

機能性 π 共役系分子の直接的多重アリール化

Direct Multiple Arylation of Functional Aromatics

依光英樹, 大須賀篤弘

京都大学大学院理学研究科化学専攻

H. Yorimitsu and A. Osuka

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University

Peripheral arylation of functional aromatic nuclei can customize the electronic and steric natures of the parent nuclei through extension of π -conjugation, thereby being useful in pursuing new advanced materials. We disclose that state-of-the-art palladium-catalyzed direct arylation is applicable to modification of functional aromatics such as tetrathiafulvalene and porphyrins as a much more efficient method than the well-known cross-coupling strategy.

1. はじめに

新しい有機合成反応の出現は、それ自身が心ときめかせるだけでなく、有機分子の高効率合成法や新規機能性分子の創出に直結する。その最たる例がクロスカップリング反応であろう[1,2]。求核的有機金属反応剤と求電子の有機ハロゲン化物を遷移金属触媒存在下に反応させるだけで、自在に炭素-炭素単結合を構築できる。特にビアリールの合成法としては最も強力かつ信頼性の高い反応であり、発見[3,4]から40年を経た今日では多種多様な医薬品、機能性有機材料がクロスカップリング反応を利用して工業的に合成されている。

近年、芳香環炭素-水素結合の直接アリール化反応がクロスカップリング反応に代わる手法として目覚ましい発展を遂げている(図1)[5-11]。直接アリール化では、反応条件を工夫することにより、求核的有機金属反応剤ではなく対応する芳香環を直接ハロゲン化アリールと反応させることができる。クロスカップリング反応に必要な有機金属反応剤をあらかじめ調製する必要がないため、合成工程の短縮による効率的なビアリール合成が可能となる。また、クロスカップリング反応でしばしば問題となる有機金属反応剤のプロトノリシス(加水分解)を考慮しなくてよいため、多数の炭素-炭素結合を一挙に構築する際に劇的な収率の向上が期待できる。

我々は、元々興味深い光・電子的機能を有する π 共役系母核の周辺部にアリール基を導入すれば、母核の特性を活かしつつ優れた機能を付与でき、興味深い新規 π 共役系分子を効率よく創出できると考えた。この際、パラジウム触媒による炭素-水素結合の直接変換のメリットを最大限活かした多重アリール化を駆使すれば、超高効率で π 共役系母核を大胆に修飾し、多彩な π 共役系分子ライブラリを構築できると考えた。

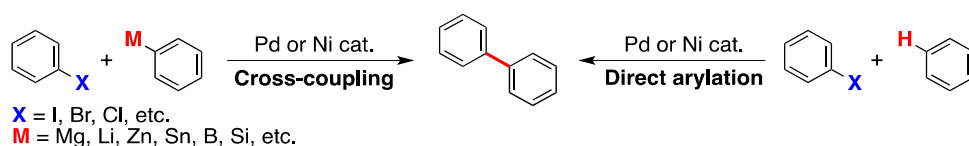


図1 クロスカップリング反応と炭素-水素結合の直接アリール化

2. TTFの直接アリール化

TTF 誘導体は分子エレクトロニクスのかぎを握る分子群として注目を集めている[12-14]. TTF の周辺部を π 共役系で修飾すれば, TTF 骨格に由来する物性が劇的に変化し, 斬新な機能の発現が期待できる. TTF の化学修飾では, クロスカップリング反応が信頼性の高い唯一の手法と言える[15]. しかしながら, その修飾には多段階を要し非効率的であるだけでなく, 新材料創出を指向した π 共役系の一挙拡張は困難を極める. 我々は, TTF 周辺部に π 共役系ユニットを効率よく導入する手法を確立すべく, 炭素-水素結合の直接アリール化について検討を行った[16].

検討の結果, パラジウム触媒を炭酸セシウムと組み合わせると, 効率よく TTF の直接アリール化が進行することを見いだした. 具体的には, 臭化アリールに対して触媒量の酢酸パラジウムとトリ *tert*-ブチルホスフィン HBF₄ 塩, 3 当量の炭酸セシウム存在下, 2.5 当量の TTF を還流 THF 中 3 時間作用させると, モノアリール TTF **1** が中程度の収率で得られた (表 1). 基質適用範囲は広く, 様々なアリール基の導入が可能である.

表 1 TTF のモノアリール化とテトラアリール化

Ar	1	Conditions	yield /%	2	Conditions	yield /%
C ₆ H ₄ -4-Me	1a	A	50	2a	B, THF, 15 h	97
2-naphthyl	1b	A	53	2b	B, THF, 18 h	85
C ₆ H ₄ -4-F	1c	A	51	2c	B, THF, 24 h	60
C ₆ H ₄ -4-OMe	1d	A	48	2d	B, dioxane, 22 h	78
C ₆ H ₄ -4-NMe ₂	1e	A	42	2e	B, dioxane, 22 h	60
C ₆ H ₄ -4-CO ₂ Et	1f	A	64	2f	C, THF, 15 h	91
C ₆ H ₄ -4-NO ₂	1g	A	60	2g	C, THF, 18 h	60
C ₆ H ₄ -3-OMe	1h	A	64	2h	B, THF, 24 h	86
C ₆ H ₄ -3-CF ₃	1i	A	56	2i	B, THF, 24 h	86
C ₆ H ₄ -4-CN	1j	A	50	2j	C, dioxane, 13 h	60

Conditions A: 5 mol% Pd(OAc)₂, 15 mol% PtBu₃·HBF₄, 3 equiv Cs₂CO₃, 2.5 equiv TTF for 1 equiv ArBr.

Conditions B: 25 mol% Pd(OAc)₂, 75 mol% PtBu₃·HBF₄, 5 equiv Cs₂CO₃, 5 equiv ArBr for 1 equiv TTF.

Conditions C: 30 mol% Pd(OAc)₂, 90 mol% PtBu₃·HBF₄, 6 equiv Cs₂CO₃, 5 equiv ArBr for 1 equiv TTF.

1 の収率が中程度にとどまっているのは直接アリール化の反応効率が悪いわけではない. アリール化の効率が良すぎるために, モノアリール化で反応を止めるのが困難であり, ジアリール化体の生成を抑制できないためである. 実際, 過剰量の臭化アリールと TTF を反応させると, テトラアリール化体 **2** が高収率で得られた (表 1). 従来法によるテトラアリール TTF の合成は極めて効率が悪く, その合成例は少ない[17,18]. 本手法を用いれば新規テトラアリール TTF ライブラリを一挙に構築することができ, TTF の化学修飾法として極めて強力である.

得られたテトラ 4-トリル TTF の X 線結晶構造解析の結果を示す (図 2). 母核に直結したアリール基は, TTF 母核を含む平面に対して 30° ~ 50° ねじれて配向していることがわかった (図 2b). 平面性

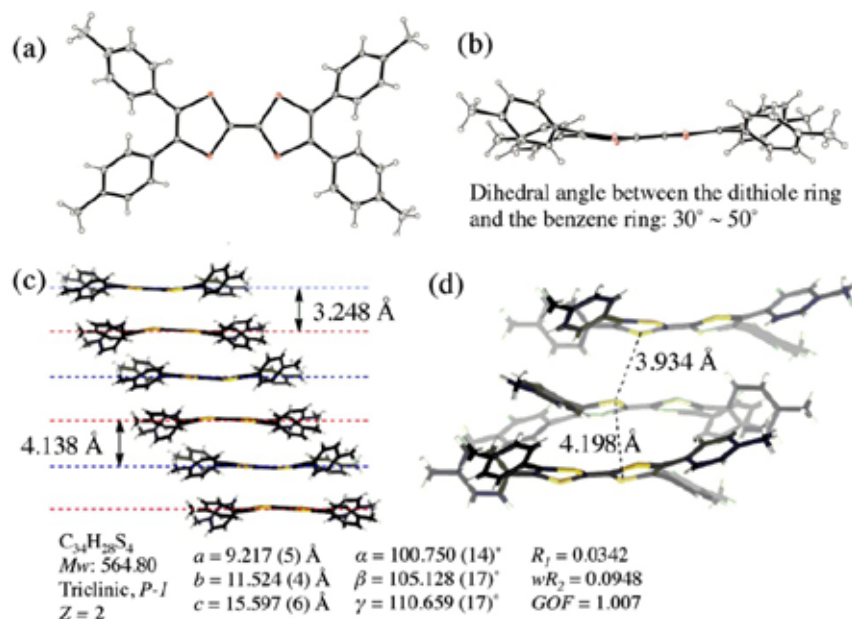


図2 テトラ4-トリル TTF の結晶構造 : (a) 上から, (b) 横から. (c) スタッキング構造, (d) その拡大図

は低いものの, アリール基と TTF 母核が共役している様子が見て取れる. また, 面間距離は $3.5 \sim 4.0 \text{ \AA}$ であり, 多数のアリール基が張り出しているにも関わらず, 硫黄原子間の相互作用が働く距離で積層していることが明らかとなった (図 2c,d).

アリール基が TTF の分光学的特性に与える影響を系統的に精査するべくアリール TTF 誘導体の紫外可視吸収スペクトルの測定を行った. 一置換体の吸収スペクトル (図 3a) において, 400 nm 付近より長波長側に弱く幅広い吸収が観測された. この吸収帯はアリール基上の置換基の電子求引性が高まるにつれ長波長シフトしていく傾向が見られた. これらの吸収帯は TTF 母核上に局在する HOMO からアリール基上に局在する LUMO への遷移に対応する吸収であることが密度汎関数法による理論計算により確認されている. よって, 置換基の電子求引性が高まるにつれ HOMO-LUMO 間のエネルギー差が減少していくことがわかった. 一方, 四置換体の吸収スペクトル (図 3b) を見ると, 各々の化合物の吸収極大波長は, 一置換体のそれと比較してほとんど変化が見られない. つまり, 一置換体と四置換体における HOMO-LUMO 間のエネルギー差は, 置換基の数が増えても変動しない. 事実, 理論計算によれば, 一置換体と四置換体の HOMO-LUMO ギャップには大きな差がないことがわかってい

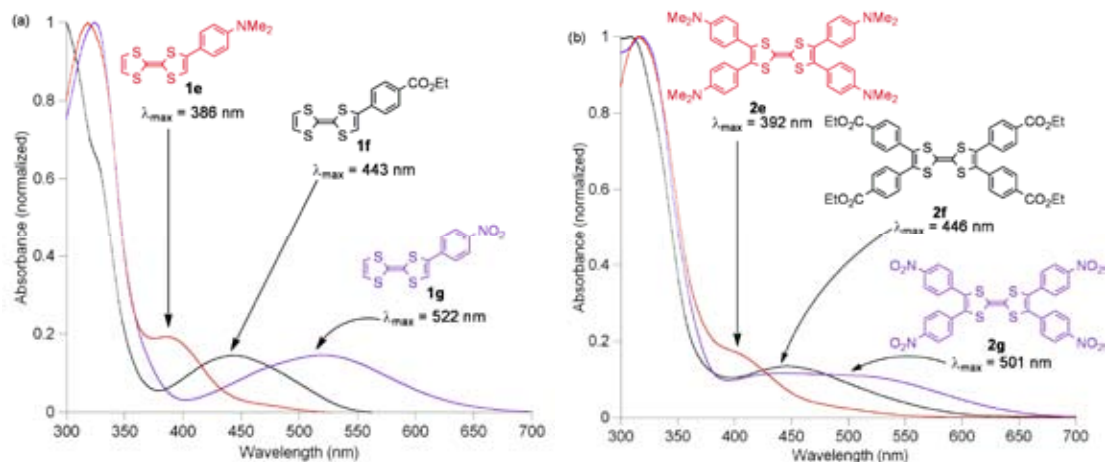


図3 アリール TTF 誘導体の紫外可視吸収スペクトル : (a) モノアリール TTF **1e-1g**, (b) テトラアリール TTF **2e-2g** (クロロホルム中)

る。以上の結果から、アリール化された TTF 誘導体の分光学的特性は、アリール基の種類には大きく依存するものの、アリール基の数にはあまり依存しないことが明らかとなった。

生成物の酸化電位をサイクリックボルタンメトリー法により測定した (図 4)。まず、一置換体について測定したところ (図 4 左)、アリール基上の置換基の電子供与性が高くなるにつれ、第 1 酸化電位 (E_{ox1}) が低下し、より酸化を受けやすくなる傾向が見られた。理論計算によればアリール置換 TTF の HOMO のエネルギー準位は、アリール基の置換基が電子供与性になると上昇、電子求引性になると降下することが確認されており、これは電気化学測定の結果とよく一致している。四置換体の場合この傾向は特に顕著で、置換基の電子供与性が高まるにつ

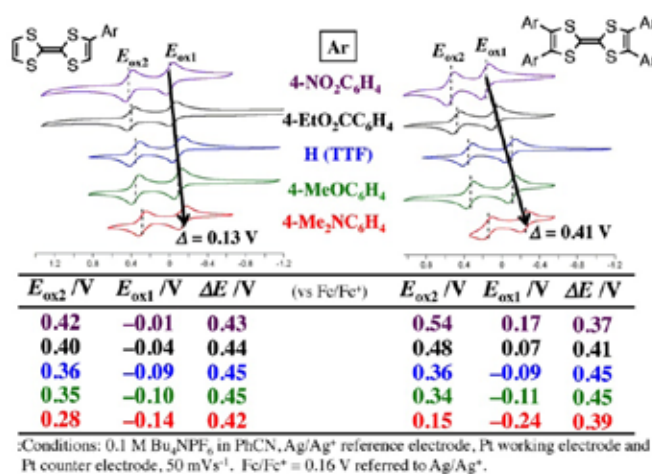


図 4 モノアリール TTF **1d-1g** とテトラアリール TTF **2d-2g** の CV 測定 (TTF は参考)

れ大きく酸化電位が低下した (図 4 右)。最も酸化を受けにくいテトラニトロフェニル置換体と最も酸化を受けやすいテトラキスジメチルアミノフェニル置換体の第 1 酸化電位の差は 0.41 V となり、一置換体における差 0.13 V に比べ大きく増大した。このように、TTF 誘導体の第 1 酸化電位は置換基の電子的性質と数の両方に依存することが明らかとなった。一方で、第 1 酸化電位と第 2 酸化電位 (E_{ox2}) の差 ΔE は 0.4V 前後でほぼ一定であり、置換基依存性はほとんどない。アリール置換基が on site Coulomb 反発にほとんど影響を与えないことがわかった。

各種テトラアリール TTF を DDQ と反応させ電荷移動錯体を調製した。電荷移動錯体のアセトニトリル溶媒中での紫外可視近赤外吸収スペクトル (図 5) は 600 nm よりも長波長側に幅広い吸収を示した。また、アリール基の電子供与性が高くなるにつれ吸収帯が顕著にレッドシフトし、ジメチルアミノ置換体の吸収帯は 1100 nm 付近を中心として 1600 nm にまで達する。

また、ラジカルカチオン由来の吸収帯は、中性状態とは異なりアリール基の電子的性質だけでなく、置換基の数によっても大きな影響を受ける (図 6)。

すなわち、一置換体に比べ四置換体ラジカルカチオン由来の吸収帯は大きく長波長シフトしている。

パラジウム触媒による直接アリール化反応により、従来法では合成困難な多置換テトラチアフルバレン誘導体のライブラリを高効率かつ簡便に合成することに成功した。このライブラリを用いて、アリール TTF の光・電氣的機能に対する置換基効果を明らかにした。多重アリール置換 TTF はその合成の難しさからこれまでほとんど研究がなされておらず、未解明の物性を数多く残している。本研究が TTF の化学の更なる進展に貢献していくことを期待する。

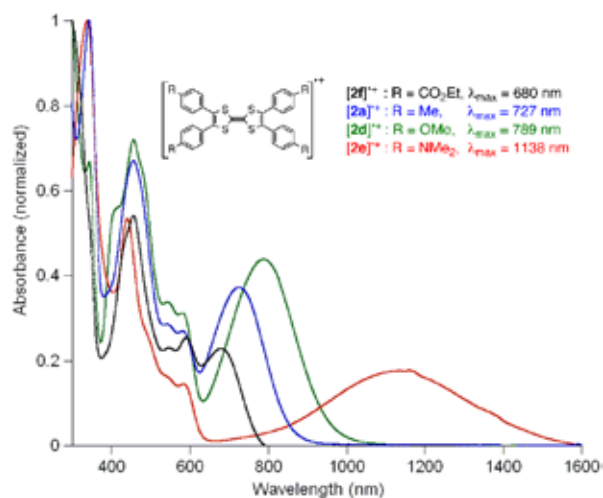


図 5 (4-RC₆H₄)₄TTF-DDQ 錯体の紫外可視近赤外吸収スペクトル (アセトニトリル中)

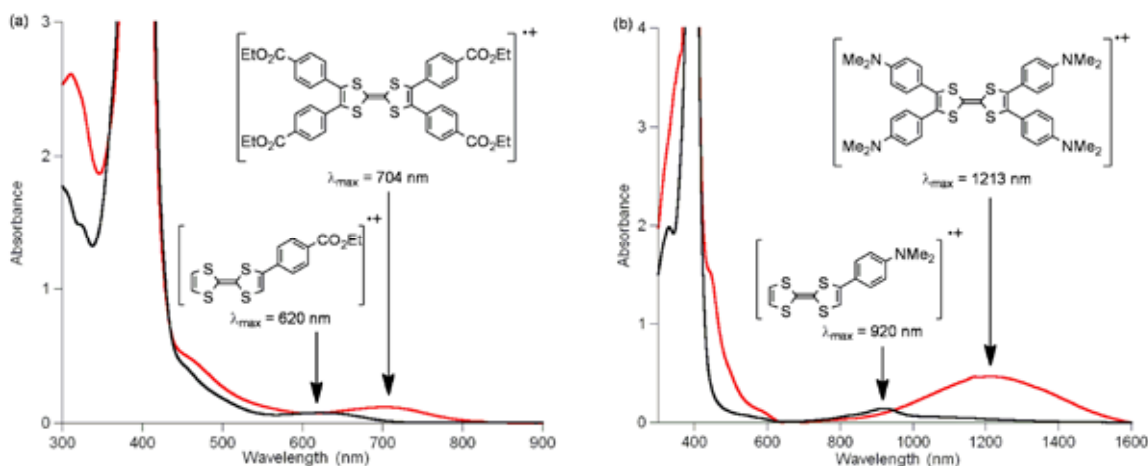


図 6 アリール TTF-TCNQ 錯体の紫外可視近赤外吸収スペクトル (1,2-ジクロロエタン中) : (a) **1f** および **2f** との錯体, (b) **1e** および **2e** との錯体

3. ポルフィリンの直接アリール化

ポルフィリンはその広い π 共役系に由来する興味深い光学特性や電子物性を示し、機能性分子の鍵ユニットとして盛んに研究がなされている。ポルフィリン周辺部の化学修飾はポルフィリン母核の電子状態に大きな変化を与えることができ、周辺修飾に基づく新しい物性を有する機能性有機材料の創出に繋がる[19]。

ポルフィリン周辺部のアリール化は π 共役系の拡張に有効であり、導入するアリール基の種類を変えることで系統的に電子的擾動を与えることができる。したがって、ポルフィリン周辺部のアリール化は新規機能性有機材料の開発に非常に有用であろう。

これまでに報告されているアリール化法は大きく二つの形式に分類できる。一つはアリールリチウムの *meso* 無置換ポルフィリンに対する求核付加とそれに続く酸化反応である[20]。この手法は収率良くアリール化を行えるものの、アリールリチウムの反応性が非常に高いため化学選択性に問題がある。もう一つの手法は、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応によりアリール基を導入するものである[21]。この手法は化学選択性に優れ信頼性の高い手法であるが、ポルフィリン周辺部をまずハロゲン化あるいはメタル化する必要があり、必然的に多段階の変換を要する。したがって、より効率よくポルフィリンをアリール化する手法の開発が求められている。

TTF のアリール化の成功を受けて、ポルフィリンの直接修飾を目指して、基質ならびに反応条件の検討を徹底的に行った。その結果、Fagnou ら[22-24]により報告されたピバル酸を添加剤として用いる手法が *meso* 無置換ポルフィリンの直接アリール化に有効であることが明らかになった[25]。具体的には、5,10,15-トリアリールポルフィリンニッケル錯体 **3** に対して、臭化アリール、ピバル酸、炭酸カリウム、触媒量の酢酸パラジウムと DavePhos を作用させ、*N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 中で 100 °C 20 時間加熱すると、ジアリール化反応が効率よく進行した (表 2)。驚くべきことに、アリール化反応は、一般に反応性が高いとされる無置換 *meso* 位ではなくその隣の β 位で選択的に進行し、*meso* 位がアリール化されたものは全く得られなかった。本反応はポルフィリンの β 位において一段階で選択的に炭素-炭素結合を構築できる唯一の手法である。

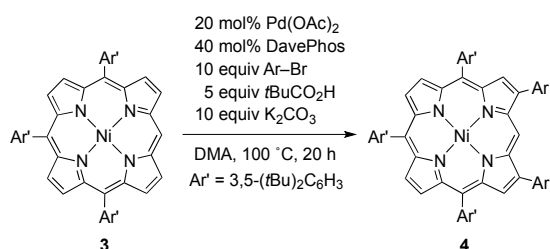
臭化アリールの適用範囲は広く、特にヘテロ原子を持たない臭化アリールとの反応は高収率で目的生成物を与えた (entries 1-6)。また、立体障害の大きな 2-ブロモトルエンとの反応も効率よく進行した (entry 2)。4-ブロモアニソールとの反応は標準反応条件では低収率にとどまったが、ピバル酸の代わり

にピバール酸カリウムを用いると収率が著しく向上した (entry 8). アミノ基やエトキシカルボニル基, ニトロ基が置換した臭化アリールとの反応は非常に遅く, 触媒の失活が認められた (entries 9-11). そこで20時間おきにパラジウム触媒を追加しながら長時間反応を行ったところ, 目的生成物を良好な収率で得ることができた.

本手法はジアリールポルフィリン **5** のテトラアリール化にも適用できる (表 3). 一挙に4カ所の β 位でアリール化が進行し, ポルフィリン周辺部を修飾する手法として非常に強力である.

Fagnou ら[22-24,26]の研究に基づき, 図 7a に示す協奏的メタル化-脱プロトン機構 (Concerted Metalation-Deprotonation (CMD)機構) でアリール化が進行していると考えている. すなわち, 1) 臭化アリールの0価パラジウムに対する酸化的付加, 2) ブロミド-ピバレート交換によるアリールパラジウムピバレートの生成, 3) 協奏的な脱プロトンを伴ったポルフィリン β 位のパラジウム化, 4) 還元的脱離から成る反応機構である. 高い β 選択性は立体的要因に因るものと考えられる (図 7b). すなわち, 置換される β 位のプロトンが他のポルフィリン周辺プロトンよりも空いており, パラジウムピバレートが最も接近しやすいためと考えられる.

表 2 5,10,15-トリアリールポルフィリンニッケル錯体 **3** の β 選択的 direct アリール化

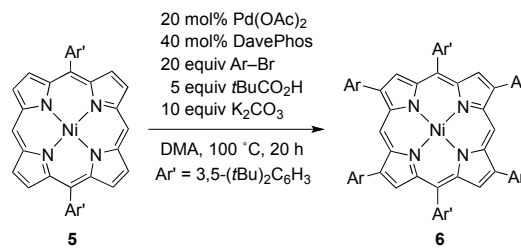


entry	Ar	4	yield /%
1	C ₆ H ₅	4a	76
2	2-MeC ₆ H ₄	4b	71
3	3-MeC ₆ H ₄	4c	81
4	4-MeC ₆ H ₄	4d	79
5	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	4e	80
6	2-naphthyl	4f	84
7	3-MeOC ₆ H ₄	4g	72
8	4-MeOC ₆ H ₄	4h	8 (62 ^a)
9	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4i	32 (63 ^b)
10	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	4j	28 (62 ^b)
11	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4k	3 (43 ^c)

^a *t*BuCO₂K (5 equiv) was used instead of *t*BuCO₂H.

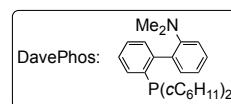
^b The reaction time was 40 h, and a DMA solution of Pd(OAc)₂ (20 mol%) and DavePhos (40 mol%) was added again after 20 h. ^c The reaction time was 60 h, and a DMA solution of Pd(OAc)₂ (20 mol%) and DavePhos (40 mol%) was added every 20 h.

表 3 5,15-ジアリールポルフィリンニッケル錯体 **5** の β 選択的 direct テトラアリール化



entry	Ar	6	yield /%
1	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	6a	91
2	4-C ₈ H ₁₇ OC ₆ H ₄	6b	38 (69 ^a)
3	4-[Bu ₂ NC(=O)]C ₆ H ₄	6c	(60 ^b)
4	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	6d	13 (60 ^b)

^a *t*BuCO₂K (5 equiv) was used instead of *t*BuCO₂H. The reaction time was 40 h. ^b The reaction time was 60 h, and a DMA solution of Pd(OAc)₂ (20 mol%) and DavePhos (40 mol%) was added every 20 h.



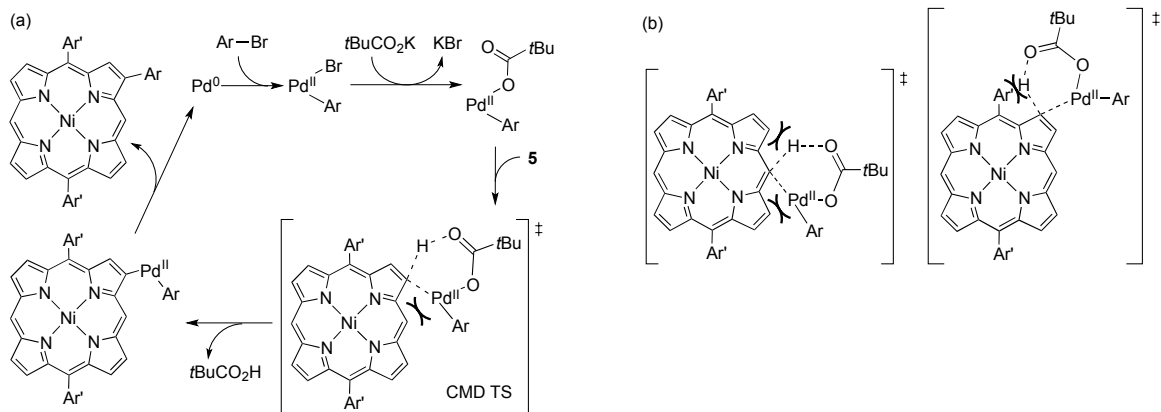


図7 (a) 推定反応機構, (b) CMD の不利な遷移状態

生成物の構造は最終的に X 線結晶構造解析により決定した (図 8). β 位に導入されたアリール基とポルフィリン平面の二面角は約 50° であり, *meso* 位アリール基とポルフィリン平面の二面角 (64° – 89°) よりも明らかに小さい. また, β 位アリール基とポルフィリンの間の炭素–炭素単結合は *meso* 位アリール基のそれと比べて短い (1.46 – 1.49 Å vs. 1.50 – 1.53 Å). このことは, ポルフィリンの π 電子系が β 位のアリール基上まで拡張されていることを示唆している. 実際, 導入されたアリール基の電子状態に応じて, 紫外可視吸収スペクトルに摂動が見られる (図 9).

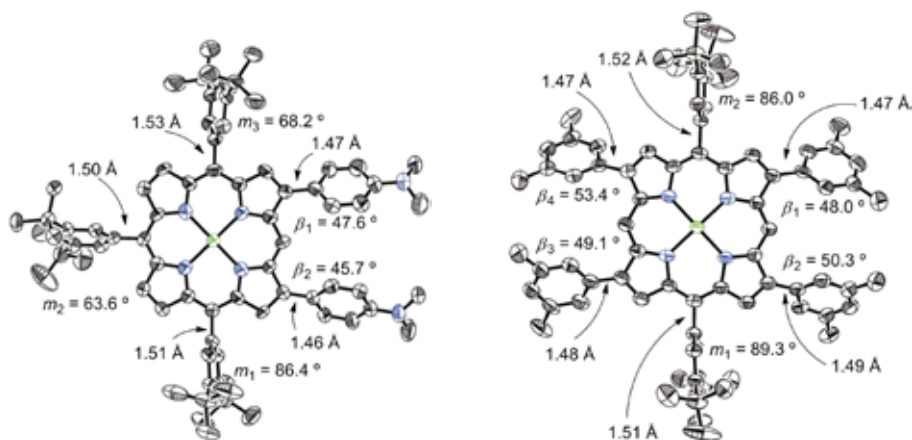


図8 ジアリール化体 **4i**(左)およびテトラアリール化体 **6a**(右)の ORTEP 図

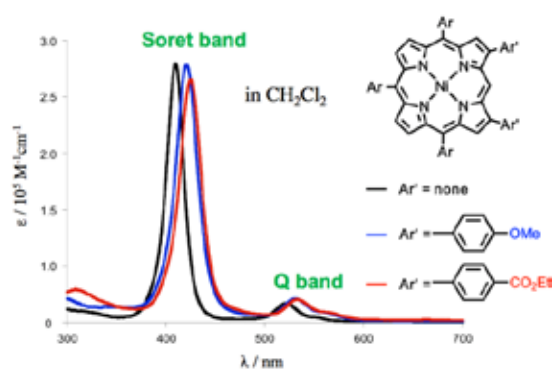


図9 ジアリール化体 **4h** と **4j** の紫外可視吸収スペクトル

4. まとめ

炭素-水素結合の直接的変換のメリットを最大限活かした多重アリール化を利用して、超高効率で π 共役系母核を修飾し、多彩な π 共役系分子ライブラリを構築することができた。このライブラリから興味深い電子・光物性を有する機能性分子を見いだしつつある。機能性分子の効率的修飾法をさらに開拓し、有用な機能性分子を発掘したい。

謝辞

以上の研究は、徳地澄人氏、三田村之裕氏、川又優氏と共に行ったものであり、三氏の献身に深謝します。また、TTFのアリール化に関しては矢持秀起先生（低温物質科学研究センター）より適切なお助言を頂きました。化合物の同定に必要な NMR の維持には、低温物質科学研究センターによる寒剤供給が必須であります。この場を借りて篤く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 6722 (2011).
- [2] E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 6738 (2011).
- [3] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 144 (1972).
- [4] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4374 (1972).
- [5] Y. Akita, Y. Itagaki, S. Takizawa, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **37**, 1477 (1989).
- [6] T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **36**, 200 (2007).
- [7] I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **36**, 1173 (2007).
- [8] A. Mori, A. Sugie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **81**, 548 (2008).
- [9] L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 9792 (2009).
- [10] J.-Q. Yu, Z. Shi, ed., *C-H Activation*, Springer (2010).
- [11] M. Iwasaki, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2**, 1430 (2007).
- [12] J. Yamada, T. Sugimoto, ed., *TTF Chemistry*, Kodansha (2004).
- [13] G. Saito, Y. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80**, 1 (2007).
- [14] D. Jérôme, *Chem. Rev.* **104**, 5565 (2004).
- [15] M. Iyoda, M. Hasegawa, Y. Miyake, *Chem. Rev.* **104**, 5085 (2004).
- [16] Y. Mitamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, A. Osuka, *Chem. Sci.* **2**, (2011).
- [17] A. Charlton, A. E. Underhill, G. Williams, M. Kalaji, P. J. Murphy, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik, *Chem. Commun.* 2423 (1996).
- [18] T. Nagawa, Y. Zama, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **57**, 2035 (1984).
- [19] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, ed., *Handbook of Porphyrin Science Vol. 2*, World Scientific Publishing (2010).
- [20] M. O. Senge, W. W. Kalisch, I. Bischoff, *Chem. Eur. J.* **6**, 2721 (2000).
- [21] N. N. Sergeeva, M. O. Senge, A. Ryan, *Handbook of Porphyrin Science Vol. 3*, (K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Eds.), World Scientific Publishing, Chapter 13 (2010).
- [22] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **39**, 1118 (2010).
- [23] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 10848 (2008).
- [24] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 16496 (2006).

[25] Y. Kawamata, S. Tokuji, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 8867 (2011).

[26] D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 1066 (2006).

著者略歴



依光 英樹 (Hideki Yorimitsu) 京都大学大学院理学研究科 准教授
2002 京都大学博士 (工学)
2002～2003 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 JSPS 博士研究員
2003～2008 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 助手 (助教)
2008～2009 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 准教授
2009～現在 現職



大須賀 篤弘 (Atsuhiko Osuka) 京都大学大学院理学研究科 教授
1979 京都大学大学院理学研究科退学
1979～1984 愛媛大学理学部助手
1982 京都大学理学博士
1984～1987 京都大学理学部助手
1987～1996 京都大学理学部 (大学院理学研究科) 助教授
1996～現在 現職