

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19550108

研究課題名（和文）

高官能基選択的な有機還元剤の開発とそれを用いる還元的分子変換反応の開発

研究課題名（英文）Development and Application of Highly Chemoselective Organic Reductants

研究代表者

黒星 学 (KUROBOSHI MANABU)

岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授

研究者番号：30242316

研究成果の概要（和文）：種々のビオロゲン誘導体 (1,1'-ジ置換 4,4'-ビピリジニウム, V^{2+}) を合成し、これらの酸化還元挙動について精査し、 V^{2+} が二段階の可逆的な一電子還元 ($V^{2+} \rightarrow V^+$, $V^+ \rightarrow V^0$) を受けること、 V^0 が亜鉛に匹敵する還元力を持つことを明らかにした。ビオロゲンを電解還元して生じる V^0 を有機還元剤とする、パラジウム触媒によるハロゲン化アリーの還元的カップリング反応 ($2 \text{Ar-X} \rightarrow \text{Ar-Ar}$) を開発した。ビオロゲンの N 上の置換基を適宜選択して、有機溶媒、イオン性液体、水などさまざまな媒体中で機能する有機還元剤を開発した。さらに、N-置換ピリジニウム塩を電解還元して生じる有機還元剤が同様の反応を進行させることを見つけた。

研究成果の概要（英文）：Several viologen derivatives (1,1'-disubstituted 4,4'-bipyridinium, V^{2+}) were synthesized, and their electrochemical behavior was studied to reveal that 1) two one-electron reduction processes occurred on V^{2+} to give V^+ and V^0 , stepwise, and 2) V^0 s worked as organic reductants compatible to zinc. V^0 were generated by electroreduction of V^{2+} , and promoted Pd-catalyzed reductive coupling of aryl halides to give the corresponding biaryls. By proper choice of substituents on N of V^{2+} , V^0 could be used in several media such as usual organic solvents, ionic liquids, and water. Moreover, electroreduction of N-substituted pyridinium derivatives also gave organic reductants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,100,000	4,810,000

研究分野：有機合成，有機電解合成

科研費の分科・細目：

キーワード：ビオロゲン，有機還元剤，電解還元，ハロゲン化アリーール，還元的カップリング，ビアリーール，イオン液体，水

1. 研究開始当初の背景

還元的な有機分子変換反応は有機化学の

中心を占め、官能基変換反応や炭素-炭素結合形成反応などに用いられている。この還元反応を遂行するために、金属反応剤 (Zn, Mg, etc) ・低原子価金属塩 (SmI₂ etc) や、水素化金属反応剤 (NaBH₄, LiAlH₄ etc) など、さまざまな反応剤が開発されてきた。しかし、これらは、ある程度官能基選択性は認められるものの、還元力を自在に制御できるとは言いがたく、多数の官能基を有する複雑な化合物の分子変換に用いるのは困難である。

このような問題を解決する一つの方法として、高い還元力を有する有機化合物、すなわち有機還元剤の開発が期待されている。有機還元剤は (1) 分子修飾によりその還元力を微調整出来る、(2) 有機溶媒に可溶で、金属などの不均一系還元剤を用いた時に見られる誘導期がない、(3) ルイス酸が発生せず金属還元剤を用いたときとは異なる反応性を示すなどの特長をもつ。しかし、還元力の高い有機還元剤は空気中で徐々に酸化され変質してしまう。

2. 研究の目的

報告者は、有機還元剤の有するこれらの欠点は、安定に可逆的な酸化/還元挙動を示す一対の化合物 (R_{red}/R_{ox}) を取り上げ、空気中で安定に取り扱うことが出来る酸化体 (プレ還元体) R_{ox} を設計・合成し、それを反応系中で還元することによってきわめて還元力の高い有機還元剤 R_{red} を作り出すことによって解決されると考えた。R_{ox} から R_{red} を調製するには、電解還元が適している。

報告者はこのような R_{ox} として、ビオロゲン誘導体 (V²⁺) に着目した。ビオロゲン誘導体は合成が容易であり、また空気中で安定である。古くから亜鉛などの金属還元剤/補酵素と組み合わせて用いられてきた。しかし、その溶解性からほとんど水中で用いられており、利用できる反応・基質に制限があった。さら

に、R¹ としてはメチル基などアルキル基が導入されているが、この部位への官能基導入によりビオロゲンの酸化還元電位や各種溶媒への溶解性を調節することが可能である。

そこで、ビオロゲンに種々の官能基を導入し、その酸化還元挙動-還元力を制御するとともに、ビオロゲンの各種反応媒体への溶解性を制御することにより、ビオロゲンを「有機還元剤前駆体」として効率よく利用し、さらに繰り返し利用して廃棄物を発生しない反応系の開発を行なうことを、研究の目的とした。

3. 研究の方法

報告者は、本科学研究費補助金で研究が補助されている期間に、以下の点を明らかにすべく研究を行なった。

(1) ビオロゲン誘導体の還元力を微調整するための指針を得るべく、ビオロゲン誘導体をシステムティックに合成し、その物性・電気化学的特性 (特に酸化還元電位) を明らかにする。ビオロゲンとは異なる母体を持つ化合物 (ピリジニウム塩など) についても検討した。

(2) 遷移金属触媒と還元型ビオロゲン誘導体 (V⁰) を組み合わせて用いる炭素-炭素結合形成反応を開発するために、パラジウム触媒を用いる芳香族ハロゲン化物の還元カップリング反応の条件検討を行なった。

(3) ビオロゲン誘導体の再生・再利用を検討し、廃棄物を排出しない「クローズドシステム」を構築するべく、水やイオン液体を溶媒として用いる反応系を開発した。

4. 研究成果

(1) ビオロゲン誘導体の合成

4,4'-ピピリミジルに種々のハロゲン化アルキルを作用させることにより、4,4'-ジアルキ

ルビピリジニウム塩を合成した。さらに、リチウムビス(トリフルオロメタンスルホニルイミド)などの塩で陰イオンを容易に交換することができた。

4,4'-ジ置換ビピリミジル化合物およびその還元体の各種溶媒への溶解性は主として N 上の置換基と対アニオンによって容易に制御できることを見つけた。すなわち、N 上にメチル基のような短いアルキル基を有し、対アニオンとしてハロゲン化物イオンを有するビオロゲン誘導体の場合は、ビピリミジル体 (MeV^{2+}) は水に溶けるがその還元体 (MeV^0) は有機溶媒にしか溶けないため、アセトニトリル/水のような 2 液混合系でしか用いることができなかったが、N 上に長鎖アルキル基であるオクチル基 ($\text{C}_8\text{V}^{2+}/\text{C}_8\text{V}^0$) を有し、対アニオンとしてビス(トリフルオロメタンスルホニルイミド)を有する場合はジカチオン (C_8V^{2+})・中性 (C_8V^0) いずれも THF などの通常の有機溶媒に溶解した。一方、ビピリミジルにポリエチレンオキシド (PEG) 基を導入し、対アニオンとしてトシル基を有する場合は、水やイオン液体などの高極性溶媒中で利用できることを見つけた。本研究では有機溶媒・水・イオン性液体など、さまざまな極性を持つ媒体に溶解して機能する有機還元剤の開発が鍵になるので、この問題が比較的容易に解決できたことは本研究の遂行に当たって重要であった。

(2) ビオロゲン誘導体の酸化還元挙動

(1) で合成した各種ビオロゲン誘導体の酸化還元挙動をサイクリックボルタンメトリーで測定した。その結果、ビオロゲンの N 上の置換基によらず、約 -0.45 , -0.90 V (vs. Ag/AgCl) に二対の可逆な酸化還元波が出現した。これらはそれぞれ V^{2+}/V^+ , V^+/V^0 の酸化還元過程に相当する。特に、二波目 (V^+/V^0) の酸化還元電位は亜鉛の酸化還元電位に匹敵

することから、ビオロゲンの還元体 V^0 は亜鉛の代替品と考えられる。ビオロゲンの酸化還元電位が N 上の置換基にそれほど依存しなかったことから、N 上の置換基はビオロゲン誘導体の溶解性を支配し、酸化還元挙動にはそれほど大きな影響を与えないということがわかった。

(3) ビオロゲン/パラジウム触媒を用いるハロゲン化アリーの還元的カップリング反応の開発

[有機溶媒の中で機能するビオロゲン]

還元型のビオロゲン V^0 は空気中で不安定であるが、アルゴンや窒素などの不活性ガス下では比較的安定に存在し、有機合成における還元剤として機能する。これを利用して、パラジウム触媒存在下におけるハロゲン化アリー (Ar-X) の還元的カップリング反応によるビアリー (Ar-Ar) の合成を検討した。一般にハロゲン化アリーはパラジウムなどの遷移金属反応剤と反応してアリー金属反応種 (Ar-M) を形成する。これを還元剤で還元して金属を低原子価状態 (還元状態) にすることによりもう一分子のハロゲン化アリーと反応して Ar-M-Ar となり、この還元的脱離反応によってビアリー Ar-Ar が生成する。この反応を「還元的カップリング反応」と呼ぶ。還元型のビオロゲン V^0 はこの Ar-M の還元を効率よく行うことができる。

研究の当初は Ar-M を還元して生じる低原子価金属反応種が水によって簡単に加水分解されて Ar-H を与えるであろうと危惧したので、有機溶媒中 (非水条件下) で使用できるビオロゲンを開発すべく、窒素上にオクチル基のような長鎖アルキル基を持ち、対アニオンとして柔らかいアニオンであるビス(トリフルオロスルホニイミド) (NTf_2^-) を有するビオロゲン誘導体 $[\text{C}_8\text{V}^{2+}][\text{NTf}_2^-]_2$ を調製した。これはテトラヒドロフラン (THF)、ジメチル

ホルムアミド (DMF), 1,2-ジメトキシエタン (DME), アセトニトリル, 酢酸エチル, 塩化メチレン, メタノール, エタノールなど多くの有機溶媒に溶解した。[対アニオンとしてハロゲン化物イオンを有するビオロゲンは有機溶媒にほとんど溶けなかったことから, 対アニオンの選択も極めて重要である]。一方, ベンゼン, トルエン, ジエチルエーテルなどの比較的極性の低い溶媒には溶けなかった。 C_8V^{2+} の溶液を電解還元すると, 相当する還元体 C_8V^0 の溶液が生成した。これも上述の有機溶媒に可溶であり, また有機還元剤として機能した。すなわち, Pd 触媒存在下, Ar-X の還元的二量化が進行し, Ar-H をほとんど与えることなく, 目的とする Ar-Ar が高収率で得られた。

[イオン液体の中で機能するビオロゲン]

ビオロゲンのサイクリックボルタンメトリーで可逆な酸化還元波が現れたことから, 還元型のビオロゲン V^0 は反応終了後再びビオロゲン V^{2+} を与えると期待できる。ビオロゲン V^{2+} はイオン性化合物なので, 極性の極めて高い反応溶媒を用いることによって, 反応後の抽出操作ののちでもビオロゲン V^{2+} が反応溶媒中に溶けた状態で回収できる。これを再び還元して還元型のビオロゲン V^0 を作り出すことができれば, 何度でも繰り返し利用することができる「反応溶媒 + 反応剤」システムを作り出すことができる。

こうしたシステムを構築するために, イミダゾリウム系のイオン液体を溶媒に用いてビオロゲン V^{2+} の還元, Pd 触媒を用いるハロゲン化アリール Ar-X の還元的カップリングを検討し, さらに「イオン液体 + ビオロゲン V^{2+} 」の回収再利用を検討した。その結果, ビオロゲン C_1V^{2+} , C_8V^{2+} はイオン液体中でも還元できて還元型のビオロゲン C_1V^0 , C_8V^0 を与え, その V^0 が有機還元剤として機能し,

さらに回収再利用が可能であり繰り返し利用のシステムを構築できた。

[水の中で機能するビオロゲン]

近年, グリーンケミストリーなど, 環境に配慮した有機合成法の開発が希求されている。その観点から, 水を反応媒体に用いる有機合成が盛んに検討されている。水は安価・安全・環境負荷が小さいという点では有用な溶媒であるが, 有機合成の観点からは基質・反応剤が水に溶解せずに相分離してしまう欠点がある。さらに, 水それ自体は環境負荷が小さいが, 一旦有機合成に溶媒として利用した水は有機化合物で汚染されており, 水が難燃性であることが逆に働き, 環境負荷が高くなってしまふ。従って, 「有機合成の生成物を有機合成で溶媒として用いた [水 + 反応剤] から簡単に分離し, 後者を回収・再利用することができるシステム」の構築こそが必要不可欠である。

そのシステムの構築の第一歩として, 水の中で利用できるビオロゲンの設計を行った。これまでに開発した C_8V^{2+} , C_1V^{2+} は水に溶解しないので水の中で用いることができなかった。ところが, ビオロゲンの N 上にポリエチレンオキシ基 (PEG) を導入するだけで, こうした問題が一挙に解決できることがわかった。PEG を導入したビオロゲンはこれまでのビオロゲンの調製法 (ビピリジルのアルキル化) を応用することによって簡単に合成できた。これを用いてパラジウム触媒存在下におけるハロゲン化アリール (Ar-X) の還元的カップリング反応を検討したが, 当初危惧した Ar-H の副生は PEG 基の鎖長を適切に設定することによってほとんど阻止することができるを見つけた。これは, ビオロゲン—有機還元剤—に両親媒性である PEG 基を導入することにより, 水中で反応点のすぐ近傍に微小な「両親媒場」が形成され, 有機化

合物である基質を反応場内にとりこむとともに、水を反応場の外側に集める効果があり、両者がミクロ的に分離できたためと考えている。現在、動的光散乱法などを利用する水溶液の微細構造の解明を続けている。

(4) まとめ

以上の検討により得られた成果については、下記に示す学術論文発表、学会発表という形で公表した。水中でのビオロゲンの利用、新しい有機還元剤の開発については、現在学術論文を執筆中であり、近日中に報告したい。

現時点で未だ解決されていない問題の一つは、触媒量のビオロゲン誘導体を系中で電解還元して有機還元剤を「繰り返し」利用する方法の開発である。これは、一つには還元型のビオロゲン V^0 , V^+ がサイクリックボルタンメトリーでは安定に見えるが実はマクロ反応の条件下ではそれほど安定ではなく、徐々に分解が起こってしまっていることが原因である。これを防ぐべく、ピリジニウム塩を基盤とした新しい形の有機還元剤の開発に取り組んでおり、その研究の成果の一部を今年度の日本化学会年会で報告した。今後もこの方針に従って研究を継続していきたいと考えている。

最後にあたり、本研究を遂行した多くの岡山大学大学院自然科学研究科物質生命化学専攻 分子変換化学研究室の大学院生諸君の努力に感謝するとともに、本研究の遂行にあたり常に助言・指導をいただいた岡山大学名誉教授 田中秀雄先生、岡山大学教授 後藤邦彰先生に、深く感謝いたします。

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) Tanaka, H.; Kuroboshi, M.; Mitsudo, K. Design of redox-mediatory systems for electro-organic synthesis, *Electrochemistry*, 査読

有, **2009**, 77, 1002-1009.

(2) Tanaka, H.; Kuroboshi, M. Development of aqueous media for electroorganic synthesis, *Kagaku to Kogyo*, 査読有, **2009**, 83, 206-214.

(3) Kuroboshi, M.; Kobayashi, R.; Nakagawa, T.; Tanaka, H. Electroreductive generation of recyclable organic reductant from N,N'-dioctyl-4,4'-bipyridinium and Pd-catalyzed reductive coupling of aryl halides, *Synlett*, 査読有, **2009**, 85-88.

(4) Kuroboshi, M.; Kuwano, A.; Tanaka, H., Recyclable Electron Transfer System: Electroreduction of Viologen in Ionic Liquids and Pd-catalyzed Reductive Coupling of Aryl Halides, *Electrochemistry*, 査読有, **2008**, 76, 862-864.

[学会発表] (計 12 件)

(1) 田邊 豪・山本貴嗣・黒星 学・田中秀雄 水中で機能する有機還元剤：両親媒性ビオロゲンの電解還元と炭素-炭素結合形成への展開 日本化学会第 90 春季年会 2G1-10 (2010).

(2) 鈴木亮祐・黒星 学・田中秀雄 4-置換 4 級ピリジニウム塩の電気化学的挙動と有機還元剤としての応用 日本化学会第 90 春季年会 2G1-11 (2010).

(3) 黒星 学・竹谷健太郎・鈴木亮祐・田中秀雄 ビオロゲンの電解還元による有機還元剤の発生と反応。アリアル/アリアルカップリングへの展開 日本化学会第 89 春季年会 1F4-51 (2009).

(4) 黒星 学・鈴木亮祐・田中秀雄 4-置換ピリジニウム塩の電気化学的挙動と有機還元剤への応用 電気化学会第 76 回大会 3H04 (2009).

(5) 黒星 学・山本貴嗣・青木隆之・田中秀雄 ビオロゲン誘導体の水中での電解還元による有機還元剤の調製と反応 電気化学

会第 76 回大会 3H05 (2009).

(6) 山本貴嗣・黒星 学・田中秀雄 水中での電解還元による有機還元剤の調製と炭素-炭素結合形成への応用 2009 年電気化学秋季大会 1K05 (2009).

(7) 黒星 学・小林良人・桑野晶子・中川貴之・青木隆之・山本貴嗣・鈴木亮祐・田中秀雄 電解還元を利用する再利用可能な有機還元剤の調製とその利用 第 33 回有機電子移動化学討論会 O-17 (2009).

(8) 青木隆之・山本貴嗣・黒星 学・田中秀雄 還元型ビオロゲンを電子プールとする芳香族ハロゲン化物の水中二量化反応 日本化学会第 88 春季年会 3J4-40 (2008).

(9) 桑野晶子・鈴木亮祐・黒星 学・田中秀雄 ビオロゲンを基本骨格とする有機還元剤の循環系の開発 日本化学会第 88 春季年会 3J4-41 (2008).

(10) Kuroboshi, M.; Aoki, T.; Yamamoto, T.; Tanaka, H. Pd/Viologen-Promoted Reductive Coupling of Aryl Halides in Aqueous Solution, 213th ECS Meeting (Phoenix, Arizona), Abstr. No. 535 (2008).

(11) 山本貴嗣・青木隆之・黒星 学・田中秀雄 水中で機能する有機還元剤の調製と芳香族ハロゲン化物の還元的カップリング反応 第 32 回有機電子移動化学討論会 P11

(2008).

(12) Kuroboshi, M.; Kuwano, A.; Tanaka, H. Recyclable Electron Transfer System: Viologen/Pd-Promoted Reductive Coupling of Aryl Halides in Ionic Liquid, 214th ECS Meeting (Honolulu, Hawaii), Abstr. No. 1512 (2008).

[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]

特記事項なし。

ホームページ等

<http://achem.okayama-u.ac.jp/eoc/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒星 学 (KUROBOSHI MANABU)

岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授
研究者番号：30242316

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし