

平成 21 年 6 月 18 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750084
 研究課題名（和文） 新規カルベン配位子合成を鍵とする安定 2 価錯体からの高活性ニッケル 0 価触媒の創製
 研究課題名（英文） Development of highly active zerovalent nickel catalysts from stable divalent complexes bearing novel carbene ligands
 研究代表者
 松原 公紀 (MATSUBARA KOUKI)
 福岡大学・理学部・准教授
 研究者番号：00294984

研究成果の概要：ニッケル触媒の新規合成法の開発に成功し、ハロゲン化アリール類との反応を試みることで、多くの触媒反応において重要とされる素反応の一端を解明することができた。その結果、触媒反応が一般的に提唱されている経路とは異なる経路で効率的に進むことも明らかにした。一方、新規触媒反応の開拓として、フルオロアルカンの活性化反応を試みたところ、ニッケル錯体を加えない場合に新たな活性化反応が起こることを明らかにした。新規配位子の合成研究では、有効な配位子の発明には至らなかったが、合成の過程において新しい化学反応を見出すことができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	510,000	3,710,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒設計・反応、ニッケル（0）錯体、高活性触媒

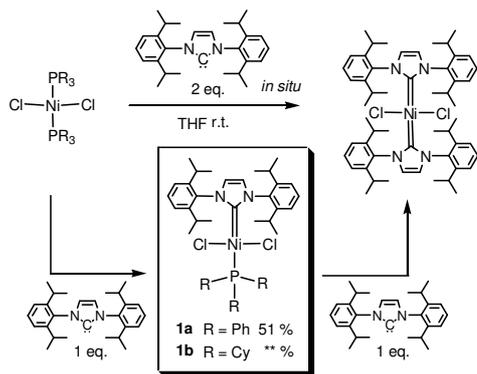
1. 研究開始当初の背景

ニッケルを触媒に用いる有機合成反応は以前から非常に注目されているが、パラジウムを用いるそれに比べると目立った反応が少なく、最近ようやく 'Modern Organonickel Chemistry' が上梓されたばかりである。ニッケル錯体の一般的な特徴として、安価であり、パラジウムとよく似た触媒活性を示すが、2 価から 0 価への還元が起こりにくく、0 価錯体が不安定で取り扱いにくい、という難点が指摘される。実際に用いられるニッケル錯体に着目すると、Ni(COD)₂、Ni(acac)₂、NiCl₂(PPh₃)₂、

など限定されたいくつかの化合物のみであることがわかる。加えてこれらに適切な配位子や還元剤を加えて触媒反応を行う場合がほとんどであり、実際に錯体合成を行い、単離して用いるケースは少ない。Ni(COD)₂ は数少ないニッケル 0 価のソースのひとつであり、これなくしてはニッケル触媒反応のこれまでの進展は考えられない程である。だがその合成法は確立されているものの、特殊な器具を使うこと、空気に対してきわめて不安定であることなどから、実際の合成反応に用いる上での有用性は低い。

2. 研究の目的

そこで、そのような問題を解決する新たなニッケルソースの開発の必要があることを認識し、(1)合成ルートが容易である、(2)そのまま種々の触媒反応に用いることができる、(3)比較的安定で取り扱いやすい、(3)高い触媒活性を示すといった条件を満たす新規ニッケル(0)錯体あるいはその前駆体の創製を目的とした研究をスタートさせた。そこでこれまでに、かさ高いN-ヘテロ環状カルベン配位子が電子を供与しながら金属に強固に結合し、錯体を安定化させる特徴があることに着目し、これをもつニッケル(II)錯体の合成を試みてきた。その中で、特にかさ高い bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene (NHC) を用いた際に、条件によっては $\text{NiCl}_2(\text{PR}_3)_2$ のホスフィン置換反応が1分子のみで停止し、ホスフィン/カルベン混合配位錯体 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{NHC})$ (**1a**) が新たに得られることを見出している (Scheme 1)。この錯体は固体状態で空気に対して安定であり、合成が容易であるうえに、Grabbs らの示したルテニウムカルベン錯体 $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{NHC})(=\text{CHR})$

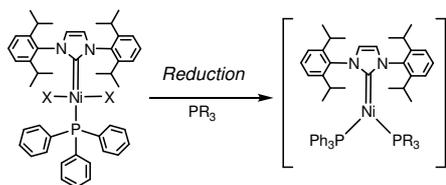


Scheme 1

と同様、ホスフィンの脱離によって、低温で配位不飽和座を発生させる能力があることが予備的な実験により示されている。

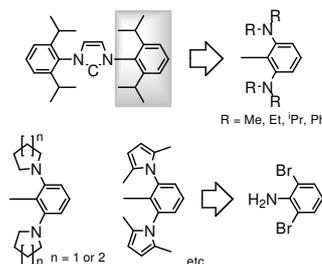
以上から、次のような研究を進める。すなわち、汎用性が高く、安定で利用しやすいニッケル(0)ソース開発研究の一環として、安定な2価カルベン配位錯体を新たに合成し、その効率的還元反応を達成することで安定な新規ニッケル(0)錯体を合成・構造決定し (例示: Scheme 2)、安定性などを評価すると共に、実際に様々な触媒反応に適用することでその触媒活性を評価するというものである。

これまでのニッケル(0)錯体の合成ルート



Scheme 2

は、先にニッケル原料を還元し、その後配位子などを加えて新たな錯体を合成するという手法が用いられてきた。しかしながら最近の触媒研究では、例えば、Grignardカップリング反応の初期段階においてニッケル(II)原料からニッケル(0)種の発生が容易に起こることが示されていることから、配位子などを結合させ2価錯体を合成した後に、還元を行う手法も検討次第で可能であり、容易にかつ様々な構造をもつニッケル(0)錯体を合成できる。加えて本研究は、新たなかさ高い置換基をもつカルベン配位子の設計・合成にも着目している。すなわち、上記のカルベン配位子NHCのかさ高さは実験的に PCy_3 と同程度であるが、それ以上かさ高い配位子はほとんど知られておらず、ホスフィン配位子のような置換基によるバリエーションと比較すると、カルベン配位子のそれは非常に貧弱である。そこでよりかさ高いカルベン配位子を新たに設計、合成し、錯体合成を検討する。これまでに知られている最もかさ高い置換基をもつカルベン配位子は、3,5位に2,6-ジメチルフェニル基をもつフェニル基が環状カルベンに結合したものであるが、申請者はScheme 3のように、2,6位に置換基をもつフェニル基が結合した一連のカルベン配位子の合成を試みる。フェニル基の2,6位への置換基導入は、左右のフェニル基間の立体障害や金属に配位した際にC-H結合が金属に近づきすぎるという欠点をもつが、一方で簡便に立体的なかさ高い環境を構築できるという利点があると考えている。そこで、それらの欠点を排除できる配位子設計が必要である。そのような配位子を系統的に設計、合成し、ニッケル錯体の合成に適用しながら評価することにより、上記のニッケル(0)錯体は、より安定に存在することが可能となるものと考えている。



Scheme 3

3. 研究の方法

次のように進めていく。その展開は(1)既存の2価錯体からの新規ニッケル(0)錯体の合成研究、(2)新規カルベン配位子の合成研究、(3)新規ニッケル(0)錯体を触媒に用いた反応による評価、(4)ニッケル錯体 (新たなカルベン配位子を用いたもの) の合成、(5)評価、である。3]の評価結果は(4),(5)の研究にフィードバ

ックされる (Figure 1)。以上を2年間で進める。詳細は以下のとおりである。

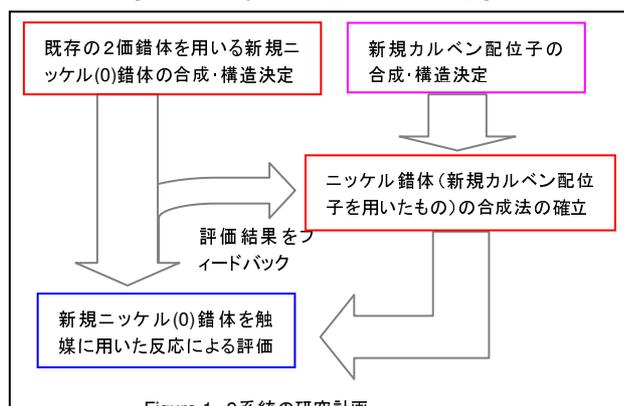


Figure 1 2系統の研究計画

平成19年度は、(1)および(2)の研究を展開する。(1)ニッケル(0)錯体の合成に関しては、以前に申請者が報告したニッケル錯体1の合成を経て、2当量のGrignard試薬を加える他(Scheme 1)、いくつかの還元試薬を反応させることで達成する。錯体1はアリアルハライドのGrignardカップリングにおいて非常に高い活性を示していることから、ホスフィンのかさ高さなどの調整を行うことにより、0価錯体を合成できる可能性は非常に高いと考えている。また、ニッケル(0)錯体は配位不飽和であることが予想され、酸素や水などの小分子に対して敏感である可能性がある。そのため、合成実験は現有のGlobebox(MBraun社製UNI-Lab)、アルゴンガスラインに加え、新たに設置する高真空ラインおよびガラス製マニホールドを用い、通常Schlenk技術を用いて行われる。得られた錯体は単離、再結晶により既存のRIGAKU 4軸自動単結晶X線構造解析装置を用いた構造解析を試みる。

(2)新規カルベン配位子の合成については、2,6位にアミノ置換基をもついくつかのアニン誘導体を系統的に合成し、これらを元にしてカルベンへ誘導する。従来のアルキル基をもつアニン誘導体の合成が困難であるのに対し、本申請でのアミノ基の導入に関しては、パラジウム触媒を用いるアリアルハライドのアミン化反応により、2,6-ジプロモアセトアニリド、2-プロモアセトアニリドを原料にして種々のアミン類との反応により容易に合成できる。得られたカルベン配位子はそのまま $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ などとの反応に用いることで、安定な2価錯体へと導き、構造決定後、錯体構造の比較を行うことにより、既存のカルベン配位子との電子的・立体的相違を配位子レベルで明確にすることができるものと考えている。なお、沸点の低いジメチルアミン類の導入は、現在ジメチルホルムアミドをアミンソースとするパラジウム錯体を用いたアリアルハライドのアミン化反応を予備的に明らかにしていることから、同様の手法を用いて行うことで可能である。生成物の構造決定は現

有のNMR, IR, MAS, 元素分析を用いる。

平成20年度は(3)~(5)の研究を展開する。(4)に関しては、(1)と同様の手法を用いて行われ、構造化学的には(1)の錯体と比較を行うことで、種々の構造的情報が得られ、反応評価と併せて議論ができるものと考えている。

(3)・(5) 合成したニッケル(0)錯体を触媒として用いた有機反応を試みる。(3)については以下に示すとおりであるが、(5)よりも(3)の研究が先行すると考えられるため、(3)の結果は(5)の研究へと直接フィードバックされ、役立てられるとともに、比較を行うことでより深い議論が可能となる。ニッケル(0)錯体を用いる有機合成反応は数多くが知られているが、次に示すカップリング反応などを評価データサンプリングのための反応に定め、評価を行うこととする。

①Grignardカップリング反応におけるアリアルハライドの基質適用範囲について：通常Grignard試薬はアルデヒドなどカルボニル化合物に対して付加反応を起こすため、それらの官能基を有するアリアルハライドを用いると副反応が進行してしまう。しかしながら、既に報告しているように錯体1のGrignardカップリング反応のTONは400以上であり、0.5 mol%の条件においても室温数分で反応が終了する。そこで、得られたニッケル錯体(2価および0価)を用いたカップリング反応において、通常用いられない官能基に対する耐性を持つかどうかを調査する。これが達成できれば、Grignardカップリング反応の適用範囲を広める意味で非常に重要な結果となるということもできる。

②アリアルハライドのSuzukiカップリング、アミン化反応、カルボニル化合物の α -アリアル化：通常パラジウム触媒を用いるこれらの反応についても、ニッケル触媒を用いた例がいくつか知られている。しかしながら反応条件を厳しくする必要があるので、未だ多くの問題が残されている。例えば、カルボニル化合物の α -アリアル化反応では、ニッケル触媒を用いた場合に環状ケトン、エステル類のアリアル化は進行するものの、鎖状ケトンのアリアル化は困難であり、未だ例がない。またアミン化反応についても60°C以下の穏やかな条件で行われた例はない。従って以上のカップリング反応の条件を厳しくすることで、容易に合成した錯体の適用範囲を明らかにすることができる。

以上の研究について、全体を俯瞰すれば、当初の計画通りに進行しない部分がある可能性も考えられるが、根幹を成すニッケル錯体およびカルベン配位子の合成については、場合によっては非常に不安定なニッケル錯体を合成・単離しなければならない可能性もあるが、立体・電子的なファクターを考慮しながら系統的に変化させつつ研究を進

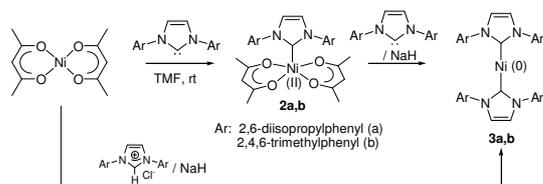
める方針であり、これによって深い議論が可能となると共に、ある線で必ず成果が得られるものと考えている。

4. 研究成果

得られた成果は、研究計画の内容(1)~(5)に従っていくつか分類される。

(1) 既存の2価錯体からの新規ニッケル(0)錯体の合成研究

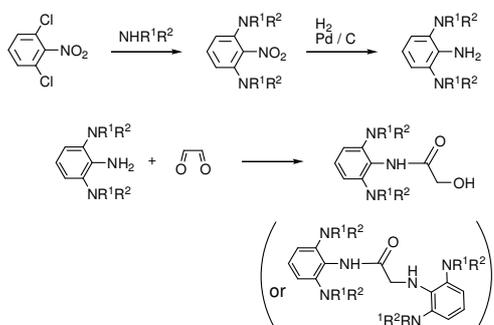
まず、これまでに合成に成功しているホスフィン/カルベン混合配位錯体 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{NHC})$ (**1**) の還元による0価錯体の合成を試みた。しかしながら塩素錯体の還元は容易ではない上に、生成物がいくつかの錯体を含む混合物になってしまったことから、新たなニッケル2価前駆体の開発を検討した。すなわち、一般によく用いられるニッケル(II)アセチルアセトナート, $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, と NHC との反応を試みた結果、高収率で18電子5配位 NHC 錯体, $[\text{Ni}(\text{IPr})(\text{acac})_2]$, (**2**) が得られることを明らかにした。この錯体は常磁性であったが、単結晶 X 線構造解析や磁化率測定、元素分析などによりその構造を明らかにすることができた。さらにこの錯体は水素化ナトリウム、アルキルリチウムなどを用いて還元することができ、特に水素化ナトリウムを用いた場合にはニッケル(0)錯体, $[\text{Ni}(\text{IPr})_2]$ (**3**) を効率よく合成、単離する事に成功した。



Scheme 4

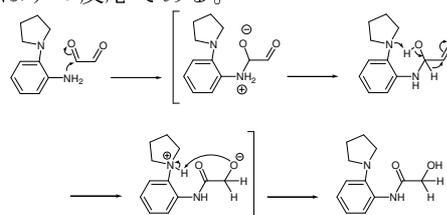
(2) 新規カルベン配位子の合成研究

本研究では、当初の予定に従ってカルベン配位子の二つの芳香族の2,6-位にアミノ基を導入する計画を立てた。種々の検討を行うことにより、2,6-位に環状アミンあるいはアニリンを導入したいくつかのニトロベンゼンを合成し、さらにニトロ基の還元によって前駆体となる2,6-ジアミノアニリンシリーズ合成に成功した(Scheme 5)。



Scheme 5

従来の方法では、アニリンとグリオキサールの脱水縮合反応により、ジイミン誘導体へと変換し、その後環化反応によってNHCの前駆体となるイミダゾリウム塩へと誘導する。しかしながら、新たに開発した2,6-ジアミノアニリン類は、予想したようなグリオキサールとの縮合反応を起こさず、 α -ヒドロキシアセトアミド、 α -アミノアセトアミド、あるいはイミダゾール誘導体を与えることがわかった。前者の2つの生成物は、分子内 Cannizzaro 反応と呼ばれる反応が進行した結果得られたと考えられ(Scheme 6)、一般的なアニリン類を用いた場合には全く起こらないはずの反応である。



Scheme 6 反応機構

以上から、この反応はオルト位に存在する塩基性の窒素が通常では進行しない反応を制御しており(Figure 2)、新しい有機化学反応を見出す結果につながったものと考えている。新規カルベン配位子の合成にはまだいくつかの克服しなければならない課題が残されており、今後検討が必要である。

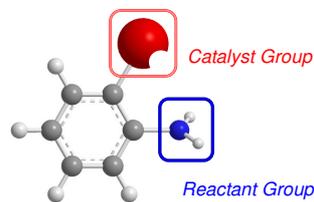


Figure 2 モデル分子図

(3) 新規ニッケル(0)錯体を触媒に用いた反応による評価

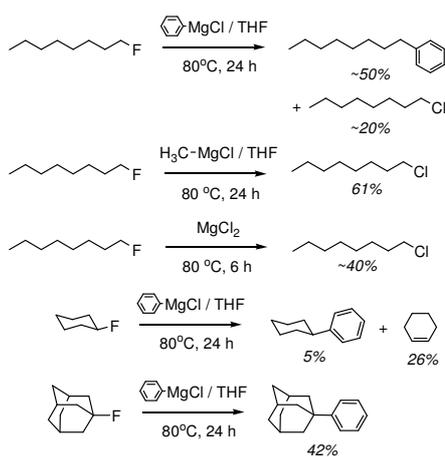
本研究では、(1)で合成した0価ニッケル錯体を触媒として用いるにあたり、ハロゲン化アリールとアミン類を用いた Hartwig-Buchwald アミン化反応に適用することにした。Y. Fort らは、この反応を単離せずに反応系中で発生させたニッケル0価NHC錯体を使って達成しており、本研究では錯体**3**を用いた反応を行ってこの結果と比較することができた(Table 1)。この結果は、簡便なルートにより合成したニッケル0価錯体を触媒として十分に用いることができることを示しており、更なる反応機構研究を進めるための入口に立つことができたといえる。

Table 1 錯体 **3** を使った触媒反応

entry	aryl chloride	aniline	product	yield (%)	
				Method A ^(a)	Method B ^(b)
1				72	58
2				64	59

Method A: Ni(IPr)₂ (**3a**)
 Method B: Ni(acac)₂ + [IPrH]⁺Cl⁻ + NaH (Fort's results)

さらに本研究では、高活性なニッケル触媒を用いた有用性の高い有機反応として、フルオロアルカンの炭素-フッ素結合の活性化反応に注目した。本研究において合成したニッケル0価錯体、あるいはその前駆錯体を用いたフルオロアルカンと PhMgCl との反応では、非常に興味深いことにニッケルは全く反応には関与していなかったものの、新しい炭素-炭素結合形成反応が進行することを明らかにした。



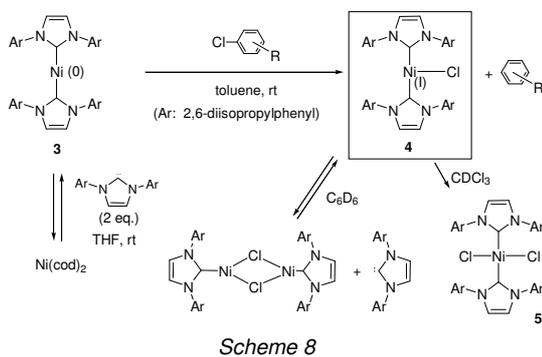
Scheme 7

この反応は、PhMgCl のフェニル基、あるいは塩素が様々なフルオロアルカンのフッ素と置換する反応で、フェニル基やビニル基をフッ素の結合した部位に導入できる。しかもこの反応はフッ素に特異的であり、塩素が結合した炭素に置換が起こることはほとんどない。条件や基質の種類など、種々検討を行った結果、この反応はマグネシウムのルイス酸性がフッ化アルキルのフッ素引き抜きのための極めて重要な役割を果たしており、フッ素との高い親和性が本反応を引き起こしたものと考えられる。

(4)・(5) 新たなニッケル錯体の合成・評価

本研究で合成したニッケル0価錯体は、(3)で示したように十分な触媒活性を示すことが明らかになった。そこで次に、この錯体が触媒反応においてどのような役割を果たすのかを、化学両論的な反応から得られた錯体

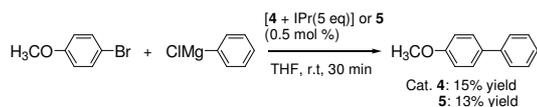
を単離しながら明らかにすることにした。得られた錯体は、十分な触媒活性を持っていることが容易に想像でき、新たなニッケル触媒の創製のために非常に重要である。実際、ニッケル0価錯体 **3** とクロロトルエンとの反応を行うと、何らかの錯体が高い転化率で生成することを明らかにした (Scheme 8)。通常、ニッケル0価錯体とハロゲン化アリールとの反応では、酸化的付加反応が進行して2価アリールハロゲン錯体が生成するとともに、ハロゲン化アリールとの間の1電子移動によって生成する1価ハロゲン錯体とアリールラジカルの生成が知られている。一方、錯体 **3** との反応で得られた錯体は予想に反して常磁性であり、2価の酸化的付加錯体は生成していないことが明らかにされた。



Scheme 8

単結晶X線構造解析の結果より、この錯体は新規1価ハロゲン錯体、[NiCl(IPr)₂] (**4**), であり、2つの嵩高いカルベン配位子によってニッケルが囲まれているため、アリールグループと配位子との立体障害により、速度論的に有利な1価錯体の生成が優先したものと考えられる。

これまでにもホスフィン錯体などでこのような1価錯体の生成は確認されていたが、触媒作用については全く明らかにされていなかった。しかしながら本研究では、ハロゲン化アリールとニッケル0価錯体から得られるニッケル1価ハロゲン錯体 **4** が初めて触媒反応における高い活性を示すことを明らかにすることができた (Scheme 9)。このことは、これまでに知られているニッケル0価錯体を触媒とするハロゲン化アリールの反応のいくつかは、この1価錯体を触媒として反応している可能性があることを示しており、これまでの定説を覆す非常に重要な発見であると考えられる。



Scheme 9

以上得られた成果は、ニッケル0価錯体の合成ルートの確立の重要性、および新しい高

活性ニッケル触媒開発の重要性を示しており、今後更にニッケル触媒開発研究を進めることにより、既存の反応の機構解明、および新たな有機反応化学としてのニッケル化学の発展を望むことができるものとする。

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)

① Yuhki Irie, Yuji Koga, Taisuke Matsumoto, Kouki Matsubara, "Preparation of New 2,6-Diamino Anilines and *o*-Amine-Assisted Cannizzaro Reaction of Glyoxal with the Anilines", *European Journal of Organic Chemistry*, 2243-2250, 2009, 査読有

② Kouki Matsubara, Tomoka Ishibashi, Yuji Koga, "C-F Bond Cleavage Reactions of Fluoroalkanes with Magnesium Reagents and without Metal Catalysts", *Organic Letters*, 11, 1765-1768, 2009, 査読有

③ Kouki Matsubara, Satoshi Miyazaki, Yuji Koga, Yoshinori Nibu, Takaaki Hashimura, Taisuke Matsumoto, "A Stable Unsaturated Nickel(0) NHC Catalyst: Facile Preparation and Structure of Ni(0)(NHC)₂, Featuring a Reduction Process from Ni(II)(NHC)(acac)₂", *Organometallics*, 27, 6020-6024, 2008, 査読有

④ Kouki Matsubara, Keita Ueno, Yuji Koga, Kenji Hara, "Nickel-NHC-Catalyzed α -Arylation of Acyclic Ketones and Amination of Haloarenes, and Unexpected Preferential Amination of 4-Aminopropiophenone", *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 5069-5076, 2007, 査読有

[学会発表] (計 7 件)

① 石橋朋果、古賀裕二、松原公紀、「金属を用いないフルオロアルカンの Grignard クロスカップリング反応」、日本化学会第 89 春季年会、平成 21 年 3 月 30 日、日本大学船橋キャンパス

② 宮崎智史、古賀裕二、松原公紀、「N-ヘテロ環状カルベン配位子を持つニッケル 0 価錯体とハロゲン化アリールの反応」、日本化学会第 89 春季年会、平成 21 年 3 月 28 日、日本大学船橋キャンパス

③ 入江祐樹、古賀裕二、松原公紀、「新規 2,6-ジアミノアニリンの合成とその反応」、第 35 回有機典型元素化学討論会、平成 20 年 12 月 11 日、首都大学東京

④ K. Matsubara, S. Miyazaki, and Y. Koga, "Preparation and Structure of a Stable Catalyst, Ni(0)(NHC)₂, Featuring a Reduction Process from New Ni(II)(NHC)(acac)₂", 第 55 回有機金属化学討論会、平成 20 年 9 月 30 日、大阪府立大学

⑤ 松原公紀、宮崎智史、石橋朋果、古賀裕二、「Ni(acac)₂(NHC)の合成と構造、0 価錯体への還元反応および触媒的クロスカップリング」、第 25 回有機合成化学セミナー、平成 20 年 9 月 9 日、阿蘇プラザホテル

⑥ 宮崎智史・松原公紀・古賀裕二、「ニッケル (0) NHC 錯体への簡便な合成法の開拓と構造」、日本化学会第 88 春季年会、平成 20 年 3 月 27 日、立教大学池袋キャンパス

⑦ 入江祐樹、松原公紀、古賀裕二、「2, 6-一位にアミンを有するアニリン類の合成と反応」、日本化学会第 88 春季年会、平成 20 年 3 月 27 日、立教大学池袋キャンパス

[図書] (計 0 件)

なし

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

なし

○取得状況 (計 0 件)

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松原 公紀 (MATSUBARA KOUKI)

福岡大学・理学部・准教授

研究者番号：00294984

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者