

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2013

課題番号：21245028

研究課題名(和文)ヘテロニッケラサイクルを経由する水素移動型炭素-炭素結合形成反応

研究課題名(英文)Hydrogen Transfer Carbon-Carbon Bond Forming Reaction via Hetero-Nickelacycles

研究代表者

生越 専介(OGOSHI, SENSUKE)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30252589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,900,000円、(間接経費) 11,070,000円

研究成果の概要(和文)：不飽和化合物とニッケル(0)より生じるニッケラサイクルにおいて、 β -水素脱離、続く還元脱離により、環状ニッケル中間体から鎖状の有機化合物が得られる。反応は、炭素-炭素結合形成反応以外にもエステル類を与える炭素-酸素結合形成反応にも適用できる。特に、2種類のアルデヒドから選択的に1種類のエステルを与える交差反応はニッケラサイクルを経由することにより可能となる反応である。

研究成果の概要(英文)：The reaction of two different unsaturated compounds with Ni(0) species can give an acyclic organic compounds by formation of nickelacycles followed by β -hydrogen elimination and reductive elimination. This reaction can be applied to the dimerization of aldehyde to give esters. Moreover, the selective crossed-dimerization of two different aldehydes to give one ester was also achieved.

研究分野：有機金属化学

科研費の分科・細目：4702

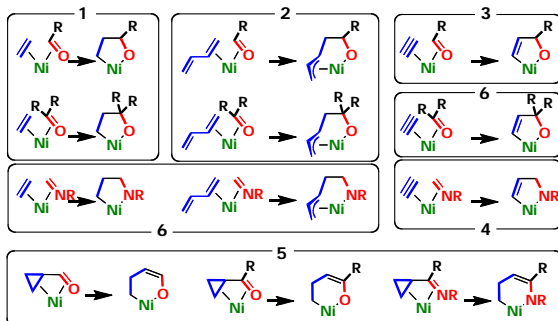
キーワード：ニッケル 酸化的環化 水素移動 炭素-炭素結合形成

1. 研究開始当初の背景

過去に報告されたエノンと単純アルケンとの触媒反応ではエノンの炭素-水素結合が切断されて、アルケンに付加する。すなわちエノンから置換基の増えたエノンが生成する。そのため従来の反応では、単純アルケンの直接共役付加を実現することができないため sp^2 炭素を共役付加させるにはほとんど例外なく対応するビニル金属を必要としていた。実際に合成反応を行う際にはビニルメタル種の調製が必要となる。また、ビニル金属を利用しない反応例も最近報告されたが、高価なトリアルキルシリルトリフラートが量論量以上に必要であること、レジオケミストリーが乱れること、溶媒とほぼ同量のアミン類が必要であること、触媒量が非常に多いことなどから実用的ではなかった。

一方、本研究者は本研究課題の採択までに多様なニッケラサイクルの発生とその単離・同定と反応に関する研究を展開してきた (Scheme 1)。そのため、多様なニッケラサイクルの発生法とその反応性に対する深い知見を有しており、十分な研究課題の遂行能力を有していた。

Scheme 1



2. 研究の目的

項目1において述べたように、本研究課題では、ニッケラサイクルを経由する水素移動型炭素-炭素結合生成反応の構築を目的とする。また、研究過程において見いだした新たなニッケラサイクルを鍵中間体とする触媒反応全般の開発についても研究目的とする。

3. 研究の方法

反応全体の効率を向上させる新反応構築のためには、新たな反応設計指針が必要となる。本研究課題においては、(A) 触媒反応の鍵中間体として作用するヘテロニッケラサイクルの効率的な発生、(B) β -水素脱離と還元的脱離の促進を反応設計指針として設定した。本反応設計指針に基づき、研究を推進した。

(1) ニッケル(0)錯体と不飽和化合物との量論反応の検討を行う。本研究課題の目的の達成には、異なる不飽和化合物が同時にニッケル(0)に配位する必要があるために、より配位力の高い基質を見極めてから反応条件の

最適化を行うことが望ましい。

(2) 反応条件の最適化を前述の情報をもとに検討する。特に、配位子の種類も大事なファクターであるが同時に基質、触媒、配位子等の加える順序も反応結果に大きな違いを生み出す。これらについての検討も量論反応による錯体合成反応からの情報を利用する。

(3) 最適化された条件下での基質展開とさらなる変換反応への展開を検討する。

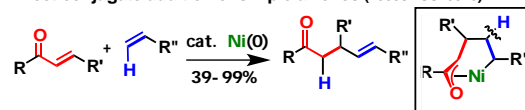
(4) 学術的な意義を深めるために、速度論に関する研究により反応機構の解明を行う。

4. 研究成果

(1) 水素移動型炭素-炭素結合生成反応

単純アルケンのエノンへの共役付加反応

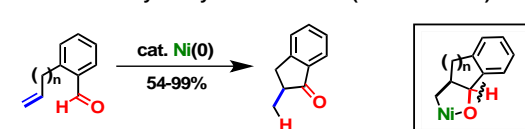
Direct conjugate addition of simple alkenes (2009 JACS 10310)



本課題で開発する反応は、いずれも原子変換効率 100% でありグリーンケミストリーの観点からも意義深い。単純アルケンの直接共役付加反応の開発を行った。この反応で得られる生成物は、エノンの C-H 活性化を経由する触媒反応では得られない化合物であり、ヘテロニッケラサイクルを経由する反応でのみ可能な触媒系である。

アルケンの分子内ヒドロアシル化反応

Intramolecular Hydroacylation of Alkenes (2012 ACIE 10812)



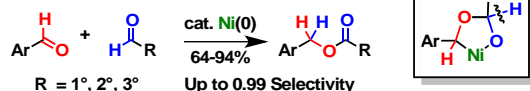
アルデヒドの不飽和結合への付加反応は、ヒドロアシル化反応として知られており、ロジウムを触媒とする反応がよく知られている。しかしながら、分子間反応においては、脱カルボニルが大きな問題として存在している。これは、反応がホルミル基の炭素-水素結合がロジウムに酸化的付加した際に生じる、アシルロジウムからの脱カルボニルが進行しやすいことが原因であると考えられる。そのために、アシル金属中間体を経由しないヒドロアシル化反応を構築することができれば、脱カルボニルを伴うことなくヒドロアシル化反応が進行すると期待される。ニッケルもまた、ヒドロアシル化反応の触媒として作用することが知られておりニッケルを触媒とするアルキンのヒドロアシル化反応は、既に報告されている。この場合は、反応系においては少量の脱カルボニル化生成物も得られているものの他の遷移金属を触媒とするヒドロアシル化反応に比べると脱カルボニルが非常に抑制されている反応系である。我々は、アルキンとアルデヒドとニッケルとの酸化的環化によりオキサニッケラサイクルが生成し、その後分解によりアル

キンのヒドロアシル化生成物に対応するエノンが生成することを報告している。さらに、アルケンとアルデヒドとニッケルとの分子内酸化的環化反応によりオキサニッケラサイクルが生成することも報告している。これらの反応を念頭に、酸化的環化反応を経由するアルケンの分子内ヒドロアシル化反応の開発を検討した。配位子として PPh_3 や PCy_3 を用いたときは、期待されたケトンには殆ど得られなかった。しかし、*N*-ヘテロシクリックカルベン(NHC)配位子を用いて条件を検討したところ、窒素上に嵩高い *t*-ブチル基を持つ NHC 配位子 (^iBu) を用いて反応を行った際に高収率にて対応するケトンが生成することが明らかとなった。

(2) 水素移動型炭素-酸素結合生成反応

アルデヒドのホモ二量化反応並びに選択的交差二量化反応

Cross-Tishchenko reaction (2011 JACS 4688)

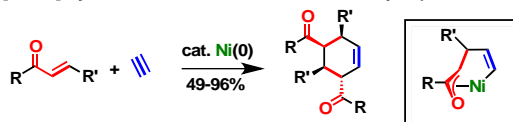


アルデヒドのホモ二量化反応によりエステルを与えるティツェンコ反応は、120 年前に発見された反応であり広く知られている。工業的にもアセトアルデヒドからの酢酸エチルの合成法として実際に利用されている。そのために、非常に数多くの触媒が開発されてきた。しかしながら、アルデヒドのホモ二量化反応にのみ適用できるだけあり交差反応に適用できる触媒は存在していなかった。過去にも、交差ティツェンコ反応に関する報告は存在していたが選択性は低いものであった。一方、申請者はニッケルを触媒とするアルデヒドのホモ二量化反応を報告した(2010CC3356)。この触媒系では、二分子のアルデヒドがニッケルに対して同時に配位するという知見を得た。これを足がかりに、異なる二種類のアルデヒドがニッケルに配位する可能性を検討し、世界で初めての交差ティツェンコ反応の開発に成功した。本反応では、ニッケル触媒存在下、二種のアルデヒドを 1 : 1 の比で反応させるだけで非常に高い選択性で目的とする交差エステルが生成する。更に、反応速度論に関する研究を行うことで、実際に上記ヘテロニッケラサイクルを鍵中間体として反応が進行していることを明らかにした。本研究成果は JACS に発表し、2011 年 3 月の最もダウンロードされた論文の第一位を獲得した。また、研究成果に関しては、化学(化学同人)にも解説記事が掲載された。

(3) 環化付加反応

エノンとアルキンの[2+2+2]環化付加反応

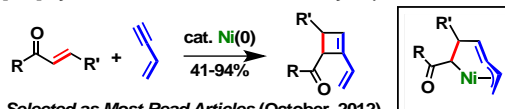
[2+2+2] Cycloaddition of two enones with an alkyne (2010 OL 3450)



アルキン 2 分子とエノン 1 分子との[2+2+2]環化反応は、1997 年に報告されて以来数多くの研究が展開されてきた。一方、エノン 2 分子とアルキン 1 分子との環化付加反応では 4 つの不斉炭素を持つシクロヘキセン誘導体が合成可能となるが、過去には分子内反応が 1 例報告されているのみであった。申請者は、嵩高い配位子を導入することでエノンとアルキンとニッケルとの酸化的環化反応により鍵中間体となるニッケラサイクルが非常に効率よく反応が進行することを量論反応にて見いだした。さらに、生成したニッケル錯体中間体がアルキンとは反応しないことに着目しエノン 2 分子とアルキン 1 分子との触媒反応へと展開した。得られた反応生成物には不斉炭素が 4 つ存在しており、8 種類のジアステレオマーが生成可能である。しかし、実際には 1 種類のジアステレオマーのみが生成した。反応機構の考察から酸化的環化段階で生じる 1 つの不斉炭素の立体化学が残り 3 つの不斉炭素の立体化学を決定している。

エノンとアルキンの[2+2]環化付加反応

[2+2] Cycloaddition of an enone with an enyne (2012 JACS 15692)



Selected as Most Read Articles (October, 2012)

エノンとアルキンの環化付加反応において、共役エンインをアルキンとして用いた場合には[2+2]環化付加反応が進行し効率よくシクロブテン環が生成することを見いだした。生成物であるシクロブテン環には不斉炭素が二つ存在するが一種類のジアステレオマーのみが生成した。反応は、エンインの炭素-炭素二重結合がニッケルに配位することで、 η^3 -ブテニルニッケル錯体となり、2 分子目のエノンあるいはアルキンの配位・挿入を抑制するために、5 員環ニッケル中間体からの還元的脱離が進行しシクロブテン環を与えたものと考えられる。実際に単離・同定した錯体に室温にてエノンやアルキンを作用させても挿入反応は進行しない。本研究成果は、JACS 誌に発表した。また、この研究成果も Most Read Articles に選ばれた。

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 23 件)

Y. Hoshimoto, Y. Hayashi, H. Suzuki, M. Ohashi, S. Ogoshi, "One-Pot, Single-Step and Gram-Scale Synthesis of Mononuclear $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ni}(\text{N-heterocyclic Carbene})]$

Complexes; Useful Precursors of the Ni(0)-NHC Unit”, *Organometallics* (2014), 33, 1276-1282.

Y. Hoshimoto, T. Ohata, M. Ohashi, S. Ogoshi, “ Nickel-Catalyzed Synthesis of N-Aryl-1,2-Dihydropyridines by [2+2+2] Cycloaddition of Imines with Alkynes through T-Shaped 14-Electron Aza-Nickelacycle Key Intermediates ” , *Chem. Eur. J.* (2014), 20, 4105-4110.

Y. Hoshimoto, Y. Hayashi, H. Suzuki, M. Ohashi, S. Ogoshi, “ Synthesis of Five- and Six-Membered Benzocyclic Ketones through Intramolecular Alkene Hydroacylation Catalyzed by Nickel(0)/N-Heterocyclic Carbenes ” , *Angew. Chem. Int. Ed.* (2012), 51, 10812-10815.

A. Nishimura, M. Ohashi, S. Ogoshi, “ Nickel-Catalyzed Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition of Conjugated Enynes with Alkenes ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2012), 134, 15692-15695.

M. Ohashi, I. Takeda, M. Ikawa, S. Ogoshi, “ Nickel-catalyzed Dehydrogenative [4 + 2] Cycloaddition of 1,3-Dienes with Nitriles ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 18018-18021.

T. Tamaki, M. Ohashi, S. Ogoshi, “ [3+2] Cycloaddition Reaction of Cyclopropyl Ketones with Alkynes Catalyzed by Nickel/Me₂AlCl ” , *Angew. Chem. Int. Ed.* (2011), 50, 12067-12070.

M. Ohashi, T. Taniguchi, S. Ogoshi, “ Nickel-Catalyzed Formation of Cyclopentenone Derivatives via the Unique Cycloaddition of α,β -Unsaturated Phenyl Esters with Alkynes ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 14900-14903.

Y. Hoshimoto, M. Ohashi, S. Ogoshi, “ Nickel-Catalyzed Selective Conversion of Two Different Aldehydes to Cross-Coupled Esters ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 4668-4671.

M. Ohashi, T. Kambara, T. Hatanaka, H. Saijo, R. Doi, S. Ogoshi, “ Palladium-catalyzed coupling reactions of tetrafluoroethylene with arylzinc compounds ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 3256-3259.

S. Ogoshi, T. Haba, M. Ohashi, “ Nickel-Catalyzed Direct Conjugate Addition of Simple Alkenes to Enones ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2009), 131, 10350-10351.

M. Ohashi, O. Kishizaki, H. Ikeda, S. Ogoshi, “ Ni(0)-Catalyzed Formation of Azaaluminacyclopentenes via Azaaluminacyclopentenes: A Unique Nickel/Aluminum Double Transmetalation Reaction ” , *J. Am. Chem. Soc.* (2009), 131, 9160-9161.

[学会発表](計 27 件)

生越専介、パラジウム触媒を用いるパーフルオロアルケン類の変換反応、第 9 回触媒相模セミナー、2012.11.15、東ソー東京センター

生越専介、環状ニッケル化合物を反応中間体とする触媒反応開発、第 102 回有機合成シンポジウム、2012.11.9、早稲田大学国際会議場

Ogoshi, Sensuke、 Nickel-Catalyzed Reactions of α,β -Unsaturated Compounds with Alkynes and Alkenes: Selective Synthesis of Cyclic and Acyclic Compounds、17th Malaysian Chemical Congress、2012.10.15 ~ 2012.10.17、Kuala Lumpur, Malaysia

生越専介、パーフルオロアルケン類の有用フッ素化合物への変換反応、第 24 回万有札幌シンポジウム、2012.7.7、北海道大学

Ogoshi, Sensuke、 Palladium-catalyzed Coupling Reaction of Tetrafluoroethylene with Ar₂Zn、10th International Symposium on Organic Reactions、2011.11.21 ~ 2011.11.24、横浜

Ogoshi, Sensuke、 Dehydrogenative [4+2] Cycloaddition of 1,3-Dienes with Nitriles Catalyzed by Nickel(0) Complexes、International Symposium on Organometallic Chemistry 2011、2011.11.12、大阪大学

生越専介、テトラフルオロエチレンの触媒的変換反応、第 35 回フッ素化学討論会、2011.9.26 ~ 2011.9.27、岡山

Ogoshi, Sensuke、 Nickel-catalyzed selective crossed dimerization of two different aldehydes、4th Asian Chemical Congress、2011.9.5 ~ 2011.9.8、Bangkok, Thailand

Ogoshi, Sensuke, [2+2+2]Cycloaddition of Two Enones and An Alkyne via Oxidative Cyclization of An Alkyne and An Enone with A Nickel(0) Complex, 24th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2010)、2010.7.21、台北(台湾)

生越専介、ニッケル触媒による単純アルケンのエノンへの直接共役付加、第56回有機金属化学討論会、2009.9.9、京都

[その他]

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~kuroken/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生越 専介 (OGOSHI SENSUKE)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：30252589

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

大橋 理人 (OHSHI MASATO)
大阪大学・大学院工学研究科・講師
研究者番号：60397635

星本 陽一 (HOSHIMOTO YOICHI)
大阪大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：30710074