

平成 31 年 3 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26248028

研究課題名(和文) 金属間協奏作用を活かした均一系多核金属錯体触媒の創成

研究課題名(英文) Development of Homogeneous Multimetallic Catalysts Containing Metal-metal Cooperative Interaction

研究代表者

真島 和志 (Mashima, Kazushi)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：70159143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,900,000円

研究成果の概要(和文)：従来の有機合成において常識とされてきた反応ルートの革新につながる「均一系多核金属錯体触媒」という新しい触媒化学の分野の確立を目的とした研究を実施した。その結果、従来の単核金属錯体では困難な結合の活性化について、複数金属種の共同作用や配位子との電子的相互作用を利用することで、アミド結合や窒素間多重結合、有機化合物内の炭素-炭素多重結合などの結合活性化がすみやかに進行することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの有機合成化学は、均一系単核金属錯体触媒、を用いて発展してきた。本研究では、さらに高難度な反応の実現に向けて「均一系多核金属錯体触媒」の概念を提唱し、その結果、多段階を必要とし、廃棄物を多く生じる反応の効率化や、より安価な金属から成る触媒の開発に成功した。例えば、アミドの加アルコール分解は、従来、酸性・塩基性条件が必須であったが、マンガン触媒の利用により、中性条件下での反応を実現した。

研究成果の概要(英文)：Practical and efficient organic synthetic methods are important to access to a variety of valuable compounds without forming a large amount of reaction wastes. During this research project, we developed homogeneous catalysts containing multi-metallic active sites, i.e. homogeneous cluster catalysts, for converting extremely difficult substrates or breaking strong chemical bonds by utilizing the metal-metal cooperative effect in the catalysts. We achieved alcoholysis of amides using an N,O-acyl rearrangement, cleavage of nitrogen-nitrogen multiple bonds at the metal-metal multiply bonded reaction site, and C-C bond activation of simple organic molecules using cooperative reactivity of metal catalyst/organic reductant.

研究分野：有機金属化学、錯体化学

キーワード：アミド結合変換 複核金属錯体 低原子価金属錯体 有機ケイ素還元剤 不活性結合切断

1. 研究開始当初の背景

均一系触媒としてこれまでに開発されてきた貴金属を中心とした単核遷移金属錯体触媒反応は、配位子場理論に従ってd電子の数により取り得る立体配置が決まり、金属の原子価も整数値で表せる閉殻電子構造の化学種であることから、酸化的付加や還元的脱離反応といった2電子酸化還元過程がスムーズに起こる系である。一方、第一遷移金属や前周期遷移金属は、1電子酸化還元過程が主であり、生成する化学種は常磁性である場合が多く、その結果、結合の不均一開裂によりラジカル的な反応が進行し、選択的に精密に制御した触媒反応の開発が遅れていた。興味深いことに、生体内の金属酵素は、第一遷移金属数個からなる多核金属種を触媒活性部位として選ぶことにより、同種あるいは異種の複数の遷移金属を協奏的に作用させ、生体内という穏やかな条件下で基質選択性や官能基選択性に優れた触媒反応を実現している。このような背景のもと、多核金属錯体を用いることで長年にわたり研究が盛んに行われてきた単核金属錯体では達成困難な新規反応性の発現、に向けて研究を実施する。

2. 研究の目的

高度で複雑な有機合成反応の達成において、触媒として作用する金属錯体の独創的かつ合理的な分子設計が最も重要である。従来、困難であった分子変換反応の達成は、合成反応ルートの革新につながることから、基礎と実用において活発な研究が進んでいる。本研究では、優れた有機合成反応の開発手法として、金属元素を数個から十個程度含む多核金属クラスター錯体を用いることにより、優れた機能を発現する触媒を合成可能である、というこれまでの研究成果をもとに、「金属間相乗効果を最大限に活かした均一系多核金属錯体触媒の創成」を行い、従来の均一系触媒(単核金属錯体触媒)と質的に異なり、不均一系触媒(固体触媒)とも異なる「均一系多核金属錯体触媒」という新しい触媒化学の分野を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

均一系触媒と不均一系触媒の中間に位置し、これらと質的に異なり多様性に富んだ、卑金属を触媒成分とする「均一系多核金属錯体触媒」という新しい触媒化学の分野を構築することを目指す。そこで、具体的な研究内容として、「カルボキシラート架橋配位子多核金属錯体ライブラリーの構築と触媒機能開発」「精密に構造制御された異種多核金属錯体による触媒機能開発」に集中し、貴金属の単核金属錯体触媒を凌駕し、貴金属の単核金属錯体では実現できない新しい触媒反応を開拓することにより、元素戦略に貢献することを目的とする。

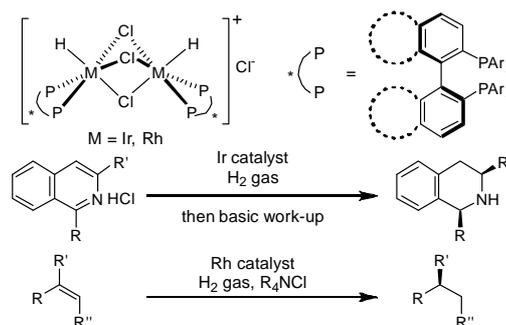
4. 研究成果

4-1. 塩素架橋イリジウム・ロジウム二核錯体を触媒とした複素芳香族化合物の不斉水素化反応

われわれはこれまでに、光学活性な2座ホスフィン配位子を有するハロゲン架橋イリジウム二核錯体が、キノリンやキノキサリンなどの複素芳香環化合物の不斉水素化反応に対して高い触媒活性を示すことを明らかとしてきた。特に、生理活性化合物に多く含まれるテトラヒドロイソキノリン構造の構築に威力を発揮する置換イソキノリン類の不斉水素化において、基質を塩酸塩へと誘導することにより、高収率、高エナンチオ選択的に対応するテトラヒドロイソキノリンを与えることを見出した(図1、上)。このような複素芳香環化合物を塩酸塩とする効果は一般性が非常に高く、置換ピリジン類の不斉水素化においても、対応する光学活性ピペリジンの合成に成功した。

さらに、ハロゲン架橋ロジウム二核錯体を触媒とした場合、多置換アルケンの不斉水素化反応が高選択的に進行することを明らかとした。従来の多置換アルケンの不斉水素化反応では、高選択性の発現にカルボニル基等の官能基の存在が必須であり、単純アルケンには適用困難であった。今回、過剰量の塩酸を加えることで配位子交換を劇的に促進し、広範囲に及ぶ多置換アルケンの高立体選択的な不斉水素化反応に活性を示す触媒の開発に成功した(図1、下)。

図1. 塩素架橋イリジウム・ロジウム錯体を用いた不斉水素化反応



4-2. エタノールアミドのN,Oアシル転位を利用したアミドの加アルコール分解反応

エステル交換反応の知見をもとに、第一遷移周期金属錯体を触媒としたアミド結合切断へ展開したところ、 $Mn(acac)_2$ と 2,2'-bipyridine からなる触媒系がアミドエステル交換反応において高い触媒活性を示すことを見出した(スキーム1)。通常、アミド化合物は中性条件下、安定であり加アルコール分解によるエステル生成はほとんど進行しない。これまでに研究を進めてきたZnやCoに加え、Mn錯体がアミド結合変換に対して極めて高活性を示すという研究成果を得ており、生体内のペプチド分解酵素にZn, Co, Mnが含まれていることに対する化学的

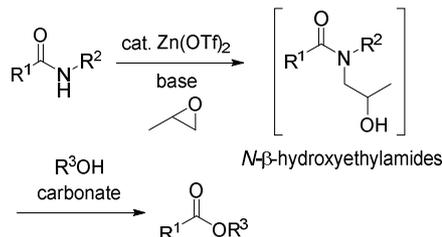
根拠の解明につながると考えられる。

スキーム 1 . アミドの加アルコール分解反応



また、アミドの加アルコール化分解においてヒドロキシエチル基の存在が必須であることから、第2級アミドに対してヒドロキシエチル基の導入を契機とするアミド結合切断へと展開した。すなわち、アミド結合切断に対して不活性な第2級アミドに対し、塩基とプロピレンオキシドを反応させることでアミド窒素上に2-ヒドロキシプロピル基を導入し、さらに、亜鉛触媒で処理することによって、分子内N, O転移と加アルコール化分解が連続的に進行し、最終的にエステルがワンポットで得られることを明らかにした(スキーム2)。さらに、近年、炭素-水素結合活性化において配向基として多用される9-アミドキノリン誘導体にも適用可能であり、穏やかな条件下での配向基の除去に成功した。

スキーム 2 . ヒドロキシエチル基の導入によるアミドの加アルコール分解

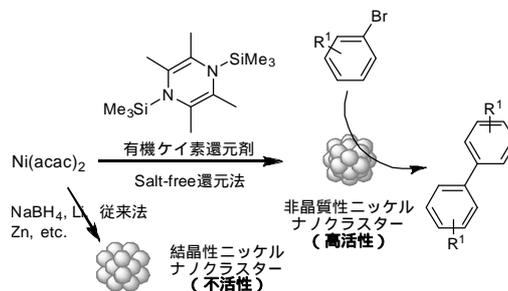


4-3 . ニッケルナノ粒子による炭素-炭素結合形成反応の開発

パラジウムや白金のナノクラスターは様々なカップリング反応に対して高い触媒活性を示すことが知られており、それらのナノクラスターを担持した不均一系触媒(パラジウム炭素や白金炭素など)が有機合成において古くから用いられている。一方、入手容易な卑金属のナノクラスターは触媒活性を示すナノクラスターの調製の難しさから、研究が進んでいないのが実情である。卑金属の場合、容易に酸化反応を受けて金属酸化物を生成する結果、表面が不活性化し、様々な反応に対する活性点の形成が困難であった。卑金属ナノクラスターの合成に関する検討を様々に行った結果、有機ケイ素化合物からなる還元剤を用いて金属錯体を還元することで、触媒活性を示す卑金属ナノクラスターが生成することを見出した。従来法である様々な金属粉末や金属水素化物を用いた還元反応により得られるナノクラスターは触媒活性を示さない。これは、得られるナノクラスターの結晶性が従来法と新規に開発した方法で大きく異なり、非晶質性が触媒反応の発現に極めて重要であることを初めて明らか

とした(図2)。

図2 . 触媒活性なニッケルナノ粒子合成における有機ケイ素還元剤の利用

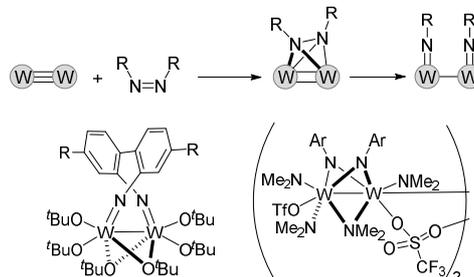


4-4 . 複核金属錯体による窒素間多重結合の還元反応

金属間に多重結合を持つ6族金属二核錯体は、アルキンやニトリルなどの有機化合物中に含まれる多重結合部位とメタセシス型の反応を起こし、多重結合部位の直接的な切断反応が可能であることが知られている。今回、金属-金属三重結合を持つタングステン二核錯体がアゾ化合物の窒素-窒素二重結合とメタセシス反応を起こし、タングステン窒素二重結合を形成することを初めて見出した。

タングステン二核錯体として $W_2(O^tBu)_6$ を用いてベンゾ[c]シンノリンとの反応を行ったところ、タングステン間三重結合と窒素間二重結合のメタセシス反応が進行し、イミドタングステン錯体が生成することを見出した。低原子価金属錯体とベンゾ[c]シンノリンの反応では、多くの場合に二重結合から単結合への2電子還元が進行する一方で完全な切断反応は困難であり、本知見は、金属間多重結合とのメタセシス反応が窒素間多重結合の切断に極めて有用であることを示している。さらに、アゾベンゼン誘導体を基質として用いた場合には、アゾ化合物が *cis* 型の立体構造へと異性化することで窒素間二重結合の切断が進行することが分かった。従って、メタセシス切断においてはタングステン間三重結合に対し、シス型立体配座のアゾ化合物が接近することが必須であることを明らかにした(図3)。

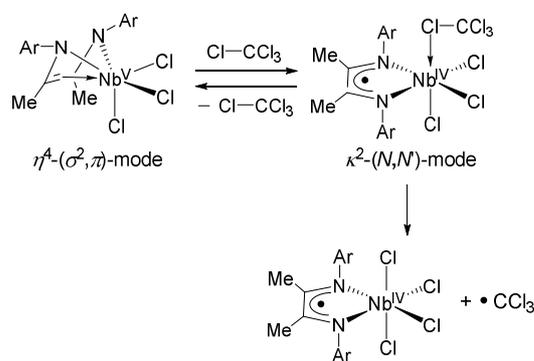
図3 . タングステン間三重結合によるアゾ化合物のメタセシス切断反応



4-5. レドックス活性配位子を有するニオブ錯体によるラジカル付加反応

高原子価の d^0 電子配置が安定な前周期遷移金属錯体に対して酸化還元特性を付与する手法として、酸化還元活性を有する配位子を金属中心に導入し、配位子に蓄えられた電子を基質に供給することで、中心金属の価数変化を伴うことなく基質の活性化等を可能とする新たな触媒設計に関する研究が近年活発に行われている。われわれはこれまでに、酸化還元活性な配位子として π -ジイミンのジアニオンを 5 族遷移金属中心に導入し、その酸化還元特性やハロゲン化アルキルの活性化に関して研究を行ってきた。その結果、ジアニオン性の π -ジイミン配位子をニオブに導入した錯体が、基質であるハロゲン化アルキルの接近に伴って配位様式を柔軟に変化させ、可逆的な一電子移動を伴うラジカル生成の触媒として作用することを明らかにした(図4)。さらに、基質としてアルケンを共存させることで、ハロゲン化アルキルのラジカル付加反応が進行することを見出した。

図4. 酸化還元活性な配位子を有するニオブ錯体における配位子の柔軟な配位挙動



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53件)

1. “Dinuclear manganese alkoxide complexes as catalysts for C-N bond cleavage of simple tertiary N-N dialkylamides to give esters”, Haruki Nagae, Takahiro Hirai, Daiki Kato, Shusei Soma, Shin-ya Akebi, Kazushi Mashima, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2860-2868. (査読有)
2. “Metathesis Cleavage of an N=N Bond in Benzo[c]cinnolines and Azobenzenes by Triply-bonded Ditungsten Complexes”, Hideaki Ikeda, Kohei Nishi, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3709-3711. (査読有)
3. “Zinc-catalyzed Esterification of N- β -Hydroxyethylamides; Removal of Directing Groups under Mild Conditions”, Yuji Nishii, Takahiro Hirai, Sarah Fernandez, Paul Knochel, Kazushi Mashima, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5010-5014. (査読有)
4. “Structural and Electronic Non-innocence of α -Diimine Ligands on Niobium for Reductive C-Cl Bond Activation and Catalytic Radical Addition Reactions” Haruka Nishiyama, Hideaki Ikeda, Teruhiko Saito, Benjamin M. Kriegel, Hayato Tsurugi, John Arnold, Kazushi Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6494-6505. (査読有)
5. “Iridium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Tosylamido-Substituted Pyrazines for Constructing Chiral Tetrahydropyrazines with an Amidine Skeleton”, Kosuke Higashida, Haruki Nagae, Kazushi Mashima, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3949-3954. (査読有)
6. “Chloride-bridged Dinuclear Rhodium(III) Complexes Bearing Chiral Diphosphine Ligands as New Rhodium(III) Catalyst Precursors for Asymmetric Hydrogenation of Simple Olefins”, Yusuke Kita, Shoji Hida, Kenya Higashihara, Himanshu Sekhar Jena, Kosuke Higashida, Kazushi Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8299-8303. (査読有)
7. “Reduction of (t BuN=)NbCl₃(py)₂ in a Salt-Free Manner for Generating Nb(IV) Dinuclear Complexes and Their Reactivity toward Benzo[c]cinnoline”, Teruhiko Saito, Haruka Nishiyama, Kento Kawakita, Michael Nechayev, Benjamin Kriegel, Hayato Tsurugi, John Arnold, Kazushi Mashima, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 6004-6009. (査読有)
8. “Asymmetric Hydrogenation of Quinazolinium Salts Catalysed by Halide-bridged Dinuclear Iridium Complexes Bearing Chiral Diphosphine Ligands”, Yusuke Kita, Kohsuke Higashida, Kenta Yamaji, Atsuhiko Iimuro, Kazushi Mashima, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4380-4382. (査読有)
9. “Manganese(II) Catalyzed Esterification of N- β -Hydroxyethylamides”, Yuji Nishii, Shoko Akiyama, Yusuke Kita, Kazushi Mashima, *Synlett* **2015**, *26*, 1831-1834. (査読有)
10. “Organomagnesium-Catalyzed Isomerization of Terminal Alkynes to Allenes and Internal Alkynes”, Raphaël Rochat, Koji Yamamoto, Michael J. Lopez, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8112-8120. (査読有)
11. “1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-diaza-2,5-cyclohexadienes as Strong Salt-free Reductants for Generating Low-valent Early Transition Metals with Electron-donating Ligands”,

Teruhiko Saito, Haruka Nishiyama, Hiromasa Tanahashi, Kento Kawakita, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5161-5170. (査読有)

〔学会発表〕(計 220件)

1. “Organosilicon Compounds for Salt-free Reduction of Metal Compounds, Generating Catalytically Active Species”, K. Mashima, The 2017 Academic Annual Conference of the State Key Laboratory of Element-Organic Chemistry, Tianjun, China, October 2017.
2. “Organosilicon Compounds for Salt-free Reduction of Metal Compounds, Generating Catalytically Active Species”, K. Mashima, International Conference on Phosphorus, Boron and Silicon 2017, Paris, France, July 2017.
3. “Chiral Dinuclear Rhodium(III) Complexes as Catalyst Precursors for Asymmetric Hydrogenation of Simple Olefins”, K. Mashima, K. Higashihara, K. Higashida, H. Nagae, ACS 253rd National Meeting, San Francisco, USA, April 2017.
4. “Organosilicons Capable to Reduce Metals for Generating Catalytically Active Species”, K. Mashima,, The 3rd International Green Catalysis Symposium, Rennes, France, March 2017.
5. “Enzymatic Catalytic Performance of Cluster Catalysts of Zinc, Cobalt, and Manganese for Transesterification and Amide Alcoholysis”, K. Mashima, Joint Symposium Aachen-Osaka, Aachen, Germany, September 2016.
6. “Salt-free reduction of early transition metal complexes by 1,4-bis(trimethylsilyl)-a,4-diaza-2,5-cyclohexadienes for activating small molecules”, K. Mashima, T. Saito, H. Nishiyama, K. Kawakita, H. Tanahashi, H. Tsurugi, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Hawaii, USA, December 2015.
7. “Chemoselective transesterification: how do cluster complexes of zinc, cobalt, and manganese select alcohols over amines?”, K. Mashima, Y. Nishii, Y. Kita, Golden Jubilee Chemistry Conference Commemorating Singapore’s 50th Birthday, Singapore, August 2015.
8. “A Salt-free Reduction Protocol for Incorporating Redox-active Ligands to Early Transition Metals: Arylimido Tungsten Complexes as Catalysts for ROMP of Norbornene”, K. Mashima, H. Tanahashi, H. Tsurugi, International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry, Graz,

Austria, July 2015.

9. “Salt-free reduction of tantalum and tungsten halides for generating low-valent catalytically active species”, K. Mashima, Germany-Japan Bilateral Meeting on Organic Synthesis and Materials, Berlin, Germany, September 2014.
10. “Catalytic direct amination and functionalization of allylic alcohols”, K. Mashima, 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC2014), Ottawa, Canada, July 2014.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.es.osaka-u.ac.jp/organo met/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真島 和志 (Mashima, Kazushi)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：70159143