

Quick XAFS 法を用いた鈴木-宮浦カップリング反応における

トランスメタル化反応中間体の構造推定

京都大学大学院工学研究科分子工学専攻 田中庸裕研究室 博士課程一年 朝倉 博行

課題番号 2010A1620、利用ビームライン BL01B1

課題名 QXAFS 法によるパラジウム錯体触媒を用いた鈴木-宮浦カップリングにおけるトランスメタル化過程反応中間体の決定

目的および背景

鈴木-宮浦カップリングは、既に工業レベルにおいて医薬品や高分子¹、液晶材料などの合成に利用されており、金属錯体による触媒反応の中で最も重要な反応の1つである。一方、その反応機構については、鈴木、宮浦らによる1979年反応の発見²以来、様々な研究がなされており、現在も活発な議論が続いている。代表的な反応であるテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(Pd(PPh₃)₄)を用いたヨードベンゼン(PhI)とフェニルボロン酸(PhB(OH)₂)の炭素-炭素カップリング反応を例にとると、Pd触媒に対するPhIの酸化的付加、PhB(OH)₂と酸化的付加体のトランスメタル化を経て、2つのフェニル基が還元的脱離を起こしてビフェニルが生成する。続いて、Pd錯体が再生することにより反応サイクルが進行すると考えられている。(図1) また、反応には塩基の添加を必要とするが、この塩基が基質を活性化していると考えられている。

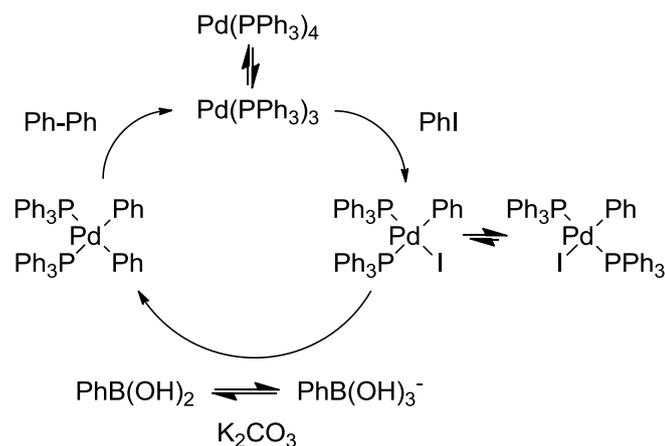


図1 Pd(PPh₃)₄によるPhIとPhB(OH)₂の鈴木-宮浦カップリング反応の反応機構

¹ Schluter, A. D., J. Poly. Sci. Pol. Chem., 2001, 39, 1533.

² Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., Tetrahedron Lett., 1979, 20, 3437.

速度論的解析による構造推定や反応条件を工夫した中間体の単離などにより、酸化的付加および還元的脱離の反応機構はすでに明らかになっているものの、トランスメタル化過程における中間体の構造に関する実験による直接的な知見は多くない³。Bragaらは、鈴木-宮浦カップリングにおける塩基の役割について量子化学計算を用いて詳細に検討し、塩基は基質のアリールボロン酸の活性化に寄与していると提案している⁴。これに対して、MatosとSoderquistはPdに配位しているハライドと塩基性配位子が交換されることがあると提案している⁵。すなわち、Pd錯体に対する配位子をL、基質であるアリールハライドとアリールボロン酸をそれぞれArXおよびAr'B(OH)₂とすると、まずArXがPdL₄に対して、酸化的付加を起こすことでPdL₂ArXが生成する。(PdL₄ + ArX → PdL₂ArX + 2L) その後のトランスメタル化過程として2つの過程が提案されている。1つ目は、酸化的付加体PdL₂ArXのXが系中に添加した塩基から発生したOHあるいはORと交換した(PdL₂ArX + OH⁻ → PdL₂ArOH + X)後、活性化されたPdL₂ArOHがAr'B(OH)₂と反応することによりPdL₂ArAr'が生成し、還元的脱離が速やかに進行するという機構である。2つ目は、塩基によりAr'B(OH)₂がAr'B(OH)₃⁻になることで活性化され、これがPdL₂ArXと反応することでPdL₂ArAr'が生成し、還元的脱離が速やかに進行するという機構である。

Sicreらは2008年、置換アリールハライドである2-bromo-4-phenylpyridineとPhB(OH)₂を基質とした

³ Miyaura, N., J. Organomet. Chem., 2002, 653, 54.

⁴ (a) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9298. (b) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Maseras, F., J. Organomet. Chem., 2006, 691, 4459. (c) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F., Organometallics, 2006, 25, 3647-3658. (d) Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M., Tetrahedron, 2008, 64, 7437.

⁵ Matos, K.; Soderquist, J. A., J. Org. Chem., 1998, 63, 461.

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を触媒としたクロスカップリング反応において、 ^{31}P NMR を用いることで反応中間体が存在することを示し、DFT 計算によって、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl})[\text{PhB}(\text{OH})_3]$ がその反応中間体であると提案した。これに対して本研究では、 ^{31}P NMR に加えて、 ^{11}B NMR および、in situ XAFS 測定を組み合わせることで、反応中間体の存在とその構造の推定を試みた。

実験・解析手法

^{31}P and ^{11}B NMR

20 mM $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Toluene}$ 溶液に対して、1 等量の 2-bromo-4-phenylpyridine を添加し、 50°C で 30 分加熱し ^{31}P NMR 測定を行った。また、1 等量の 2-bromo-4-phenylpyridine および 2 等量の $\text{PhB}(\text{OH})_2$ と K_2CO_3 を添加し、同様に 50°C で 30 分加熱した後、 ^{31}P NMR 測定を行った。また、(1) $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 、(2) $\text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ 、(3) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + \text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ および、(3) を 50°C で 30 分加熱した溶液について ^{11}B NMR 測定を行った。 ^{11}B NMR についてはノイズを除去するために Savitzky-Golay アルゴリズムを用いてスムージングを行った。

Pd K-edge XAFS measurement

Pd K-edge XAFS 測定は SPring-8, BL01B1 で行った。光学結晶として $\text{Si}(311)$ を用い、Pd foil によって校正した。窒素下を保ったまま、自作の XAFS セルに導入した 20 mM $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Toluene}$ 溶液約 6 mL に対して、Pd に対して 0.2 等量の 2-bromo-4-phenylpyridine を添加し 50°C で加熱した。0.2 等量の 2-bromo-4-phenylpyridine を添加して加熱を終える度、室温で Quick XAFS 法による XAFS 測定を行った。また、20 mM $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Toluene}$ 溶液約 6 mL に対して、あらかじめ 2 等量の $\text{PhB}(\text{OH})_2$ および K_2CO_3 を入れておいた XAFS セルに同様に 0.2 等量の 2-bromo-4-phenylpyridine を添加して 50°C で加熱した後、室温による XAFS 測定を行った。

因子分析

系中に存在する Pd 種の数の推定および各 EXAFS スペクトルの抽出に対して、因子分析⁶を適用した。因子分析の

⁶ Malinowski, E. R., Factor analysis in chemistry Third Edition. John Wiley and Sons, Inc.: New York, 2002.

計算には Igor Pro ver. 6.21 および Specfit ver. 2.02 を用いた。

結果と考察

^{31}P and ^{11}B NMR

図 2 に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ と 2-bromo-4-phenylpyridine に $\text{PhB}(\text{OH})_2$ および K_2CO_3 を添加した場合としない場合の 50°C で 30 分反応させた後の ^{31}P NMR スペクトルを示した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ は 24.3 ppm に鋭いピークを示したのに対し、2-bromo-4-phenylpyridine を加えた場合、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ とは全く異なるスペクトルを示した。まず、図 2 (c) には触媒に由来する一時的な中間種が 24.9 ppm に現れ、23.2 ppm に未知の小さなピークと $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl})\text{Br}$ に帰属される 22.7 ppm に大きなピークが観測された。基質である $\text{PhB}(\text{OH})_2$ および塩基の K_2CO_3 を加えたときの ^{31}P NMR スペクトルを示した図 2 (b) には 24.8, 23.3, 23.0 ppm にピークが見られた。24.8 ppm のピークは触媒に由来する一時的な中間種に帰属される。また、23.3 および 23.0 ppm の 2 つのピークは、この段階では $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl})\text{OH}$ あるいは $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl})[\text{PhB}(\text{OH})_3]$ の構造異性体に帰属できると考えられる。次に同条件における ^{11}B NMR 測定により、Pd-boronate 種の存在について検討した。

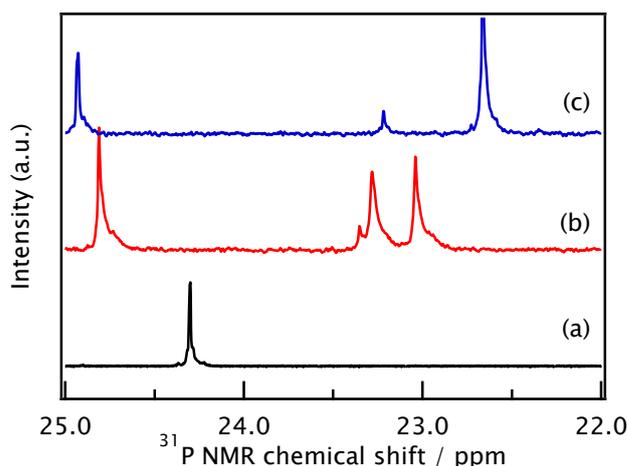


図 2 ^{31}P NMR spectra: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2\text{-bromo-4-phenylpyridine} + \text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ (after heating at 323 K for 30 min) (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + 2\text{-bromo-4-phenylpyridine}$

図 3 に (1) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, (2) $\text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$, (3) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + \text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$, (4) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + \text{PhB}(\text{OH})_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ (50°C で 30 分半反応後) の ^{11}B NMR スペクトルを示す。トルエ

ン中の PhB(OH)_2 は PhB(OH)_2 のホウ素原子に帰属できる 27.5 ppm に単一のピークを示すのに対して、 K_2CO_3 を加えると 27.5 ppm のピークが小さくなるとともに 3.0 ppm にブロードな弱いピークを示した⁷。図 3-(3) $\text{Pd(PPh}_3)_4 + 2\text{-bromo-4-phenylpyridine} + \text{PhB(OH)}_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ では $\text{PhB(OH)}_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ の場合と同じ 27.5 および 3.0 ppm にブロードなピークを示すのに対して、50℃で 30 分間加熱することによって、1.0 ppm に新たな鋭いピークを生じた。このピークは 4 配位のホウ素原子に帰属することができる⁸。もし、³¹P NMR で観測された中間体が $\text{Pd(PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl)OH}$ 種であるとすれば、同条件における ¹¹B NMR スペクトルには変化がないと考えられるが、実際には 1.0 ppm に新たなピークを生じる。すなわち、³¹P および ¹¹B NMR 測定結果より、 $\text{Pd(PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl)[PhB(OH)}_3]$ の存在が示唆された。

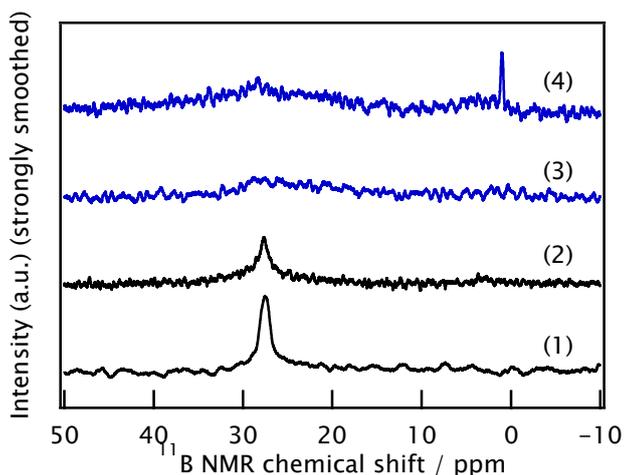


図 3 ¹¹B NMR spectra: (1) PhB(OH)_2 (2) $\text{PhB(OH)}_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ (3) $\text{Pd(PPh}_3)_4 + 2\text{-bromo-4-phenylpyridine} + \text{PhB(OH)}_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ (4) $\text{Pd(PPh}_3)_4 + 2\text{-bromo-4-phenylpyridine} + \text{PhB(OH)}_2 + \text{K}_2\text{CO}_3$ (after heating at 323 K for 30 minutes)

Pd K-edge XAFS measurement

反応溶液における in situ Pd K-edge XAFS 測定を用いることで、 $\text{Pd(PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl)[PhB(OH)}_3]$ の存在と構造について検討した。図 4 に、20 mM $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{Toluene}$ 溶液に対して、2-bromo-4-phenylpyridine を $\text{Pd(PPh}_3)_4$ に対して 0.2 等量ずつ加えた際のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルを示した。また、フーリエ変換前の EXAFS 振動は末尾に追記した。

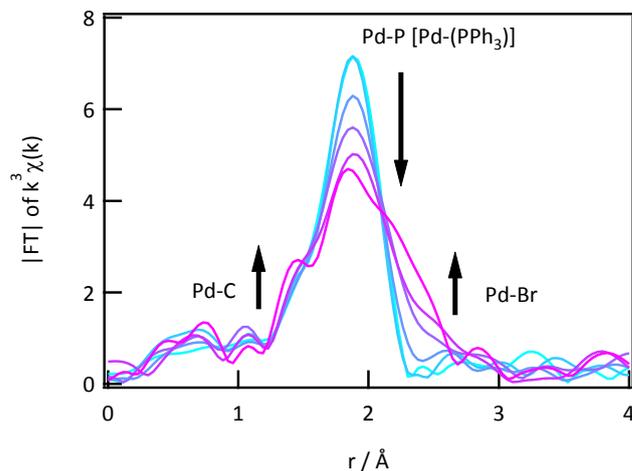


図 4 Fourier transforms of k^3 -weighted EXAFS spectra: a dropwise addition of 2-bromo-4-phenylpyridine (0.2 equiv. to Pd) to $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{toluene}$ without PhB(OH)_2

図 4 では 2-bromo-4-phenylpyridine の添加に伴い、1.88 Å のピークの減少と 1.42 および 2.38 Å のシヨルダピークの上昇が見られた。これは $\text{Pd(PPh}_3)_4$ に対して、2-bromo-4-phenylpyridine が酸化的付加を起こしたことを示している。すなわち、Pd に配位したリン原子が減少するとともに炭素原子と臭素原子が配位したと考えられる。 PhB(OH)_2 を含む場合は対照的に、1.88 Å の Pd-P のピークとの減少と 1.4 Å あたりにならぬシヨルダピークの上昇が見られる。この違いは NMR 測定によって示された PhB(OH)_2 と反応することで Pd-boronate 中間体が生じたと考えられる結果と一致した。(図 5)

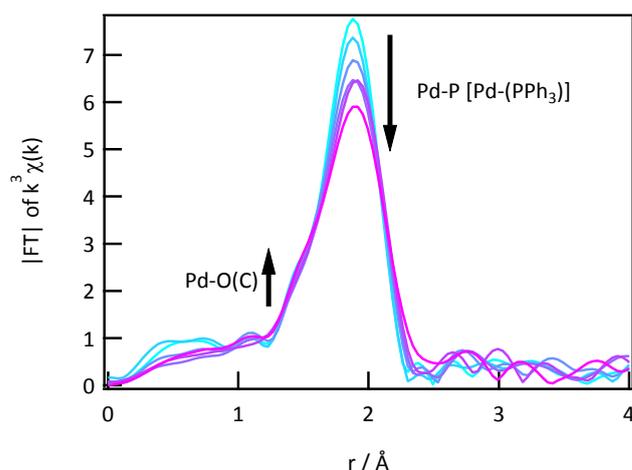


図 5 Fourier transforms of k^3 -weighted EXAFS spectra: a dropwise addition of 2-bromo-4-phenylpyridine (0.2 equiv. to Pd) to $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{toluene}$ with PhB(OH)_2

次に、因子分析を用いることで各反応中間体の EXAFS スペクトルを抽出し、その構造の推定を試みた。図 6 に

⁷ Crociani, B.; Antonaroli, S.; Marini, A.; Matteoli, U.; Scrivanti, A., Dalton. Transaction., 2006, 2698.

⁸ Wiskur, S. L.; Lavigne, J. J.; Ait-Haddou, H.; Lynch, V.; Chiu, Y. H.; Canary, J. W.; Anslyn, E. V., Org. Lett., 2001, 3, 1311.

図4, 5に対応する12のEXAFS振動に対して特異値分解を行うことで Malinowski によって提案されている IND 関数をプロットしている。IND 関数は対象のスペクトルがいくつの独立なスペクトルが構成されるかの経験的な指標として用いることができ、一般的には IND 関数が最小の値をとるところが独立なスペクトルの数と推定できる。すなわち、12のEXAFS振動には2つあるいは3つのPd種に由来する振動が含まれていることがわかる。図4および図5から、系中にPhB(OH)₂を含む場合と含まない場合で生じている化学種は異なるのは明らかなので、12のEXAFS振動には3つの独立なPd種が存在していると考えられる。

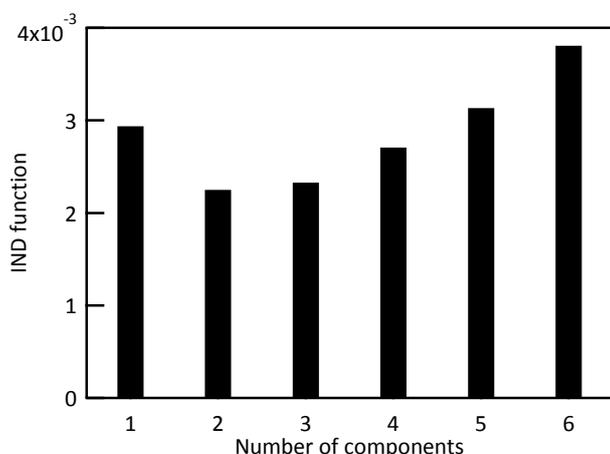


図 6 IND function used to determine the number of observed spectral components

次に、3つのPd種が存在しているという仮定の下、それぞれの独立なスペクトルを抽出した。図7には因子分析によって抽出されたフーリエ変換後EXAFSスペクトルとそのカーブフィッティングの結果を示した。また、カーブフィッティングにより得られた構造パラメータを表1にまとめた。図7のスペクトル(i)にカーブフィッティングを行うと、3つのリン原子が配位していることがわかった。すなわち、このスペクトルはPd(PPh₃)₃に帰属できると考えられる。実際、トルエン中ではPd(PPh₃)₄から1つのPPh₃が解離してPd(PPh₃)₃になることが知られている⁹。スペクトル(ii)は2つの酸素原子と2つのリン原子でフィッティングできることがわかった。また、スペクトル(iii)はスペクトル(i)によく似ているものの3つ

リン原子でフィッティングを行うとよいフィッティング結果が得られなかった。

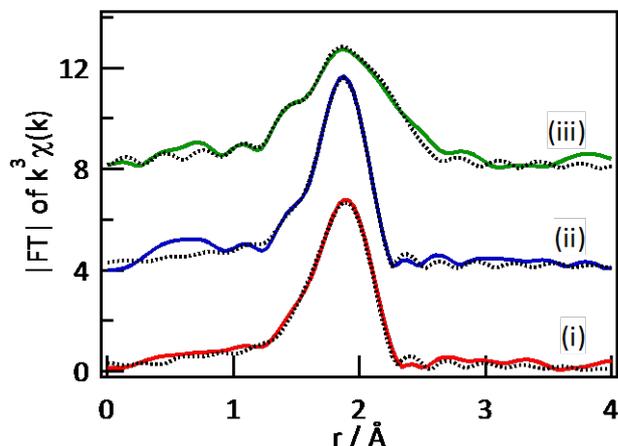


図 7 Fourier Transformed EXAFS spectra extracted by means of factor analysis (dotted line: curve fitting results).

EXAFS スペクトルのカーブフィッティング解析では、炭素原子と酸素原子の後方散乱因子と位相シフトがよく似ていて、それらを区別することはできないため、スペクトル(ii)はこれまでのNMR測定結果と併せてPd(PPh₃)₂(4-phenylpyridyl)[PhB(OH)₃]に帰属できると考えられる。スペクトル(iii)は1つの炭素原子、2つのリン原子および1つの臭素原子がPdに配位していると考えることができ、Pd(PPh₃)₂(4-phenylpyridyl)Brに帰属することができた。

表 1 Structural parameters obtained from curve fitting analysis on the extracted EXAFS spectra

	Ab-Sc ^a	N ^b	R ^c	DW ^d	dE ^e
(i)	Pd-P	3.0	2.31	0.077	1.3
(ii)	Pd-O(C)	1.6	2.12	0.051	7.8
	Pd-P	1.8	2.34	0.062	
(iii)	Pd-C	0.7	2.00	0.027	0.2
	Pd-P	1.5	2.28	0.051	
	Pd-Br	0.7	2.49	0.057	

a: X-ray absorbing and scattering atoms, b: Coordination number, c: Atomic distance, d: so-called XAFS Debye-Waller factor, e: Inner potential correction.; $\Delta k = 3 - 14 \text{ \AA}^{-1}$, $\Delta R = 1.3 - 2.2 \text{ \AA}$ ((iii) $1.2 - 2.5 \text{ \AA}$); Curve fitting procedure is performed by REX2000 with back scattering and phase shift parameters calculated by FEFF ver. 8.40, within the Nyquist criteria.

結論

2-bromo-4-phenylpyridine と PhB(OH)₂ の鈴木-宮浦カップリング反応における反応中間体として Pd-boronate 中

⁹ Evans, J.; O'Neill, L.; Kambhampati, V. L.; Rayner, G.; Turin, S.; Genge, A.; Dent, A. J.; Neisius, T., J. Chem. Soc. Dalton, 2002, 2207.

間体が存在し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(4\text{-phenylpyridyl})[\text{PhB}(\text{OH})_3]^-$ であることがわかった。

本実験により推定された反応中間体を図 8 に示す。

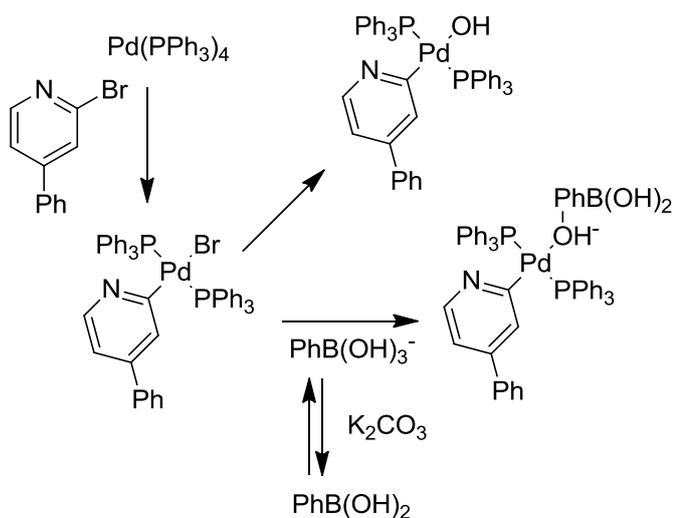


図 8 Intermediate of Suzuki-Miyaura coupling between 2-bromo-4-phenylpyridine and $\text{PhB}(\text{OH})_2$ mediated by $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

謝辞

XAFS 測定は Proposal No. 2010A1620 により実施された。また、本研究において朝倉は日本学術振興会特別研究員奨励費の助成を受けた。

補足

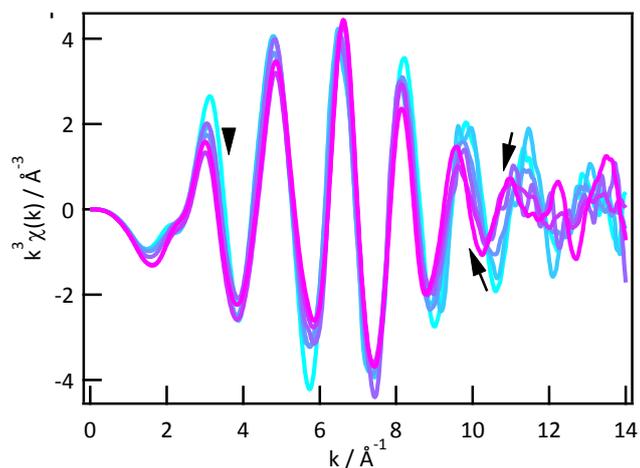


図 9 k^3 -weighted EXAFS spectra: a dropwise addition of 2-bromo-4-phenylpyridine (0.2 equiv. to Pd) to $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{toluene}$ without $\text{PhB}(\text{OH})_2$

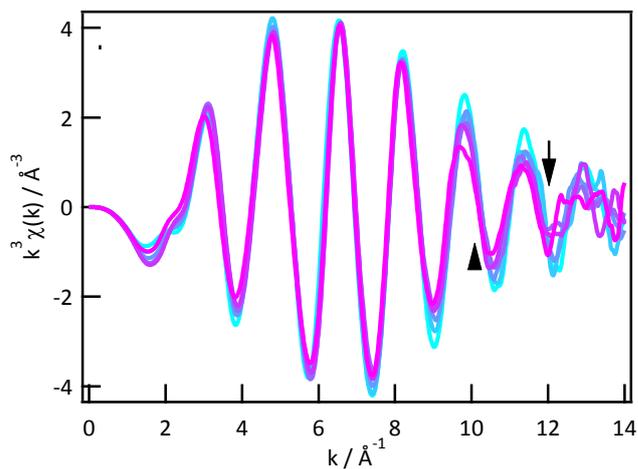


図 10 k^3 -weighted EXAFS spectra: a dropwise addition of 2-bromo-4-phenylpyridine (0.2 equiv. to Pd) to $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{toluene}$ with $\text{PhB}(\text{OH})_2$