

THE CHEMICAL TIMES

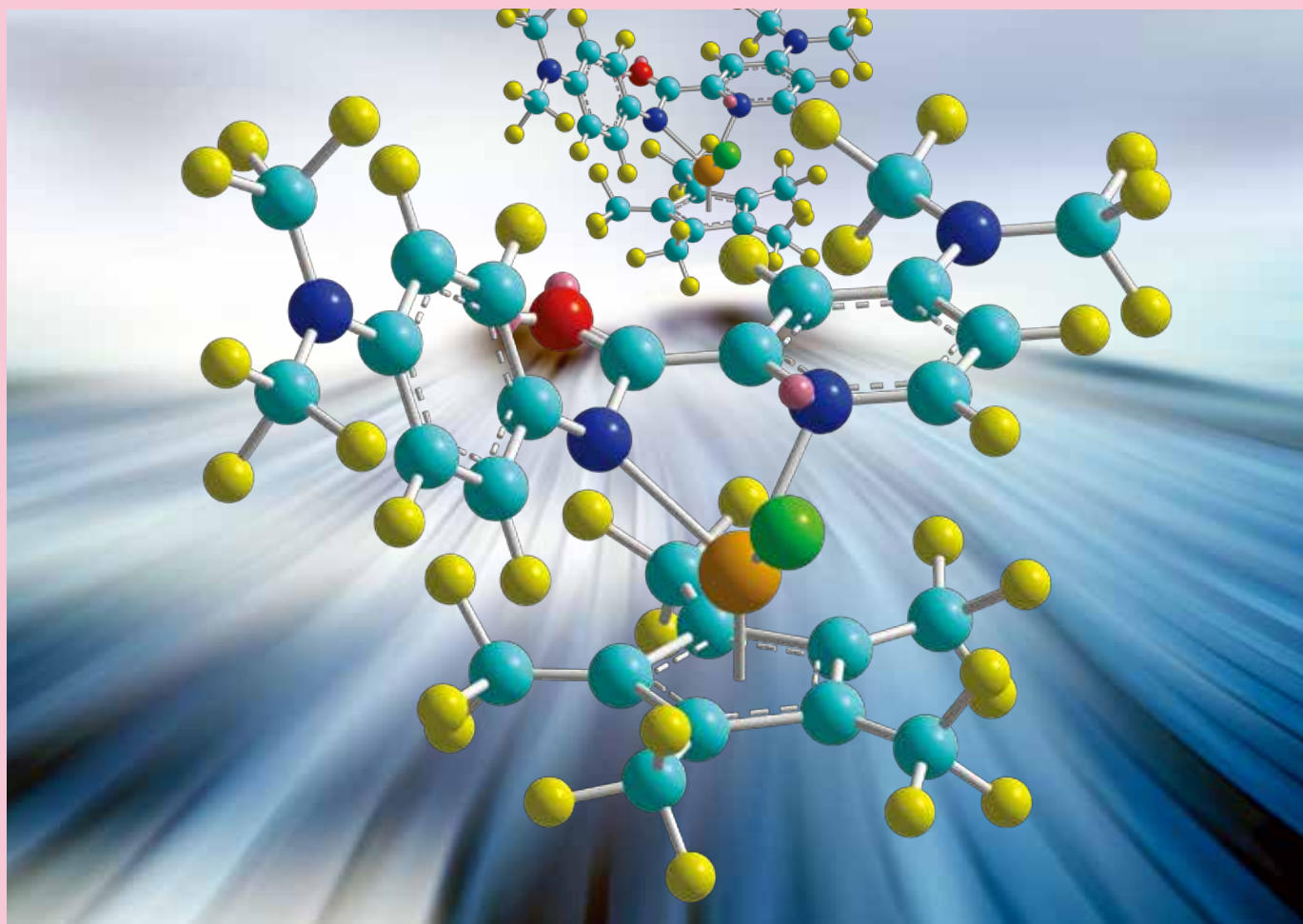
2016 No.2 (通巻240号)

ISSN 0285-2446

特集

クロスカップリング反応

- ニッケル触媒直接カップリング反応の開発と機構解明研究 ————— 山口 潤一郎 02
武藤 慶
伊丹 健一郎
- 不活性シグマ結合の切断をとみなすクロスカップリング反応 ————— 鷹巣 守 08
- 含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)-Pd錯体:有機リン系Pd触媒と ————— 堀口 良昭 15
比較して工業化に優れた特性を示すクロスカップリング触媒
- トピックス 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}- ————— 小口 真一 19
1-methylimidazolium hexafluorophosphateの物性と固定相としての検討



ニッケル触媒直接カップリング反応の開発と機構解明研究

Development and Mechanistic Elucidation of the Ni-Catalyzed Direct Coupling Reactions

早稲田大学先進理工学研究科 准教授 **山口 潤一郎**
Junichiro Yamaguchi, PhD (Associate Professor)
School of Advanced Science and Engineering, Waseda University

早稲田大学先進理工学研究科 助教 **武藤 慶**
Kei Muto, PhD (Assistant Professor)
School of Advanced Science and Engineering, Waseda University

名古屋大学ITbM拠点長・教授、名古屋大学理学研究科教授、JST-ERATO伊丹ナノカーボンプロジェクト総括 **伊丹 健一郎**
Kenichiro Itami, PhD (Professor)
Institute of Transformative Bio-Molecules (ITbM), Nagoya University



キーワード

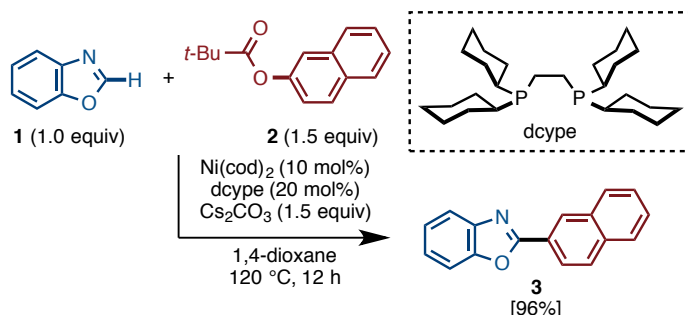
直接カップリング反応、ニッケル触媒、ヘテロ芳香環化合物

01 | ニッケル触媒クロスカップリング反応

ニッケル触媒を用いた有機合成反応の1つに、1972年に報告された熊田—玉尾—Corriuクロスカップリング反応がある。ニッケル触媒の存在下、芳香族ハロゲン化物に有機金属反応剤 (Grignard反応剤) を加えることで、カップリング反応が進行し、対応する置換芳香族化合物が得られる。医薬品、有機電子材料の工業生産にも多用される、いわゆるクロスカップリング反応の先駆けとなった反応ではあるが、現在では、周期表で同族のパラジウム触媒がより汎用性が高く、主流となっている。しかしながら、ニッケル触媒はパラジウム触媒に比べて安価であり、様々な不活性な結合 (C—O結合、C—C結合など) が酸化的付

加できるという優れた特徴がある。近年、ニッケル触媒のこれらの特徴を活用し、パラジウム触媒では困難なカップリング反応が矢継ぎ早に報告され、再注目されている^{1), 2)}。

一方で、空気や水などに不安定な有機金属反応剤を使わず、その原料である芳香族化合物の炭素—水素結合 (C—H結合) を直接変換する「C—Hカップリング反応」は、現在多くの研究者が参画する有機合成化学の新潮流となっている³⁾⁻⁵⁾。我々も、そのカップリング反応を促進する分子触媒を多数開発し、本分野の発展に寄与してきた。そのひとつに、2009年に発表した、ニッケル触媒を用いた1,3-アゾール類と芳香族ハロゲン化物の直接カップリング反応がある⁶⁾⁻⁸⁾。阪大の三浦らも同様の反応をほぼ同時に開発し⁷⁾、ニッケル触媒を用いて芳香族化合物のC—Hアリール化反応が実現することを初めて示したが、触媒が安価



Effect of Ligand (instead of dcype)

PCy ₃	0%		
IPr·HCl	0%		
bipy	0%		
		dppe	depe
		0%	2%

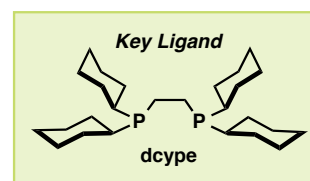
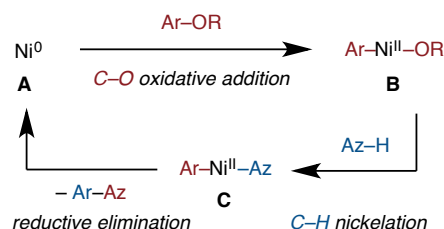


図2 ニッケル触媒直接カップリング反応の推定反応機構概略

図1 ニッケル触媒による1,3-アゾール類とフェノール誘導体の直接カップリング反応

であること以外に特筆すべき特徴はなかった。ニッケル触媒の特徴を活かすのならば、パラジウム触媒ではカップリングが困難なアリール化剤を使うことが研究のひとつの方向性であると考えた。本稿では、我々の開発したニッケル触媒直接カップリング反応を紹介し、特になぜそれらの反応が進行するのか、という点に絞って述べる。

02 | アゾールとフェノール誘導体のC-H/C-Oカップリング反応の開発

フェノール誘導体は安価で入手容易かつ環境調和性に優れた次世代型アリール化剤として注目を集めている^{9), 10)}。しかし、不活性な芳香環C-O結合とC-H結合を同時に“活性化”を行うことは困難であった。高い電子密度をもつニッケル触媒を設計し種々検討を行った結果、アゾールC-H結合とフェノール誘導体C-O結合でのC-H/C-Oカップリングを進行させる新規ニッケル触媒を開発することに成功した¹¹⁾。例えば、ベンゾオキサゾール**1**をフェノール誘導体**2**と、触媒量のニッケル0価錯体、1,2-ビスジシクロヘキシルホスフィノエタン(dcype)、炭酸セシウムを1,4-ジオキサン中で加熱撹拌させると、対応するカッ

プリング体**3**が収率96%で得られる(図1)。成功の鍵は電子供与性の高い二座配位子dcypeを用いたことであり、他の二座リン配位子、単座リン配位子、含窒素二座配位子を用いた場合には、反応は全く進行しない。では、なぜ本反応がdcype配位子を使った際のみ進行するのか。本反応の最大の特徴を解明するため、反応機構の解明研究に着手した。

03 | 触媒サイクルと機構解明実験

本反応の想定触媒サイクルの概略を図2に示す。ニッケル触媒**A**に対するフェノール誘導体(Ar-OR)のC-O結合の酸化的付加(錯体**B**の生成)、1,3-アゾール類(Az-H)とのC-Hニッケル化反応(錯体**C**の生成)、続く還元的脱離を経てカップリング体が生成し、触媒が再生する。この触媒サイクルの妥当性を検証するために、酸化的付加中間体**B**の単離と、それを用いた反応、および速度論実験を行った¹²⁾。

まず、化学量論量の配位子dcypeとニッケル0価錯体および二当量のフェノール誘導体**2**のトルエン溶液を100 °Cで加熱すると、**2**のC-O結合でニッケルに酸化的付加した中間体**4**が

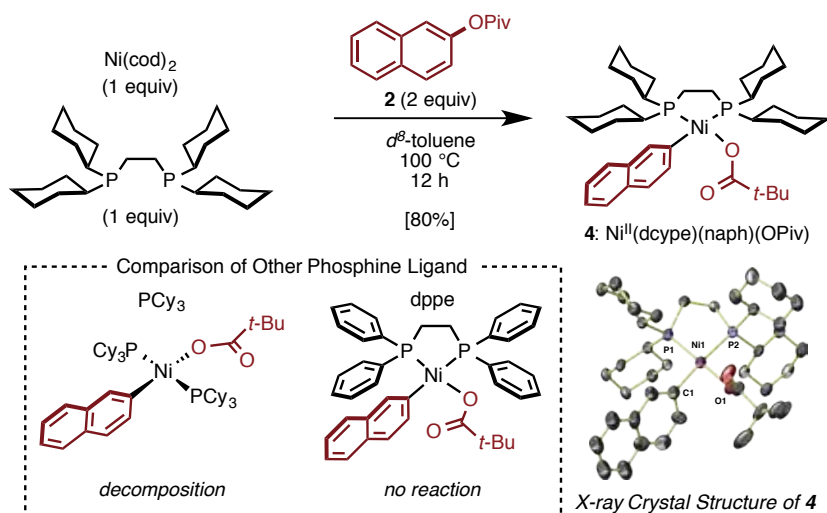


図3 酸化的付加中間体の単離と構造決定

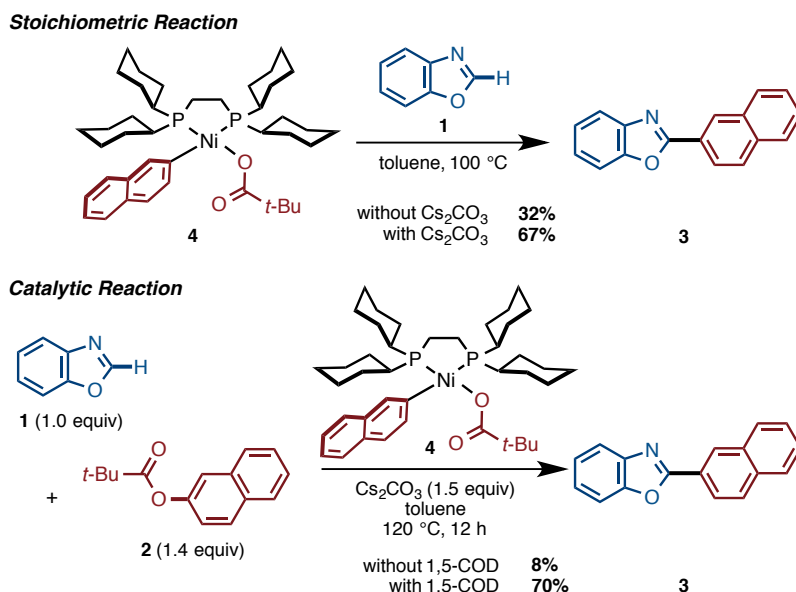


図4 オキサゾールと酸化的付加錯体との化学量論量反応と触媒反応

収率80%で得られた(図3)。この錯体は空气中で安定、単離も容易であり、X線結晶構造解析で構造を確認した。なお、この化学量論反応においても配位子dcypeの優位性が認められた。すなわち、単座のトリシクロヘキシルホスフィン(PCy₃)では**2**は消失するが酸化的付加した中間体は得られず(分解が示唆された)、より電子供与性の低い1,2-ビスジフェニルホスフィノエタン(dppe)では反応は全く進行しない。

錯体**4**を用いたベンゾオキサゾール**1**との化学量論反応は、炭酸セシウムの添加無しでもカップリング体**3**を収率32%で与えるが、炭酸セシウムの存在下では収率が向上する(図4)。また、**4**を触媒量とした**1**と**2**の反応では、1,5-シクロオクタジエン(COD)の添加により良好に反応は進行する。以上のことから**4**が触媒サイクル中での中間体となっていることが示唆された。

さらに、速度論的実験を行った結果、フェノール誘導体に対して反応は0次、触媒および1,3-アゾール類に対して反応は1次であった。また、**1**の重水素同位体を基質に用いた実験から、本反応の速度論的同位体効果(k_H/k_D)は2.4と見積もられ、これによりC-Hニッケル化の段階が律速段階であることが強く示唆された。これらを踏まえた、詳細な反応機構を図5に示す。Ni(cod)₂とdcypeから生成した錯体**A**に、フェノール誘導体が酸化的付加し、錯体**B**が生じる。続いて、1,3-アゾールとのC-Hニッケル化反応が進行し錯体**C**が生成する。その際、塩基の添加により反応が加速する。錯体**C**からの還元的脱離により生成物が得られ、触媒**A**が再生する。律速段階はC-Hニッケル化で

あるため、錯体**B**が反応内で安定に存在することが重要であることがわかった。

以上の機構解明研究より、配位子dcypeの効果が、①リン原子を介したニッケルに対する高い電子供与性によるC-O結合切断段階の促進、②二座配位構造による触媒反応中間体の安定化、であることを突き止めた。また、量子化学計算により、塩基(炭酸セシウム)がニッケル錯体中間体と多核クラスター錯体を形成することで、アゾールのC-H結合変換段階が加速されることも明らかにしている¹³⁾。

04 | 求核剤と求電子剤を変える

本反応は、フェノール誘導体のみならずエノール誘導体を求電子剤に用いることができる。すなわち、ニッケル触媒の存在下で**1**にエノール誘導体**5**を作用させると、対応するカップリング体**6**(アルケニル化生成物)が収率77%で得られる(図6上式)¹⁴⁾。また、求電子剤だけでなく求核剤についても、本反応に適用可能な基質の拡大に成功した。例えば、本反応を開発した当初は、1,3-アゾール類としてオキサゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール類のみが反応する系であった。ごく最近、これまで反応しなかったイミダゾール類に焦点を絞り、反応最適化を行ったところ、溶媒を1,4-ジオキサンからtert-アミルアルコールに変更することで、カップリングが進行するこ

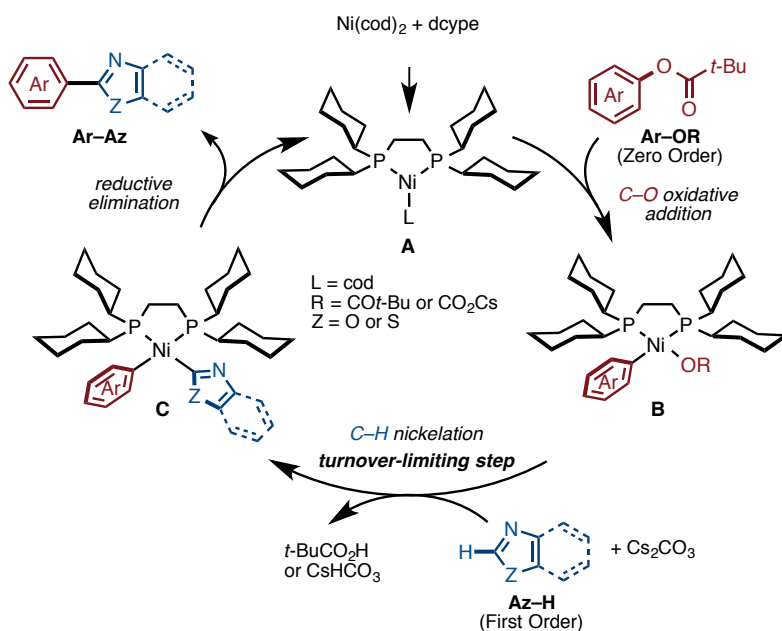


図5 反応機構

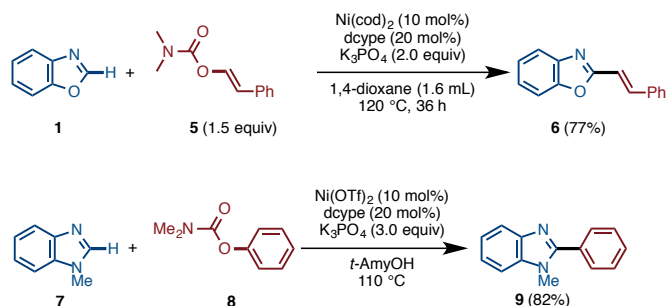


図6 エノール誘導体を用いたC-Hカップリング反応およびイミダゾール類のC-Hカップリング反応

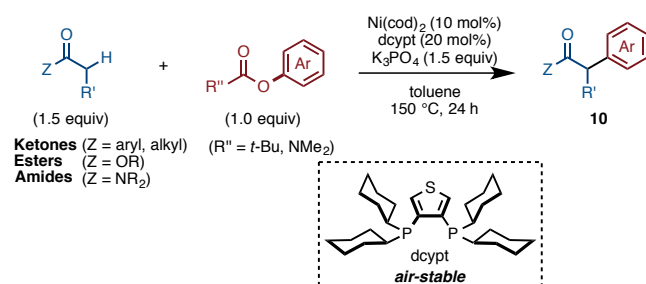


図7 フェノール誘導体を用いたカルボニル化合物のα-アリール化反応

とが明らかとなった¹⁵⁾。例えば、*N*-メチルベンゾイミダゾール**7**にフェノール誘導体**8**との反応では収率82%でC-H/C-Oカップリング体**9**を与える(図6下式)。なお、より安価で安定なニッケル二価錯体(Ni(OTf)₂)を用いても反応が良好に進行する。プロトン性溶媒が**7**及び**8**の配位性官能基に配位して、反応を加速していることが示唆される。

基質適用範囲の調査と機構解明研究によって明らかになった本反応のもう一つの特徴は、求核剤(1,3-アゾール類)のC-H結合の比較的高い酸性度が鍵であることであった。律速段階であるC-Hニッケル化が多分に「脱プロトン化」の要素を含んでいることを反映したものである。そこで、この特徴を反応基質拡大の機会と捉え、1,3-アゾール類と同様に比較的高い酸性度の高いカルボニル化合物についてもフェノール誘導体をアリール化剤としたカップリング(カルボニル化合物の α -アリール化)反応が進行すると考えた。検討の結果、dcypeのエチレン鎖をチオフェンに変えた3,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)チオフェン(dcypt)が最も有効な配位子であることを見出した(図7)。dcyptを配位子に用いたニッケル触媒を用いると、ケトンやエステル、アミドなど様々なカルボニル化合物とフェノール誘導体とのカップリング反応が進行する^{16), 17)}。なお、dcyptはdcypeに比べて空气中で安定であり、容易に取り扱うことができる(現在、市販化が検討されている)。

05 | 脱エステル型C-Hカップリング反応

これらの反応の開発段階で、予期せぬ新反応を発見した¹⁸⁾。種々のフェノール誘導体(置換基)の検討を行っていたところ、ベンゾチアゾール**1**と2-チエニル基を有するフェノール誘導体**11**を反応させた際に興味深い結果が得られた(図8)。目的としていたC-H/C-O型のカップリング体**12**は痕跡量しか得られなかったものの、代わりにアゾール-チオフェンのカップリング体**13**が収率21%で得られた。通常C-H/C-Oカップリング反応では、ニッケルにフェノール誘導体のC-O結合が酸化的付加をした化学種を経由してビアリールが生成する。しかしながら2-チエニル基を用いた場合には、チエニル基とカルボニル炭素との結合が開裂し、**1**とカップリングしたことになり、全体として脱カルボニル型カップリング反応が実現したことになる。

本反応は、炭酸セシウムをリン酸カリウムに、反応温度を120℃から150℃に上げることで、収率が96%まで向上した(図9上式)。また、芳香環をオレフィンに変えた**14**を用いても、良好な収率で反応が進行し、カップリング体**6**が得られる(C-Hアルケニル化反応、図9下式)。

想定する反応機構を示す(図10)。まず、フェニルエステル(Ar-CO₂Ph)がニッケル0価に対して酸化的付加し、続く1,3-アゾール(Az-H)のC-Hニッケル化が起こる。その後、カルボニルのニッケル金属上への転位(脱CO過程)が起こり、アゾール-ニッケル-アリール化合物が生成する。この化合物から還元的

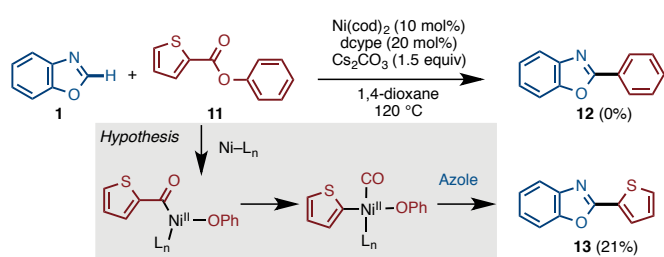


図8 脱エステル型C-Hカップリング反応の発見

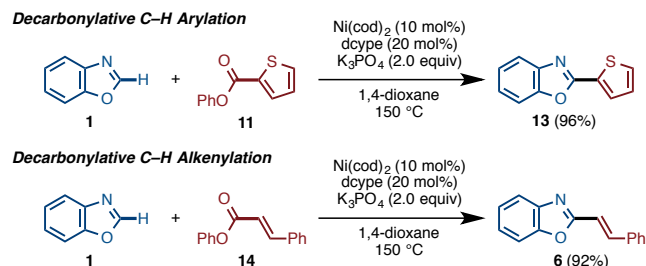


図9 脱カルボニル型C-Hアリール化反応とアルケニル化反応

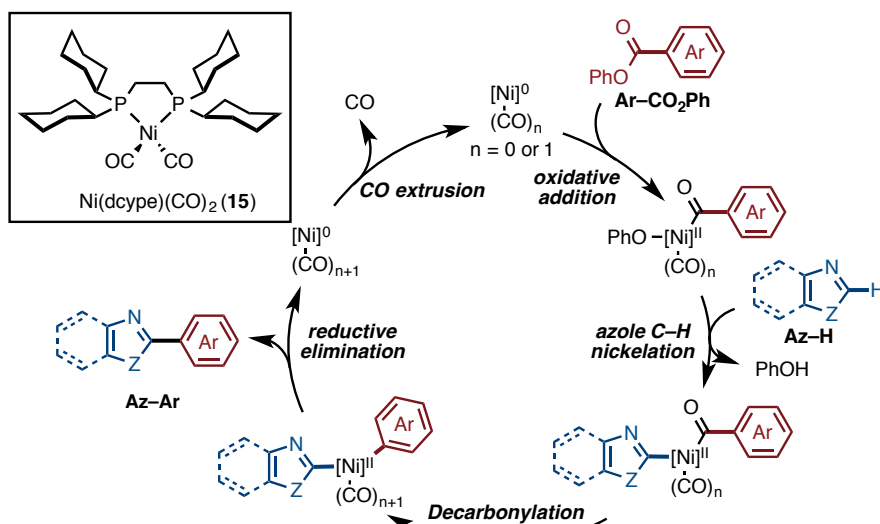


図10 想定反応機構

脱離が進行することによりビアリール(Az-Ar)が生成すると考えられる。なお、この反応機構に基づけば、触媒サイクルが2回転すると配位飽和なニッケルカルボニル錯体**15**が生成し触媒活性を失うと考えられる。しかし、高温での触媒反応条件下では、**15**から一酸化炭素が遊離し、活性な配位不飽和0価ニッケル錯体が再生すると想定している¹⁹。

本反応は、空气中に不安定なNi(cod)₂を用いるため実験操作が煩雑になってしまう。しかしながら反応機構の考察より、空气中に安定なニッケルカルボニル錯体**15**を触媒前駆体として用いることができる(図11)。ニッケルカルボニル錯体**15**はビストリフェニルホスフィンジカルボニルニッケル(**16**)と配位子dcypeをTHF中、40℃で加熱後、再結晶を行うことにより高収率で得ることができる。合成した錯体**15**を実際の反応に用いると、高収率で目的のカップリング体が得られる。また別の取扱い可能な条件として、塩化ニッケルに還元剤として亜鉛を加え、系中でニッケル0価を発生させる方法もある。なお、錯体**15**は現在関東化学から購入することができる。

06 | 脱エステル型 鈴木—宮浦クロスカップリング反応

脱エステル型C-Hカップリング反応を開発した後、芳香族エステル、すなわちカルボン酸誘導体をアリール化剤として使えるという事実に興味をもった。カルボン酸誘導体は市販試薬、

合成中間体として最も入手容易な構造単位の一つである。また、ヘテロ芳香環合成における原料はカルボン酸誘導体であり、合成後のヘテロ芳香環上にカルボキシル基は保持される。このカルボキシル基のC-C結合を活性化し、直接脱離基とする手法は、合成戦略を一変させる可能性を秘める。このような背景のもと、有機ハロゲン化物に代わるカップリング剤としてエステルを用いて研究を行い、脱エステル型の鈴木—宮浦カップリング反応を開発した(図12)²⁰。本反応は、極めて安価な酢酸ニッケル/トリブチルホスフィン(Ni(OAc)₂/P(*n*-Bu)₃)触媒と炭酸ナトリウムを用いると幅広いエステル化合物と有機ホウ素化合物がカップリング反応をする。例えば、有機ホウ素化合物**17**と芳香族エステル**18**のカップリング反応により、ビアリール**19**を収率88%で与える。エステルは、フェニルおよびアリールエステルであることが必須であり、他のアルキルエステルは反応しない。その理由は、エステルのC-O結合がニッケル触媒に酸化的付加する際に、カルボニル部位、フェニル部位とπ配位することによって進行するからであると考えている。量子化学計算によってもフェニル部位のニッケル中心へのπ配位の重要性が示唆された²⁰。

本反応は、特にヘテロ芳香環エステル化合物のカップリングに威力を発揮し、ハロゲン化物を用いたカップリングでは多段階を要する、もしくは合成困難な化合物の合成が容易になった。上述の開発したカップリング反応を併せ使い、オルソゴナルな分子変換技術の確立にも成功した。

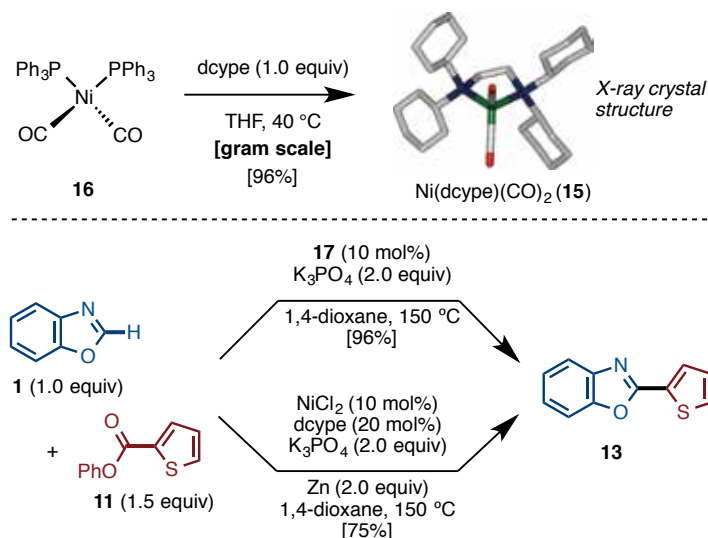


図11 空气中に安定なニッケル触媒Ni(dcype)(CO)₂

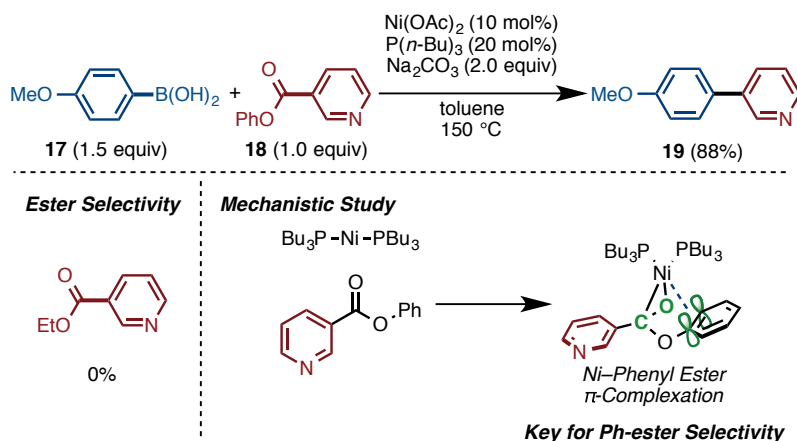


図12 脱エステル型鈴木—宮浦クロスカップリング反応

07 | 今後の展開

以上のように、ニッケル触媒の特徴を活かすことによってフェノール誘導体を用いた直接C-Hカップリング反応やエステルを脱離基とする鈴木—宮浦カップリング反応を開発することができた。さらに錯体化学実験、速度論実験、量子化学計算などを駆使することで、反応機構やユニークな配位子効果を明らかにすることができ、主にヘテロ芳香族分子群の合成に新しい選択肢と反応設計指針を与えることができた。特にエステルを脱離基とするカップリング反応は、一酸化炭素を放出するために高温が必要となるところが難点ではあるが、様々な求核剤を反応させることで、新たな形式のクロスカップリングの開発が期待できる。今後は、欠点を補う鍵である配位子をよりデザインし、次世代型クロスカップリング反応の開発に注力したいと考えている。

参考文献

- 1) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* 19–30 (2013).
- 2) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature*. **509**, 299–309 (2014).
- 3) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **5**(5), 369–375 (2013).
- 4) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**(36), 8960–9009 (2012).
- 5) Y. Segawa, T. Maekawa, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 66–81 (2015).
- 6) J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **11**(8), 1733–1736 (2009).
- 7) H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **11**(8), 1737–1740 (2009).
- 8) T. Yamamoto, K. Muto, M. Komiyama, J. Canivet, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Eur. J.* **17**(36), 10113–10122 (2011).
- 9) J. Cornella, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **43**, 8081–8097 (2014).
- 10) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **111**(3), 1346–1416 (2011).
- 11) K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(1), 169–172 (2012).
- 12) K. Muto, J. Yamaguchi, A. Lei, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(44), 16384–16387 (2013).
- 13) H. Xu, K. Muto, J. Yamaguchi, C. Zhao, K. Itami, D. G. Musaev, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(42), 14834–14844 (2014).
- 14) L. Meng, Y. Kamada, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(38), 10048–10051 (2013).
- 15) K. Muto, T. Hatakeyama, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Sci.* **6**, 6792–6798 (2015).
- 16) R. Takise, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(26), 6791–6794 (2014).
- 17) E. Koch, R. Takise, A. Studer, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Commun.* **51**, 855–857 (2015).
- 18) K. Amaike, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 13573–13576 (2012).
- 19) X. Hong, Y. Liang, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(5), 2017–2025 (2014).
- 20) K. Muto, J. Yamaguchi, D. G. Musaev, K. Itami, *Nat. Commun.* **6**, 7508 (2015).

不活性シグマ結合の切断をともなう クロスカップリング反応

Cross-Coupling Reactions via the Cleavage of Strong σ -Bonds

大阪大学大学院工学研究科 准教授 蔦巢 守

Mamoru Tobisu (Associate Professor)

Graduate School of Engineering, Osaka University



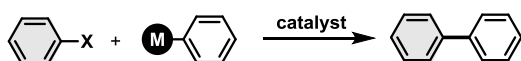
キーワード

クロスカップリング反応、不活性結合、ニッケル触媒

01 はじめに

一般にクロスカップリング反応とは、2つの異なるフラグメント間で結合を形成する反応のことを指す。中でも最もなじみ深く、かつ広く利用されているのは、ハロゲン化アリールと有機金属試薬との反応であろう(図1 A)。このクロスカップリング反応における重要な発見の多くは、1970年代に日本人研究者の手によってなされたことは言うまでもない¹⁾。それから40年以上経った今もなお、クロスカップリング反応に関連した新反応の開発は活発である。われわれは、有機分子中に広く存在するにもかかわらず、高い安定性のために通常は切断が困難であった官能基の脱離をともなったクロスカップリング反応を、ここ10年で研究してきた。例えば、アニソールのメトキシ基やベンゾニトリルのシアノ基が、ハロゲン基のように脱離し、各種求核剤と置換するといった反応である(図1 B)。これらの反応は、従来のハロゲン化物のクロスカップリングで用いられてきたパラジウム触媒などでは全く進行しない。不活性な炭素-酸素、炭素-窒素といった化学結合を切断するための、新しい触媒系の開発が必須である。不活性結合の切断を触媒的に達成するという基礎的な興味に加えて、このようなクロスカップリング反応の開発は、合成化学的にも意義がある。すなわち、メトキシ基やシアノ基は従来の変換反応の条件下では通常損なわれないため、

(A) Cross-Coupling of Aryl Halides



X = I, Br, Cl

M = Li, Mg, Zn, B, Si etc.

(B) Inert Electrophiles for Use in Cross-Coupling (Our Work)

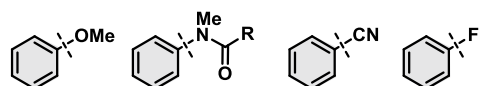


図1 典型的なクロスカップリング反応(A)と、われわれが開発したハロゲン化アリールの代わりに利用可能なカップリングパートナー(B)

反応性官能基の変換とのタンデム化や多段階合成の終盤での分子修飾など、従来にはない新しい合成戦略が可能となる。本稿では、われわれが開発した不活性結合の切断をともなったクロスカップリングのうち、特にアニソールおよびアニリドを用いる反応について概説する。

02 メトキシ基の脱離をともなう クロスカップリング反応

2-1. フェノール誘導体のクロスカップリング反応

フェノールは基幹化学原料であり、多くの誘導体が天然にも存在する。したがって、ハロゲン化アリールの代わりに、フェノール誘導体をクロスカップリング反応に利用できれば、プロセスをハロゲンフリーとできるうえに、原料の入手容易性という観点からも利点が多い。もちろん、フェノール性水酸基をトリフラートのようなよい脱離基に変換すれば、容易にクロスカップリングできることは古くから知られている。しかし、トリフラートの調製には、高価で腐食性のあるトリフルオロ酢酸無水物を使う必要があり、クロスカップリング反応の後にはフッ素を含む脱離基を廃棄することになる。したがって、より単純なフェノール誘導体の利用が本来望ましい。例えば、スルホン酸エステルの代わりに、カルボン酸エステルを原料にできれば、より安価かつ廃棄物が少ない反応となる。さらに、アニソールやフェノールそのものが利用できれば、脱離するのはメトキシ基や水酸基となり、原子効率の観点からも、より理想的である。しかし、より理想的な脱離基ほど、対応する炭素-酸素結合が切断されにくく、反応性に乏しい(図2)。この結合切断の問題を解決することが、理想的なクロスカップリング反応開発の鍵となる。近年、カルボン酸エステルをはじめとする不活性なフェノール誘導体のクロスカップリング反応が、適切な

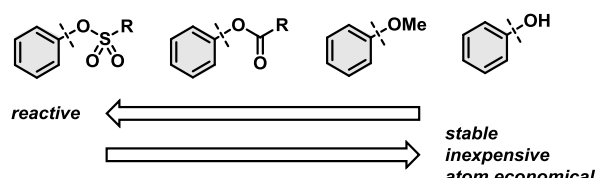


図2 フェノール誘導体の反応性と各種因子の序列

ニッケル触媒系を用いることで進行することが報告され、関連反応の開発が活発になっている²⁾⁻⁶⁾。このような背景の下、われわれは、フェノール系化合物の中でも最も切断が困難な誘導体の一つであるアニソールを用いるクロスカップリングの検討を進めてきた。

2-2. Wenkert反応の再発見

アニソールのベンゼン環とメトキシ基を結び炭素-酸素結合は、触媒反応を含め通常の有機合成で使われる反応条件下で切断されることはない。ところが、意外なことにメトキシ基の切断をともなったクロスカップリング反応は、1979年に既にWenkertらにより報告されている(図3)⁷⁾。メトキシナフタレンとフェニルGrignard試薬とのクロスカップリング反応がニッケル触媒により進行するという反応である。熊田、玉尾、CorriuらのGrignardカップリング反応の最初の報告が1972年であり、トリフラートが広くクロスカップリング反応に使われるのもこのWenkertらの報告よりまだ先のことである。そんなクロスカップリング反応の黎明期に既にメトキシ基のクロスカップリング反応が達成されていたのは興味深い。しかし、このWenkertの報告以降、クロスカップリング反応はパラジウムの時代に入り、この反応はほとんど注目されることはなかった。

Wenkert (1979)

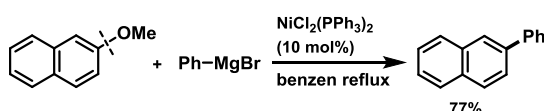


図3 メトキシナフタレンとPhMgBrとのクロスカップリング反応:Wenkert反応

その後、われわれが研究を開始した2007年の時点で、メトキシ基の脱離をともなったクロスカップリング反応に関しては、図4に示した2つの進展があるのみであった。すなわち、2004年にDankwardtらは、Wenkert反応においてトリシクロヘキシルホスフィン(PCy₃)を配位子として用いると、基質適用範囲や反応性が向上することを報告した⁸⁾。また、同時期に垣内、村井らは配向基を持つアニソール誘導体を用いることでルテニウム触媒存在下、鈴木-宮浦型の反応が進行することを報告している⁹⁾。

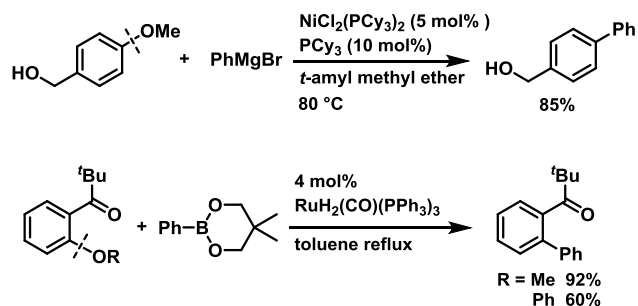


図4 ニッケル/PCy₃触媒およびルテニウム触媒を用いるC-OMeクロスカップリング反応

Wenkert反応が進行するということは、低原子価ニッケル種へのAr-OMe結合の酸化的付加が起きていることを示唆している¹⁰⁾。ならば当然、Grignard試薬以外の求核剤を用いることで様々なクロスカップリングへと展開できるはずであ

る。しかし、驚くべきことに2007年の時点で、Wenkert反応をGrignard試薬以外の求核剤との反応へと応用した例は全く存在しなかった。このような状況下、われわれはメトキシ基の脱離をともなったWenkert型のクロスカップリング反応が、有機ホウ素試薬を求核剤としても進行することを見出した(図5)。Grignard試薬を用いた場合、損なわれるエステル基などの置換基も適用可能である。

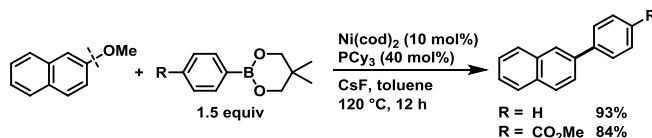
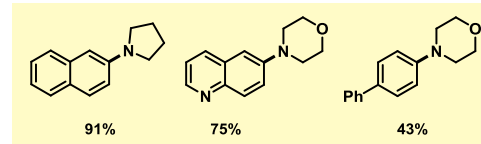
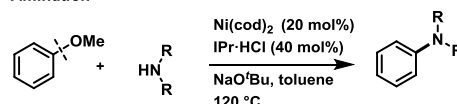


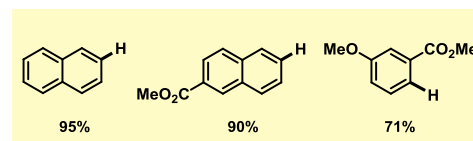
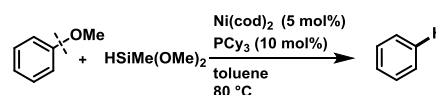
図5 ニッケル/PCy₃触媒を用いる鈴木-宮浦型C-OMeクロスカップリング反応

その後、有機ホウ素試薬以外にもいくつかの求核剤とのクロスカップリング反応がニッケル触媒により進行することが明らかとなった(図6)。例えば、アミンを用いればメトキシ基をアミノ基で置換することができる^{11), 12)}。さらに、ヒドロシランとの反応により、メトキシ基を触媒的に除去することもできる¹³⁾⁻¹⁵⁾。内山、Wangらは、アート型の有機亜鉛試薬とのクロスカップリングもニッケル/PCy₃触媒系で進行することを報告している¹⁶⁾。

Amination



Reductive Cleavage



Organozinc Coupling (Wang and Uchiyama)

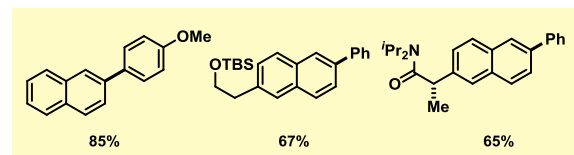
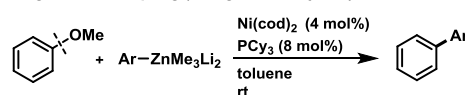


図6 C-OMeクロスカップリング反応で適用可能なその他の求核剤

2-3. ナフタレン依存症とC-O結合活性化における配位子効果

ニッケル触媒を用いることで、メトキシ基の切断をともなったクロスカップリング反応が、いくつかの求核剤との間で進行することが明らかになった。しかし、ハロゲン化アリールのクロス

93%
 0%

via **A** or **B**

図7 ナフタレン依存症

Reaction scheme showing the synthesis of various 1,3-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylidene salts (IMs) from a substituted 1,3-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylidene salt and a substituted 1,3-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylidene salt.

Starting materials:

- 1,3-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylidene salt (with a phenyl group and a methoxy group).
- 1,3-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylidene salt (with a *p*-tolyl group).

Reaction conditions:

- Ni(cod)₂ (10 mol%)
- ligand (20 mol%)
- NaO^tBu (25 mol%)
- CsF, toluene
- 120 °C

Products (IMs):

- IM1: 0%
- IM2: 0%
- IM3: 0%
- IM4: 0%
- IM5: 0%
- IM6: 76% (highlighted in a box)
- IM7: 0%

Reaction scheme showing the synthesis of various *p*-tolylidene-protected nucleosides and nucleotides using $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (10 mol%) and ICy·HCl (20 mol%) in toluene at 120 °C for 12 h. The reaction involves a *p*-tolylidene-protected nucleoside (containing a *p*-tolylidene group) reacting with a nucleoside derivative (containing a *p*-tolylidene group) to form a product.

Reaction conditions:

- $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (10 mol%)
- ICy·HCl (20 mol%)
- toluene
- 120 °C, 12 h

Products and yields:

- 75% (Yield)
- 75% (Yield)
- 65%^a (Yield)
- 66% (Yield)
- 67%^a (Yield)
- 80% (Yield)
- 74% (Yield)
- 51% (Yield)

^a20 mol% $\text{Ni}(\text{cod})_2$, 40 mol% ICy

Reaction scheme showing the synthesis of a terminal alkyne from a naphthalene derivative. The starting material is 1-methoxynaphthalene. The reaction conditions are: $\text{BrMg}\text{C}\equiv\text{CSi}^t\text{Pr}_3$ (2 equiv), $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (10 mol%), ICy^*HCl (20 mol%), dioxane, 120°C , 18 h. The product is 1-ethynyl-2-(trimethylsilyl)naphthalene, obtained in 94% yield.

である。従来のPCy₃配位子では、全く反応は進行しないため、やはりICy配位子を用いることが鍵である。Grignard試薬を用いる反応であるが、水酸基やアセタール、ヘテロ環などの官能基が共存可能である。アルキン上の置換基としてTIPS基は必須であるが、得られた生成物中のTIPS基は室温下、フッ化テトラブチルアンモニウムで処理することにより容易に脱保護できる。

さらに、アルキル基の導入に関しても、メチル基、TMSCH₂基だけではなく、^tBuCH₂基やベンジル系の置換基も、メトキシ基を切断し、導入できるようになる(図11)²¹⁾。β水素を持つ n -ブチル基などのアルキル基は、残念ながらこの条件下では導入することができない。しかし、β水素を持つアルキル基でも、アダマンチル基やシクロプロピル基のように環ひずみのためにβ水素脱離が起こりにくい置換基であれば、クロスカップリング反応に利用することができる。これらは特殊な例ではあるが、メトキシ基の切断をともなったクロスカップリングにおいて、2級および3級アルキル基を導入した初めての例である。

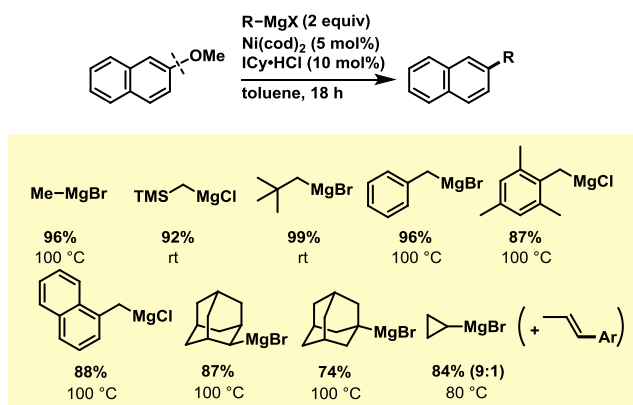


図11 アニソールのアルキル化反応

アニソールのクロスカップリング反応において、有機アルミニウム試薬とのクロスカップリング反応も前例がなかった。ICy配位子を用いる触媒系で、トリメチルアルミニウム試薬を用いるメチル化反応が進行することもわかった(図12)²²⁾。

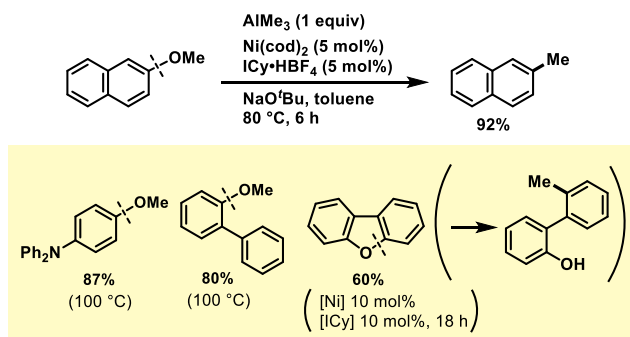


図12 有機アルミニウム試薬とのクロスカップリング反応

さらに、アニソールのホモカップリング反応も可能となる²³⁾。ハロゲン化アリールやその等価体のホモカップリング反応は、1段階で対称ビアリール骨格を簡便に合成する手法である。最初の例として、1901年にUllmannらによって化学量論量の銅塩を用いるアリールハライドの還元的ホモカップリング反応が報

告された。以来、触媒化を含め、多くのホモカップリング反応が報告され、天然物合成、共役ポリマーの合成などに、今もなお、広く利用されている。しかし、量論反応、触媒反応を問わず、ホモカップリング反応が可能な基質は、ハロゲン化アリールや、アリールスルホン酸エステルなどの活性化された基質に限定されていた。今回、われわれはアニソール誘導体を、ニッケル/ICy触媒の存在下、0.8-1.0等量のジボロン試薬と反応させることで、メトキシ基の切断をともなって生成するホモカップリング体が得られることを見出した(図13)。この反応は、当初C-OMe結合のボリル化反応が起こることを期待して検討していたのだが²⁴⁾、実際には、最初に生成するボリル化体が、原料のアニソール誘導体と鈴木-宮浦型の反応を起こすことでクロスカップリング体を与えていることがわかった。したがって、この反応では、C-OMe結合の切断が2回、効率よく起こらなくてはならないという難しさがある。にもかかわらず、様々なメトキシ基を持つ芳香族誘導体のホモカップリング体が、まずまずの収率で得られた。なお、本反応の第一段階で起こるボリル化反応についてはMartinらが独立してPCy₃配位子を用いる触媒系での反応をわれわれと同時期に報告している²⁵⁾。しかし興味深いことに、Martinらの触媒系では、配位子以外は同じ基質、試薬の組み合わせを用いているにも関わらず、ホモカップリング体は全く生成しない。

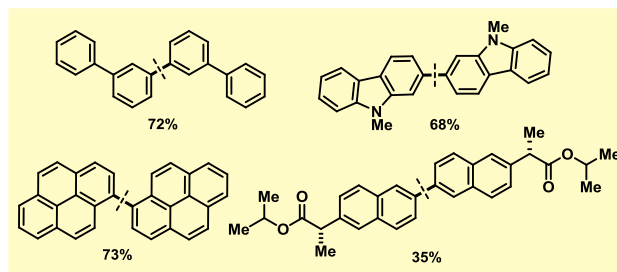
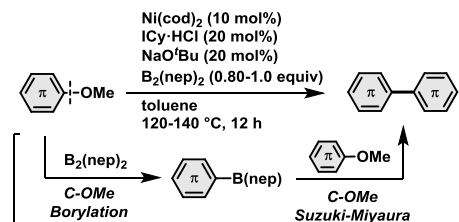


図13 メトキシ基の切断をともなったホモカップリング反応

03 | アミド基の脱離をともなう クロスカップリング反応

アニリン誘導体は、医薬・農薬・有機材料合成のための基幹原料として重要な化合物である。アニリン誘導体の合成法としては、Buchwald-Hartwig反応に代表される芳香族化合物のアミノ化反応が数多く開発された。一方で、アミノ化反応の逆反応である炭素-窒素結合の切断反応は、あまり注目されていない。もちろん、反応性の高いジアゾニウム塩やアンモニウム塩など、カチオン性の中間体を用いる炭素-窒素結合の切断反応は、Sandmeyer反応をはじめ多くの例がある(図14)²⁶⁾。これらの化合物では、炭素-窒素結合の切断の結果、脱離するのが電氣的に中性な窒素分子やアミンなので、容易に反応が進行する。しかし、電氣的に中性な炭素-窒素結合の切断反応は、配向

基を用いた例が知られているのみであり²⁷⁾、単純なアニリン誘導体の炭素-窒素結合切断反応は報告例がなかった。

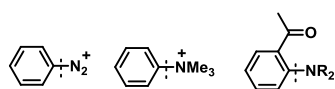


図14 従来のC-N結合の切断反応:
カチオン性基質または配向基が必須

われわれは、電気的に中性で、配向基も持たないアニリン誘導体として、単純なアミドやカルバメートの芳香族炭素-窒素結合の切断反応を開発した²⁸⁾。ニッケル触媒存在下、カップリングパートナーとして、ピナコールボラン(HBpin)を用いることで、炭素-窒素結合が還元的に切断される(図15)。縮環系の芳香族アミン誘導体に関しては、立体障害が大きい化合物も含め効率よく還元的切断反応が進行するが、単環基質では大きく反応性が低下する傾向が見られた。この炭素-窒素結合切断反応には、HBpinのホウ素原子の持つLewis酸性が重要であると考えている。実際、HBpin代わりに、より還元力の強いKBH₄を用いた場合には、全く目的物は得られない。

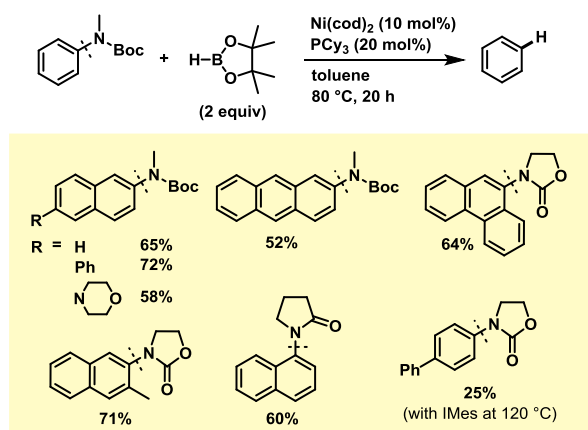


図15 アニリド誘導体のC-N結合の還元的切断反応

さらに、HBpinの代わりにジボロン試薬を用いると、炭素-窒素結合の切断をともなったボリル化反応が進行する(図16)。ボロン酸に対して炭素-窒素結合を導入する反応は、例えばChan-Lam-Evansカップリング反応などが知られているが、本反応は形式的にその逆反応が起こったことになる。生成物中のボリル基は、クロスカップリング反応を経て種々の置換基へと

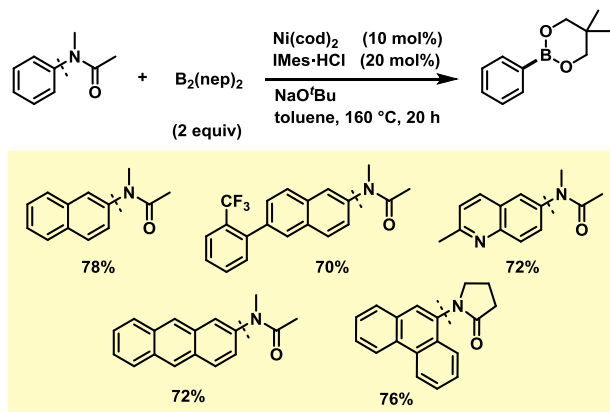


図16 アニリド誘導体のC-N結合のボリル化反応

変換できるため、本反応により芳香族アミドを起点とする新しい分子変換が可能となる。

04 | まとめ:なぜ、不活性結合を使うのか

不活性結合の切断をともなったクロスカップリング反応について、われわれの研究成果を中心に概説した。しかし、ハロゲン化アリールを使えば進行する反応を、わざわざ反応性の低い原料で行う必要が一体どこにあるのだろうか?もちろん、初めに述べたように、ハロゲンフリー、低コスト、高原子効率といった、もっともらしい理由はいくつかある。しかし、それらの理由は、われわれが不活性結合切断反応の開発に取り組む最大の動機ではない。われわれは、不活性結合の自在変換が可能になれば、有機合成における様々な新戦略を提供できると考えている。

例えば、メトキシ基は通常の有機合成で利用される条件下では損なわれることのない頑丈な置換基である。したがって、特別な配慮をすることなく多段階合成の終盤まで残すことができる。その段階で、われわれのメトキシ基のクロスカップリング反応を用いれば、煩雑な保護脱・保護といった操作を経ることなく、合成段階終盤での置換基導入が可能となる。具体例として、材料科学分野でよく用いられているジベンゾシロールの合成を示す(図17上)。この環骨格の構築には強塩基であるブチリチウムを使うが、そのような厳しい条件下でもメトキシ基は損なわれない。その後、われわれの開発したニッケル触媒による菌頭型の反応により、より共役系が拡張した誘導体へと導くことができる。別の例として、ハロゲン化アリールのクロスカップリング条件でもメトキシ基は損なわれないので、メトキシ基の変換と組み合わせることにより、複雑π骨格の迅速合成が可能となる(図17下)。

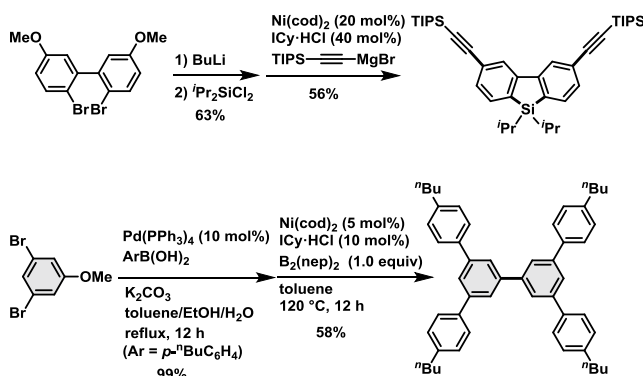


図17 C-X結合とC-OMe結合の連続変換

メトキシ基を含む天然物や合成医薬品が数多く存在する。われわれの反応を使えば、それらの化合物中のメトキシ基を直截的に変換し、様々な誘導体を合成できることになる(図18)。こ

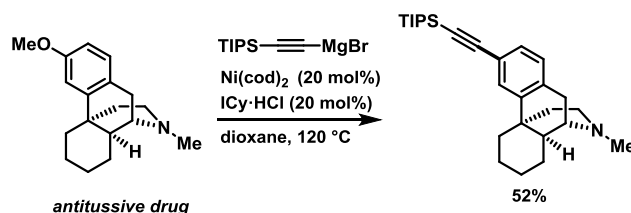


図18 有用物質の迅速な構造多様化

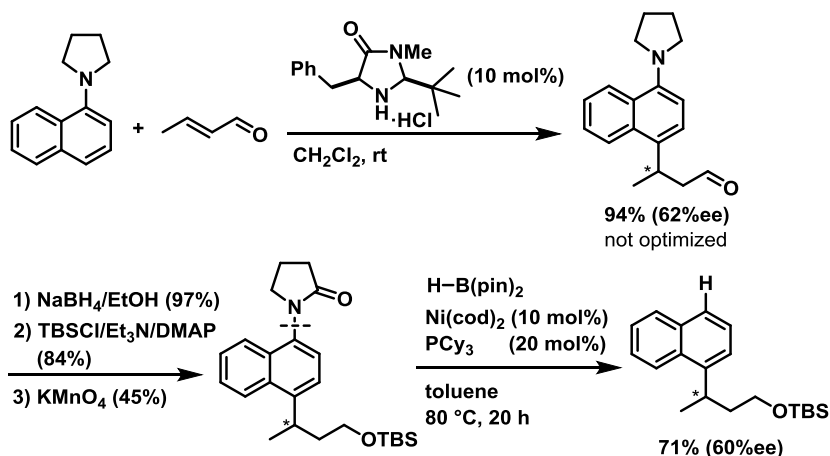
これは、生理活性化合物のライブラリの拡充といった観点からも有用であろう。

さらに、不活性結合の切断は、官能基の除去といった観点からも、有機合成上、利用価値がある。たとえば、芳香環に結合したアミノ基は強力な電子供与基として作用し、芳香環への求電子置換反応を加速するとともに、位置選択性を制御する。実際、図19上のスキームで示した不斉Friedel-Crafts反応は、ピロリジン環が存在しないと反応は進行しない。このピロリジン環は、アミドへと酸化した後、炭素-窒素結合切断反応を適用することで、構築したキラル中心の光学純度を損なうことなく、触媒的に除去できる。すなわち、われわれの開発した炭素-窒素結合切断反応により、アミノ基は除去可能な活性基として利用することができるようになった。今回は詳しくは紹介しなかったが、われわれはシアノ基の切断をともなったクロスカップリング反応についても、いくつか報告している²⁹⁾。その中の反応の一つとして、カップリングパートナーとしてヒドロシランを用いると、シアノ基を比較的穏和な条件で除去することができる³⁰⁾。この反応を利用することで、例えば、一置換ベンゼン誘導体のメタ

選択的なC-Hボリル化反応を形式的に達成できる(図19下)。なお、一置換ベンゼン誘導体のC-Hボリル化反応では、通常はメタ位、パラ位でボリル化された生成物が混合物として得られる。

以上、ほんの一例であるが、不活性結合の切断をともなったクロスカップリング反応が、合成化学に与える新しい可能性について示した。アニソールやアニリドに含まれる炭素-酸素、炭素-窒素といった結合は、強固で安定であることから合成化学上は従来デッドエンドであった。しかし、今回紹介したような触媒反応を利用することにより、デッドエンドからの分子変換が可能となり、複雑分子構築のための新手法となりうる(図20)。もちろん、ハロゲン化アリールのクロスカップリング反応に比べれば、反応効率や反応形式の多様性、どれをとっても、まだまだ大きな改善の余地が残されている。ハロゲン化アリールのクロスカップリング反応同様、広く使われる触媒反応となるように、さらなる検討を進めている。本稿が不活性結合の切断を経るクロスカップリング反応の理解の一助となれば幸いである。

Catalytic Removal of an Amino Group



Catalytic Removal of a Cyano Group

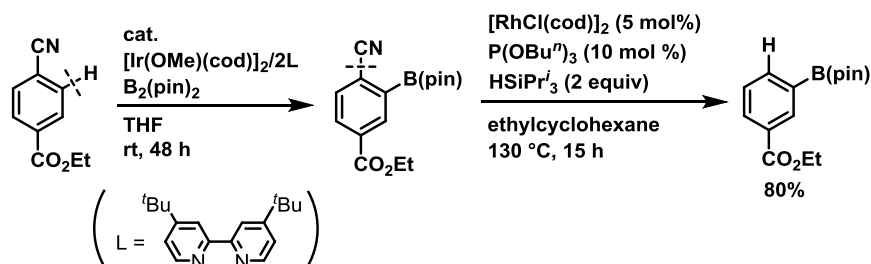


図19 新しい触媒的な官能基の除去法としての活用

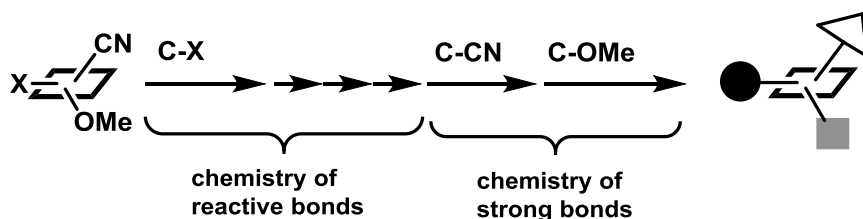


図20 不活性結合の変換反応による複雑分子合成

参考文献

- 1) *Topics in Current Chemistry*, N. Miyaura, Ed. (Springer, Berlin, 2002) vol. 219.
- 2) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A. -M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.*, **111**(3), 1346-1416 (2011).
- 3) B. -J. Li, D. -G. Yu, C. -L. Sun, Z. -J. Shi, *Chem. Eur. J.* **17**(6), 1728-1759 (2011).
- 4) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**(1), 19-30 (2013).
- 5) J. Cornella, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **43**(23), 8081-8097 (2014).
- 6) M. Tobisu, N. Chatani, *Acc. Chem. Res.* **48**(6), 1717-1726 (2015).
- 7) E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **101**(8), 2246-2247 (1979).
- 8) J. W. Dankwardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(18), 2428-2432 (2004).
- 9) F. Kakiuchi, M. Usui, S. Ueno, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(9), 2706-2707 (2004).
- 10) H. Ogawa, H. Minami, T. Ozaki, S. Komagawa, C. Wang, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **21**(40), 13904-13908 (2015).
- 11) M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Chem. Lett.* **38**(7), 710-711 (2009).
- 12) M. Tobisu, A. Yasutome, K. Yamakawa, T. Shimasaki, N. Chatani, *Tetrahedron*. **68**(26), 5157-5161 (2012).
- 13) M. Tobisu, K. Yamakawa, T. Shimasaki, N. Chatani, *Chem. Commun.* **47**(10), 2946-2948 (2011).
- 14) P. Álvarez-Bercedo, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(49), 17352-17353 (2010).
- 15) J. Cornella, E. Gómez-Bengoia, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(5), 1997-2009 (2013).
- 16) C. Wang, T. Ozaki, R. Takita, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **18**(12), 3482-3485 (2012).
- 17) M. Tobisu, A. Yasutome, H. Kinuta, K. Nakamura, N. Chatani, *Org. Lett.* **16**(21), 5572-5575 (2014).
- 18) B. -T. Guan, S. -K. Xiang, T. Wu, Z. -P. Sun, B. -Q. Wang, K. -Q. Zhao, Z. -J. Shi, *Chem. Commun.* **44**(12), 1437-1439 (2008).
- 19) D. -C. M. Leiendecker, C. -C. Hsiao, L. Guo, N. Alandini, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(47), 12912-12915 (2014).
- 20) M. Tobisu, T. Takahira, A. Ohtsuki, N. Chatani, *Org. Lett.* **17**(3), 680-683 (2015).
- 21) M. Tobisu, T. Takahira, N. Chatani, *Org. Lett.* **17**(17), 4352-4355 (2015).
- 22) M. Tobisu, T. Morioka, A. Ohtsuki, N. Chatani, *Chem. Sci.* **6**, 3410-3414 (2015).
- 23) K. Nakamura, M. Tobisu, N. Chatani, *Org. Lett.* **17**, 6142-6145 (2015).
- 24) T. Furukawa, M. Tobisu, N. Chatani, *Chem. Commun.* **51**(30), 6508-6511 (2015).
- 25) C. Zarate, R. Manzano, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(21), 6754-6757 (2015).
- 26) K. Ouyang, W. Hao, W. -X. Zhang, Z. Xi, *Chem. Rev.* **115**(21), 12045-12090 (2015).
- 27) S. Ueno, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **129**(19), 6098-6099 (2007).
- 28) M. Tobisu, K. Nakamura, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(15), 5587-5590 (2014).
- 29) M. Tobisu, H. Kinuta, Y. Kita, E. Rémond, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(1), 115-118 (2012).
- 30) M. Tobisu, R. Nakamura, Y. Kita, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(9), 3174-3175 (2009).

含窒素ヘテロ環カルベン (NHC)-Pd錯体: 有機リン系Pd触媒と比較して工業化に優れた 特性を示すクロスカップリング触媒

N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Pd Complex:
Industrially Applicable Cross-Coupling Catalyst
Having Superior Properties to Phosphine Based Pd Complex

ユミコアジャパン株式会社 ジェネラルマネージャー **堀口 良昭**

Yoshiaki Horiguchi (General Manager)
Umicore Japan KK



キーワード

クロスカップリング反応、含窒素ヘテロ環カルベン (NHC)、パラジウム触媒

01 | 前書き

Pd触媒を用いたクロスカップリング反応は実験室での合成に留まらず、精密化学品合成や医薬品合成等の工業プロセスでも盛んに用いられている実用的で重要な反応である¹⁾。2010年に鈴木章先生と根岸英一先生がその先駆的研究でNobel化学賞を受賞されたのは未だ記憶に新しい。その主な受賞理由は、触媒反応自体の新規性、革新性に加えて、工業的にも広範に用いられており、医農薬、電子材料、その他多くの化学品の効率的な合成法を提供することにより、現代社会により豊かな恩恵をもたらしたことである。このことはPd触媒を用いたクロスカップリング反応が如何に重要な実用的反応であるかを物語っている。

従来有機リン系Pd触媒が汎用されてきたが、次世代のPd触媒として含窒素ヘテロ環カルベン (NHC)-Pd錯体が近年注目されており²⁾、実際に工業プロセスに組み入れられている例が少なくない。NHC-Pd錯体は多様なクロスカップリング反応に用いることができ、非常に有用な触媒である³⁾⁻⁵⁾。Umicoreは先進的な均一系貴金属触媒を工業スケールで製造販売しているが、一連のNHC-Pd前駆体 (Pd(0) および Pd(II))もその製品群の一つである。それらの代表的なものを図1に示す。本稿ではこれらNHC-Pd触媒を用いた反応の具体例を示しながら、使

用する際の参考になるように、取り扱い上の注意点や特長、物理化学的な性質を、特に有機リン系Pd触媒との比較や優れた点を盛り込みながら概説する。

02 | 工業的入手性

Umicoreでは全てのNHC-Pd前駆体を安定した品質で製造する手法を確立しており、数kg-数十kgの工業スケールでの製造販売をしている。需要によっては数百kgでの供給も可能である。一方で、試薬スケールでの供給も可能である。

03 | 物理化学的性質⁶⁾

外観:粉末でPd(0)前駆体は赤茶色、Pd(II)前駆体は黄白色から橙色

Pd含量:16-22%

安定性: Pd(II)前駆体は室温で長時間空気や湿気に曝しても安定である。Pd(0)前駆体は幾分空気や湿度に対して不安定であるが、適切な保管をすれば長期に渡って保存可能である。いずれも計量は空気中で行うことができる。

04 | NHC-Pd錯体の工業的使用に適した特長

全ての前駆体は反応条件下で、熱的に、あるいは化学的に、容易に活性化されて触媒活性種である“NHC-Pd(0)”を生成する。このNHC-Pd(0)はクロスカップリング反応を工業的に実施する際に多くの利点を示す:①触媒活性が極めて高く、温和な反応条件下においても、一般に反応性の低い塩化アリールやアリールトリフラートも、反応性の高い臭化アリールやヨウ化アリールと同様に反応に供することが可能である。これは汎用されている有機リン系Pd触媒には見られない特性である。②ヘテロ環化合物を始めとする極性官能基を有した反応基質にも適用が可能であり、往々にしてヘテロ原子等により被毒を受け

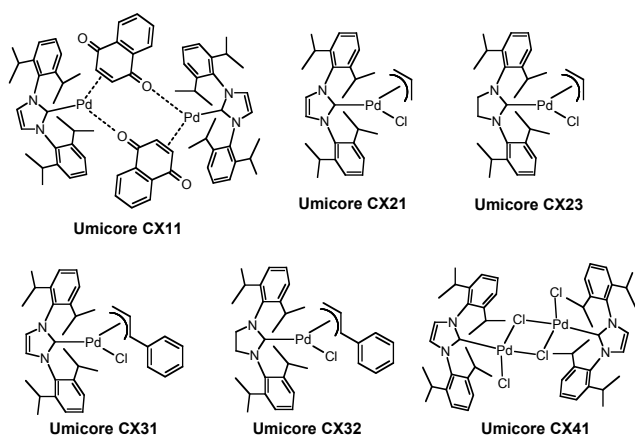


図1 工業スケールで製造しているNHC-Pd前駆体

易い有機リン系Pd触媒とは対照的である。③通常厳密な脱気条件を必要とする有機リン系Pd触媒と異なり、酸素や湿気に対して安定であるために、溶媒の脱気や脱水を行わなくても堅牢な反応プロセスが可能である。④触媒量を最大10 ppmまで減ずることが可能であり、これも有機リン系Pd触媒では溶存酸素による失活が起こるために稀である。⑤後処理やPd残渣の除去が容易になる可能性がある。これらの特長はいずれも工業スケールでのクロスカップリング反応の実施に当たり非常に有益と考えられる。

05 | NHC-Pd錯体の化学的性質

上記にNHC-Pd錯体の利点を幾つか挙げたが、ここではその背景と詳細を述べる。NHC配位子が有機リン系配位子と大きく異なる点は、配位部位であるNHCの二位のカルベンの孤立電子対が高い電子供与性を有し、Pdに強固な結合をしており、またその結果としてPdの電子密度を高める効果があることが挙げられる。NHC-Pd錯体が活性の低い塩化アリールやアリールトリフラートに対しても容易に酸化的付加をして触媒サイクルを開始するのはそのためである。また、概ね120℃程度まではNHC-Pd結合が乖離し難いために、反応中にPd blackの析出や、溶存酸素による酸化的な分解が起こり難い。これは配位子の可逆的乖離および酸化的分解が起こり易い有機リン系Pd触媒とは対照的である。その結果、触媒量を減ずることが可能となり、反応プロセスが堅牢となる。また、反応終了時にNHC-Pd結合がそのまま保持されていることが多いために、往々にして有機リン系Pd触媒で問題となる、反応の後処理や残留Pdの除去が容易となる可能性がある。すなわち、単一な構造をしたNHC-Pd錯体と目的物の物性の違いを利用して分離することが出来る。例えば、目的化合物が結晶性である場合に、反応後に適当な後処理を施し、貧溶媒を加えて溶液の極性を調整することにより、目的化合物を結晶として濾取、洗浄すると、有機溶媒に溶け易いNHC-Pd錯体は母液中に分離できる場合があり、容易に後処理と残留Pdの除去が可能となる。このような手法は実際に工業的なプロセスにも用いられており、応用範囲は非常に広いと考えられる。有機リン系Pd触媒を用いた場合には、反応後処理の段階で、有機リン系Pd触媒由来の残渣が複雑な混合物（Pd上に配位している有機リンの個数の違い、有機リンの酸化状態の違い、Pdの酸化状態の違い、遊離のPd blackの有無等）となることと対比されたい。

06 | NHC-Pd触媒の反応例： 鈴木-宮浦カップリング反応

表1には塩化アリールまたはアリールトリフラートとボロン酸とのカップリング反応の例を示してある⁷⁾。触媒としてCX31を0.05mol%用いて室温で反応を行っている。ハロゲン化アリール上の立体障害や電子吸引性置換基、電子供与性置換基の有無に関わらず、反応は室温でも円滑に進行し、高収率でカップリング体を与える。工業用のイソプロパノールを脱水や脱気することなく使用できること、また、触媒前駆体は空气中で分解することなく扱うことが出来ることは特筆に価する。ここでは溶媒としてイソプロパノールを用いているが、反応基質や生成物が不

溶な場合には、可溶化するために、THFやジオキサンのようなエーテル系溶媒等とイソプロパノールとの混合溶媒や、DMA/水系も用いることができる。なお、ボロン酸を反応系中でボレートに変換してトランスメタル化を行うために、反応系中にアルコール性溶媒や水の存在は不可欠である。また、DMA/水系での反応の場合には塩基として、 Cs_2CO_3 のような無機塩基を用いることもできる。

触媒量を減ずることは原材料のコスト面のみならず、残留Pdの除去という観点から望ましい。特に製品の純度、毒性、環境への影響などがより問題となる工業スケールでの使用の場合には尚更である。5章でも触れたが、有機リン系Pd触媒を用いた場合には反応後の残留Pdの除去が困難で、工数が掛かり、トータル製造コストが膨らむ場合も多い。図2に示すように反応を80℃まで加熱することにより、触媒量を50 ppmまで減ずることが出来る。この際に、反応率は損なわれることなく、逆に反応はより短時間で完結する⁷⁾。下式の例では本触媒反応がキレート能の非常に高いヘテロ環化合物にも適用可能であることを示している⁸⁾。ここに例示はしていないが、チオフェンやベンゾチアゾールといったイオウ系の部分構造を有する基質であっても被毒されずに触媒反応が進行する例も知られている。このようにNHC-Pd錯体がヘテロ原子を有する基質によって被毒を受け難い理由として、仮にヘテロ原子がPd上に配位しても、可逆的に乖離するためと考えられる。その理由としては、①NHCがPdに強く電子供与し、結合しているため、ヘテロ原子の配位結合が相対的に弱いこと、②NHC上のアリール基が非常に嵩高く、Pd上に張り出しているため、含ヘテロ原子配位子が立体反発を受けること、が挙げられる。これに対して、有機リン系Pd触媒の場合には、①リン配位子の結合自体が可逆的な平

表1 CX31を触媒に用いた鈴木-宮浦カップリング反応

$\text{Ar-X} + (\text{HO})_2\text{B-Ar}' \xrightarrow[\text{tech. grade i-PrOH, room temp., 15 h}]{\text{Umicore CX31 (0.05 mol\%), KOT-Bu (1.1 eq)}} \text{Ar-Ar}'$				
entry	Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	product	% yield
1				94
2				96
3				85
4				85

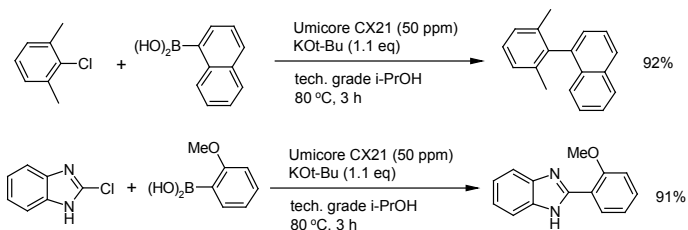


図2 極めて低い触媒量での鈴木-宮浦カップリング反応

平衡反応であり、②イオウやキレート型の配位子と比べて配位結合が相対的に弱いために、一旦含ヘテロ原子配位子が配位すると、リン配位子が非可逆的に乖離して、被毒され易いものと考えられる。

07 | NHC-Pd触媒の反応例: Buchwald-Hartwigアミノ化反応

塩化アリールと多様なアミン化合物とのBuchwald-Hartwigアミノ化反応の例を表2に示してある⁷⁾。本触媒反応は室温においても短時間で完結する。鈴木-宮浦カップリング反応と同様に様々な塩化アリールを反応に供することが出来る。アミンとしては第一級、第二級アミン、並びに、アニリンも用いることが可能である。Entry 4および5に見られるように第一級アミンから選択的に第二級アミンを得ることができる。この室温でのアミノ化反応にはCX32が最も優れた触媒能を示す。ほぼ同じ構造を有しているが、NHC部位がイミダゾール型のCX31は本反応の触媒としてはCX32と比較して劣っており、この結果から、アミノ化反応でC-N結合を生成するためにはCX32のようにNHC部位がジヒドロイミダゾール型の方が優れている傾向が見られる。

Buchwald-Hartwigアミノ化反応においても触媒量を減ずることが可能であり、図3の例では僅か10 ppmでも反応は良好に進行している⁸⁾。この極めて高い触媒回転率(s/c = 100,000)は、反応条件下において触媒活性種であるNHC-Pd(0)が如何に堅牢であるかを如実に表している。

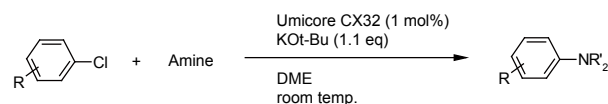
これら触媒プロセスの堅牢性を更に明確に示す例として、空気中での反応例も報告されている(図4)⁹⁾。この反応例では、酸素や水の存在下においても触媒サイクルが回り、アミノ化生成物を高収率で与えている(95%, Ar雰囲気下で97%)。実際に工業プロセスにおいて空気中でのクロスカップリングをする可能性は低いが、脱気した不活性ガス下での反応の場合にも、ある程度の溶存酸素が混入しており、その度合いはバッチ毎にある程度のバラつきがある。有機リン系Pd触媒の場合には、そのバラつきの影響を受けて反応の転嫁率や収率にバラつきが出易く、時に反応が途中で停止したり、追加の触媒を添加する必要がある。それに対して、NHC-Pd錯体は溶存酸素の影響をほとんど受けないために堅牢で再現性の高いプロセスが可能とする。

08 | NHC-Pd触媒の反応例: ケトンのアリール化反応⁶⁾

表3には、CX23を触媒とするエノール化可能なケトン化合物とハロゲン化アリールとの直接的ケトンアリール化反応の例を示してある¹⁰⁾。反応はTHF中1 mol%の触媒および1.05 eqのNaOt-Bu存在下、60℃で速やかに進行し、アリール化体が収率良く得られる。本反応にはトリフラートも供することが出来る。

上述の反応例に加えて、NHC-Pd錯体はPdケミストリーで用いられている様々な反応を効率よく触媒する。実際に熊田カップリング¹¹⁾、根岸カップリング¹²⁾、Heck反応¹³⁾、テロメリゼーション¹⁴⁾、¹⁵⁾、脱ハロゲン化反応¹⁶⁾、¹⁷⁾、水素添加反応¹⁸⁾などの多くの反応例が文献上報告されている。

表2 CX32を触媒に用いたBuchwald-Hartwigアミノ化反応



entry	Ar-Cl	Amine	product	Time	% GC Conv.
1				20 min	100
2				1 h	95
3				5 min	100
4				40 min	90
5				1.5 h	97

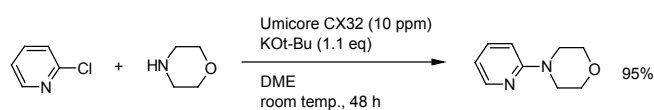


図3 極めて低い触媒量でのBuchwald-Hartwigアミノ化反応

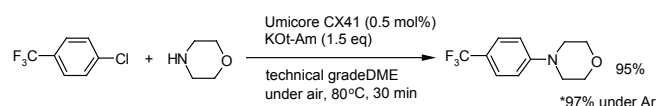
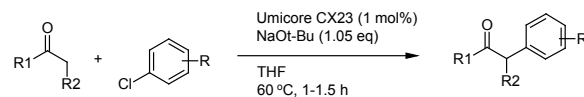


図4 空気中でのBuchwald-Hartwigアミノ化反応

表3 CX23を触媒に用いたケトン化合物のアリール化反応



6 h, 72% yield ^{a)}	1 h, 80% yield	1 h, 87% yield	1 h, 90% yield
1 h, 90% yield	1 h, 80% yield	1 h, 91% yield	0.5 h, 68% yield ^{a)}

a) mesityl bromide used

09 | NHC-Pd触媒の選び方:
スクリーニング

Umicore CXシリーズをご紹介するとよく受ける質問は「どれを選んでスクリーニングをすればいいか」である。筆者の一般論としての回答は以下の通り。

- 1) CX31とCX32を試す
- 2) 仮に室温で良好な結果が得られれば、いずれか良かった方を選択する
- 3) 60℃以上の加熱条件下で良好な結果が得られれば、CX31→CX21、CX32→CX23に変更して選択する

上記選択の背景として以下の理由が挙げられる。

- 1) CX31とCX32は反応系中の塩基による求核攻撃を受けて、触媒活性種である“NHC-Pd(0)”を室温で速やかに生成する。したがって、室温での反応、および、加熱条件下のいずれの反応も試すことができる。7.章で少し触れたが、CX31はNHCがイミダゾール型、CX32はジヒドロイミダゾール型をしている。これによりNHCからPdへの電子供与性に大きな差があり(CX31 < CX32)、それが恐らく原因となり、この二つのタイプでは反応性が大きく異なることが多い。いずれが良いかは反応のタイプと基質の構造によるので、この二種類は比較するべきである。
- 2) 室温での反応には1)の理由によりCX31またはCX32が適している。
- 3) 60℃以上で反応を行う場合には、CX21およびCX23でも速やかに触媒活性種が生成する。CX31、CX32と比較して、CX21、CX23の触媒活性種はそれぞれ同じであるが、後者二触媒はモル当りの単価が前者二触媒と比較して安価なため、工業的に使用する際には切替えを推奨している。

10 | あとがき

以上、工業化に優れた特性を示すクロスカップリング触媒として、NHC-Pd錯体であるUmicore CXシリーズについて、その特長をまとめてみた。ユーザーの方々が工業プロセスとしてクロスカップリングを行う際の一つの選択肢としてNHC-Pd錯体を検討して頂ければ、またその際のご参考になれば幸いです。

参考文献

- 1) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts-New Perspectives for the 21st Century*. (JohnWiley&Sons, Hoboken, 2004).
- 2) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, S. P. Nolan, Ed. (Wiley-VCH, Weinheim, 2006).
- 3) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(8), 1290-1309 (2002).
- 4) N. M. Scott, S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**(10), 1815-1828 (2005).
- 5) A. Rivas-Nass, R. Winde, O. Briel, C. Le Ret, R. Karch, *Chemistry Today* **25**, 15-18 (2007).
- 6) 堀口良昭, S. P. Nolan, 有機合成化学協会誌. **67**(6), 653-655 (2009).
- 7) N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **128**(12), 4101-4111 (2006).
- 8) O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **12**(19), 5142-5148 (2006).
- 9) M. S. Viciu, R. M. Kissling, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **4**(13), 2229-2231 (2002).
- 10) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **4**(23), 4053-4056 (2002).
- 11) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **121**(42), 9889-9890 (1999).
- 12) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **121**(18), 4749-4755 (2006).
- 13) C. Yang, S. P. Nolan, *Synlett*. **2001**(10), 1539-1542 (2001).
- 14) M. S. Viciu, F. K. Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*. **22**(16), 3175-3177 (2003).
- 15) R. Jackstell, S. Harkal, H. Jiao, A. Spannenberg, C. Borgmann, D. Röttger, F. Nierlich, M. Elliot, S. Niven, K. Cavell, O. Navarro, M. S. Viciu, S. P. Nolan, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **10**(16), 3891-3900 (2004).
- 16) O. Navarro, H. Kaur, P. Mahjoor, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **69**(9), 3173-3180 (2004).
- 17) O. Diebolt, P. Braunstein, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* 3190-3192 (2008).
- 18) V. Jurčík, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, *Chem. Eur. J.* **15**(11), 2509-2511 (2009).

3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium hexafluorophosphateの物性と固定相としての検討

The Chemical Property of 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium hexafluorophosphate and Application to Stationary Phase.

東海大学理学部化学科 准教授 小口 真一

Shinichi Koguchi (Associate Professor)

Department of Chemistry, School of Science, Tokai University

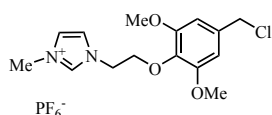


キーワード

イオン液体、ベンジル保護、コンビナトリアルケミストリー

3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium hexafluorophosphate (**1**) (以下、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) とする)は分子内にメトキシベンジル部位とイミダゾリウム塩部位を持つ有機塩化合物である。そのためメトキシベンジル基を利用した様々な置換基の保護基としての可能性を持つ一方、イミダゾリウム塩部位を分子内に有するため一般的なベンジルクロリドとは異なった性質を有している。本稿では [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) の特性と固定相としての検討結果を記す。

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) の特徴



- ・非揮発性
- ・非催涙性
- ・高安定性
- ・保護基としての可能性
- ・固定相としての可能性
- ・低極性溶媒または水を用いて洗浄が可能

図1 [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) の構造と特徴

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) の特徴はイミダゾリウム塩によるイオン結合能のため沸点が高く、非揮発性であり、非催涙性であることが挙げられる。一般的なベンジルハライドは置換基変換や保護基として大変有用な試薬であるが揮発性と催涙性があることからヒュームフード内等での操作が必要になることや過剰のベンジルハライドを反応に使

用した場合、炭酸カリウム-メタノール等で後処理する必要があるが、本化合物は非催涙性であるためこれらの操作を必要としない。

また [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) は一般的なベンジルハライドと比較して高い安定性を有している。[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) は空气中に放置しても1年以上も安定に保存できることが確認されている。この高い安定性は本化合物が非水溶性 (撥水性) を有することが要因ではないかと考えられている。筆者らは [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) の類縁体である3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium chloride (**2**) 及び3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium tetrafluoroborate (**3**) を合成しその安定性を比較した。カウンターアニオンがCl⁻である化合物(**2**)及びカウンターアニオンがBF₄⁻である化合物(**3**)は両化合物ともに水溶性の化合物であり、化合物(**2**)では2日で分解し化合物(**3**)では約1週間で分解が確認された(図2-4)。これらの結果より[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (**1**) は撥水性であるPF₆⁻をカウンターアニオンに有するため化合物自体も撥水性を示し高い安定性が現れたと示唆される。

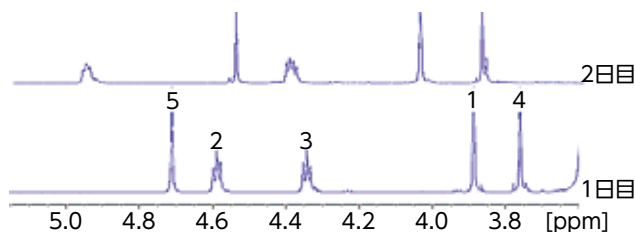
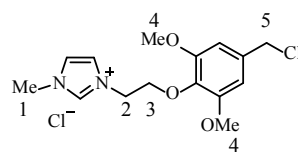


図2 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium chloride (**2**) の¹H-NMRチャート

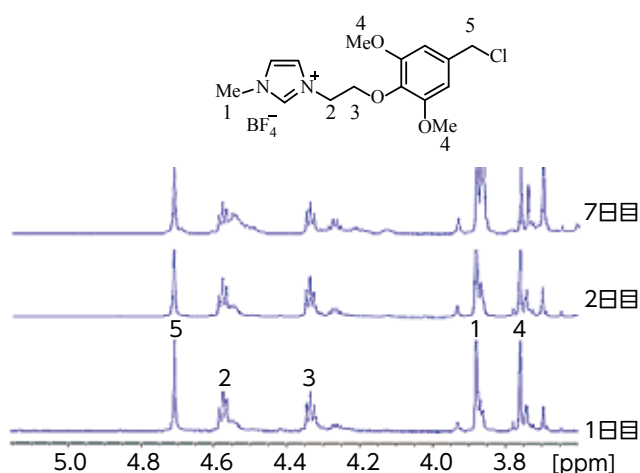


図3 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium tetrafluoroborate(3)の¹H-NMRチャート

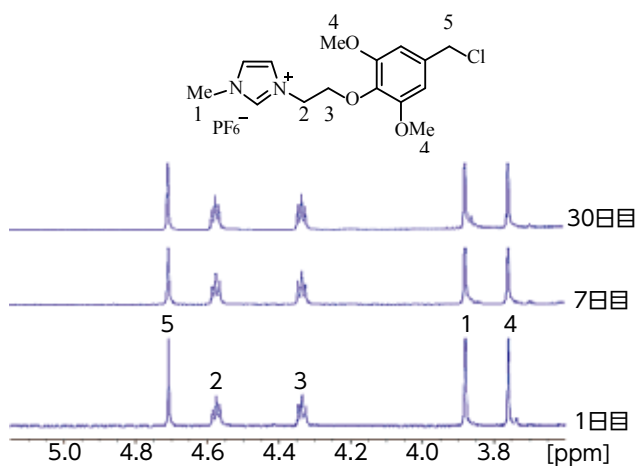


図4 [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の¹H-NMRチャート

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) は空気中で高い安定性が示されたため次に各種溶媒に対する安定性及び溶解性の検討を行った。

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の溶解性

表1に [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の各種溶媒への溶解性を示した。[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) はイミダゾリウム塩骨格を有するため高極性である。そのためTHFやDMF等極性溶媒に可溶である一方、ジエチルエーテルや*n*-ヘキサン等低極性溶媒には不溶である。またカウンターアニオ

表1 [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の各種溶媒への溶解性

H ₂ O	CHCl ₃	THF	DMF
不溶	可溶	可溶	可溶
DMSO	<i>n</i> -Hexane	Diethyl Ether	MeOH
可溶	不溶	不溶	不溶

ンがPF₆とフッ素原子を多く含むために高極性でありながら水には不溶である特徴を有している(表1)。

先にも述べたが、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の分子内にはイミダゾリウム塩部位が存在する。イミダゾリウム塩化合物の多くはイオン液体として近年様々な分野で使用されている¹⁾⁻⁷⁾。[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) は室温では固体であるが融点が比較的低く、またイオン液体との相性も良い。そこでイオン液体への溶解性についても検討した。イオン液体として最も多く研究報告のあるイミダゾリウム塩系イオン液体においては全ての種類に大変良好な溶解性を示した。更に [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) はホスホニウム塩系イオン液体⁸⁾にも可溶であることを確認した(表2)。

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を疎水性イオン液体である1-ethyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate ([emim]PF₆)または1-butyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate ([bmim]PF₆)に溶解させたイオン液体相は水及び*n*-ヘキサンを加えて撹拌を行っても撹拌を停止すると三層に相分離することが明らかとなった。撹拌後のイオン液体相には [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) が存在し、水相または*n*-ヘキサン相では [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の存在を確認できなかった。つまり [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) はイオン液体に固定化することが可能であるうえ、水や*n*-ヘキサンには溶出ししないことを確認した。更に [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を各種溶媒に溶解させた後、溶媒を除去後定量的に [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を回収した。すなわち [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) はここで示した溶媒に対しては不活性であり安定に存在できる(溶媒による分解はない)事が明らかとなった。

表2 [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の各種イオン液体への溶解性

[emim]BF ₄	[emim]PF ₆	[bmim]BF ₄	[bmim]TFSI	[bmim]PF ₆
可溶	可溶	可溶	可溶	可溶
P ₄₄₄₈ BF ₄ ⁹⁾	P ₄₄₄₈ PF ₆ ⁹⁾	P ₄₄₄₁ OTf ⁹⁾	P ₄₄₄₍₁₂₎ BF ₄ ⁹⁾	P ₄₄₄₁ CH ₃ SO ₄ ⁹⁾
可溶	可溶	可溶	可溶	可溶

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) のマイクロ波活性

マイクロ波はオイルバスやマントルヒーター等に代わる次世代の加熱法として注目されており、有機合成の分野においても様々な報告がされている。マイクロ波加熱と他の加熱法との大きな違いは主に誘電損失によるものであるため、マイクロ波を同出力照射したとしても物質の双極子モーメントの大きさにより温度上昇が異なる。つまり双極子モーメント(誘電率)の違う物質間で選択的加熱が可能であることが特徴である。[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1)

はイミダゾリウム塩部位を有する塩化合物であることからマイクロ波に鋭敏に反応することが予想された。そこで [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) のTHF溶媒に対するマイクロ波による昇温測定を行った。マイクロ波の発熱原理の明細な説明は成書^{9)~12)}に譲るが、ある特定の物質が電磁波のエネルギーを熱変換する効率は、損失角 (tanδ) という数値で示される。一般的に損失角 (tanδ) の数値が0.5以上の物質はマイクロ波照射により良く発熱するが、0.1以下の物質はあまり発熱しない。THFの損失角 (tanδ) は0.047と小さいためマイクロ波照射では発熱しにくい。

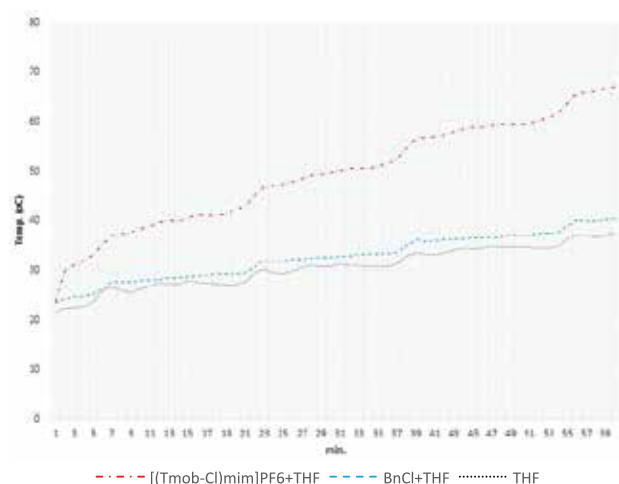


図5 200Wマイクロ波照射下での各物質の温度と時間の関係

そのため本実験では、THFのみまたはベンジルクロリドのTHF溶液及び [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) のTHF溶液の3種類を同マイクロ波出力下にて昇温測定を行った(図5)。初めにTHF 50mLに対し200Wのマイクロ波を照射し昇温測定した結果、60秒で約20℃の昇温が確認された。一方0.05mol/Lに調製した [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) のTHF溶液に同出力のマイクロ波を照射したところ60秒でTHFの沸点に近い65℃付近まで上昇した(60秒で約45℃以上の昇温が確認された)。比較のためにベンジルクロリドを同mol濃度で調製したTHF溶液を同条件下でマイクロ波照射を行い昇温測定したところTHFのみの場合とほぼ同じ結果である60秒で約20℃の昇温が確認された。これらは、有機塩化合物である [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) がマイクロ波のエネルギーをより効率的に熱変換した結果であると考えられる。つまりマイクロ波に活性ではない溶液に [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) またはその誘導体を溶解させマイクロ波を照射することにより、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) やその誘導体を選択的に分子運動させることが可能であることが示唆された。

[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を固定相にした多段階合成

これまでの検討より、高い安定性を有し一般的な有機化合物とは異なる物性(溶解性又はマイクロ波に対する活性)を示す [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) は水酸基やアミンの保護基としての利用と同時に、イミダゾリウム塩骨格の不溶性を利用した化合物の固定相としての利用も期待される。すなわち、本化合物は空気または水分に安定であり低極性溶媒や水に不溶であることから [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を出発原料とした [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) 誘導体は低極性溶媒または水で洗浄、精製することも可能であり、多段階合成における各反応段階の後処理の簡略化が期待できる。

近年、コンビナトリアルケミストリー^{13), 14)}の分野において反応の後処理、精製作業を簡略化でき、且つ多種多様な化合物を効率よく合成する手法として固相合成法が注目されている。固相合成法は既にペプチド合成やDNA合成をはじめ様々な分野においてその有用性が証明されている^{15), 16)}。一般的な固相合成法は反応させたい分子を樹脂等に固定し反応を行い、反応終了後は樹脂を溶媒等を用いて目的分子以外の残存物質を洗い流し、最終的に純度の高い目的物のみを樹脂から切り取る方法である。そのため、煩雑な操作なしに連続的に反応を行うことが可能となり手間と時間が大幅に省略される。しかし、固相合成法には幾つかの欠点も存在する。そこで今回我々は [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) (及びイオン液体)を固定相に用いた多段階合成法を検討した。以下に一般的な固相合成法と [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) (及びイオン液体)を固定相に用いた合成法の相違点を示した(表3)。

表3 固相合成法とイオン液体を固定相に用いた合成法の相違点

	固相合成法	[(Tmob-Cl)mim]PF ₆ (1) (イオン液体)を固定相に用いた合成法
反応系	不均一	均一
反応追跡	困難	やや困難
単離、精製法	ろ過	分液
試薬の使用量	過剰	適量

従来の固相合成法はポリスチレンやシリカの固体表面に基質分子等を導入した後、分子修飾を行い最終的には生成物を固体表面から脱離させる方法で目的物を得ている。そのため反応系は固体と液体の不均一反応であり、均一系と比較すると反応効率が低下することが懸念される。一方、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) 又はその誘導体を固定相に用いた場合では溶媒にイオン液体を用いることにより溶液状態の均一反応が可能となる(又は [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) 等のイオン液体誘導体をTHF等の極性溶媒を用いて

も反応が可能である。この場合、反応系は溶液の均一反応であり反応終了後は溶媒を除去後、低極性溶媒または水を用いて生成物を洗浄することが可能である。次に反応追跡について述べる。固相合成法では固体表面から分子を脱離させた分子をNMRやMS等を利用し反応追跡を行うことが一般的である一方、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) 又はその誘導体を用いた反応系では直接NMR等を利用し反応追跡を行う [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) 又はその誘導体をTHF等の極性溶媒を用いて反応を行った場合は溶媒を留去した後、NMR等を用いて目的物の生成を確認する。また[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) は極性が非常に高いため、TLCを用いた反応追跡は困難である。反応終了後の単離、精製法であるが固相合成法ではポリスチレンやシリカの固体を溶媒等を用い洗浄後、ろ過を行うが、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を用いた場合では低極性溶媒または水を用い分液操作にて精製を行う。また固相合成法では固体表面の分子量を正確に求めることが非常に困難であるために使用する試薬等は過剰量加えることが一般的であるが、イオン液体誘導体を用いた反応においては分子量を正確に制御できるために適切な量の試薬で反応を行うことが可能である。

最後に [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を用いた多段階合成の例として1,5-二置換トリアゾールの合成を記す。トリアゾールは生理活性物質を始め様々な分野で利用される大変重要な化合物群である。近年ではアルキンとアジドの1,3-双極子付加反応(クリック反応)¹⁷⁾⁻²⁰⁾によって合成される1,4-二置換1,2,3-トリアゾール合成は多種多様な研究分野で利用されている。一方1,4-二置換1,2,3-トリアゾールの異性体である1,5-二置換1,2,3-トリアゾールの選択的合成は比較的困難であり報告例も少ない。そこで我々は[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を固定相に用いた1,5-二置換

1,2,3トリアゾールの多段階合成を行った(図6)²¹⁾。

本反応では先ず、[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) をアジド化、その後銅触媒存在下アセチレンを用いてクリック反応を行うことにより1,4-二置換1,2,3-トリアゾールを形成した。その後、アルキルハライドを反応させ、トリアゾリウム塩を生成し最後に脱保護を行うことにより目的物である1,5-二置換1,2,3トリアゾールを得た。本反応では各反応段階における後処理はシリカゲルカラムクロマトグラフィーなど使用せず、水と低極性溶媒による洗浄のみで次の反応へ進んだ。最終段階(脱保護段階)においては目的物である1,5-二置換1,2,3トリアゾールをヘキサンにて抽出を行った。脱保護の残渣はイミダゾリウム塩を有するためヘキサンに不溶であり、ヘキサン相には純度の高い1,5-二置換1,2,3トリアゾールのみを効率よく得た。最後に本反応系の基質一般性を検討するため種々のアセチレンまたはアルキルハライドを用いて反応を行ったところ、計19種類の1,5-二置換1,2,3トリアゾールを合成することに成功した(表4)。

本稿では [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) の基本的な物性と固定相として利用について述べた。[(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を固定相に利用した多段階合成は1,5-二置換1,2,3トリアゾールの合成のみならず他の化合物合成へも応用が可能である。またイミダゾリウム塩からはカルベンが発生も可能であるため [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) 誘導体をカルベン配位子として利用した触媒等の開発も期待される。(逆説的には [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) に強塩基を作用させるとカルベンが生じるためカルベンを必要としない場合は強塩基の使用に注意が必要である)最後に本稿で紹介した研究を推進してくれた井澤一記氏及び佐藤悠紀氏に深く感謝いたします。

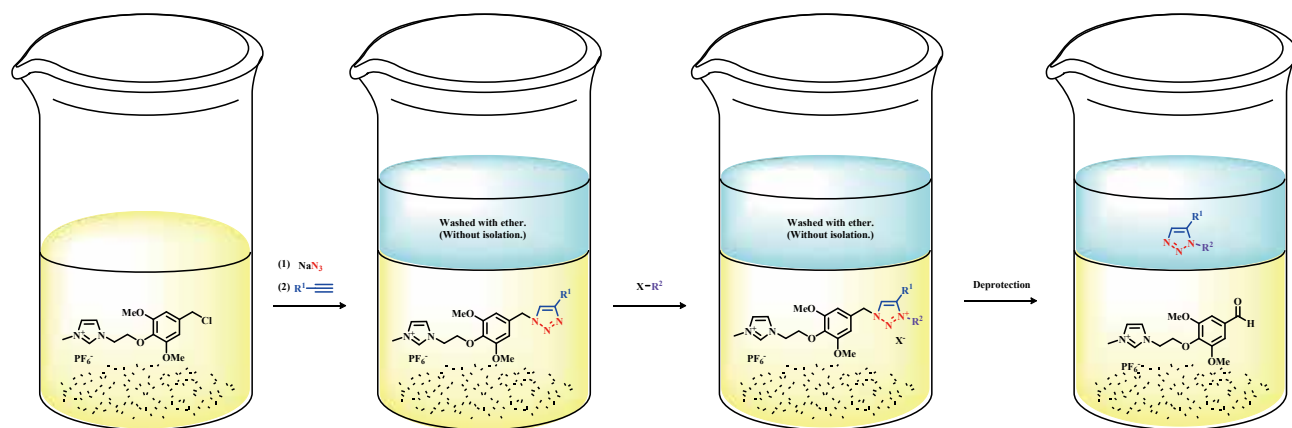
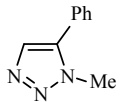
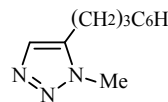
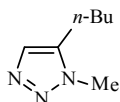
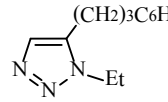
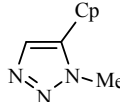
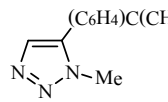
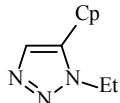
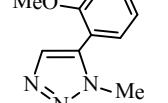
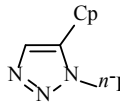
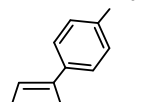
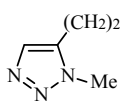
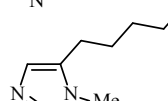
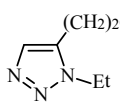
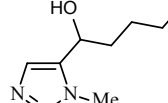
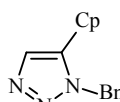
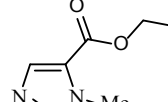
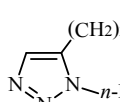
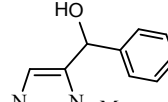
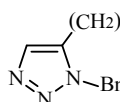


図6 [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1)を利用した1,5-二置換1,2,3トリアゾール合成の模式図

表4 [(Tmob-Cl)mim]PF₆ (1) を利用した1,5-二置換1,2,3トリアゾールの多段階合成

	R ¹	R ²	X	1,5-Triazole	Yield(%)		R ¹	R ²	X	1,5-Triazole	Yield(%)
1	Phenyl	Methyl	I		72%	11	3-Phenylpropyl	Methyl	I		83%
2	<i>n</i> -Butyl	Methyl	I		78%	12	3-Phenylpropyl	Ethyl	I		70%
3	Cyclopropyl	Methyl	I		81%	13	4-(<i>t</i> -Butyl)phenyl	Methyl	I		56%
4	Cyclopropyl	Ethyl	I		71%	14	2-Methoxyphenyl	Methyl	I		77%
5	Cyclopropyl	<i>n</i> -Butyl	I		66%	15	4-Methylphenyl	Methyl	I		35%
6	Cyclopropyl	Benzyl	Br		70%	16	Butyl-4-ol	Methyl	I		39%
7	2-Phenylethyl	Methyl	I		88%	17	Hexyl-1-ol	Methyl	I		80%
8	2-Phenylethyl	Ethyl	I		78%	18	Ethylacetate	Methyl	I		20%
9	2-Phenylethyl	<i>n</i> -Butyl	I		71%	19	1-Phenylmethyl-1-ol	Methyl	I		23%
10	2-Phenylethyl	Benzyl	Br		54%						

参考文献

- 1) A. Marra, C. Chiappe, A. Mele, *Chimia*. **65**(1-2), 76-80 (2011).
- 2) H. Xue, J. M. Shreeve, *Eur. J. Inorg. Chem.* **13**, 2573-2580 (2005).
- 3) T. Welton, *Chem. Rev.* **99**(8), 2071-2084 (1999).
- 4) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**(21), 3772-3789 (2000).
- 5) R. Sheldon, *Chem. Commun.* **23**, 2399-2407 (2001).
- 6) H. Zhao, S. V. Malhotra, *Aldrichimica Acta*. **35**(3), 75-83 (2002).
- 7) J. P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.* **111**(5), 3508-3576 (2011).
- 8) 網島克彦, 杉矢 正, *THE CHEMICAL TIMES*. 211, 17-21 (2009).
- 9) H. Cao, L. McNameess, H. Alper, *J. Org. Chem.* **73**(9), 3530-3534 (2008).
- 10) *Microwaves in Organic Synthesis*. A. Loupy, Ed. (Wiley-VCH, Weinheim, 2002).
- 11) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **27**(3), 213-224 (1998).
- 12) *Microwave Assisted Organic Synthesis*. J. P. Tierney, P. Lidström, Eds. (Blackwell, Oxford, 2005).
- 13) M. Amblard, J.-A. Fehrentz, J. Martinez, G. Subra, *Mol. Biotechnol.* **33**(3), 239-254 (2006).
- 14) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature*. **480**(7378), 471-479 (2011).
- 15) A. Lew, P. O. Krutzik, M. E. Hart, A. R. Chamberlin, *J. Comb. Chem.* **4**(2), 95-105 (2002).
- 16) H. E. Blackwell, *Org. Biomol. Chem.* **1**(8), 1251-1255 (2003).
- 17) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(14), 2596-2599 (2002).
- 18) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **67**(9), 3057-3064 (2002).
- 19) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **6**(17), 2853-2855 (2004).
- 20) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **129**(42), 12705-12712 (2007).
- 21) S. Koguchi, K. Izawa, *ACS Comb. Sci.* **16**(8), 381-385 (2014).



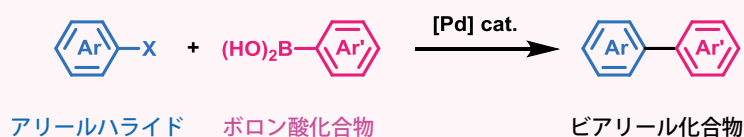
キーワード解説

クロスカップリング反応

クロスカップリング反応は炭素-炭素結合形成反応のひとつであり、医農薬や電子材料分野を中心に産業用途でも幅広く利用されている反応である。なかでも、パラジウムを触媒金属に用いて、炭素-ハロゲン結合をもつ有機ハロゲン化物と、炭素-金属結合をもつ有機金属化合物などを繋げる手法は、従来困難であったビアリール化合物の合成を容易にした。本反応の創出により、2010年にノーベル化学賞を北海道大学の鈴木章名誉教授、米パデュー大学の根岸英一特別教授、米デラウェア大学のリチャード・ヘック名誉教授が受賞した。特に鈴木章名誉教授らが創出した「鈴木-宮浦クロスカップリング反応」はアリールハライドとボロン酸化合物を用いて、簡便にビアリール化合物を構築することができる(下図)。

クロスカップリング反応でよく用いられるアリールハライドのハロゲン部位(下図、X)は、よう素(I)>臭素(Br)>塩素(Cl)の順に反応性が高いが、塩素(Cl)を有するアリールハライド(アリールクロリド)が最も安価なことから、アリールクロリドを用いた研究も盛んである。また、触媒に多用されるパラジウム(Pd)は、その希少性のため高価であることから、代替金属を触媒に使用する研究も盛んであり、ニッケル(Ni)、銅(Cu)、鉄(Fe)などを用いた触媒も数多く開発されている。

【鈴木-宮浦クロスカップリング反応】



ニッケル触媒

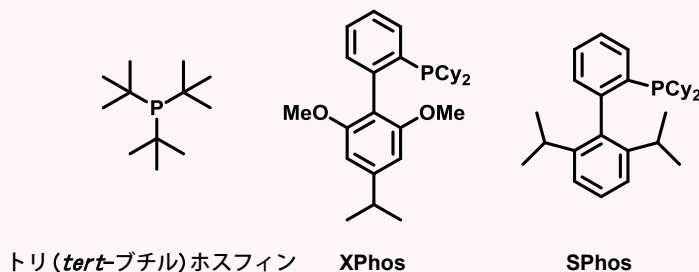
主にクロスカップリング反応の触媒に使用されるパラジウムは希少金属(レアメタル)の1つであり、地殻内存在量が非常に小さい。一方、パラジウムと同属の第10属元素であるニッケルは、パラジウムに比べると10,000-100,000倍も存在量が多いと言われており、価格もパラジウムの1/5-1/10程度である。そのため、近年パラジウムの代替触媒として活発に研究されている。

配位子

触媒の中心金属と結合している化合物であり、中心金属の電子密度や金属周りの立体障害に影響を与える。電子密度や立体障害は触媒の活性(効率)に大きく影響し、中心金属が同じでも配位子を変えることで、触媒の性能に大きな差が出る。

今回のテーマであるクロスカップリング反応においては、中心金属への電子供与性が大きく、立体障害が大きい配位子を用いた際に良い結果が出やすい。代表的な配位子として、トリ(*tert*-ブチル)ホスフィンやマサチューセッツ工科大学 ステファン・バックワルド教授らが開発したXPhos、SPhosなどのビアリールモノホスフィン配位子といった有機リン系配位子が挙げられる(下図)。

【主な配位子】



※無断転載および複製を禁じます。



関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング

電話(03)6214-1090 FAX(03)3241-1047
HP <http://www.kanto.co.jp/times/>

E-mail: chemiti-info@gms.kanto.co.jp 編集責任者: 猪瀬真人

平成 28 年 4 月発行