

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410109

研究課題名(和文)パラジウム触媒を高度に活性化するルテノセニルホスフィン配位子の多機能化

研究課題名(英文) Study of a Potential of Ruthenocenylphosphine as an effective Ligand for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

研究代表者

星 隆 (HOSHI, TAKASHI)

新潟大学・自然科学系・助教

研究者番号：20303175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：鈴木-宮浦反応においてPd触媒に優れた活性、安定性、および基質一般性を誘起するばかりでなく反応性に乏しいC(sp³)-H結合の活性化機能を示す興味深い新規ルテノセニルホスフィン配位子R-Phosおよびジシクロヘキシル類縁体CyR-Phosの多機能化を基軸とする優れたクロスカップリング反応の開発を目的に、構造の類似した新規派生配位子の開発と鈴木-宮浦反応における触媒活性化能の評価、R-Phosが配位したPd触媒とCu触媒との協同触媒系の開発、およびR-PhosおよびCyR-Phosが配位したPd触媒を用いるビスピナコーラートジボロンとハロゲン化アリールとのボリル化反応の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：To take a full advantage of sterically hindered and electron-rich di-tert-butyl(biphenylene-substituted ruthenocenyl)phosphine R-Phos and the dicyclohexyl analogue CyR-phos which we have developed as effective ligands for Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura reactions, we studied (1) the development of a series of the sterically and electronically different analogues and the investigation of the correlation between the ligand structure and the catalytic activity, (2) the development of the active bimetallic catalytic system composed with Pd catalyst ligating R-Phos and CuCl for Suzuki-Miyaura reaction of less reactive heteroaryl boranes, (3) the palladium-catalyzed borylation of aryl chlorides and bromides with (BPin)₂ using R-Phos and CyR-Phos ligands.

研究分野：有機合成化学

キーワード：クロスカップリング反応 鈴木-宮浦反応 ボリル化反応 ホスフィン配位子 パラジウム触媒 銅触媒 協同触媒

1. 研究開始当初の背景

近年、クロスカップリング反応に用いるパラジウム触媒の活性、安定性、ならびに基質一般性を向上させる方法論として、立体的かさ高さや強い電子供与性を併せ持つ機能性配位子の利用に多くの注目が集められている。即ち、1) 立体的かさ高さが配位子の配位数を制限するによって高度に配位不飽和で活性な0価12電子パラジウム錯体 Pd⁰-Lの形成を促進し、2) 強い電子供与性が酸化付加反応生成物である2価パラジウム錯体 Pd^{II}ArX-Lの電子的性質をパラジウムが本来安定に存在する酸化数である0価に近づけることによって酸化付加反応を顕著に加速する。これら2つの配位子効果がパラジウムに相乗的に作用して優れた触媒機能が誘起される。1998年に西山らによって P(*t*-Bu)₃ が示す劇的なパラジウム触媒活性化効果が報告されて以降、膨大な数の機能性配位子が開発され、基質一般性、官能基選択性、触媒の安定化(長寿命化)、C-H結合などの不活性結合の活性化、と言った従来困難だった多彩な触媒機能が実現されて来た。また、近年、Buchwaldらによって開発されたオルトピアリール置換モノホスフィン配位子は、ピアリール骨格のホスフィノ基が置換していないアリール基が、高度に不飽和で活性な反面、不安定で寿命が短い0価12電子パラジウム錯体に弱く分子内配位することで、パラジウム触媒の活性を下げることなくその寿命を顕著に延ばすことが出来る画期的な配位子として機能することが明らかにされている。パラジウム触媒の安定性の向上は、学術的な興味ばかりでなく、貴重な貴金属であるパラジウムの有効利用と言う実用的な観点からも非常に興味深い。

このような研究背景のもと、申請者は、より優れた機能性配位子の開発を目的に、立体的なかさ高さや強い電子供与性を併せ持つ2つの *t*-Bu 基または Cy 基、および分子内配位が可能なビフェニレン環を備えたかさ高いペンタアリールルテノセニル基が置換した新規ホスフィン配位子 R-Phos および CyR-Phos を開発し、さらにこれら配位子が鈴木-宮浦反応において極めて高い触媒活性と安定性を誘起する非常に優れた機能性配位子であることを明らかにしてきた。例えば、R-Phos はハロゲン化物の中で最も安価な反面、反応性が低く従来使用が困難であった塩化物を用いた場合でも、極度に込み入った置換基同士の分子内反発のために生成が極めて困難な 2,2',6,6'-テトラメチルビフェニルをわずか1 mol%の触媒量で短時間かつ定量的に生成することが出来る。また、ジシクロヘキシル類縁体 CyR-Phos は、オルト3置換ビフェニルの生成反応においては R-Phos を上回る触媒活性と安定性を誘起するばかりでなく、R-Phos には無い C(sp³)-H 結合の活性化機能も併せ持つ。これらの成果から、R-Phos、CyR-Phos、さらにこれらから派生す

る新規配位子の開発を基盤とするパラジウム触媒の多機能化が、既存のクロスカップリング反応の有用性を高めるばかりでなく、次世代クロスカップリング反応開発の有力な方法論となることが期待された。

2. 研究の目的

本研究では、申請者が最近開発した新規ルテノセニルホスフィン R-Phos およびジシクロヘキシル類縁体 CyR-Phos が示す、鈴木-宮浦反応に使用されるパラジウム触媒対して誘起する優れた活性、安定性、および基質一般性、さらに反応性に乏しく通常は分子変換に利用することが出来ない C(sp³)-H 結合の活性化能と言った機能性配位子としての興味深い性質を背景に、1) R-Phos および CyR-Phos の機能性配位子としての潜在能力の探索およびその全容の解明、2) パラジウム触媒機能を誘起する構造因子、およびその触媒機能を誘起する機構の解明、3) 構造が類似する新規ルテノセニルホスフィン配位子の系統的な開発、4) およびこれらの知見を応用した優れたクロスカップリング反応の開発、を目的とした。また、本研究では、これら一連の研究目的を R-Phos および CyR-Phos の多機能化と称した。

3. 研究の方法

(1) 新規ルテノセニルホスフィン配位子の開発と触媒反応への応用: ルテノセニルホスフィン配位子 R-Phos とそのジシクロヘキシル類縁体 CyR-Phos が互いに構造が類似しているにも関わらず、それぞれが独自の触媒活性化機能を示すことから明らかな様に、新たなルテノセニルホスフィン配位子の開発は、R-Phos や CyR-Phos が持たない新たな機能を備えたパラジウム触媒を開発するための現実的かつ効果的なアプローチである。また、ルテノセニルホスフィン配位子に含まれるリン上のかさ高いアルキル基やルテノセニル基に置換したアリール骨格などと言った特徴的な部分構造とこれら配位子が示す触媒活性化機能との相関関係にも大変興味を持たれた。そこで、部分構造が系統的に異なる一連の新規ルテノセニルホスフィン配位子を開発し、それらを相互比較することで、配位子構造と触媒活性化機能との相関関係の解明を試みた。また、開発した新規ルテノセニルホスフィン配位子が配位したパラジウム触媒のクロスカップリング反応への応用も検討した。

(2) 鈴木-宮浦反応基質の拡張と Pd/Cu 協同触媒系の検討: R-Phos、CyR-Phos、およびこれらと構造の類似した新規ルテノセニルホスフィン配位子が配位したパラジウム触媒を用いる鈴木-宮浦反応の基質一般性の精査および拡張を目的に、電子的および立体的な性質の異なる有機ハロゲン化物および疑ハロゲン化物および有機ホウ素求核剤の反応を検討した。さらに、その途上、有機ホウ素

求核剤の一般性を拡張する目的で、パラジウム触媒と有機ホウ素求核剤とのトランスメタル化を促進することが期待された銅触媒を協同触媒として用いる新しいPd/Cu協同触媒系の開発とその有用性について精査した。(3) クロスカップリング反応基質の拡張: R-Phos および CyR-Phos が配位したパラジウム触媒が鈴木-宮浦反応で示す優れた触媒機能を他のクロスカップリング反応へ利用する目的で、種々の求核剤と有機ハロゲン化物との反応を検討した。その結果、ビスピナコラートジボラン(PinB₂)と塩化アリールおよび臭化アリールとのカップリング反応が速やかに進行し、対応するアリールボロン酸ピナコールエステルが高収率で生成することを見いだした。さらに、生成したボロン酸エステルを単離せずにパラジウム触媒を含んだ反応混合物中にハロゲン化アリールだけを追加することで、ボリル化反応/鈴木-宮浦反応が連続的に進行する簡便かつ効率的な非対称ピアリールのワンポット合成を開発した。

4. 研究成果

(1) 新規配位子の開発に基づく触媒活性化機能と配位子構造相関の解明: 鈴木-宮浦反応において高い触媒活性を誘起するばかりでなく、反応性に乏しく通常は分子変換に利用することが出来ないC(sp³)-H結合の活性化能をも備えた興味深い新規ルテノセニルホスフィン配位子 CyR-Phos の分子構造と触媒活性化機能との相関関係を明らかにする目的で、CyR-Phos の下部の Cp 環に置換した3つのフェニル基とピフェニル基が電子的または立体的な性質の異なるアリール基に置き換えられた構造の類似する一連のルテノセニルホスフィン配位子を新たに開発した。即ち、1) 3つのフェニル基の全てをよりかさ高い3,5-Xyl基に置換したXyl-CyR-Phos、2) 4位のフェニル基を強い電子吸引性基であるC₆F₅基に置換した4-F-CyR-Phos、3) 4位のフェニル基を強い電子供与性基である4-Anisyl基に置換した4-MeO-CyR-Phos、4) 配位性ピフェニレンを2つのフェニル基に置換したCyY-Phosの4つの新規ルテノセニルホスフィン配位子である。さらにこれら新規配位子が配位したパラジウム触媒を立体的および電子的に不活性な鈴木-宮浦反応に用いることで、触媒活性化機能と配位子構造との相関関係を調べた。その結果、一部の例外を除いていずれも0.025 mol%と言う非常に低い触媒量でも反応が定量的かつ速やかに進行し、下部の Cp 環に置換したアリール基の電子的および立体的な性質の違いは配位子の触媒活性化能に対して大きな影響は与えていないことが明らかになった。一方、ペンタアリールルテノセニル基の5つのアリール基を全て水素またはメチル基に置換すると触媒活性が劇的に低下した。この結果から、アリール基の

性質に関わらず Cp 環がすべてアリール基で置換されていることがルテノセニルホスフィン配位子の高い触媒活性化機能には不可欠な部分構造であることが明らかになった。また、開発した新規ルテノセニルホスフィン配位子の独自の機能を調べる目的で、ペンタフェニルルテノセニル基が置換したCyY-Phos を非常にかさ高い2,6-ジイソプロピルクロロベンゼンを基質に用いる鈴木-宮浦反応に使用したところ、CyR-Phos を用いた場合には大量に副生するボロン酸由来のホモカップリングの生成を抑制し、望むクロスカップリング反応の収率を大幅に向上することが明らかになった。これは、当初期待した様に、構造の類似した配位子の開発がR-Phos や CyR-Phos が持たない新たな機能を備えたパラジウム触媒を開発するための現実的かつ効果的なアプローチであることを実証する結果であると言える。

(2) Pd/Cu 協同触媒系の開発: 鈴木宮浦反応に用いるパラジウム触媒の活性、安定性および基質一般性を顕著に高める誘起する機能性配位子ジ t-ブチルおよびジシクロヘキシル(ペンタアリールルテノセニル)ホスフィン(以下、R-Phos および CyR-Phos)が配位したパラジウム触媒系の反応効率および有機ホウ素求核剤の基質一般性の向上を目的に、有機ホウ素求核剤とパラジウム触媒とのトランスメタル化を促進する新たな金属錯体触媒をパラジウム単独触媒系に組み合わせた協同触媒系の開発を検討した。協同触媒として利用する金属錯体触媒には、ボロン酸とのトランスメタル化を起こすことが報告されている金(Au)錯体と銅(Cu)錯体を選んだ。残念ながら金のカルベン錯体を利用した場合は反応がまったく進行しなかったが、銅のカルベン錯体およびハロゲン化銅を用いた場合は、収率に違いは見られたが何れも反応が速やかに進行することが明らかになった。しかし、一方で、興味深いことに2座のビズホスフィン配位子である Xantphos が配位した銅触媒を用いた場合は反応がまったく進行せず、触媒として機能する中心金属だけではなく配位子も協同触媒としての機能に大きく影響を及ぼすことが明らかになった。さらに、協同触媒錯体ばかりでなく、添加する塩基の種類と当量、溶媒、温度などの反応条件、さらに求核剤として用いるボロン酸誘導体を詳細に検討した結果、R-Phos が配位したパラジウム触媒と一価の塩化銅をそれぞれ0.1 mol%および5 mol%含む協同触媒系を、DMF 溶媒中、3当量のCsF/LiOtBu存在下、室温で臭化アリールとボロン酸ピナコールエステルとの反応に用いると、従来のパラジウム単独触媒系で触媒を1 mol%用いた場合とほぼ同じ反応時間で反応が完結することを見いだした。すなわち、わずか5 mol%の銅触媒を加えるだけでパラジウム触媒の触媒回転数(TOF = Turn Over Frequency)が10倍に向上したことになる。さらに、開

発した協同触媒系は活性が高いばかりでなく、求核性が低く従来のパラジウム単独触媒系では基質として用いることが困難であった 3-ピリジルボロン酸ピナコールエステル等のヘテロアリールボロン酸エステルからも良好な収率で対応するクロスカップリング生成物を生成する優れた基質一般性を示すことも明らかにすることが出来た。

(3) ボリル化反応の開発とボリル化/鈴木-宮浦連続への展開: R-Phos および CyR-Phos が配位したパラジウム触媒の鈴木-宮浦反応以外へのクロスカップリング反応への応用を研究し、PinB₂を用いるハロゲン化アリール Ar-X (X = Cl, Br)のボリル化反応が 0.01 - 0.1 mol%の触媒量でも短時間かつ高収率で進行することを見いだした。本反応では塩基の選択が重要で、KOAc が反応を顕著に促進した。さらに、R-Phos と CyR-Phos を比較したところ、互いに相補的な特徴を示した。即ち、立体的に不活性化されていない臭化アリールのボリル化反応では、Pd/CyR-Phos 触媒は Pd/R-Phos 触媒に比べ顕著に高い活性を示し、1/10 の触媒量を同等の反応時間で反応を完結した。一方、立体障害の大きい臭化アリールの反応では、Pd/CyR-Phos 触媒は活性を完全に失うが、Pd/R-Phos 触媒は活性を維持した。これらの結果は、臭化物と配位子の適切な組合せがボリル化反応の進行に重要であることを示している。また、この顕著な配位子依存性は鈴木-宮浦反応では見られないことから、トランスメタル化の進行を促進する新規配位子の開発がより効率的なボリル化反応の開発に有効であることを示唆している。また、ボリル化反応で生成する Ar-BPin は求核剤であることから、触媒が反応終了後も失活しないならば、Ar-BPin のカップリングパートナーを追加することで連続的にクロスカップリング反応を進行させることが可能である。これは、単一触媒の多目的利用としても多段階反応操作の簡便化としても興味深い。そこで、Pd/R-Phos が高い活性を示す鈴木-宮浦反応を検討した。このボリル化反応と鈴木-宮浦反応のワンポット連続プロセスは、異なるハロゲン化アリールからの非対称ピアリール合成反応としても興味深い。検討の結果、ボリル化反応完結後にハロゲン化アリールを K₃PO₄ 水溶液と共に追加することで、鈴木-宮浦反応が速やかに高収率で進行し対応する非対称ピアリールを得ることに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1件)

Hoshi, Takashi; Honma, Tomonobu; Mori, Ayako; Konishi, Maki; Sato, Tsutomu; Hagiwara, Hisahiro; Suzuki, Toshio, An Active, General, and Long-Lived Palladium

Catalyst for Cross-Couplings of Deactivated (Hetero)aryl Chlorides and Bromides with Arylboronic Acids, The Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), 査読有り、78巻、2013年、11513-11524、DOI: 10.1021/jo402089r

〔学会発表〕(計 9件)

星 隆、パラジウムと銅の協同触媒作用を利用した効率的鈴木-宮浦反応の開発、第70回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、平成27年11月21-22日、長岡工業高等専門学校(長岡市)

星 隆、野本宗一郎、鈴木敏夫、萩原久大、高活性パラジウム触媒を用いるハロゲン化アリールのボリル化反応、第70回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、平成27年11月21-22日、長岡工業高等専門学校(長岡市)

星 隆、穴戸結賀、鈴木敏夫、萩原久大、高活性パラジウム/銅協同触媒の開発と鈴木-宮浦反応への応用 (Development of a Highly Active Pd/Cu Bimetallic Catalyst for Suzuki-Miyaura Reactions)、日本化学会第95回春季年会、平成27年3月26-29日、日本大学(船橋市)

星 隆、穴戸結賀、鈴木敏夫、萩原久大、パラジウム-銅触媒系による効率的鈴木-宮浦反応、第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、平成26年11月29-30日、新潟大学(新潟市)

星 隆、日出島徹、鈴木敏夫、萩原久大、機能性配位子ルテノセニルホスフィンの類縁体開発と鈴木-宮浦反応への応用、第4回CSJ化学フェスタ2014、平成26年10月14-16日、タワーホテル船堀(東京都・江戸川区)

星 隆、西田圭佑、鈴木敏夫、萩原久大、光学活性 P,S-二座配位子(R)-Sulfur-MOP を用いた2,3-ジメチルインドールの Pd 触媒不斉アリル化反応、第4回CSJ化学フェスタ2014、平成26年10月14-16日、タワーホテル船堀(東京都・江戸川区)

星 隆、本間知之、小西麻紀、鈴木敏夫、萩原久大、立体的に密集したアリールパラジウム中間体を經由するかさ高いハロゲン化アリールとアリールボロン酸との多様な炭素-炭素結合形成反応 (Various C-C Bond Forming Reactions of Bulky Aryl Halides with Arylboronic Acids through Sterically Congested Arylpalladium Intermediate)、日本化学会第94回春季年会、平成26年3月27-30日、名古屋大学(名古屋市)

星 隆、宍戸結賀、日出島徹、齋藤潤一、山平淑恵、鈴木敏夫、萩原久大、ルテノセニルホスフィン配位子のパラジウム触媒活性化機能を誘起する電子的および立体的因子の検討 (Development of a Sterically and Electronically Diverse Set of Ruthenocenylphosphine Ligands for Activation of Palladium Catalyst)、平成26年3月27-30日、名古屋大学(名古屋市)

研究者番号：

星 隆、本間知之、小西麻紀、鈴木敏夫、萩原久大、新規高活性パラジウム触媒を用いたかさ高いハロゲン化アリールとアリールボロン酸との炭素-炭素結合形成反応、第66回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、平成25年11月30日、東京工業大学(東京都・目黒区)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 隆 (HOSHI, Takashi)
新潟大学・自然科学系・助教
研究者番号：20302175

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()