

令和 2 年 4 月 27 日現在

機関番号：23701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14871

研究課題名(和文) 新奇求核性炭素原子を有するニッケル錯体の創成と触媒反応への応用

研究課題名(英文) Development of nickel complex containing novel nucleophilic carbon atom and its application to catalytic reaction

研究代表者

山口 英士 (Yamaguchi, Eiji)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10737993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ニッケル触媒を利用する還元的なカルボニルのアリール化反応を検討した。反応はNiCl₂(bpy)錯体を用いることによって効率的に進行した。この時の高活性なニッケル中心はジイミン系の配位子、並びにNaIによって電子的に安定化されていると考えられる。この高活性な活性種によって30を超える基質で反応が進行した。その多くは80%を超える収率を収め、エステルやケトン等のカルボニル基や、プロトン源となるヒドロキシル基を含む基質など従来では使用の困難な基質にも適用可能であった。また不斉配位子を用いることでエナンチオ選択的な反応への応用も見出されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではGrignard反応の持つ、100年の歴史を打ち破る触媒的Grignard型反応の実現を目指し研究を遂行する。よってこれらの欠点を克服し、系中で触媒量の求核性化学種の生成を伴う触媒的Grignard型反応の開発は、医薬品の合成戦略を拡大するものである。本研究目的は新奇反応性を有する触媒反応の開発を通し、持続可能な化学の実現と医薬品製造(ものづくり)における問題点の克服を同時に達成するものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, a reductive carbonyl arylation reaction using a nickel catalyst was investigated. The reaction proceeded efficiently by using a NiCl₂(bpy) complex. The highly active nickel center at this time is considered to be electronically stabilized by the diimine-based ligand and NaI. This highly active species allowed the reaction to proceed with more than 30 substrates. Most of them had a yield of over 80%, and were applicable to substrates that were difficult to use in the past, such as substrates containing esters and ketones and hydroxyl groups serving as proton sources. Moreover, the application to enantioselective reaction has been found by using an asymmetric ligand.

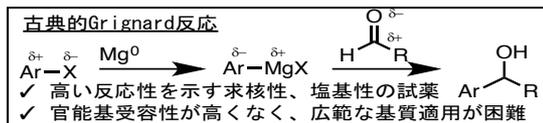
研究分野：有機金属化学

キーワード：有機金属化学 Ni カルボニル付加反応 Grignard反応 還元的カップリング

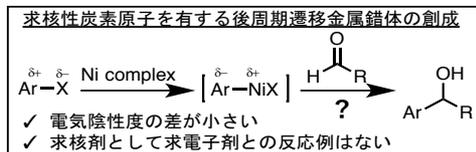
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高度に構造的、電子的に制御された新奇反応性を持つ化学種の創成は、既存の方法では達成し得ない新反応の開発に繋がる。例えば求核性炭素化学種である Grignard 試薬は、今から 100 年以上前に開発された試薬であるが、炭素-炭素結合形成反応において最も頻用される試薬の一つであり、多くの有用な化合物の合成に使用されている。一方、その高い反応性のため、官能基受容性が低く、事前に試薬の調整が必須であるなど幾つかの問題点がある。しかしながらこの試薬は代用がきかない唯一の手法である。



有機典型金属試薬の反応性は炭素-金属結合がイオン性の増大に伴い、その反応性が高くなることが知られている。一方、後周期遷移金属は電気陰性度が前周期遷移金属や典型金属と比較し大きく、共有結合性が強いいため金属と結合した炭素原子はほとんど求核性を示さない。それゆえ後周期有機遷移金属錯体上の炭素原子は電氣的に陰性であるにも関わらず、移動挿入などの素反応を除き、求核的な挙動を示す反応はほとんど報告されていない。



2. 研究の目的

本研究では、新奇求核性炭素原子を有する遷移金属錯体の創成を目指す。これを目的とする上で、ニッケルが比較的容易に酸化-還元を受け多様な酸化数を取り得ることに着目した。すなわち、有機ニッケル錯体を還元剤による一電子還元し生成するアート型の有機ニッケル錯体の形成は、炭素原子上の電子密度が中性錯体と比較し増大し、ニッケル上の炭素原子が求核的に転位反応を起こすことが期待できる。それゆえ本申請研究ではこのようなアプローチで、**求核性炭素原子をもつアート型有機ニッケル錯体の創成**を目指し、その**反応性の解明**と明らかにした反応性を鍵とした**触媒的分子変換反応への応用**を目的とする。

上で述べた通り、ニッケル触媒等の安価な遷移金属を活性中心にもつ触媒的な Grignard 型求核付加反応は未達成の課題である。この反応は従来のカップリング反応と同様に、ニッケル触媒が炭素-ハロゲン間へ酸化的付加を起こし、生じた酸化付加体がアルデヒドに対して求核付加する機構である。更に触媒を還元剤によって還元することで触媒サイクルを形成する。この求核中心である有機ニッケル錯体は高い求核性、選択性でアルデヒドと反応する必要がある。よってニッケル中心の電子状態や立体的な環境を、配位子を始めとする添加剤によって精密に調整し、新たな高求核性化学種を生み出すことで本反応の達成が可能であると考えた。そこで芳香族アルデヒド並びに、芳香族ハロゲン化物を基質として用い、ニッケル触媒を用いた条件で最適化検討から研究に着手した。

3. 研究の方法

研究方法は、研究成果とともに示す。

4. 研究成果

研究を始めるにあたりモデル基質として *p*-tolualdehyde (**1a**) と iodobenzene (**2a**) を用い、ニッケル触媒存在下アルコール **3aa** の合成を試みた (Table 1)。

Table 1. Optimization of the reaction condition about nickel complex

Ligands
 $\text{R} = \text{OMe (L1)}$
 $\text{R} = \text{N(CH}_2\text{)}_2\text{ (L2)}$

Byproducts
4a
4b

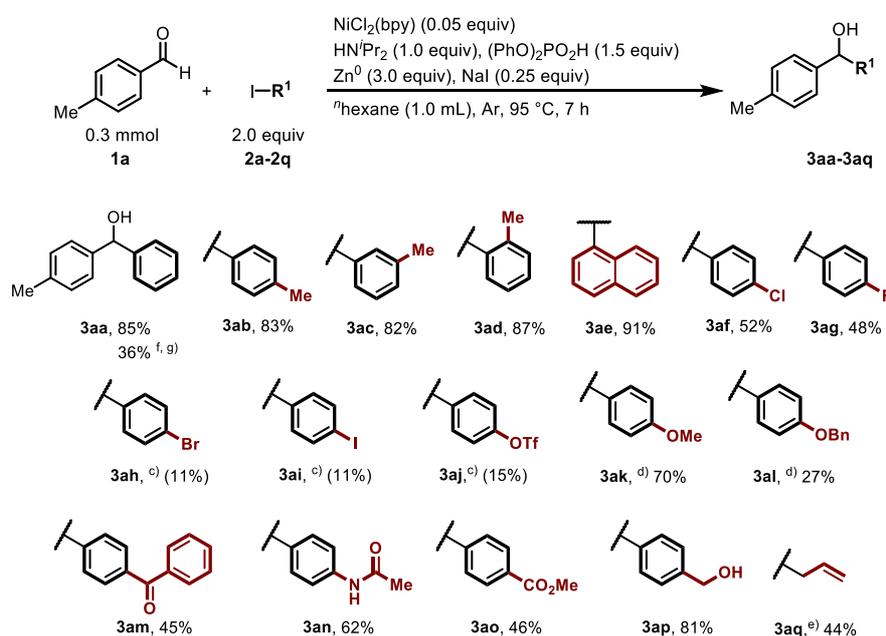
entry	Nickel complex	1aa (%)
1	NiCl ₂ (phen)	38
2	Ni(OAc) ₂ (phen)	34
3	NiBr ₂ (bpy)	23
4	Ni(OAc) ₂ (bpy)	67
5	NiCl₂(bpy)	81(85)
6	NiCl ₂ (L1)	48

^{a)} Yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using TCE as an internal standard. ^{b)} Numbers in parentheses refer to isolated yield.

上記7つの phen と bpy 及びその類縁体を用いて錯体を合成し反応に用いた。phen を用いて合成した錯体では収率は改善されず (entries 1-2)、bpy 錯体を作成した際 Ni(OAc)₂ の bpy 錯体を用いた際に収率が向上した (entry 4)。中でも NiCl₂ の bpy 錯体を用いた際に単離収率で 85% という結果となり (entry 5)、前述の仮定通り、錯体化により効率的に反応が進行した。本反応がニッケルのカルボニル炭素に対する求核付加で進行している場合、ニッケル中心を更に電子豊富にするで更に求核性が向上すると考え、電子供与性基を有する bpy 誘導体 L1, L2 を作成、錯体化して反応に用いた (entries 6-7)。L1 錯体を用いた際には、生成物のケトン体 4a やアルデヒドの還元体 4b を多く与えており、収率は低下している (entry 6)。L2 錯体を用いた時には NiCl₂(bpy) を用いた際と同程度の結果を与えた。また、最適条件はより高い収率で生成物を与え、かつ入手容易な NiCl₂(bpy) とした (entry 6)。

以上の最適化の結果をもとに基質一般化の検討をした。まずヨウ化物の適用範囲についての結果を Table 2 に示す。

Table 2. Evaluation of substrates of iodide

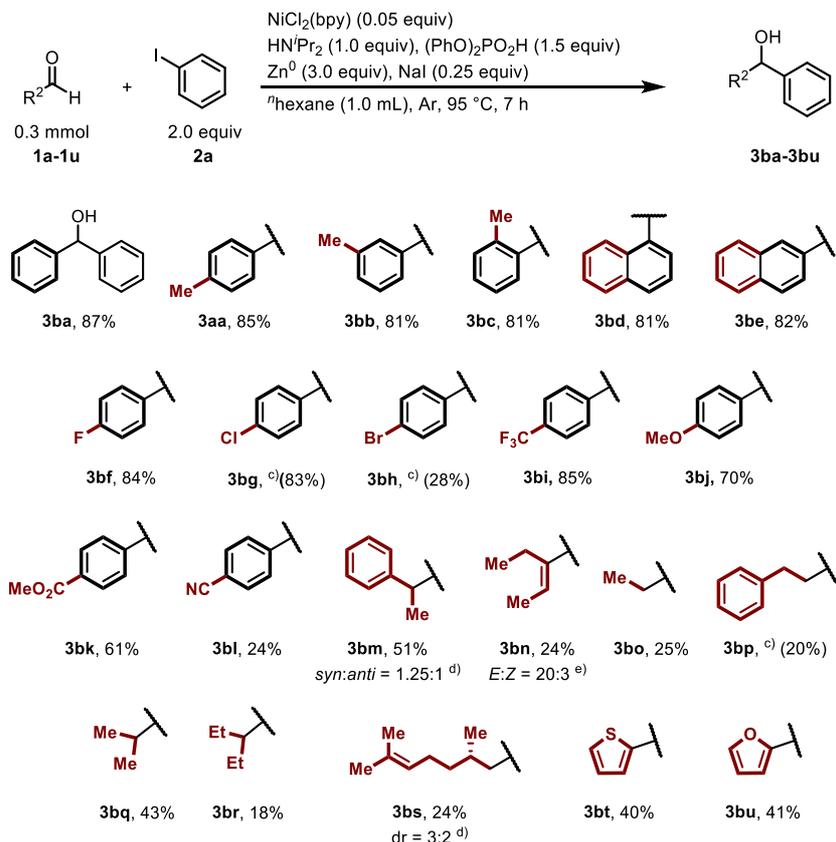


^{a)} Yields were determined by isolated yield. ^{b)} Numbers in parentheses are ¹H NMR yields using TCE as an internal standard. ^{c)} Products were obtained with unseparate complex mixtures. ^{d)} 2.0 mL of ⁿhexane was used as a solvent. ^{e)} 4.0 equiv of allyl iodide was used. ^{f)} Bromobenzene was used instead of iodobenzene. ^{g)} 1.0 equiv of NaI was used.

無置換のものや弱い電子供与性基であるメチル基を有する基質については、その置換位置に関わらず高収率で生成物が得られた (**3aa-3ad**)。ナフタレンについても高収率で生成物を得ている (**3ae**)。またこの時ヨードベンゼンの代わりにブロモベンゼンを用い、ヨウ化ナトリウムを 1.0 当量加えると 33% の単離収率で生成物が得られた。分子内にハロゲンを有する基質については、結合力の高い Cl や F で置換されている基質は単一の生成物をそれぞれ中程度の収率で与える (**3af-3ag**)。Br や I で置換されている基質では、炭素-ハロゲン部位がプロトン化されたものや、ヨウ素化されたものなど、単離不可能な副生成物が共に得られた (**3ah-3ai**)。また同じく 4 位が OTf で置換されている基質でも同様の副生成物を伴い生成物が得られた (**3aj**)。電子供与性基を持つ基質については通常の条件で反応させると生成物二分子が脱水縮合したエーテル体を与えるため、溶媒を 2.0 mL 用いることで生成物が得られた (**3ak-3al**)。また本反応は従来の Grignard 反応では使用困難な基質についても適用可能である。まず分子内にケトンやアミド、エステルなどのアルデヒド以外のカルボニル基を有する基質では、アルデヒド選択的に進行し、生成物を与えた (**3am-3ao**)。続いて分子内にプロトン源となるヒドロキシ基を有する基質でも高収率で生成物を得た (**3ap**)。この結果は従来の Grignard 反応だけでなく、報告されている触媒的 Grignard 型求核付加反応と比べても高い収率である。最後に 4.0 当量のアリルヨードを用いると中程度の収率で生成物を与えた (**3aq**)。

続いてアルデヒド類に関する検討結果について示す (Table 3)。

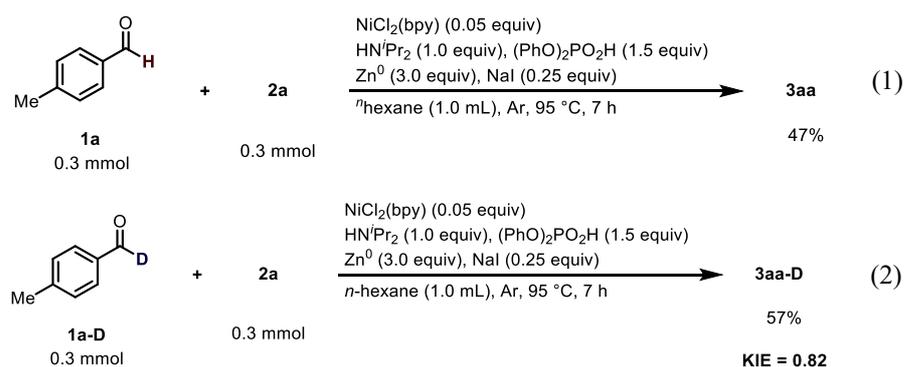
Table 3. Evaluation of substrates of aldehyde

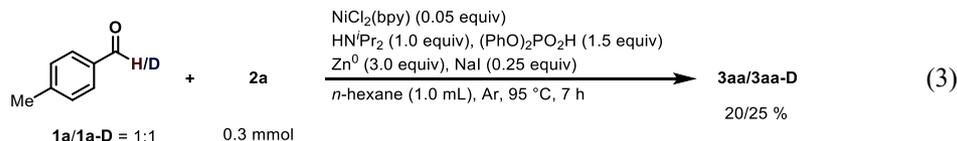


a) Yields were determined by isolated yield. b) Numbers in parentheses are ¹H NMR yield using TCE as an internal standard. c) Products were obtained with unseparate complex mixtures. d) Diastereoselectivities were determined by ¹H NMR analysis data. e) E/Z selectivity was determined by ¹H NMR analysis data.

アルデヒド類においても無置換、メチル基で置換している基質、ナフタレンについてはその置換位置に関わらずいずれも 80%を越える収率で生成物が得られている (**3aa**, **3ba-3be**)。4 位をハロゲンで置換している基質については F で置換しているものは単一の生成物を 84%の単離収率で与えているが (**3bf**)、Cl や Br で置換されているものは分離不可能な副生成物を伴う結果となった (**3bg-3bh**)。電子求引性基の CF₃ 基を有する基質では高収率となり (**3bi**)、電子供与性基の MeO 基を有する基質でも懸念された求電子性の低下は確認されなかった (**3bj**)。また、ヨウ化物と同様にエステルを分子内に有していても副生成物を伴うことなく反応は良好に進行し (**3bk**)、ニトリルの場合は低収率であるが、こちらも副生成物を与えることなく反応した (**3bl**)。またアルデヒド類に関しては脂肪族化合物にも反応が適用可能である。まず 2-phenylpropanal を用いた際にはジアステレオ選択性は低いものの、中程度の収率で生成物を与えた (**3bm**)。2-ethylcrotonaldehyde を用いた際には僅かながらオレフィンの異性化が進行した (**3bn**)。アルデヒドの α 位にプロトンをもつ直鎖状のアルデヒド類では主にアルドール反応が進行し低収率となった (**3bo-3bp**)。また **3bp** については分離困難な副生成物が生じ収率は ¹H NMR 収率にて算出している。分岐鎖状のアルデヒド類についても反応は進行しそれぞれ 43%、18%の単離収率で生成物が得られている (**3bp-3br**)。基質内に不斉部位を持つ (*S*)-(-)-citronellal を用いた結果、反応は進行したがジアステレオ選択性は確認されなかった (**3bs**)。

続いて重水素化したアルデヒドを用いて、速度論的同位体効果について検証を行った (Scheme 1, eq 1-3)。





Scheme 2. KIE experiments

まず Scheme 2, eq 1, 2 でアルデヒドとヨードベンゼンを 1:1 で反応させた際、**3aa** と **3aa-D** の生成比は **3aa/3aa-D=0.82** となった。この時ヨードベンゼンは完全に消失しており、重水素化したアルデヒドの方がやや早く反応が進行した。この際、生成物のアルコール由来の副生成物は確認されていない。また Scheme 2, eq 3 においてそれぞれアルデヒドを 0.3 mmol 用い、競争的な反応をさせると、**3aa/3aa-D=0.80** と対照実験と同程度の結果となった。

そこでまず本反応がアシル位 C-H 活性化を介したカップリング反応ではないと言える。これは C-D 結合が C-H 結合に対して安定かつ電子豊富となるため、C-D 結合の開裂を伴う反応は C-H 結合での反応に比べ遅く、 $\text{KIE} > 1.0$ となるためである。

続いて、これまで重水素化したアルデヒドに対する Grignard 反応では、 $\text{KIE} \leq 1.0$ になることが報告されている。この通常とは逆の同位体効果は、 sp^2 から sp^3 への変換段階が律速段階であることを示している。重水素化体は通常のアルデヒドに比べ構造的にかさ高く、 sp^2 から sp^3 への変換段階では結合の自由度が増大する。よって重水素化体では遷移状態を取るのに必要なエネルギーが小さくなり、反応速度も速くなる。またこの効果は低温かつ高希釈条件という求核付加の起きにくい条件で顕著に現れる。つまり求核付加段階の遅い系ではこの逆の同位体効果が観測されることになる。本反応においても $\text{KIE} \approx 0.8$ となり同様の結果が確認された。よって本反応でも求核付加段階が律速段階であると考えられる。これらの結果から想定反応機構を同様に提唱し、これらをまとめ論文として投稿した(*Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 7483-7487)。

本研究では、初となるニッケル触媒による分子間での触媒的 Grignard 型反応の開発を行った。

反応は $\text{NiCl}_2(\text{bpy})$ 錯体を用いることによって効率的に進行した。この時の高活性なニッケル中心はジイミン系の配位子、並びに NaI によって電子的に安定化されていると考えられる。この高活性な活性種によって 30 を越える基質で反応が進行した。その多くは 80% を越える収率を収め、エステルやケトン等のカルボニル基や、プロトン源となるヒドロキシル基を含む基質など従来では使用の困難な基質にも適用可能であった。また不斉配位子を用いることでエナンチオ選択的な反応への応用も見出されている。

このように本反応で生成する活性種は高い求核性を示しており、それにより幅広い適用範囲を有している。今後配位子や添加剤によってその反応性を変化、制御することによって更に応用的な反応の開発が可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 S. Ishida, H. Suzuki, S. Uchida, E. Yamaguchi, A. Itoh	4. 巻 2018
2. 論文標題 Nickel catalyzed intermolecular carbonyl addition of aryl halide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7483-7487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ejoc.201901367	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 EIJI YAMAGUCHI
2. 発表標題 Development of Ni-catalyzed carbonyl addition chemistry
3. 学会等名 22st International Conference on Organic Synthesis(22-ICOS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口英士
2. 発表標題 ニッケル触媒によるアルデヒドへの GrignardBarbier 型付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会@千葉2019年3月20-23日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木大之
2. 発表標題 Niを触媒としたアルデヒドへのアリル化反応の開発研究
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eiji Yamaguchi
2. 発表標題 Development of Ni-bpy complex catalyzed Grignard-Barvier type reaction
3. 学会等名 The 14 th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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