

ニトロアレーンを用いたクロスカップリング反応

中 尾 佳 亮*¹

Cross-Coupling Reactions Using Nitroarenes

Yoshiaki NAKAO

We successfully developed a palladium-catalyzed cross-coupling reaction using nitroarenes as electrophiles. We have indentified that a BrettPhos ligand is optimal for the Suzuki-Miyaura coupling reaction and the Buchwald-Hartwig amination reaction of nitroarenes. These studies show the potential for nitroarenes to be used as an alternative coupling agent for the conventionally used aryl halides.

1. はじめに

パラジウム触媒によるクロスカップリング反応は、医薬、農業、有機材料の工業合成に欠かせない有機合成反応である。特に、C-C結合形成においては、有機ホウ素反応剤を求核剤として用いる鈴木-宮浦カップリング反応¹⁾がビアリアル合成に多用され、アミンを求核剤として用いる Buchwald-Hartwig アミノ化反応²⁾は、C-N結合形成法として極めて重要である。これらのクロスカップリング反応において、求電子剤としてハロゲン化アリール^{3), 4)}を用いることが一般的であるが、ハロゲン残渣の混入が問題になることがあるため、ハロゲン化アリールの代替求電子剤が近年活発に研究されている⁵⁾。例えばパラジウム触媒による鈴木-宮浦カップリング反応において、アレーンスルホナート⁶⁾、アレーンジアズニウム塩⁷⁾、アリールチオエーテル⁸⁾、塩化アレーンスルホニル⁹⁾を求電子剤として用いる例が報告され、さらにニッケル触媒を用いると、アリールアンモニウム塩¹⁰⁾、アリールエーテル¹¹⁾、アリールエステル¹²⁾、アレーンカルボン酸エステル¹³⁾をハロゲン化アリール代替反応剤として反応させることができる。しかしながらこれらの多くは、母体アレーンから複数の工程を経て合成されてお

り、原料からクロスカップリング体を得るためのトータルの合成プロセスは必ずしも効率的ではない。

一方、母体アレーンのニトロ化によって一段階で得られるニトロアレーンは、多置換ベンゼンの工業的製造における出発原料としても位置付けられており、多種多様な誘導体が市販品として入手可能である。したがって、ニトロアレーンをハロゲン化アリールの代替求電子剤としてクロスカップリング反応に利用できれば、多置換ベンゼン製造プロセスの効率化に寄与するものと考えられる (Fig. 1)。このような動機から、我々はニトロアレーンを求電子剤として用いるクロスカップリング反応の開発に取り組んだ。BrettPhos¹⁴⁾を配位子とするパラジウム触媒を用いることによって、ニトロアレーンの鈴木-宮浦カップリング反応¹⁵⁾、ならびに Buchwald-Hartwig アミノ化反応¹⁶⁾の開発に成功したので紹介する。

2. ニトロアレーンの鈴木-宮浦カップリング反応

[1] 反応条件の最適化

ニトロアレーンの鈴木-宮浦カップリングに最適な反応条件を検討した (Table 1)。4-ニトロアニソール (0.30 mmol) とフェニルボロン酸 (0.45 mmol) を、Pd (acac)₂ (5 mol%)、18-クラウン-6 (10 mol%)、

* 1 京都大学大学院工学研究科

リン酸カリウム n 水和物 (0.90 mmol)、1,4-ジオキサン溶媒中 130 °C で 24 時間反応させ、まず配位子 (20 mol%) を検討した。Buchwald の開発したビアリール (ジシクロヘキシル) ホスフィン¹⁷⁾ を用いると 4-メトキシビフェニルが生成した。特に、BrettPhos を用いた場合にクロスカップリング反応が収率よく進行した。一方、ハロゲン化アリールの鈴木-宮浦カップ

リングにおいて、塩化アリールなど反応性の低い求電子剤に対して有効であることが知られている PCy₃、P^tBu₃、*N*-ヘテロ環状カルベン配位子を用いると、反応はほとんど進行しなかった。また、リン上のシクロヘキシルを *tert*-ブチル基に代えた tBuBrettPhos でも反応は全く進行しなかった。同配位子は、ハロゲン化アリールのニトロ化において最適配位子として報告さ

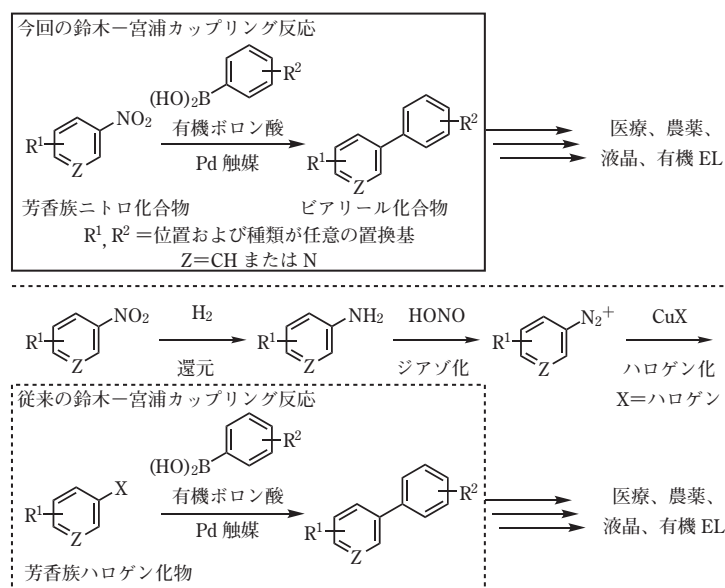


Fig. 1 鈴木-宮浦カップリングによるビアリール合成プロセスの比較：ニトロアレーン vs ハロゲン化アリール

Table 1 4-ニトロアニソールとフェニルボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応における配位子と塩基の効果

Entry	Ligand	Base	NMR yield (%)
1	BrettPhos	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	86
2	XPhos	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	56
3	CPhos	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	9
4	SPhos	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	8
5	RuPhos	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	15
6	PCy ₃	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	<5
7	PtBu ₃	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	<5
8	IPr	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	<5
9	BrettPhos	K ₂ CO ₃	<5
10	BrettPhos	CsCO ₃	49
11	BrettPhos	CsF	78
12 ^a	BrettPhos	K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	69

^a Reaction run without 18-crown-6.

れている¹⁸⁾。この反応は、後に述べるニトロアレーンの酸化的付加の逆反応を含むものであり、同じ配位子骨格でもリン上の置換基によって反応の正逆が変わる点において興味深い。塩基としては、炭酸セシウムやフッ化セシウムも有効であったが、炭酸カリウムでは反応はほとんど進行しなかった。クラウンエーテルを添加しないと、若干の収率低下が見られた。

[2] 基質適用範囲

最適反応条件におけるニトロアレーンおよびアリールボロン酸の基質適用範囲を **Table 2** に示す。良好な官能基許容性を示すことがわかったが、ニトロベンゼンのパラ位に電子求引性基を有する基質の反応は収率が低く、特にカルボニルが置換したものでは目的物がほとんど得られなかった。アルデヒドやケトンに関しては対応するアセタールを用いることによって、4位

Table 2 ニトロアレーンの鈴木-宮浦カップリング反応：基質適用範囲

Entry	Ar ¹	Ar ²	Pd(acac) ₂ (5.0 mol%) BrettPhos (20 mol%) 18-crown-6 (10 mol%) Base (1.8 mmol%) 1,4-dioxane, 130°C				
			Ar ¹ -NO ₂ (0.60 mmol)	(HO) ₂ B-Ar ² (0.90 mmol)	Ar ¹ -Ar ²	Time (h)	Yield (%)
1	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	76
2	4-(N-morpholino)-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	63
3	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	78
4	4-Ph-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	16	71
5	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	72
6 ^a	4-H(O)C-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	70
7 ^a	4-Me(O)C-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	72
8 ^b	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄ (1.2 mmol)			CsF	14	54
9 ^b	4-F-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄			CsF (3.0 mmol)	15	46
10	3-MeO-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	18	74
11	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄ (1.2 mmol)			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	71
12	3-Ph-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	74
13	3-MeO ₂ C-C ₆ H ₄	Ph (1.2 mmol)			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	69
14	3-MeO ₂ S-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	65
15	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	Ph (1.2 mmol)			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	5	65
16	2-MeO-C ₆ H ₄	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	84
17	2-Me-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	68
18 ^c	2-Ph-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄ (1.2 mmol)			CsF	36	34
19	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	Ph			CsF	3	64
20	naphthalen-1-yl	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	82
21	5-O ₂ N-naphthalen-1-yl	Ph (1.2 mmol)			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	3	61
22	5-Ph-naphthalen-1-yl	4-MeO-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	18	69
23 ^b	anthracen-9-yl	Ph			CsF	24	44
24	naphthalen-2-yl	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	81
25	pyridin-3-yl	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	79
26	2-MeO-pyridin-3-yl	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	80
27 ^d	quinolin-5-yl	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	71
28 ^d	isoquinolin-5-yl	Ph			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	70
29	3-MeO ₂ S-C ₆ H ₄	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	16	81
30	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	79
31	4-MeO-C ₆ H ₄	4- ^t Bu-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	80
32	Ph	4-Ph-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	66
33	2-MeO-C ₆ H ₄	4-Me(O)C-C ₆ H ₄ (1.2 mmol)			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	16	57
34	2-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO ₂ C-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	16	66
35	2-MeO-C ₆ H ₄	4-F ₃ C-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	65
36	3-MeO ₂ S-C ₆ H ₄	4-F ₃ C-C ₆ H ₄			CsF	14	63
37	4-MeO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	24	73
38	Ph	3-MeO-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	12	72
39	2-MeO-C ₆ H ₄	2-Me-C ₆ H ₄			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	14	67
40	naphthalen-1-yl	2,6-Me ₂ -C ₆ H ₄			CsF	20	36
41	2-MeO-C ₆ H ₄	naphthalen-2-yl			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	18	81
42	3-MeO ₂ S-C ₆ H ₄	thiophen-2-yl (1.2 mmol)			CsF	16	41
43 ^e	2-MeO-pyridin-3-yl	thiophen-2-yl			K ₃ PO ₄ · nH ₂ O	16	54

^a Isolated yields after hydrolysis of the acetals. ^b Reaction run in toluene. ^c Reaction run with RuPhos instead of BrettPhos.

^d Reaction run without 18-crown-6. ^e Reaction run with 10 mol% Pd(acac)₂.

にカルボニルを有するビフェニルを得ることが可能である。4-フルオロニトロベンゼンの反応は、中程度の収率ながらニトロ基選択的にクロスカップリング反応が進行したが、他のハロゲンを有するニトロアレーンにおいては、ハロゲンが優先的に反応した。フェニルボロン酸の誘導体については、パラ位のカルボニル置換基を含め、様々な官能基が共存可能であった。複素環を有するニトロアレーン、アリールボロン酸のいくつかも対応するピアリールを与えた。

[3] 反応機構

本反応は、ニトロアレーンのパラジウム(0)への η^2 -配位、Ar-NO₂結合の酸化的付加、トランスメタリ化、還元的脱離を経て進行するものと考えている(Fig. 2)。各素反応は、量論反応によって確かめることができた(Fig. 3およびFig. 4)。 η^2 -配位については、ニトロベンゼン由来の錯体が不安定で単離できなかったため、1-ニトロナフタレンを用いた。最も高温を必要とする酸化的付加が律速段階であると考えてい

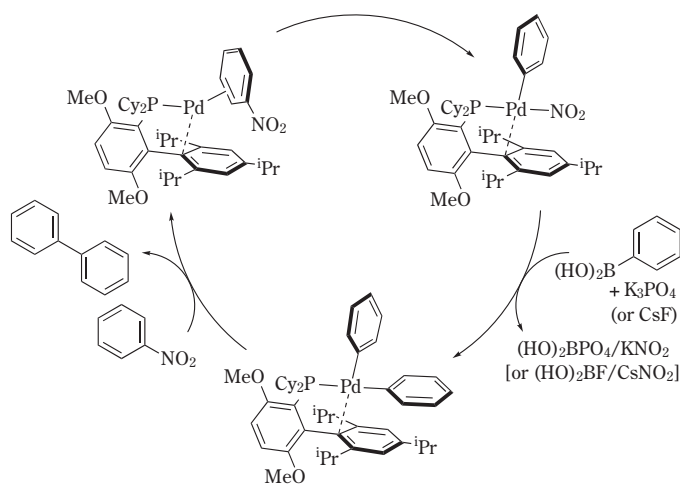


Fig. 2 ニトロアレーンの鈴木-宮浦カップリング：想定触媒サイクル

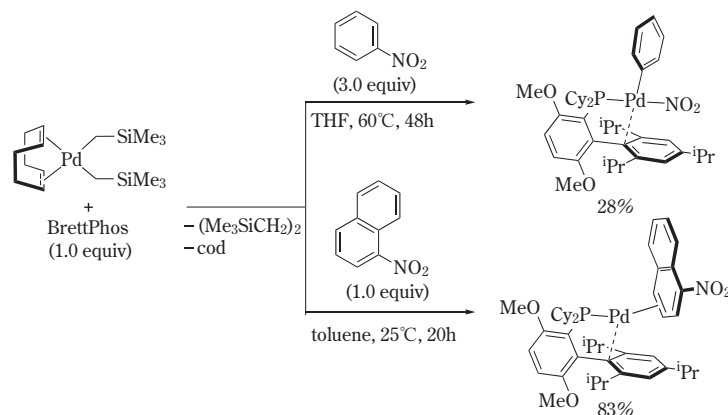


Fig. 3 量論反応による素反応の検証：ニトロアレーンのパラジウム(0)への酸化的付加および η^2 -配位

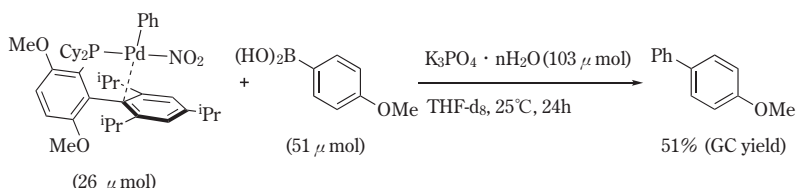


Fig. 4 量論反応による素反応の検証：トランスメタリ化および還元的脱離によるピアリールの生成

る。触媒反応を ^{31}P NMR で観測すると、 η^2 -配位錯体が resting state であること、反応次数は両基質に対してほぼ0次で、パラジウム触媒に対して1次であることもこれを支持している。また、DFT法による理論化学計算の結果も、酸化的付加を律速段階とする触媒サイクルをサポートしている (Fig. 5)。

[4] ニトロアレーンの鈴木-宮浦カップリングを利用した多置換ベンゼンの合成

ニトロアレーンは、ニトロ基の強い電子求引性をもたらす芳香環のユニークな反応性によって、様々な修飾することができる。これらの反応と本クロスカップリング反応を組み合わせることによって、多置換ベン

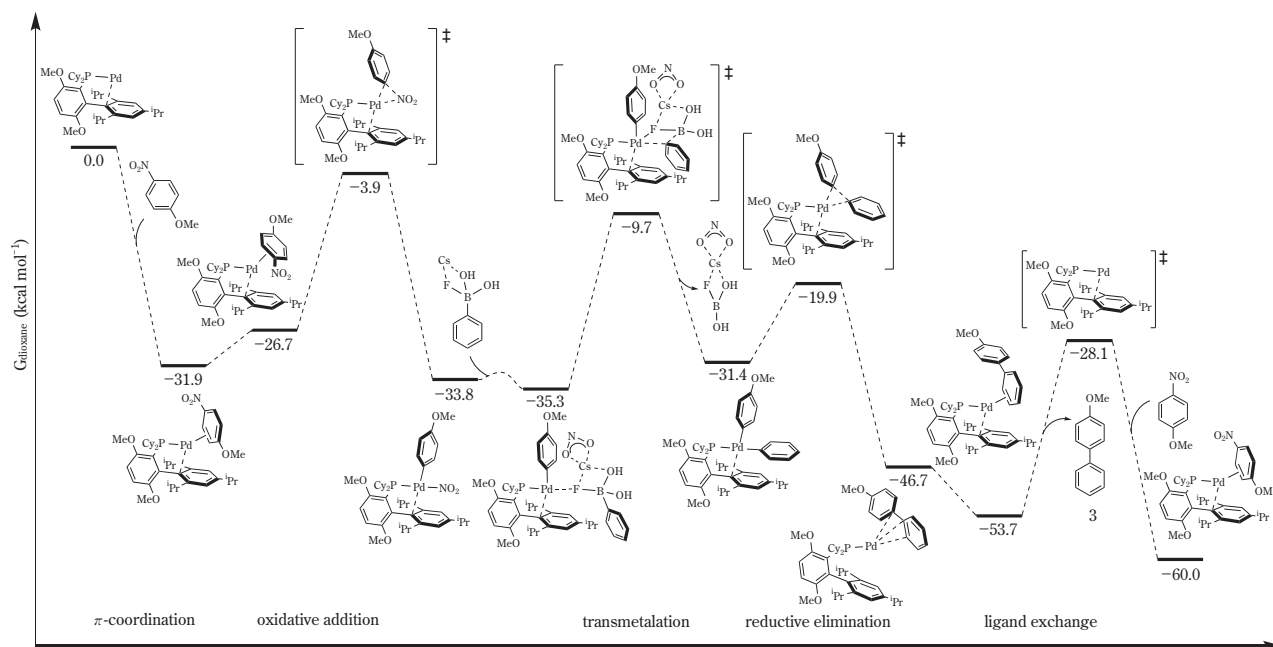


Fig. 5 DFT 計算による反応機構

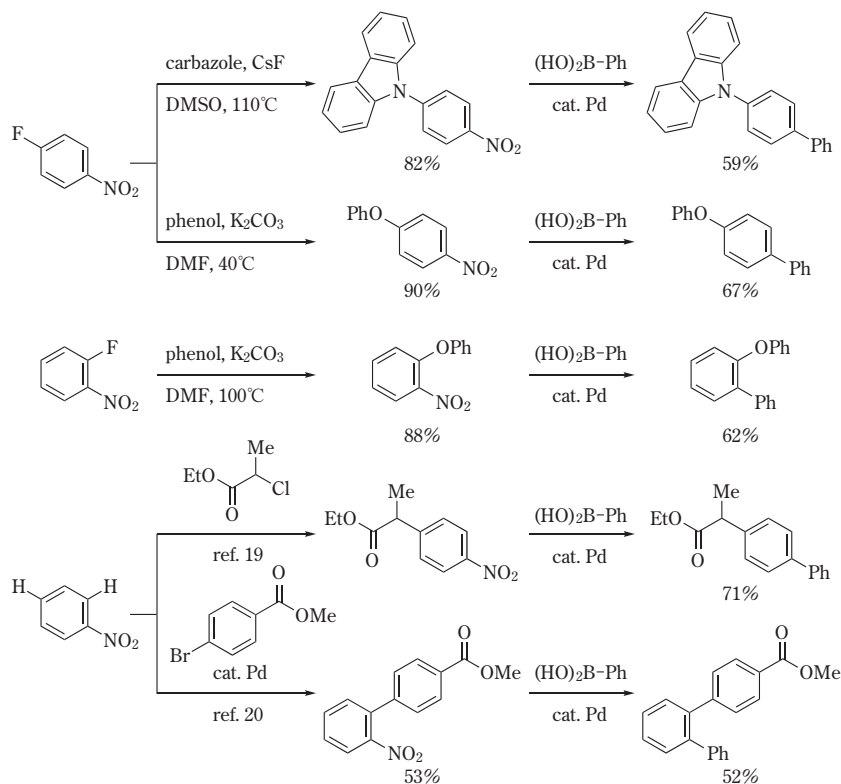


Fig. 6 ニトロアレーン修飾反応と鈴木-宮浦カップリングによる多置換ベンゼンの高効率合成

Table 3 ニトロアレーンの Buchwald-Hartwig アミン化反応：基質適用範囲

$$\text{Ar}^1\text{-NO}_2 + \text{H-N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix} \xrightarrow[\text{K}_3\text{PO}_4 (1.8 \text{ mol}\%), \text{Solvent, } 130^\circ\text{C, } 24\text{h}]{\text{Pd}(\text{acac})_2 (5.0 \text{ mol}\%), \text{BrettPhos} (20 \text{ mol}\%)} \text{Ar}^1\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$$

(0.60 mmol) (0.90 mmol)

Entry	Ar	HNR ¹ R ²	Solvent	Yield(%)
1	4-MeO-C ₆ H ₄	HNPh ₂	n-heptane	66
2 ^{a, b, c}	4-(N-carbazolyl)-C ₆ H ₄	HNPh ₂ (1.8 mmol)	1,4-dioxane	57
3	4-Me-C ₆ H ₄	HNPh ₂	n-heptane	73
4	4-Ph-C ₆ H ₄	HNPh ₂ (1.8 mmol)	n-heptane	74
5	Ph	HNPh ₂	n-heptane	83
6	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	HNPh ₂	n-heptane	62
7	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₃	HNPh ₂	n-heptane	77
8 ^a	3-MeO ₂ C-C ₆ H ₄	HNPh ₂ (1.8 mmol)	toluene	51
9 ^{a, b}	3-MeO ₂ S-C ₆ H ₄	HNPh ₂ (1.8 mmol)	toluene	50
10 ^d	2-MeO-C ₆ H ₄	HNPh ₂	n-heptane	78
11 ^{b, d, e}	2-Me-C ₆ H ₄	HNPh ₂	n-heptane	64
12	naphthalen-1-yl	HN(4- ^t Bu-C ₆ H ₄) ₂ (1.8 mmol)	n-heptane	74
13	naphthalen-2-yl	HN(4- ^t Bu-C ₆ H ₄) ₂	n-heptane	65
14	N-Me-indol-5-yl	HNPh ₂ (1.8 mmol)	n-heptane	52
15 ^b	4-MeO-C ₆ H ₄	H ₂ NPh	DMF	64
16 ^b	4-MeO-C ₆ H ₄	HNMePh	1,4-dioxane	41
17 ^b	4-MeO-C ₆ H ₄	piperidine	1,4-dioxane	61
18 ^b	3,5-Me ₂ -C ₆ H ₄	H ₂ NCH ₂ Ph	1,4-dioxane	81
19 ^b	4-MeO-C ₆ H ₄	H ₂ NHex	1,4-dioxane	72

^a CPhos was used instead of BrettPhos. ^b K₃PO₄ · nH₂O was used instead of K₃PO₄. ^c Reaction run for 72 h.

^d XPhos was used instead of BrettPhos. ^e Reaction run for 48 h.

ゼンの合成を効率的に行える (Fig. 6)。例えば、4-ニトロフルオロベンゼンに様々な求核剤を作用させると、芳香族求核置換反応が進行する。また、ニトロベンゼンのパラ位¹⁹⁾ およびオルト位²⁰⁾ は、求電子剤との反応によって直接官能基化できる。これらの反応の後に本クロスカップリング反応を行うことによって、様々な多置換ベンゼンを効率よく合成することが可能である。

3. ニトロアレーンの Buchwald-Hartwig アミノ化反応

パラジウム-BrettPhos 触媒は、ニトロアレーンの Buchwald-Hartwig アミノ化にも有効である。いろいろなニトロアレーンとジフェニルアミンとの反応によるトリアリールアミンの合成例を Table 3 に示す。塩基としては、リン酸カリウムが良好で、Buchwald-Hartwig アミノ化反応でよく用いられる NaO^tBu や KO^tBu などの強塩基は、ニトロ基と共存できないためか、アミノ化体をほとんど生じなかった。他のアミンと 4-ニトロアニソールとの反応も DMF あるいは 1,4-ジオキサン溶媒中で良好に進行した。

4. まとめ

ニトロアレーンを求電子剤として用いる鈴木-宮浦カップリングおよび Buchwald-Hartwig アミノ化反応について述べた。両反応において、BrettPhos をはじめとするビアリーール (ジシクロヘキシル) ホスフィン配位子とするパラジウム触媒が有効であることを見出した。鈴木-宮浦カップリング反応においては、反応機構の詳細について精査し、これまでに前例のない Ar-NO₂ 結合のパラジウム (0) への酸化的付加を経由する触媒サイクルを提案した。化学工業的に川上原料に位置付けられ、ファインケミカル用途でも多種多様な製品が入手容易なニトロアレーンは、一連のクロスカップリング反応におけるハロゲン化アリーールの代替求電子剤として有望である。

5. 謝 辞

本研究を進めるにあたり、東ソー株式会社にご協力いただきました。江口久雄氏、宮崎高則氏をはじめ、関係各位に感謝申し上げます。

6. 文 献

- [1] N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions A Practical Guide*, Springer (2002)
- [2] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 6338 (2008)
- [3] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, 11, 513 (1981)
- [4] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, 36, 3609 (1995)
- [5] A. M. Norberg, L. Sanchez, R. E. Maleczka, Jr., *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, 11, 853 (2008)
- [6] A. Huth, I. Beetz, I. Schumann, *Tetrahedron*, 45, 6679 (1989)
- [7] S. Darses, T. Jeffery, J.-P. Genet, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.*, 37, 3857 (1996)
- [8] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.*, 4, 979 (2002)
- [9] S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Org. Lett.*, 6, 95 (2004)
- [10] S. B. Blakey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 6046 (2003)
- [11] M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47, 4866 (2008)
- [12] B.-T. Guan, Y. Wang, B.-J. Li, D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 14468 (2008)
- [13] K. Muto, J. Yamaguchi, D. G. Musaev, K. Itami, *Nat. Commun.*, 6, 7508 (2015)
- [14] B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 13552 (2008)
- [15] R. M. Yadav, M. Nagaoka, M. Kashihara, R.-L. Zhong, T. Miyazaki, S. Sakaki, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 9423 (2017)
- [16] F. Inoue, M. Kashihara, R. M. Yadav, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 13307 (2017)
- [17] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, 41, 1461 (2008)
- [18] B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 12898 (2009)
- [19] M. Makosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, 20, 282 (1987)
- [20] L. Caron, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.*, 10, 4533 (2008)

