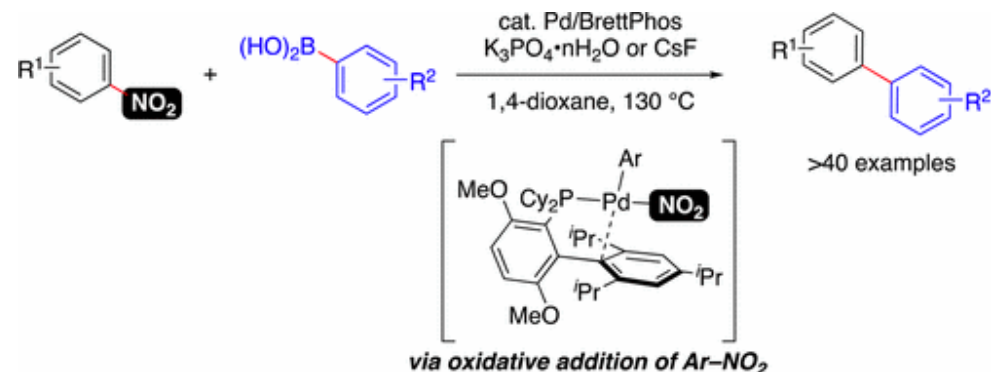


有機金属化学：最新論文からのトピックス④

The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes

Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y.,
J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 9423-9426.

Abstract: Synthesis of biaryls via the Suzuki–Miyaura coupling (SMC) reaction using nitroarenes as an electrophilic coupling partners is described. Mechanistic studies have revealed that the catalytic cycle of this reaction is initiated by the cleavage of the aryl–nitro ($\text{Ar}-\text{NO}_2$) bond by palladium, which represents an unprecedented elemental reaction.



タイトルとTOCグラフィックから読み取れること

- ・ニトロベンゼンとボロン酸で鈴木・宮浦カップリング
- ・ビアリールホスフィンと塩基の組み合わせで40例以上
- ・C- NO_2 結合の酸化的付加が鍵段階

Abstractから追加で読み取れること

- ・反応機構解析で見いだされたC- NO_2 酸化的付加は新しい素反応

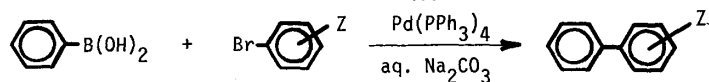
Prof. Yoshiaki Nakao
Kyoto U, Grad. Sch. of Eng.
Ph.D. in 2005 w. Tamajiro Hiyama@Kyoto U
visiting student in 2001 w. John Hartwig@Yale U
visiting scholar in 2008
w. Manfred Reets@Max-Planck Institute

Introduction: クロスカップリングにおけるハロアレン代替

Ref 1: 鈴木・宮浦カップリング(SMC)の総説

Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions*
- A Practical Guide; Springer: Berlin, **2002**.

Ref 2: ハロアレンのSMCの論文

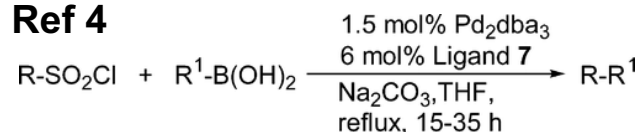


最初のビアリール合成の論文
Synth. Commun. **1981**, 11, 513.

Ref 3: クロスカップリングにおける ハロアレンを代替できる反応の総説

Curr. Opin. Drug Discovery Dev. **2008**, 11, 853.

Ref 4



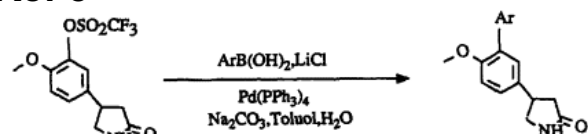
R = tolyl, phenyl, 4-halophenyl, 1-naphthyl,
3-nitrophenyl, benzyl, methallyl

R¹ = aryl, heteroaryl, alkenyl

ハロアレンの代わりに塩化スルホニルを使った論文

Org. Lett. **2004**, 6, 95.

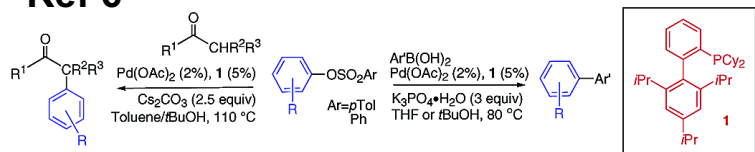
Ref 5



ハロアレンの代わりにトリフラートを使った論文

Tetrahedron **1989**, 45, 6679.

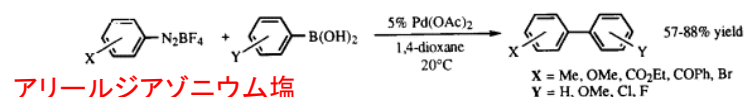
Ref 6



ハロアレンの代わりにアリールスルホナートを使った論文

J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 11818.

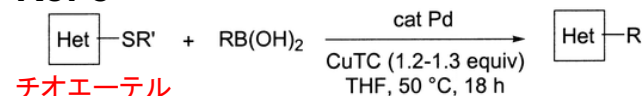
Ref 7



アリールジアゾニウム塩

Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 3857.

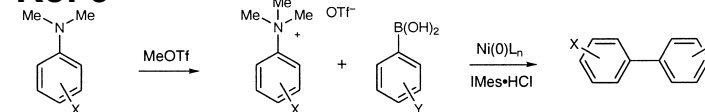
Ref 8



チオエーテル

Org. Lett. **2002**, 4, 979.

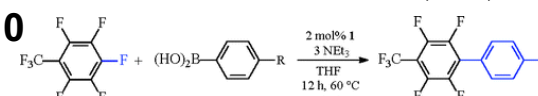
Ref 9



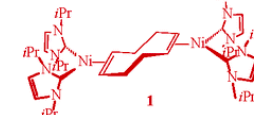
アリールトリメチルアンモニウム塩

J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 6046.

Ref 10

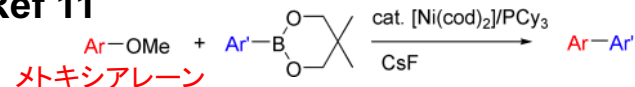


フッ化アリール



J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 15964.

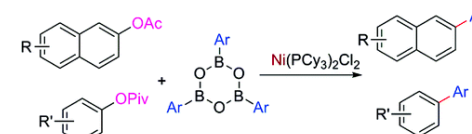
Ref 11



メトキシアレン

Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 4866.

Ref 12



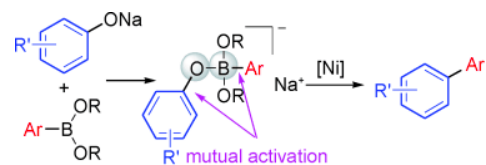
アレンカルボキシレート

J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 14468.

Introduction 2: ニトロ基の利用

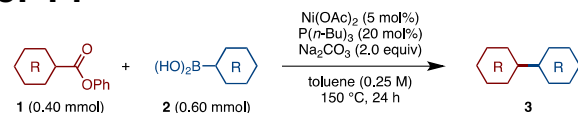
Ref 13

フェノキシド



Angew. Chem., Int. Ed. **2011**, 50, 7097.

Ref 14



Nat. Commun. **2015**, 6, 7508.

Ref 15: 有機合成におけるニトロアレーンの利用の総説

The Nitro Group in Organic Synthesis;
Wiley-VCH: New York, **2001**.

Ref 16: 有機化学の教科書: ニトロ化の説明

March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed.;
John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2001**.

Ref 17: 工業化学におけるニトロ化

Ref 17a: ニトロ化合物の工業生産の総説

Nitro Compounds, Aromatic; Ullmann's
Encyclopedia of Industrial Chemistry;
Wiley-VCH: New York, **2012**.

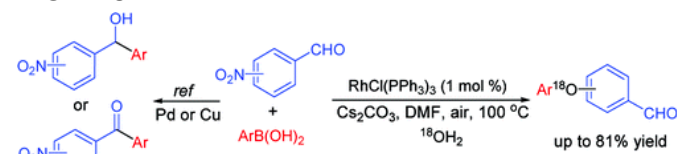
Ref 17b&18:



銅触媒によるArNO₂のUllman型エーテル合成
(ref 18と同じなので引用場所間違い?)

Green Chem. **2012**, 14, 912.

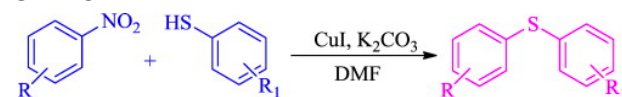
Ref 19



Rh触媒によるArNO₂のUllman型エーテル合成

Org. Lett. **2011**, 13, 1726.

Ref 20



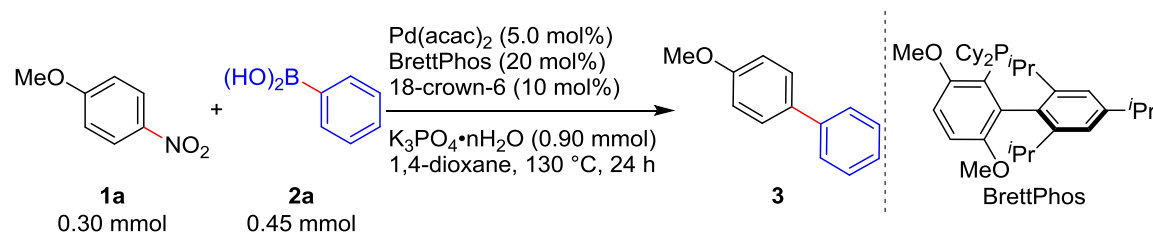
Cu触媒によるArNO₂のUllman型チオエーテル合成

Catal. Commun. **2013**, 41, 123.

This Work 1: Catalyst Optimization

触媒反応条件の最適化

Table S1. Optimization of the SMC of 4-nitroanisole.



Entry	Variation from the standard conditions	Yield of 3 (%) ^a
1	none best condition	86 (76) ^b
2	w/o 18-crown-6 クラウンエーテル無し＝収率低下	69
3	SPhos instead of BrettPhos	8
4	RuPhos instead of BrettPhos	15
5	CPhos instead of BrettPhos	9
6	XPhos instead of BrettPhos	56
7	PCy ₃ instead of BrettPhos	<5
8	P ^t Bu ₃ instead of BrettPhos	<5
9	IPr instead of BrettPhos	<5
10	Pd(OAc) ₂ instead of Pd(acac) ₂	63
11	Pd(PPh ₃) ₄ instead of Pd(acac) ₂	<5
12	Pd ₂ (dba) ₃ instead of Pd(acac) ₂	65
13	PEPPSI™-IPr instead of Pd(acac) ₂	50
14 ^c	BrettPhos Pd G3 instead of Pd(acac) ₂	56
15 ^d	K ₃ PO ₄ instead of K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O 無水K₃PO₄は活性低下	39
16	K ₃ PO ₄ + H ₂ O instead of K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O 無水K₃PO₄に	67
17	K ₃ PO ₄ + 2H ₂ O instead of K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O 水添加で活性回復	69
18 ^d	K ₂ CO ₃ instead of K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O	<5
19 ^d	Cs ₂ CO ₃ instead of K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O	49
20 ^d	CsF instead of K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O	78
21	Pd(OAc) ₂ and CsF instead of Pd(acac) ₂ and K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O	36
22 ^c	BrettPhos Pd G3 and CsF instead of Pd(acac) ₂ and K ₃ PO ₄ ·nH ₂ O	63
23	toluene instead of 1,4-dioxane	32
24	THF instead of 1,4-dioxane	51
25	addition of carbazole (5.0 mol%)	58
26	addition of LiCl (20 mol%)	67

^aDetermined by NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard; ^bisolated yield obtained from using **1a** (0.60 mmol), **2a** (0.90 mmol) and K₃PO₄·nH₂O (1.8 mmol); ^cusing BrettPhos (15 mol%); ^din the absence of 18-crown-6.

Ref 21 BrettPhosの報告

J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 13552.

Ref 22 クラウンエーテル添加でSMC加速

Tetrahedron **2005**, 61, 7438.

Ref 23 Buchwaldビアリール配位子の総合論文

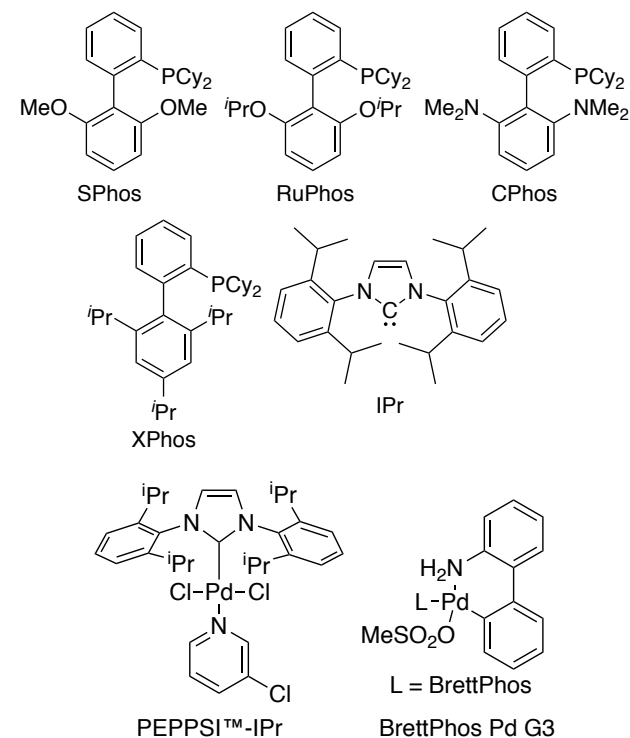
Acc. Chem. Res. **2008**, 41, 1461.

Ref 24 SMCに高活性を示すPEPPSI-IPrの論文

Angew. Chem., Int. Ed. **2012**, 51, 3314.

Ref 25 Buchwaldの開発した環状触媒前駆体シリーズの総合論文: 残存カルバゾールの効果についても言及

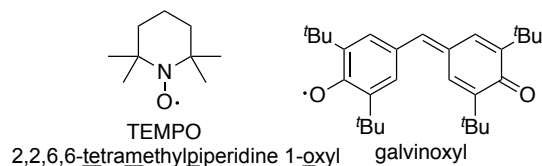
The Strem Chemiker XXVII; Strem Chemicals, Inc.: MA, **2014**.



This Work 3: Mechanistic Study

本文の記載

TEMPOやGalvinoxyl添加条件でも
反応は中程度の収率で進行
→ラジカル機構ではないだろう

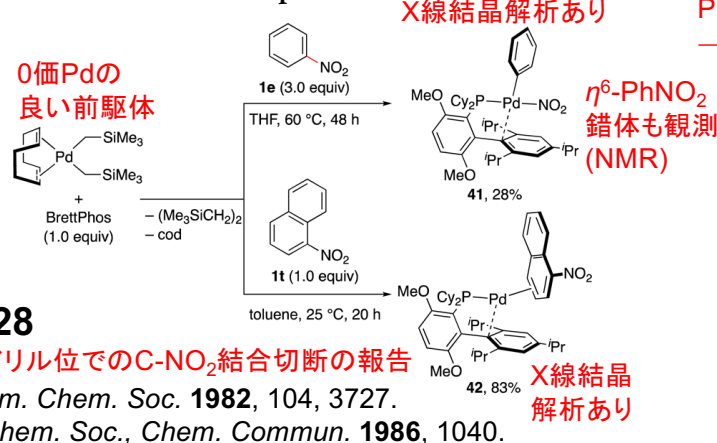


(ニトロベンゼンが還元されたら生成するはずの)
アニリンは反応に関与しない

系内にNO₃⁻は生成しない
=NO₂が酸化剤にはなっていない

中間体の単離: C-NO₂ 酸化的付加錯体

Scheme 1. Stoichiometric Reactions of BrettPhos-Pd(0) with Nitrobenzene and 1-Nitronaphthalene



Ref 27,28

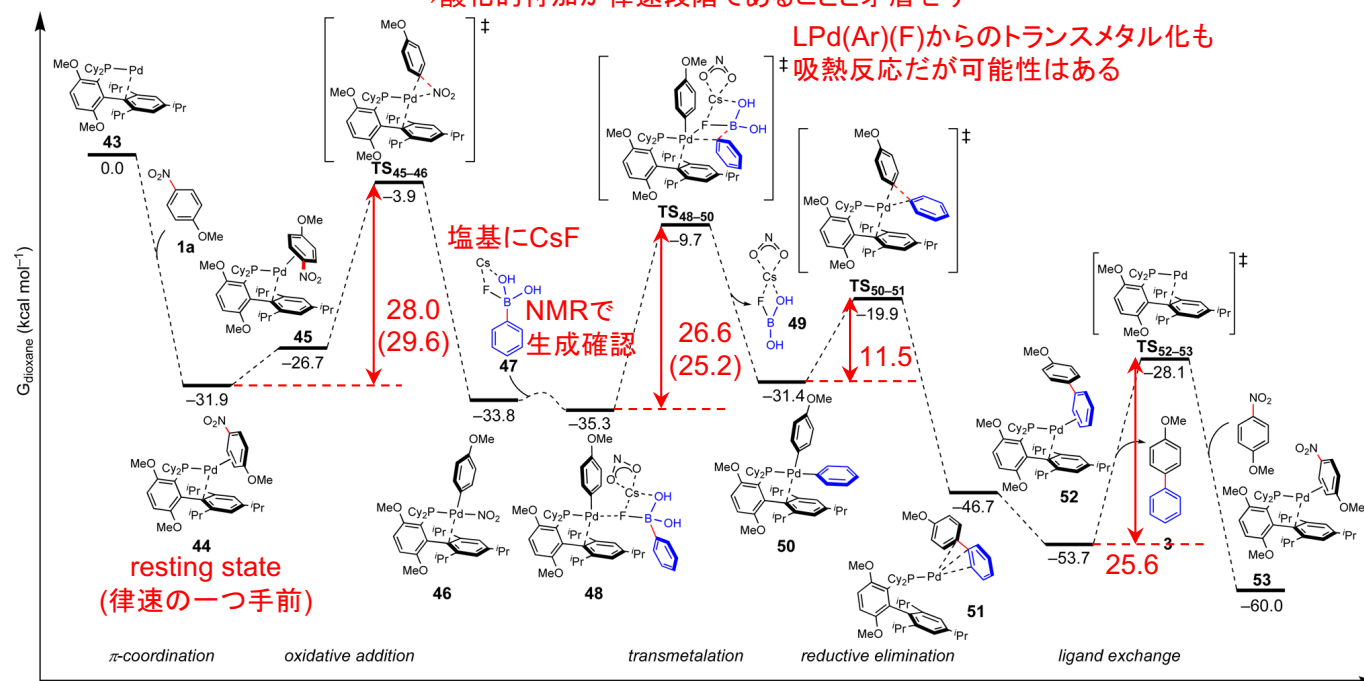
ベンジル・アリル位でのC-NO₂結合切断の報告

J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 3727.

J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1986**, 1040.

反応機構の解明: DFT計算

実験ではPhNO₂より4-CF₃C₆H₄NO₂の方が収率高い
→酸化的付加が律速段階であることと矛盾せず



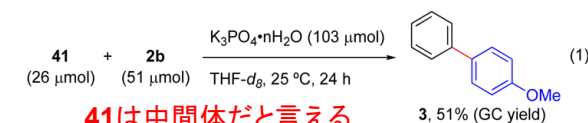
Ref 30

C-NO₂還元的脱離の提案

Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 4715.

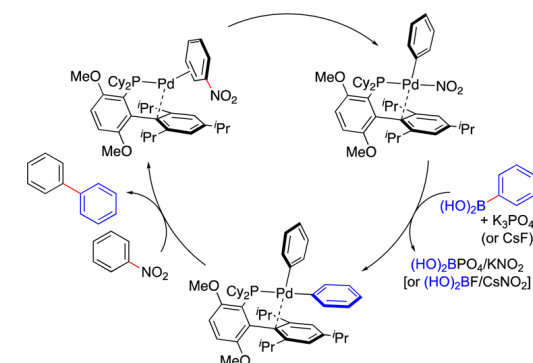
J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 12898.

酸化的付加錯体からのビアリール生成

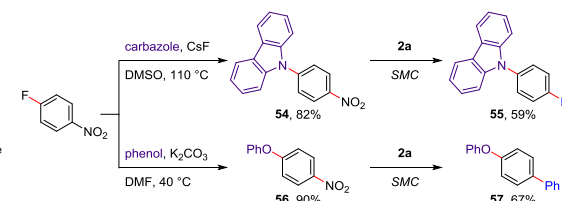


触媒サイクルまとめ

Scheme 2. Plausible Catalytic Cycle



多段階反応への応用(SI)



S_NAr反応に続くニトロ基のSMCで
いろいろな構造を合成できる

Figure 1. DFT-calculated geometries and Gibbs energy changes of the proposed catalytic cycle.

Other Experiments and Next Approach

他の実験により何かわかるか？

次のアプローチはどうすべきか？ → そのために何を調べてみる？

最後に:レポート課題について

有機金属化学に関する2017年以降の論文を読み、
(論文は金属原子が直接反応や物性に関わるところを観測しているものを選んでください
例:有機金属錯体の合成・構造・物性・反応・触媒反応への応用、など)
以下の点に関して講義資料と同様、A4用紙数枚程度にWORDファイルでまとめてPDFとし、
WORDおよびPDFの両方を2018/2/13(火)までに山下へメールで提出
makoto@oec.chembio.nagoya-u.ac.jp
以下の各項目は後ろに行けば行くほど重要です

- ・論文の背景においてどのような研究がなされてきたか？(イントロ参考文献の半分以上はまとめよう)
TOCの絵の貼り付け+論文内容の一言説明の形でまとめよ。総説等は図不要。入手不可な文献は省略可。
- ・この論文において得られた結果は何か？論文に出てくる結果を全て示せ。
直訳ではなく講義プリントのように図を最大限活用して簡潔に説明せよ。長い文章は不要。
- ・得られた結果を説明するための他の実験を提案し、
それで何がわかるかを理由と共に説明せよ。参考文献があると尚良い。
- ・自分ならこの論文をどう改良してさらに次のアプローチを考えるか？
その目的およびそれが可能な根拠を明確に示して説明せよ。
またそのアプローチに対して必要な他の事実を他の論文やSciFinderから探して実現可能性に関して論ぜよ。
4年生に「次はこの実験やってみよう」と指示できるくらい具体的に。

ただし他の人と論文が重なってはダメですし、上記テーマに沿わない場合もダメです。
読むべき論文を決定した時点で山下へメールして重複の有無・論文の妥当性を確認すること。
メール本文に論文タイトルを書き、該当PDFを添付してメールを送って下さい。
山下のOKが出てからレポート作成を開始してください。

早く確認すればするほど論文を読む時間は増えるし、重複の可能性も少ない。
ラボの同級生・先輩・後輩・教員とのディスカッションを推奨しますが
最終的に自分の力で書ききることが最も自分の身になります。

成績評価はレポート内容の論理性・妥当性を絶対評価でつけます(=全員Aも全員Eもありうる)
採点済の過去レポートを山下研ウェブサイト「書類」リンクから見るができます(パスワードは3335)