

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06593

研究課題名(和文) 還元的ジメタル化反応の開発

研究課題名(英文) Development of reductive dimetallation reactions

研究代表者

土井 良平(DOI, Ryohei)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：40780052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：当初計画していた還元的なジメタル化反応の開発は達成できなかった。しかし、ニッケルを触媒として用いた還元的カップリング反応として、イナミドの位置選択的なカルボキシル化反応の開発に成功した。この反応では興味深いことに、還元剤の種類によって位置選択性が変化する現象が見られた。金属亜鉛を用いた反応はすでに論文にまとめ、報告することができた。有機亜鉛を用いた反応についても現在検討中である。ジメタル化反応については分子間反応の開発が困難であったため、分子内反応の開発にシフトしていく予定である。

研究成果の概要(英文)：The reductive dimetallation reaction has, unfortunately, never been realized. Instead, I have successfully developed nickel-catalyzed reductive carboxylation of ynamide with carbon dioxide. Interestingly, the regioselectivity of the carboxylation was controlled by reductant. I have already reported reductive carboxylation with zinc powder to afford dehydroamino acid at Chemical Communication. I will also prepare manuscript of reductive carboxylation using organozinc reagent. I will conduct intramolecular reaction instead of intermolecular one to achieve reductive dimetallation.

研究分野：有機遷移金属化学

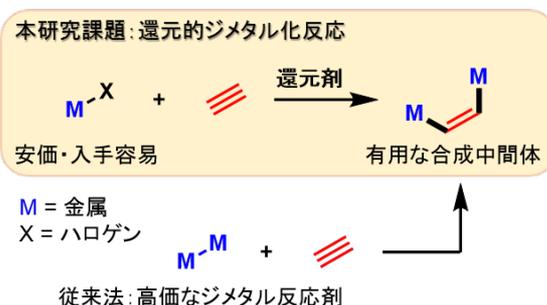
キーワード：還元的カップリング ニッケル触媒 アルキン

1. 研究開始当初の背景

金属-金属結合を有するジメタル反応剤を用いた不飽和化合物のジメタル化反応は、ひとつの有機ビルディングブロックに反応の起点となる炭素-金属結合を一挙に二つ導入できるため、多官能基化が必要な化学合成において極めて有効な手法である。その高い有用性ゆえに、現在でも国内外を問わず広く研究されている。現在では多様な金属種が導入可能であり、ケイ素、ホウ素、スズ、ゲルマニウムなど種々の金属を含有するジメタル反応剤を用いたジメタル化反応が、触媒や添加剤などを用いることで数多く開発されてきた。

2. 研究の目的

ジメタル化反応に必須のジメタル反応剤は極めて有用な試薬である一方で、その調製には一般に煩雑な操作が求められる。いまだに多くのジメタル反応剤は入手容易であるとは言い難い状況にある。ジメタル化反応は、有用な合成中間体を得ることが本質的な目的であるゆえ、その後の分子変換が前提条件である。しかし、そのために必要となる反応のスケールアップが、高価なジメタル反応剤を使用しているために容易ではない。したがって、ジメタル化反応は極めて魅力的な分子変換である反面、現状では効果的な活用ができておらず、実用性に乏しい。



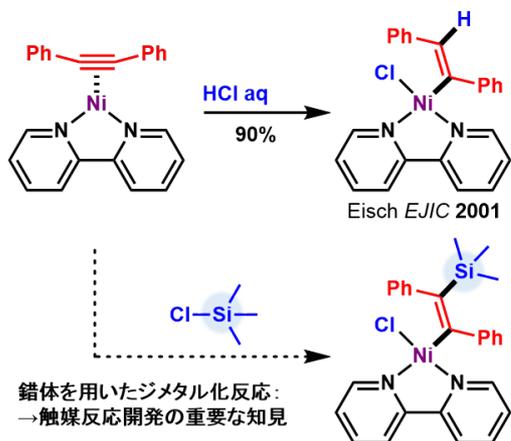
そこで、より豊富な種類が安価に入手可能な原料を用いた不飽和化合物のジメタル化反応が実現すれば、多様なジメタル化生成物を低コストかつ一段階で合成できる極めて効率的な手法となると考えた。このような背景のもと、本研究課題では、安価で入手容易な金属ハライドを用いた不飽和化合物の還元的ジメタル化反応の開発を目指した。従来法ではあらかじめ金属ハライドを還元してジメタル反応剤に変換し、これを用いてジメタル化していたが、還元的ジメタル化反応では、還元剤存在下、金属ハライドを不飽和化合物と直接反応させることでジメタル化の達成を目指した。

3. 研究の方法

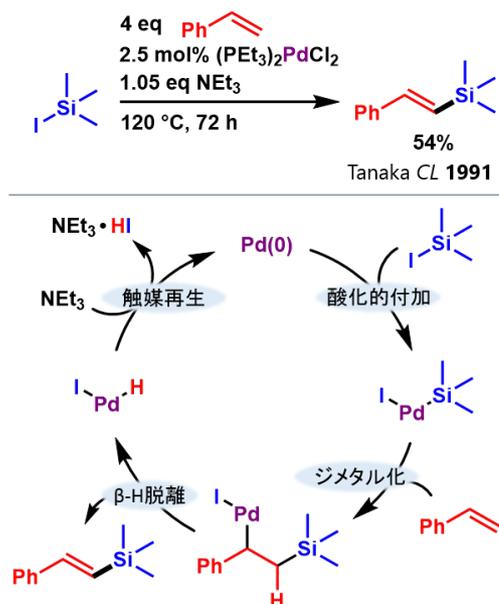
まずアルキンの還元的ジシリル化反応の開発に着手した。すなわち、アルキンに対してトリメチルシリルクロリドをはじめとする、有機合成において多用されるシリルハライドを還元剤存在下作用させることでジシリル化反応の条件を模索した。還元剤、触媒および添加剤を種々検討した。特に、還元剤の選定は重要であると考え、従来ジシランなどのジメタル反応剤の合成に頻繁に用いられてきた金属リチウムや金属ナトリウムは、反応性が極めて高いため基質適用範囲が限定的になると想定される。そこで、温和な条件で反応が行え、なおかつ非常に廉価である前周期遷移金属(マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅)を中心にスクリーニングを行った。

また、均一系遷移金属触媒の添加が重要な突破口になると考えた。今のところ、遷移金属触媒による基質の活性化について二つの反応経路を想定している。ひとつは、アルキンの遷移金属への配位による活性化である。アルキンは様々な遷移金属錯体と、配位により錯形成することが知られている。Eischらは、低原子価ニッケルとアルキンの配位

錯体に対してプレンステッド酸を作用させることでプロトン化が進行することを見出している。この反応はニッケルに配位することで活性化されたアルキンが求核剤として働き、強い求電子剤であるプロトンと結合形成したと考えることができる。この研究報告から、触媒前駆体として作用する低原子価ニッケルあるいは同族のパラジウム錯体をスクリーニングすることで目的の反応が進行する条件を探索した。特に、支持配位子のスクリーニングが重要になると考え、種々の検討を行った。



考えられるもうひとつの反応経路は、ハロゲン-ケイ素結合の低原子価金属錯体に対する酸化的付加である。1991年、田中らはハロゲン-ケイ素結合の酸化的付加を経由するシリル Heck 反応を開発している。



この反応では、パラジウム触媒および塩基存在下、トリメチルシリルヨードとスチレンが反応し、形式的なビニル炭素-水素結合のシリル化体が得られる。この反応ではまず、ケイ素-ヨウ素結合の酸化的付加によりジメタル反応剤が発生し、これがオレフィンに付加、続く $-H$ 脱離によってシリル化体が得られる。二価パラジウムが塩基により再生されることで触媒サイクルが完結する。この報告の後、村井・茶谷らおよび Watson らによって同様にハロゲン-ケイ素結合の酸化的付加を鍵段階とする反応が報告されている。アルキルあるいはアルケニル金属種が鍵中間体となっており、田中らおよび Watson らの反応ではこの錯体から水素脱離が、村井・茶谷らの反応ではこの錯体と有機スズおよび有機亜鉛試薬との反応により、それぞれモノシリル化体を得ている。一方で、この錯体を還元剤により電子還元できれば、電子豊富になった錯体が求核剤として作用することでジシリル化が進行すると期待した。

4. 研究成果

当初計画していた還元的なジメタル化反応の開発は達成できなかった。しかし、ニッケルを触媒として用いた還元的カップリング反応として、イナミドの位置選択的なカルボキシル化反応の開発に成功した。当研究室でこれまでに開発していた量論量のニッケル錯体を用いたカルボキシル化反応とは異なり、有機亜鉛を還元剤として用いることで触媒的な反応の構築に成功した。また、昨年度論文誌に報告したイナミドのカルボキシル化反応とは位置選択性が異なる、興味深い知見も得られている。今後は、これらの知見をもとに、ニッケル触媒を用いた不飽和化合物の還元的なカルボキシル化反応の開発を行っていきたいと考えている。また、還元的ジメタル化反応の開発では、

当初分子間反応を開発する予定であったが、それが困難であることが分かったため、分子内反応の開発へと方針転換した。シリルクロリド部位を有するアルケンに対して、低原子価ニッケル錯体を作用させたところ、基質の消費が観測された。シリルクロリドに対して低原子価ニッケルを作用させると、シリルラジカルが生じると予想している論文がすでに報告されており、それを鑑みればシリルラジカルの環化反応が起こっているのではないかと予想している。しかし、反応系は複雑化しており、生成物を同定することは困難であった。今後は、このようなシリルクロリドと低原子価ニッケルの反応を基軸とした還元的なシリル化反応の開発を展開していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Catalytic dehydrative Tsuji-Trost reaction to pursue environmentally benign dream organic synthesis

R. Doi *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 76, 363.

(査読無し)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoseikyokaisi/76/4/76_362/_pdf/-char/ja

アルケンとプロモアルカンのオートタンDEM型 Pd 触媒の炭素環化反応

土井良平 *ファルマシア* **2018**, 54, 456

(査読無し)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/54/5/54_456/_article/-char/ja

Ligand-free Suzuki-Miyaura coupling using ruthenium(0) nanoparticles and a continuously irradiating microwave system

T. Akiyama, T. Taniguchi, N. Saito, R. Doi, T. Honma, Y. Tamenori, Y. Ohki, N. Takahashi, H. Fujioka, Y. Sato, M. Arisawa *Green Chem.* **2017**, 19, 3357.

DOI: 10.1039/c7gc01166k

(査読有り)

Nickel-catalyzed hydrocarboxylation of ynamides with CO₂ and H₂O: Observation of unexpected regioselectivity

R. Doi, I. Abdullah, T. Taniguchi, N. Saito, Y. Sato* *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7720.

DOI: 10.1039/c7cc03127k

(査読有り)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土井 良平 (DOI, Ryohei)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：40780052