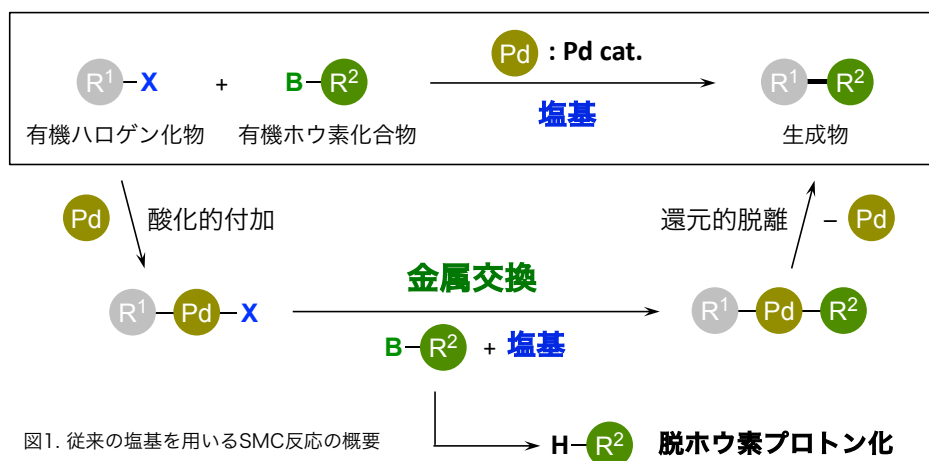


「ルイス酸を用いた鈴木・宮浦クロスカップリング反応の革新」
 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター 丹羽 節

1 研究の背景と目的

炭素-炭素結合の形成は、有機合成化学における最も基本的な変換である。中でも有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物を結合する鈴木・宮浦クロスカップリング反応（SMC 反応, 図 1）は、最も実用性が高い手法の一つである。医薬品や液晶などの開発に広く活用されており、2010 年のノーベル化学賞の対象となった。この反応の実施には、塩基の添加が必須である。これは低反応性の有機ホウ素化合物を、高反応性のアニオン種であるボラートへと変換することで、ホウ素上の有機基をパラジウム触媒へ移す、金属交換反応を起こすためである。しかし、一部の有機ホウ素化合物は塩基性条件においてホウ素が脱落してしまう（脱ホウ素プロトン化）。この傾向は、特に含ヘテロ芳香環や、多数のフッ素を有するペルフルオロ芳香環部位を有する化合物に共通して見られる。これらの部位は医薬品や機能性材料に広く見られることから、高付加価値分子の合成への応用に難が残る。この問題は世界中で広く認識されており、パラジウム触媒や有機ホウ素化合物の構造最適化を中心とした改良法が無数に報告されているが、ほぼ全てが塩基性条件である。反応機構解析も、特に近年は金属交換反応について盛んに行われている（例えば *Science* **352**, 329 (2016) など）が、塩基の添加は前提である。本研究では、SMC 反応が抱える課題を根本的に解決すべく、塩基を用いない反応条件の確立を目的に設定した。



2 研究方法・研究内容

これまでに、有機ハロゲン化物の代わりにアリアルジニアゾニウム塩を用いた場合に、塩基の添加が不要であることが報告されている（図 2, Genet, J.-P. *et al. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3875; Carrow, B. P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12418）。この研究の中で、反応中に生じるカチオン性パラジウム(II)錯体が有機ホウ素化合物との金属交換に活性であり、塩基の添加を必要としないことが示されている。この中間体は塩基不要の SMC 反応の実現に有望だが、一方で熱的安定性に乏しく、一般的な SMC 反応が必要とする加熱条件には不適である。このため、入手容易で一般的な有機ハロゲン化物を用いた塩基を用いない SMC 反応は報告例がなかった。

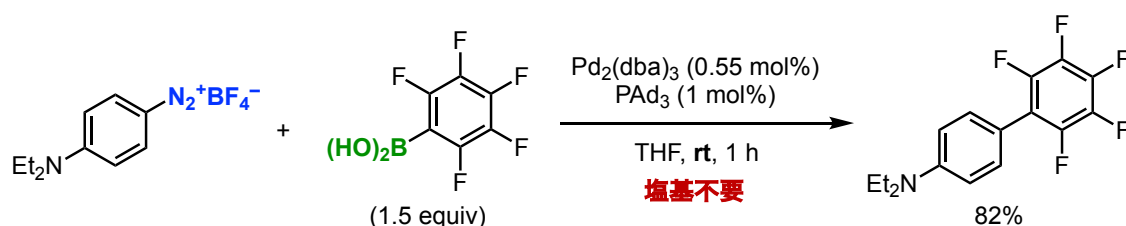


図2. アリールジアゾニウム塩を用いる塩基不要のSMC反応

我々はこのカチオン性パラジウム(II)中間体の発生の際に、同時に安定化することを考えた。カチオン性パラジウム(II)錯体はルイス酸を添加することで発生できるが、ルイス酸が有する対アニオンを適切に選択すれば、求電子性の高いパラジウム錯体に緩く配位し、パラジウム中心を立体的に保護できるものと考えた。この着想の元、臭化アリールと有機ボロン酸を用いた SMC 反応を進行させるルイス酸の探索を進めた。また、最適条件における反応機構解析を、錯体反応ならびに中間体の分光学的手法並びに計算化学による構造解析等を通じて行った。

3 研究成果

3-1. ルイス酸の検討

種々検討の結果、亜鉛やインジウムの塩を添加した際に、対応するカップリング生成物を高収率で与えることがわかった。特に、合成容易な新規亜鉛三核錯体 ($[\text{Zn}]_3 \cdot \text{MeCN}$) を用いた場合、定量的に生成物を与えた (図3)。亜鉛錯体は少なくとも 0.5 当量が必要であり、臭化アリールの臭化物を亜鉛が捕捉していることを示唆する結果を得た。

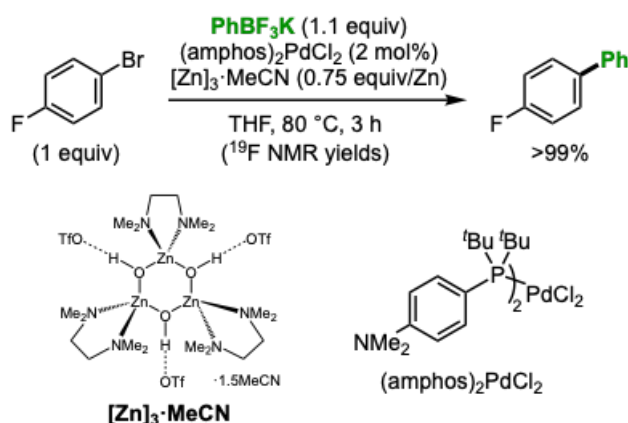


図3. 塩基不要のSMC反応の最適条件

3-2. 鍵中間体の発生とその性質

亜鉛錯体の役割を解明するために、パラジウム触媒を当量用いる反応を行った。パラジウム錯体と臭化アリールから生じる酸化的付加錯体に対し亜鉛錯体を添加したところ、速やかに構造の異なる鍵中間体を与えた (図3 上式)。この中間体に臭化物

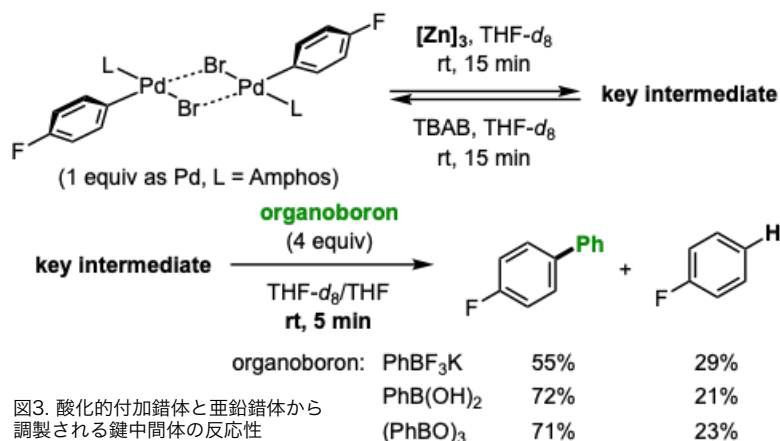


図3. 酸化的付加錯体と亜鉛錯体から調製される鍵中間体の反応性

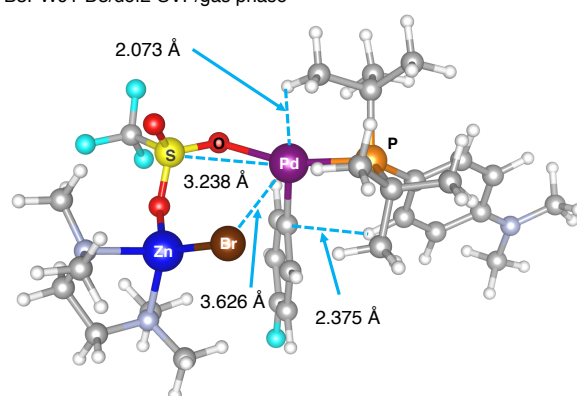
(TBAB) を過剰量添加したところ、原料である酸化的付加錯体に戻ったことから、鍵中間体は脱臭素を経て生成したものと考えられる。この鍵中間体は有機ホウ素化合物と非常に高い反応性を示し、室温数分で速やかにカップリング生成物を与えた (図3 下式)。関連するパラジウム(II)カチオン性錯体を別途調製し比較したところ、亜鉛錯体を用いて発生させた鍵中間体は、銀塩などを用いて発生させた既存の錯体に比べて高い熱安定性を有していることがわかった。すなわち、亜鉛錯体の添加により生じる鍵中間体は、高い反応

性と安定性を両立する特殊な性質を有することが明らかになった。

3-3. 鍵中間体の構造解析と安定性の考察

鍵中間体の性質を理解する上で、その化学構造の解明は必須である。一般的には単結晶を作成し、単結晶 X 線構造解析により明らかにすることが多いが、この中間体の結晶化は困難であり、実施困難であった。そこで、植竹裕太助教（大阪大学）との共同研究を通じて、X 線吸収スペクトル（XAS）測定による鍵中間体の溶液中構造の解析を実施した。中間体を発生させるための各種反応剤を調製し共同研究者に送付した後、XAS の測定は SPring-8 にて実施した。パラジウム、亜鉛、臭素の各 K 吸収端における広域 X 線吸収微細構造（EXAFS）を中心とした解析により、鍵中間体の化学構造が、図 4 に示すような、パラジウムと亜鉛が対アニオン（トリフラート部位）によって架橋された二核錯体であることが明らかになった。この化学構造は NMR の解析結果とも矛盾がない。

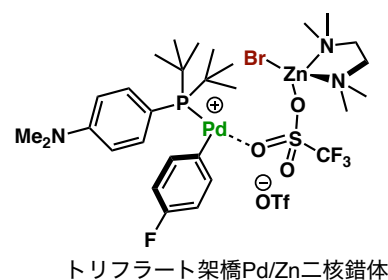
B3PW91-D3/def2-SVP/gas phase



element	ΔE_0 (eV)	σ^2 ($10^{-3} \text{ \AA}^2$)	ΔR (Å)
C	-2.39 ± 6.28	2.53 ± 1.30	$+0.034 \pm 0.013$
O	-2.39 ± 6.28	2.53 ± 1.30	$+0.007 \pm 0.027$
P	2.78 ± 5.95	6.60 ± 2.54	$+0.035 \pm 0.032$
S	-3.09 ± 6.64	6.75 ± 1.70	-0.196 ± 0.038

図4. 放射光XAFSと計算化学を組み合わせた鍵中間体の構造解析

この化学構造を元に、鍵中間体の高い熱安定性の起源を、計算化学的手法を用いて考察した。非共有結合相互作用（NCI）を可視化したところ、パラジウム中心が配位子の C-H 結合並びに亜鉛上に移った臭素原子と相互作用していることがわかった（図 5）。すなわち、亜鉛部位がパラジウムに対して、トリフラートと臭素原子を介する二座配位子のようにふるまっていると理解できる。より詳細な解析（NBO 解析）の結果、C-H 結合からの電子供与による安定化の効果は 14.6 kcal/mol と見積られ、配位子が中間体の安定性に大きく寄与していることが示された。



トリフラート架橋Pd/Zn二核錯体

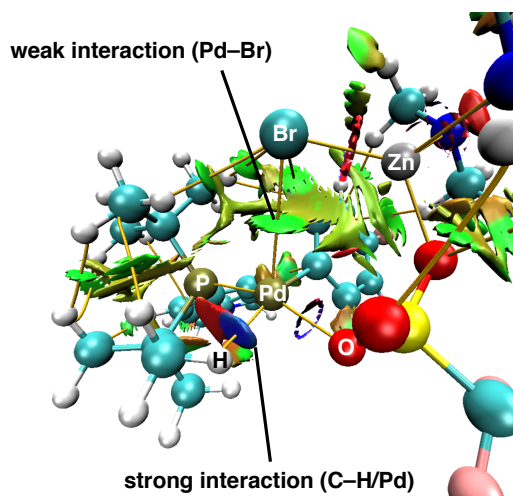
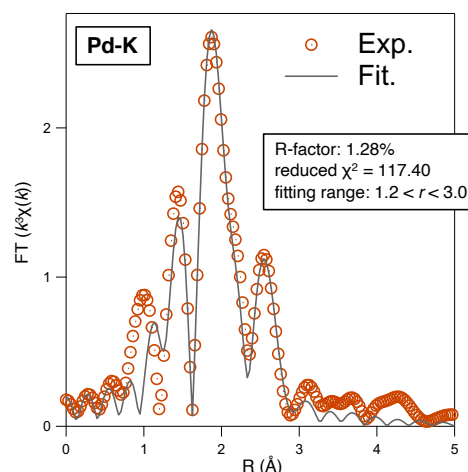


図5. 非共有結合相互作用の可視化による定性評価

3-4. 有機合成手法としての実用性評価

今回見いだした塩基を用いない SMC 反応の現時点での有用性を明らかにするため、基質適用範囲を検討した (図 6)。塩基を用いないため、カルボキシ基やフェノール性水酸基は反応に影響を与えず、生成物を講習率で与えることがわかった。また当初より懸念していた、ペルフルオロ芳香族やヘテロ芳香族部位を有する有機ホウ素化合物も適用できた。多様な官能基を有する基質が本反応に適用可能であり、生物活性化合物の合成並びにその変換にも適用できる。一方で、従来の SMC 反応に利用されるピナコールボロン部位 (Bpin) が本反応には関与しないという興味深い性質も明らかになった。以上の結果は、今回見いだした塩基を用いない反応条件が、すでに創薬開発等を加速しうる有効な合成法であることを示している。

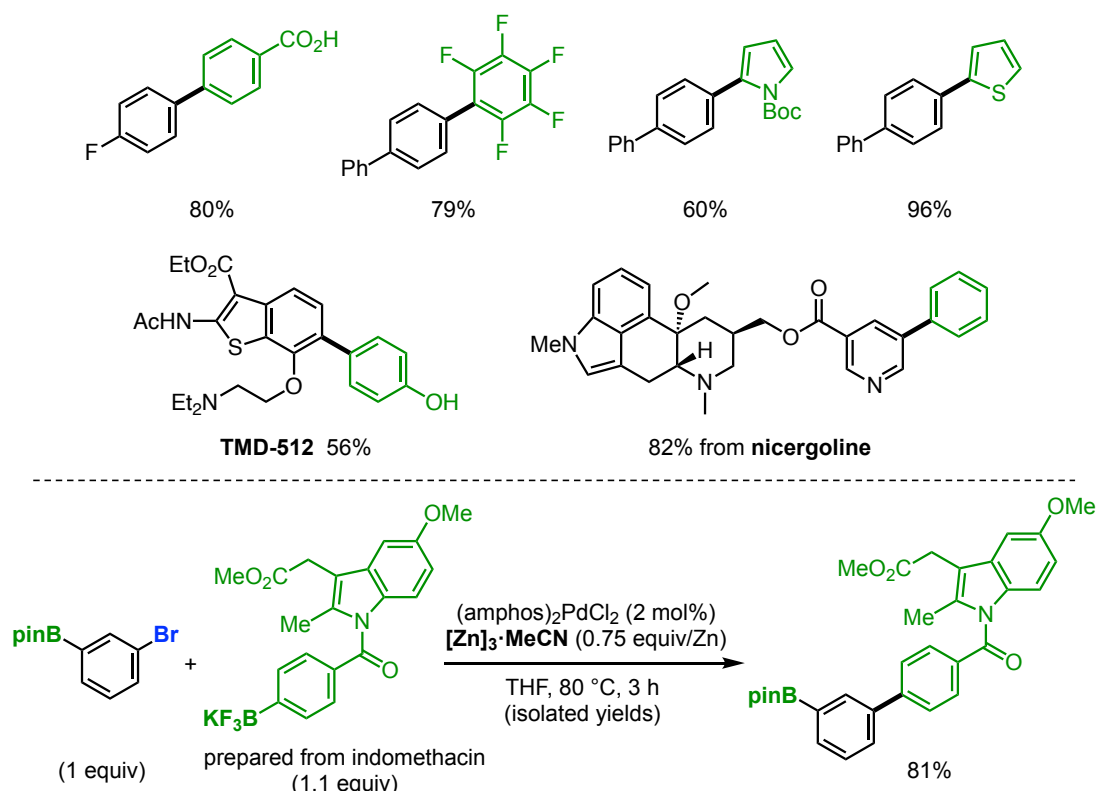


図6. 塩基不使用のSMC反応の基質適用範囲 (検討結果の一部を記載)

4 生活や産業への貢献および波及効果

SMC 反応はすでに産業界で広く使われている合成手法だが、だからこそその問題点も広く理解されている。本研究は SMC 反応が抱える大きな課題である塩基の問題解決に向けたアプローチを提案したものである。有機ハロゲン化物、有機ホウ素化合物とも多数の市販品が存在し、本手法を適用する下地はすでに整っていることから、医薬品や光学材料などの機能性分子の開発の加速が期待される。一方、基礎化学の面からも、反応性と安定性を持ち合わせた中間体の発生は興味深い。この手法を多様な触媒反応に応用することで、環境問題やエネルギー問題の課題解決に寄与する新たな化学変換の実現が可能になるものと期待している。

5 付記

本研究成果は論文投稿に向けて準備中である。本研究成果の一部は日本化学会第 101 春季年会にて発表した (2021 年 3 月 21 日)。本講演は同学会のハイライト講演 (3,321 件中 6 件が該当) に選出され、高い評価を受けた。