

ニッケル触媒によるC-H結合官能基化

C-H Bond Functionalization by Nickel Catalysis

京都大学大学院工学研究科 教授 中尾 佳亮

Yoshiaki Nakao (Professor)

Graduate School of Engineering, Kyoto University



キーワード

C-H官能基化、ニッケル、カップリング

01

はじめに

ニッケル (Ni) によるC-H活性化は、量論反応が1963年にすでに報告されていたにもかかわらず(式1)¹⁾、触媒的なC-H官能基化に利用されるようになったのは比較的最近になってからである。パラジウムやロジウム、ルテニウムなどC-H官能基化の先行研究に用いられた触媒に比べ、ユニークな反応性を持つことが明らかになりつつあり、多彩な触媒反応が次々に報告されている。パラジウムやロジウムのような貴金属触媒に比べ、豊富に存在し安価な第一周期遷移金属を用いる手法としても注目されている。本章では、反応形式を大きく二つに大別して、Ni触媒によるC-H官能基化について述べる。なお、紙面の都合上、本章で紹介できるのは関連研究の一部であるため、他の例についてはすでに出版された総説^{2), 3)}を参考にしていただきたい。

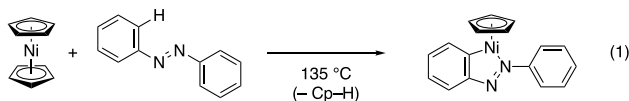
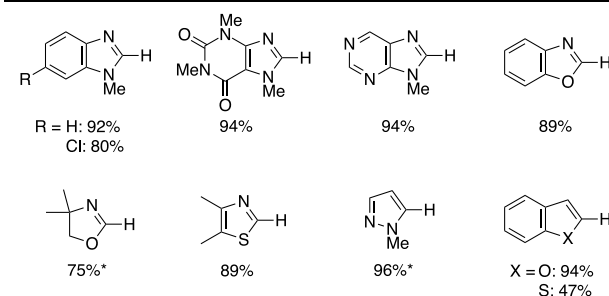
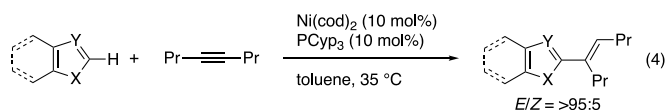
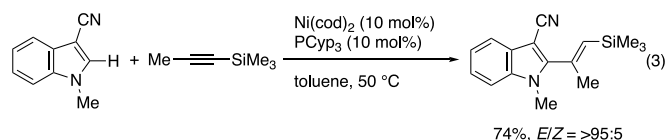
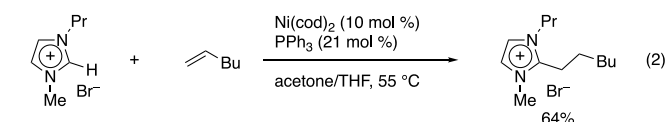


図1 ニッケル錯体による量論的C-H活性化

02

Ni触媒によるヒドロアリール化反応

ヒドロアリール化とは、芳香環のC-H結合間にアルケンやアルキンなどの不飽和結合を挿入させて、C-C結合形成を行う反応である。C-H官能基化におけるNi触媒の利用は、複素環を基質に用いるヒドロヘテロアリール化反応において注目されるようになった。2004年に、Ni触媒存在下、イミダゾリウム塩の2位をアルケンによってアルキル化する反応が報告された(式2)⁴⁾。さらに、3位に電子求引性置換基を有するインドール(式3)やいくつかのアゾール類(式4)の2位C-H結合に、Ni/トリシクロペンチルホスフィン(PCyp₃)触媒存在下、アルキンがシス挿入することが報告された⁵⁻⁷⁾。1,3,4-オキサジアゾールの反応も報告されている⁸⁾。この反応条件では、単純なN-置換インドールやイミダゾールでの反応は低収率であったことから、Ni触媒が酸性



*w/ Ni(acac)₂ (10 mol %), PCyp₃·HBF₄ (10 mol %), and AlMe₃ (40 mol %).

図2 Ni触媒による不飽和化合物のヒドロヘテロアリール化反応

度の比較的高いC-H結合の官能基化に有効であることが示された。

そのままでは反応性の低い複素芳香環に対しては、複素芳香環のルイス塩基部位をルイス酸触媒に配位させて高反応性の化学種を触媒的に生じさせ、これをNi触媒によって官能基化する手法が有効であることが示された。例えばイミダゾールのアルケニル化反応は、AlMe₃触媒を添加すると収率よく進行するようになった(式5)⁹⁾。同手法は、ピリジンの2位アルケニル化反応にも有効である(式6)¹⁰⁾。さらに、配位子としてN-ヘテロ環状カルベン(NHC)を用いると、反応位置を主として4位に制御できることも報告された(式7)^{11), 12)}。これらは、同じ基質のC-H官能基化の反応位置を触媒の選択によって制御した先駆的な例と言える。なおピリジンの反応は、ルイス酸触媒を用いない条件

ではほとんど進行しない。一方、ピリジン-*N*-オキシドは、上述の Ni/PCyp₃触媒系で2位選択的にアルケニル化される(式8)¹³⁾。

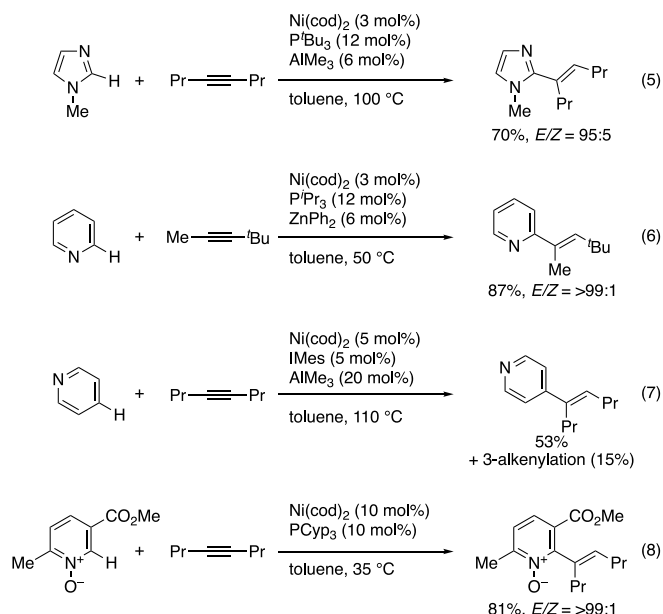


図3 Ni触媒によるアルキンのヒドロヘテロアリール化反応

NHC配位子の利用は、アルケンを用いる複素芳香環のアルキル化反応に有効である。ベンズイミダゾール、オキサゾール、チアゾール(式9)¹⁴⁾、電子的に活性化されていないインドール(式10)やベンゾフラン(式11)の2位選択的アルキル化反応¹⁵⁾が達成されている。これらの反応では、1-アルケンによるアルキル化が直鎖選択的に、ビニルアレーン類によるアルキル化が分岐選択的に進行する。

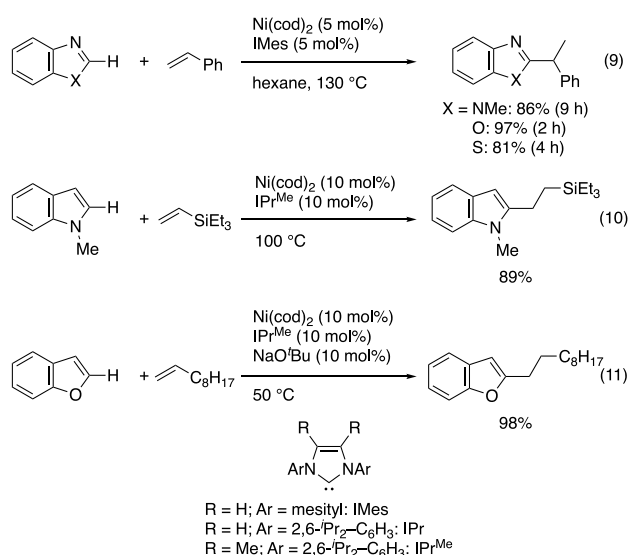


図4 Ni触媒によるアルケンのヒドロヘテロアリール化反応

ルイス酸を添加する協働触媒系においては、NHC配位子の利用によってピリジンの4位選択的アルキル化反応(式12)¹²⁾や、ベンズイミダゾールのビニルアレーンによる直鎖選択的アルキル化反応(式13)¹⁶⁾が報告されている。前者においては、嵩高いMADをルイス酸として用いることが4位選択性の発現に重要である。

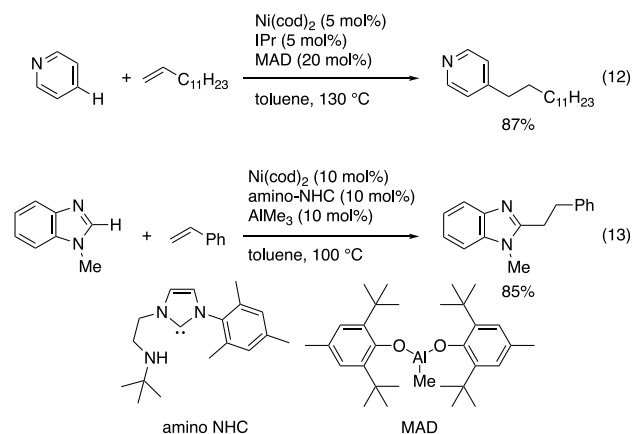


図5 Ni/Al協働触媒によるアルケンのヒドロヘテロアリール化反応

ルイス酸で触媒的に活性化される基質のルイス塩基点として、複素芳香環の sp^2 -混成窒素に加え、アミノカルボニル基も有効である。例えば、2-ピリドン¹⁷⁾の6位選択的C-H官能基化(式14)^{17), 18)}や、ホルムアミドのC-H結合にアルキンやアルケン¹⁹⁾を挿入させるヒドロカルバモイル化反応(式15)^{17), 19)}もNi/ルイス酸協働触媒によって実現された。

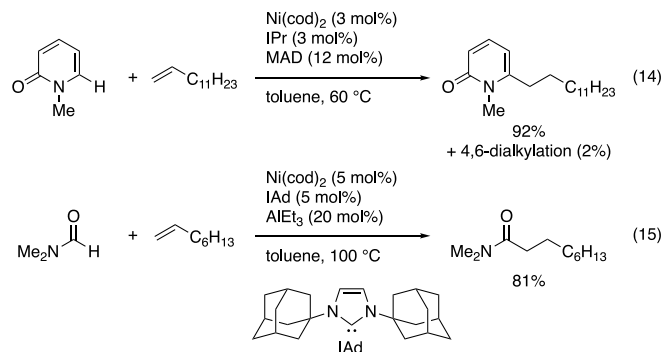


図6 Ni/Al協働触媒による2-ピリドンおよびホルムアミドのC-Hアルキル化反応

置換ベンゼンを用いるヒドロアリール化反応は、Ni/PCyp₃触媒存在下、酸性度の高いパーフルオロベンゼンを用いて最初に報告された(式16)^{20), 21)}。さらに、NHC配位子を用いて、ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンの5位アルキル化反応が達成された(式17)²²⁾。反応性の低い置換ベンゼンには、ルイス酸触媒との協働触媒系が有効である。例えば、ベンズアミドや芳香族ケトンのアルキル化反応は、ルイス酸としてMADを用いると4位選択的に進行する(式18)²³⁾。外周部のアリール基として3,5-二置換フェニルを有するNHCが4位選択性発現に重要であることが、Density Functional Theory(DFT)計算によって明らかにされた。このNi/MAD触媒は、芳香族ケトンやスルホンアミド(式19)²⁴⁾、アニリド(式20)²⁵⁾の4位選択的アルキル化反応にも有効である。

これらNi触媒によるヒドロアリール化反応は、活性化されるC-H結合と不飽和化合物が配位したNi中間体から、C-H結合の切断と新しいC-H結合および二つのC-Ni結合の形成が協奏的に進行するLigand-to-Ligand Hydrogen Transfer(LLHT)機構²⁶⁾によるC-H活性化、異性化と還元的脱離によるC-C結合形成を経て進行すると考えられている(図8)。LLHTにおいては、定性的には配位アルケンやアルキンが塩基のように作用して芳香環基質のC-Hを引き抜きしているとみなすことができる。パラジウム(II)触媒によるC-Hアリール化で提唱されているConcerted Metalation Deprotonation(CMD)機構^{27), 28)}

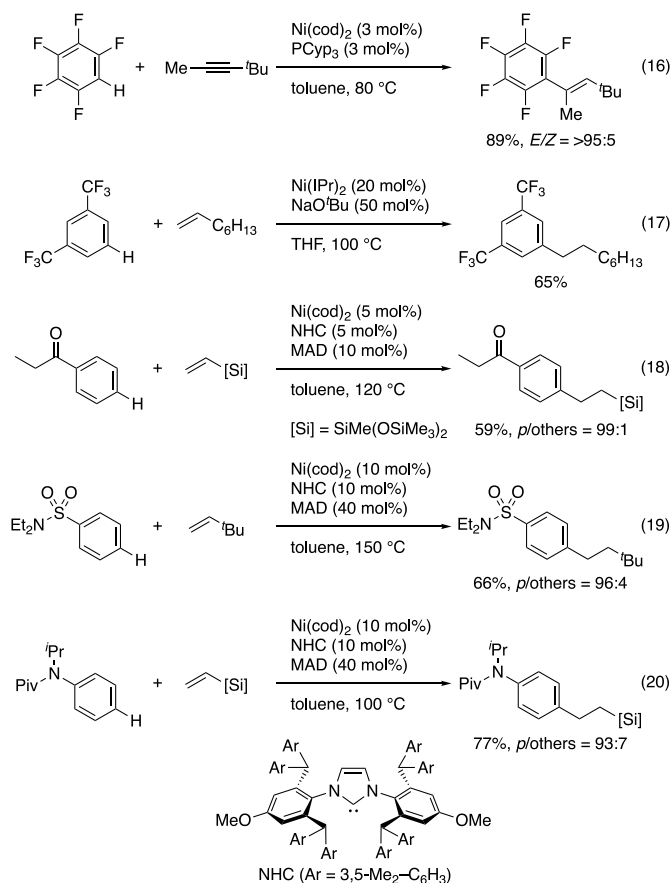


図7 Ni触媒による不飽和化合物のヒドロアリール化反応

にも似ている。したがって、上述のように基質の酸性度と反応性に相関があることも合理的に理解できる。またLLHTはNiに特有で、他の遷移金属による同種の触媒反応においては、C-H結合の酸化的付加、不飽和化合物の挿入の二段階からなる過程に相当する。ルイス酸共触媒は、基質のルイス塩基性部位に作用して、芳香環をより電子不足にすることで活性化する。反応するC-H結合の酸性度を触媒的に向上させていると解釈することもできる。これと同時に、Ni触媒との立体反発によってパラ選択性などのサイト選択性の発現にも寄与している。

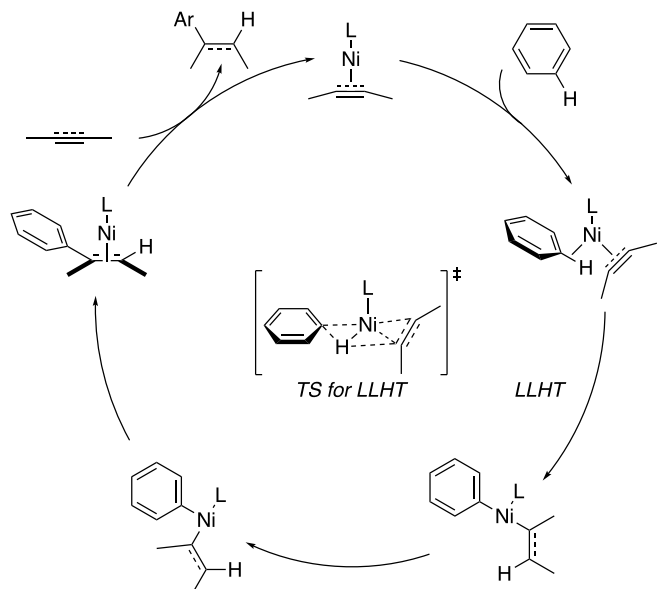


図8 Ni触媒によるヒドロ(ヘテロ)アリール化反応の触媒サイクル

ヒドロアリール化反応に関連する反応として、ベンズアミド(式21)^{29, 30}やホルムアミド(式22)³¹とアルキンの[4+2]環化付加反応が報告されている。後者は、C(*sp*²)-HとC(*sp*³)-H結合を同時にC-C結合に変換する反応として注目に値する。これらの反応においても、C(*sp*²)-H結合活性化はLLHT機構で進行している可能性がDFT計算によって示されている^{32, 33}。

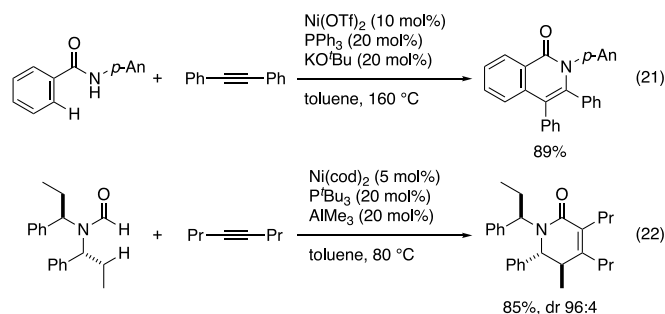


図9 Ni触媒による安息香酸アミドおよびホルムアミドとアルキンの環化付加反応

03 | C-Hカップリング反応

Ni触媒によるC-H官能基化において、よく研究されているもう一種の反応が、C-H結合を活性化してハロゲン化アリールやアルキルなどの求電子剤とカップリングさせるC-Hカップリング反応である。この分子変換の一連の研究は、2009年に報告されたアゾール類などの複素芳香環とハロゲン化アリールとのカップリング反応(式23)^{34, 35}に端を発している。この反応においては、その後のアリール化剤の開発も顕著であり、クロスカップリングで通常用いられるハロゲン化アリールに加えてアリールエステル(式24)³⁶やアリールカルボン酸エステル(式25)³⁷、ハロゲン化アルキル(式26)^{38, 39}の利用にまで展開されている。

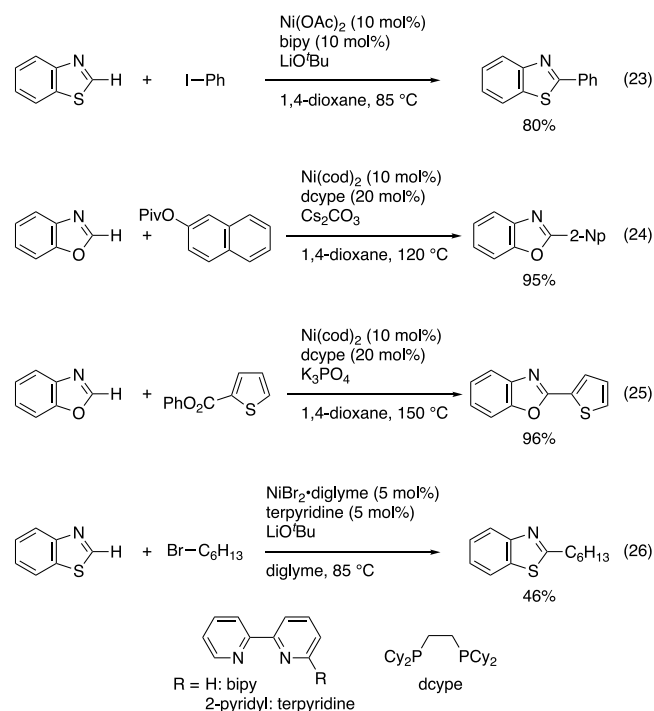


図10 Ni触媒によるヘテロアレンと求電子剤とのカップリング反応

酸化剤を共存させると、末端アルキン(式27)⁴⁰⁾、アリール(式28)⁴¹⁻⁴³⁾あるいはアルキル求核剤(式29)⁴⁴⁾や、カルボン酸(式30)^{45), 46)}との酸化的カップリング反応が進行する。トシルヒドラジンから生じたカルベン種を、Ni触媒存在下、アゾールの2位C-H結合に挿入させる反応も報告されている(式31)⁴⁷⁾。

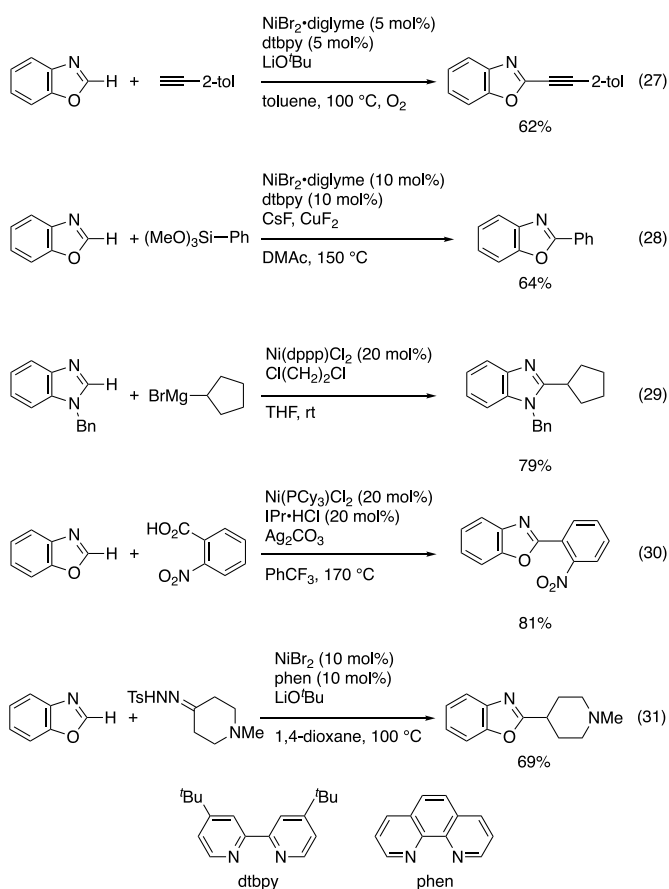


図11 Ni触媒によるヘテロアレーンの求核剤との酸化的カップリング反応およびC-Hカルベン挿入反応

置換ベンゼンのC-Hカップリング反応においては、酸性度の高いパーフルオロベンゼンの利用(式32)⁴⁸⁾に加え、配向基置換ベンゼンのオルト位選択的なC-Hカップリング反応がよく研究されている。なかでも、二座配向基として知られる2-アミノメチルピリジンや8-アミノキノリンから合成した安息香酸アミドを用いて多彩な触媒反応が開発されている。ハロゲン化アルキニル(式33)⁴⁹⁻⁵¹⁾、アリール(式34)⁵²⁾、ハロゲン化アリル⁵³⁻⁵⁵⁾、ハロゲン化第一級アルキル(式35)^{53), 56), 57)}、ハロゲン化第二級アルキル(式36)⁵⁸⁾とのカップリング反応が達成されている。

酸化的な反応として、ベンジル位C-Hとの脱水素カップリング(式37)⁵⁹⁾、カルボニル化(式38)⁶⁰⁾も報告されている。

この二座配向基の利用により、C(sp³)-H官能基化も達成された。アリール、(式39)⁶¹⁻⁶³⁾、アルケニル⁶⁴⁾およびアルキル求電子剤(式40)⁶⁵⁾、ジスルフィド(式41)^{66), 67)}とのカップリング反応が報告されている。

酸化剤を共存させると、カルボニル化(式42)⁶⁰⁾、分子内C-N結合形成によるβ-ラクタム合成反応(式43)⁶⁸⁾も進行する。

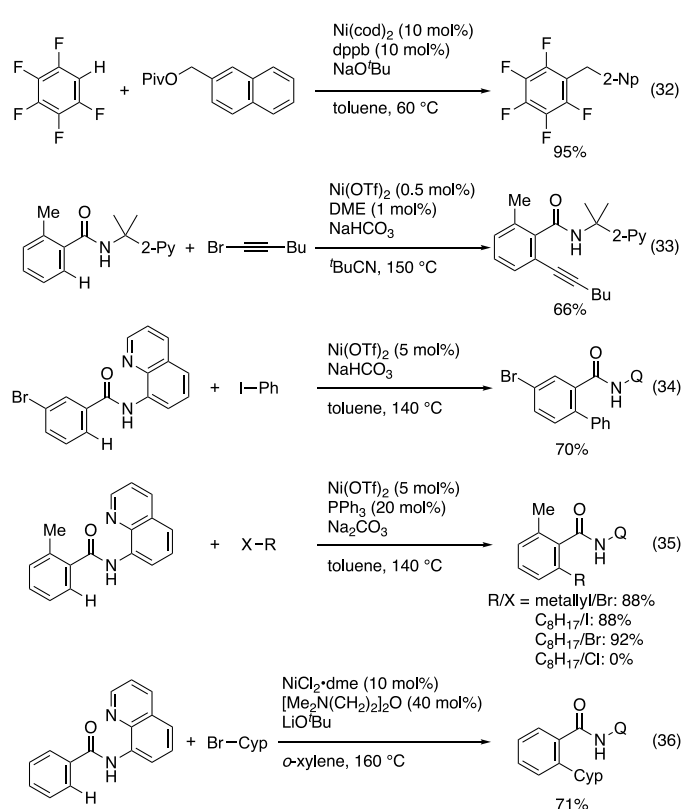


図12 Ni触媒によるベンフルオロベンゼンおよび安息香酸アミドと求電子剤とのカップリング反応

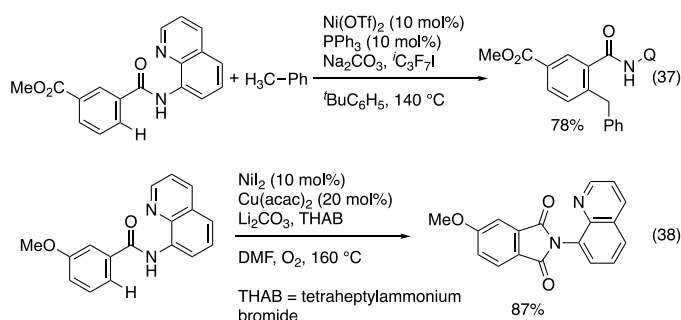


図13 Ni触媒による安息香酸アミドのC-Hベンジル化反応およびカルボニル化反応

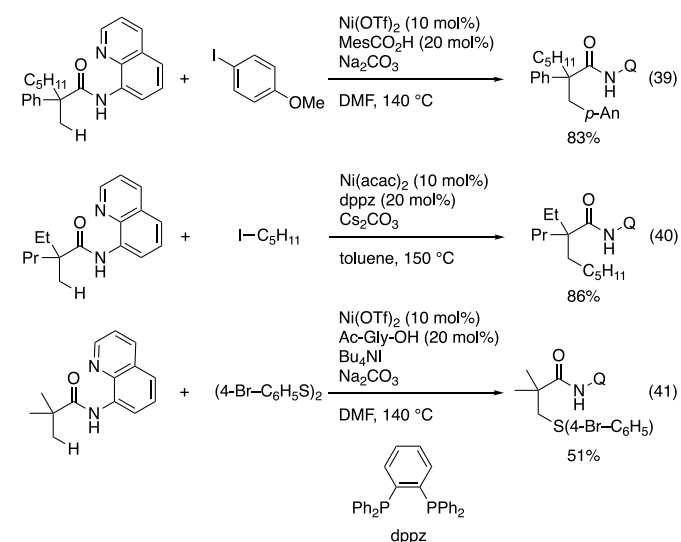


図14 Ni触媒によるC(sp³)-H結合と求電子剤とのカップリング反応

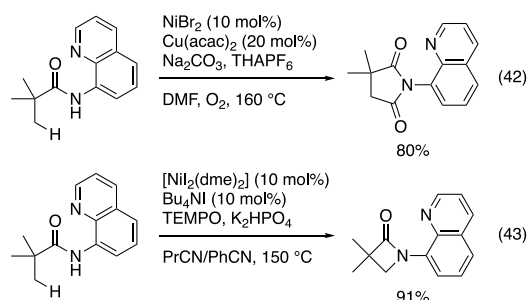


図15 Ni触媒によるC(sp³)-H結合活性化:カルボニル化反応および分子内アミノ化反応

Ni触媒によるC-HカップリングにおけるC-H活性化の機構は、CMD機構に代表されるようにNi(II)中間体と塩基(これがNi(II)の配位子である場合も含む)およびC-H結合が協奏的に反応する段階を経るものと考えられ、パラジウム触媒によるC-Hカップリングで提唱されている反応機構によく似ていると言える⁶⁹⁾。

04 | おわりに

以上、Ni触媒によるC-H官能基化について紹介した。ここで紹介した反応のいくつか、特にヒドロアリール化反応やC-Hカップリングにおけるエステルなどの通常不活性な求電子剤の利用は、Niでしか実現されていない反応であり、Niが他の遷移金属触媒によるC-H官能基とは相補的な分子変換を提供できることを示している。同種の反応においても、ニッケルが入手容易で安価な点で優位性が高い。しかしながら、酸性度の高いC-H活性化や、配向基の利用など、現状では他の遷移金属触媒系とも共通する基質適用範囲の制限がある。他の遷移金属触媒で実現されているC-H官能基化をNiでトレースする研究から脱却して、Ni特有の反応性をさらに精査し、今後Niによってはじめて達成できるC-H官能基化の開発が進展することを期待している。

参考文献

- J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **85**(10), 1544-1545 (1963).
- N. Chatani, *Top Organomet Chem* **56**, 19-46 (2016).
- J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Top Curr Chem* **374**, 55 (2016).
- N. D. Clement, K. J. Cavell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(29), 3845-3847 (2004).
- Y. Nakao, K. S. Kanyiva, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **128**(25), 8146-8147 (2006).
- K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Heterocycles* **72**(1), 677-670 (2007).
- A. J. Nett, W. Zhao, P. M. Zimmerman, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(24), 7636-7639 (2015).
- T. Mukai, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **74**(14), 6410-6413 (2009).
- K. S. Kanyiva, F. Löbermann, Y. Nakao, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **50**(26), 3463-3466 (2009).
- Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(8), 2448-2449 (2008).
- C. -C. Tsai, W. -C. Shih, C. -H. Fang, C. -Y. Li, T. -G. Ong, G. P. A. Yap, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(34), 11887-11889 (2010).
- Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashiwara, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(39), 13666-13668 (2010).
- K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**(46), 8872-8874 (2007).
- Y. Nakao, N. Kashiwara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(26), 4451-4451 (2010).
- Y. Schramm, M. Takeuchi, K. Semba, Y. Nakao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(38), 12215-12218 (2015).
- W. -C. Shih, W. -C. Chen, Y. -C. Lai, M. -S. Yu, J. -J. Ho, G. P. A. Yap, T. -G. Ong, *Org. Lett.* **14**(8), 2046-2049 (2012).
- Y. Nakao, H. Idei, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(44), 15996-15997 (2009).
- R. Tamura, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**(23), 5679-5682 (2012).

- Y. Miyazaki, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **41**(3), 298-300 (2012).
- Y. Nakao, N. Kashiwara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(48), 16170-16171 (2008).
- K. S. Kanyiva, N. Kashiwara, Y. Nakao, T. Hiyama, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Dalton Trans* **39**(43), 10483-10494 (2010).
- J. S. Bair, Y. Schramm, A. G. Sergeev, E. Clot, O. Eisenstein, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(38), 13098-13101 (2014).
- S. Okumura, S. Tang, T. Saito, K. Semba, S. Sakaki, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **138**(44), 14699-14704 (2016).
- S. Okumura, Y. Nakao, *Org. Lett.* **19**(3), 584-587 (2017).
- S. Okumura, T. Komine, E. Shigeki, K. Semba, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(4), 929-932 (2018).
- J. Guhaumé, S. Halbert, O. Eisenstein, R. N. Perutz, *Organometallics* **31**(4), 1300-1314 (2012).
- D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **39**(11), 1118-1126 (2010).
- K. Fagnou, *Top Curr Chem* **292**, 35-56 (2010).
- H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **133**(38), 14952-14955 (2011).
- A. Obata, Y. Ano, N. Chatani, *Chem Sci* **8**(9), 6650-6655 (2017).
- Y. Nakao, E. Morita, H. Idei, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **133**(10), 3264-3267 (2011).
- M. Anand, R. B. Sunoj, *Org. Lett.* **14**(17), 4584-4587 (2012).
- K. Yamazaki, A. Obata, A. Sasagawa, Y. Ano, N. Chatani, *Organometallics* **38**(2), 248-255 (2019).
- J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **11**(8), 1733-1736 (2009).
- H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **11**(8), 1737-1740 (2009).
- K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(1), 169-172 (2012).
- K. Amaike, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(33), 13573-13576 (2012).
- O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(17), 3061-3064 (2010).
- T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **16**(41), 12307-12311 (2010).
- N. Matsuyama, M. Kitahara, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **12**(10), 2358-2361 (2010).
- H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(12), 2202-2205 (2010).
- H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *ChemCatChem* **2**(11), 1403-1406 (2010).
- G. -R. Qu, P. -Y. Xin, H. -Y. Niu, D. -C. Wang, R. -F. Ding, H. -M. Guo, *Chem. Commun.* **47**(39), 11140-11142 (2011).
- P. -Y. Xin, H. -Y. Niu, G. -R. Qu, R. -F. Ding, H. -M. Guo, *Chem. Commun.* **48**(53), 6717-6719 (2012).
- K. Yang, P. Wang, C. Zhang, A. A. Kadi, H. -K. Fun, Y. Zhang, H. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**(34), 7586-7589 (2014).
- K. Yang, C. Zhang, P. Wang, Y. Zhang, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **20**(24), 7241-7244 (2014).
- T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**(3), 775-779 (2012).
- J. Xiao, T. Chen, L. -B. Han, *Org. Lett.* **17**(4), 812-815 (2015).
- Y. -J. Liu, Y. -H. Liu, S. -Y. Yan, B. F. Shi, *Chem. Commun.* **51**(29), 6388-6391 (2015).
- J. Yi, L. Yang, C. Xia, F. Li, *J. Org. Chem.* **80**(12), 6213-6221 (2015).
- V. G. Landge, C. H. Shewale, G. Jaiswal, M. K. Sahoo, S. P. Midya, E. Balaraman, *Catal Sci Technol* **6**(6), 1946-1951 (2016).
- A. Yokota, Y. Aihara, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **79**(24), 11922-11932 (2014).
- Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(14), 5308-5311 (2013).
- N. Barsu, D. Kalsi, B. Sundararaju, *Chem. Eur. J.* **21**(26), 9364-9368 (2015).
- X. Cong, Y. Li, Y. Wei, Z. Zeng, *Org. Lett.* **16**(15), 3926-3929 (2014).
- Y. Aihara, J. Wuelbern, N. Chatani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **88**(3), 438-446 (2015).
- T. Uemura, M. Yamaguchi, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**(9), 3162-3165 (2016).
- W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(9), 2477-2480 (2014).
- Y. Aihara, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(44), 15509-15512 (2014).
- X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(15), 4924-4927 (2015).
- Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(3), 898-901 (2014).
- M. Li, J. Dong, X. Huang, K. Li, Q. Wu, F. Song, J. You, *Chem. Commun.* **50**(30), 3944-3946 (2014).
- M. Iyanaga, Y. Aihara, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **79**(24), 11933-11919 (2014).
- Y. -J. Liu, Z. -Z. Zhang, S. -Y. Yan, Y. -H. Liu, B. -F. Shi, *Chem. Commun.* **51**(37), 7899-7902 (2015).
- X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(5), 1789-1792 (2014).
- C. Lin, W. Yu, J. Yao, B. Wang, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **17**(5), 1340-1343 (2015).
- S. -Y. Yan, Y. -J. Liu, B. Liu, Y. -H. Liu, Z. -Z. Zhang, B. -F. Shi, *Chem. Commun.* **51**(34), 7341-7344 (2015).
- X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **20**(31), 9530-9533 (2014).
- H. Xu, K. Muto, J. Yamaguchi, C. Zhao, K. Itami, D. G. Musaev, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(42), 14834-14844 (2014).