

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05521

研究課題名(和文)有機ホウ素化合物の非塩基性条件での金属交換を鍵とする有機合成化学

研究課題名(英文)Organic synthetic chemistry via transmetalation of organoboron compounds without base

研究代表者

丹羽 節 (Niwa, Takashi)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：30584396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ルイス酸性を有する亜鉛錯体の添加が鈴木・宮浦クロスカップリング反応を促進することを明らかにした。解析の結果、熱的に安定でかつアリアルボロン酸誘導体と高い反応性を有する、カチオン性亜鉛・パラジウム二核錯体が中間体として含まれることがわかった。この二核錯体から、非塩基性での金属交換に高い活性を持ちながら熱的に不安定なカチオン性パラジウム錯体が徐々に発生するものと考えられる。さらにこの機構に基づき、非塩基性条件における宮浦ホウ素化反応の開発にも成功した。以上の結果は、塩基を用いないクロスカップリング反応に新たな展開を与えるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機金属化学を基盤とする均一系触媒反応は目覚ましい発展を遂げており、その詳細なプロセスが体系的に理解されつつある。しかし従来法のほとんどは金属交換における求核剤の多様性に依存したものであり、その求核性を発現するために塩基性条件が必須であった。今回見いだした手法は、金属の求電子性制御に基づく金属交換を触媒反応に組み込む方針を明らかにしたものであり、塩基の添加を必須としない点に大きな違いがある。有機合成化学への応用のみならず、素過程である金属交換に求める条件を根本的に更新するものであり、本研究で見いだした手法の一般性は極めて高いと期待される。

研究成果の概要(英文)：Adding a Lewis acidic zinc complex was found to promote the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. The analysis revealed that a cationic zinc-palladium dinuclear complex, which is thermally stable and highly reactive with arylboronic acid derivatives, was involved as an intermediate. This dinuclear complex would gradually generate a cationic palladium complex that is thermally unstable and highly active for transmetalation under nonbasic media. Furthermore, based on this mechanism, the Miyaura borylation reaction without an external base was successfully developed. These results could open the door to base-free cross-coupling chemistry.

研究分野：有機反応化学

キーワード：触媒反応 金属交換 鈴木・宮浦クロスカップリング反応 有機ホウ素化合物 錯体反応 計算化学 放射光XAS

1. 研究開始当初の背景

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連結する鈴木・宮浦クロスカップリング反応（SMC 反応）は、最も信頼性が高い手法の一つである（下図 A）。この反応では塩基の添加が必須であるが、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する副反応が起こる。この傾向は、特に含ヘテロ環ホウ素化合物に顕著であり、高付加価値な医薬・機能性材料の合成を困難にしている。多彩な有機ホウ素化合物が入手可能になった現状に対して、特に基質適用範囲の面で、SMC 反応の発展が遅れているのが現状である。

その根本的な解決案は、塩基を使用しない条件の創出である。従来塩基は、SMC 反応の律速段階である金属交換に必要だとされる。金属交換の遷移状態として、求核性の対アニオンを有するパラジウム錯体を含む四員環形成が提唱されており（右図 B, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 7362）。この際、対アニオンとして水酸化物イオンやフッ化物イオンを配位させるために、塩基が必要であった。

一方で、安定に取り扱うことができる有機トリフルオロボラートを用いれば、塩基非添加でも対応する遷移状態を形成できる（右図 C）。有機トリフルオロボラートは空气中安定に取り扱うことのできる塩であり、有機ボロン酸誘導体に、弱酸性（ $\text{pH} = 4.5$ ）のフッ化水素カリウム水溶液を作用させることで簡便に合成できる（*Chem. Rev.* 2008, 108, 288）。これに、カチオン性アリールパラジウム錯体を作用させれば、対応する遷移状態が形成され、金属交換が進行すると期待される。ところが、その例は求電子剤としてアリールジアゾニウム塩を用いた反応（*Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4394 など）が報告されたのみである。求電子剤としてアリールトリフラートを用いると、類似のカチオン性錯体を生じると思われるが、実際には塩基非存在下では進行しない。この結果は、金属交換の相手となるパラジウム錯体のカチオン化が、金属交換の進行の十分条件ではないことを意味する。

申請者は、非塩基性条件下における有機ホウ素化合物の金属交換を、一般的な遷移金属触媒反応の素過程として活用できないかと着想した。有機ホウ素化合物は多彩な触媒反応に供されているが、そのほとんどが塩基性条件下である。この制限を払拭できれば、有機ホウ素化合物の合成化学における実用性をさらに飛躍させられると期待した。

2. 研究の目的

本研究では、有機ホウ素化合物の非塩基性条件下での遷移金属錯体への金属交換を有機合成化学に活用するため、これを鍵とする SMC 反応を開発し、そのメカニズムを理解する。さらに、この金属交換を適用する反応形式や用いる遷移金属を拡張することで、一般化を図る。

SMC 反応は 1979 年に報告以降、様々な側面から現在も盛んに研究されるが、そのほぼ全てが塩基の添加を前提とする。本研究では塩基性条件から脱却し、有機ホウ素化合物の金属交換進行を決定づける本質に迫る点で、既存の研究例とは一線を画する。非塩基性条件下では、有機ホウ素化合物は金属交換の進行までその化学構造を保つため、脱ホウ素など反応中の競争的な分解の懸念が低い。従って、従来法では利用困難だった有機ホウ素化合物も利用できる。さらに、非塩基性条件での金属交換が様々な遷移金属に展開できれば、ホウ素化合物を用いた反応形式を拡大できる。非塩基性条件の確立は、有機ホウ素化合物の合成化学への応用可能性を飛躍的に高める。

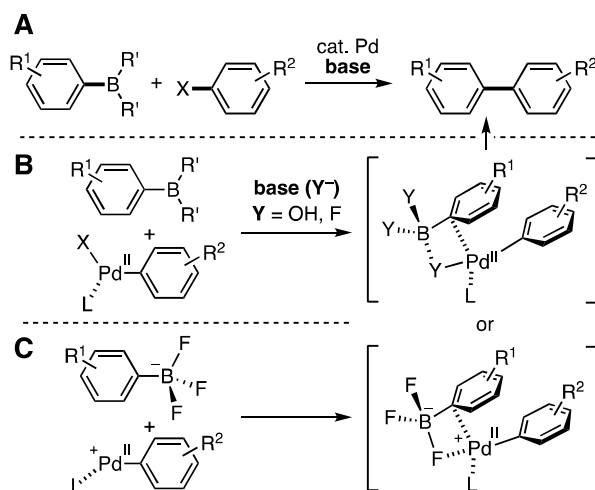
3. 研究の方法

申請者は予備的に、塩基添加不要の SMC 反応が、亜鉛やインジウムなどのルイス酸性の金属錯体を添加することで進行することを見いだしていた。本研究はこの反応の詳細な検討を起点とし、具体的に以下の計画を遂行した（図 2）。

- (1) 非塩基性条件下における SMC 反応の最適化と反応機構解析
- (2) 求核剤の検討による SMC 反応の拡張

4. 研究成果

- (1) 非塩基性条件下における SMC 反応の最適化と反応機構解析

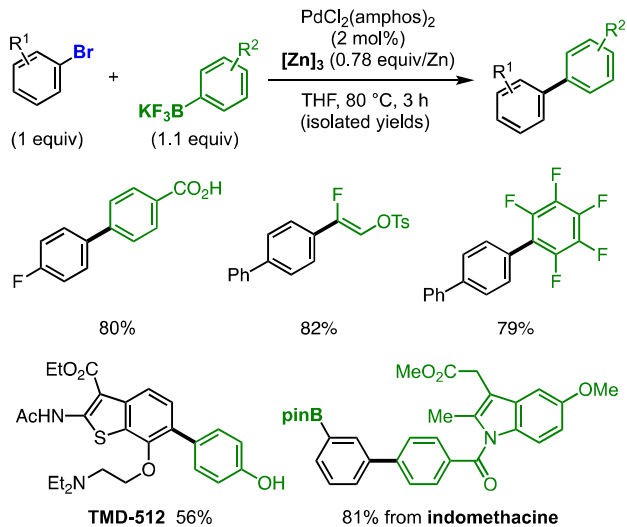


合成化学的性質の解明

まず、予備的に見いだした非塩基性条件下の SMC 反応の条件を最適化した。その結果、ルイス酸としてハロゲンと高い親和性を有する金属塩の添加が有効であった。中でも、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンと亜鉛(II)トリフルオロメタンスルホン酸塩から簡便に調製可能な亜鉛三核錯体を添加した場合に最も良好な収率で生成物を与えた。このほか、比較的極性の低い溶媒中で、配位子としてかさ高く電子豊富なリン配位子を用いることが、高効率に有効であった。

続いて、その基質適用範囲を精査すべく、様々な官能基を有する基質を用いて本反応の適用範囲を検討した。まず、有機ボロン酸誘導体の構造を精査したところ、当初より用いているトリフルオロボラート塩のほか、通常のボロン酸なども利用できることがわかった。一方で、ピナコールエステルなど、ホウ素中心を立体的に遮蔽するようなほう酸エステル類は適用できないことがわかった。また、一般に保護されていると認識されている MIDA エステルは一定の反応性を示した。これらの結果は従来の塩基性条件における SMC 反応とは異なるものであり、金属交換における機構の違いを示唆している。

有機トリフルオロボラート塩と臭化アリールを用いて、官能基許容性の精査を目的とした検討を行った。従来の SMC 反応同様、水酸基やアミノ基などの極性官能基を有する場合にも本反応は進行し、その一般製の高さが明らかになった。酸性度の高いカルボキシル基や、パーフルオロアリールボロン酸誘導体も適用可能であった点は、従来法を上回る特筆すべき結果である。また、本反応では前述の通りピナコールボロン酸部位が反応しないことから、これを残した生成物を得ることができる。本反応は、SMC 反応を基軸とする逐次カップリングに新たな手法を提供するものである。

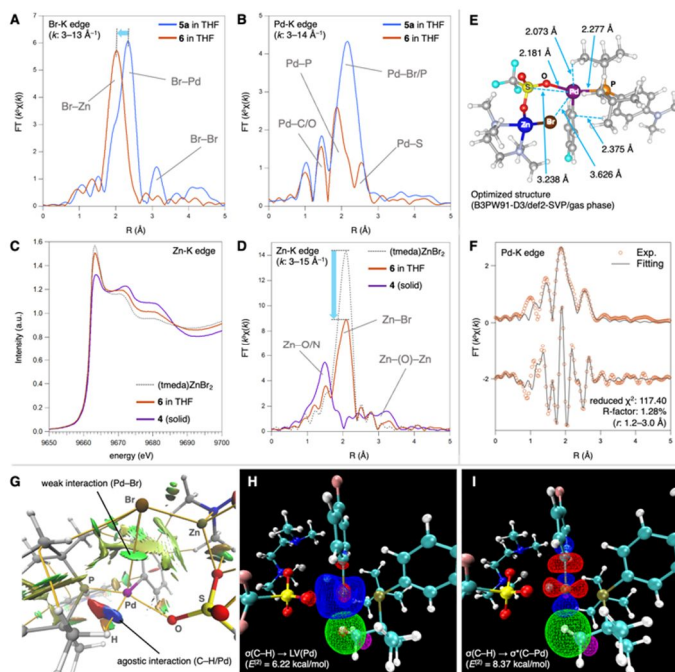


反応機構解析

「なぜ塩基を添加せずとも SMC 反応が進行するのか」に対する疑問を解決するにあたり、まず反応機構における亜鉛錯体の役割の解明を目指し、錯体反応を行った。検討の結果、芳香族ハロゲン化物がパラジウム錯体に酸化的付加して生じるアリールパラジウム(II)錯体に対し、亜鉛三核錯体を添加すると、全く新しい化学種が生じることが、NMR 等を用いた解析により明らかになった。この化学種はアリールボロン酸誘導体と速やかに反応し、SMC 反応の生成物を与えることから、非塩基性条件における金属交換に活性な中間体であることがわかった。

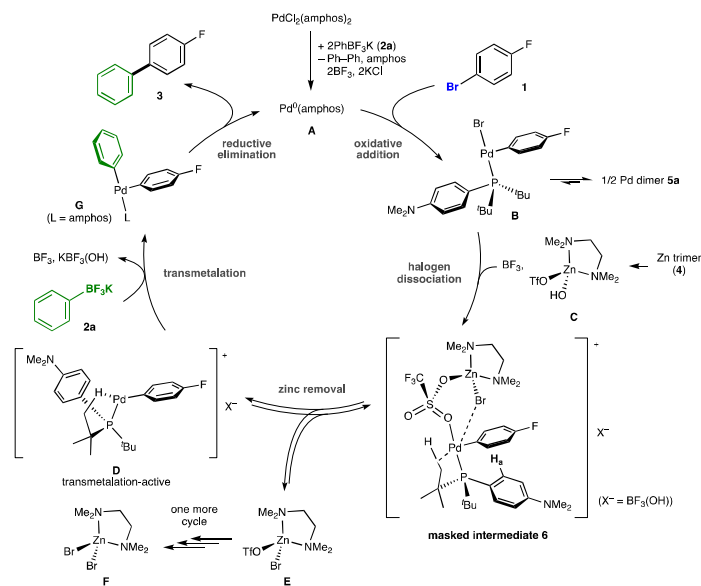
この錯体の化学構造を明らかにするために、X 線結晶構造解析の適用を念頭に置いて、単結晶の取得に向けた検討を行った。しかし、この手法に適する単結晶の取得に至らなかった。主要な要因として、酸化的付加錯体から中間体を定量的に得るために過剰量の亜鉛錯体の添加が必要であること、また亜鉛錯体が THF などの有機溶媒に難溶であることが挙げられる。検討の結果、単結晶の取得を断念することとした。

これに代替する手法として、大阪大学工学研究科の櫻井英博教授、植竹裕太助教のアドバイスに基づき、溶液を試料とする X 線吸収分光 (XAS) を行うこととした。これによって得られるデータの中で、特に広域 X 線吸収微細構造 (EXAFS) を用いると、重原子近傍の局所構造に関する情報を得ることができる。本中間体はパラジウム、亜鉛、臭素など多数の重元素を有することから、これらの元素の局所構造を統合することで中間体の構造に関する情報を取得できるものと期待した。理化学研究所が運営する大型放射光施設 SPring-8 で測定を行った結果、想定した通り、各元素周辺の構造の変化を捉えることができた。これらを総合し、かつ計算化



学で想定される最安定構造を導出し、最後にこの構造から想定される EXAFS スペクトルを算出し、実験値と照らし合わせることで、中間体の推定構造をパラジウムと亜鉛が架橋されたカチオン性二核錯体として導出できた。この構造は、中間体の溶液中の ^1H NMR スペクトルで見られた特徴的な化学シフト値と矛盾しないものであった。この二核錯体は弱いながらも複数の相互作用で安定化を受けており、かつ配位場が全て専有されていることから、反応性は低いものと予想される。

この中間体構造を元に計算化学で一連の反応のエネルギーダイアグラムを描出した。その結果、アリールボロン酸誘導体はこの二核錯体自体とは反応せず、代わりにこの錯体から亜鉛部位が乖離して生じるカチオン性アリールパラジウム(II)錯体と反応することが示唆された。この錯体は過去に、被塩基性条件における金属交換に活性であると報告されているが、熱的に極めて不安定で、室温では速やかに分解することが知られている。二核錯体からこの反応性化学種が生じる過程は、計算化学によると求エルゴニックであることから、本反応においては反応性化学種であるアリールパラジウム錯体を少し



ずつ放出する過程を含んでおり、このために加熱条件においても非塩基性 SMC 反応が進行したものと考えられる。この考察に基づくと、亜鉛錯体は脱ハロゲンによるカチオン性アリールパラジウム錯体の生成と、その保護の両面に貢献しているものと考えられる。これまでのクロスカップリング反応のメカニズムとして反応性化学種を徐放する機構が検討された例は私の知る限りない。この過程は、反応の適用範囲の拡大に貢献する有用なシステムであると考えている。

(3) 求核剤の検討による SMC 反応の拡張

非塩基性における宮浦ホウ素化反応への展開

上記の錯体反応における検討を、様々な求核剤に展開した。その結果、芳香族ボロン酸誘導体に変えてジボロン誘導体を用いた場合に、対応するホウ素化体が高収率で得られることを見いだした。この変換は触媒反応としても進行し、芳香族ハロゲン化物のホウ素化が触媒的に進行することを見いだした。この反応は非塩基性条件における宮浦ホウ素化反応として位置づけられる。SMC 反応と同様に基質適用範囲を精査したところ、様々な芳香族ハロゲン化物のホウ素化が可能であることを見いだした。

計算化学による反応機構解析

SMC 反応と同様の機序を含むものとして、金属交換の過程を計算化学で精査した。カチオン性のアリールパラジウム(II)錯体へのジボロンの金属交換を想定していたが、計算化学を用いた検証の結果このような遷移状態を見いだすことはできなかった。代わりに、カチオン性のアリールパラジウム(II)錯体へのジボロンの酸化的付加によるパラジウム(IV)錯体の生成と、これに続く二回の還元的脱離によるパラジウム(0)錯体の再生とホウ素化体の生成に至る遷移状態を見いだした。これらの活性化エネルギーは SMC 反応における金属交換よりも低く、十分に実在する過程だと推察された。この中間に生じる高原子価ジボリルパラジウム錯体は、これまでに提唱された例がない。類似の錯体として、炭素-水素結合直接ホウ素化反応の中間体として知られるイリジウム錯体が知られている。このことから、今回見いだされたジボリルパラジウム錯体も、異なる形式のホウ素化反応を進行させる潜在性を有するものと期待される。本反応における中間体は還元的脱離に対する反応性が高いために安定に取り扱うことはできないが、今後配位子を詳細に検討することで、ホウ素化剤として利用できるボリルパラジウム錯体を創生できるものと期待される。

(4) 今後の展望

本研究の推進により、被塩基性条件における金属交換のメカニズムに関する詳細な知見が得られたとともに、実用性の高い SMC 反応の創出に成功した。また、この中間体構造を起点として、異なる反応の開発へと展開することに成功した。今回見いだした、反応性化学種を少しずつ放出する手法は、少なくとも有機金属を触媒として用いる反応において、さらなる一般化が期待される。これまで塩基性条件に支配されたクロスカップリングの化学を非塩基性条件に導くことで、従来には見られなかった反応性、応用可能性を開拓できるものと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Zhang Zhouen, Niwa Takashi, Watanabe Kenji, Hosoya Takamitsu	4. 巻 Early View
2. 論文標題 ¹¹C Cyanation of Aryl Fluorides via Nickel and Lithium Chloride Mediated C?F Bond Activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202302956
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202302956	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 Niwa Takashi, Uetake Yuta, Isoda Motoyuki, Takimoto Tadashi, Nakaoka Miki, Hashizume Daisuke, Sakurai Hidehiro, Hosoya Takamitsu	4. 巻 4
2. 論文標題 Lewis acid-mediated Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Catalysis	6. 最初と最後の頁 1080-1088
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41929-021-00719-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Isoda Motoyuki, Uetake Yuta, Takimoto Tadashi, Tsuda Junpei, Hosoya Takamitsu, Niwa Takashi	4. 巻 86
2. 論文標題 Convergent Synthesis of Fluoroalkenes Using a Dual-Reactive Unit	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1622 ~ 1632
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.0c02474	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26件（うち招待講演 14件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Yuta Uetake, Takashi Niwa, Takamitsu Hosoya, Hidehiro Sakurai
2. 発表標題 Mechanistic study on Lewis acid-mediated Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction
3. 学会等名 The 9th Tokyo Conference on Advanced Catalytic Science and Technology (TOCAT9)（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丹羽節
2. 発表標題 ルイス酸を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応
3. 学会等名 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 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Niwa
2. 発表標題 Novel synthetic strategies for molecular probes
3. 学会等名 RIKEN-NTU Neuroscience Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Niwa
2. 発表標題 Borylation-Based Synthetic Strategies for Expedient Development of Molecular Probes
3. 学会等名 CCEB Seminar (School of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Nanyang Technological University) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Niwa
2. 発表標題 Borylation-Based Synthetic Strategies for Expedient Development of Molecular Probes
3. 学会等名 Department Seminar Series (Department of Chemistry, National University of Singapore) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山拓海, 田口純平, 丹羽節, 細谷孝充
2. 発表標題 3-トリアゼニルアライン活性種を経る変換による芳香族トリアゼンの合成
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋杏子, 丹羽節, 田口純平, 細谷孝充
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丹羽節
2. 発表標題 ホウ素化反応を基盤とする分子プローブ合成戦略
3. 学会等名 奈良女子大学理学部講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丹羽節
2. 発表標題 分子プローブ開発に役立つ新しい反応の開発
3. 学会等名 「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) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丹羽節
2. 発表標題 ホウ素化反応を基盤とする分子プローブ合成戦略
3. 学会等名 第 94 回触媒化学融合研究センター講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥山拓海、田口純平、富田里美、丹羽節、細谷孝充
2. 発表標題 3-トリアゼニルアライン活性種を経由した多置換芳香族の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西田茅也人、瀧本正、丹羽節、細谷孝充
2. 発表標題 ルイス酸を用いた宮浦ホウ素化反応による3位にポリル基を有するアライン前駆体の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋杏子、丹羽節、田口純平、植草秀裕、細谷孝充
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丹羽 節
2. 発表標題 PETイメージングのための反応開発
3. 学会等名 創薬懇話会 2020 in 京都 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹羽 節
2. 発表標題 分子プローブ開発に役立つ新しい反応の開発
3. 学会等名 第53回有機金属若手の会 夏の学校 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹羽 節, 植竹裕太, 磯田紀之, 中岡光妃, 瀧本正, 櫻井英博, 細谷孝充
2. 発表標題 ルイス酸を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植竹裕太, 丹羽 節, 細谷孝充, 櫻井英博
2. 発表標題 亜鉛を活性化剤として用いる鈴木・宮浦クロスカップリングの反応機構
3. 学会等名 第128回触媒討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹羽 節
2. 発表標題 化学者から見たPETプローブの開発研究
3. 学会等名 学術講演会 (京都大学理学研究科化学専攻依光研究室主催) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Niwa
2. 発表標題 Molecular renovation strategy: An innovative synthetic methodology for radiolabeling precursors
3. 学会等名 The 11th China-Japan-Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (CJKSRS 2021) & The 7th Fall Meeting of Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Niwa
2. 発表標題 Synthesis of monofluoroalkenes via borylative cleavage of C-F bonds
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (Innovative Fluorination/Fluoroalkylation/Fluoro-functionalization, #243) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Niwa
2. 発表標題 Rhodium-catalyzed borylation via C-S bond cleavage
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (Sulfur Rush: Organosulfur Frontiers, #364) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹羽節, 瀧本正, 陌間由貴, 坂田優希, 細谷孝充
2. 発表標題 パラジウム触媒とルイス酸を用いるハロゲン化アリールのホウ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大島瑠平, 田口純平, 丹羽節, 細谷孝充
2. 発表標題 ポリル置換ベンゾオキサポロールの異種ホウ素基選択的変換反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丹羽節
2. 発表標題 PETイメージングに役立つ新しい反応の開発
3. 学会等名 1st Ohmiya Lab and Takeda Virtual Symposium (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丹羽節, 植竹裕太, 中岡光妃, 瀧本正, 磯田紀之, 櫻井英博, 細谷孝充
2. 発表標題 塩基を用いない鈴木・宮浦クロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植竹裕太, 丹羽節, 細谷孝充, 櫻井英博
2. 発表標題 塩基を用いない鈴木・宮浦クロスカップリング反応における反応機構研究
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

塩基の代わりに酸を使うクロスカップリング反応 - 放射光が解き明かすルイス酸の役割 - (プレスリリース)
https://www.riken.jp/press/2021/20211222_1/index.html

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

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