

プロジェクト名(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)、隅田有人 (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. 本プロジェクトの研究の背景、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を用いた想定反応機構の妥当性の検討を行うこととした。

昨年までに(Q20509)、本反応の最適条件下におけるエネルギープロファイルの描出を達成し、亜鉛錯体の作用により、有機パラジウム(II)カチオン性錯体が保護された状態で発生すること、またこれが有機ボロン酸誘導体と室温程度の熱的条件で金属交換すると想定して矛盾しないエネルギー障壁を有することを見いだした。本年度は本反応の配位子効果の考察、並びに異なる有機ホウ素化合物を用いた反応の機構解析を行った。

2. 具体的な利用内容、計算方法

HOKUSAI BigWaterfall にインストールされた 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 B97X-D 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

まず、実験で得られた配位子効果の詳細な考察に取り組んだ。本反応は、電子豊富でかさ高い amphos 配位子

(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine) を用いた際に効率よく進行する。この中間で発生する有機パラジウム(II)カチオン性錯体において、**amphos** が持つ *tert*-ブチル基の炭素-水素結合がパラジウム中心に配位することで、安定化に寄与していると示唆される計算結果を昨年までに得ている。実際に、この配位が起きないと想定されるフェニルジメチルホスフィン(PhPMe₂)やトリフェニルホスフィン(PPh₃)などを用いた場合、反応効率は大幅に低下する。これらの配位子を用いた場合の障壁が、有機パラジウム(II)カチオン性錯体の発生によるものかどうかを考察するため、これらの配位子を有する錯体を対象としたエネルギープロファイルを作成した。その結果、亜鉛の作用により有機パラジウム(II)カチオン性錯体は発生するものの、これに二分子の配位子が結合した中間体が生じることが示唆された。この中間体が非常に安定化されており、金属交換までのエネルギー障壁が相対的に向上するため、反応が進行しにくいことが示唆された。最適配位子である **amphos** はかさ高い *tert*-ブチル基を持つため、一分子の有機パラジウム(II)カチオン性錯体に二分子配位することは困難である。すなわち、**amphos** の *tert*-ブチル基は、パラジウム中心への配位による安定化に加え、かさ高さによる二分子配位の阻害効果に寄与すると考察された。

続いて、反応剤として異なる有機ホウ素化合物を用いた反応を理解するための検討を行った。これまでは求核剤として有機ボロン酸などを用いていたが、最近になってジボロンが反応し、対応するホウ素化体が得られることを見いだししている。現在、この反応の適用範囲の実験的な精査と並行し、ホウ素化の反応機構解析を進めている。これまでに、いくつかのジボロンを用いた反応のエネルギープロファイルの描出が完了しており、実験結果と矛盾しない結果が得られている。次年度も引き続き、ジボロンの構造依存性、並びに有機ボロン酸類との反応の違いを考察すべく、計算を継続する予定である。

4. まとめ

亜鉛錯体を用いる SMC 反応における配位子効果の考察、ならびに求核剤としてジボロンを用いるホウ素化反応の反応機構解析を行った。遷移金属触媒を用いた反応開発において、配位子の効果は定性的な議論になりがちだが、量子化学計算により **amphos** が有する *tert*-ブチル基の 2 つの役割が明らかになったように、配位子の部分構造の役割を高い確度で推察できた。

5. 今後の計画・展望

配位子効果の精密な理解は、新たな配位子の設計指針の提唱につながるため、今後も継続する方針である。一方、亜鉛錯体を用いて発生させた有機パラジウム(II)カチオン性錯体が、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という昨年来の疑問は、依然として未解決である。進行しなかった反応についても積極的に解析し、反応の成否を決める要因を明らかにしていきたい。

6. 利用がなかった場合の理由

該当なし。

2021年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

- *Takashi Niwa, *Yuta Uetake, Motoyuki Isoda, Tadashi Takimoto, Miki Nakaoka, Daisuke Hashizume, Hidehiro Sakurai, Takamitsu Hosoya, Lewis acid-mediated Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 1080–1088, DOI: 10.1038/s41929-021-00719-6. (Deposited to *ChemRxiv*, **2021**, DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-kmfr5-v3) (Cover image accepted)

【口頭発表】

- ○丹羽 節, 植竹裕太, 磯田紀之, 中岡光妃, 瀧本正, 櫻井英博, 細谷孝充, ルイス酸を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応の開発, 第67回有機金属化学討論会, 口頭発表 (O2-14), Zoom (online), 2021年9月9日.
- ○植竹裕太, 丹羽 節, 細谷孝充, 櫻井英博, 亜鉛を活性化剤として用いる鈴木・宮浦クロスカップリングの反応機構, 第128回触媒討論会, 口頭発表 (1D17), Zoom (online), 2021年9月15日.
- ○丹羽 節, 瀧本正, 陌間由貴, 坂田優希, 細谷孝充, パラジウム触媒とルイス酸を用いるハロゲン化アールのホウ素化反応の開発, 日本化学会第102春季年会, 口頭発表 (D203-3am-15), Zoom (online), 2022年3月25日 (発表予定).
- ○植竹 裕太, 小澤 友, 松本 一希, 本間 徹生, 久保田 浩司, 伊藤 肇, 溶液 XAS 実験のための低温計測システムの高度化と in situ XAS 計測によるポリル銅種の局所構造解析, 日本化学会第102春季年会, 口頭発表 (D203-3pm-03), Zoom (online), 2022年3月25日 (発表予定).
- ○西本真生, 植竹 裕太, 焼山佑美, Uwe. H. F. Bunz, 櫻井英博, 光照射下でのホモスマネンオルトキノンの生成とアザアセン縮環型ホモスマネンへの展開, 日本化学会第102春季年会, 口頭発表 (K3-4am-03), Zoom (online), 2022年3月26日 (発表予定).

【その他(著書、プレスリリースなど)】

- 理化学研究所, 大阪大学, 東京医科歯科大学の共同プレスリリース, 塩基の代わりに酸を使うクロスカップリング反応—放射光が解き明かすルイス酸の役割—, 2021年12月22日
https://www.riken.jp/press/2021/20211222_1/index.html