

令和元年5月23日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06039

研究課題名(和文) 遷移金属アニオン性錯体の化学的挙動の解明と高難度物質変換触媒への応用

研究課題名(英文) Investigation on the behavior of anionic transition metal complexes and their application for the catalytic transformations

研究代表者

岩崎 孝紀 (Iwasaki, Takanori)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・准教授

研究者番号：50550125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,800,000円

研究成果の概要(和文)：飽和炭化水素骨格を構築する手法としてアルキルハライドとアルキルグリニャール試薬とのクロスカップリング反応に有効な触媒系を開発した。

ブタジエンのアルキル化反応が銅触媒とフッ化アルキルを用いることにより円滑に進行し、従来困難であったブタジエンの内部炭素選択的なアルキル化反応を開発した。さらに、触媒としてニッケルを用いると、ブタジエンの二量化を伴った炭素求電子剤、炭素求核剤との多成分連結反応を開発した。これらの触媒反応では遷移金属触媒に負電荷を有するアート型錯体が鍵活性種として関与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

遷移金属触媒において「遷移金属をアニオン性錯体にする」というコンセプトのもと、高難度分子変換反応を実現した。従来の遷移金属触媒の多くは中性およびカチオン性の遷移金属錯体が用いられてきたが、これをアニオン性とし、対カチオンとの協同触媒効果を利用することにより、炭素-フッ素結合といった極めて結合切断が困難な化学結合すら有機合成化学に利用できることを明らかにした。さらに、この化学的に強固な結合を合成化学に利用することにより、従来手法では困難な合成戦略を提案することが可能である。

これらの成果は、新たな触媒設計指針として有機合成化学・触媒化学分野に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)： We developed various catalytic systems which effectively promote cross-coupling reaction of alkyl halides with alkyl Grignard reagents to construct saturated hydrocarbon frameworks. As a functionalization of 1,3-butadiene, we developed internal carbon selective alkylation reaction by copper catalyst with alkyl fluorides. When Ni was used instead of Cu, dimerization and double functionalization by carbon nucleophiles and carbon electrophiles proceeded to give multicomponent coupling products.

In these catalytic reactions, anionic transition metal complexes arising from transition metal complex with organometallic reagents were found to be the catalytic active species.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属触媒 アート型錯体 炭素-炭素結合形成反応 クロスカップリング反応 多成分連結反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体を触媒とする分子変換反応は、現代社会が必要とする様々な機能性分子を供給する上で必要不可欠な技術である。触媒として用いられる遷移金属錯体の魅力は、①遷移金属元素それぞれに特有の反応性、②支持配位子による反応性・選択性の制御を巧みに組み合わせることにより、合成戦略を一変させる様な全く新しい様式の分子変換反応を可能にすることにある。

均一系遷移金属触媒としては主に中性もしくはカチオン性錯体利用されている (Figure 1a, b)。しかし、カチオン性錯体と対を成すアニオン性錯体 (Figure 1c) は、電子的に陽性の金属が負の形式電荷を有する極性反転種であり、これまで殆ど触媒活性種として利用されてこなかった。一方、ボレートやシリケートの様な典型元素アニオン種は有機合成上重要な高活性反応試剤である。また、アート型有機亜鉛試薬は対応する中性化学種とは異なる反応性を示す (Figure 2)。この様な観点から遷移金属上に負電荷を有する化学種は、合成化学的に高い潜在能力を有していることが期待される。

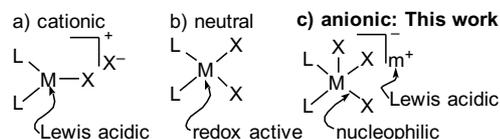


Figure 1. Cationic, neutral and anionic transition metal complexes. M: transition metal, L: neutral ligand, X: anionic ligand, m: typical element

2. 研究の目的

上記の研究背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究では既存の触媒反応の鍵中間体である中性の遷移金属錯体に対応するアニオン性錯体を合成し、その構造および化学的挙動を明らかにすることにより、新規分子変換反応の触媒としての利用を目指す。具体的には以下の3点について明らかにし、高難度物質変換を実現する新たなアニオン性錯体触媒の設計指針を確立する。

- ①アニオン性錯体の構造と化学的挙動の解明：後周期遷移金属を中心に検討を行う。特に既存の触媒反応の鍵活性種について対応するアニオン性錯体を合成し、反応性の違いを明らかにする。
- ②不活性求電子剤の利用を実現する触媒設計の確立：アニオン性錯体が Lewis 酸性を示す対カチオンを有することに着目し、対カチオンの精密制御による不活性求電子剤の効率的な活性化方法を開発する。
- ③安価な不飽和炭化水素を炭素求核剤として利用する方法論の開拓：アルケン、ジエン、アルキン等の不飽和炭化水素は安価な炭素源であり、直接反応基質として利用できれば合成戦略を一変させ得るインパクトを有している。遷移金属は不飽和結合を足掛かりに不飽和炭化水素と様々な錯体反応を起こすことが知られているのでこれを触媒サイクルに組み込み、中間触媒活性種をアニオン性錯体とすることにより、金属上の π 結合部位を求核的に活性化し、求核種として利活用する。また、不飽和炭化水素の C-H 結合の切断を伴う反応についても取り組む。

3. 研究の方法

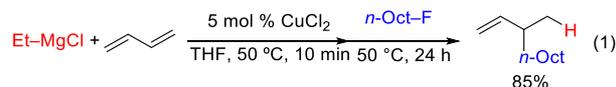
アニオン性錯体の構造・化学的挙動の理解とそれらを触媒とする高難度物質変換の実現を目指し、次の3つのテーマを中心に研究を推進した。①アニオン性錯体の構造と化学的挙動の解明、②不活性求電子剤の利用を実現する触媒設計の確立、③安価な不飽和炭化水素を炭素求核剤として利用する方法論の開拓。

4. 研究成果

(1) 銅触媒による共役ジエンの内部炭素選択的アルキル化反応

銅触媒の調製方法を工夫することにより、アルキル求電子剤 (フッ化アルキルなどのハロゲン化アルキル類) による共役ジエンの初の内部炭素選択的なアルキル化反応を開発した。本反応では、分岐炭素骨格を有する α -オレフィンが位置選択的に得られる特徴を有する。

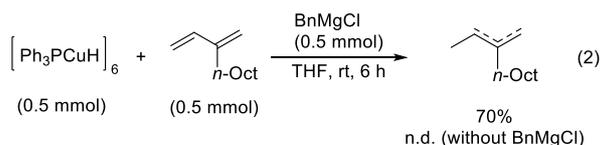
ブタジエン存在下、塩化銅をエチルグリニャール試薬により 50 °C で数分処理することにより、黒色の懸濁液が生成する。ここに、フッ化アルキルを加え、反応させることにより、ブタジエンの末端炭素に水素が、内部炭素にアルキル基が導入された分岐構造を有する α -オレフィンが位置選択的に得られた (eq 1)。



本反応では、基質の加える順番と前処理が重要である。触媒活性種の詳細は明らかではないが、前処理により銅の還元と凝集により新たな触媒活性種が生成しているものと考えている。重水素標識実験により末端炭素に導入される水素源が、アルキルグリニャール試薬の β 水素であることを確認した。

本反応は、アルキル銅種の β 水素脱離により生じるヒドリド銅錯体のブタジエンへの付加と続くフッ化アルキルとの反応により生成物を与えると考えられる。そこで、別途調製したヒドリ

ド銅錯体を用いてジエンとの量論反応を検討した。しかし、ヒドリド銅錯体とジエンとの反応により生成すると考えられる還元生成物は全く観測されなかった。一方、等量のグリニャール試薬を添加すると、還元反応が円滑に進行した (eq 2)。

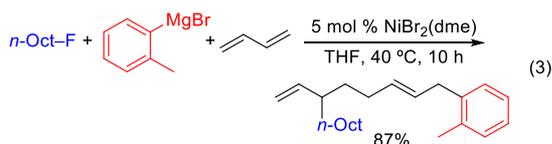


また、別途調製した中性のブテニル銅錯体は、フッ化アルキルに対して不活性であり、グリニャール試薬を添加することによりフッ化アルキルとの反応が進行したことも併せて、本反応が、アニオン性のヒドリド銅種およびアリル銅種を経由していることが示唆された。

(2) ニッケル触媒による共役ジエンの二量化を伴う多成分連結反応

銅触媒にかえてニッケル触媒を用いることにより、ブタジエンの二量化を伴ったフッ化アルキル、アリールグリニャール試薬、二分子のブタジエンの多成分連結反応を開発した。本反応では、3つの新たな炭素-炭素結合が完全な位置選択性をもって形成され、1,6-オクタジエン類を与える。

ニッケル触媒存在下、グリニャール試薬として *o*-トリルグリニャール試薬を用いると、ブタジエンの二量化を伴った反応が進行し、ブタジエン二量体の3位および8位にアルキル基とアリール基がそれぞれ導入された生成物が単一の位置異性体として得られた (eq 3)。ここでは一方のブタジエンが1,2-付加、もう一方が1,4-付加型の反応により1,6-オクタジエン構造が選択的に形成される。

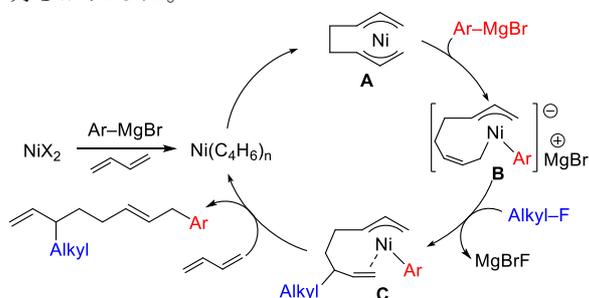


本反応ではグリニャール試薬のオルト位置換基が重要であり、無置換のものではフッ化アルキルとの直接カップリング生成物との混合物が生成する。また、本反応ではフッ化アルキルが最も良い結果を与え、臭化アルキル、ヨウ化アルキルでは反応系が複雑化した。また、塩化アルキルは全く反応性を示さなかった。

(3) 反応機構研究

本反応の反応機構を Scheme 1 に示す。系中で生じた Ni(0)種がブタジエンとπ-配位錯体を生成する。続く、ブタジエンの酸化的二量化反応により錯体 **A** が生成し、グリニャール試薬と反応することによりアニオン性錯体 **B** を生成する。錯体 **B** は、ニッケル中心、アリール基のイプソ炭素およびアリル基の α 位および γ 位の4つの求核中心を有するが、グリニャール試薬のオルト位置換基の立体効果によりアリル基の γ 位で選択的にフッ化アルキルと反応し、錯体 **C** を与える。最後に還元的脱離により生成物を与え触媒サイクルが完結する。

反応機構研究の結果、本反応の律速段階はフッ化アルキルと錯体 **B** との反応過程であることを明らかにした。



Scheme 1. A possible catalytic cycle

本反応は、錯体 **B** がフッ化アルキルとの反応の鍵活性種であると考えられる。そこで、アニオン性ニッケル錯体 **B** の単離構造決定を試みた。その結果、グリニャール試薬にかえて有機リチウム試薬を用いることにより、アニオン性ニッケル錯体の単離およびX線結晶構造解析に成功した (Figure 2)。

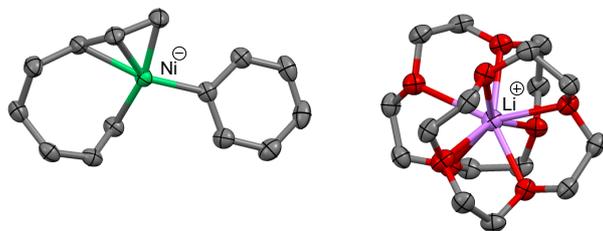


Figure 2. Crystal structure of anionic Ni complex.

得られた錯体を触媒として用いると、反応は円滑に進行した。一方、フッ化アルキルとの量論反応は進行しなかった。ここに、塩化マグネシウムを添加すると低収率ながら生成物が得られた。このことは、アニオン性ニッケル中心のみならず対カチオンがフッ化アルキルとの反応に重要な役割を果たしていることを示唆するものである。実際に、理論化学計算により求めた遷移状態においてもフッ素原子に対して対カチオンであるマグネシウムが配位し、炭素—フッ素結合を活性化すると同時に、アニオン性ニッケル錯体の σ アシル基が背面より求核攻撃することが示唆された(Figure 3)。

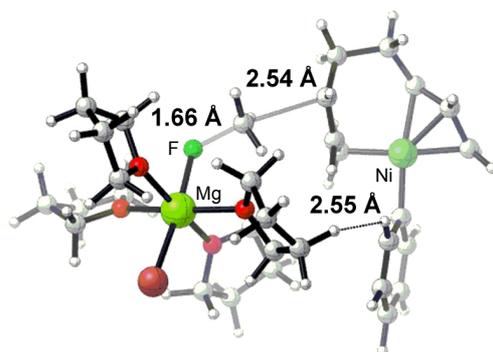
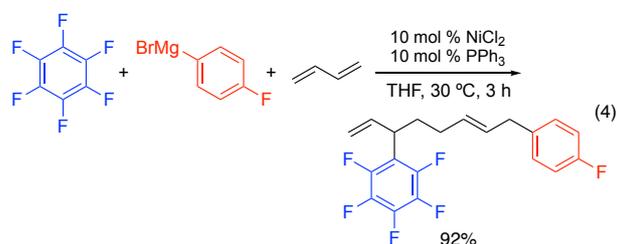


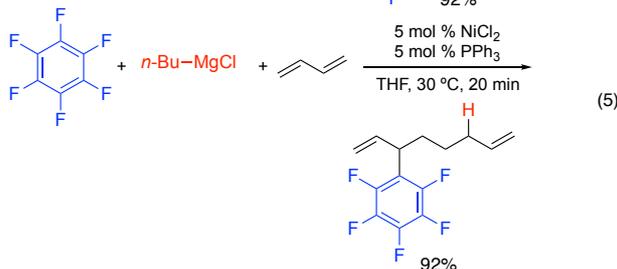
Figure 3. Transition State at the reaction of anionic complex with $\text{CH}_3\text{-F}$.

(4) ポリフルオロアレーンの炭素—フッ素結合の切断を伴う多成分連結反応

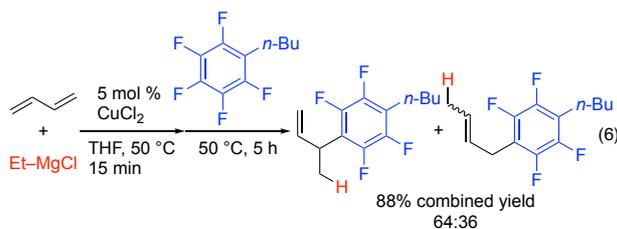
ニッケル触媒存在下、ヘキサフルオロベンゼン、ブタジエンおよび *p*-フルオロフェニルグリニャール試薬を作用させると3位にペンタフルオロフェニル基、8位に *p*-フルオロフェニル基を有する 1,6-オクタジエンが位置および立体選択的に生成した (eq 4)。



一方、アリールグリニャール試薬にかえてアルキルグリニャール試薬を用いることにより、アルキルグリニャール試薬の β 水素の導入を伴い、3位にパーフルオロアリール基を有する 1,7-オクタジエン類が得られることを見出した (eq 5)。



同様の反応をニッケルにかえて銅触媒を用いると、二量化を伴わない、ブタジエンのヒドロポリフルオロアリール化反応が進行し、1,2-および1,4-付加生成物の位置異性体混合物として得られることも明らかにした (eq 6)。



このほか、2つの飽和炭素鎖を連結するクロスカップリング型の反応についても新たに鉄触媒を開発した。本鉄触媒はこれまでの鉄触媒系とは異なる反応機構で炭素—ハロゲン結合が切断されることを明らかにした。また、コバルト触媒系では、炭素—フッ素結合の切断を伴うクロスカップリング反応が円滑に進行することを明らかにした。炭素—フッ素結合を反応の足がかりとして利用できることを上手く利用すると、他の遷移金属触媒系と組み合わせた合成戦略が可能となることを示した。

このほか、2つの飽和炭素鎖を連結するクロスカップリング型の反応についても新たに鉄触媒を開発した。本鉄触媒はこれまでの鉄触媒系とは異なる反応機構で炭素—ハロゲン結合が切断されることを明らかにした。また、コバルト触媒系では、炭素—フッ素結合の切断を伴うクロスカップリング反応が円滑に進行することを明らかにした。炭素—フッ素結合を反応の足がかりとして利用できることを上手く利用すると、他の遷移金属触媒系と組み合わせた合成戦略が可能となることを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計18件)

1. T. Iwasaki, S. Terahigashi, Y. Wang, A. Tanaka, H. Zhao, Y. Fujimoto, K. Fukase, and N. Kambe; Synthesis of Cyclopropane Fatty Acids by C(sp³)-C(sp³) Cross-coupling Reaction and Formal Synthesis of α -Mycolic Acid; *Adv. Synth. Catal.*, **360** (19) 3810-3817 (2018).
2. T. Iwasaki, X. Min, A. Fukuoka, L. Zhu, R. Qiu, T. Yang, M. Ehara, A. Sudalai, and N. Kambe; Ni-catalyzed Dimerization and Hydroperfluoroarylation of 1,3-Dienes; *J. Org. Chem.*, **83** (16), 9267-9277 (2018).
3. T. Iwasaki, R. Shimizu, R. Imanishi, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Cross-Coupling Reaction of Alkyl Halides with Alkyl Grignard Reagents Catalyzed by Cp-Iron Complexes in the Presence of 1,3-Butadiene; *Chem. Lett.*, **47** (6), 763-766 (2018).
4. T. Iwasaki, A. Fukuoka, W. Yokoyama, X. Min, I. Hisaki, T. Yang, M. Ehara, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Nickel-Catalyzed Coupling Reaction of Alkyl Halides with Aryl Grignard Reagents in the Presence of 1,3-Butadiene: Mechanistic Studies of Four-Component Coupling and Competing Cross-Coupling Reactions; *Chem. Sci.*, **9** (8), 2195-2211 (2018). Highlighted in *Synfacts*, **14** (3), 303 (2018).
5. 岩崎孝紀, “カルボン酸とアミンとの触媒的縮合反応” *化学と工業*, **71** (6), 497 (2018).
6. T. Iwasaki, K. Okamoto, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Cu-Catalyzed Reductive Coupling of Perfluoroarenes with 1,3-Dienes; *Chem. Lett.*, **46** (10), 1504-1507 (2017).
7. T. Iwasaki, K. Yamashita, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Co-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkyl Fluorides with Alkyl Grignard Reagents; *Org. Lett.*, **19** (14), 3691-3694 (2017). Highlighted in *Synfacts*, **13** (10), 1070 (2017).
8. 岩崎孝紀, 神戸宣明 “クロスカップリング反応の新展開—sp³ 炭素上での結合形成反応—” 触媒年鑑触媒技術の動向と展望 2017, 26-36 (2017).
9. T. Iwasaki, A. Fukuoka, X. Min, W. Yokoyama, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Multicomponent Coupling Reaction of Perfluoroarenes with 1,3-Butadiene and Aryl Grignard Reagents Promoted by an Anionic Ni(II) Complex; *Org. Lett.*, **18** (19), 4868-4871 (2016).
10. T. Iwasaki, R. Akimoto, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Fe-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Vinylic Ethers with Aryl Grignard Reagents; *Chem. Asian J.*, **11** (20), 2834-2837 (2016).
11. T. Iwasaki, X. Min, A. Fukuoka, H. Kuniyasu, and N. Kambe; Nickel-Catalyzed Dimerization and Alkylarylation of 1,3-Dienes with Alkyl Fluorides and Aryl Grignard Reagents; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55** (18), 5550-5554 (2016); Selected as Front Cover. Highlighted in *Synfacts*, **12** (5), 523 (2016), 科学新聞 4月15日付4面.
12. T. Iwasaki, and N. Kambe; Ni-Catalyzed C-C Couplings Using Alkyl Electrophiles; *Top. Curr. Chem.*, **374** (5), article number 66 (2016); DOI 10.1007/s41061-016-0067-6.
13. 岩崎孝紀, 神戸宣明 “光を用いて Ni の酸化状態を制御する-Ni 触媒を用いたクロスカップリング反応の新展開” *化学*, **71** (6), 70-71 (2016).
14. 岩崎孝紀, “極性転換が導く遷移金属の新機能—アニオン性有機金属化学種を活用する合成反応” *化学と工業*, **69** (11), 979-980 (2016).

〔学会発表〕(計62件)

1. Takanori Iwasaki; Alkyl Fluorides as Promising Alkylating Reagents for 1,3-Dienes; Tateshina Conference; October 9-11 (2018), Oral & Poster
2. 岩崎孝紀, Yang, Tao, 江原正博, 「ニッケル触媒による炭素—フッ素結合の切断過程に関する理論研究」、文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム平成30年度利用成果発表会、2018年9月27日 東京 東京大学浅野キャンパス、依頼講演
3. 岩崎孝紀, 「クロスカップリング反応による第四級炭素構築手法」、第38回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために、2018年8月7日 兵庫 関西学院大学上ヶ原キャンパス、依頼講演
4. 岩崎孝紀, 「アニオン性ニッケル錯体による共役ジエンの多成分連結反応」、第51回有機金属若手の会夏の学校、2018年7月2-4日 京都 レイクフォレストリゾート、依頼講演
5. 岩崎孝紀, 「ニッケル触媒によるブタジエンの新規活性化手法の開発と反応機構研究」、分子・物質合成プラットフォーム 平成30年度 シンポジウム、2018年6月20日 北海道千歳科学技術大学、依頼講演
6. 岩崎孝紀, 「アニオン性遷移金属錯体による触媒的クロスカップリングおよび多成分連結反応」、講演会 (山口潤一郎教授主催)、2018年6月5日 東京 早稲田大学、依頼講演
7. 岩崎孝紀, 「アニオン性遷移金属錯体の特徴を利用したsp³C-F 結合変換反応」、第1回ハロゲン化学若手の会、2018年3月19日 東京 東京大学本郷キャンパス、口頭発表
8. 岩崎孝紀, 「フッ化アルキルをアルキル化剤とする触媒反応—炭素—フッ素結合の特徴を利用した分子変換反応—」、日本化学会第98春季年会(2018)Reaxys Prize Club シンポジウム in Japan 2018、2018年3月20-23日 千葉県 日本大学船橋キャンパス、依頼講演(3月22日)
9. 岩崎孝紀, 「フッ素の特徴を活かした触媒的炭素—炭素結合形成反応 —フッ素だから出来ること、フッ素にしか出来ないこと—」、近畿化学協会ヘテロ原子部会第3回懇話会、2018年

- 1月29日、大阪科学技術センター、依頼講演
10. 岩崎孝紀、「コバルト触媒によるアルキル-アルキルクロスカップリング反応-フッ素の特性を活かした反応集積化-」、第4回新学術領域「中分子戦略」若手シンポジウム、2017年8月18-19日、秋保リゾート、宮城、依頼講演
 11. Takanori Iwasaki; Nickel-Catalyzed Multicomponent Coupling Reaction through Dimerization of 1,3-Dienes; International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017 (ISPAC 2017); June 8-10 (2017), Ho Chi Minh City (Vietnam), Invited lecture ORG21
 12. Takanori Iwasaki, Ryo Akimoto, Hitoshi Kuniyasu, Nobuaki Kambe; Fe-catalyzed cross-coupling reaction of vinylic ethers with aryl Grignard reagents; Biotechnology and Chemistry for Green Growth; March 6-7 (2017), Awajishima, Hyogo, Invited speaker
 13. Takanori Iwasaki; Alkylation reactions based on nucleophilic activation of unsaturated hydrocarbons by anionic transition-metal complexes; OC-Kolloquium, September 2 (2016), RWTH Aachen, Germany, Invited Lecture
 14. 岩崎孝紀、「不飽和炭化水素化合物の求核的活性化を鍵とするアルキル化反応」、第2回新学術領域「中分子戦略」若手シンポジウム、平成28年8月19-20日、民間国民宿舎ニュー砂丘荘、鳥取、若手特別講演

〔図書〕(計 1件)

1. 田中庸裕、山下弘巳 編、田中庸裕、山下弘巳、薩摩篤、町田正人、宍戸哲也、神戸宣明、岩崎孝紀、江原正博、森浩亮、三浦大樹 著 触媒化学 -基礎から応用まで、講談社サイエンティフィク、ISBN-10: 4061568116

〔その他〕

ホームページ等

http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nozakilab/member/biography_iwasaki.html

受賞

- | | |
|----------|--------------------------------------|
| 2017年3月 | 日本化学会第97春季年会優秀講演賞(学術) |
| 2018年12月 | Chemist Award BCA 2018 |
| 2018年12月 | 平成30年度有機合成化学奨励賞 |
| 2019年1月 | Thieme Chemistry Journals Award 2019 |

新聞報道

科学新聞 2016年4月15日付4面

「触媒の使い分けで有機分子の反応を制御」

プレスリリース

「最強の結合を切る！コバルト触媒による有機フッ素化合物のクロスカップリング反応を開発」平成29年7月13日、大阪大学

アウトリーチ活動

出前授業、奈良工業高等専門学校、平成29年12月20日、奈良工業高等専門学校

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。