

令和元年5月24日現在

機関番号：63903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14524

研究課題名(和文) 高活性NNC-ピンサー型錯体を活用した痕跡触媒量での有機分子変換工程開発

研究課題名(英文) Development of Organic Transforming Reaction with a Trace Amount of Highly Active NNC-Pincer Complexes

研究代表者

浜坂 剛 (Hamasaka, Go)

分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・助教

研究者番号：50570230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：触媒の炭素-炭素結合形成反応をppm以下の触媒量で実現するシステムの構築を目的に研究を実施した。その結果、反応基質に対してppm量以下のパラジウムNNC-ピンサー型錯体が、ハロゲン化アリールと活性化アルケンとのカップリング反応である溝呂木-ヘック反応や、臭化アリールと有機ケイ素化合物とのカップリング反応である檜山反応を効果的に触媒し、標的化合物を高収率で与えることを見出した。いずれの反応に対しても高い官能基許容性を示し、一般に反応性に乏しいヘテロ芳香環を基質とした場合も反応は効果的に進行した。本触媒システムにおいて、触媒回転数は最大で8億7千万回、触媒回転頻度は1秒間に3360回に達した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、我々の豊かな生活を実現する上で有機合成化学は重要な役割を果たしてきた。特に、触媒的有機分子変換は、一般に困難な分子変換工程を実現するなど、医薬品や機能性材料の合成において欠くことのできない手法である。このような触媒的有機分子変換では、パラジウムに代表される希少遷移金属が触媒として用いられている。しかしながら、遷移金属の地殻埋蔵量が少ないための将来的な枯渇と、遷移金属の生成物中への混入が問題とされてきた。本研究で得られた、ppmオーダー以下で機能する触媒システムは、これらの問題を解決するための一つの方法を提供するものであり、社会的にも学術的にも高い意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined to develop the carbon-carbon bond forming reaction catalyzed by a ppm loading amount of a catalyst. A ppb to ppm loading amount of a palladium NNC-pincer complex catalyzed the Mizoroki-Heck reaction of aryl halides with activated terminal alkenes and the Hiyama reaction of aryl bromides with aryltrialcoxysilanes to give the corresponding products in good yields. Various functional groups were tolerated in this catalytic system. In particular, low reactive heteroaromatic halides also underwent the reaction efficiently to give the corresponding products. In our catalytic system, turn over number and turn over frequency reached 870,000,000 and 3360 per second, respectively.

研究分野：有機金属化学

キーワード：パラジウム ピンサー型錯体 溝呂木-ヘック反応 檜山反応 ppm

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、我々の豊かな生活を実現する上で有機合成化学は重要な役割を果たしてきた。特に、触媒的有機分子変換は、一般に困難な分子変換工程を実現するなど、医薬品や機能性材料の合成において欠くことのできない手法である。このような触媒的有機分子変換では、パラジウム、ルテニウム、ロジウムやイリジウムに代表される希少遷移金属が触媒として用いられている。しかしながら、これらの遷移金属触媒を用いた触媒的有機分子変換は、以下示す2つの大きな問題を孕んでいる。一つはその地殻埋蔵量が少なく、将来的な枯渇であり、もう一点は、医薬品や機能性材料の合成には、遷移金属の生成物中への混入である。例えば、パラジウムの場合、医薬品中への混入量は10 ppm以下にしなければならない。現行の%オーダーの触媒が使用されているプロセスでは、金属を除去する工程が必要である。そこで、このような希少金属を用いる種々のプロセスの改善が求められている。具体的には、銅、鉄、ニッケルに代表される『ユビキタス金属への代替』、『希少金属の使用量の低減(ppmオーダー以下)』、触媒の『再利用』といったことを目指し研究が展開されている(図1)。ここで挙げた2つ目の手法である『希少金属の使用量の低減』は既存のプロセスを大きな変更せずに達成可能であり、その即効性から極めて重要である。もし、ppmオーダー以下で十分に機能する金属触媒が開発されれば、医薬品や機能性材料合成プロセスにおいて、遷移金属触媒反応を大きな問題を伴わずに用いることが可能となる。したがって、このような触媒システムの開発は、これらの問題を解決し、既存の化学変換プロセスから、グリーン化学変換工程へのシフトへ大きく寄与するものと期待される。

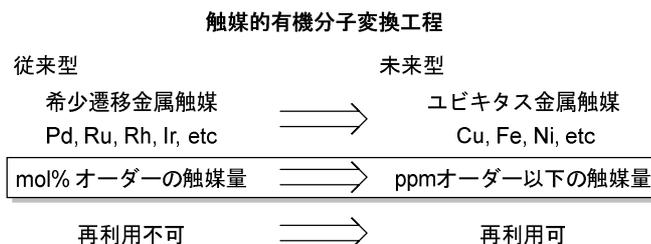


図1. 触媒的有機分子変換の目指すべき方向性

これまで、高活性触媒の開発を目的とした研究において、触媒量の大幅な低減に成功した例が報告されている。特に、Mizoroki-Heck 反応では

ppb オーダーの触媒量で反応が進行することがいくつかの研究グループにより報告されている(図2; Nájera ら *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 172; Ahn ら *Organometallics* **2006**, *25*, 2409; Uozumi ら *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 169)。例えば、Nájera らはオキシムから誘導されるパラダサイクルを触媒として用いることで、0.1 mol ppb の触媒量でヨウ化ベンゼンとブチルアクリレートの反応が進行し、望みとするカップリング生成物が定量的に得られることを報告している(図2 左下)。この時、触媒回転数(TON)は100億回に達する。しかしながら、これらの研究では、高活性触媒の開発が標的であり、基質の適用範囲が不十分な点があるなどまだまだ検討の余地がある。

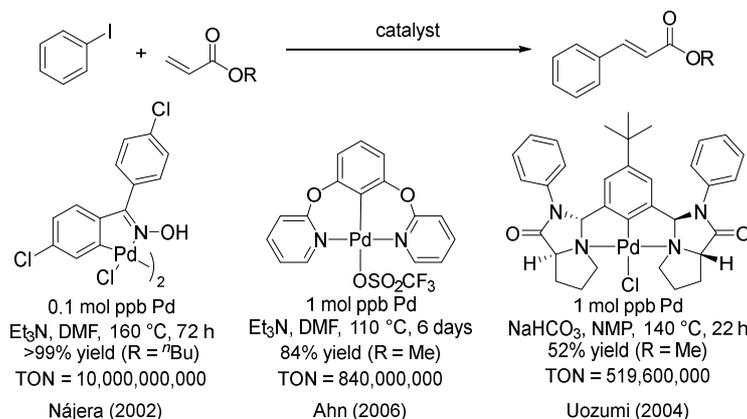


図2. 高活性触媒による Mizoroki-Heck 反応の例

一方、我々は、2015年、パラジウム NNC ピンサー型錯体が酢酸アリル化合物とアリールホウ酸ナトリウム塩との反応を非常に効果的に触媒することを見出した(浜坂、魚住 ら *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3886)。本触媒系では、触媒回転数は最大で5億回に達した(図3)。この結果から、パラジウム NNC ピンサー型錯体は極めて

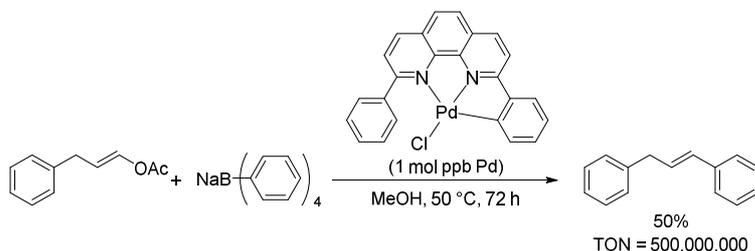


図3. Pd NNC-ピンサー型錯体触媒を用いたアリル位アリール化

高い活性を有すると言える。したがって、本反応と同種の反応(例えば Mizoroki-Heck 反応や Suzuki-Miyaura 反応、Sonogashira 反応、Hiyama 反応)を効果的に触媒することが予想される。

## 2. 研究の目的

本申請課題では ppm オーダー以下の触媒量で、有機合成化学における根幹反応の一つである、炭素-炭素結合形成反応を効率的に進行させる触媒システムの開発を目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 各種クロスカップリング反応を、パラジウム NNC-ピンサー型錯体を触媒として用い、検討した。ppm 量以下の触媒量でも反応が効果的に進行するよう、各種反応条件(溶媒、塩基、温度など)をチューニングした。得られた反応条件下での基質一般性を確認した。

(2) 痕跡量での触媒的有機分子変換工程において、その高活性の由来を明らかとするための検討を実施した。具体的には当量反応や NMR 実験など実験的手法を駆使し、反応中間体の単離と同定を行った。加えて、計算化学(Gaussiann 等を用いた非経験的計算)により中間体や遷移状態についても検討した。

## 4. 研究成果

(1) パラジウム NNC-ピンサー型錯体が溝呂木-ヘック反応を超高効率で触媒することを見出した。様々なヨウ化及び臭化アレンと末端アルキンとの反応が ppm 量以下のパラジウム NNC-ピンサー型錯体存在下効果的に進行し、標的生成物を高い収率で与えた(図 4)。特に、一般的に

反応性が低下すると考えられるヘテロ原子を含有する反応基質にも適用可能であり、本触媒システムは高い基質一般性を示している。また、反応性の低い塩化アレンを基質として用いた場合も、100ppm の触媒量で低収率ながら反応が進行した。ヨウ化ベンゼンとアクリル酸ブチルを基質として用いた場合、触媒回転数は 8 億 7 千万回に達した。この時の触媒回転頻度は一秒間に 3360 回であった。また、日焼け防止剤として用いられるオクティノクセイトの 10g スケール合成に本触媒

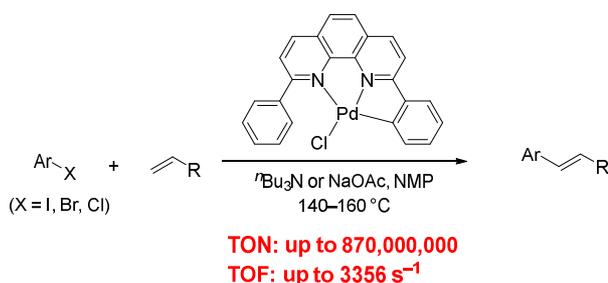


図 4. 溝呂木-ヘック反応

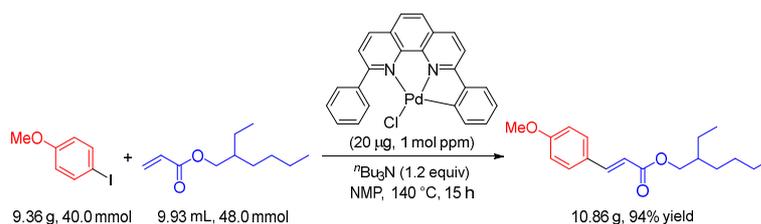


図 5. オクティノクセイトの合成

システムを適用したところ、触媒量 1ppm で本反応が効果的に進行し、標的化合物が 94% 単離収率 (10.86g) で得られた(図 5)。この際、単離後の生成物中に含まれるパラジウムの量は 1 重量 ppm 未満であった。

本触媒システムにおける触媒活性種の詳細を明らかとするために、反応速度解析、透過型電子顕微鏡による観察、被毒実験を実施した。反応速度解析からは、反応初期に誘導期が存在し、錯体そのものが触媒活性種ではなく、反応系中で用いた錯体が変化し、真の触媒活性種が形成していると示唆された。反応混合物を透過型電子顕微鏡で観察したところ、パラジウムナノ粒子が系中で形成していることが明らかとなった。水銀を反応混合物中へと添加することで、反応が著しく阻害された。このことは系中でパラジウム 0 価種が生成していることを示している。また、クラブトリーテストを実施したところ、反応の阻害が観察された。以上の結果から、配位子を持たない単一のパラジウム種が触媒活性種として機能していることが示唆された。

(2) パラジウム NNC-ピンサー型錯体が檜山反応を高効率で触媒することを見出した。アリールトリメトキシシランと臭化アリアルとの反応を 5 mol ppm のパラジウム NNC-ピンサー型錯体と 3 等量のフッ化カリウム存在下、プロピレングリコール中 100 度にて実施したところ、効率的に進行し、対応するピアリール生成物が良好な収率で得られた(図 6)。本反応システムは高い官能基許容性を示し、一般に困難とされるヘテロ芳香環を基質として用いた場合も、ppm オーダーの触媒量で反応が進行した。本システムを用い、10 グラムスケールでニキピ治療薬として用いられるアダバレンの合成を達成した(図 7)。

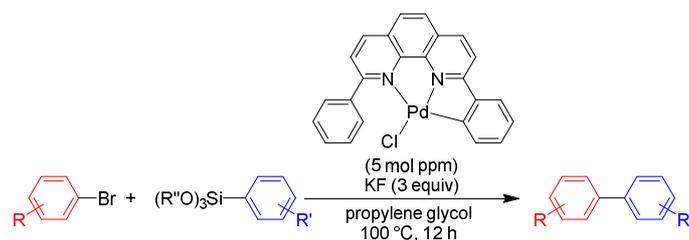


図 6. 檜山反応

本反応システムにおいて、エチレングリコールやプロピレングリコールといった、ジオールを用いた場合、その他の溶媒を用いた場合と比較して顕著な反応加速効果を示した。そこで、その詳細を明らかとするために、

本反応の中間体を調査することとした。エチレングリコールとフェニルトリメトキシシランとの反応から得られる中間体を単離し、X線構造解析によりその構造を分析したところ、5配位ケイ素化合物が形成していることが明らかとなった(図8)。プロピレングリコールとの反応でも同様の5配位ケイ素化合物が形成していることがNMR及びESI-MS分析から示唆された。得られた5配位ケイ素化合物を基質として用い、反応を実施したところ、原系と同様に効果的に反応が進行することから、本中間体が活性種であると考えられる。また、本5配位ケイ素化合物は檜山反応におけるトランスメタル化工程の活性化エネルギーを低下させることがDFT計算により示され、この効果により反応が効果的に進行するものと考えられる。

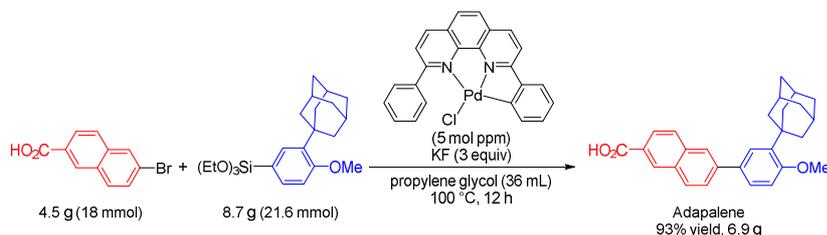


図7. アダパレンの合成

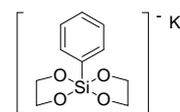


図8. 5配位ケイ素化合物

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7件)

1. Go Hamasaka, Hiroaki Tsuji, Masahiro Ehara, Yasuhiro Uozumi, 「Mechanistic insight into the catalytic hydrogenation of nonactivated aldehydes with a Hantzsch ester in the presence of a series of organoboranes: NMR and DFT studies」 *RSC Adv.* **2019**, 9, 10201–10210. (DOI: 10.1039/C9RA01468C)
2. Takao Osako, Makoto Nagaosa, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi, 「Asymmetric Copper-Catalyzed C(sp)-H Bond Insertion of Carbenoids Derived from *N*-Tosylhydrazones」 *Synlett*, **2018**, 29, 2251–2256. (DOI: 10.1055/s-0037-161103)
3. Atsushi Ohtaka, Misa Kawase, Shunichiro Aihara, Yasuhiro Miyamoto, Ayaka Terada, Kenta Nakamura, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi, Tsutomu Shinagawa, Osamu Shimomura, and Ryôki Nomura 「Poly(tetrafluoroethylene)-Stabilized Metal Nanoparticles: Preparation and Evaluation of Catalytic Activity for Suzuki, Heck, and Arene Hydrogenation in Water」 *ACS Omega* **2018**, 3, 10066–10073. (DOI: 10.1021/acsomega.8b01338)
4. Atsushi Ohtaka, Shiho Fukui, Akira Sakon, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi, Tsutomu Shinagawa, Osamu Shimomura, Ryôki Nomura 「Linear polystyrene-stabilized Rh(III) nanoparticles for oxidative coupling of arylboronic acids with alkenes in water」 *J. Organomet. Chem.* **2018**, 873, 1–7. (DOI: 10.1016/j.jorganchem.2018.07.037)
5. Go Hamasaka, Shun Ichii, Yasuhiro Uozumi 「A Palladium NNC-Pincer Complex as an Efficient Catalyst Precursor for the Mizoriki-Heck Reaction」 *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1833–1840. (DOI: 10.1002/adsc.201800099)
6. Reuben Hudson, Haoran Zhang, Amy LoTempio, Georganna Benedetto, Go Hamasaka, Yoichi M. A. Yamada, Jeffrey Louis Katz, Yasuhiro Uozumi 「Poly(meta-phenylene oxides) for the design of a tunable, efficient, and reusable catalytic platform」 *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2878–2881. (DOI: 10.1039/C8CC00774H)
7. Atsushi Ohtaka, Akira Sakon, Asuka Yasui, Taira Kawaguchi, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi, Tsutomu Shinagawa, Osamu Shimomura, Ryôki Nomura 「Catalytic specificity of linear polystyrene-stabilized Pd nanoparticles during Ullmann coupling reaction in water and the associated mechanism」 *J. Organomet. Chem.* **2018**, 854, 87–93. (DOI: 10.1016/j.jorganchem.2017.11.016)

〔学会発表〕(計 10件)

1. 浜坂 剛, 辻 裕章, 江原正博, 魚住泰広「有機ホウ素化合物を触媒としたアルデヒドのハンチエステルによる水素化反応の反応機構研究」日本化学会第99春季年会 平成31年(2019年)
2. Shun Ichii, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi 「Development of the Highly Efficient Hiyama Coupling Reaction Using Ppm Loading Amount of a Palladium-NNC Pincer Complex」日本化学会第99春季年会 平成31年(2019年)
3. 浜坂 剛, 市位 駿, 魚住泰広 「パラジウム-NNC ピンサー型錯体による高効率檜山カップリング反応の開発」 第44回反応と合成の進歩シンポジウム 平成30年(2018年)
4. Go Hamasaka, Tsubasa Muto, Yoshimichi Andoh, Kazushi Fujimoto, Kenichi Kato, Masaki Takata,

- Susumu Okazaki, Yasuhiro Uozumi 「Self-Assembling Vesicle Formation and Its Catalytic Applications in Water of an Amphiphilic Palladium NCN-Pincer Complex」 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018), 2018
- 市位 駿, 浜坂 剛, 魚住泰広 「ppm 量のパラジウム -NNC ピンサー型錯体による高効率樹山カップリング反応の開発」 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム 平成 30 年(2018 年)
  - Go Hamasaka 「Development of New Reaction Systems Driven by Assembly of Molecular Transition Metal Catalysts」 日本化学会第 98 春季年会 平成 30 年(2018 年) (依頼講演)
  - 浜坂 剛, 武藤 翼, 安藤嘉倫, 藤本和士, 加藤健一, 高田昌樹, 岡崎 進, 魚住泰広 「ベシクル状自己組織化両親媒性ピンサー型錯体の形成・構造解析・触媒機能」 第 120 回触媒討論会 平成 29 年 (2017 年)
  - David Roy, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi 「The Suzuki-Miyaura Cross-Coupling with a Palladium Catalyst at Parts Per Million Levels」 The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS19), 2017
  - Shun Ichii, Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi 「A Palladium NNC-Pincer Complex as an Extremely Efficient Catalyst Precursor for the Mizoroki-Heck Reaction」 The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS19), 2017
  - Go Hamasaka, Yasuhiro Uozumi 「A Vesicular Self-Assembled Platinum NCN-Pincer Complex Catalyzed Hydrosilylation of Alkenes in Water」 The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS19), 2017

〔図書〕(計 1 件)

Yasuhiro Uozumi, Go Hamasaka 「Ligand-Introduction Synthesis of NCN-Pincer Complexes and their Chemical Properties」 *Pincer Compounds. Chemistry and Applications*; Ed. David Morales-Morales, Amsterdam, Elsevier, **2018**, 643–672. (DOI: 10.1016/C2016-0-02374-4)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 脱離基を有する有機化合物と有機ケイ素化合物とのカップリング体の製造方法

発明者: 魚住泰広、浜坂剛、市位駿

権利者: 自然科学研究機構

種類: 特許

番号: PCT/JP2019/001343

出願年: 2019

国内外の別: 国際

〔その他〕

1. 浜坂 剛, “アリル位アリール化を超高効率で触媒するパラジウム NNC - ピンサー錯体” *和光純薬時報* **2017**, 85 (4), 2–5.

2. 浜坂 剛, “分子性遷移金属触媒の集積化による反応駆動システムの開発” *化学と工業* **2018**, 71, 956–957.

6 . 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 魚住 泰広

ローマ字氏名: (Uozumi, Yasuhiro)

研究協力者氏名: 市位 駿

ローマ字氏名: (Ichii, Shun)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。