

11. カチオン性有機金属化学の開拓

九州大学 大学院薬学研究院 教授 丹羽 節

概要

有機金属錯体は、アリール基などの有機基が、金属-炭素結合を介して連結したものを指す。従来、有機金属錯体の合成は炭素求核剤の求核性（アニオン性）の制御によってなされ、クロスカップリング反応など遷移金属触媒反応の発展に寄与してきた。これに対し、金属の求電子性（カチオン性）を制御する手法は極めて限定的である。これに対し研究代表者は、容易に合成可能な有機（ハロゲン）パラジウム錯体にルイス酸を作用させることで、熱的に安定化されつつ求電子的に活性化されたカチオン性錯体を調製できることを独自に見出している。この求電子的活性化法を応用、発展させることで、遷移金属触媒反応の発展を促すことを目的とし、本手法の適用範囲の拡大を目的とした検討を行った。その結果、本手法を用いて生じたカチオン性有機パラジウム錯体が、塩基を添加することなく、ジボロンやシリルエノラートなどの弱い求核剤とも反応することを見出し、その触媒反応への展開が可能であることも明らかにした。本手法の一般性拡大を通じ、有機金属反応の発展に資する素反応の導出が期待される。

背景および目的

有機金属錯体は、アリール基などの有機基が、金属-炭素結合を介して連結したものを指す。金属は炭素に比べて低い電気陰性度を持つため、金属が正電荷（カチオン）、炭素が負電荷（アニオン）を帯びている。このため有機金属錯体を得るには、積極的に負電荷を有する炭素求核剤を金属に反応させることが一般的である。炭素求核剤は調製容易であり、様々な求核性（アニオン性）を有するものを利用できる。Grignard 反応剤と呼ばれる有機マグネシウム化合物を含め、これまでに様々な求核剤が用いられ、金属を触媒とする多数の反応開発に発展し、関連の成果が 2010 年のノーベル化学賞の受賞対象にも選ばれている。

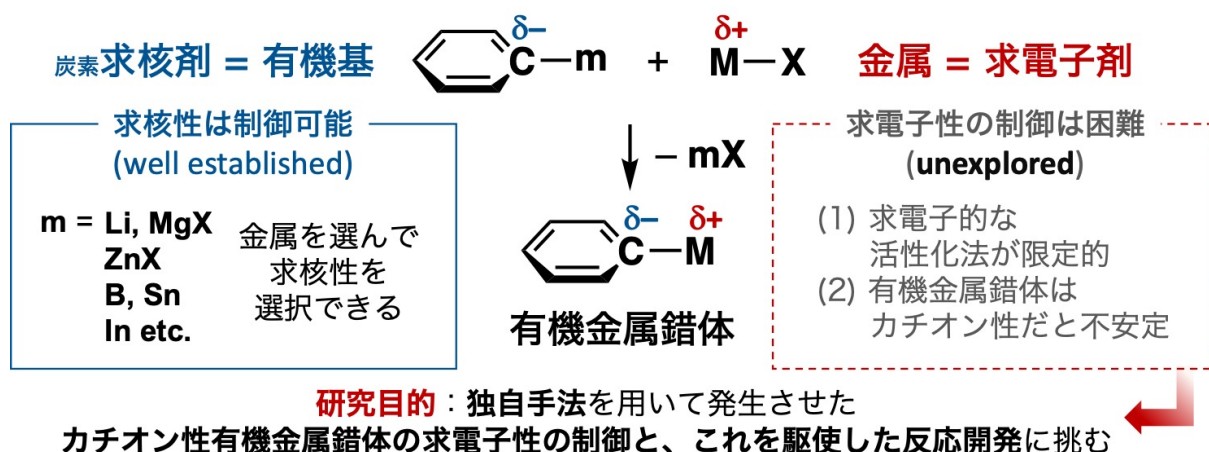


図 1. 研究目的.

有機金属錯体合成における炭素求核剤の求核性制御と金属の求電子性制御.

一方、金属の求電子性（カチオン性）を制御した研究例は非常に少ない。これは炭素求核剤の調製と異なり、(1) 金属の求電子性を大きく向上させる手法が極めて限定的であることが上げられる。ほぼ唯一の手法として、金属錯体が有する配位子を除去することで、カチオン性錯体とすることが挙げられる。しかし、(2) 有機金属錯体のように炭素配位子を持つ場合、そのカチオン性錯体は安定性が低い。このため、有機金属錯体の求電子性を反応開発等へ応用する例は限られている。

これに対し研究代表者は、カチオン性有機金属錯体を安定に発生させる新手法を開発した。本手法を用いることで、有機金属錯体の求電子性が高まり、非常に求核性の低い中性の有機ホウ素化合物を用いても、金属-炭素結合を形成できることを見いだしている。この手法を用いることで、カチオン性有機金属錯体の構造や反応性の精査が可能になり、金属のカチオン性に着目した研究が可能になった。これまでの有機金属化学は炭素求核剤の多様なアニオン性に支えられて発展してきたが、本研究ではそれと対を成すカチオン性の制御と多様化に挑戦し、日本が強みを持つ有機金属化学分野の深化を目指す。

容易に合成可能な有機（ハロゲン）パラジウム錯体に、銀塩などのよく知られたハロゲン引き抜き剤を作用させると、パラジウム上のハロゲンがルイス酸に引き抜かれ、カチオン性の有機パラジウム錯体を調製できる。

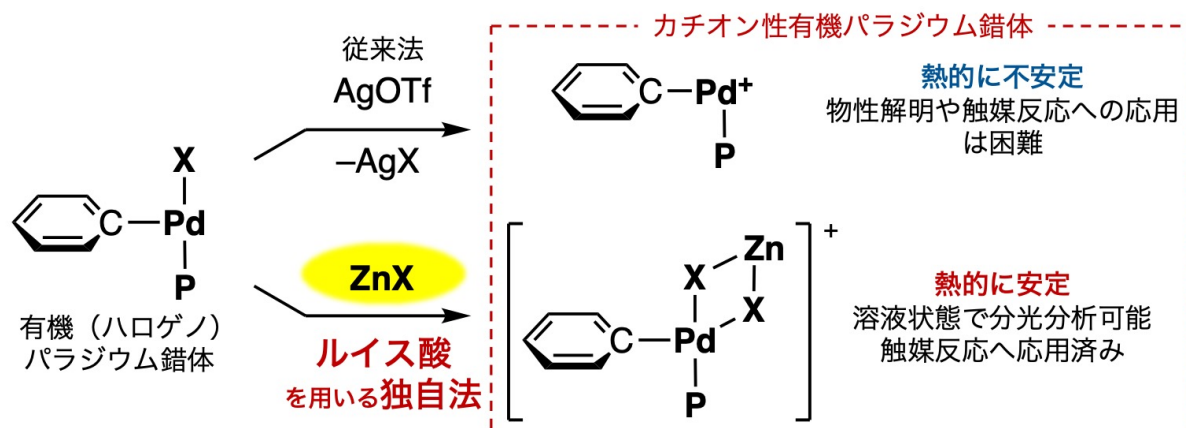


図 2. 研究戦略.

有機パラジウム錯体の求電子的活性化における従来法と独自戦略.

ここで生じたカチオン性錯体は熱的に不安定であり、扱いが困難になるが、亜鉛やインジウム等の塩を用いると (*Nat. Catal.* **2021**, 4, 1080)、ハロゲンを引き抜いて生じた錯体が弱くパラジウム錯体に配位する。これにより、パラジウム原子の配位場が埋まるため、カチオン性を維持しながら速度論的に安定化されることを、研究代表者らは独自に見出している。この安定化の程度は、利用する金属ルイス酸の中心金属の種類（亜鉛やインジウムなど）と配位子によって変化することが期待される。加えて、パラジウム上の有機基と他の配位子によって、パラジウム中心の電子密度は制御できる。そこで、様々なパラジウム錯体と金属ルイス酸の組み合わせによりカチオン性錯体を合成し、得られた錯体の求電子性（カチオン性）を用いて非常に求核性の低い分子との反応へ応用する。研究代表者らはこれまでに、非常に求核性が低い中性の有機ホウ素化合物が、本手法により発生させたカチオン性有機パラジウム錯体と反応することを明らかにしているが、本研究計画はこの方向性の限界に挑戦するものである。

成果

本研究の遂行によって得られた主な成果を以下に三つ示す。

(1) 求核剤としてジボロンを用いるハロゲン化アリールのホウ素化反応の開発

研究代表者らは上記の独自法で発生させたカチオン性有機パラジウム錯体がジボロンと反応し、対応するアリールホウ素化合物を高収率で与えることを見出した（図 3A）。本反応の最適化検討の過程で、以下の興味深い知見を明らかにした。

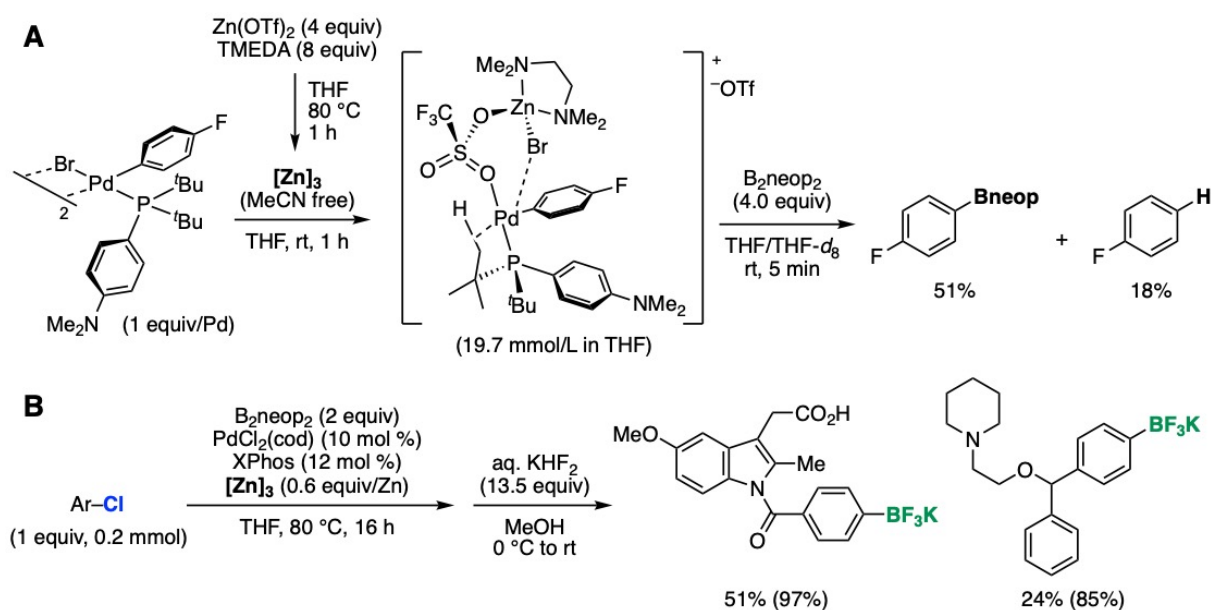


図 3. 研究成果.

A. 有機パラジウム錯体の求電子的活性化と、得られたカチオン性有機パラジウムに対するジボロンの反応. B. 触媒反応への展開と生物活性化合物の精密改変例.

・様々な置換基を有するジボロンを用いたところ、ビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロンのようなホウ素周辺が立体的に空いているジボロンが本反応には有効であり、ビス（ピナコリル）ジボロンのような嵩高い置換基を持つジボロンを用いると収率が低下する。この傾向は研究代表者らが先に報告したルイス酸を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応 (*Nat. Catal.* **2021**, 4, 1080) と共通しており、類似の反応機構で進行していることが示唆された。

・様々な化学構造を持つ配位子を検討したところ、当初の最適配位子である amphos の他、従来汎用されてきたトリ（ortho-トリル）ホスフィンなど、一定程度のかさ高さを有する配位子であれば生成物を高収率で与えるこ

とを明らかにした。適用できる配位子構造の範囲は広く、カチオン性有機パラジウム錯体の化学構造の許容性の広さを示唆するものである。

・計算化学的手法により、カチオン性有機パラジウム錯体とジボロンとの反応機構の推察を試みた。過去の知見を踏まえると、金属交換反応によりパラジウム-ホウ素結合が形成し、その後生成物が還元的脱離をすることで生成物を与えると考えられた。しかし予想に反し、ジボロンがカチオン性有機パラジウム錯体に酸化的付加し、続く二回の還元的脱離を経る機構の存在が明らかになった。この中間体として提唱されたカチオン性ジボリルパラジウム(IV)錯体は過去に例がなく、その反応性と応用に興味をもたれるが、実験化学的証拠の取得に至らず、論文等への掲載を見送った。計算化学によって明らかになった反応経路は、独自の求電子的活性化法が高原子価有機遷移金属錯体の発生に有効であることを示唆しており、現在本手法の展開を進めている。

・上記反応はパラジウムを触媒量としても進行する(図3B)。この変換は塩基の添加を必要としないことから、宮浦ホウ素化の変法と捉えることができる。本手法は生物活性分子のホウ素化にも適用可能だが、ヘテロ環など適用できない基質も一部見受けられた。現在、それらの原因を解析しつつ、さらに実用的な変換への展開を試みている。

(2) カチオン性有機パラジウム錯体と反応する求核剤の探索

求電子的に活性化された有機パラジウム錯体は、有機ボロン酸やジボロンの他にも、弱い求核性を持つ反応剤と反応する潜在性を有する。そこで調製した錯体に様々な求核剤を作用させた所、シリルエノラートやエナミンのような電子豊富アルケンが、適切な配位子を用いた際に反応することを見出した。これらの生成物は α 位がアリール化されたカルボニル化合物に相当するが、従来は強塩基等を添加した条件で合成されており、今回の発見はこれと相補的な反応条件だと理解できる。現在、基質適用範囲の検討および計算化学を含む反応機構解明に資する検討等を進めている。

(3) 求電子的活性化を適用しうる有機遷移金属錯体の探索

本手法は有機パラジウム錯体を用いて概念実証した手法だが、他の有機遷移金属錯体にも展開しうる一般性を有する可能性がある。この仮説を念頭に置いた検討の結果、パラジウムと同族の有機ニッケル錯体もルイス酸による活性化が可能であり、有機ホウ素化合物とのクロスカップリングに適用できることを見出した。まだ本反応を触媒反応へと展開できてはいないが、パラジウムとは異なる求電子性を示すと期待できることから、様々な求核剤との反応を試み、その反応性を明らかにしていく。

今後の展望および課題

本研究の遂行により、有機パラジウム錯体の求電子的活性化によって生じるカチオン性有機パラジウム錯体の反応性の理解が深まるとともに、その応用としての変換の拡張に成功した。また、ルイス酸を用いる求電子的活性化法がニッケル錯体にも適用できることを示し、その一般性の拡張にも成功した。現在の手法を駆使していくことで、弱い求核剤を用いたクロスカップリング反応の開拓が可能になると期待される。

一方、本手法の鍵となるカチオン性有機金属錯体は非常に複雑な化学構造を有する。このため、現在はまだ結果論としてこの構造と性質を理解しているのみであり、様々な中心金属、配位子、ルイス酸を用いたカチオン性錯体の設計には至っていない。この中間体をデザインすることができれば、目的に変換に見合った中間体構造、あるいはその調製に必要な試薬の合理的選択が可能になり、現在の網羅的検討から脱却できるものと期待される。この実現には、現在までに調製可能となっている中間体の化学構造を整理し、その分光法等を用いた物性解析と計算化学的手法による理解を進め、試薬、化学構造、スペクトルの相関を明らかにする必要があると考えられる。しかし、すべての錯体を高い純度で調製できるとは限らず、また取得するデータも膨大になることから、これらを効率的に進める方法論の探索が課題となる。これに対し研究代表者は、これまでに調製したカチオン性錯体の情報を集めるとともに、想定される類似中間体を計算化学的手法で導出し、ここから見出される電子密度等のデータを集積することで、実験量を抑えて推論を行う手法を進めることを考えている。ここから見出さ

れた知見を検証するためにのみ中間体調製を行うことで、より効率的に中間体構造の設計に資する知見を得ることを目指し、今後も検討を継続する予定である。

(完)

発表論文

- 1) Palladium-Catalyzed *ipso*-Borylation of Aryl Halides Promoted by Lewis Acid-Mediated Electrophilic Activation of Aryl(halo)palladium(II) Complex. Takashi Niwa, Tadashi Takimoto, Yuki Sakata, Takamitsu Hosoya, *Org. Lett.* **2023**, 25, 8173-8177.
- 2) PET プローブ開発を指向した分子設計と合成戦略. 丹羽 節, 細谷 孝充, *有機合成化学協会誌*, **2024**, 82, 433-449.