

課題名(タイトル):

非塩基性条件における鈴木・宮浦クロスカップリング反応の開発

利用者氏名: ○丹羽 節 (1)、植竹裕太 (1)

理研における所属研究室名:

(1)生命機能科学研究センター 分子標的化学研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

鈴木・宮浦クロスカップリング(SMC)反応は、有機ハロゲン化合物と有機ホウ素化合物を連結する遷移金属触媒反応である。信頼性が高い炭素-炭素結合形成手法であり、ノーベル賞の対象となった反応として知られている。この反応の反応機構は古くから研究がなされており、基本として有機ハロゲン化合物のパラジウム錯体(0)への酸化的付加、これにより生じた有機パラジウム(II)錯体と有機ホウ素化合物の金属交換、生成物の還元的脱離によるパラジウム(0)触媒の再生の3段階を経て進行する。

クロスカップリング反応は様々な求核性反応剤を用いた例が知られるが、SMC 反応では特に反応性が低い有機ホウ素化合物を用いる。この金属交換を進行させるため、一般に塩基の添加が必要とされる。しかし、塩基は有機ホウ素化合物の分解も同時に加速するため、一部の有機ホウ素化合物を用いた場合、望みの生成物がほとんど得られないことがある。特に、医薬品や機能性材料の部分構造として重要な、ヘテロ元素含有芳香環や、パーフルオロ芳香環などを有する有機ホウ素化合物の場合に顕著であり、高付加価値化合物の合成の際に課題となっている。この問題は古くから「base problem」として認識されており、現在でも様々な手法を用いて、この副反応を抑制する手法が研究されている。

この最も直截的な方法として、塩基を用いない反応条件の開拓が考えられる。すなわち、塩基の添加により有機ホウ素化合物の反応性を向上させる従来法とは異なり、別の方法により有機パラジウム錯体(II)の反応性を向上させることで金属交換を進行させれば、塩基の添加は不要になる。これまでに、有機パラジウム(II)カチオン性錯体と有機ホウ素化合物との金属交換が、塩基を必要とせずとも速やかに進行することが報告されている。しかし、このカチオン性錯体は熱的安定性が低く、室温でも速やかに分解する。このため、この中間体を用いた触媒反応は、特殊な有機ハロゲン

化合物類縁体を用いた室温でも進行する例でしか報告例がなかった。SMC 反応の求電子剤として最も一般的な有機塩化物や有機臭化物を用いた触媒反応の例は、現時点で報告例がない。

これに対し我々は、亜鉛錯体を添加することで、塩基を添加せずとも、有機ハロゲン化合物と有機ホウ素化合物とのSMC 反応が進行することを偶然見いだした。亜鉛錯体はハロゲン親和性が高く、上述の有機パラジウム(II)カチオン性錯体を生じる可能性は高い。しかし、加熱条件で問題なく進行することから、既存の反応機構のみでは説明が困難である。そこで、本反応の機構解明を目的とし、詳細な実験事実の積み重ねに加え、HPC を用いたエネルギープロファイルの描出を行うこととした。

2. 具体的な利用内容、計算方法

Gaussian 16 プログラムによるDFT 計算の結果に基づき、想定反応機構のエネルギープロファイルを描出した。汎関数として ω B97XD もしくは B3PW91-D3 を、基底関数としてDef2-SVP もしくは Def2-TZVP を用いて、中間体等の構造最適化、遷移状態の探索と確認、各状態でのエネルギー計算を行った。

3. 結果

中間体の構造は、 ^1H NMR 実験および SPring-8 で実施した XAFS 実験から得られる局所構造をもとに、DFT 計算により構造最適化を行ったモデル構造を採用した。実験事実から類推される反応機構を起点とし、各中間体と想定される遷移状態についてエネルギー計算を行った結果、室温でも進行するという実験結果と矛盾しないエネルギープロファイルを得るに至った。計算化学に明らかになった特筆すべき結果を以下に示す。

- ・ 触媒反応全体の律速段階は、有機パラジウム(II)カチオン性錯体と有機ホウ素化合物との金属交換だが、その遷移状態のエネルギー障壁は 20 kcal/mol

程度であった。この結果は、有機パラジウム(II)錯体を用いた当量反応が室温で進行する点と矛盾しない。

- ・ 反応に用いるパラジウム触媒前駆体には2分子の配位子が結合しているが、真の触媒活性種はこの内の1分子が乖離したものである。この解離に必要なエネルギーは金属交換より大きく、触媒反応条件では2分子が配位したパラジウム錯体が触媒静止状態かつ休止状態であることが示唆された。実際に、反応混合物を ^{31}P NMRで測定した際に類似の化学種が観測されており、計算結果と矛盾しない。
- ・ 金属交換の活性種と予想されるパラジウム(II)カチオン性錯体は、亜鉛部位によって保護された状態で主に存在することが示唆された。エネルギー差から、カチオン性錯体が平衡的に生じ、金属交換に寄与すると予想された。また、この保護されたカチオン性錯体のNBO解析により、配位子の部分構造である炭素-水素結合が、パラジウム中心と強い相互作用を示していることもわかった。これが保護体の安定化に寄与しているものと想定された。

4. まとめ

計算化学と実験結果を組み合わせた解析により、亜鉛を用いたSMC反応が進行する理由として、金属交換に活性とされるパラジウム(II)カチオン性錯体が、亜鉛によって保護された状態で存在しているためであることを示唆する結果を得た。この結果は、触媒反応の鍵中間体を選択的に保護するという非常に器用な状況を示しており、触媒化学の設計戦略として応用できるものと考えられる。この根拠となる複核錯体の溶液中での化学構造の推定は困難だが、*in situ* XAFS、NMRなどの溶液系に適用可能な分析手法に加え、計算化学的手法を組み合わせることで、従来に比して正確な中間体モデル構造、エネルギーダイアグラムを提示できたと考えている。

5. 今後の計画・展望

本反応に関する実験事実を説明できない点として、この保護されたカチオン性パラジウム(II)錯体が、特異的に有機ホウ素化合物と反応し、他の求核性官能基とは反応しない点にある。まず、今後は様々な求核剤との反応を試み実験事実を蓄積するとともに、計算化学により脱保護の過程を明らかにしていく予定である。この解明により、カチオン性

パラジウム(II)錯体の保護法を設計できるようになり、SMC反応以外への展開を望めるようになると期待している。

6. 利用がなかった場合の理由

該当なし。

2020年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】

- ・ ○丹羽節、植竹裕太、中岡光妃、瀧本正、櫻井英博、細谷孝充、塩基を用いない鈴木・宮浦クロスカップリング反応の開発、日本化学会 第101 春季年会(2021)、口頭発表(B 講演, A16-3pm-07)、2021年3月21日(発表予定)、オンライン方式。(本発表は同会議のハイライト講演(3,321 件中 6 件が選出)に選出され、記者会見にて説明する予定)
- ・ ○植竹裕太、丹羽節、細谷孝充、櫻井英博、塩基を用いない鈴木・宮浦クロスカップリング反応における反応機構研究、日本化学会 第101 春季年会(2021)、口頭発表(B 講演, A16-3pm-08)、2021年3月21日(発表予定)、オンライン方式。