

論文の要旨

題目

Studies on Theoretical Calculation-Based Boron- and Tin-Lewis Acidity and Synthesis of π -Extended Arylstannanes Based on Transmetalation between Arylstannanes and a Copper Catalyst

(理論計算に基づくスズとホウ素のルイス酸性およびアリースズと銅触媒のトランスメタル化を経る π 拡張アリースズの合成に関する研究)

氏名 田中 英也

2010年にノーベル化学賞対象となったクロスカップリング反応は、医薬品・生物活性分子・機能性材料の基幹骨格となる C(aryl)-C(aryl)結合を構築できる極めて強力な手法である。クロスカップリング反応は有機金属種の種類により分類され、温和な反応条件・有機金属種の安定性や入手容易性などから、有機ホウ素を用いる鈴木-宮浦カップリング (SMC) と有機スズを用いる右田-小杉-Stille カップリング (MKSC) が最も利用されてきた。SMC はフッ素置換アリアルやヘテロアリアルホウ素が不安定で反応への利用が困難な点、MKSC は有機スズの毒性のため、医薬品などの工業生産への利用が困難な点に課題があり、これらは双方の欠点を補い合っている。また、SMC と MKSC を組み合わせることにより、保護・脱保護を経由せずに連続カップリングを行うことも可能である。

有機ホウ素の反応性はホウ素中心のルイス酸性に支配されており、SMC においてもルイス酸性の高いアリアルホウ素が高い反応性を示す。SMC では B(pin)などのボロネートが最も利用されてきたが、その不安定性から近年ルイス酸性を抑制したボロナミドの化学が展開されてきた。ボロナミドは、(1) 反復型 SMC, (2) ジボロンと遷移金属触媒の選択的メタセシス, (3) ホウ素化合物の安定化, など、多岐に渡って利用されている。

以上の背景を踏まえて、本研究では以下の2点を目的とした。

- 1) ボロネート/ボロナミドおよび有機スズのルイス酸性の理論計算による統一的評価手法の開発 (第2,3章)

第2章: H. Tanaka, H. Yoshida, *RSC Adv.* **2023**, *13*, 2451

第3章(第6章): H. Tanaka, H. Yoshida, *ChemRxiv* **2022**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2021-dvx7s-v2

有機典型元素のルイス酸性は反応性や安定性を支配し、特異なルイス酸性を持つ化合物はユニークな新反応や水素貯蔵などの工業プロセスへの応用可能性を秘めていることから、ルイス酸性の評価手法は極めて重要な研究領域となっている。これまで主流であった実験的な Gutmann-Beckett 法によるルイス酸性の予測は、実際の化合物合成の必要性和実験に付随する不確実性が課題であった。一方で、近年 DFT 計算などの理論計算によるルイス酸性の評価手法に注目が集まっており、本手法は実際の化合物を合成することなく、反応性や安定性などの挙動を予測できる点や実験による不確実性を排除できる点など多くのメリットがある。2022年に、Grebらは「It is time to reconsider the theoretical framework of Lewis acidity」と述べており、ルイス酸性の計算的評価の領域は現在重要な局面に差し掛かっている (L. Greb,

Angew. Chem. Int. Ed. **2022**, *61*, e202114550). これまでルイス酸性の計算的評価における研究者の興味は、取り扱いに特殊な技術が必要なルイス酸性の高い化合物に集まってきた一方で (L. Greb, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17881), 有機合成化学上有用な、取り扱い容易かつ入手容易性が高く様々な反応に利用できる、ルイス酸性の比較的低いボロナミドや有機スズのルイス酸性の計算的評価は未開拓領域であった。

第 2 章では、様々なボロネートおよびボロナミドを、LUMO エネルギー (E_{LUMO}), global electrophilicity index (GEI), fluoride ion affinity (FIA) および ammonia affinity (AA) の 4 つのスケールを用いて評価し、AA がボロネートおよびボロナミドのルイス酸性を統一的に評価できる唯一のスケールであることを見出した。ルイス酸性の計算的評価には主に FIA が利用されていたため、AA 独自の有用性を示す数少ない例の 1 つとなった。M06-2X/def2-SVP レベルを用い、Gaussian 16 で全ての計算を行った。AA と B-X 結合長との良好な相関から、AA の妥当性を検証した。ボロナミドの窒素からホウ素への電子供与は、フッ化物イオン付加体では見られず、アンモニア付加体でのみ反映されていたことが、AA が特異的にボロネートおよびボロナミドのルイス酸性を評価できた理由であると結論づけた。AA を用いた評価により、B(mdan)部位が高い加水分解耐性を有しつつ、弱塩基で SMC に利用できる有望なユニットであることを明らかにした。

第 3 章では、様々なアリートリブチルスズの評価を行った。有機ホウ素の置換基による化学シフトの変化が鋭敏でない ^{11}B NMR とは対照的に、置換基の電子状態を厳密に反映する ^{119}Sn NMR 化学シフトを実験的なルイス酸性の指標として用い、 E_{LUMO} , GEI, FIA, AA の 4 つのスケールと関連づけることでアリールスズを評価した。フッ素置換アリールおよびヘテロアリールスズにおいて、GEI と ^{119}Sn NMR 化学シフトのみが良好な直線関係を示したことからこれらのルイス酸性評価に利用できることを明らかにした。また、第 4 章と第 6 章で合成できるビアリールスズによる分析により、ビアリールスズのルイス酸性評価に関しては GEI は適用できず、構造類似性のあるものについては ^{119}Sn NMR 化学シフトが適用できることが判明した。

2) スズ/銅トランスメタル化を基軸とする π 拡張アリールスズの新規合成法の開発 (第 4-6 章)

第 4 章 : H. Tanaka, H. Yoshida, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6503

第 5 章 : H. Tanaka, H. Yoshida, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1032

ルイス酸性が抑制されたボロナミドの化学が発展してきた一方で、有機スズの反応性をルイス酸性により制御した例はほとんどない。そこで、アリールスズにフッ素やトリフルオロメチル基を付与し、ルイス酸性を向上させることで、ルイス酸性を向上させたアリールスズの化学を展開できると構想した。ルイス酸性の差により、スズ/銅トランスメタル化においてトリブチルスズ部位を完全に識別する反応群の開発を目指した。なお、毒性が高く高価なトリメチルスズに比べて、毒性が低く安価なトリブチルスズを利用する点にメリットがある (トリブチルスズクロリドの急性毒性はカフェインと同程度)。ボロナミドを用いた反復型 SMC では、アリールホウ素の不安定性からフッ素置換アリールやヘテロアリールのものには適用困難な課題があった一方、それらのスズ体は安定であるため、本反応群はフッ素およびトリフルオロメチル置換アリールやヘテロアリール部位を利用できる。

第 4 章では、芳香環の二重結合の 1 つが三重結合となった高反応性中間体アラインを利用

し、アラインのアリールスタニル化を開発した。アリール金属種にアラインが挿入するアリールメタル化は大きな研究領域を形成しているが、高求核性で取り扱いの難しいアリール金属種に限定されており、異なるアラインの連続挿入は未達成であった。今回、低求核性で安定なアリールスズと銅触媒を用い、異なるアラインの連続挿入を達成した。20 種の新規ビアリールスズ、8 種の新規ターアリールスズの合成に成功した。

第 5 章では、アラインの無触媒フルオロスタニル化と銅触媒アリールスタニル化のワンポット反応を開発し、2-フルオロビアリール骨格を一挙に構築することに成功した。1 段階目に 3-メトキシベンザインを用いることで反応収率は向上し、1 段階目に 2 段階のアライン発生に必要なフッ化カリウム、クラウンエーテルを全量添加する手法で反応を達成した。

第 6 章では、銅触媒アリールスタニル化で明らかになった、スズ/銅トランスメタル化において 2 つのトリブチルスズ部位をスズのルイス酸性の違いで厳密に見分けられる現象をアリールハライドとパラジウムの触媒系に組み込むことで、Pd/Cu 協働触媒サイト選択的クロスカップリング反応を開発した。また、高いスズのルイス酸性だけではなく、配向基およびスズに直結している炭素の高い求核性もスズ/銅トランスメタル化を促進させることを明らかにした。これにより、セロトニントランスポーター阻害効果を有する分子群や有機 EL 用配位子の短工程合成を達成した。

本研究では、これまで着眼されていなかったルイス酸性の比較的低い化合物のルイス酸性の計算的評価に着目し、ボロネート/ボロナミドは AA, アリールスズは GEI および ^{119}Sn NMR 化学シフトによりルイス酸性を評価できることを明らかにした。この独自の評価指針に基づき、アリールスズのルイス酸性・配向基・求核性によりスズ/銅トランスメタル化を制御し、トリブチルスズ部位のサイト選択的 C(aryl)-C(aryl)結合形成反応群の開発に成功した。