

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22750040

研究課題名（和文）

ニッケル触媒を用いる環境調和型新規ビアリールカップリング法の開発

研究課題名（英文）

Development of Environmentally Benign Biaryl Couplings Based on Nickel Catalysts

研究代表者

平野 康次 (HIRANO KOJI)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：70532696

研究成果の概要（和文）：ニッケル触媒を用いたアリールシラン及びアリールホウ酸によるヘテロ芳香族化合物の炭素-水素結合切断を伴った酸化的直接アリール化を達成した。これにより、ハロゲンフリーのビアリール構築を実現した。また、関連するアルキニル化やアルキル化、そしてアリール化も検討し、ヘテロ芳香族化合物の新たな触媒的変換反応を見出した。さらには銅塩単独での、二つの基質の炭素-水素結合切断を伴う脱水素型ビアリールカップリングも見出すことができた。

研究成果の概要（英文）：We have developed nickel-catalyzed oxidative direct biaryl couplings of heteroarenes with arylsilanes and arylboronic acids via C-H bond cleavage. The above catalysis enables the halogen-free construction of biaryl structures. Relevant new transformations of heteroarenes such as direct alkynylation, allylation, and alkylation were also achieved. Moreover, we succeeded in the copper-mediated dehydrogenative cross-biaryl couplings via two-fold C-H cleavage.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機合成化学・有機金属化学・ニッケル・銅・ホウ素・ケイ素・アリール化・炭素-水素結合直接変換

1. 研究開始当初の背景

π 共役系の代表的存在であるビアリール、とりわけヘテロ元素を含むヘテロアリール-アリール結合は、様々な生理活性物質や医薬品、有機機能性材料等の部分構造に頻繁に見受けられる極めて重要な骨格の一つであ

る。そのため、これらを効率よく構築する反応の開発が多く有機合成化学者の研究対象となり、古くから研究がおこなわれていた。現在では対応するハロゲン化アリールとアリール金属試薬を遷移金属触媒存在下で選択的に結合させる反応、すなわちクロスカップリング反応が最も汎用性に富む、優れた結

合形成法として広く認識されている。しかしながら、出発原料となるハロゲン化アリールとアリール金属試薬は対応するアレーンのハロゲン化、およびメタル化によって合成されており、これらの前段階の活性化を含めると三工程を必要とする分子変換となる。これを解決し得る新手法として、アレーンの炭素—水素結合の触媒的 direct アリール化反応が大きな注目を集め、国内外を問わず活発に研究が行われている。ハロゲン化アリールを用いたアレーンの direct アリール化に関しては電子豊富なヘテロ芳香族化合物をはじめ電子不足ヘテロ芳香族化合物、配向基を有するアレーン、さらには単純なベンゼンに至るまでその基質適用範囲が広げられ、大きな進歩を遂げている。一方、有機ホウ素試薬等の有機金属試薬による炭素—水素結合の酸化 direct アリール化は上記のハロゲン化アリールを用いる direct アリール化反応を補填しうる、極めて重要な反応である。さらに、ハロゲン化アリールを用いる必要がないため、ハロゲンフリーのプロセスが実現できるという環境的な側面からも非常に有望である。しかし、本研究開始段階では、この形式の触媒反応の開発はハロゲン化アリールを利用する direct アリール化反応と比べて著しく遅れていた。

2. 研究の目的

申請者は、従来炭素—水素結合の direct 変換にあまり用いられてこなかったニッケル塩に着目し、これを触媒としたハロゲン化アリールもしくはアルキニルによるアゾール類の direct アリール化およびアルキニル化反応を開発していた。この検討過程において、ハロゲン化アリールに代えてアリールボロン酸をアリール化剤として用いても、目的とするアリール化体が得られるということを偶然にも見いだした。さらに興味深いことに、本反応は酸素を単独の酸化剤として用いても、触媒的に進行することを予備的に認めていた。そこで、これらの知見をもとに、本研究ではニッケル触媒を用いたアリール金属試薬もしくはその等価体を用いたヘテロアレーン類の酸化 direct アリール化反応を利用したビアリールの高選択的合形成法を開発を行うこととした。

3. 研究の方法

上述の研究目的を達成するため、以下の三つの方法を設定した。

(1) ニッケル触媒を用いたアゾール類とアリールケイ素試薬との酸化 direct クロスカップリング反応の開発

(2) ニッケル触媒を用いたアゾール類とアリールホウ素試薬との酸化 direct クロスカップリング反応の開発

(3) ニッケル触媒を用いたアゾール類と芳香族カルボン酸類との脱炭酸を伴う酸化 direct クロスカップリング反応の開発

4. 研究成果

(1) ニッケル触媒を用いたアゾール類とアリールケイ素試薬との酸化 direct クロスカップリング反応の開発

初めに設定した研究方法に基づき、検討を行ったところ、触媒として $\text{NiBr}_2 \cdot \text{diglyme}$ 、配位子として 2,2'-ビピリジン、添加剤としてフッ化銅(II)とフッ化セシウムを組み合わせると、アゾール類のアリールシランによる酸化 direct アリール化が進行する事を見出した。アリールシランとしてはトリアルコキシシランが有効であり、単純なフェニル基をはじめ電子供与性ならびに電子求引性基を有するアリール基やチオフェンのようなヘテロアリール基をアゾール骨格へ直接的に導入することに成功した。また、予備的ではあるが、アルケニルシランの利用も可能であることを示した。

一方、アゾール類としてはオキサゾール、チアゾール、イミダゾール、そしてオキサジアゾールといった各種のヘテロ芳香族化合物が本反応に適用可能であった。

さらに、触媒反応の中間体と考えられる有機ニッケル錯体を合成し、その反応性を調べる事で反応機構に関する知見を得ることに成功した。また、この触媒系ではフッ化銅がニッケル塩に対する酸化剤として機能することに加えて、他の素過程をも促進する重要な役目を果たしている事を明らかとした。

(2) ニッケル触媒を用いたアゾール類とアリールホウ素試薬との酸化 direct クロスカップリング反応の開発

上述した 4.(1)の成功を受け、次にアリールホウ素試薬の利用を試みた。本反応系においても同様のニッケル(II)/ジアミン型触媒が有効であることがわかった。さらに、アリールケイ素試薬を用いる場合酸化剤として必須であった二価の銅塩を必要とせず、空気中の分子状酸素を単独の酸化剤として利用可能であることを明らかにした。従って、酸化剤由来の廃棄物が水のみになるという、極めて環境調和性に優れた反応系を見出すことができたと言える。この特徴は実験操作の簡便化にもつながり、全ての操作を大気雰囲気下で実施できる。さらにラージスケールへの展

開も容易に行うことができた。加えて、イリジウム触媒を用いた芳香環の炭素-水素結合直接ホウ素化との連結も可能である。中間の生成物を一切精製せず、ワンポットで連続的にニッケル触媒と基質であるヘテロアレーンを用いるだけで、つづく直接アリール化を行うことができた。これにより、形式的ではあるが、両基質の炭素-水素結合切断を伴う脱水素型の直接ビアリールカップリングを達成した。

一方で、4.(1)と同様に想定中間体である有機ニッケル錯体の反応性を調査した。その結果、カップリングパートナーをアリールケイ素試薬からアリールホウ素試薬に代えることで反応経路が変化するという反応機構に関する興味深い知見も得ることができた。

(3) 銅塩を用いた両基質の炭素-水素結合切断を伴う脱水素型ビアリールカップリングの開発

当初予定していた研究方法 3. (3)については予期したような結果は得られなかった。しかし、その途中で偶然にもそれを大きく上回る興味深い結果を得た。すなわち、銅塩単独での両基質の炭素-水素結合切断を伴う脱水素型ビアリールカップリングの開発である。この形式の反応には触媒としてパラジウム錯体、酸化剤として化学両論量の銅塩もしくは銀塩が必須とされていた当時の常識を覆した。基質としては当初は配向性の2-アリールピリジン類とアゾール類の組み合わせしか用いることができなかったが、検討を進めた結果、適切な配向基を有するインドール及びピロールが利用可能になることがわかった。さらにこの場合、酸化剤として空気中の分子状酸素を用いることで、銅塩を触媒化することに成功した。これは銅を触媒とする分子間脱水素型クロスビアリールカップリングの世界で初めての成功例である。

さらに、この知見を基にしてカップリングパートナーとしてオルト-アルキニルフェノールやオルト-アルキニルアニリンを用いれば、芳香環化を伴う形式的脱水素ビアリールカップリングが進行し、 π 共役系が一挙に拡張されたベンゾフランやインドールを合成することに成功した。

(4) 第一遷移元素を用いたアゾール類の直接アルキニル化、アルキル化及びアリル化反応の開発

上記の4. (1)~(3)の検討を行う中で、アリール化に加えて関連するアルキニル化、アルキル化及びアリル化も見出すことができた。

① ニッケル及び銅触媒による酸化的直接ア

ルキニル化

アゾール類に対し、ニッケル触媒存在下、末端アルキンを作用させると、両基質の炭素-水素結合切断を伴った直接アルキニル化反応が進行することを見出した。また、基質としてアゾールに代えてポリフルオロアレーンを用いる場合はニッケル塩よりも銅塩が効果的であった。両触媒系ともに、酸素を単独の酸化剤として利用できる点が極めて興味深い。

② ニッケル触媒を用いた第一級ハロゲン化アルキルによる直接アルキル化

ニッケル触媒存在下、アゾール類に対し第一級臭化アルキルを作用させると直接アルキル化反応が進行することを見出した。一般に利用が困難とされる β -水素を有する不活性ハロゲン化アルキル基が適用可能である点は注目に値する。

③ ニッケル及びコバルト触媒を用いた N-トシルヒドラゾンによる直接アルキル化

上記の触媒系では、対応する第二級ハロゲン化アルキルは適用できなかった。しかし、アルキル源として N-トシルヒドラゾンを用いることでこの問題が解決できることがわかった。これにより、従来法では実現困難であった、不活性第二級アルキル側鎖のヘテロ芳香族骨格への直接導入が可能となった。さらに興味深いことに、本反応系では基質適用範囲が触媒の中心金属の種類へ依存することがわかった。すなわち、ベンゾオキサゾールのアルキル化にはニッケル触媒が有効である。一方で、単環式のオキサゾールやチアゾールといったヘテロアレーンのアルキル化にはコバルト触媒が高い活性を示した。

④ 銅触媒を用いたリン酸アリルによる直接アリル化

銅触媒存在下、アゾール類に対しリン酸アリルを作用させると直接アリル化が進行することを見出した。また、この反応系はポリフルオロアレーンに対してより有効であることもわかった。さらに、出発原料であるリン酸アリルの立体情報が生成物にほぼ完全に転写されるという興味深い立体特異性を発現することもわかった。加えて、この触媒系をリン酸プロパルギルを用いた直接アルキル化反応にまで拡張することにも成功した。

(5) 求電子的アミノ化試薬を活用する新規触媒的炭素-窒素結合形成反応の開発

上記の(1)～(4)では炭素-炭素結合形成に主眼をおいたが、その一方で炭素-窒素結合形成反応の開発にも注力した。

① 求電子的アミノ化試薬によるアゾール類の直接アミノ化

銅触媒存在下、アゾール類に対し求電子的アミノ化試薬としてクロロアミンもしくはヒドロキシルアミン誘導体を作用させると、炭素-水素結合の切断を伴った直接アミノ化反応が進行することを見出した。この反応従来法と比べて室温というはるかに温和な条件でも効率よく進行する点が大きな特徴の一つである。

② 芳香環化/求電子的アミノ化連続反応によるアミノベンゾフラン及びインドールの合成

銅触媒存在下、オルト-アルキルフェノールに対し、ヒドロキシルアミン誘導体を作用させると、芳香環化/求電子的アミノ化連続反応が進行し、対応する3-アミノベンゾフランを与えることを見出した。また、出発原料としてオルト-アルキルフェノールに代えてオルト-アルキルアニリンを用いれば、3-アミノインドールの合成にも応用可能であることを明らかとした。

③ アリールホウ酸エステルの求電子的アミノ化

上述した知見をもとに、アリールホウ酸エステルの求電子的アミノ化を検討した。その結果、二座のビホスフィンを支持配位子に有する銅錯体が有効な触媒として機能することを見出した。この反応は極めて高い官能基共存性を有しており、従来法では合成の難しい臭素やヨウ素部位を有する第三級アニリンを収率良く合成することができる。また、イリジウム触媒を用いた芳香環の炭素-水素結合直接ホウ素化と組み合わせる事が可能であり、多置換アニリン誘導体の簡便合成を可能とした。

④ 有機ケイ素試薬の求電子的アミノ化

アリールホウ酸エステルに加えて、アリールシランやケテンシリルアセタールといった有機ケイ素反応剤も求電子的アミノ化試薬と円滑に反応する事を見出した。前者では対応するアニリンを、後者では α -アミノ酸を収率良く合成することができる。

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 28 件)

① 松田直樹、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Catalyzed Amination of Ketene Silyl Acetals with Hydroxylamines: Electrophilic Amination Approach to α -Amino Acids” *Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有、51 巻、(2012)、11827-11831

② 平野康次、三浦雅博 ” Copper-Mediated Oxidative Direct C-C (Hetero)Aromatic Cross-Coupling” *Chem. Commun.* 査読有、48 巻、(2012)、10704-10714

③ 西野真佑子、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Mediated and Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Indoles and 1,3-Azoles: Double C-H Activation” *Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有、51 巻、(2012)、6993-6997

④ 松田直樹、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Catalyzed Amination of Arylboronates with *N,N*-Dialkylhydroxylamines” *Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有、51 巻、(2012)、3642-3645

⑤ 八尾朋侑、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Nickel- and Cobalt-Catalyzed Direct Alkylation of Azoles with *N*-Tosylhydrazones Bearing Unactivated Alkyl Groups” *Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有、51 巻、(2012)、775-779

⑥ 八尾朋侑、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Stereospecific Copper-Catalyzed C-H Allylation of Electron-Deficient Arenes with Allyl Phosphates” *Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有、50 巻、(2011)、2990-2994

⑦ 北原雅典、梅田伸好、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Mediated Intermolecular Direct Biaryl Coupling” *J. Am. Chem. Soc.* 査読有、133 巻、(2011)、2160-2162

⑧ 蜂谷齊士、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Oxidative Nickel-Air Catalysis in C-H Arylation: Direct Cross-Coupling of Azoles with Arylboronic Acids using Air as Sole Oxidant” *ChemCatChem.* 査読有、2 巻、(2010)、1403-1406

⑨ 川野剛、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” A New Entry of Amination Reagents for Heteroaromatic C-H Bonds: Copper-Catalyzed Direct Amination of Azoles with Chloroamines at Room Temperature” *J. Am. Chem. Soc.* 査読有、132 巻、(2010)、6900-6901

[学会発表] (計 7 件)

① 平野康次、求電子的アミノ化試薬を活用

する新規触媒的炭素-窒素結合形成反応の開発、日本化学会第 93 春季年会(2013)若い世代の特別講演会、2013. 3. 23、立命館大学

② 平野 康次、Copper-Catalyzed Electrophilic Amination: An Umpolung Strategy for C-N Bond Formations、BIOTECHNOLOGY AND CHEMISTRY FOR GREEN GROWTH (JSPS Japanese-German Graduate Externship Program)、2013. 3. 12、千里ライフサイエンスセンター

③ 平野康次、求電子的アミノ化試薬を活用する新規触媒的炭素-窒素結合形成反応の開発、第 1 回卓越拠点有機若手ワークショップ、2013. 3. 7、京都大学

④ 平野康次、八尾朋侑、向井智哉、佐藤哲也、三浦雅博、遷移金属触媒を用いたアゾール類の直接アルキル化反応、日本化学会第 92 春季年会(2012)、2012. 3. 27、慶応大学

⑤ 北原雅典、梅田伸好、蜂谷齐士、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博、Copper-Mediated Dehydrogenative Direct Biaryl Couplings、The Seventh International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-7)、2011. 10. 10、シーサイドホテル舞子ビラ神戸

⑥ 平野康次、松田直樹、佐藤哲也、三浦雅博、銅触媒を用いた求電子的アミノ化試薬によるヘテロ芳香族アミン類の合成、第 58 回有機金属化学討論会、2011. 9. 8、名古屋大学

⑦ 蜂谷齐士、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博、Nickel-Catalyzed Direct Arylation of Heteroarenes with Arylsilanes and -borons、The Sixth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-6)、2010. 10. 24、シーサイドホテル舞子ビラ神戸

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~miura-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 康次 (HIRANO KOJI)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：70532696