

—総説—

パラジウム炭素を触媒とした檜山クロスカップリング反応

柳瀬考由, 澤間善成, 門口泰也, 佐治木弘尚*

要約: 檜山クロスカップリング反応は、フッ化物塩や塩基により活性化された有機ケイ素化合物と有機ハライド、あるいは有機ハライド等価体とのパラジウム (Pd) を触媒とした交差縮合反応である。本反応の基質である有機ケイ素化合物は毒性が低く、またグリニャール試薬などの求核剤と異なり空気中安定で取り扱いやすい。また、反応後に副生するケイ素化合物は、燃焼により無害な二酸化ケイ素に変換・処理されるため、檜山カップリングは医薬品を始めとした機能性物質の量産化反応に適している。従来法では均一系 Pd 触媒を使用し、ゼロ価 Pd の安定・活性化のためにリガンドが添加されるが、生成物中への残存や混入は避けることができず除去工程が別途必要となる。一方、不均一系 Pd 触媒は Pd が担体に保持されており化学的に安定であることから、均一系 Pd 触媒を使用した際に生じる処理工程の回避が期待される。我々は接触水素化反応における汎用不均一系触媒であるパラジウム炭素 (Pd/C) に着目し「Pd/C による檜山クロスカップリング反応」の開発並びに Pd/C を触媒とした「リガンドを全く使用しない檜山クロスカップリング反応」の開発に成功した。特に後者はリガンドの添加を全く必要とせず、汎用されている Pd/C を極微量使用するだけで効率良く進行する点で、操作性とコストに優れておりプロセス化学的適用が期待される。

索引用語: パラジウム (Pd)、炭素—炭素結合、有機ケイ素化合物、有機ハロゲン化合物

Pd/C-catalyzed Hiyama Cross-coupling Reaction

Takayoshi YANASE, Yoshinari SAWAMA, Yasunari MONGUCHI,
Hironao SAJIKI*

Abstract: The Hiyama cross-coupling reaction, a palladium-catalyzed carbon-carbon bond formation between organosilanes and organohalides or their equivalents, has been popularized as a useful synthetic method to construct unsymmetrical biphenyls as structural components of various functional materials. The use of organosilanes as organometallic compounds, which was initially explored by Hiyama, is one of the most attractive approaches, since organosilanes are easy to handle and environmentally friendly due to their air-stability and low toxicity. Hiyama coupling has generally been achieved by the combined use of a homogeneous palladium catalyst and a phosphine ligand. Recently, the development of heterogeneously palladium-catalyzed cross-coupling reactions has attracted significant attention from both environmental and economical points of view, since the catalysts can be readily recovered from the reaction mixture. Efficient methods are demonstrated for the palladium on carbon (Pd/C)-catalyzed Hiyama cross-coupling reactions and the first ligand-free Pd/C-catalyzed Hiyama cross-coupling reaction between a variety of aryl halides and aryltriethoxysilanes.

Key phrases: palladium (Pd), C-C bond formation, organosilane, organohalide

1. 緒言

人類は疾病を克服するために数多くの効果的な医薬品を開発してきた。新規医薬品の創製や先発薬の改良など現

在でも重要な研究課題である。医薬品の創製には、有機合成化学、生化学、薬理学、製剤学など様々な分野の英知の結集が不可欠である¹⁾。その中で有機合成化学は、医薬品の探索過程に始まり原末ならびに医薬品の製造など、開発

初期から発売後まで、ほとんど全ての過程で重要な役割を担っている。特に医薬品原末の製造においては、大量スケールの合成が必須であり、コストや環境に配慮した効率的で安全な合成プロセスの開発が望まれている²⁾⁻⁵⁾。

触媒は反応を効率良く円滑に進行させるための添加剤であり、環境負荷を考慮したクリーンな大量合成を可能にする⁶⁾。特に遷移金属触媒は多様な反応に利用されており、新しい触媒の開発ならびに適用性の開拓が活発に進められている⁷⁾。パラジウム (Pd) は、接触水素化やアルコールの酸化反応に加え、炭素-炭素結合形成反応など広く利用されている⁸⁾⁻¹¹⁾。炭素-炭素結合形成反応の一種である Pd を触媒とするクロスカップリングは、有機ハライドあるいはハライド等価体と Pd との酸化的付加を經由して触媒サイクルに取り込まれ、有機金属試薬などの官能基導入剤と交差縮合する反応である。官能基導入剤として有機亜鉛化合物を使用する根岸カップリング、有機ホウ素化合物を使用する鈴木-宮浦カップリング及びオレフィンを使用する溝呂木-Heck 反応では、先駆的で多くの成果が蓄積されており、2010 年度のノーベル賞受賞対象反応として有名である¹²⁾。

檜山クロスカップリング反応 (檜山カップリング) は、Pd を触媒とする有機ケイ素化合物と有機ハライドあるいは有機ハライド等価体との交差縮合反応である¹³⁾⁻¹⁵⁾。有機ケイ素化合物は空气中安定で取り扱い易く、燃焼すると無害な二酸化ケイ素に変換できる^{16),17)}という利点を有していることから、工業的にも適している。一方で、安定であるがために、系中で有機ケイ素化合物を活性化し、クロスカップリングをさせたいケイ素原子上の置換基の求核性を上げる必要がある。それ故、容易に活性化できる、また収率の向上及び基質適用性の拡大を目的として、有機ケイ素化合物の創成を目指した研究が現在も継続されている。これまでに様々なタイプの有機ケイ素化合物が開発・検討されており、大きく以下の5つに分類される。

1) 檜山らが初期段階で開発したフッ素原子置換型有機ケイ素化合物¹⁸⁾

2) 水酸基を置換して持つ有機ケイ素化合物 (重合するなど不安定ではあるが反応性が高い)¹⁹⁾⁻²¹⁾

3) Denmark らにより開発されたシラシクロブタン型有機ケイ素化合物²²⁾

4) DeShong らが報告した安定・安価なアルコキシ置換型有機ケイ素化合物²³⁾

5) 最近檜山らが開発した回収・再利用が可能な有機ケイ素化合物²⁴⁾

これらの内、アルコキシ置換型有機ケイ素試薬以外は入手困難であり、比較的高価な原料から数段階を経て合成する必要があるなど問題が残る。一方、ケイ素原子上にアルコキシ基が置換した有機ケイ素化合物は、安価で入手容易であるだけでなく加水分解や重合を受けにくく安定であ

る。さらに、フッ素置換型や水酸基がケイ素原子上に置換した有機ケイ素化合物と同程度の反応性を有していることからカップリング試薬として優れている。

ところで、従来の檜山カップリング反応は高価で毒性の高いホスフィンリガンドとともに均一系 Pd 触媒を使用しており、生成物中への Pd 金属の残留などに問題が残る。不均一系触媒は、反応混合物からの分離・回収とともに再利用が容易であるため、均一系触媒の問題点を回避できる可能性がある。パラジウム炭素 (Pd/C) は接触水素化反応の触媒として良く知られているが、最近では炭素-炭素結合形成反応、炭素-窒素結合形成反応および炭素-酸素結合形成反応などにも応用されている²⁵⁾⁻³⁸⁾。Pd/C を檜山クロスカップリング反応に適用した反応例が最近報告されたが、製造元依存的な触媒活性の違いの調査に重点が置かれており、反応条件並びに基質適用範囲が十分に検討されていない³⁹⁾。

このような背景から、本研究では Pd/C を触媒とした檜山クロスカップリング反応の開発を目指して詳細に検討した。その結果、「適量の水が反応を加速するトリス (4-フルオロフェニル) ホスフィンをリガンドとした不均一系檜山クロスカップリング反応の開発」^{40),41)}と「弱酸性条件下でのリガンドフリー檜山クロスカップリング反応の開発」⁴²⁾に成功し、それぞれ一般性を確立した。本稿ではこれらの Pd/C を触媒とした檜山カップリングについて詳述する。

2. 適量の水が反応を加速する

トリス (4-フルオロフェニル) ホスフィンをリガンドとした不均一系檜山クロスカップリング反応

反応開発を始めるにあたり、様々な反応条件を探索した。その結果、4-ヨードニトロベンゼン (**1**) とフェニルトリエトキシシラン (**2**, 1.5 当量) をフッ化テトラブチルアンモニウム・三水和物 (TBAF·3H₂O, 2 当量) と 1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (DPPF, **1** に対して 10 mol%) 存在下 10% Pd/C (**1** に対して 5 mol%) を触媒として THF 中で加熱還流すると反応がわずかに進行することを見出した (Table 1, Entry 1)。この反応条件を基本として、4-ニトロビフェニル (**3**) の収率向上を目的として反応条件を最適化した。

2-1. 反応条件の最適化

はじめに溶媒効果を検討した (Table 1)。反応は TLC で追跡し、**1** の消失を終点と判断した。また、24 時間攪拌しても **1** が消失しない場合は、24 時間で処理した。その結果、THF、**1**、4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO あるいは DMPU 中では **1** のホモカップリングが優先し、

目的とする **3** はほとんど得られなかった (Entries 1-7)⁴³。アセトニトリルを溶媒としたところ、脱水溶媒中では反応はほとんど進行しなかったが (Entry 8)、HPLC グレードのアセトニトリルを脱水処理せずに使用したところ 52% の収率で **3** が得られた (Entry 9)。また、H₂O あるいは *t*-BuOH を溶媒とした場合には、反応が複雑に進行したが (Entries 10 and 11)、メタノールあるいは *o*-キシレン中では反応は全く進行しなかった (Entries 12 and 13)。一方、*o*-キシレンと同じ非極性溶媒であるトルエンの場合には反応効率が向上し、特に無水トルエン中では、**3** が 64% の収率で得られた (Entries 14 and 15)。したがって、脱水処理していないアセトニトリルと無水トルエンを溶媒としてさらに詳細な検討を加えた。

Table 1. Effect of Solvent

Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%) ^a
1	THF (anhydrous)	8	7
2	1,4-Dioxane (anhydrous)	5	5
3	DMF (anhydrous)	1	16
4	DMA (anhydrous)	3	17 ^b
5	NMP (anhydrous)	3	8 ^b
6	DMSO (anhydrous)	3	24 ^b
7	DMPU (anhydrous)	3	0
8	MeCN (anhydrous)	1	trace
9	MeCN	5	52 ^b
10	H ₂ O	24	complex mixture
11	<i>t</i> -BuOH	18	complex mixture
12	MeOH (anhydrous)	24	0
13	<i>o</i> -Xylene	24	0
14	Toluene (anhydrous)	14	64
15	Toluene	3	33

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^b Isolated yield.

楡山カップリングを効率的に進行させるためには、フッ化物塩等の添加により有機ケイ素試薬を活性化する必要がある。そこで、脱水処理をしていないアセトニトリル及び無水トルエン中、様々なフッ化物塩の添加による反応の加速効果を検討した (Table 2)。NaF、KF あるいは CuF₂ を添加したところ反応は進行しなかった (Entries 1, 2, 3, 7, 8, and 9)。さらに、CsF を添加してもトルエン中では反応は全く進行しなかったが、アセトニトリル中では収率 44% で 4-ニトロビフェニル (**3**) が得られた (Entries 4 and 10)。

これらの結果はフッ化物塩の溶解性にに基づくものと考えている。次に、有機溶媒に対する溶解性が高い TBAF を使用した。TBAF・三水和物 (TBAF·3H₂O) と TBAF の 1M THF 溶液が市販されており、それぞれトルエン及びアセトニトリル中での反応を検討したところ、TBAF·3H₂O を使用した場合に反応がより効率的に進行した (Entries 5 vs. 6, 11 vs. 12)。特に、トルエン中 TBAF·3H₂O を使用した場合に最も良好な収率 (64%) で **3** が得られたため (Entries 5 vs. 11)、TBAF·3H₂O と無水トルエンの組み合わせを選択した。

Table 2. Effect of F Sources

Entry	Solvent	F source	Time (h)	Yield (%) ^a
1		NaF	9	0
2		KF	14	0
3	Toluene	CuF ₂	9	0
4	(anhydrous)	CsF	14	0
5		TBAF·3H ₂ O	14	64
6		TBAF in THF	5	52
7		NaF	2	0
8		KF	2	0
9	MeCN	CuF ₂	2	0
10		CsF	2	44
11		TBAF·3H ₂ O	5	52 ^b
12		TBAF in THF	5	33 ^b

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^b Isolated yield.

次に、4-ヨードニトロベンゼン (**1**) とフェニルトリエトキシシラン (**2**) のクロスカップリングにおけるホスフィンリガンドの添加効果を検討した (Table 3)。リガンドを添加しなくとも目的とする 4-ニトロビフェニル (**3**) は 52% の収率で得ることができたが、反応は 24 時間でも完結せず原料 **1** が残存した (Entry 1)。一方、DPPF を添加すると **3** の収率は向上したが (Entry 2)、同じ二座配位子である 1,2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (DPPE)、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (DPPP) あるいは 1,4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (DPPB) の場合には反応が完結せず、収率の低下が認められた (Entries 3-5)。また、単座配位子であるトリフェニルホスフィン (PPh₃) の添加により、DPPF と同様に **3** の収率は向上した (Entry 6)。一般に、電子密度が高かさ高いホスフィンがクロスカップリングのリガンドとして効果的である⁷⁾。そこで、ベンゼン環に電子供与性のメチル基あるいはメトキシ基が置換したトリフェニルホスフィン誘

導体 (Entries 7–11)、リン原子に環状あるいは鎖状のアルキル基を導入したホスフィン類 (Entries 12 and 13) 及び Buchwald らが開発し、様々なクロスカップリング反応に使用されているホスフィン類 (Entries 14 and 15)⁴⁴⁾を順次検討したが、メチル基の導入によるポジティブな効果は認められなかった (Entries 6 vs. 8 and 9)。また、ベンゼン環の 2 位にメチル基や、4 位あるいは 2、6 位にメトキシ基を導入したトリフェニルホスフィン誘導体 (Entries 7, 10, and 11) 並びにリン原子上にアルキル基が導入されたホスフィン類 (Entries 12–15) も検討したが、反応効率の向上には至らなかった。

Table 3. Effect of Ligands^a

Entry	Ligand	Time (h)	Yield (%) ^b
1 ^c	—	24	52
2	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF)	14	64
3	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane (DPPE)	24	50
4	1,3-Bis(diphenylphosphino)propane (DPPP)	24	39
5	1,4-Bis(diphenylphosphino)butane (DPPB)	24	46
6	Triphenylphosphine (PPh ₃)	20	63
7	Tri-2-tolylphosphine	24	53
8	Tri-3-tolylphosphine	20	62
9	Tri-4-tolylphosphine	20	66
10	Tris(4-methoxyphenyl)phosphine	24	50
11	Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphine	20	39
12	Tricyclohexylphosphine	12	58
13	Isopropylidiphenylphosphine	24	52
14	2-(Di- <i>t</i> -butylphosphino)biphenyl (Johnphos)	24	45
15	2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl	24	41
16	Tris(4-chlorophenyl)phosphine: (4)	6	69
17	Tris(4-fluorophenyl)phosphine [(4-FC ₆ H ₄) ₃ P]: (5)	6	83
18	Tris(pentafluorophenyl)phosphine [(C ₆ F ₅) ₃ P]	6	56

^a 10 mol% of ligands were employed for Entries 2–5 and 20 mol% of ligands were employed for Entries 6–18. ^b Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^c 2 equivalents of PhSi(OEt)₃ were used.

一方、ベンゼン環の 4 位に電気陰性度の高いハロゲンを導

入したトリフェニルホスフィン誘導体 (**4** 及び **5**) はリガンドとして有効に作用し (Entries 16 and 17)、特にトリス(4-フルオロフェニル)ホスフィン [(4-FC₆H₄)₃P] (**5**) の添加により反応は 6 時間で完結、83%の収率で **3** を得ることができた (Entry 17)。しかし、ベンゼン環の全ての水素原子をフッ素原子で置換したトリス(ペンタフルオロフェニル)ホスフィン [(C₆F₅)₃P] の場合には反応効率の向上は認められず、リン原子上の電子密度のコントロールが極めて重要であることが強く示された (Entry 18)。これらの結果から、ホスフィン **4** 及び **5** をリガンド候補とした。

フッ化物イオンは強力な水素結合受容体であるため、TBAF は吸湿性が高く、計量中に空気中の水分を相当量吸収しているものと考えられる。そこで、本反応に対する水の影響を検討することとした。

Table 4. Effect of H₂O as the Additive

Entry	Ligand	H ₂ O (μL)	Time (h)	Yield (%) ^a
1 ^b	4	—	24	64
2	4	—	6	69
3	4	50 (4.8%) ^c	6	80
4	4	100 (9.1%) ^c	13	80
5	4	500 (33%) ^c	24	24
6	5	—	6	83
7	5	50 (4.8%) ^c	4	83
8	5	100 (9.1%) ^c	4	80
9	5	200 (17%) ^c	24	64

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^b TBAF·3H₂O was dried at 90 °C under reduced pressure for 30 min. ^c The percentage in parentheses indicates the water volume over the mixed solvent volume.

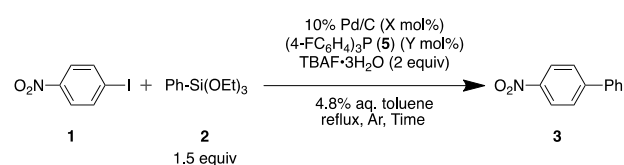


TBAF·3H₂O を十分に減圧乾燥した後⁴⁵⁾、無水トルエン (1 mL) 中、(4-ClC₆H₄)₃P (**4**) をリガンドとして 4-ヨード硝ロベンゼン (**1**) とフェニルトリエトキシシラン (**2**) とのクロスカップリングを実施したが、反応効率は顕著に低下した (Table 4, Entries 1 vs. 2)。次に、1 mL の無水トルエンに水を添加したところ、4.8 容量%の含水トルエン (5 μL の水を添加) 中で、4-硝ロビフェニル (**3**) の収率が大幅に向上した (Entries 2 vs. 3)。なお、添加する水を 100 μL (含水率 9.1%) に増量しても反応効率は変化しなかったが (Entry 4)、500 μL (含水率 33%) では反応が逆に阻害され 24 時間後でも完結しなかった (Entry 5)。また、

(4-FC₆H₄)₃P (**5**) をリガンドとした場合にも、4.8%あるいは 9.1%の含水条件では反応時間の短縮が認められ、少量の水による反応加速効果を確認することができた (Entries 6–8)。従って、効率良くカップリング反応が進行した 4.8% 含水トルエンを溶媒、**4** よりも安価な **5** をリガンドとして選択した。

次に、5 mol% の 10% Pd/C を用いて、リガンド **5** の至適量を検討した (Table 5, Entries 1–4)。その結果、Pd 金属に対して 2 当量、すなわち 10 mol% まで減量できることが明らかとなった (Entry 3)。引き続き Pd と **5** のモル比を 1 : 2 に固定して、10% Pd/C の減量を試みたところ (Entries 5–11)、0.5 mol% でも反応効率は低下することなく、90% の収率で **3** が得られた (Entry 9)。従って、0.5 mol% の 10% Pd/C と 1 mol% の **5** を組み合わせて以下検討することとした。

Table 5. Usage of Pd and Phosphine Ligand



Entry	Pd (X mol%)	5 (Y mol %)	Time (h)	Yield (%) ^a
1		20	6	83
2		15	9	83
3	5	10	9	87
4		5	9	76
5	4	8	3	86
6	3	6	4	88
7	2	4	4	84
8	1	2	3	83
9 ^b	0.5	1	6	90
10 ^b	0.3	0.6	6	81
11 ^b	0.1	0.2	6	74

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^b 1 mmol of **1** was employed in 2 mL of toluene (anhydrous) and 100 μL of H₂O.

Pd/C の担体である活性炭は天然由来であり、原材料の産地や種類及び賦活化を含む製造工程の相違により、極微量含有元素、細孔径や表面積などの物性が微妙に異なり、反応に影響を及ぼすことが知られている⁴⁶⁾。そこで檜山カップリングにおける触媒の製造元や製品番号の違いによる活性の差異を確認するため、これまでに使用してきた N.E. Chemcat 社製の K-type 10% Pd/C とともに他社、並びに N.E. Chemcat 社製でも調製法が K-type と異なる 10% Pd/C (NX type) の比較を行った (Table 6)。その結果、反応はいずれも良好に進行し、顕著な差異は確認されなかった。従って、本反応は触媒 (Pd/C) の製造元あるいは製

品番号による影響を受けない頑健性が高い手法であることが明らかとなった。

Table 6. Comparison of Catalyst Activity among 10% Pd/Cs Produced by Different Suppliers

Entry	Supplier	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Aldrich	6	87
2	Acros	6	83
3	Wako	6	89
4	N.E. Chemcat (NXtype)	4	87
5	N.E. Chemcat (K type)	6	90

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

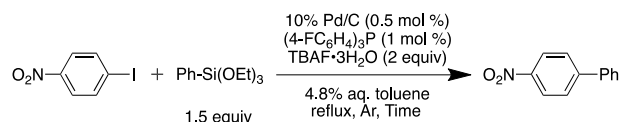
続いて反応温度を検討した (Table 7)。25 °C では反応は全く進行しなかったが、昇温に伴って反応の変換率は向上し、120 °C で最も効率良く進行した (Entry 1–4)。よって、これまでと同様に 120 °C で加熱還流することとした。

Table 7. Effect of Temperature

Entry	Bath temperature (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	25	24	0
2	80	24	66
3	100	24	89 (83 ^b)
4	120	6	90

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^b Isolated yield.

Scheme 1. Optimized Conditions for Pd/C-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling Reaction



以上、「0.5 mol% の 10% Pd/C、10 mol% の (4-FC₆H₄)₃P 及び、2 当量の TBAF·3H₂O 存在下、ハロゲン化アリールと 1.5 当量の有機ケイ素試薬を 4.8% 含水トルエン中で加熱還流する」条件が適当であると結論した (Scheme 1)。

2-2. 基質適用

前節で確立した反応条件を用いて、様々なアリールトリ

アルコキシシランとハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応を検討した (Table 8)。

Table 8. Pd/C-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling between Various Aryl Halides and Aryltriethoxysilanes^a

Entry	Aryl-X	R	Time (h)	Yield (%) ^b
1	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ I	H	6	88
2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ I	4-Me	12	80
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ I	4-Cl	6	75
4	4-MeO-C ₆ H ₄ I	H	6	85
5	4-MeO-C ₆ H ₄ I	4-Me	12	79
6	4-MeO-C ₆ H ₄ I	4-Cl	9	83
7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ Br	H	6	81
8	4-Ac-C ₆ H ₄ Br	H	12	86
9	4-CHO-C ₆ H ₄ Br	H	12	86
10	4-CN-C ₆ H ₄ Br	H	12	85
11	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	H	24	83
12	3-MeO-C ₆ H ₄ Br	H	12	90
13	2-MeO-C ₆ H ₄ Br	H	17	80
14	4-MeO-C ₆ H ₄ Br	4-Me	24	77
15	3-Iodopyridine	H	12	85
16	3-Bromopyridine	H	18	81
17	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ Cl	H	18	47 ^c

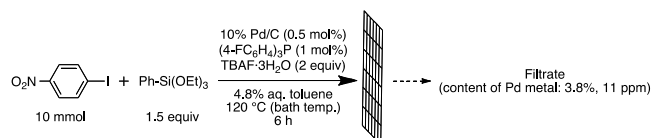
^aThe reactions were carried out in the presence of 0.5 mol% of 10% Pd/C, 1.0 mol% of (4-FC₆H₄)₃P, and 2 equiv of TBAF·3H₂O. ^bIsolated yield. ^cDetermined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

ベンゼン環の置換基に依存した電子的性質に左右されることなく、ヨードあるいはブロモベンゼン誘導体はいずれもアリールトリエトキシシランと効率良くクロスカップリングし、良好な収率で目的生成物を与えた (Entries 1–14)。ヘテロ環はヘテロ原子の孤立電子対が Pd と配位して触媒活性を低下させる、いわゆる触媒毒作用を示す場合がある。しかし本反応では、ヘテロ環を母核とした 3-ヨードまたは 3-ブロモピリジン を基質とした場合にも、対応する複素環ビアリール体が高収率で得られた (Entries 15 and 16)。一方、4-クロロニトロベンゼンのフェニル化反応の場合には、反応性の大幅な低下が認められた (Entry 17)。この原因としては、芳香族塩素化合物の Pd への酸化的付加が進行しにくいためであると考えている。

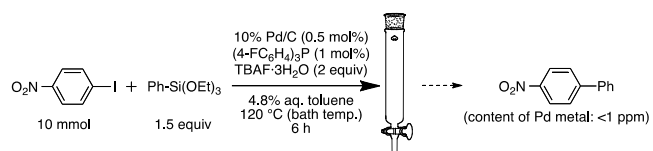
不均一系 Pd 触媒によるクロスカップリング反応では、反応溶液中に溶出した Pd 金属が触媒の活性種として作用する可能性が指摘されている^{47)–53)}。そこで、反応終了後に Pd/C をメンブランフィルターでろ去し、ろ液中への Pd の溶出量を誘導結合プラズマ発光分析 (ICP-AES) で測定

した (Scheme 2)。その結果、使用量の 3.8% (11 ppm) に相当する金属 Pd の溶出が確認された。しかし、ろ過後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したカップリング生成物からは Pd は検出されず (<1 ppm (ICP-AES, 検出限界未満), Scheme 3)、生成物から容易に除去されることが明らかとなった。

Scheme 2. Measurement of Leached Palladium Species in the Filtrate after Removal of the Catalyst



Scheme 3. Measurement of Leached Palladium Species in the Product Obtained after Column Chromatography



2-3. 反応機構の考察

本反応は少量の水と電子不足のホスフィンリガンド (4-FC₆H₄)₃P の添加により効率良く進行する。少量の水が反応系中に存在すると、アルコキシ置換ケイ素試薬 (A) が加熱条件下加水分解され、シラノール誘導体 (B) に変換する (Figure 1)。アルコキシ基と比較すると水酸基は立体遮蔽効果や電子供与性が低いため、B のケイ素原子は TBAF 由来のフッ化物イオンによる求核攻撃を受け易くなり、活性なアート錯体 (C) が効率的に生成するため反応効率が向上したものと考えている。一方、多量の水を添加した場合には、複数の A が重合して籠状あるいは多環式シロキサン誘導体 (D) に変換される⁵⁴⁾。D は立体障害が大きくアート錯体を形成し難いため、反応効率が低下したと考えると合理的である。

檜山クロスカップリング反応は、炭素—ハロゲン結合への Pd の挿入により炭素—Pd—ハロゲン (E) を生成する酸化的付加 (oxidative addition) に引き続き、E のハロゲンと C の Ar² が交換する金属交換 (transmetallation, E→F)、そして F から Pd が脱離して炭素—炭素結合が形成する還元脱離 (reductive elimination) をサイクルとして進行する。Buchwald らは、Pd 触媒を用いたアリールノナフラートと第二級アミドとのクロスカップリングにおいて、トリフェニルホスフィン誘導体のベンゼン環に電子求引性トリフルオロメチル基 (CF₃ 基) が導入された JackiePhos (Figure 2) をリガンドとすると触媒活性が向上することを報告している⁵⁵⁾。さらに理論計算の結果から、JackiePhos

の CF₃ 基が触媒サイクルの金属交換とそれに続く還元的脱離を促進することを示している。これらの背景から、(4-FC₆H₄)₃P の場合もベンゼン環上のフッ素原子の電子求引効果が良好に作用し、金属交換あるいは還元的脱離の過程が促進されたものと推察している。

Fig. 1. Plausible Mechanism of the Pd/C-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling Reaction

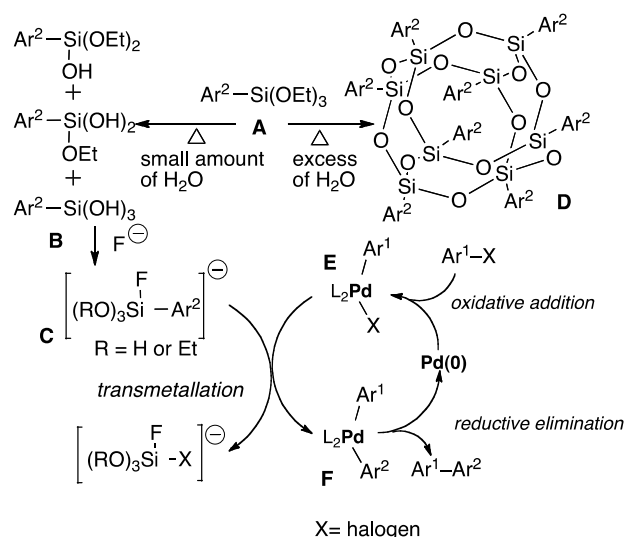
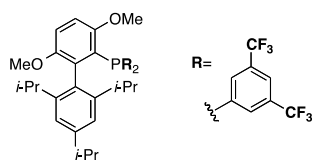


Fig. 2. JackiePhos



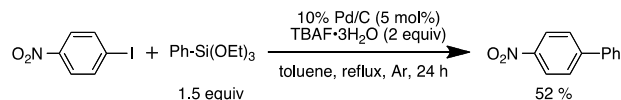
以上、Pd/C を触媒とした檜山クロスカップリング反応の開発経緯を示した。この反応は、少量の水の添加と(4-FC₆H₄)₃P 配位子の使用に特徴があり、芳香環の電子的性質や置換基の位置に関わらず効率良く進行する。Pd の溶出も少ないことから非対称ビアール合成における実用的手法として期待される。

3. 弱酸性条件下での リガンドフリー檜山クロスカップリング反応

環境負荷と反応コストの低減を目的としたホスフィンリガンドを使用しない遷移金属触媒反応の開発研究が注目されている²⁷⁻³⁸。著者は、前2~4節で示した(4-FC₆H₄)₃P 存在下の Pd/C 触媒的檜山カップリングの開発過程で、反応効率は低下するものの、ホスフィンリガンドを添加しなくとも 4-ヨードニトロベンゼンとフェニルトリエトキシシランとの反応が進行し、目的とする 4-ニトロビフェニルが中程度の収率 (52%) で生成することを見出した (Table

3 entry 1 and Scheme 4)。これを応用して反応条件を最適化することで、報告例のない Pd/C を触媒とするリガンドフリー檜山クロスカップリング反応を開発できるものと考えた。

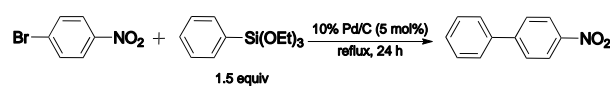
Scheme 4. Formation of Cross-Coupled 4-Nitrobiphenyl in the Absence of Ligand



3-1. リガンドフリー反応条件の最適化

Pd/C を触媒とする檜山クロスカップリング反応は、リガンドフリーで実施すると溶媒効果が強く発現した (Table 9)。

Table 9. Screening of Solvents and Fluoride Sources



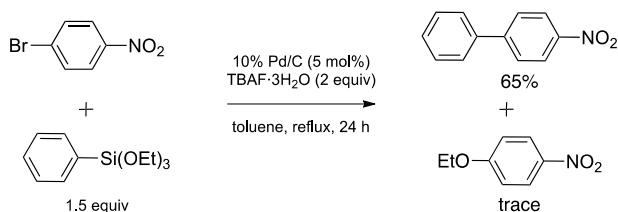
Entry	Solvent	F source	Yield (%) ^a
1	Toluene	TBAF·3H ₂ O	65 ^c
2 ^b	DMF	TBAF·3H ₂ O	5
3	MeCN	TBAF·3H ₂ O	14
4	EtOH	TBAF·3H ₂ O	44
5	THF	TBAF·3H ₂ O	52
6	2-Butanone	TBAF·3H ₂ O	55
7 ^b	<i>o</i> -Xylene	TBAF·3H ₂ O	58
8	Toluene	none	0
9	Toluene	LiF	0
10	Toluene	KF	0
11	Toluene	CsF	0

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. ^b The reaction was carried out at 120 °C. ^c A trace amount of 4-ethoxynitrobenzene was generated by the cross-coupling between the ethoxide anion derived from phenyltriethoxysilane and 4-bromonitrobenzene.

たとえ TBAF·3H₂O を添加しても、DMF や MeCN 中では反応はほとんど進行しないが (Entries 2 and 3)、エタノール、THF、2-ブタノン、*o*-キシレンあるいはトルエン中では中程度の収率で目的とするクロスカップリング体が生成した (Entries 1 and 4-7)。反応効率が最も高いトルエンを溶媒として、フッ素活性化剤の違いによる反応性をスクリーニングしたところ、有機溶媒に対する溶解性が高い TBAF·3H₂O のみがポジティブな添加効果を示した (Entry 1)。なお、ほとんど溶解しない金属フッ化物塩を添加した場合には、無添加の場合と同様に反応は全く進行しなかった (Entries 8-11)。従って、以下の最適化は TBAF·3H₂O とトルエンを組み合わせて検討することとした。

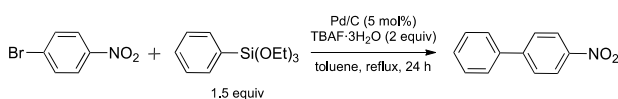
Kwong らは、TBAF 存在下 Pd(OAc)₂ を触媒とするアリールメシラートの檜山カップリング反応中に、トリメトキシフェニルシランを起源とするメトキシドアニオンが遊離することを見出している⁵⁶⁾。また Clarke らは TBAF あるいは NaOH を活性化剤とした場合に、ビニルエトキシシランあるいはテトラエトキシシラン由来のエトキシドアニオンと 4-ブロモアセトフェノンが Pd 触媒存在下クロスカップリングすることを報告している⁵⁷⁾。我々の反応は Pd/C を触媒としているが、Table 9, Entry 1 の検討過程で、目的とする 4-ニトロビフェニルの生成 (収率 65%) とともに微量の 4-エトキシニトロベンゼンが副生することを確認している (Scheme 5)。

Scheme 5. Formation of 4-Ethoxynitrobenzene during the Course of the Pd/C-Catalyzed Cross-Coupling between 4-Bromonitrobenzene and Phenyltriethoxysilane



この副反応は、フェニルエトキシシランから遊離するエトキシドアニオンの捕捉により回避できるはずである。そこで、酢酸を 4-ブロモニトロベンゼンに対して 1.5 当量添加したところ、4-エトキシニトロベンゼンは全く副生せず、目的とする 4-ニトロビフェニルの収率が 77% に向上した (Table 10, Entry 2 vs Entry 1)。

Table 10. The Effect of Additive on the Pd/C-Catalyzed Cross-Coupling Reaction between 4-Bromonitrobenzene and Phenyltriethoxysilane



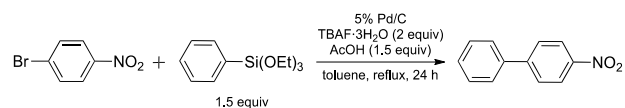
Entry	Pd/C	Additive	Additive Quantity	Yield (%) ^a
1	10%	—	—	65
2	10%	Acetic acid	1.5 equiv	77
3	10%	H ₂ O	5.6 equiv (50 μL)	60
4	10%	Benzoic acid	1.5 equiv	62
5	5%	—	—	68
6	5%	Acetic acid	1.5 equiv	81
7	5%	Acetic acid	1.0 equiv	75
8	5%	Acetic acid	2.0 equiv	70

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

一方、水や安息香酸を添加しても、反応効率はほとんど改善されなかった (Entries 3 and 4)。また 1.5 当量の酢酸存在下、10% Pd/C よりも Pd の活性炭に対する分散度が高い 5% Pd/C を触媒としたところ、僅かではあるが反応性が向上した (Entry 6)。これは、5% Pd/C の反応場が大きい (活性点が多い) ことに起因するものと考察している。なお、1.0 当量あるいは 2.0 当量に増減したところ反応効率が低下したことから (Entries 7 and 8)、5% Pd/C を触媒として、1.5 当量の酢酸を添加する条件が適当であると決定した。

本反応は Pd/C を添加しないと全く進行しないことから、Pd/C 触媒を介した反応であることは明らかである (Table 11, Entry 1)。そこで触媒量の最適化を実施した。5 mol% から 0.5 mol% まで順次減量したところ、目的とするクロスカップリング体の収率が、0.5 mol%~1 mol% を頂点として若干ではあるが向上した (81% から 88%, Entries 2–5)。これは、微量ではあるものの副反応として併発するハロゲン化アリールのホモカップリングが抑制され、クロスカップリングの選択性が向上した結果であると考えている。しかし Pd/C の使用量をさらに 0.1 mol% まで減量したところ (Entry 6)、反応効率の低下傾向が認められたため 0.5 mol% を適量と判断した。

Table 11. Usage of 5% Pd/C



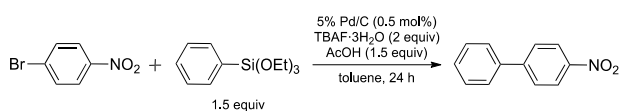
Entry	5% Pd/C (mol%)	Yield (%) ^a
1	0	0
2	5	81
3	2	80
4	1	88
5	0.5	88
6	0.1	82

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

本反応は室温ではほとんど進行しないが (Table 12, Entry 1)、外部加熱装置の温度を 120 °C として還流した場合に目的生成物が最高の収率 (88%) で得られた (Entries 2–6)。

以上詳細な最適化検討の結果、「0.5 mol% の 5% Pd/C、2 当量の TBAF·3H₂O 及び 1.5 当量の酢酸存在下、ハロゲン化アリールと 1.5 当量の有機ケイ素試薬をトルエン中、120 °C で加熱還流する」反応条件が至適であると結論した。

Table 12. Effect of Temperature



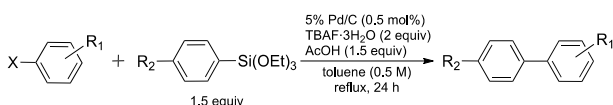
Entry	Temperature (°C, external heating apparatus)	Yield (%) ^a
1	25	6
2	40	9
3	80	58
4	90	66
5	100	80
6	120	88

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

3-2. 基質適用性の検討

前節で確立した至適反応条件を用いて、様々なアリールトリアルコキシシランと臭化アリールとのクロスカップリング反応を検討した (Table 13)。

Table 13. Pd/C-Catalyzed Ligand-Free Hiyama Cross-Coupling between Various Aryl Halides and Aryltriethoxysilanes



Entry	X	R ¹	R ²	Yield (%) ^a
1	Br	4-Ac	H ^b	87
2	Br	4-Ac	H	81
3	Br	4-Ac	Cl	85
4	Br	4-Ac	Me	84
5	Br	4-Ac	OMe	90
6	Br	4-NO ₂	H	85
7	Br	4-CN	H	65
8	Br	4-CHO	H	80
9	Br	2-CHO	H	80
10	Br	4-COOH	H	54
11	Br	4-F	H	77
12	Br	4-Me	H	65
13 ^c	Br	3-OMe	H	66
14 ^d	Br	4-OMe	H	77
15	Br	2-OMe	H	12
16	Cl	4-NO ₂	H	7
17	Cl	3-OMe	H	0

^a Isolated yield. ^b Phenyltrimethoxysilane was employed. ^c 1 M solution of 3-bromoanisole in toluene was used. ^d For 48 h.

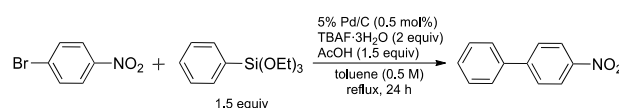
ベンゼン環に電子求引性あるいは電子供与性官能基のいずれが置換したブロモベンゼン誘導体も、置換位置に関わらず良好に反応し、目的とするビアリール誘導体を得るこ

とができた (Entries 1-14)。なお 2-ブロモアニソールの場合は例外的に反応性が低く、満足いく結果を得ることはできなかった (Entry 15)。これはメトキシ基の強力な電子供与性に Pd への酸化的付加抑制効果に加え、臭素原子の隣接 (オルト) 位置換基による立体障害が相加的に作用した結果であると考えている。また、Pd への酸化的付加が進行しにくい芳香族塩素化合物、すなわち 4-クロロニトロベンゼンや 3-クロロアニソールのクロスカップリングはほとんど進行しなかった (Entries 16 and 17)。

3-3. 触媒の再利用

Pd/C を触媒とした檜山クロスカップリング反応では、貴金属である Pd の再利用による使用量削減は、実用視点から重要な課題である。本項では、4-プロモニトロベンゼンとフェニルトリエトキシシランのカップリング反応における 5% Pd/C の回収と再利用を検討した (Table 14)。その結果、2 回目までは触媒活性の低下なく再利用することができたが (Entries 1 and 2)、3 回目に大幅な反応効率の低下が認められた (Entry 3)。

Table 14. Reuse Test of 5% Pd/C



Entry	Run	Yield (%) ^a
1	1	80
2	2	88
3	3	25

^a Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

3-4. パラジウムの溶出試験

5% Pd/C を繰り返し再利用することで触媒活性が低下する原因として、Pd 種の反応液中への溶出が考えられる。この点を確認するため、まず、至適反応条件下 4-プロモニトロベンゼンとフェニルトリエトキシシランを 24 時間攪拌し、室温に冷却後、メンブランフィルターで Pd/C をろ去して、ろ液中の Pd 含有量を ICP-AES で測定した (Scheme 6)。

Scheme 6. Measurement of Leached Palladium Species for the Ligand-Free Hiyama Cross-Coupling Reaction



その結果、68% (60 ppm) に相当する Pd 種が漏洩していることが明らかとなった。しかし、酢酸を添加しなければ、溶出はわずか 0.97% (1.7 ppm) であるため、酢酸が Pd の溶出を促進していることが明らかとなった。

以上、Pd の効率的な再利用は困難であったが、微量 (0.5 mol%) の不均一系 5% Pd/C を活性 Pd 種の媒体 (medium) としたリガンドの添加を全く必要としない檜山クロスカップリング反応を開発することができた。この反応は、1.5 当量と極めて少量の酢酸存在下で進行するため、基質芳香環上の官能基耐性に優れている。さらに、Pd 触媒の中では金属重量当たりの単価が低く、大気中安定で取り扱い易い汎用試薬である 5% Pd/C を触媒として使用することから、コストパフォーマンスに優れた実用的方法としての展開が期待される。

4. 結論

本研究では、接触水素化反応における Pd/C を触媒とした、効率的で一般性ある檜山クロスカップリング反応を確立することができた。Pd/C の効率的な再利用の構築には至らなかったが、リガンドの添加を全く必要としない Pd/C を活性 Pd 種の提供源として極微量使用する、簡便な反応を開発することができた。

5. 謝辞

本研究に関して種々の貴重な御助言並びに御協力頂きました岐阜薬科大学薬品化学研究室各位に感謝致します。触媒分析及び溶出パラジウムの測定をしていただきましたエヌ・イーケムキャット株式会社、高木由起夫氏並びに水崎智照氏に深謝致します。

6. 引用文献

- Shibasaki M., Akaike A., Hashida M., "Iyakuinkai hatsuron," Hirokawa Shoren Co., Tokyo, 2010.
- Shioiri T., Izawa K., Konoike T. "Pharmaceutical Process Chemistry," Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- Yasuda N., "The Art of Process Chemistry," Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- Anderson N. G., "Practical Process Research and Development – A guide for Organic Chemists; 2nd ed.," Academic Press, Massachusetts, 2012.
- "Iyakuin-no-purosesukagaku," ed. by Japan Society for Process Chemistry, Kagaku-Dojin Publishing Co., Kyoto, 2005.
- Sheldon R. A., Arends I., Hanefeld U., "Green Chemistry and Catalysis," Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- Tsuji J., "Yuukigouseinotamenosenikinokusyokubaihannou," Tokyokagakudojin, Tokyo, 2008.
- Nishimura S., Takagi Y., "Sessyokusuisokahannou yuukigouseihenoouyou," Tokyokagakudojin, Tokyo, 1987.
- Nishimura S., "Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis," Wiley-Interscience, New York, 2001.
- Larock R. C., "Comprehensive Organic Transformation; 2nd ed.," Wiley-VCH, New York, 1999.
- de Meijere A., Diederich F., "Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions; 2nd ed.," Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- "Kurosukappuringuhannou kisotosangyououyou," CMC Publishing Co., Tokyo, 2010.
- Hiyama T., Shirakawa E., "in Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis," Vol. 1 ed. by Negishi E., de Meijere A., Wiley-Interscience, New York, 2002, pp. 285–301.
- Denmark S. E., Ober M. H., *Aldrichim. Acta*, **36**, 76–85 (2003).
- Denmark S. E., Liu J. H.-C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 2–11 (2010).
- Elsayed-Ali H. E., Waldbusser E., U.S. Patent 20040076755 (2004).
- Boller E. R., U.S. Patent 3508913 (1970).
- Hatanaka Y., Hiyama T., *J. Org. Chem.*, **54**, 268–270 (1989).
- Denmark S. E., Werner N. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 3612–3620 (2010).
- Denmark S. E., Smith R. C., Chang W. T. T., Muhuji J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 3104–3118 (2009).
- Denmark S. E., Regens C. S., *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1486–1499 (2008).
- Denmark S. E., Sweis R. F., *Acc. Chem. Res.*, **35**, 835–846 (2002).
- Mowery E. M., DeShong P., *J. Org. Chem.*, **64**, 1684–1688 (1999).
- Nakao Y., Imanaka H., Sahoo A. K., Yada A., Hiyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 6952–6953 (2005).
- Seki M., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **64**, 853–866 (2006).
- Seki M., *Synthesis*, 2975–2992 (2006).
- Sajiki H., Ikawa T., Hirota K., *Org. Lett.*, **6**, 4977–4980 (2004).
- Sajiki H., Kurita T., Kozaki A., Zhang G., Kitamura Y., Maegawa T., Hirota K., *J. Chem. Res.*, 593–595 (2004). [Erratum: *J. Chem. Res.*, 344 (2005).].
- Sajiki H., Kurita T., Kozaki A., Zhang G., Kitamura Y., Maegawa T., Hirota K., *Synthesis*, 537–542 (2005). [Erratum: *Synthesis*, 852 (2005).].
- Sajiki H., Zhang G., Kitamura Y., Maegawa T., Hirota K., *Synlett*, 619–622 (2005). [Erratum: *Synlett*, 1046(2005).].
- Maegawa T., Kitamura Y., Sako S., Udzu T., Sakurai A., Tanaka A., Kobayashi Y., Endo K., Bora U., Kurita T., Kozaki A., Monguchi Y., Sajiki H., *Chem. Eur. J.*, **13**, 5937–5947 (2007).
- Kitamura Y., Sakurai A., Udzu T., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Tetrahedron*, **63**, 10596–10602 (2007).
- Kitamura Y., Sako S., Udzu T., Tsutsui A., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Chem. Commun.*, 5069–5071 (2007).
- Mori S., Yanase T., Aoyagi S., Maegawa T., Monguchi Y.,

- Sajiki H., *Chem. Eur. J.*, **14**, 6994–6999 (2008).
- 35) Kurita T., Abe M., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Synlett*, 2521–2524 (2007).
- 36) Monguchi Y., Kitamoto K., Ikawa T., Maegawa T., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2767–2777 (2008).
- 37) Monguchi Y., Takahashi T., Iida Y., Fujiwara Y., Inagaki Y., Maegawa T., Sajiki H., *Synlett*, 2291–2294 (2008).
- 38) Yabe Y., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Tetrahedron*, **66**, 8654–8660 (2010).
- 39) Komáromi A., Szabó F., Novák Z., *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5411–5414 (2010).
- 40) Yanase T., Mori, S., Monguchi Y., Sajiki H. *Chem. Lett.*, **40**, 910-912 (2011).
- 41) Monguchi Y., Yanase T., Mori S., Sajiki H., *Synthesis*, **45**, 40-44 (2013).
- 42) Yanase T., Monguchi Y., Sajiki H. *RSC Adv.*, **2**, 590–594 (2011).
- 43) Seganish W. M., Mowery M. E., Riggleman S., DeShong P., *Tetrahedron*, **61**, 2117-2121 (2005).
- 44) Wolfe J. P., Tomori H., Sadighi J. P., Yin J., Buchwald S. L., *J. Org. Chem.*, **65**, 1158-1174 (2000).
- 45) The procedure for the preparation of dried TBAF: Kim D. W., Jeong H.-J., Lim S. T., Sohn M.-H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 8404–8406 (2008).
- 46) Köhler K., Heidenreich R. G., Krauter J. G. E., Pietsch U., *Chem. Eur. J.* **8**, 622–631, (2002).
- 47) Davies I. W., Matty L., Hughes D. L., Reider P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10139–10140 (2001).
- 48) Bergbreiter D. E., Chen B., Weatherford D., *J. Mol. Catal.*, **74**, 409–419 (1992).
- 49) Jayasree S., Seayad A., Chaudhari R. V., *Chem. Commun.*, 1067–1068 (1999).
- 50) Zhao F., Bhanage B. M., Shirai M., Arai M., *Chem. Eur. J.*, **6**, 843–848 (2000).
- 51) Biffis A., Zecca M., Basato M., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1131–1133 (2001).
- 52) Colon D. A., Izzo B., Collins P., Ho G.-J., Williams J. M., Shi Y.-J., Sun Y., *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 931–935 (2003).
- 53) Kitamura Y., Sako S., Tsutsui A., Monguchi Y., Maegawa T., Kitade Y., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 718–730 (2010).
- 54) Hasegawa I., Ino K., Ohnishi H., *Appl. Organomet. Chem.*, **17**, 287–290 (2003).
- 55) Hicks J. D., Hyde A. M., Cuezva A. M., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 16720–16734 (2009).
- 56) So C. M., Lee H. W., Lau C. P., Kwong F. Y., *Org. Lett.*, **11**, 317–320 (2009).
- 57) Milton E. J., Fuentes J. A., Clarke M. L., *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 2645–2648 (2009).

7. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 131 号）の内容を中心にまとめたものである。