

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620081

研究課題名(和文) 活性化剤不要の有機ケイ素反応剤の開発

研究課題名(英文) Development of organosilicon reagents that react without recourse to activators

研究代表者

依光 英樹 (Yorimitsu, Hideki)

京都大学・理学研究科・教授

研究者番号：00372566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ルイス酸性を有するケイ素ならびにホウ素と塩化物イオンの効果的な相互作用を利用することで、1) シリルシラトランを用いた塩化アリールのシリル化、2) ジボロンを用いた塩化アリールのボリル化反応、3) ピナコールボランを用いた塩化アリールの還元反応が、塩基の添加を必要とすることなく進行することを見いだした。一方、アリールシラトランを用いた塩化アリールの檜山カップリング反応には、塩基の添加が必須であった。これらの結果は、トランスメタル化過程に関して重要な知見を与えるものであり、理想的なクロスカップリングである塩基不要の檜山あるいは鈴木-宮浦カップリング反応の確立に繋がる有意義な研究である。

研究成果の概要(英文)：Palladium-catalyzed silylation of aryl chlorides with silylsilatrane proceeds under activator-free conditions, hence displaying wide functional group compatibility to allow boryl and siloxy groups to survive. Experimental and computational studies have revealed that smooth transmetalation from silylsilatrane to arylpalladium chloride is facilitated by strong interaction between the Lewis acidic silicon and the chloride. Similarly, bis(pinacolato)diboron and pinacolatoborane underwent activator-free borylation and reduction of aryl chlorides, respectively, which again takes advantage of strong interaction between the Lewis acidic boron and the chloride. The cross-coupling reactions of arylsilatrane with aryl chlorides required tetrabutylammonium fluoride as an activator for smooth transmetalation.

研究分野：有機化学

キーワード：トランスメタル化 クロスカップリング パラジウム ケイ素 ホウ素 塩化アリール

## 1. 研究開始当初の背景

有機ケイ素化合物は一般に安定で取り扱いやすいにもかかわらず、生物活性物質や機能性有機材料の合成における強力な反応剤でもある。反応性の低い有機ケイ素反応剤を有機合成に利用するためには、ほとんどの場合フッ化物イオンあるいは塩基による有機ケイ素化合物の活性化が必要となる。フッ化物イオン共存下での檜山-畠中クロスカップリング反応はその代表例と言える。

塩基による活性化は反応の官能基許容性に問題を生じさせる。したがって、塩基フリーの中性条件下での反応の重要性は論をまたない。有機スズ化合物が高い毒性を有するにも関わらず、右田-小杉-Stille クロスカップリングが今なお根強く汎用されていることから、活性化剤フリー反応の重要性は明白である。しかしながら、有機スズ化合物の毒性と不安定性ゆえに、有機スズ化合物に代わる優れた反応剤が当然求められている。

本研究開始前に我々は、シリルシラトランを用いると、パラジウム触媒存在下活性化剤フリーで塩化アリールをシリル化できることを発見した。窒素原子が背後からケイ素に配位したかご型シラトラン骨格が反応の鍵である。また、活性化剤を必要としないため、ボリル基共存下でも反応を行える特異な化学選択性を認めている。これを踏まえ、かご型シラトラン骨格を有する有機ケイ素反応剤が、活性化剤不要、安定、低毒性、かつ十分な反応性を有する優れた反応剤になると考えた。

## 2. 研究の目的

活性化剤フリーで遷移金属触媒に有機基をトランスメタル化できる有機ケイ素反応剤を開発する。予備的知見に基づき有機シラトランに注目して研究を進める。これを用いて、クロスカップリング反応などの遷移金属触媒反応を中性条件下で進行させる。有機ケイ素反応剤の活性化が必要、という常識を覆し、中性条件下基質と触媒を混ぜるだけの理想的な反応の確立を通じて、有機合成に多大なるインパクトをもたらす。

## 3. 研究の方法

有機シラトランとハロゲン化アリールの活性化剤フリークロスカップリング反応について検討する。鍵を握るトランスメタル化過程について、実験と理論計算の両面から進める。遷移金属触媒の最適化もあわせて行う。

具体的には、以下の四つの課題について順次取り組んだ。前半の二つのケイ素反応剤の研究を行っている途上で、同様に極めて興味深い反応剤であるホウ素反応剤を用いても同様の反応が進行することを想定外に見つけたので、これについても合わせて

検討を行った。

- 1) 塩基非存在下シリルシラトランを用いるハロゲン化アリールのシリル化
- 2) アリールシラトランを用いる塩化アリールのアリール化
- 3) 塩基非存在下ジボロンを用いた塩化アリールのボリル化
- 4) 塩基非存在下ヒドロボロンを用いた塩化アリールの還元

## 4. 研究成果

## 4-1 塩基非存在下シリルシラトランを用いるハロゲン化アリールのシリル化

パラジウム触媒によるシリル化反応は、ハロゲン化アリールのパラジウム0価への酸化的付加、アリールパラジウムハライドとジシランの間でのトランスメタル化、続く還元的脱離の3つの段階に分けることができる。これまでの報告では反応剤として使いやすい安定なジシランが反応性に乏しいため、トランスメタル化の進行が困難であり、通常活性化のために強烈な反応条件または添加剤の使用が必須であることが問題点であった。そこで我々は塩基フリーでシリル化反応をすることができる安定な分子の合成を目指し、片方のシリル基にシラトラン骨格を有する非対称ジシラン、シリルシラトランを合成した。シラトラン反応剤は単純なアルコキシシランと比べてより安定かつ取り扱い容易な化合物あるにもかかわらず、シラトラン骨格はトリオルガノシリル基と比較してよりルイス酸性が高いため、パラジウム上のハライドと効率的に相互作用することでスムーズにトランスメタル化が進行する、と考えた。

まず、新しいシリルシラトラン反応剤を合成するルートを確立した。トリエタノールアミンとテトラエトキシシランを塩基性条件下反応させることでエトキシシラトランを得る。ここにシリルリチウムを作用させることで対応するシリルシラトランを合成した。反応は安価な原料を出発物質として大スケールで行うことができ、10gを超えるシリルシラトランを一挙に合成することもできた。またこのシリルシラトランは安定性が高く、空気下室温においても1年以上安定な化合物で、シリカゲルカラムによる精製も可能であった。

今回合成したシリルシラトランを用いて、シリル化反応を試みた。Pd2dba3/SPhos 触媒存在下トルエン中100℃で12時間、4-クロロアニソールにシリルシラトランを作用させたところ、対応するシリル化体を89%という高い収率で与えた。本反応ではフッ化物イオンによる活性化を必要としないため、シロキシ基を有する塩化アリールを用いてもシリル化は問題なく進行した点は注目に値する。

今回のシリル化反応におけるトランスメタル化の過程についてDFT計算を行った。その結果、臭化アリールパラジウムとシリルシ

ラトランのトランスメタル化における活性化エネルギーが 115.1 kJ/mol となり、塩化アリールパラジウムを用いた場合の活性化エネルギーと比べておよそ 16 kJ/mol ほど高いことが明らかとなった。このことは、塩素とケイ素のより強い相互作用が反応を円滑に進行させる鍵であることを示しており、活性化剤不要の有機ケイ素反応剤の開発に対して重要な知見を与えるものである。

#### 4-2 アリールシラトランを用いる塩化アリールのアリール化

4-1 の成果に基づき、塩基非存在下においてアリールシラトラン反応剤がパラジウム触媒を用いた塩化アリールの檜山カップリング反応に適用可能であると考えた。検討の結果、目的とする檜山カップリング反応の達成には、当初の想定とは異なり塩基の添加が必須であることがわかった。今後のさらなる研究が必要である。

#### 4-3 塩基非存在下ジボロンを用いた塩化アリールのボリル化

パラジウム触媒を用いたハロゲン化アリールのボリル化反応は、比較的温和な条件下でアリールボロン酸エステルを合成できるため、有用な手法であり、精力的に研究が行われている。しかしながら既存の反応系ではいずれも塩基の添加が必要不可欠であった。我々は、シラトランの研究で得た知見をもとに、高いルイス酸性を有する原子としてホウ素に着目し、ジシランにかえてジボロンを用いることで、塩基非存在下パラジウム触媒による塩化アリールのボリル化反応が進行することを見いだした。本反応は塩基を添加する必要が無いため、シロキシ基や Fmoc 基で保護されたアミノ基などの、一般に塩基に対する耐性の低い官能基を有する塩化アリールに対してもそれらを損なうことなく進行し、対応するボリル化体を良好な収率で与えた。次に本反応におけるトランスメタル化の過程について DFT 計算を行い、反応機構に関して詳細な検討を行った。その結果、臭化アリールパラジウムとジボロンのトランスメタル化における活性化エネルギーが、対応する塩化アリールパラジウムとジボロンの系より高いことが明らかになった。このことから、高いルイス酸性を有するホウ素と塩素の効率的な相互作用が反応を円滑に進行する鍵であることが結論づけられた。

#### 4-4 塩基非存在下ヒドロボランを用いた塩化アリールの還元

4-3 の結果から、我々は、ジボロンの代わりにヒドロボランを用いた場合に、ホウ素と塩素の間の相互作用によって、パラジウム上に水素が選択的に移動し、続く還元的脱離によって塩化アリールの還元反応が達成できると考えた。検討の結果、パラジ

ウム触媒を用いたピナコールボランによる塩化アリールの還元反応が、塩基非存在下において円滑に進行することを見いだした。一般に、ヒドロボランはハロゲン化アリールとの反応において還元剤でなくボリル化反応剤として広く用いられている。本研究では、ホウ素原子と塩素原子の相互作用を用いることにより、ボリル化反応から還元反応への選択性の逆転に成功した。

以上のように、ルイス酸性を有するケイ素ならびにホウ素と塩化物イオンの効果的な相互作用を利用することで、上述の反応が、多くの場合塩基の添加を必要とすることなく円滑に進行することを見いだした。一方、アリールシラトラン反応剤を用いた塩化アリールの檜山カップリング反応には、塩基の添加が必須であった。これらの結果は、未だ研究の進んでいないトランスメタル化過程に関して重要な知見を与えるものであり、理想的なクロスカップリング反応である塩基不要の檜山あるいは鈴木-宮浦カップリング反応の確立に繋がる可能性を秘めており、有意義な研究であったと言える。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

Yutaro Yamamoto, Alexandre Baralle, Anais Godefroy, Kei Murakami, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Chlorides with Arylsilatrane", *Heterocycles*, 査読有, 95 巻, 2017, 568-574  
DOI: 10.3987/COM-16-S(S)21

Yutaro Yamamoto, Keisuke Nogi, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, "Base-Free Palladium-Catalyzed Hydrodechlorination of Aryl Chlorides with Pinacol Borane", *ChemistrySelect*, 査読有, 2 巻, 2017, 1723-1727  
DOI: 10.1002/slct.201700189

Ke Gao, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, "α-Arylation of Ketimines with Aryl Sulfides at a Low Palladium Catalyst Loading", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, 55 巻, 2016, 4573-4576  
DOI: 10.1002/anie.201600248

Jing-Dong Guo, Takahiro Sasamori, Yutaro Yamamoto, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, "Computational Picture of Silyl Transfer from Silylsilatrane to Arylpalladium

Chloride”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 査読有, 89 巻, 2016, 192–194  
DOI: 10.1246/bcsj.20150343

M. Bhanuchandra, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Synthesis of Spirocyclic Diarylfluorenes by One-pot Twofold  $S_NAr$  Reactions of Diaryl Sulfones with Diarylmethanes”, *Org. Lett.* 査読有, 18 巻, 2016, 384–387  
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03384

Dhananjayan Vasu, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Base-Free Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Arylsulfonium Salts with Sodium Tetraarylbates” *Synthesis*, 査読有, 47 巻, 2015, 384–387  
DOI: 10.1055/s-0035-1560476

Shinya Otsuka, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-Catalyzed Zinc-Amide-Mediated C–H Arylation of Fluoroarenes and Heteroarenes with Aryl Sulfides” *Chem. Eur. J.*, 査読有, 21 巻, 2015, 14703–14707  
DOI: 10.1002/chem.201502101

M. Bhanuchandra, Kei Murakami, Dhananjayan Vasu, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Transition-Metal-Free Synthesis of Carbazoles and Indoles by an  $S_NAr$ -based “Aromatic Metamorphosis” of Thiaarenes” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, 54 巻, 2015, 10234–10238  
DOI: 10.1002/anie.201503671

Dhananjayan Vasu, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-Assisted “Aromatic Metamorphosis” of Dibenzothiophenes into Triphenylenes” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, 54 巻, 2015, 7162–7166  
DOI: 10.1002/anie.201501992

Ke Gao, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Sulfides with Aliphatic Amines” *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2015 巻, 2015, 2678–2682  
DOI: 10.1002/ejoc.201500226

Yutaro Yamamoto, Hiroshi Matsubara, Kei Murakami, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Activator-Free Palladium-Catalyzed Silylation of Aryl Chlorides with Silylsilatrane: Smooth Transmetalation Promoted by Acid-Base Interaction between Chlorine

and Silicon” *Chem. Asian J.*, 査読有, 10 巻, 2015, 219–224  
DOI: 10.1002/asia.201402595

〔学会発表〕(計 25 件)

大塚 慎也、依光 英樹、大須賀篤弘、1,3-ジチオール-2-チオンの脱プロトン化-亜鉛化による置換基導入法、日本化学会第 96 春季年会、2016/03/24–2016/03/27、同志社大学京田辺キャンパス (京都)

Ke Gao, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-Catalyzed Arylation of Alkylamines or Ketimines with Aryl Sulfides” 日本化学会第 96 春季年会、2016/03/24–2016/03/27、同志社大学京田辺キャンパス (京都)

山元裕太郎、依光 英樹、大須賀篤弘、塩基非存在下パラジウム触媒によるピナコールボランを用いた塩化アリールの還元反応、日本化学会第 96 春季年会、2016/03/24–2016/03/27、同志社大学京田辺キャンパス (京都)

倉田 悠都、大塚 慎也、福井 識人、依光 英樹、大須賀篤弘、ジベンゾフランからトリフェニレンへの芳香環リフォーム、日本化学会第 96 春季年会、2016/03/24–2016/03/27、同志社大学京田辺キャンパス (京都)

Ke Gao, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Sulfides with Aliphatic Amines”, The 13<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015/11/09–2015/11/13, 京都リーガロイヤルホテル (京都)

Shinya Otsuka, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-catalyzed C–H Arylation of Polyfluoroarenes and Heteroarenes with Aryl Sulfides”, The 13<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015/11/09–2015/11/13, 京都リーガロイヤルホテル (京都)

Yutaro Yamamoto, Hiroshi Matsubara, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “base-Free Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides”, The 13<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015/11/09–2015/11/13, 京都リーガロイヤルホテル (京都)

Yuto Kurata, Shinya Otsuka, Norihito Fukui, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Nickel-Catalyzed Ring-Opening Arylation of Dibenzofurans Followed by Intramolecular C–H Arylation: Aromatic Metamorphosis from Dibenzofurans to Triphenylenes”, The 13<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015/11/09–2015/11/13, 京都リーガロイヤルホテル(京都)

Shinya Otsuka, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-catalyzed Direct Arylation of Arenes with Aryl Sulfides”, The 10<sup>th</sup> Organoelement Chemistry Seminar, 2015/06/08, 京都大学宇治キャンパス(京都)

Yutaro Yamamoto, Hiroshi Matsubara, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Base-Free Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides”, The 10<sup>th</sup> Organoelement Chemistry Seminar, 2015/06/08, 京都大学宇治キャンパス(京都)

Yuto Kurata, Shinya Otsuka, Norihito Fukui, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Nickel-Catalyzed Ring-Opening Arylation of Dibenzofurans”, The 10<sup>th</sup> Organoelement Chemistry Seminar, 2015/06/08, 京都大学宇治キャンパス(京都)

Hideki Yorimitsu, “A Journey from Discovery of New Pummerer Chemistry to Catalytic C–S Bond Cleavage”, The 10<sup>th</sup> Organoelement Chemistry Seminar, 2015/06/08, 京都大学宇治キャンパス(京都)

Shinya Otsuka, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Palladium-catalyzed Direct Arylation of Arenes Using Aryl Sulfides”, OMCOS 18, 2015/06/28–2015/07/02, Sitges (スペイン)

大塚 慎也、依光 英樹、大須賀篤弘、パラジウム触媒によるアリールスルフィドを用いたポリフルオロアレンおよび複素芳香環の直接アリール化、第 62 回有機金属化学討論会、2015/09/07–2016/09/09、関西大学(大阪)

倉田 悠都、大塚 慎也、福井 識人、依光 英樹、大須賀篤弘、Nickel-Catalyzed

Ring-Opening Arylation of Dibenzofurans Followed by Intramolecular C–H Arylation: Aromatic Metamorphosis of Dibenzofurans to Triphenylenes、第 62 回有機金属化学討論会、2015/09/07–2016/09/09、関西大学(大阪)

大塚 慎也、依光 英樹、大須賀篤弘、パラジウム触媒によるアリールスルフィドを用いたポリフルオロアレンおよび複素芳香環の直接アリール化、第 42 回有機典型元素化学討論会、2015/12/03–2016/12/05、名古屋大学(名古屋)

山元裕太郎、依光 英樹、大須賀篤弘、塩基非存在下パラジウム触媒を用いた塩化アリールのポリル化反応、第 42 回有機典型元素化学討論会、2015/12/03–2016/12/05、名古屋大学(名古屋)

Hideki Yorimitsu, “A Journey from Discovery of New Extended Pummerer Chemistry to Catalytic C–S Bond Cleavage”, Symposium on New Organosulfur Chemistry, Pacificchem 2015, 2015/12/15–2015/12/20, ホノルル(米国)

Hideki Yorimitsu, “A Journey from Discovery of New Extended Pummerer Chemistry to Catalytic C–S Bond Cleavage”, 5<sup>th</sup> UK-Japan Conference on Asymmetric Catalysis, 2015/03/14–2015/03/15, Manchester(英国)

依光 英樹、芳香環リフォーム、第 4 回元素化学懇談会、2015/05/16、高知県民文化ホール(高知)

21 山元裕太郎、松原浩、依光 英樹、大須賀篤弘、塩基非存在下パラジウム触媒を用いた塩化アリールのポリル化反応、日本化学会第 95 春季年会、2015/03/25–2015/03/29、日本大学船橋キャンパス(千葉)

22 山元裕太郎、依光 英樹、大須賀篤弘、塩基非存在下パラジウム触媒を用いた塩化アリールのポリル化反応、第 61 回有機金属化学討論会、2014/09/23–2014/09/25、九州大学(福岡)

23 Yutaro Yamamoto, Hiroshi Matsubara, Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka, “Base-Free Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides”, 9<sup>th</sup>

International Symposium on  
Integrated Synthesis,  
2014/11/14–2014/11/15, 淡路島 (兵庫)

24 Yutaro Yamamoto, Hiroshi Matsubara,  
Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka,  
“Base-Free Palladium-Catalyzed  
Borylation of Aryl Chlorides”,  
Conference on C–C Bond Cleavage,  
2014/10/24–2014/10/26, 京都大学桂キ  
ャンパス (京都)

25 Yutaro Yamamoto, Hiroshi Matsubara,  
Hideki Yorimitsu, and Atsuhiko Osuka,  
“Base-Free Palladium-Catalyzed  
Silylation of Aryl Chlorides with  
Silylsilatrane”, 41<sup>st</sup> International  
Conference on Coordination Chemistry,  
2014/07/21–2014/07/25, シンガポール

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ:

<http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/orgchem/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

依光 英樹 (YORIMITSU, Hideki)  
京都大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号: 00372566

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし

### (4) 研究協力者

山元 裕太郎 (YAMAMOTO, Yutaro)  
京都大学・大学院理学研究科・大学院生  
大塚 慎也 (OTSUKA, Shinya)  
京都大学・大学院理学研究科・大学院生  
野木 馨介 (NOGI, Keisuke)  
京都大学・大学院理学研究科・助教  
大須賀 篤弘 (OSUKA, Atsuhiko)  
京都大学・大学院理学研究科・教授  
松原 浩 (MATSUBARA, Hiroshi)  
大阪府立大学・大学院理学研究科・教授