

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔令和2（2020）年度 研究進捗評価用〕

平成29年度採択分
令和2年3月31日現在

炭素-水素結合活性化の化学の深化による有機合成技術の革新

Revolution of Synthetic Technologies by Deeping

C-H Activation Chemistry

課題番号：17H06092

三浦 雅博 (MIURA, MASAHIRO)

大阪大学・工学研究科・教授



研究の概要

本研究では炭素-水素結合活性化の化学を深化させ、有機合成化学の技術として体系化することを目的とする。具体的には、1) 概念的に新規な炭素-水素結合活性化触媒の開発と高難度分子変換手法の開発、2) 実践的かつ標的指向型の直接クロスカップリング反応による高性能機能性分子の創製、3) 反応機構解明による炭素-水素結合活性化分野の学理の確立、を目指す。

研究分野：化学、複合化学、合成化学

キーワード：炭素-水素結合活性化、クロスカップリング、有機機能性材料

1. 研究開始当初の背景

近年、炭素-水素結合の触媒的活性化の化学は、新しい効率的な次世代型分子変換法の開発基盤として注目を集め、国内外を問わず最も活発に研究が行われている分野の一つである。研究代表者らのグループは草分け的な存在として、この分野の進展を牽引してきた。すなわち、有機分子に普遍的に存在するが、不活性とされてきた炭素-水素結合を遷移金属錯体によって切断し、新たな炭素-炭素および炭素-ヘテロ元素結合を形成する新しい触媒的分子変換法の開発に取り組み、多くの斬新かつ有用な反応を見出してきた。特に、配向基・脱離基制御ならびに酸化変換を含む独自の手法を用いて芳香環上の普遍結合を触媒的に活性化し、新たなパイ共役系を構築する反応を多数開発してきた。一方で、配向基を利用しない直接的反応手法の開発、高機能性有機材料創製法の開発、反応機構の解明等を更なる課題として、炭素-水素結合活性化の化学を学問的体系として確立するとともに、真に有用な技術へと発展させることが望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では、上述の要求を実現することを目的とし、研究代表者らがこれまでに蓄積してきた当該分野に関する知見を基に、研究を推進する。具体的には、(1)概念的に新規な炭素-水素結合活性化触媒の創出と高難度分子変換手法の開発、(2)実践的かつ標的指向型の直接クロスカップリング反応の開発

による高性能機能性分子の創製、(3)炭素-水素結合活性化・切断の機構解明の三点を研究の中心に据える。これにより「直接クロスカップリングの真の価値」の創造に資することを目標とする。

3. 研究の方法

上記の目標の達成に向けて、以下の課題(1)~(3)を実施する。

(1)新規遷移金属錯体触媒と酸化剤の協働機能による芳香族化合物の酸化カップリング:研究代表者らが炭素-水素結合活性化のために独自開発した Rh 触媒系からの発展的新概念による新規錯体触媒系の設計と高難度分子変換反応法の開発を目指す。電子的ならびに構造的に柔軟な配位子を触媒中心に組み込み、触媒と外部酸化剤が協働的に機能する特異な反応場を構築することで、従来必須とされていた配向性官能基を持たない、ベンゼンをはじめとする単純な芳香族化合物の直接的かつ高度な分子変換手法を開発する。

(2)直接クロスカップリングによる高度縮環(ヘテロ)芳香族化合物の合成と機能創出:二つの異なる炭素-水素結合を選択的に活性化し、複数の炭素-炭素結合を一挙に形成する多重脱水素環化反応や、アルキンとの酸化的多重縮環反応を促進する触媒反応を開発する。これを応用することで平面ならびに非平面型の高度縮環炭素環およびヘテロ環化合物を合成する。これらはホール及び電子輸送材料や強発光材料、またキラリティーに

基づく円偏光発光材料の創製へと展開する。
(3) 炭素—水素結合活性化のメカニズム解明: これまでに国内外での活発な研究によって、炭素—水素結合活性化のための多種多様な触媒系が開発されてきた。しかし、その反応機構の多くは詳細が明らかになっておらず、このことが新たな反応や触媒の理論的設計を阻んでいる。本研究では、第二周期とともに第一周期の遷移金属種の分子機構の解明も視野に入れ、錯体化学を中心としたアプローチを展開する。また、計算化学的アプローチも組み込み、炭素—水素結合活性化の学理の確立に寄与する。

4. これまでの成果

基本的には「研究の方法」欄に示した計画に則り、3つの課題を並行して検討した。各課題に対しては現在までに以下のような成果が得られている。

課題(1): 研究代表者らが独自に見出し、そして世界中に爆発的に拡散した $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 触媒系からの発展的新概念による新規錯体触媒設計と、それを用いた配向基を有さない単純炭素環の直接官能基化を目指して検討を行った。その結果、 Cp^* 配位子を持たない Rh(I) 前駆体と嵩高い Cu(eh) のような高級カルボン酸を対アニオンに有する銅塩を組み合わせることで、配向性官能基を一切持たない単純ナフタレン類とアクリル酸エステルの直接カップリング反応が位置選択的に進行することを見出した。

一方で、古典的な芳香族求電子のハロゲン化反応を炭素—水素結合活性化の観点から再度見直し、これを高効率化/マルチ化できれば、単純炭素環の直接官能基化法として極めて強力な合成ツールになると着想した。この考えに基づいて検討を行い、トリプチセニル基を有する有機スルフィドが NXS ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) を用いた単純炭素環の位置選択的マルチハロゲン化に極めて高活性な触媒となることを見出した。

課題(2): Pd 触媒を用いた分子内多重脱水素環化反応を駆使することで、いくつかの新規平面型高度縮環ヘテロ芳香族化合物の合成に成功した。また、得られた化合物が興味深い光学ならびに物理的特性を示すことを明らかとした。例えば、新たに合成した D-A 型ベンゾフロピリジン誘導体は熱活性化遅延蛍光 (TADF) 材料への応用が期待される。類似のベンゾフロピラジンはメカノクロミック発光特性と自己修復性を併せ持つ、稀少な縮合多環式化合物である。さらに含酸素および含硫黄トルクセン誘導体が特異なリン光発光特性を発現することを見出した。

一方で、非平面型高度縮環ヘテロ芳香族化合物の合成と物性探求も並行して進めた。一例として、 Pd 触媒分子間多重脱水素環化反応によりヘテロ元素含有テトラフェニレン誘

導体の新規合成手法を見出した。さらに光学活性 BINOL を軸として Pd 触媒分子内多重脱水素カップリングを利用することで、円偏光発光 (CPL) 特性を発現する新規な軸不斉ビスベンゾフロピリジン誘導体の創出にも成功した。

課題(3): 炭素—水素結合活性化の実験系をうまく再現できる計算手法として $\omega\text{B97X-D}$ を用い、金属には SDD、他の軽元素には 6-311G(d,p) を基底関数として利用することで、計算化学的側面から反応機構の理解を進めた。上述の Rh や Ir 等の第二周期以降の遷移金属触媒系に関しては、反応機構に関する重要な知見が得られている。一方で、より挑戦的な課題として第一遷移元素である銅触媒を用いた、二座配向基補助型炭素—水素結合アミノ化の詳細な反応経路も探索した。その結果、競争的メタル化—脱プロトン化 (CMD) 機構を経由する炭素—水素結合活性化が支持された。

5. 今後の計画

上述したように、本研究は当初の計画に沿って概ね順調に進展している。残りの期間では主として、単純炭素環の炭素—水素結合活性化に有効な触媒の設計と開発、炭素環を基盤とする平面型および非平面型高度縮環芳香族化合物の合成と物性探求、および第一周期の遷移元素による炭素—水素結合活性化のメカニズム解明のための錯体化学的アプローチ、を実施する予定である。また、開発した触媒系を利用した天然物や医薬品合成研究も並行して実施する予定である。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(1) 学術論文

1. Triptycenyyl Sulfide: A Practical and Active Catalyst for Electrophilic Aromatic Halogenation using *N*-Halosuccinimides, Y. Nishii, M. Ikeda, Y. Hayashi, S. Kawachi, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1621–1629.
2. Iridium-Catalyzed Direct C4- and C7-Selective Alkynylation of Indoles Using Sulfur-Directing Groups, C. N. Kona, Y. Nishii, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9856–9860.
3. Copper-Catalyzed Regioselective C-H Amination of Phenol Derivatives with Assistance of Phenanthroline-Based Bidentate Auxiliary, K. Takamatsu, Y. Hayashi, S. Kawachi, K. Hirano, M. Miura, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5336–5344. 他47報

(2) 受賞

1. Highly Cited Researcher (2017年, 2018年, Clarivate Analytics)
2. 日本化学会賞 (2019年度, 日本化学会)

7. ホームページ等: <http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~miura-lab/>