な原則は、「反応性に富む（弱い）結合を切断して、より安定な（強い）結合をつくる」というものである。つまり、熱力学的に有利な系を設定しないと、その反応は効率よく進行しない。したがって必然的に、既存の変換反応の多くは、反応性に富んだ結合を持つ化合物を出発物質として用いる必要がある。実際、有機合成のスキームを切断される結合という観点で眺めてみると、その大部分が、ごく限られた反応性に富む結合の変換に限定されているということがわかる。

筆者らのグループでは、この制約（常識）を超えた反応開発をめざしている。すなわち、従来の合成化学では利用されることのなかった不活性な結合を切断し、新たな結合をそこに形成させる、そんな分子変換手法である。本稿では、筆者らの最近の研究をもとに、不活性結合の利用を可能にする新しい有機合成化学について紹介する。

２．炭素－炭素結合を利用する

いくつかの不活性結合は、遷移金属錯体の作用により切断されるということが知られている。しかし、それらの反応では結合が切断された結果、生成するのは有機金属錯体であり、有機分子から有機分子への変換へ利用するには、さらなる要求を満たす必要がある。すなわち、遷移金属錯体が、不活性結合の切断だけではなく、その後の結合形成においても機能しなければならない。さらにその後、金属錯体の部分は出発の錯体に戻る、すなわち触媒としてはたらくのが理想的である。しかし実際には、結合の切断と形成では求められる錯体の性質が反対であることも多く、両方の過程にバランスよく機能する触媒系を構築することは容易ではない。このような困難を解決した**1**例として、筆者らのグループで開発した、ロジウム触媒によるニトリルの炭素－炭素結合切断を経るいくつかの変換反応について紹介する（図**1**）。

ニトリルのα炭素とシアノ基との結合は、通常の有機化学的手法では、切断されることはなく、極めて安定な結合である。[1] 一方、ケイ素配位子を持つ金属錯体の作用により、この結合が切断された錯体が生成するという報告が筆者らの興味を引いた（図 **1** の**A**→**C**）。[2] もし、この錯体反応を触媒サイクルに組み込むことができれば、ニトリルの炭素－炭素結合の切断を経る新しい変換反応が実現できることになる。実際、先駆的な例として、大阪市立大学の中沢教授らのグループは、この錯体反応を利用する光化学条件下での触媒反応の開発を報告している。[3] 筆者らのグループでは、ロジウム錯体と有機ケイ素試薬を組み合わせることにより、ニトリルの炭素－炭素結合を切断し、炭素－ケイ素結合（反応①[4]）、炭素－水素結合（反応②[5]）、炭素－炭素結合（反応③、④[6]）、へとそれぞれ触媒的に変換できることを明らかにした。冒頭で、「反応性に富む（弱い）結合を切断して、より安定な（強い）結合をつくる」のが合成化学の大原則であると述べた。例えば反応①では、強い炭素－炭素結合（約**130 kcal/mol**）が切断され、生成するのはそれより弱い炭素－ケイ素結合（約**90 kcal/mol**）である。一見、熱力学的に不利な反応が進行しているように見える。しかし実際は、ケイ素－ケイ素結合（約**70 kcal/mol**）の切断とシリルシアニドの炭素－ケイ素結合（約**125 kcal/mol**）の形成も同時に起こっており、系全体としては発熱反応となっているのがポイントである。

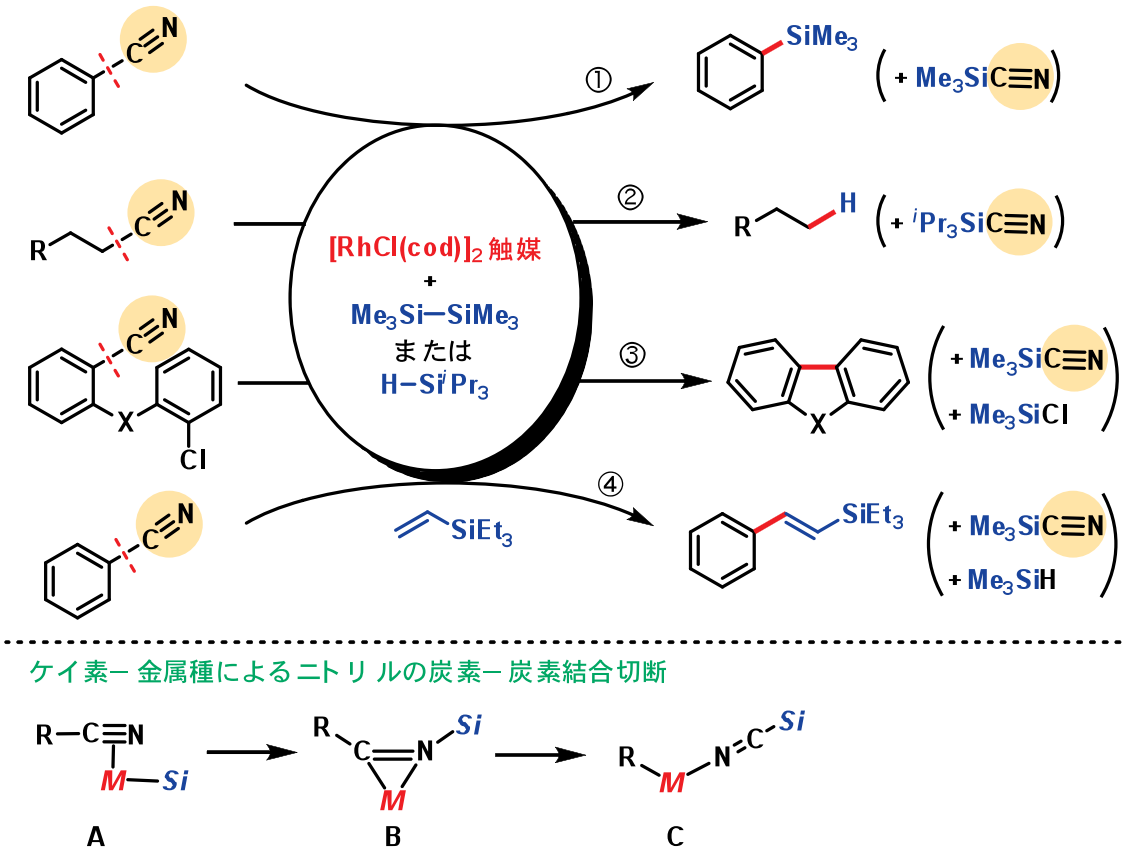

図 **1**　ロジウム触媒によるニトリルの炭素－炭素結合の切断を経る変換反応。

2．炭素－ケイ素結合を利用する

先に述べたニトリルの炭素－炭素結合切断反応における鍵中間体の捕捉を目指して、図 **1** の式③に類似した反応を検討していたときのことである。期待した中間体の捕捉生成物は得られなかったが、代わりにケイ素を含む **5** 員環共役ジエンであるシロールの誘導体が、少量得られた。[7a] 有機エレクトロニクス材料として脚光を浴びているシロール誘導体が生成したということに加えて、筆者らがもっとも興味を抱いたのは、通常切れることのないトリメチルシリル基の炭素－ケイ素結合の一つが切断されているという点であった。少し工夫を加えることで、触媒的な炭素－ケイ素結合切断によるシロール合成法が開発できるのではないかと思われた。予期せぬ結果が新しい研究のきっかけとなる。多くの研究者が経験する喜びの瞬間である。

予想外の結果は、中間体のアリールロジウム錯体が形式的にケイ素上で置換反応を起こすという可能性を示唆していた。有機リチウムやマグネシウムといった強力な求核試薬を用いたときには、トリアルキルシリル基上でアルキル基の脱離をともなった置換反応が進行するという報告は数例ある。しかし、それらに比べ反応性に劣るアリールロジウム種が同様の反応を起こすかどうかは、筆者らも半信半疑であった。アリールロジウム中間体を発生させることができるより単純な系で、実際に筆者らの仮説を検証したところ、シロール誘導体が触媒的かつ定量的に生成することがわかった。さらに検討を重ねた結果、**2** 分子カップリング反応へと展開し、多様なベンゾシロール誘導体を一挙に合成できることがわかった（図 **2** [7a]）。

有機ケイ素化合物は、有機合成化学の分野のみならず、材料化学の分野でも重要な化合物群であるが、その合成法はクロロシランやヒドロシランなど取り扱いや調製が困難な中間体の変換に依存していた。筆者らの見出した手法は、安定なトリアルキルシラン誘導体を、複雑な有機ケイ素化合物合成のためのビルディングブロックとして利用できる可能性を示しており、この触媒系のさらなる展開を図っている。[7b]

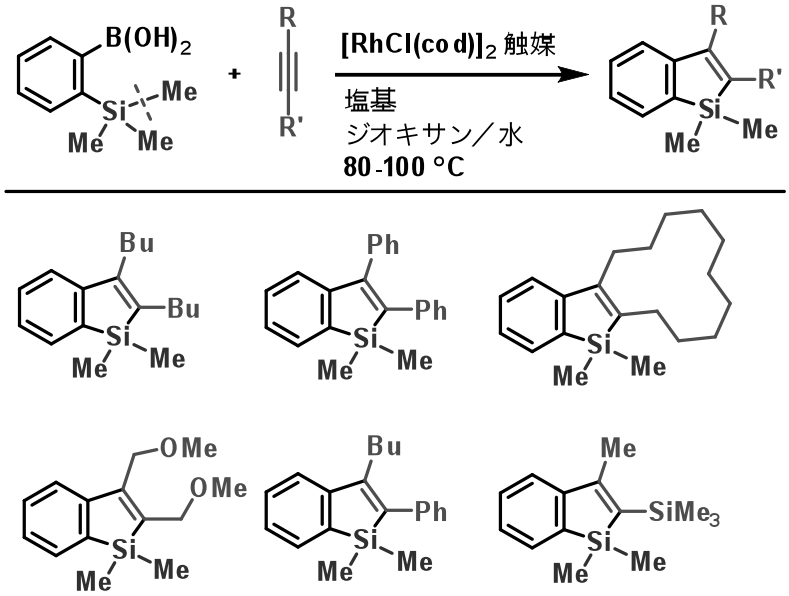

図 **2**　ロジウム触媒による炭素－ケイ素結合の切断を経るシロール誘導体の合成。

3．炭素－酸素結合を利用する

有機合成を一変させた錯体触媒反応の一つに、芳香族ハロゲン化物の一連の変換反応がある。この分野における日本人研究者の貢献は大きく、日本人の名前を冠する反応が数多く存在し、鈴木章・根岸英一両先生が2010年のノーベル化学賞を受賞したことは記憶にあたらしい。もし、同様の触媒的変換が、ハロゲン化物の代わりにメトキシ基を持つ芳香族化合物で可能となれば、原料の入手容易性やコストパフォーマンス（重量あたりの捨てられる部分が臭化物・ヨウ化物に比べ少ない）から考えて利点が大きい。そしてなにより、炭素－酸素結合は不活性結合の一つであるために、筆者らのめざす有機合成における利用できる結合の多様化につながる。

このようなアニソール誘導体をハロゲン化物の代わりに触媒反応で用いる例として、ニッケル触媒を用いる有機マグネシウム試薬とのクロスカップリング反応が報告されていた。[8] ニッケル錯体にアニソール誘導体の炭素－酸素結合を切断する能力があるならば、その後の経路を工夫することで、ハロゲン化物で達成されている様々な変換反応へと展開できるはずである。実際、筆者らのグループで種々検討したところ、炭素－酸素結合切断を経る有機ホウ素試薬とのクロスカップリング反応、[9] アミノ化反応、[10] 及び還元反応[11] を開発することができた（図 **3**）。現在のところ、効率よく反応が進行する炭素－酸素結合は、縮環系化合物に限られるなど制限が大きい。現在、不活性なメトキシ基をハロゲン基の代わりに利用するというコンセプトの一般化に向けてさらなる検討を続けている。

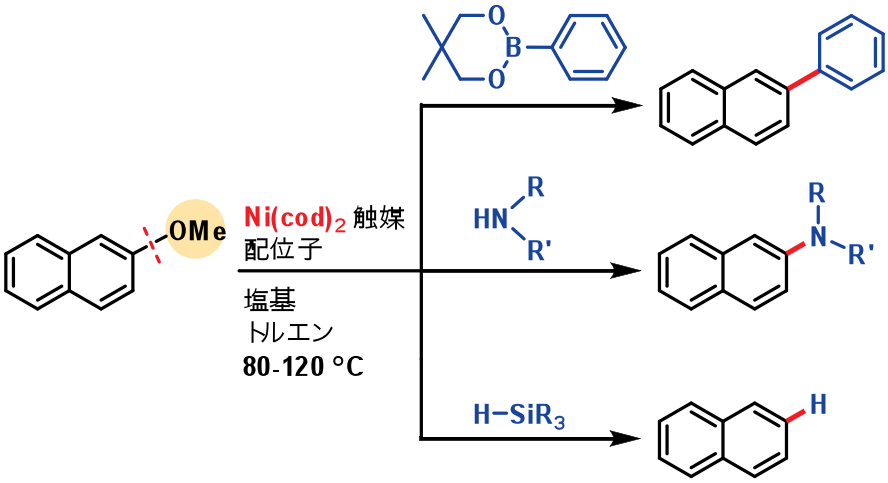

図 **3**　ニッケル触媒による炭素－酸素結合の切断を経るクロスカップリング。

4．おわりに

有機合成化学は結合の切断・形成をつかさどる学問である。しかし、表題にあるように、すべての化学結合を「意のままに切り貼り」できるようになるには、まだまだ解決すべき課題は山積みである。一方で、本稿でも紹介したとおり、従来の合成スキーム中ではデッドエンドとされてきた不活性結合の切断を経る変換反応がいくつも開発されてきているのも事実である。特に、本稿では紹介しなかったが、不活性結合の一つである炭素－水素結合を利用する反応は、世界中で研究され、

その発展は目を見張るものがある。表題を誇大広告としてしまわないように、筆者らもこの分野へのさらなる貢献をめざし研究をすすめている。

参考文献

［1］ **M. Tobisu, N. Chatani,** *Chem. Soc. Rev*. 2008, **37, 300.**

［2］ **F. L. Taw, A. H. Mueller, R. G. Bergman, M. Brookhart,** *J. Am. Chem. Soc*. 2003, **125, 9808.**

［3］ **H. Nakazawa, K. Kamata, M. Itazaki,** *Chem. Commun*. 2005, **4004.**

［4］ **M. Tobisu, Y. Kita, N. Chatani,** *J. Am. Chem. Soc*. 2006, **128, 8152.**

［5］ **M. Tobisu, R. Nakamura, Y. Kita, N. Chatani,** *J. Am. Chem. Soc*. 2009, **131, 3174.**

［6］ a）**M. Tobisu, Y. Kita, Y. Ano, N. Chatani,** *J. Am. Chem. Soc*. 2008, **130, 15982.**

b）**Y. Kita, M. Tobisu, N. Chatani,** *Org. Lett*. 2010, **12, 1864.**

［7］ a）**M. Tobisu, M. Onoe, Y. Kita, N. Chatani,** *J. Am. Chem. Soc*. 2009, **131, 7506.**

b）**M. Tobisu, K. Baba, N. Chatani,** *Org. Lett*. 2011, **in press.**

［8］ **E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell,** *J. Am. Chem. Soc*. 1979, **101, 2246; J. W. Dankwardt,** *Angew. Chem., Int. Ed*. 2004, **43, 2428; B.-T. Guan, S.-K. Xiang, T. Wu, Z.-P. Sun, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi,** *Chem. Commun*. 2008, **1437.**

［9］ **M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani,** *Angew. Chem., Int. Ed*. 2008, **47, 4866.**

［10］ **M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani,** *Chem. Lett*. 2009, **38, 710.**

［11］ **M. Tobisu, K. Yamakawa, T. Shimasaki, N. Chatani,** *Chem. Commun*. 2011, **47, 2946.**