

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21750100

研究課題名（和文） アニソール類を用いる触媒的クロスカップリング反応の開発

研究課題名（英文） The development of catalytic cross-couplings using anisole derivatives

研究代表者

鷹巣 守 (TOBISU MAMORU)

大阪大学・工学研究科・特任講師（常勤）

研究者番号：60403143

研究成果の概要（和文）：

通常ハロゲン化アリールを用いるクロスカップリング反応において、アニソールなどの不活性なフェノール誘導体が利用可能であることを明らかにした。ニッケル触媒及び嵩高く、電子供与性の大きな配位子を用いることが鍵である。具体的な反応としては、ボロン酸を用いる鈴木-宮浦型カップリング、アミンによるアミノ化、ヒドロシランによる還元的切断反応が、不活性な炭素-酸素結合の切断をともなって進行することを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Inert phenol derivatives, such as anisole, can be employed as an aryl halide surrogate. The key to success is the combined use of a nickel catalyst and bulky and electron-rich ligands. The Suzuki-Miyaura type reaction using organoboron reagents, amination using secondary amines, and reductive cleavage using hydrosilane have been developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：均一系触媒・遷移金属錯体・不活性結合切断

## 1. 研究開始当初の背景

錯体触媒によるクロスカップリング反応は現在の有機合成において欠くことのできない炭素-炭素結合形成法である。中でも、有機ホウ素試薬を用いる鈴木-宮浦反応は、官能基許容性、安全性、原料の安定性や入手容易性などの多くの利点を持つため汎用されている。この反応の重要性ゆえ、高活性触媒の開発や不斉反応への展開など様々な研究が世界中で活発に行われ、ここ十数年で目覚

しい進歩を遂げた。しかしながらそのような膨大な量の研究にもかかわらず、この鈴木-宮浦反応における有機ホウ素試薬のカップリングパートナーは、基本的にはハロゲン化物またはスルホン酸エステルに限定されていた。そのような状況のもと、われわれは、従来不活性とされてきたアニソール誘導体が鈴木-宮浦型の反応におけるカップリングパートナーとして利用できることを初めて見出した (M. Tobisu, N. Chatani, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4866. 下

式)。本反応は、1) 不活性な炭素-酸素結合の触媒的な切断反応、2) 高い官能基許容性という優れた特徴を持つ。さらに、本反応は、ハロゲンフリーなクロスカップリングであり、原料のアニソール誘導体は一般によく用いられるブロミドやトリフラートよりも安価で安定であることから、実用的な観点からも有用な要素を備えている。その反面、切断可能なメトキシ基はナフタレンなどの縮環あるいは、電子吸引基を持つ芳香環に結合したものに限られるということが、それまでの検討により明らかとなっていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記の炭素-酸素結合切断反応の合成反応としての完成度を高めると同時に、鈴木-宮浦型の反応以外の反応へと展開することで、この手法の一般性を証明することを目的とした。研究期間内で達成を目指した具体的目標は以下のとおりである。

(1) 単環アニソール誘導体での鈴木-宮浦カップリングの達成

前述のように、われわれの見出した炭素-酸素結合の切断をともなう鈴木-宮浦カップリングは適用できるアニソール誘導体の範囲に深刻な限界がある。真に有用な反応へと昇華させるために、単環のアニソール誘導体へ適用可能な系の開発を目指した。

(2) メトキシ基の特性を利用したオリゴアレーン類の合成

われわれの反応の有用性を試すために、従来法では困難な化合物の合成に取り組んだ。通常ハロゲン化物を用いる触媒的なクロスカップリング条件下ではベンゼン環上のメトキシ基は損なわれることはないので、従来法と我々の反応を組み合わせることで、逐次的なオリゴアレーン合成へと展開できると考えた。

(3) 炭素-酸素結合切断反応を鍵とする他の結合形成反応の実現

鈴木-宮浦反応以外にも、アミノ化、カルボニル化合物の $\alpha$ -アリール化、アルキニル化(菌頭カップリング)など多様な重要反応が、ハロゲン化アリールの酸化付加を起点として進行することが既に知られている。われわれの見出した反応は、炭素-酸素結合の酸化付加から始まる触媒サイクルを想定している。このため、原理的にはハロゲン化アリールを用いるすべての触媒反応に展開できる可能性があると考えている。本研究期間中に、この炭素-酸素結合切断反応を利用した結合形成反応をより多く開発することを目指した。

## 3. 研究の方法

上述の項目(1)に関して：われわれの見出したアニソール誘導体を用いた鈴木-宮浦型のクロスカップリング反応では、最初の炭素-酸素結合のニッケルへの酸化付加が律速段階であることがわかっている。従って、単環アニソール誘導体で反応が進行しないのは、酸化付加が進行しないことが原因である。そこで、酸化付加を促進する方策として、配向基の利用を検討した。

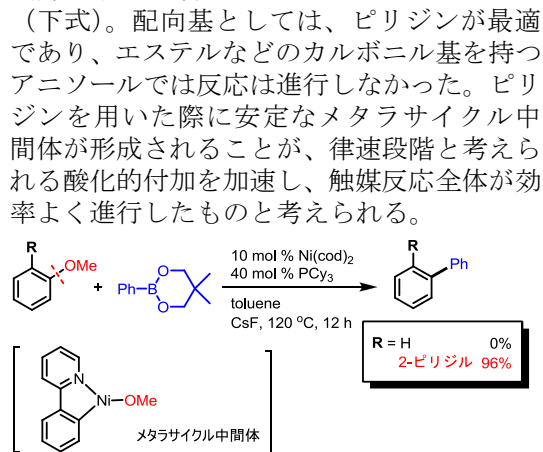
上述の項目(2)に関して：ハロゲン化物とメトキシ基を持つナフタレン環の連続的なクロスカップリング反応を検討した。

上述の項目(3)に関して：アミンを用いるアミノ化反応及びヒドロシランを用いる還元C-O切断反応について検討した。

## 4. 研究成果

(1) 単環アニソール誘導体での鈴木-宮浦反応

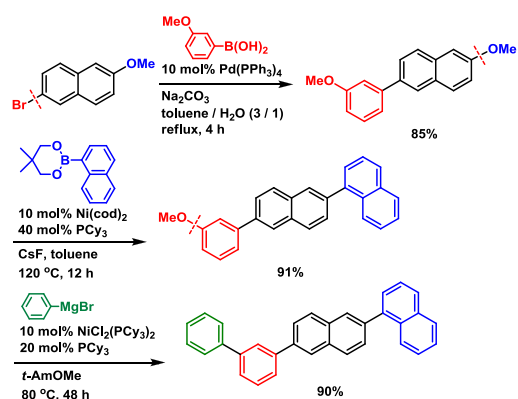
上述したように、ニッケル触媒系を用いたメトキシ基の切断をともなう鈴木-宮浦型のクロスカップリングはナフタレンなどの多環系の化合物の場合には効率よく進行するものの、単純なアニソールでは対応する生成物はほとんど得られなかった。そこで、不活性な炭素-酸素結合の酸化付加を促進する目的で、メトキシ基のオルト位に配位性官能基を持つ基質を検討した。その結果、2-ピリジル基をオルト位に持つアニソールを用いた場合、対応するカップリング生成物が良好な収率で得られることを明らかにした(下式)。配向基としては、ピリジンが最適であり、エステルなどのカルボニル基を持つアニソールでは反応は進行しなかった。ピリジンを用いた際に安定なメタラサイクル中間体が形成されることが、律速段階と考えられる酸化付加を加速し、触媒反応全体が効率よく進行したものと考えられる。



(2) メトキシ基の特性を利用したオリゴアレーン類の合成

従来のハロゲン化物を用いるクロスカップリングとアニソールのクロスカップリングを組み合わせると組み合わせることにより、オリゴアレーンを合成することに成功した。すなわち、ブロモ基とメトキシ基を持つナフタレンに対し、通常のパラジウム触媒を

用いる条件下でアリール化すると、ブロモ基が選択的にアリール化され、メトキシ基は損なわれない。続いて、われわれの開発した、ニッケル触媒系を用いる鈴木-宮浦反応を行うと、2つあるメトキシ基のうち、より反応性の高いナフタレン環上のメトキシ基が選択的にアリール化される。最後に、最も反応性の低いメトキシ基は Grignard 試薬とのクロスカップリングによりアリール化でき、テトラアリール化合物が良好な収率で得られた。通常、この種のオリゴアレーンをクロスカップリングにより合成する場合、モノマー中に反応点が複数存在するため、選択的にクロスカップリングさせるためには、保護・脱保護あるいは官能基変換の過程を経る必要がある。これに対し、本手法では、そういった煩雑な過程を経ることなく、連続的にクロスカップリングを行うことが可能である。



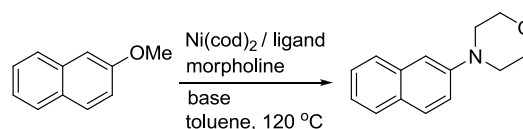
(3) 炭素-酸素結合切断反応を鍵とする他の結合形成反応

#### ① アミノ化反応

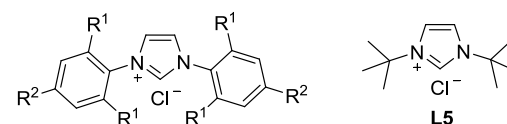
ニッケル触媒系を用いるメトキシ基切断反応において、求核剤としてアミンを用いたアミノ化反応を検討した。まず、反応条件を種々検討した（下テーブル）。塩基として NaOtBu を、配位子として IPr (**L3**) を用いた場合に、目的としたアミノ化反応が進行することを見出した。ニッケル触媒を添加しない場合、全く反応は進行しないので、単なる芳香族求核置換反応によりアミノ化体が生成しているわけではなく、炭素-酸素結合の酸化的付加を経て進行していると考えられる。

アミンとしては、様々な2級アミンを用いることが可能である。特に立体障害の小さい環状アミンが良好な結果を与えた。一方、アニリンの誘導体や1級アミンでは反応は進行しない。アリールメチルエーテルに関しては、鈴木-宮浦型の反応と同様、ナフタレンやキノリンといった多環性の基質が高い反応性を示した。一方、興味深いことにパラ位にフェニル基やトリフルオロメチル基のような電子求引基を持つアニソール誘導体は、中程度の収率でアミノ化体を与えた。さ

らに、メトキシピリジンは高い反応性を示し、アミノ化体を良好な収率で与えた。これらの単環性の基質は、鈴木-宮浦型のクロスカップリング反応では全く反応が進行しなかった基質であり、用いる求核剤により基質の適用範囲が大きく異なることがわかった。このことは、反応機構上の重要な知見であると考えている。



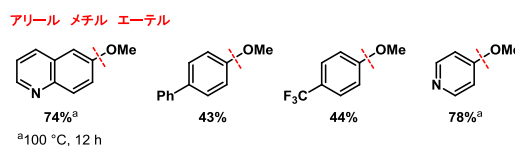
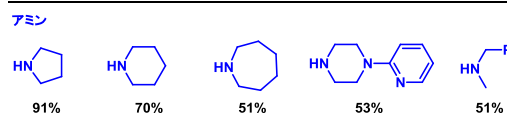
Entry	Ligand	Base	Time/h	Yield/% <sup>b</sup>
1	PCy <sub>3</sub>	BuLi	12	complex
2	PCy <sub>3</sub>	KO <sup>t</sup> Bu	12	0
3	PCy <sub>3</sub>	NaO <sup>t</sup> Bu	12	24
4	PCy <sub>3</sub>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	31
5	<b>L1</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	13
6	<b>L2</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	37
7	<b>L3</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	56
8	<b>L4</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	0
9	<b>L5</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	22
10 <sup>c</sup>	<b>L3</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	48	89



**L1:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me    **L3:** R<sup>1</sup> = <sup>i</sup>Pr, R<sup>2</sup> = H

**L2:** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H    **L4:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = <sup>t</sup>Bu

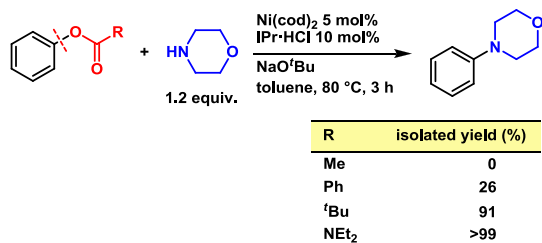
<sup>a</sup>Reaction conditions: 2-methoxynaphthalene (0.5 mmol), morpholine (1.0 mmol), Ni(cod)<sub>2</sub> (0.05 mmol), ligand (0.10 mmol), base (1.5 mmol), toluene (1.5 mL) at 120 °C in a sealed tube. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Morpholine (2.5 mmol), Ni(cod)<sub>2</sub> (0.1 mmol), **L3** (0.2 mmol), and NaO<sup>t</sup>Bu (3.0 mmol) were used.



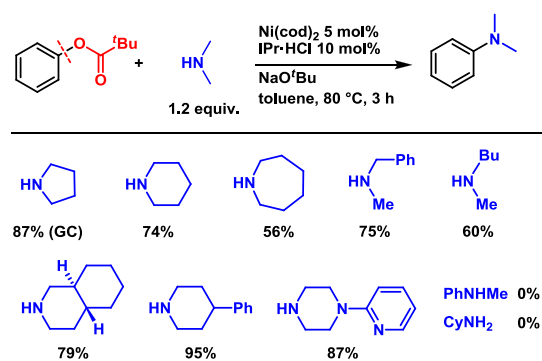
<sup>a</sup>100 °C, 12 h

次に、アニソールと同様、通常のパラジウム触媒条件では不活性なアシル化フェノールの炭素-酸素結合の活性化をともなったアミノ化反応を検討した。アシル基条の置換基が、結果に大きく影響を与えることがわかった。アセチル基やベンゾイル基では、アシル炭素-酸素結合のアミノリシスが進行す

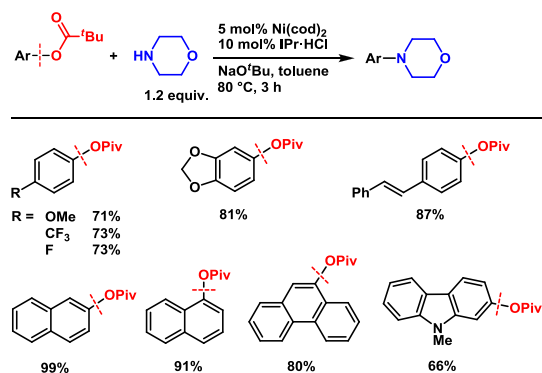
るのとどまった。一方、ピバロイル基やカルバメートを用いた場合、目的としたアミノ体が効率よく得られることを見出した（下テーブル）。さらに、メトキシ基の切断の場合に比べて、はるかに穏和な条件で反応が進行した。



アミンとしては、種々の2級アミンが適用可能であり、単環のフェニルピバレートとの反応で対応するアミノ化生成物を良好な収率で与えた。メトキシ基の場合と同様、アニリン誘導体や1級アミンでは反応は進行しなかった（下図）。

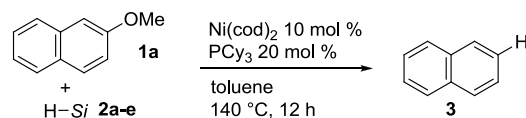


基質に関しては、ピバレートとすることでメトキシ基よりも基質の適用範囲が大きく広がった。単環のフェニルピバレートでも、電子豊富、電子不足いずれの場合も、反応は問題なく進行した。多環性の誘導体やヘテロ環の基質も適用可能である（下図）。



## ②還元反応

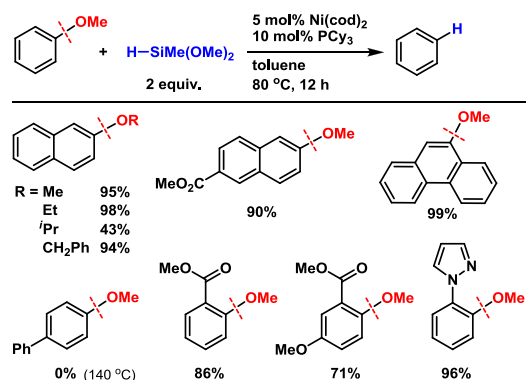
ニッケル触媒によるメトキシ基切断反応において、求核剤としてヒドロシランを用いることでメトキシ基の還元的切断が進行することがわかった。ヒドロシランを種々検討した結果、HSiMe(OMe)<sub>2</sub>を用いたときに、最も良い結果が得られることがわかった（下テーブル）。



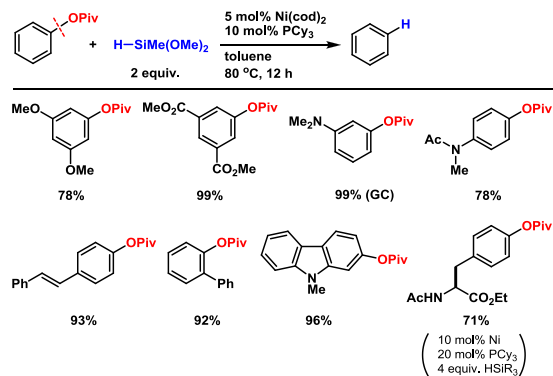
Entry	H-Si	Yield (%) <sup>b</sup>
1	HSiEt <sub>3</sub> ( <b>2a</b> )	67 (49) <sup>c</sup>
2	HSiMe <sub>2</sub> tBu ( <b>2b</b> )	12
3	HSiMe <sub>2</sub> Ph ( <b>2c</b> )	46
4	HSi(OEt) <sub>3</sub> ( <b>2d</b> )	91 (3) <sup>c</sup>
5	HSiMe(OMe) <sub>2</sub> ( <b>2e</b> )	96 (95) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reaction conditions: **1a** (0.50 mmol), hydrosilane (1.0 mmol), Ni(cod)<sub>2</sub> (0.050 mmol), PCy<sub>3</sub> (0.10 mmol), and toluene (1.5 mL) in a screw-capped vial under N<sub>2</sub> at 140 °C for 12 h unless otherwise noted. <sup>b</sup> GC yields based on **1a**. <sup>c</sup> Run using 5 mol% of Ni(cod)<sub>2</sub> and 10 mol% PCy<sub>3</sub> at 80 °C.

脱離基としては、メトキシ基以外にも、エトキシ基も切断され、高いイソプロポキシ基でも中程度で反応は進行した。さらに、ベンジロキシ基を用いた場合でも、通常で切断しやすいベンジル位ではなく、芳香環と酸素原子の間で結合切断が起こった。通常還元されやすいエステル基などがあったとしても、メトキシ基が選択的に還元される。単純なアニソールでは全く反応は進行しないが、オルト位に配向基がある場合、反応は大きく加速された。配向基としては、エステル基やピリジンなどのN-ヘテロ環が適用可能である。このキレーション効果を利用することにより、複数のメトキシ基のうち配向基のオルト位にあるものだけを位置選択的に除去することができる。



メトキシ基以外にもピバロキシ基も本条件下、触媒的に除去することができる。この場合、種々のフェニルピバレート誘導体で良好に反応は進行する。



メトキシ基やピバロキシ基は、芳香環のC-H結合の官能基化反応において、配向基として作用することが知られているが、本反応と組み合わせることにより、除去可能な配向基としての利用が可能となる。

#### 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 3 件)

( 1 ) Mamoru Tobisu, Ken Yamakawa, Toshiaki Shimasaki, and Naoto Chatani  
Nickel-Catalyzed Reductive Cleavage of Aryl- Oxygen Bonds in Alkoxy- and Pivaloxyarenes Using Hydrosilane as a Mild

#### Reducing Agent

*Chemical Communications*

査読有り

47 巻、2011 年、2946-2948.

( 2 ) Toshiaki Shimasaki, Mamoru Tobisu, and Naoto Chatani

Nickel-Catalyzed Amination of Aryl Pivalates via the Cleavage of Aryl-Oxygen Bonds

*Angewandte Chemie, International Edition in English*

査読有り

49 巻、2010 年、2929-2932.

( 3 ) Mamoru Tobisu, Toshiaki Shimasaki and Naoto Chatani

Ni<sup>0</sup>-catalyzed Direct Amination of Anisoles

Involving the Cleavage of Carbon-Oxygen Bonds  
*Chemistry Letters*

査読有り

38 巻、2009 年、710-711.

[学会発表] (計 0 件)

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

鷹巢 守 (TOBISU MAMORU)

大阪大学・工学研究科・特任講師 (常勤)

研究者番号 : 60403143