

氏 名	趙 盈盈
博士の専攻分野の名称	博士（学術）
学位記号番号	博理工甲第 1121 号
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 20 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides and Phenols by N <sub>2</sub> /N <sub>3</sub> Ligand (N <sub>2</sub> /N <sub>3</sub> 配位子を用いた芳香族ハロゲン化物とフェノール類の銅触媒交差カップリング反応)
論文審査委員	委員長 教 授 廣瀬 卓司 委 員 教 授 三浦 勝清 委 員 准 教授 小玉 康一 委 員 准 教授 藤原 隆司

## 論文の内容の要旨

This thesis describes the copper catalyzed coupling reaction of diaryl ethers from phenols and aryl halides in the presence of different nitrogen-ligands. The thesis is composed of five chapters, each of them dealing with different aspects of investigation and application of the approaches for the synthesis of diaryl ethers.

Chapter 1 is the introduction of the synthesis of diaryl ethers and clarifies the status of the research field studied in this thesis. First, it describes the historical background of the Ullmann type C-O coupling reaction. Over a century ago, Ullmann developed the copper-mediated C-O bond formation from aryl halides and phenols, but the classical cross-coupling reaction was limited by harsh reaction conditions and stoichiometric amounts of copper reagents. In 1990's, the introduction of ligands to the palladium catalyzed C-O coupling reactions was developed and successfully conquered the limitation of the classical Ullmann coupling reaction. Then the research interest for copper assisted coupling *O*-arylation reactions was aroused by the discovery of some effective copper catalytic systems, such as the combination of copper salts with bidentate ligands, which enable the coupling reactions to be performed under relatively mild conditions.

Then some nitrogen-containing ligands were emphasized due to their high popularity, such as bipyridine, 1,10-phenanthroline and salicylaldehyde. However, these ligands have to work with some relatively expensive reagents, such as Cu/C and CuI/KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> for the *O*-arylation. In the end, considering the limitations of these catalyst systems, the purpose of this study is to explore more efficient and economical copper-based catalyst systems for the synthesis of diaryl ethers.

In Chapter 2, a set of 2,2'-bipyridines (L1-L6) and a 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (L7) as the ligands to promote the CuI-catalyzed coupling of aryl halides with phenols were studied. L6 (4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine) and L7 exhibited higher efficiency than the other ligands. The influence of the amount of CuI and the ratio of CuI to L6 were investigated. The result indicated the 1:2 combination gave much better results than the 1:1 ratio and the catalyst

loading of 20/40 mol% (CuI/L6) is necessary for higher yield than 90% of the product. The effect of base, solvent and temperature were also studied. Then the substrate scope was examined for both aryl iodides and phenols at 100 °C. The result indicated both electronic nature of the aryl iodides and phenols plays a critical role on the coupling reaction. Aryl iodides with an electron-withdrawing groups at *para*-position exhibited higher activity than with electron-donating groups. For phenols, on the other hand, the electronic effect of the *p*-substituent is more prominent in the opposite direction.

Furthermore, more challenging and economical aryl bromides were also investigated for the coupling with phenols to emphasize the utility of L6. It was found higher temperature is necessary for less reactive aryl bromides and the electronic effect was rather small at 140 °C. At last, L7 with a more planar structure was studied and it seems more efficient than that of L6 probably due to the stability.

Chapter 3 deals with the development of new ligands to lower the catalyst loading and keep the high efficiency of the catalyst system. As a result, three pyrazole-containing N<sub>2</sub>- and N<sub>3</sub>-ligands (L8–L10) and four N<sub>2</sub>- and N<sub>3</sub>-tripyridine ligands (L11–L14) were developed and tested in the copper-catalyzed arylation of *p*-cresol with 4-iodotoluene. The catalyst loading was reduced to 10/10 mol% (CuI/L) and only 2-(1-pyrazolyl)pyridine (L8) achieved the assumed result with 90% yield at 100 °C. However, L9–L14 also performed well and kept the yields around 70% while reducing the catalyst loading to 10/10 mol% from 20/40 mol% (CuI/L). Then the reaction conditions including solvent, copper source, temperature and reaction time, as well as the scope of the substrates, were studied with L8 as the most suitable ligand and the result was consistent with Chapter 2.

In addition, the mechanism of the L8 promoted CuI-catalyzed coupling reaction was studied. Due to both of TEMPO and cumene couldn't completely quench the coupling reaction, non-radical mechanisms were probably involved in the formation of diaryl ethers under the present reaction conditions. Based on the current results and the previous reports, three plausible catalytic cycles were proposed including one oxidative addition mechanism and one radical mechanism (halogen atom transfer) with two different combined methods of the aryl radical.

In Chapter 4, the application of L8 to copper(II)-catalyzed coupling reaction was further investigated from an economical viewpoint. A series of copper(II) catalyst, including CuBr<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O, Cu(HCOO)<sub>2</sub>•4H<sub>2</sub>O, Cu(OTf)<sub>2</sub> and Cu(acac)<sub>2</sub>, were applied into the synthesis of 4,4'-dimethyldiphenyl ether with L8. As a result, Cu(OAc)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O as an economical and stable copper source exhibited highest efficiency and was selected to apply into the investigation of the scope of the substrates. Compared with CuI, Cu(OAc)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O gave much better performance which might be due to its stability.

Chapter 5 summarizes the results of the different ligands promoted copper (I/II) catalyzed coupling reaction from aryl halides and phenols. 1) Dipyridine type ligands, L6 and L7 combined with a simple CuI can promote the synthesis of 4,4'-dimethyldiphenyl ether with the yield up to 87 and 90%, even though 20/40 mol% (CuI/L) of the catalyst loading is necessary. 2) Pyrazole-pyridine type ligand, L8 reduced the catalyst loading to 10/10 mol% from 20/40 mol% (CuI/L) and hold the yield to 90%. 3) More economical and stable Cu(OAc)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O was applied into the coupling reaction and exhibited excellent performance, even better than CuI. This study provides a possibility to develop further improved catalyst systems for *O*-arylation and affords a new insight into the pyrazole-contained ligands.

## 論文の審査結果の要旨

本学位論文の審査委員会は、平成 31 年 1 月 9 日（水）15 時から公開で論文発表会を開催した。その発表に対する質疑応答と学位論文の審査をおこなった。以下に、質疑。研究の概要ならびに審査結果は以下のとおりである。

有機合成化学の最も重要な課題は炭素-炭素 (C-C) 結合生成反応の開発である。従って、従来多くの研究者が様々な反応を開発してきた。一方、自然界には様々な構造の化合物があり、その主要な結合に炭素-酸素 (C-O) 結合、炭素-窒素 (C-N) 結合がある。これらの結合には、アルキル (R) 基-アルキル基間、アルキル基とアリール (Ar) 基間、アリール基とアリール基間の結合があり、中でも Ar 基と Ar 基の結合は対応するフェノール誘導体、アニリン誘導体の反応性が低いことから生成が困難である。Ar-O-Ar 結合、即ち自アリールエーテル結合は種々の生理活性物質に加え、ポリスルホンなどエンジニアリングプラスチックに含まれる重要な結合である。本論文は、このビアリールエーテルを触媒的かつ実用的に合成する反応を開発することが目的であり、具体的にはより安価で高活性な触媒の開発と温和な反応条件の探索するものである。

本論文は、銅触媒を用いてハロゲン化アリールと種々のフェノールから、種々の生理活性物質や高分子の部分構造として必要な各種ビアリールエーテルを経済的かつ効率的な合成方法の開発を目指したもので、5 章からなっている。

第 1 章では、本研究の背景をまとめた。Ullman による銅原子過剰に用いたビアリールエーテル合成反応の開発から、触媒反応への発展とそれぞれの反応における問題点について概説した。次いで、1990 年代における、高い反応性を有するパラジウム触媒反応における問題点が、銅触媒反応への回帰から本研究に繋がる経緯が示された。即ち、パラジウム触媒により温和な条件下、高い収率でビアリールエーテルの合成が可能になったが、パラジウムが高価であり、ホスフィンを中心とした配位子の合成に手間がかかることが問題であった。そこで、廉価で配位子の入手が容易な銅触媒を用いた反応開発が盛んとなってきた。しかし、一般的に用いられるピピリジンやフェナントロリンで *O*-アリール化反応を効率的に促進するためには、Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> や CuI/KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> などの比較的高価な触媒や吸湿性の高い Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を利用する必要があり、このため適用性に問題があった。

第 2 章では上記問題の解決を目指し、種々の銅 (I) 塩と窒素二座配位子 (N<sub>2</sub> 配位子) である 6 種類のピピリジン誘導体 (L1-L6) と 4,7-ジメトキシ 1,10-フェナントロリン (L7) を用いて置換基の影響について検討した。その結果、基質の 20 mol% のヨウ化銅 (CuI) と配位子として 4,4'-ジメトキシ-2,2'-ピピリジン (L6) を 40 mol% 用いることで、ヨウ化アリールと種々のフェノールから 100 °C の比較的引く温度で収率良く合成できることを明らかにした。更に、反応性の低い臭化アリールを用いても、反応温度を 140 °C に上げることで収率良くビアリールエーテルを合成できること、更に L7 は反応性の低い臭化化アリール及び塩化アリールに対しても有効であることを示した。

第 3 章では、配位子 L6, L7 より少ない CuI ならびに配位子を用いて効率的にビアリールエーテルを合成することを目的に、新たな配位子の設計を目指した。これまでの結果と文献を基に、新たな N<sub>2</sub> 配位子 (L8) と 6 種類の窒素三座 (N<sub>3</sub>) 配位子 (L9 ~ L14) を設計した。L8 ~ L10 は簡便に合成することができ、そのため市販され容易に入手可能である。更に、L8 及び L13 と銅 (I) 塩、それぞれ CuI 及び CuBr、との錯体の結晶構造を解明した。ついで、各配位子についてモデル実験で性能を検証した。その結果、二種類の含窒素芳香化合物、ピラゾールとピリジル構造を有する L8 が最も効率良く、CuI, L8 とも 10 mol% 用いること

で L6, L7 と同等の収率を達成できることが明らかになった。配位する N 原子の塩基性の組合せ、N 原子間の距離、ならびに環構造の立体的要因が影響していることが示唆された。

更に、基質にプロモスチレンを用いたところ、アリアルエーテルに加えて基質のビニル基が反応したオリゴマーが得られ、反応機構がラジカル種を含むことが示唆された。そこで、ラジカル捕捉剤として働く TEMPO やクメンを、触媒に対して過剰に添加して反応を行ったところ、反応の収率の低下は確認された。しかし、反応を完全に停止させることはできなかった。これらの結果は、反応機構は一種類ではなくラジカル機構及びイオン機構を含むと示唆された。これらの結果と文献で提唱されている反応機構を参考に、L8 に対して両者を含む機構を提案した。

第 4 章では、更に安価な触媒系の開発を目指した。銅の酸化状態は二価が安定であることから、Cu (II) 塩は一般的に安価でかつ安定である。そこで、種々の Cu (II) 塩を用いて反応を検討することにした。その結果、酢酸銅 (II)

第 4 章では、銅の酸化状態は二価が安定であることを勘案し、より経済的な触媒反応系の開発を目指した。即ち、CuI に代えてより価格が安く、化学的にも安定な銅 (II) 塩を利用した新たな触媒系を目指して種々の Cu (II) 塩を用いて反応を検討した。その結果、安価な酢酸銅 (II) 一水和物、銅アセチルアセトナート塩を用いても十分に良い収率を達成できることが明らかになった。現在、その理由を明らかにするため検討を進めている。

第 5 章では、本研究を要約し、更に今後の検討方針として第 3 章で合成した L8 に第 2 章で明らかになった置換基効果を取り入れ、ピリジル基に電子供与基、ピラゾリル基に電子吸引基を導入した新たな配位子を提案した。

これらは、1 編の論文として査読付き学術雑誌に掲載され、更に論文 1 篇を投稿し審査中である。以上のように、本研究は安価に入手可能な銅塩及び含窒素配位子を用い、ハロゲン化アリアルとフェノール類からジアリアルエーテルを効率的に合成できる触媒反応系の開発に成功し、その反応機構についても新たな示唆を与え、今後の学術的並びに技術的展開をも示している。なお、当該学生は高分子モノマー等に有用な関連有機化合物の合成に関する研究において、2 編の査読付き論文も発表している。以上により、当審査委員会は本論文が博士（学術）の学位授与に十分値する内容を有するものであると判断した。