

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触媒が汎用されて来たが、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

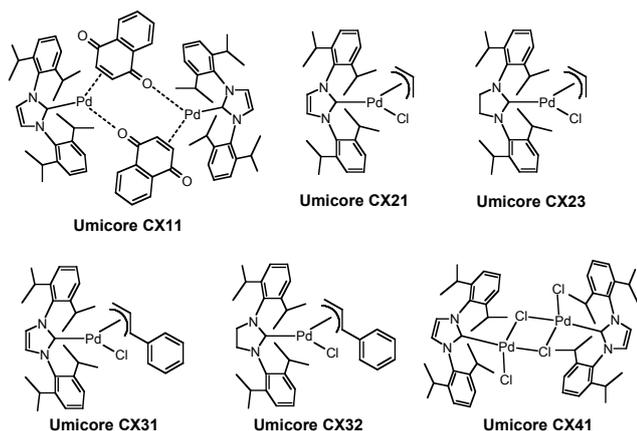


図1 工業スケールで製造しているNHC-Pd前駆体

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錯体の利点をいくつか挙げたが、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能を有し、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、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ポ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、Cs₂CO₃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

entry	Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	product	% yield
1				94
2				96
3				85
4				85

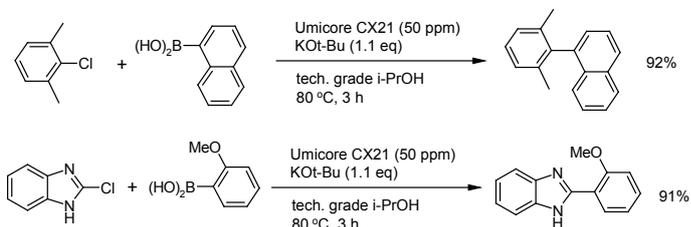


図2 極めて低い触媒量での鈴木-宮浦カップリング反応

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。

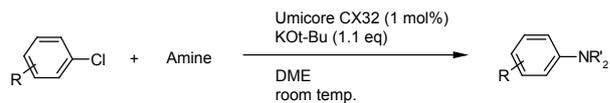
これら触媒プロセスの堅牢性を更に明確に示す例として、空气中での反応例も報告されている(図4)⁹⁾。この反応例では、酸素や水の存在下においても触媒サイクルが回り、アミノ化生成物を高収率で与えている(95%, Ar雰囲気下で97%)。実際に工業プロセスにおいて空气中でのクロスカップリングをする可能性は低いが、脱気した不活性ガス下での反応の場合にも、ある程度の溶存酸素が混入しており、その度合いはバッチ毎にある程度のバラつきがある。有機リン系Pd触媒の場合には、そのバラつきの影響を受けて反応の転嫁率や収率にバラつきが出易く、時に反応が途中で停止したり、追加の触媒を添加する必要がある。それに対して、NHC-Pd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NaO^tBu存在下、60°C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

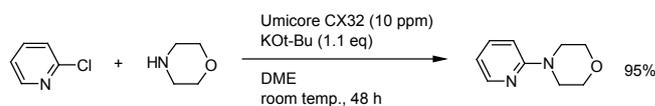


図3 極めて低い触媒量でのBuchwald-Hartwigアミノ化反応

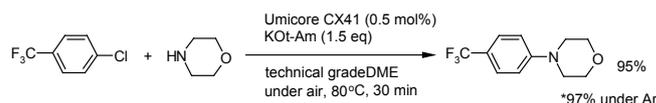
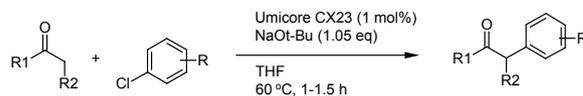


図4 空气中でのBuchwald-Hartwigアミノ化反応

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).