

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2017～2020

課題番号：17KT0098

研究課題名(和文) トランスメタル化反応の遷移状態制御による遷移金属協働触媒反応の創出

研究課題名(英文) Development of Reactions by Cooperative Transition-Metal Catalysis Based on Controlling Transition State of Transmetalations

研究代表者

仙波 一彦 (Semba, Kazuhiko)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：30712046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では遷移金属錯体間での配位子交換(トランスメタル化)の遷移状態制御による新規触媒反応の開発を目的として研究を行なった。その結果、アリールパラジウム(II)とアルキル銅(I)の立体反転を伴うトランスメタル化の遷移状態構造の導出に成功し、その立体反転の理由を明らかにした。また、アルキルコバルト(I)とアリールパラジウム(II)、およびパラジウムエノラート(II)とアリールパラジウム(II)の間での新たなトランスメタル化を見出し、本知見を基礎にパラジウム協働触媒によるアリール炭酸エステルとアリールボロン酸エステルによる電子不足アルケンのアリールアリール化反応を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた立体反転を伴うトランスメタル化に関する知見は、アルキル金属反応剤の立体反転を伴うクロスカップリングの開発に重要であり、医薬品の効率的な探索に繋がる研究成果である。また、新たなトランスメタル化に関する成果は、遷移金属協働触媒反応の開発に有用であり、本研究の知見を基礎に新たな触媒反応の開発が期待でき、我々の生活を豊かにする有機化合物の効率良い合成に繋がると期待される。実際に、本知見を基礎にパラジウム協働触媒による電子不足アルケンのアリールアリール化という反応を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：In this research project, studies focused on development of reactions by controlling a transition state of transmetalation between transition-metal complexes were conducted. A transition state of the stereoinvertive transmetalation between arylpalladium(II) and 1-phenylethylcopper(I) was calculated by the DFT method. The origin of the stereospecificity of the transmetalation was revealed. In addition, new transmetalations between alkylcobalt(I) and arylpalladium(II), and palladium(II) enolate and allylpalladium(II) have been found. Allylarylation of electron-deficient alkenes by cooperative Pd/Pd catalysis was developed based on the transmetalation.

研究分野：有機金属化学

キーワード：トランスメタル化 協働触媒 クロスカップリング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 光学活性化化合物の選択的な合成法の開発は、医薬品合成のために重要である。その中で、1つのエナンチオマーを出発原料として2つのエナンチオマーを作る手法は、天然由来のエナンチオマーを非天然型の別のエナンチオマーへと変換できるため有用である。また、合成終盤において本手法を利用すれば、共通の合成中間体から2つのエナンチオマーを合成できるようになるため、医薬品の探索研究における効率的な合成ルート的设计に有用である。既存の手法に、第2級アルコールの立体反転を可能とする光延反応があるが、炭素-炭素結合形成反応における制限が大きかった。一方、遷移金属触媒によるキラルな有機金属反応剤を用いる立体特異的クロスカップリング反応は、光延反応では形成できない炭素-炭素結合を形成できるため有用である。しかし、研究開始当初に開発されていた反応の大部分は、有機金属反応剤の構造により立体特異性を制御するため、1つの原料から2つのエナンチオマーを得ることは難しかった。アルキルケイ素反応剤とハロゲン化アリーのクロスカップリングの立体特異性を温度により制御する先駆的な例があるが、不斉転写率は中程度であり実用的ではなかった。また、 $\alpha$ -アセチルアミノベンジルホウ素反応剤とハロゲン化アリーのクロスカップリングの立体特異性を当量の添加剤により制御する例もあるが、適用可能なアルキルホウ素反応剤が限られていた。以上のように、研究開始当初における立体特異的なクロスカップリング反応は、基質適用範囲に制限が大きく、また触媒制御による2つのエナンチオマーの作り分けは達成されていなかった。

(2) 遷移金属触媒によるクロスカップリング反応は、信頼度の高い炭素-炭素結合形成法として現代の有機合成における必要不可欠なツールである。その中で、アルキル金属反応剤を利用するクロスカップリング反応は、有機求電子剤へのアルキル基導入法として有用である。本手法では、事前調製された化学量論量のアルキル金属反応剤を利用することが多い。しかしながら、空气中で不安定なものも多いアルキル金属反応剤を事前調製することは必ずしも容易ではなく、また目的の炭素-炭素結合形成までに多段階操作が必要となるためステップ効率に改善の余地があった。さらに、反応後にはアルキル金属反応剤由来の金属塩が副生するため、原子効率にも問題があった。

### 2. 研究の目的

本研究では、トランスメタル化反応の遷移状態を制御することにより(1)触媒制御によるキラルなアルキル金属反応剤の立体反転クロスカップリング反応、(2)典型金属を全く用いない水素化クロスカップリング反応の開発を目的として研究を行った。また、これら反応の開発を通じて研究が遅れている遷移金属錯体間でのトランスメタル化反応の基礎的な知見を得ることを目指した。

### 3. 研究の方法

(1) 触媒制御による立体反転クロスカップリング反応の実現には、トランスメタル化における立体特異性を制御する必要がある。我々は本研究に着手する以前に、かさ高い*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子を有する1-フェニルエチル銅(I)錯体からトリ(シクロペンチル)ホスフィン(PCyp<sub>3</sub>)を有するフェニル臭化パラジウム(II)錯体への1-フェニルエチル基のトランスメタル化が立体反転を伴って進行することを実験的に見出していた。本知見に基づき本研究では、アルキル銅(I)とアリールパラジウム(II)のトランスメタル化を利用する立体反転クロスカップリング反応の開発を行った。アルキル銅(I)からアリールパラジウム(II)へのトランスメタル化の遷移状態構造をDFT計算により導出し、その立体特異性の制御因子を調査した。

(2) 我々は本研究に着手する以前に、パラジウム/銅協働触媒によるヒドロシランを還元剤とするアルケンと臭化アリーの還元的クロスカップリング反応を報告していた。本反応は銅錯体、塩基、およびヒドロシランより生じる銅ヒドリドがアルケンへと付加することで発生するアルキル銅(I)が、臭化アリーの0価パラジウムへの酸化的付加により生じるアリールパラジウム(II)と反応する機構で進行する。本知見に基づき本研究では、パラジウム/銅協働触媒を利用

するアルケンとハロゲン化アリーの水素化カップリングの開発を行った。

いずれの研究においても触媒反応は、不活性ガス雰囲気下で反応を行うことができるグローブボックスを用いて行った。また、水素加圧下における実験は金属製オートクレーブを用いて行った。実験結果の解析には、ガスクロマトグラフィーおよび核磁気共鳴分光器を利用した。反応物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで行った。DFT 計算は、Gaussian09を用いて行った。

#### 4. 研究成果

(1) かさ高い NHC 配位子を有する 1-フェニルエチル銅(I)と PCyp<sub>3</sub>を有するフェニル臭化パラジウム(II)との間の立体反転を伴うトランスメタル化の遷移状態を計算化学により導出したところ、その遷移状態構造はパラジウム、銅に結合した炭素、および銅が直線上に並んだ構造であることが分かった(図1)。その遷移状態構造において、銅に結合する炭素は5配位構造をとることが明らかとなった。立体反転を伴うトランスメタル化の要因を明らかにするために、得られた遷移状態構造を基に銅上アルキル基の影響を調べた。その結果、1-フェニルエチル基のトランスメタル化が立体反転で進行するのに対し、*sec*-ブチル基のトランスメタル化は立体保持で進行することが示唆された。これは、立体反転を伴うトランスメタル化の遷移状態における銅に結合した炭素の5配位構造を安定化するために、フェニル基のπ\*軌道による5配位炭素上の電子の非局在化が重要であるためである。本知見は、触媒制御による立体選択的なクロスカップリング反応の開発に極めて重要な知見である。

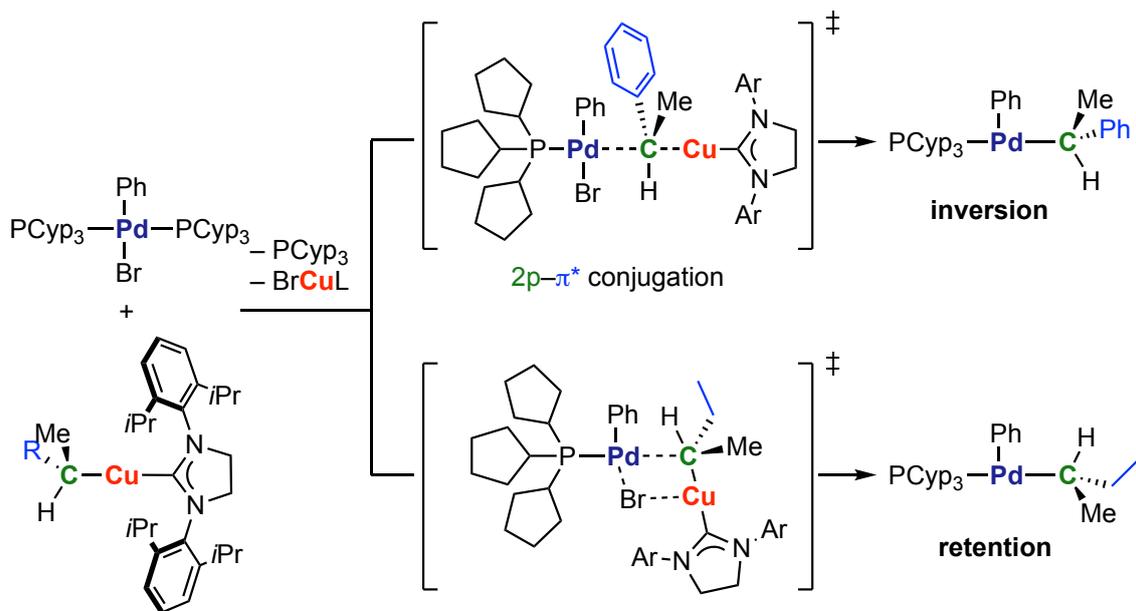
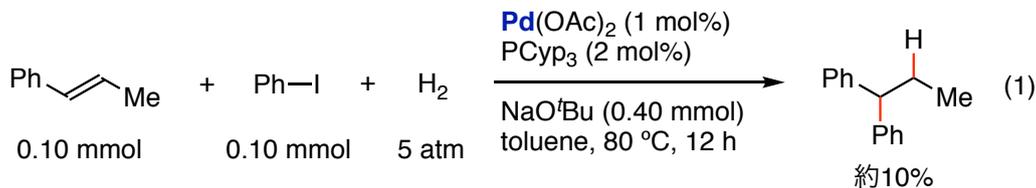
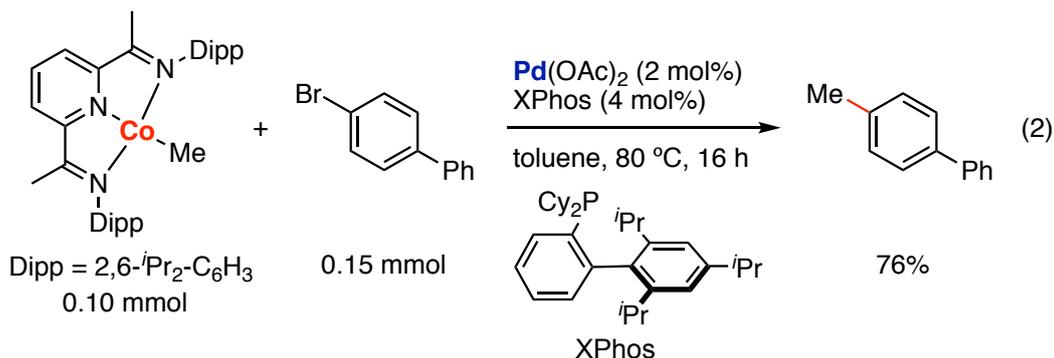


図1

(2) パラジウム／銅協働触媒系によるアルケンとハロゲン化アリーの水素化カップリングを検討した。電子豊富な脂肪族アルケン、スチレン誘導体、または電子不足なマイケルアクセプターと、色々なハロゲン化アリーを用いて水素雰囲気下で様々な触媒をスクリーニングしたが、目的の水素化カップリングを実現することはできなかった。しかしながら、パラジウム触媒のみを利用することで、低収率ながら目的反応が進行するところを見つけた(式1)。すなわち、Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), PCyp<sub>3</sub> (2 mol%), NaO<sup>t</sup>Bu (0.40 mmol)存在下 *trans*-β-メチルスチレン (0.10 mmol)とヨードベンゼン (0.10 mmol)を5気圧の水素雰囲気下、トルエン溶媒中、80 °Cで12時間反応させると水素化カップリング体が収率約10%で得られた。



目的の水素化カップリングに効果的な新たな触媒系を見つけるため、アルケンの水素化触媒として利用できるアルキル金属錯体をアルキル求核剤として用いるパラジウム触媒によるクロスカップリング反応を検討した。その結果、ビスイミノピリジンコバルト(I)メチル錯体による*p*-ブロモビフェニルのメチル化がパラジウム触媒存在下で進行することを見つけた(式2)。本結果に基づき、ビスイミノピリジンコバルト(I)/パラジウム協働触媒による水素化カップリング反応を検討したが、アルケンの水素化のみが進行し、目的の水素化カップリング反応は進行しなかった。



ビスイミノピリジンコバルト(I)/パラジウム協働触媒による水素化カップリングを達成するために、アルケンの水素化よりもトランスメタリゼーションを優先させることを目的として、パラジウム錯体とビスイミノピリジンコバルト錯体を繋ぐ配位子を合成することにした。始めに、ビスイミノピリジン配位子を有するアルキルコバルト(I)とアリールパラジウム(II)間でのトランスメタリゼーションの遷移状態を計算化学により導出した。その結果、本トランスメタリゼーションは4員環遷移状態を経由して進行することが分かった(図2)。得られた遷移状態構造を基に、コバルトに配位するビスイミノピリジン部位とパラジウムに配位するホスフィン部位をアルキル鎖により連結した配位子を計算化学により設計した(図2)。その配位子を有する複核金属錯体を合成し、水素化カップリングを検討したが、この場合にもアルケンの水素化が進行するのみであった。

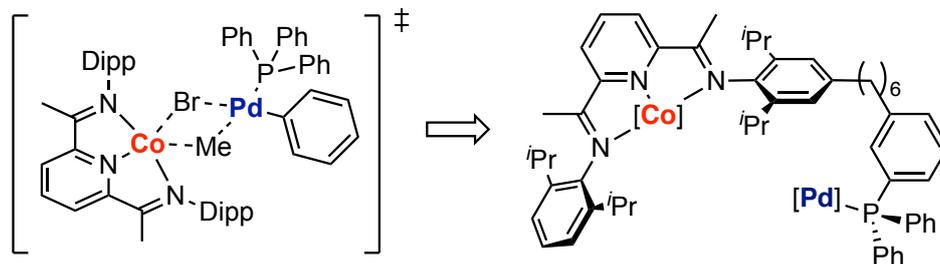
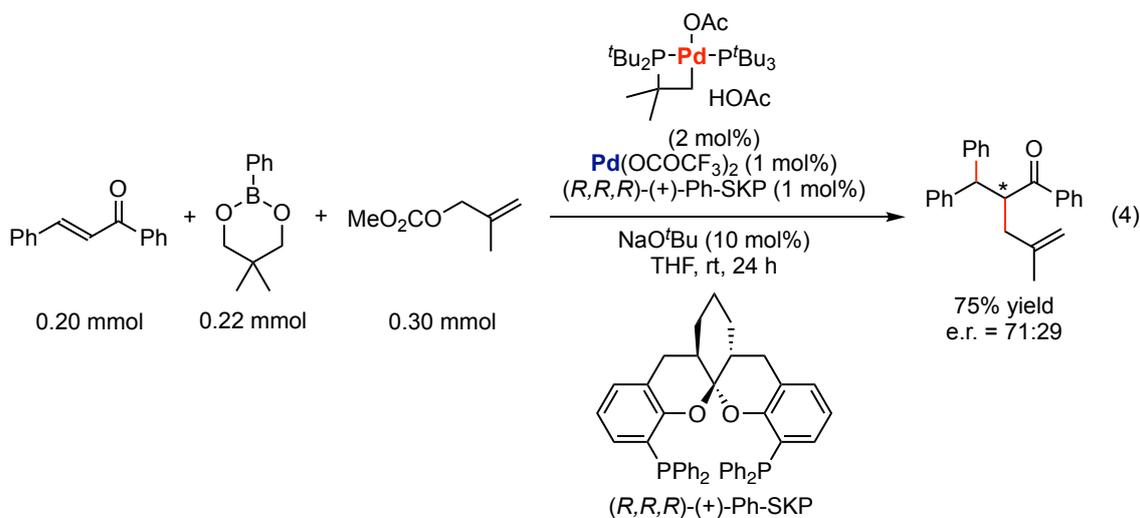
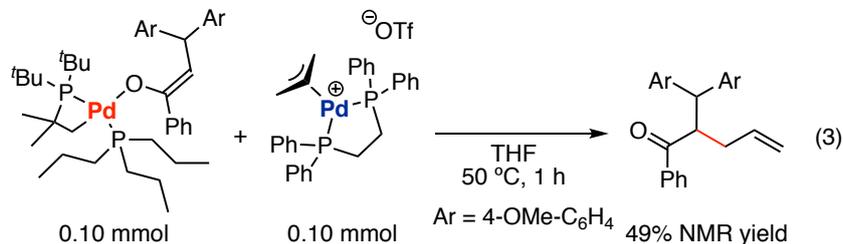


図2

新たな協働金属触媒系をさらに探索した。その結果、パラダサイクル構造を有するパラジウム(II)エノラート錯体と二座ホスフィン配位子を有するアリールパラジウム(II)錯体との間でトランスメタリゼーション反応が進行することを見出した(式3)。本知見に基づき、パラジウム協働触媒による水素化カップリング反応を試みたが、目的反応を実現することはできなかった。しなしながら、本パラジウム協働触媒系が、アリールボロン酸エステルとアリール炭酸メチルによる電子不足アルケンのアリールアリール化反応に有効であることを見出した(式4)。本反応は入手および取り扱いの容易な出発原料から複雑な炭素骨格を一挙に構築できるため有用である。また、不斉二座ホスフィン配位子を利用することで、不斉アリールアリール化反応も達成した。反応機構に関する

各種量論反応および速度論解析の結果、本反応の触媒サイクルが、パラダサイクル錯体によるアリールボロン酸エステルの電子不足アルケンへの共役付加によるパラジウム(II)エノラート求核剤の生成サイクルと、0価パラジウム錯体のアリル炭酸メチルへの酸化的付加によるアリルパラジウム(II)求電子剤の生成サイクルから構成されることを明らかにした。二種類のパラジウム触媒サイクルからなる本触媒サイクルはユニークであり、今後の新たな協働触媒反応の開発へと繋がる重要な知見である。



本研究において目標の触媒反応を実現することはできなかったが、その過程でいくつかの新しいトランスメタル化を実験的に見出し、その遷移状態を計算化学によって明らかにすることができた。本知見は、研究例が少なく基礎的な知見の乏しい遷移金属錯体間でのトランスメタル化において重要な成果である。遷移金属錯体間でのトランスメタル化反応は、遷移金属協働触媒反応の開発において極めて重要な素反応であるため、本研究で得られた知見は今後の遷移金属協働触媒反応の発展に大きく貢献することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Semba Kazuhiko, Ohta Naoki, Paulus Fritz, Ohata Masaki, Nakao Yoshiaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Merging Pd0/PdII Redox and PdII/PdII Non redox Catalytic Cycles for the Allylarylation of Electron Deficient Alkenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 5035 ~ 5040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202100075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Semba Kazuhiko, Nakao Yoshiaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Cross-coupling reactions by cooperative Pd/Cu or Ni/Cu catalysis based on the catalytic generation of organocopper nucleophiles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 709 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.12.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zheng Hong, Semba Kazuhiko, Nakao Yoshiaki, Sakaki Shigeyoshi	4. 巻 139
2. 論文標題 How to Control Inversion vs Retention Transmetalation between Pd(II)-Phenyl and Cu(I)-Alkyl Complexes: Theoretical Insight	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 14065 ~ 14076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b04383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 11件/うち国際学会 10件）

1. 発表者名 仙波一彦
2. 発表標題 触媒的に生成する有機金属反応剤を用いるクロスカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiko Semba
2. 発表標題 Cross-Coupling Reactions Based on the Catalytic Generation of Organometallic Nucleophiles
3. 学会等名 The 2nd Japanese-Sino Symposium on Catalysis for Precision Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波 一彦
2. 発表標題 触媒的に生成する有機銅種を利用するクロスカップリング反応
3. 学会等名 第3回有機若手ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiko Semba, Ryohei Kameyama, Yoshiaki Nakao
2. 発表標題 Hydrogenative Cross-Coupling of Internal Alkynes and Aryl Iodides by Cooperative Palladium/Copper Catalysis
3. 学会等名 JGP Chem & ChemEn International Workshop: Sustainability-Oriented Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiko Semba, Ryohei Kameyama, Hong Zheng, Shigeyoshi Sakaki, Yoshiaki Nakao
2. 発表標題 Reductive Cross-Coupling of Carbon-Carbon Unsaturated Compounds and Aryl Halides by Cooperative Palladium/Copper Catalysis
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波 一彦
2. 発表標題 触媒的に生じる有機銅種を用いるクロスカップリング反応
3. 学会等名 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」第1回若手道場（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeyoshi Sakaki
2. 発表標題 Theoretical Approach toward d-Electron System: From Molecular Catalysts to Molecular Crystals and MOFs
3. 学会等名 The 7-th Japan-Czech-Slovakia Joint Symposium for Theoretical and Computaional Chemistry（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榊 茂好
2. 発表標題 d電子複合系による触媒反応：理解と予測への理論化学・計算化学アプローチ
3. 学会等名 新学術領域「精密制御反応場」公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiko Semba, Kenta Ariyama, Hong Zheng, Ryohei Kameyama, Shigeyoshi Sakaki, Yoshiaki Nakao
2. 発表標題 Reductive Cross-Coupling of Alkenes and Aryl Bromides with Hydrosilanes by Cooperative Palladium/Copper Catalysis
3. 学会等名 Nordic/Kyoto OMCOS 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学大学院工学研究科 材料化学専攻 中尾研究室ホームページ  
<http://www.npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp/npc05/>  
研究紹介、研究業績  
<http://www.npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp/npc05/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	榎 茂好  (Sakaki Shigeyoshi)  (20094013)	京都大学・福井謙一記念研究センター・研究員    (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------