

令和元年6月21日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13996

研究課題名(和文) 配位不飽和錯体設計による遷移金属配位圏内ラジカルの高度制御法の開発

研究課題名(英文) Design of coordinatively unsaturated transition metal complexes for controlled radical reactions

研究代表者

永島 英夫 (Nagashima, Hideo)

九州大学・先端物質化学研究所・教授

研究者番号：50159076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：原子移動型ラジカル反応に適したキラルな配位不飽和遷移金属錯体を設計し、不斉ラジカル反応への応用を目的として研究を実施した。キラルなジオールやスルホン酸から誘導されるハーフサンドイッチ型鉄錯体を新たに合成し、二級ハロゲン化アルキルの動的速度論分割とプロモトリクロロメタンのアルケンへの不斉付加を検討した。これらの錯体では、良好な触媒効果が得られなかったが、不斉リン配位子を持つロジウム、ルテニウム、イリジウム、鉄、コバルト、銅錯体で、金属の効果と反応場の効果を系統的に検討し、水の疎水性効果が活性、鏡像体過剰率に与える影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラジカル反応は有機・高分子合成反応に広範に利用されているが、その反応制御、とくに、高い選択性を持つ反応の実現は困難である。本研究では、ラジカル種の不斉制御を、適切に設計された配位不飽和遷移金属錯体と水の疎水性効果の組み合わせを用いることにより、この困難な課題の解決を図ったものである。成果として、触媒活性と不斉誘起双方を達成するには、触媒の2電子酸化還元機能と水の疎水性効果が有効であること、逆に、1電子酸化還元能力が高い触媒は高い触媒活性を示すが、不斉誘起能力に欠けること、水溶性を示す触媒は疎水性効果を発現しにくい、といった、当該課題の解決に有効な要因を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Coordinatively unsaturated transition metal complexes were synthesized and subjected to studies on dynamic resolution of secondary alkyl halides and asymmetric addition of bromotrichloromethane to styrene. The hydrophobic effect of water as the solvent was examined to achieve efficient asymmetric induction. Four new Fe complexes derived from 1,4,7-triazacyclononane ligands and chiral diols or a chiral sulfonic acid were synthesized and characterized. These unfortunately did not show good catalytic activity and asymmetric induction. Transition metal complexes were prepared from Rh, Ru, Ir, Fe, Co, or Cu precursors and a chiral bidentate phosphine. Among them, the Rh complexes exhibit excellent catalytic activity and moderate asymmetric induction for the addition reaction of bromotrichloromethane to styrene in both organic solvents and water. In contrast, the Fe complexes showed good catalytic activity only in organic solvents, and no asymmetric induction was observed.

研究分野：有機金属化学

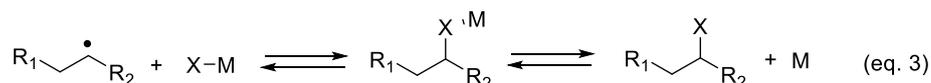
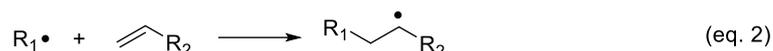
キーワード：ラジカル反応 不斉合成 遷移金属触媒 配位不飽和錯体

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

反応中間体としてのラジカル種は、しばしば比較されるカチオン種、アニオン種と比較して、中性で高い反応性を持ち、ラジカル付加反応やラジカル重合等に広く用いられる。一方、現代有機化学に求められる、高い選択性という観点からは、カチオン種やアニオン種と比較して制御法が限られている。とくに不斉合成においては、カチオン種、アニオン種はキラルなカウンターイオンを用いる手法で選択性発現が可能であるが、ラジカル反応においては、カウンターになる化学種自体がなく、現在に至るまで、不斉ラジカル反応を実現する手段は限られている。

遷移金属触媒を用いる、原子移動型ラジカル反応 (Atom Transfer Radical Reactions) は、遷移金属の一電子酸化還元機能を利用して、アルキルハライドからアルキルラジカルを発生させ、炭素-炭素二重結合に付加させる反応であり、以下の式に示すように、原理的に新たに不斉炭素を構築可能である。



Scheme 1. 原子移動型ラジカル付加反応の反応機構 (M = 遷移金属種)

この反応のバリエーションとしては、上式で示す原子移動型ラジカル付加反応 (Atom Transfer Radical Addition Reactions: ATRA) のほかに、原子移動型ラジカル環化反応 (Atom Transfer Radical Cyclizations: ATRC)、原子移動型ラジカル重合反応 (Atom Transfer Radical Polymerization: ATRP) があり、いずれも、効率的な不斉合成の達成が期待されるが、現在に至るまで、成功例はロジウムおよびルテニウム触媒を用いる ATRA に限られている上、高い触媒濃度を必要とし、低温数日という実験上不利な条件を用いないと、不斉収率も高くない。また、反応の第一段階であるアルキルハライドの活性化は可逆反応であり、不斉触媒を用いると原理的に動的速度論分割が可能である。

原子移動型ラジカル反応は、一電子酸化還元機能を持つ遷移金属で広く実現可能である。とくに、鉄錯体は典型的な一電子酸化還元機能を持つ遷移金属であり、ATRA, ATRC, ATRP に優れた触媒効果を示す錯体が報告されている。また、鉄は安価で低環境負荷であり、生体安全性も高いことから、元素戦略上重要な位置を占めている。このため、鉄触媒を用いた不斉ラジカル反応の実現は、現代触媒化学において挑戦すべき未踏技術と位置付けられる。一般に、一電子酸化還元反応は、金属の配位圏内で進行するラジカル反応を起こすことが難しく、また、上記の反応式に並行して、ラジカル連鎖反応が起こると、不斉収率は高くない。これを、触媒となる錯体設計と反応場の効果の利用で実現できないか、という発想で、この挑戦的な課題を検討した。

2. 研究の目的

優れた一電子酸化還元機能を持つ、キラルな鉄、コバルト、マンガン錯体を開発し、有機ハロゲン化合物を活性化することにより、ラジカル種を発生させる反応において、効果的な不斉原子移動型ラジカル反応および2級有機ハロゲン化合物の動的速度論分割を検討することを通じて、遷移金属触媒を用いる不斉ラジカル反応の開発指針を確立する。

3. 研究の方法

研究方法は、キラルな遷移金属錯体の設計と合成、これを用いたラジカル反応における効率的な不斉合成の達成の2段階からなる。

【触媒設計と合成】 ハーフサンドイッチ型の配位不飽和鉄錯体であり、1,4,7-トリアルキル-1,4,7-トリアザシクロノナン(R_3 TACN)と、ジアルコキシまたはジフェノキシ配位子を持つ錯体を設計し、合成を検討する。この合成手法は、原理的に類似構造を持つコバルト、マンガン錯体の合成に適用可能である。

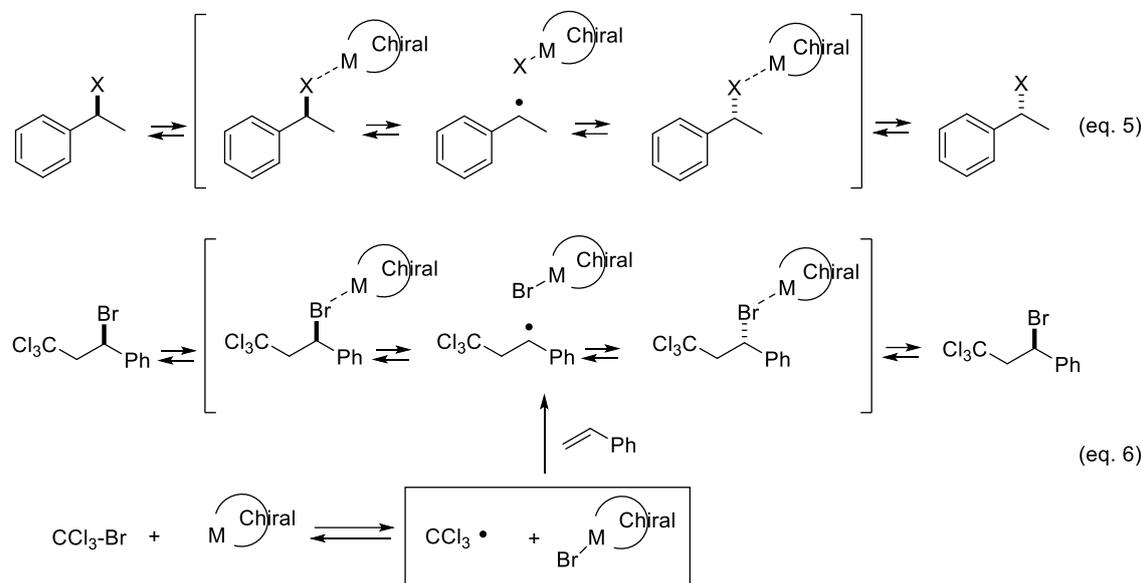
【不斉ラジカル反応の検討】 不斉ラジカル反応が進行する原理として、まず、有機ハロゲン化合物が配位した金属種 ($M \leftarrow X-R$) から内圏機構でラジカルが可逆的に発生する経路 (Scheme 1, Eq. 1) に注目し、この平衡と速度を、ラジカル種が反転するが配位圏外に拡散しないようにすることで、不斉ラジカル反応が達成できる、という仮説を置く。この仮説を、2級有機ハロゲン化合物の動的速度論分割とスチレンとプロモトリクロロメタンの ATRA の2つの反応を反応プローブとして検討する。触媒機能としての有効性を、すでに R_3 TACN を配位子とする鉄錯体が優れた触媒機能を持っていることがわかっている ATRP で検討する。

【上記がうまく行かない場合の検証法】 不斉リン配位子 [(-)-DIOP ((2R,3R)-(-)-2,3-*O*-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane)] を持つロジウム触媒で不斉 ATRA が達成されている、スチレンとプロモトリクロロメタンの付加反応の再現性を確認し、同反応に金属と有機ハロゲン化合物の相互作用を強める効果が期待される、水反応場の効果を検討する。次に、ロジウム-(-)-DIOP 錯体から、本研究でめざした一電子酸

化還元機能に優れた鉄、コバルト等の金属-(*-*)-DIOP 錯体による触媒機能の検証へ展開し、その速度と不斉収率を系統的に検討することにより、遷移金属触媒を用いる不斉ラジカル反応の開発指針を明らかにする。

4. 研究成果

【触媒設計と合成】2つの反応プローブ、2級有機ハロゲン化合物の動的速度論分割と、スチレンのプロモトリクロロメタンへの不斉付加反応は、反応機構的に、Scheme 2に示す2つの平衡の制御で原理的に達成が可能であり、これを達成するためには、配位不飽和な C_2 キラルリティを持つ遷移金属錯体を設計すればよい。



Scheme 2. 不斉誘起の原理

本研究グループが設計した R_3 TACN を配位子とする配位不飽和鉄錯体 **1** は、その典型的な例である。**1** の合成は、鉄ジメシチル錯体 Fe_2Mes_4 ($Mes = 2,4,6$ -tripethylphenyl) に、2種類の R_3 TACN ($R = Me, iPr$) のいずれかと、不斉のジオール[(*R,R*)-BINOL、(*-*)-TADDOL、(*S,S*)-(*-*)-Hydrobenzoin]を加えることにより高収率で達成した (Fig. 1)。この錯体は常磁性であるために、その構造決定は単結晶 X線結晶構造解析でおこない、高純度の錯体を触媒に用いるために、良好な結晶を作成して反応に用いた。**1** の例として、 iPr_3 TACN と (*R,R*)-BINOL から誘導した錯体の ORTEP 図を示す。錯体は鉄金属 1つあたり iPr_3 TACN および (*R,R*)-binolate 骨格を有し、鉄金属中心周りは歪んだ三方両推構造を形成している。この構造は、配位不飽和な C_2 キラルリティを有しており、不斉ラジカル反応の検討に用いることができる。実際には、以下に述べる反応プローブの結果が思わしくなかったために深く検討していないが、この錯体合成法は、鉄ジメシチル錯体と類似構造を持つ、コバルトジメシチル錯体、マンガンジメシチル錯体を原料に用いても同じ錯体合成反応が実現可能である。上記配位不飽和鉄錯体は、空気、水に極めて不安定であり、反応プローブ実験には高い取り扱い技術を要する。そこで、カンファースルホン酸から誘導される配位飽和錯体 **2** を合成し、構造解析をおこなった (Fig. 1)。**2** は配位不飽和種を容易に発生でき、かつ、比較的安定で取り扱いやすいことから、反応プローブ実験の予備実験に用いた。

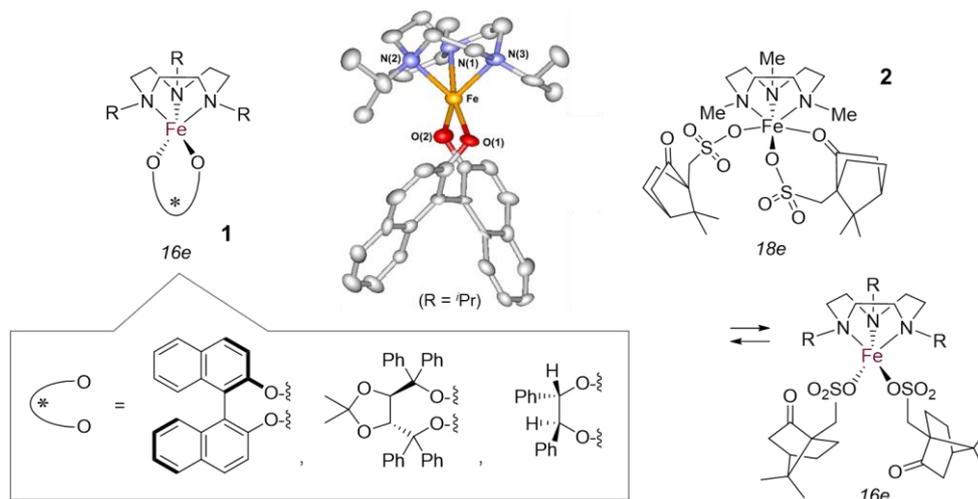


Figure 1. R_3 TACN を配位子とする鉄錯体

【不斉ラジカル反応の検討】反応プローブとして、まず、ラセミ体の 1-chloro-1-phenylethane からの動的速度論分割の検討を、錯体 **2** を用いて検討した。わずかな不斉誘起 (~3%ee) が観察されたが、副反応として、脱塩酸反応が起こり、スチレンの生成と触媒失活が起こった。そこでもう 1 つの反応プローブである、スチレンとブロモトリクロロメタンの付加反応を検討する前段階として、(R₃TACN)FeX₂ 錯体 (X = Cl, Br) で、優れた制御性を持つ重合反応が確実に進行することがわかっている、1-chloro-1-phenylethane または 1-bromo-1-phenylethane を用いたスチレンの ATRP を検討したところ、反応は進行したが、制御性が悪く、ラジカル重合が併発していることが明らかとなった。言い換えれば、不斉ラジカル反応を阻害するフリーラジカル反応が併発することが研究の障害になると考えられた。以上より、元の研究計画をさらに進める前に、本研究のねらいが正しいかどうかの検証をおこなう研究を先に実施することとした。

【不斉ラジカル付加反応の検証実験】スチレンとブロモトリクロロメタンの付加反応は、村井らにより、不斉リン配位子である (-)-DIOP を持つロジウム触媒で不斉誘起が報告され (S. Murai et.al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 475)、最近、触媒濃度を上げ、-78°C で数日間反応させることにより不斉収率が向上することが報告されている (J. M. Reddy et.al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8780)。ロジウムは典型的な 2 電子酸化還元を起こしやすい金属であり、1 電子酸化還元を起こしやすい鉄とは異なる。また、鉄と異なり、アルケンとの配位力も強いことから、スチレンとブロモトリクロロメタンの反応がロジウム近傍で起こりやすく、不斉誘起につながっている。鉄触媒で不斉誘起を起こすには、ラジカルが発生する速度と平衡を反応が配位圏外に拡散しないように設計することが重要である、という仮説を導入し、金属種に対して反応基質を近づける、いわゆる水の疎水性効果の利用が有効であるという考えのもとに研究を実施した。具体的には、Rh / (-)-DIOP 触媒の水溶媒中での触媒機能の検討と、有機溶媒中、水中での鉄、コバルト、銅、イリジウム、ルテニウムと (-)-DIOP が配位した錯体を触媒に用いた場合の、スチレンとブロモトリクロロメタンの付加反応の速度、および、不斉誘起の検討をおこなった。

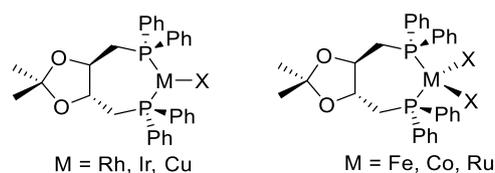


Figure 2. (-)-DIOP を配位子とする触媒活性種

Rh(-)-DIOP 触媒を用いたスチレンとブロモトリクロロメタンの付加反応を、様々な溶媒、混合溶媒系で検討したところ、興味深い結果が得られた。すなわち、10mol% という高い触媒濃度を用いると、-20°C 以下の低温で 24 時間以上の反応温度をかけると、収率は低いながら、トルエン中あるいはトルエン・ヘキサンという非極性溶媒中で反応が進行し、最大 60 %ee 程度の鏡像体過剰率が出る。一方、0°C 以上では、トルエンは有効な溶媒ではない。1 mol% の低触媒濃度で良好に反応が進行する 80°C では、トルエンにエタノールを加えないと、収率、不斉収率とも発現しない。低触媒濃度で 0°C から室温という、触媒反応に最適な条件では、水を溶媒にした系が比較的良好な結果を与えることが明らかとなった。すなわち、反応時間が 2 時間で収率が最大 85%、鏡像体過剰率最大 46 %ee が達成でき、水の疎水性効果による反応場、反応の加速と不斉収率の向上をもたらしている、という結果が得られた。

この結果をもとに、本研究の目的である配位不飽和鉄触媒を用いた、水の中でのスチレンとブロモトリクロロメタンの付加反応を、塩化鉄 (II) と (-)-DIOP から発生させた C₂キラルイテを持つ鉄種 (Fig.2) を用いて検討した。1 mol% の低触媒濃度で、有機溶媒中、室温で 10 時間反応させることにより、反応は完結した。これはロジウム触媒ほどではないが、一般に報告されている当該反応における活性としては高い。同様な条件で、塩化コバルト (II) (-)-DIOP 錯体、塩化銅 (I) (-)-DIOP 錯体、イリジウム (I) (-)-DIOP 錯体、ルテニウム (II) (-)-DIOP 錯体はほとんど触媒活性を示さない。塩化鉄 (II) (-)-DIOP 触媒を用いた有機溶媒中での付加反応における鏡像体過剰率は、最大 3 %ee 程度であり、誤差範囲を考えるとほぼ不斉誘起は起きていない。そこで、水の疎水性効果を検討したが、反応自体が進行しない、という結果となった。この原因は、塩化鉄 (II) (-)-DIOP 触媒種の水溶性である。水を溶媒とした時の反応は、実質的に水と反応基質 (スチレン、ブロモトリクロロメタン) の二相系であり、触媒種が脂溶性の場合は反応が進行するが、水に易溶である場合、反応基質と触媒種の接触が阻害されるため、この結果になったものと考えられる。

以上より、触媒としては、一電子酸化還元を起こしやすい鉄のような金属よりも、二電子酸化還元を起こしやすいロジウムのような金属のほうが効果的である、という従来の結果を超えることができなかったが、「ラジカルが発生する速度と平衡を反応が配位圏外に拡散しないように設計」を水溶媒の疎水性効果により達成する試みは、脂溶性のロジウム触媒種では達成されたと考えられる。さらに、水溶性の鉄触媒種では反応が起こらなかったが、鉄種でも同様な効果を期待するとすれば、鉄触媒種の脂溶性を上げることにより、達成できる可能性が示唆され

た。最後に、実験研究と並行して、理論化学で未解決とされている、開殻計算での実験結果の予測を狙って、DFT 計算での検討をおこなったが、残念ながら実験結果を再現することができない汎関数を見つけることはできなかった。これらは、本科研費の研究期間内では達成できなかったが、今後の課題として位置づけ、研究を継続する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Hideo Nagashima, “Catalyst Design of Iron Complexes”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*(5), 761-775. DOI: 10.1246/bcsj20170071.

2. 永島英夫, 「原子移動型ラジカル重合用鉄触媒設計法」触媒、**2019**、*61* (3)、印刷中。

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Hideo Nagashima, “Element Strategy Initiative in Homogeneous Catalysis; A Brief Overview from Catalysis of Iron”, JST-NTU Joint Seminar on Sustainable Synthesis and Catalysis, Nanyang Technological University (Singapore), 口頭発表 (国際学会, 招待講演), 2016 年 8 月 3 日.

2. Hideo Nagashima, “Element Strategy Initiative in Homogeneous Catalysis; A Brief Overview from Catalysis of Iron”, 1st BASE METAL CATALYSIS SYMPOSIUM, Princeton University (USA), 口頭発表 (国際学会, 招待講演), 2016 年 9 月 2 日.

3. So-Ichiro Nakanishi, Atsushi Tahara, Mitsunobu Kawamura, Yusuke Sunada, Hideo Nagashima, “Atom Transfer Radical Polymerization by Solvent-stabilized (Me₃TACN)FeX₂: A Practical Access to Reusable Iron(II) Catalysts”, 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学 (東京), ポスター発表, 2016 年 9 月 7 日.

4. So-Ichiro Nakanishi, Mitsunobu Kawamura, Yusuke Sunada, Atsushi Tahara, Hideo Nagashima, “Atom Transfer Radical Polymerization by Solvent-stabilized (Me₃TACN)FeX₂”, 2nd BASE METAL CATALYSIS SYMPOSIUM, 九州大学 (福岡), ポスター発表 (国際学会), 2018 年 1 月 24 日.

5. Atsushi Tahara, Yuto Ii, Mitsunobu Kawamura, Yusuke Sunada, Hideo Nagashima, “Reverse Atom Transfer Radical Polymerization of St and MMA Catalyzed by Me₃TACNFeX₃ (X = Cl, Br)”, 第 65 回有機金属化学討論会, 同志社大学 (京都), ポスター発表, 2018 年 9 月 19 日.

6. Atsushi Tahara, Yuto Ii, Mitsunobu Kawamura, Yusuke Sunada, Hideo Nagashima, “Reverse Atom Transfer Radical Polymerization of St and MMA Catalyzed by Me₃TACNFeX₃ (X = Cl, Br)”, IRCCS The 2nd International Symposium -New Future by Chemical Synthesis and Energy Materials-, 京都大学 (京都), ポスター発表 (国際学会), 2019 年 1 月 25 日.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
研究室 HP：<http://nagashima-lab.cm.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田原 淳士

ローマ字氏名：Atsushi Tahara

所属研究機関名：九州大学

部局名：先導物質化学研究所

職名：助教

研究者番号（8桁）：50713145

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※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。