

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

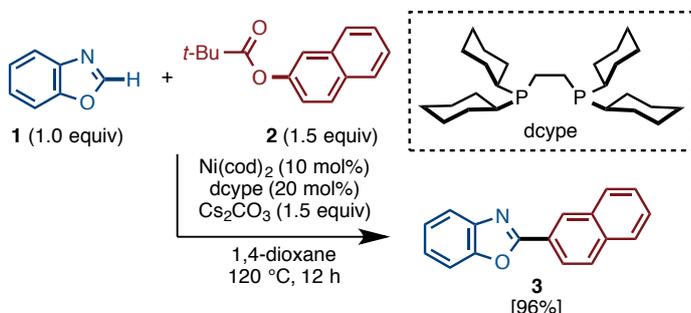
直接カップリング反応、ニッケル触媒、ヘテロ芳香環化合物

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

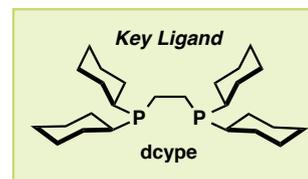
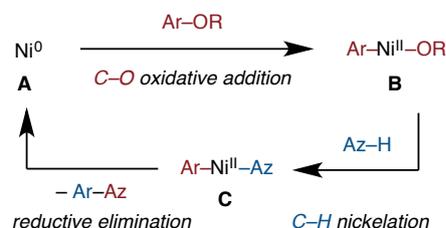


図2 ニッケル触媒直接カップリング反応の推定反応機構概略

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へた。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(dcyce)、炭酸セシウムを1,4-ジオキサラン中で加熱攪拌させると、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dcyce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dcyce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dcyce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

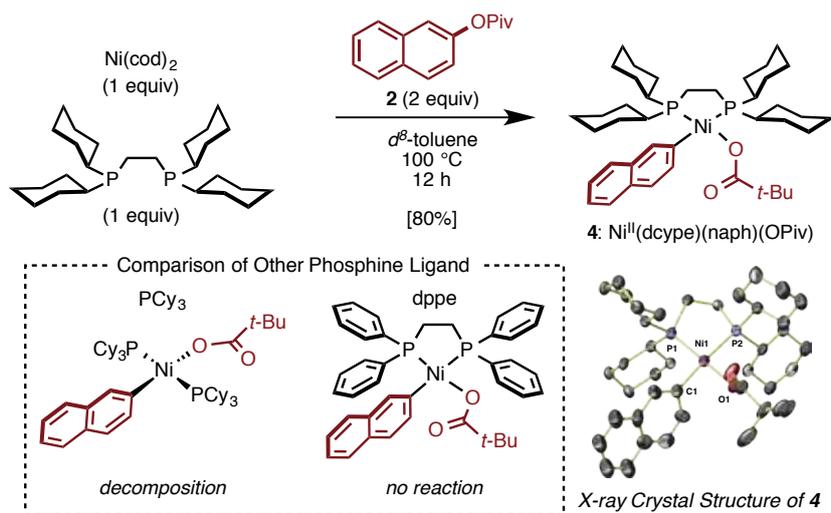


図3 酸化的付加中間体の単離と構造決定

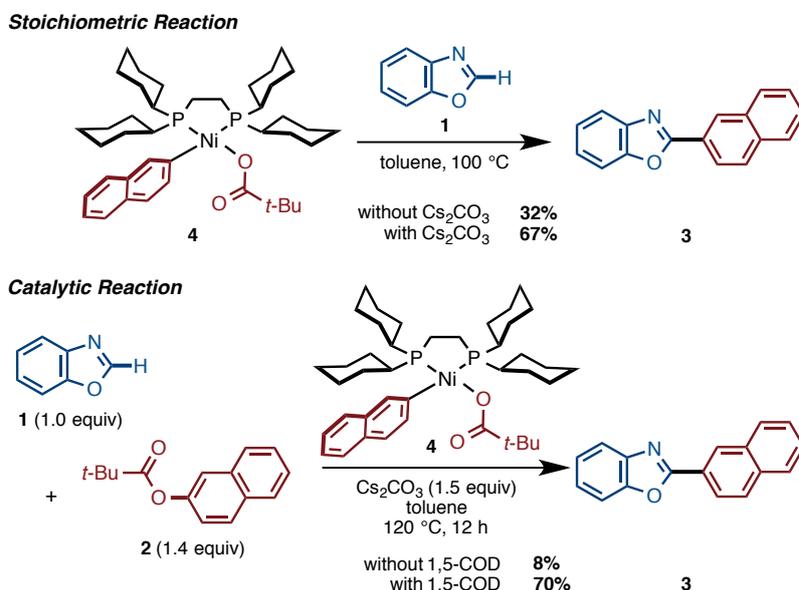


図4 オキサゾールと酸化的付加錯体との化学量論量反応と触媒反応

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、炭酸セシウムを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の効果は、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

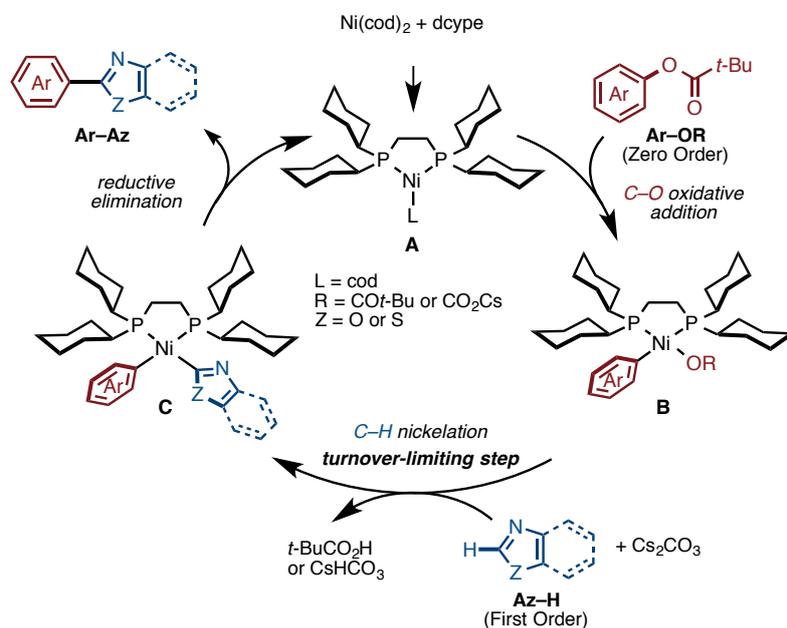


図5 反応機構

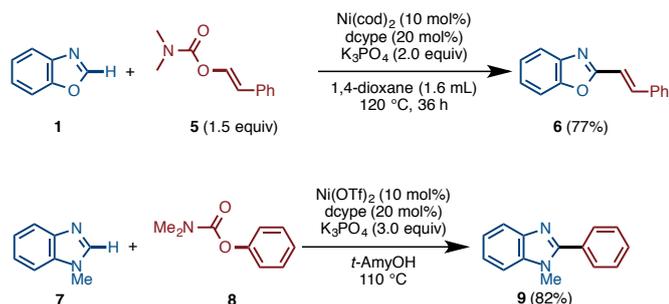


図6 エノール誘導体を用いたC-Hカップリング反応およびイミダゾール類のC-Hカップリング反応

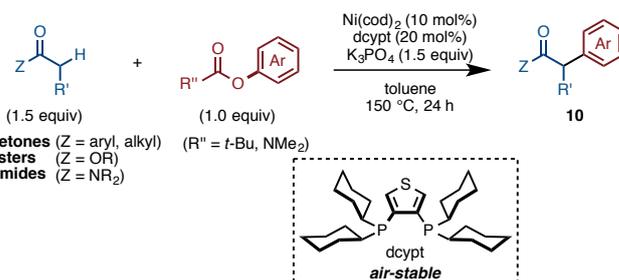


図7 フェノール誘導体を用いたカルボニル化合物のα-アリール化反応

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)。

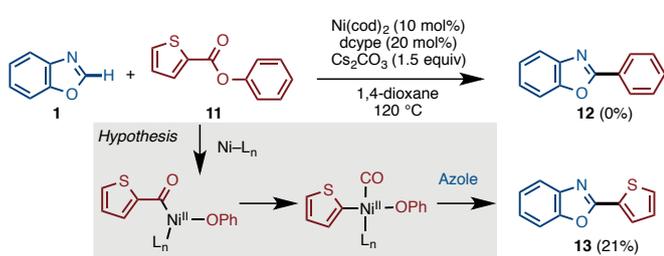


図8 脱エステル型C-Hカップリング反応の発見

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°Cから150°C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

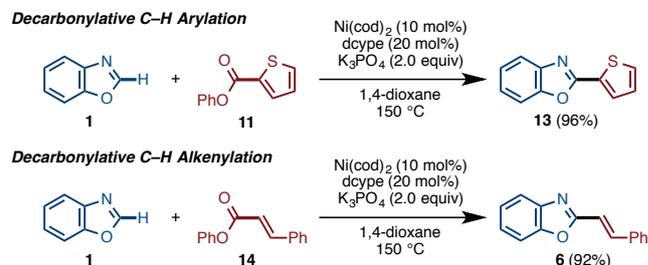


図9 脱カルボニル型C-Hアリール化反応とアルケニル化反応

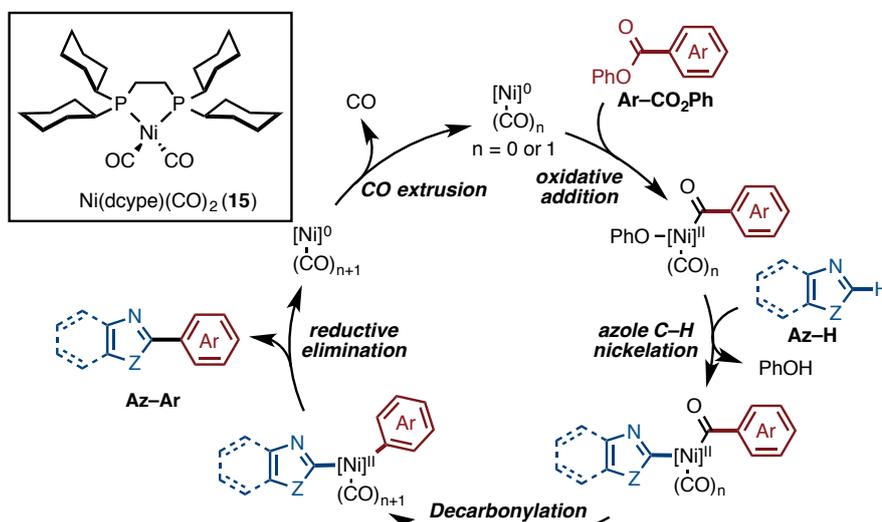


図10 想定反応機構

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、空気に不安定な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、空気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**はジ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°C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。また別の取扱い容易な条件として、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。

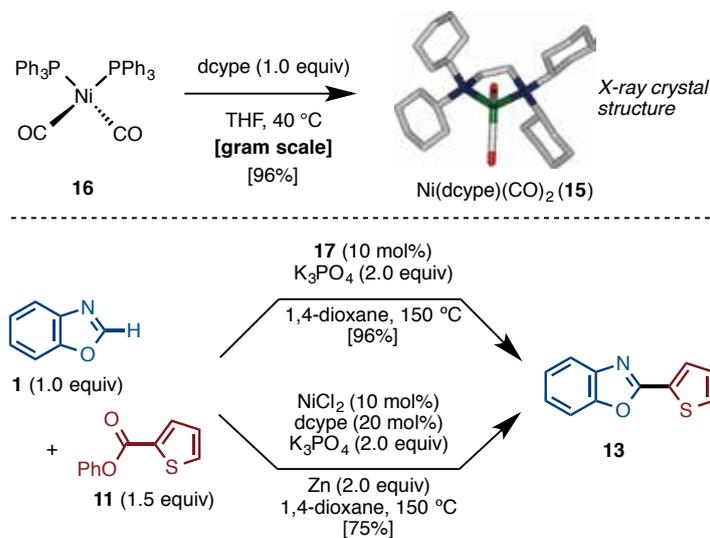


図11 空気に安定なニッケル触媒Ni(dcype)(CO)₂

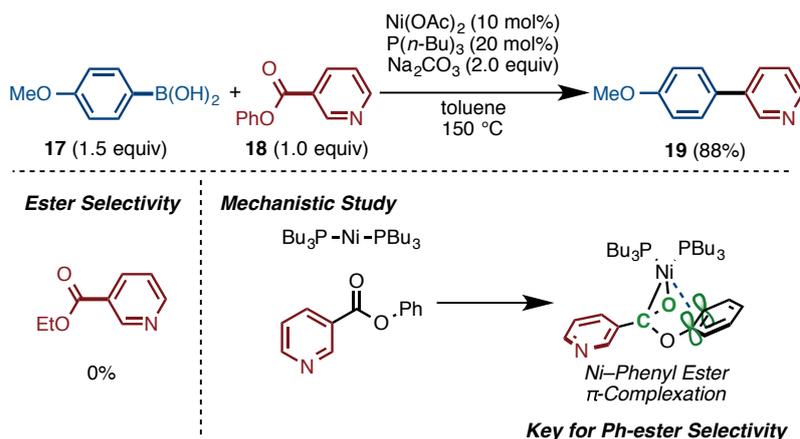


図12 脱エステル型鈴木—宮浦クロスカップリング反応

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).