

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。

これに対し我々は、ルイス酸性を有する亜鉛三核錯体を用いることで、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。昨年までに(Q21509)、計算化学および実験的な検証を通じ、中間体として求電子性が高いカチオン性有機パラジウム(II)・亜鉛二核錯体が生じることを明らかにし、これを起点とする反応機構解析に取り組んだ。さらに、有機ホウ素化合物の代わりにジボロンを作用させると、パラジウム上の有機基とホウ素が結合を形成することがわかった。すなわち、塩基を用いない宮浦ホウ素化が進行することを見いだした。そこで、これまでに見いだした塩基を用いないSMC反応と、今回見いだした宮浦ホウ素化反応との機構の差異を明らかにするため、HPCを用いた考察を行うこと

とした。

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。本研究では SMC 反応と宮浦ホウ素化反応の差異を見ることを目的としたため、共通の中間体であるカチオン性有機パラジウム(II)・亜鉛二核錯体の生成までは考慮せず、これと有機ホウ素化合物あるいはジボロンとの金属交換反応、並びに続く還元的脱離により生成物を与える過程に絞って評価した。

3. 結果

まず予備的に、実際に用いたジボロンから置換基を削減したビス(エチレングリコール)ジボロンを採用し、カチオン性有機パラジウム(II)・亜鉛二核錯体から平衡的に生じると想定されているカチオン性有機パラジウム(II)錯体との金属交換反応の遷移状態を探索した。その結果、エチレングリコール部位に含まれる酸素原子がパラジウム錯体へ配位し、かつ一つのホウ素原子にトリフルルオキシアニオン(-OTf)が配位した構造が、遷移状態の前駆体として見いだされた。この構造は、SMC 反応の金属交換の直前の中間体に類似した構造である。なお、トリフルルオキシアニオンは亜鉛錯体のカウンターアニオンとして系中に存在するものである。

続いて、二つのホウ素原子とパラジウム原子が接近した三中心型の構造が、金属交換における遷移状態として描出された。この際、トリフルルオキシ基の酸素原子がパラジウム原子に配位することで、安定化に寄与しているものと推察された。

この遷移状態からの IRC 計算を行ったところ、生成物として、二つのボリル基を配位子として有するパラジウム錯体が中間体として得られた。この中間体が持つ二つのパラジ

ウム-ホウ素間の距離はほぼ等しく、いずれも共有結合を形成している距離だと考えられることから、このパラジウム原子の価数は四価だと判断した。この中間体から、生成物であるホウ素化体とボリルトリフラートの還元的脱離が逐次的に進行することで、酸化的付加に活性なパラジウム(0)錯体が生じると考えられる。これら二つの還元的脱離の遷移状態は十分に低く、速やかに進行するものと示唆された。

この計算結果を元に、実際に実験で用いたビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロンおよびビス(ピナコラート)ジボロンを用いた反応についても計算を行った。大筋の結果はビス(エチレングリコール)ジボロンを用いた場合と変わらず、ジボロンの酸化的付加と続く段階的な還元的脱離によって生成物を与えることが示唆された。酸化的付加に要するエネルギーはビス(ピナコラート)ジボロンを用いた場合の方が 2 kcal/mol 程度大きいことが示唆された。この結果は、実験的な結果と一致するものである。

カチオン性有機パラジウム(II)錯体とジボロンの反応で生じた錯体の価数が四価であり、二つのホウ素原子のいずれもがパラジウム原子と共有結合を形成したことから、これは金属交換ではなくジボロンの酸化的付加と呼ぶのが適切である。既存の宮浦ホウ素化ではジボロンを求核剤とする金属交換が進行することを踏まえると、予期しない結果を与えた。申請者が知る限り、パラジウム(II)錯体にジボロンが酸化的付加した例はない。また、このような複数のボリル基を有する高原子価遷移金属錯体は、炭素-水素結合の直接ホウ素化に多用されるイリジウム錯体では報告されているが、申請者が知る限り、パラジウム錯体での例は知られていない。本反応のカチオン性有機パラジウム(II)錯体の配位場が広く空いているため、複数のボリル基を有する四価錯体の形成が可能とも考えられるが、カチオン性錯体は一般に電子密度が低く、酸化的付加には不利であると想定される。四価パラジウム錯体の中間体の生成を確認するには、その単離および構造解析が不可欠であると考えられる。

4. まとめ

亜鉛三核錯体を用いる非塩基性条件での宮浦ホウ素化反応の機構解析を行った。その結果、既存の塩基性条件での宮浦ホウ素化反応とは異なり、ジボロンのパラジウム(II)錯体への酸化的付加と、連続した還元的脱離を経る未知の反応機構が示唆された。計算で導かれた活性化エネルギーなどは実験結果と矛盾しないものであったが、ジボ

ロンのパラジウム(II)錯体への酸化的付加はこれまでに例がない。

5. 今後の計画・展望

複数のボリル基を持つパラジウム(II)錯体は、今回着目した宮浦ホウ素化反応の中間体としてのみならず、炭素-水素結合の直接ホウ素化などを可能にするものとしても注目される。このことから、パラジウム(IV)錯体の存在に関する実験的な検証が強く求められる状況になった。今後、有機基やボリル基上の置換基をかき高くし、速度論的な安定化効果を増大することで、この不安定な中間体の単離を試みる。

6. 利用がなかった場合の理由

該当なし。

2022年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Kazuya Sugiyama, Yuki Sakata, **Takashi Niwa**, Suguru Yoshida, Takamitsu Hosoya, Azido-type-selective triazole formation by iridium-catalyzed cycloaddition with thioalkynes. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6235–6238, DOI: 10.1039/d2cc01739c.

【口頭発表】

1. ○**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リーのホウ素化反応の開発”, 日本化学会第 102 春季年会, Zoom (online), 2022 年 3 月 25 日.
2. ○**Yuta Uetake**, **Takashi Niwa**, Takamitsu Hosoya, Hidehiro Sakurai, Mechanistic study on Lewis acid-mediated Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. The 9th Tokyo Conference on Advanced Catalytic Science and Technology (TOCAT9), Fukuoka International Congress Center (福岡県福岡市), 2022 年 7 月 27 日.
3. ○**丹羽節**, ルイス酸を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応. 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) 第 3 回合成勉強会, 東北大学青葉山キャンパス (東北大学大学院薬学研究科大講義室, 宮城県仙台市), 2022 年 9 月 3 日.
4. ○**Takashi Niwa**, Borylation-Based Synthetic Strategies for Expedient Development of Molecular Probes. CCEB Seminar (School of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Nanyang Technological University), CCEB General Office Conference Room, Nanyang Technological University (Main Campus, Singapore), 2022 年 9 月 5 日.
5. ○**Takashi Niwa**, Borylation-Based Synthetic Strategies for Expedient Development of Molecular Probes. Department Seminar Series (Department of Chemistry, National University of Singapore), National University of Singapore (Singapore), 2022 年 9 月 7 日.
6. ○**丹羽節**, ホウ素化反応を基盤とする分子プローブ合成戦略. 奈良女子大学理学部講演会, 口頭発表(招待講演), 奈良女子大学理学部 (奈良県奈良市), 2022 年 11 月 9 日.
7. ○**丹羽節**, 分子プローブ開発に役立つ新しい反応の開発. 「生体適合化学の進歩」インタラクティブフォーラム (Advances in Biocompatible Chemistry - Interactive Forum (Online); ABC-InFO), Zoom (online), 2023 年 3 月 3 日.
8. ○**丹羽節**, ホウ素化反応を基盤とする分子プローブ合成戦略. 第 94 回触媒化学融合研究センター講演会, 産業技術総合研究所つくばセンター (茨城県つくば市), 2023 年 3 月 10 日.
9. ○高橋杏子, **丹羽節**, 田口純平, 植草秀裕, 細谷孝充, 渡環型炭素-水素結合活性化による[2.2]パラシクロファン誘導体の合成法の開発. 日本化学会第 103 春季年会, 東京理科大学野田キャンパス (北海道札幌市), 2023 年 3 月 22 日.
10. ○**丹羽節**, 坂田優希, 陌間由貴, 半矢実保, 細谷孝充, *ortho*-ボリルアリアルトリアゼンへの光照射によるアライン発生法の開発. 日本化学会第 103 春季年会, 東京理科大学野田キャンパス (北海道札幌市), 2023 年 3 月 22 日.

【ポスター発表】

1. ○高橋杏子, **丹羽節**, 田口純平, 細谷孝充, 遷移金属触媒を用いた[2.2]パラシクロファン誘導体の効率合成法の開発. 第 38 回有機合成化学セミナー, ポスター発表 (P-47), アクティブリゾーツ福岡八幡 (福岡県北九州市), 2022 年 9 月 29 日.