

トリアルキルシリル型反応剤を用いるクロスカップリング反応に関する研究

Studies on Cross-coupling Reactions Using Trialkylsilyl-type Reagents

応用化学専攻 小宮山 剛司

Department of Applied Chemistry, Takeshi Komiyama

1. 緒言

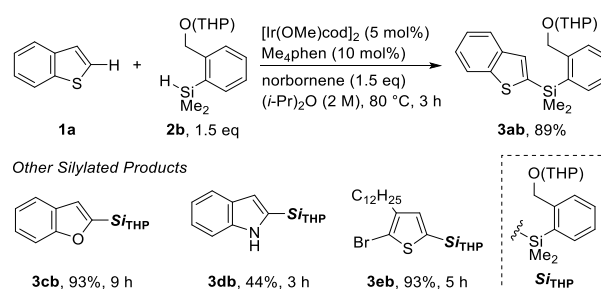
ケイ素は地表付近に豊富に存在し、有機ケイ素化合物は安価かつ低毒性で入手容易なため、ケイ素を利用するクロスカップリング反応は大量合成および環境負荷低減の観点で有利である。クロスカップリングに適用可能な有機ケイ素化合物は通常、ケイ素上にハロゲンや酸素などの電気陰性な置換基を要する¹⁾。これらヘテロ原子置換型ケイ素反応剤は空気や湿気に対し不安定なため、取り扱いに注意が必要である。一方、ケイ素上がすべて有機基のトリオルガノシリル型反応剤は安定で容易に取り扱うことができるため、最も理想的な反応剤のひとつといえる。しかし、その高い安定性ゆえ、クロスカップリングへの利用は極めて限定的であった。筆者は、この理想的な特徴を有するトリオルガノシリル置換反応剤を用いるクロスカップリング反応について研究した。以下に詳細を述べる。

2. 炭素-水素結合の触媒的直截シリル化を利用する HOMSi の迅速合成

有機[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ジメチルシラン反応剤 (R-HOMSi または HOMSi 反応剤) は高い安定性とクロスカップリング活性を併せ持つ²⁾。しかし、その調製に多段階工程を要する³⁾。芳香族化合物 **1** の炭素-水素結合をヒドロシラン **2** で直截シリル化⁴⁾して R-HOMSi を合成できればグリーンケミストリーの観点で理想的である。さらに、**2** は R-HOMSi を用いたカップリング後のケイ素残渣、環状シリルエーテル *c*SE のヒドリド還元により再生できるため、ケイ素部分を無駄にしないクロス

カップリング工程を実現できる (Scheme 1)。そこで筆者は、C-H 結合の直截シリル化を利用する HOMSi 反応剤の迅速合成法の開発に取り組んだ。

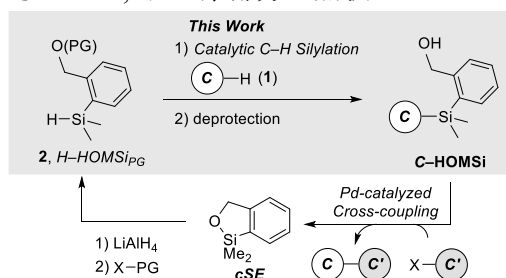
初期検討の結果、Falck らの条件⁵⁾を参考に [Ir(OMe)cod]₂ (5 mol%), 4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジル (10 mol%), 水素受容体のノルボルネン (3 eq) 存在下、ベンゾチオフェン (**1a**) とヒドロキシ基を MOM で保護した HOMSi 型ヒドロシラン **2a** (3 eq) を THF (0.2 M) 中 80 °C で反応させると、**1a** の 2 位シリル化生成物 **3aa** が NMR 収率 9% で得られた。配位子を 3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン (Me₄phen)、溶媒を (*i*-Pr)₂O に替え、濃度を 2 M まで高めると、**1a** THP で保護したヒドロシラン **2b** (1.5 eq) によるシリル化が高効率で進行し、**3ab** が単離収率 89% で得られた (Scheme 2)。上記最適条件下、いろいろなヘテロ 5 員環芳香族化合物をシリル化した。たとえば、ベンゾフランやインドールでは、それぞれの 2 位がシリル化された生成物 **3cb**, **3db** が収率 93%, 44% で得られた。臭素を有するチオフェンのシリル化も問題なく進行し、対応する生成物 **3eb** が効率よく生成した。



Scheme 2. Ir-catalyzed Aryl C-H Silylation for Ar-HOMSi

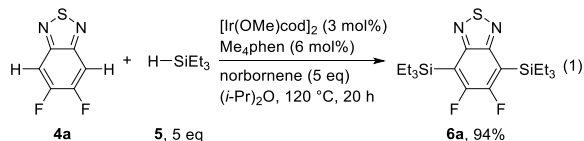
3. 銅触媒によるアリール(トリエチル)シランとヨウ化アリールのクロスカップリング反応

上述した研究の過程で、電子輸送材料の電子欠損部として重要なベンゾチアジアゾール **4a** から HOMSi を合成しようと試みたが、シリル化はまったく進行しなかった。ところが、シリル化剤を単純なトリエチルシ



Scheme 1. Sustainable Coupling Protocol with HOMSi

ラン (5) に替えると、目的のジシリル化が円滑に進行した (式 1)。



最も単純かつ代表的な有機ケイ素化合物であるアリール(トリメチル)シランは通常クロスカップリング反応に利用できない。2-ピリジル-および2-ベンゾフリル(トリメチル)シランに限り、クロスカップリングへの利用が報告されているが、パラジウム触媒に加えて当量以上の遷移金属塩の添加が必須である⁶⁾。一方、**6a**に限らずいろいろなアリール(トリエチル)シランが触媒的C-Hシリル化により容易に合成できるにもかかわらず⁵⁾、それらを用いるクロスカップリングはこれまでまったく達成されていなかった。そこで筆者は、上記シランを用いるクロスカップリング反応の開発に着手した。

検討の結果、銅(II)を触媒量用いると、アリール(トリエチル)シランと有機ハロゲン化物によるクロスカップリング反応が進行することを見つけた。たとえば、臭化第二銅 (10 mol%) と Ph-Davephos (10 mol%)、フッ化セシウム (2.5 当量)存在下、**6a** と *p*-ヨードアニソール (**7a**, 2.1 eq) を DMI (3 M) 中 150 °C で反応させると、二重クロスカップリング生成物 **8aa** が単離収率 94% で得られた (Table 1, Run 1)。*m*-ヨードアニソール (**7b**) も問題なく反応し、**8ab** を収率 90% で得た (Run 2)。ヨウ素の周辺がかさ高い *o*-ヨードアニソール (**7c**) を用いたとき、反応完結に 48 時間要したが、**8ac** を収率 72% で得た (Run 3)。塩素や臭素は反応を阻害せず、それぞれに対応するカップリング生成物 **8ad**, **8ae** が高収率で生成した (Runs 4 and 5)。エトシキカルボニルフェニル基や電子輸送材料として重要なトリフェニルアミン骨格の導入にも成功した (Run 6 and 7)。

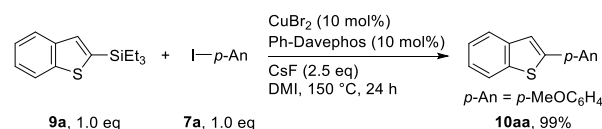
シラン反応剤の適用範囲を調べた (Scheme 3)。2-ベンゾチエニル(トリエチル)シラン (**9a**) と **7a** をグラムスケールで反応させると、カップリング生成物 **10aa** が定量的に生成した (Scheme 3)。ほかにも、*N*-メチル-2-SiEt₃-インドールおよび 2-ピリジル(トリエチル)シランや 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル(トリエチル)シランも反応し、対応するカップリング生成物 **10ba**–**10ca** が中程度の収率で得ら

れた。

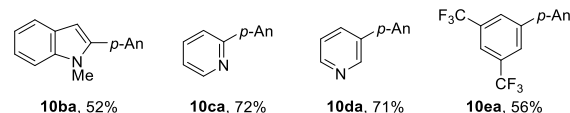
Table 1. Cu-catalyzed Cross-coupling of **6a** with **7**^a

Run	7 , Ar	8a	Yield (%)
1	7a , 4-MeOC ₆ H ₄	8aa	94
2	7b , 3-MeOC ₆ H ₄	8ab	90
3 ^c	7c , 2-MeOC ₆ H ₄	8ac	72
4	7d , 4-ClC ₆ H ₄	8ad	89
5	7e , 4-BrC ₆ H ₄	8ae	91
6	7f , 4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	8af	67
7	7g , 4-Ph ₂ NC ₆ H ₄	8ag	77

^aUnless otherwise noted, a mixture of **6a** (1.0 eq), **7** (2.1 eq), CuBr₂ (10 mol%), Ph-Davephos (10 mol%), and CsF (2.5 eq) in DMI was heated at 150 °C for 24 h. Isolated yields are given. ^cRun for 48 h. DMI = *N,N*-dimethylimidazolidinone, Ph-Davephos = 2-PPh₂-2'-NMe₂-biphenyl.

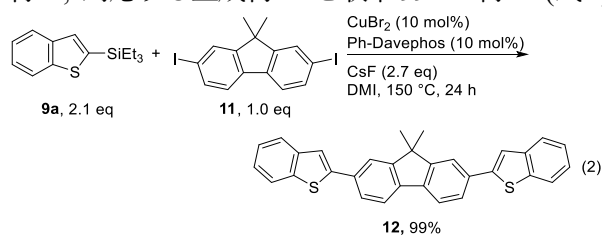


Other Single Coupling Products



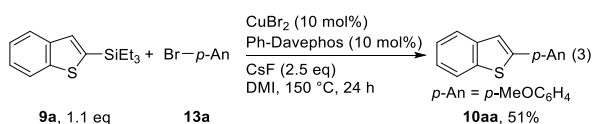
Scheme 3. Cross-coupling of Aryl(triethyl)silanes

本反応は、ジヨードアレーンとの二重クロスカップリングにも適用できる。例えば、**9a** と 2,7-ジヨードフルオレン **11** による反応は極めて効率よく進行し、対応する生成物 **12** を収率 99% で得た (式 2)。



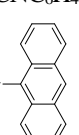

4. パラジウム/銅触媒によるアリール(トリエチル)シランと臭化アリールおよび塩化アリールのクロスカップリング反応

ヨウ化アリールは一般に高価で実用性に欠けるため、より汎用的な求電子剤である臭化アリール **13a** と **9a** の反応を同条件下で検討したが、**10aa** の収率は 51% に留まった (式 3)。



条件をさらに探索した結果、パラジウム触媒と銅触媒を併用すると、アリール(トリエチル)シランが臭化アリールを高効率でクロスカップリングするとわかった。たとえば、Pd₂(dba)₃ (1 mol%), トリス(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン (TTMPP, 4 mol%), フッ化第二銅 (10 mol%), フッ化セシウム (1.3 eq) 存在下, DMI (2 M) 中 17 時間で **9a** (1.1 eq) と **13a** (1.0 eq) を反応させると、対応するカップリング生成物 **10aa** が 92% で生成した (Table 2, Run 1). *m*-および *o*-ブromoアニソールも問題なく反応した。トリアリールアミン骨格も難なく導入できた (Run 4). 電子不足な臭化アリール, たとえば *p*-ブromoベンゾニトリルは本最適条件下では効率よく反応しなかったが, 温度を 120 °C に上げ, 配位子を JohnPhos に変更することで対応する生成物を良好な収率で得た (Run 5). さらに, 電子輸送材料に重要なアントラセンやベンゾチアジアゾール骨格の導入も可能であった (Runs 6 and 7).

Table 2. Cu-catalyzed Cross-coupling of **9a** with **13**^a

Run	13 , Ar	10	Yield (%)
1	13a , 4-MeOC ₆ H ₄	10aa	92
2	13b , 3-MeOC ₆ H ₄	10ab	91
3	13c , 2-MeOC ₆ H ₄	10ac	96
4	13g , 4-NPh ₂ C ₆ H ₄	10ag	94
5 ^b	13h , 4-CNC ₆ H ₄	10ah	84
7	13i , 	10ai	90
8	13j , 	10aj	74

^a Unless otherwise noted, a mixture of **9a** (1.1 eq), **13** (1.0 eq), Pd₂(dba)₃ (1 mol%), TTMPP (4 mol%), CuF₂ (10 mol%) and CsF (1.3 eq) in DMI was heated at 150 °C for 24 h. Isolated yields are given. ^b JohnPhos was used instead of TTMPP and heated at 120 °C. TTMPP = P(2,4,6-(MeO)₃C₆H₂)₃, JohnPhos = P(*t*-Bu)₂(2-biphenyl)

ケイ素反応剤の適用範囲を簡単に記す(Figure 1). シルベンゾチオフェンのほかに, より電子豊富

な 2-SiEt₃-3,4-エチレンジオキシチオフェン (**9f**) を用いても反応は円滑に進行した. 配位子, 反応温度の変更などが必要であったが, 2-ピリジル(トリエチル)シラン (**9c**), 2,6-ジフルオロおよび 2-フルオロフェニルシラン **9g**, **9h** を用いた場合も, 対応するカップリング生成物 **10ca**, **10ga**, **10ha** を中程度から高収率で得た.

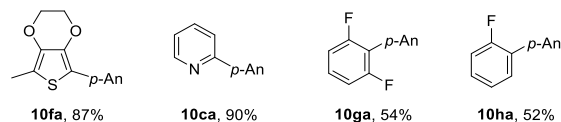
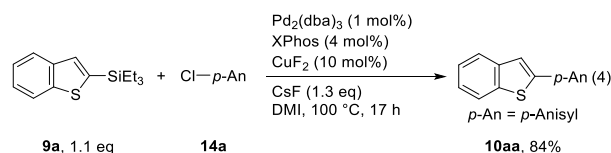
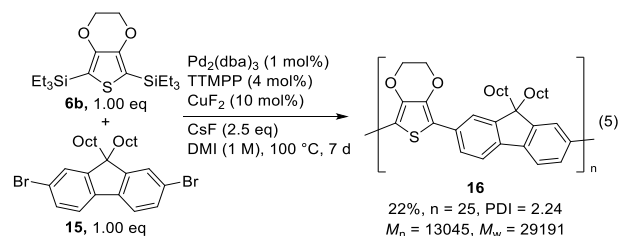


Figure 1. Other Coupling Products by the Reactions of Corresponding Aryl(triethyl)silanes with *p*-Bromoanisole

配位子を TTMPP から XPhos に替えると, より低反応性の塩化アリール **14** も利用できた (式 4).



本反応系をクロスカップリング重合に適用した. ビス(トリエチルシリル)チオフェン (**6b**) と 2,7-ジブromoフルオレン (**15**) を反応させ, 複数回の再沈殿により, 対応する共重合体 **16** を単離収率 22% で得た (式 4).

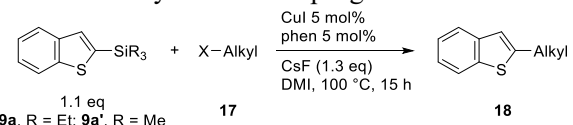


5. 銅触媒によるアリール(トリアルキル)シランとハロゲン化アルキルのクロスカップリング反応

ハロゲン化アリールによる C(sp²)-C(sp²)結合形成クロスカップリング反応は多数報告されているが, ハロゲン化アルキルを用いる C(sp²)-C(sp³)結合形成クロスカップリング反応の報告は多くない. 中でもアリール(トリオルガノ)シランとハロゲン化アルキルの反応は, ケイ素近傍のヒドロキシ基あるいはアシル基による分子内活性化を利用した数例が知られているに過ぎない⁷⁾. 筆者は, ヨウ化銅およびフェナントロリンを触媒に利用すると, アリー

ル(トリエチル)シランがハロゲン化アルキルともクロスカップリングすることを見つけた。たとえば、ヨウ化銅 (5 mol%), フェナントロリン (phen, 5 mol%), フッ化セシウム (1.3 eq) 存在下, DMI (2 M) 中 15 時間で 2-トリエチルシリルベンゾチオフェン (**9a**, 1.1 eq) を 1-ヨードヘキサン (**17a^I**, 1.0 eq) と反応させると, 対応するカップリング生成物 **18a** が 86% で生成した (Table 3, Run 1)。ハロゲン化アルキルの脱離基をヨウ素から臭素や塩素, TsO 基に替えても良好な結果が得られた (Runs 2–4)。立体的にかさ高い臭化シクロヘキシルメチル (**17c^{Br}**) を用いたとき, **9a** では対応するカップリング生成物の収率は中程度であったが, シリル基を SiMe₃ に替えた **9a'** を用いると目的生成物の収率は 84% にまで向上した。ほかにも, ビニル基やエトキシカルボニル基を有する臭化アルキル **17d^{Br}**, **17e^{Br}** も円滑に **9a'** とクロスカップリングした (Runs 6 and 7)。

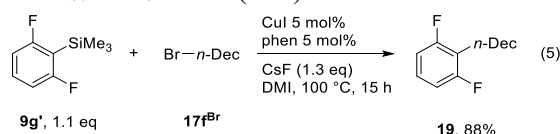
Table 3. Cu-catalyzed Cross-coupling of **8** with **10^a**



Run	9	17	18	Yield (%)
1	9a	17a^I , I-(CH ₂) ₅ -Me	18a	86
2	9a	17b^{Br} , Br-(CH ₂) ₃ -Me	18b	78
3 ^a	9a	17a^{Cl} , Cl-(CH ₂) ₅ -Me	18a	80
4	9a	17a^{TsO} , TsO-(CH ₂) ₅ -Me	18a	73
5	9a'	17c^{Br} , Br-CH ₂ -Cy	18c	84
6	9a'	17d^{Br} , Br-(CH ₂) ₇ -vinyl	18d	83
7	9a'	17e^{Br} , Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	18e	68

^a Unless otherwise noted, a mixture of **9a** (1.1 eq), **17** (1.0 eq), CuI (5 mol%), phenanthroline (10 mol%), and CsF (1.3 eq) in DMI was heated at 100 °C for 15 h. Isolated yields are given. ^b Run for 24 h.

反応は, 2,6-ジフルオロフェニルシラン **9g'** を用いても円滑に進行した (式 5)。



6. 結論と展望

炭素-水素結合の直截シリル化反応による安定なクロスカップリング剤 HOMSi の簡便合成法の開発

および安定で入手容易なトリエチルシリル型反応剤を用いるクロスカップリング反応の開発に成功した。特に, トリアルキルシリル型反応剤は安価で毒性も低く安定で容易に取扱可能なため, クロスカップリング剤として理想的な反応剤といえる。また, トリアルキルシリル型反応剤は多くの反応条件に対し不活性なため, 合成序盤に上記シリル基を導入し, 合成終盤で筆者のクロスカップリングを行えば, 有機機能材料の合成ルートを刷新すると期待できる。

発表論文

1. Minami, Y.; Komiyama, T.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1065. (Chapter 2)
2. Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15787. (Chapter 3)
3. Komiyama, T.; Minami, Y.; Furuya, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1987. (Chapter 4)
4. Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 1048. (Chapter 5)
5. Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 361. (Chapter 4)
6. Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 631. (review)
7. Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *Synlett*, **2017**, 28, 1873. (account)

参考文献

1. For a review on silicon-based cross-coupling reaction, see: Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845.
2. a) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952. b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
3. a) Izuka, M.; Kondo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1161. b) Minami, Y.; Shimizu, K.; Tsuruoka, C.; Komiyama, T.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 201.
4. For reviews on catalytic C-H silylation, see: a) C. Cheng, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8946. b) Bähr, S.; Oestreich, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 52
5. Lu, B.; Falck, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7508.
6. a) Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 697. b) Matsuda, S.; Takahashi, M.; Monguchi, D.; Mori, A. *Synlett* **2009**, *20*, 1941.
7. a) Tsubouchi, A.; Muramatsu, D.; Takeda, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12719. b) Taguchi, H.; Takami, K.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 429. c) Tsubouchi, A.; Matsuda, H.; Kita, T.; Takeda, Y. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1180.