

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：10101
 研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2012～2014
 課題番号：24350043
 研究課題名(和文) 遷移金属錯体による炭素-炭素結合の切断を基軸とする分子変換反応の開発と応用

 研究課題名(英文) Development and Applications of Molecular Transformation by Carbon-Carbon Bond Cleavage on Transition Metals

 研究代表者
 高橋 保 (Takahashi, Tamotsu)

 北海道大学・触媒化学研究センター・教授

 研究者番号：30163273

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、環境に配慮するなどの観点から提唱されている高効率な化学プロセスの開発は大きな注目を集めている。本研究室では炭素骨格の高効率構築法の開発を目指し、炭素-炭素結合切断反応と炭素-炭素結合生成反応を組みあわせることについて研究を行なっている。
 本研究では、これまでに無い全く新しいチタン上でシクロペンタジエン(Cp)のような一般的に反応性の低い配位子を活性化し、特異な炭素-炭素結合切断反応を発見した。さらに、この反応性を利用し、Cp配位子を新たな炭素骨格構築のための炭素ユニットとして提供することに加え、炭素-炭素結合切断と生成により、様々な効率的な分子変換反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Creating environmentally-friendly chemical processes is nowadays a much attractive issue of 'Sustainable Chemistry'. Our Laboratory conducts basic research of developing high efficient construction processes for various carbon skeletons. This includes developing novel synthetic methodologies based on a combination of carbon-carbon bond cleavage and formation reactions.
 In this research, we found novel carbon-carbon bond cleavage reactions of Cp ligand on titanium. Furthermore, by use Cp ligand as building blocks, via a combination of carbon-carbon bond cleavage and formation reactions, a variety of molecular transformations were realized successfully.

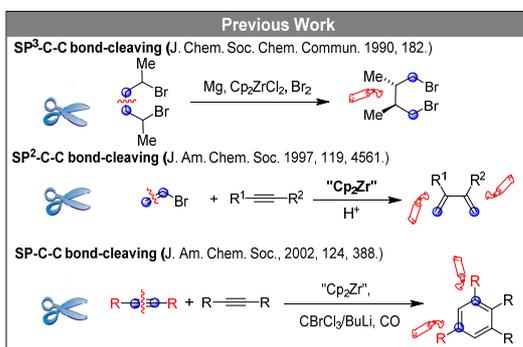
研究分野：合成化学/有機化学反応/炭素多環化合物/有機金属化合物/機能材料/デバイス

 キーワード：チタン錯体 反応機構 カルベン 炭素 炭素結合切断 炭素 炭素結合生成 アゾベンゼン インデ
 ン誘導体 トリメチルホスフィン

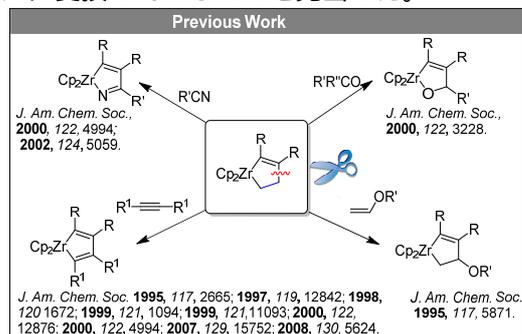
1. 研究開始当初の背景

炭素骨格中心である有機化合物は炭素原子が共有結合で結びついた骨格を持っている。有機合成化学において炭素骨格をどうやって構築するかが大きなターゲットとなっている。炭素-炭素結合生成反応は炭素骨格構築法として基本的かつ重要な反応である。これまで、数多くのグループが様々な合成方法の開発を行なってきており、現在も開発しています。近年、環境に配慮するなどの観点から提唱されている高効率な化学プロセスの開発は大きな注目を集めている。本研究室では炭素骨格の高効率構築法を開発を目指し、炭素-炭素結合切断反応と炭素-炭素結合生成反応を組みあわせることについて研究を行なっている。

しかし、炭素-炭素結合切断反応は非常にチャレンジングな反応である。本研究室ではかなり早い時期に炭素-炭素結合切断反応をチャレンジングなターゲットとして研究を行なってきた。チタン、ジルコニウムなどの前周期遷移金属上での様々な新規の有機合成反応を見出している。



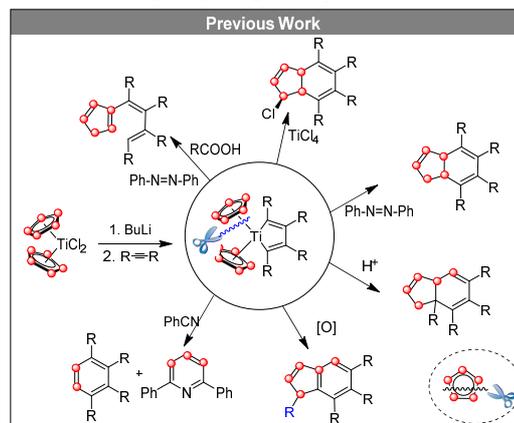
Scheme に示すような上の反応では、ヘキササン骨格がジメチルブタンになって、SP³炭素-炭素結合切断反応を見出した。二番目の反応は、炭素-炭素二重結合切断され、エチレンの二つ炭素を分離して、それぞれアセチレンの二つ炭素に結合させることができた。また、炭素-炭素三重結合切断され、ベンゼンに変換していることを見出した。



ジルコナシクロペンテン錯体上で、炭素-炭素結合切断反応が起こることで、有機基部分が変化して、様々なジルコナシクロになったことを見出した。

最近、我々はチタノセン錯体を用いた炭素骨格構築反応研究を行なっている。そこで、シクロペンタジエン (Cp) のような一般的に

反応性低い配位子を活性化し、炭素-炭素結合生成反応及び炭素-炭素結合切断反応が起こることが明らかになった。



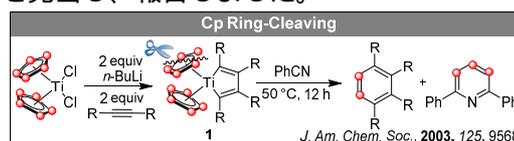
ここで、我々が開発した新規有機合成反応は、炭素-炭素結合の切断だけではなく、炭素-炭素結合の切断を使って、新しい炭素-炭素結合生成反応へと応用したことである。チタン、ジルコニウムなどの前周期遷移金属錯体による炭素-炭素結合生成及び切断反応を反応条件により制御し、様々な誘導体の効率的な合成法の開発に成功した。この炭素-炭素結合切断反応と炭素-炭素結合生成反応を組み合わせることは、炭素骨格を自在に組み替えるという合成手法の創成が有機合成の観点から見ても価値の高いものである。

2. 研究の目的

本研究ではチタンなどの前周期遷移金属上で炭素-炭素結合生成及び切断反応を開発し、その反応機構を明らかにするとともに、新規炭素骨格の構築反応の発見及び新しい反応の有機合成への応用を開発する。

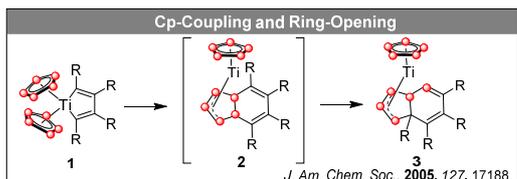
我々は、これまでに無い全く新しいチタンを用いた反応を見出して報告してきた。チタノシクロペンタジエン錯体 **1** は、5つの炭素が環状になっている配位子が Cp 環 (シクロペンタジエニル) と呼ばれている。その原料となる、チタノセンジクロリドは、市販されている。このチタノセンジクロリドに2当量のブチルリチウムを加え、2当量のアセチレンを反応させると、チタンを含む5員環のシクロペンタジエン錯体 **1** が生成した。

我々はシクロペンタジエニル配位子を ¹³C でラベルする方法を開発した。錯体 **1** の Cp 基の5つの炭素を ¹³C でラベルし、2当量のベンズニトリルと反応させたところ、5つの炭素が2つの炭素部分と3つの炭素部分に切断され、2つの炭素部分がベンゼンに、3つの炭素部分がピリジンに変換されることを見出し、報告しました。



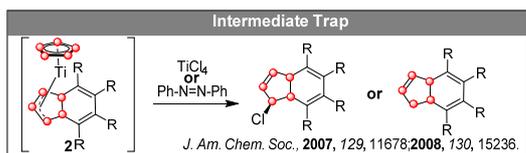
この反応を NMR で追跡していると中間体の存在が見えた。ベンゼンのシグナルが出て

来る前に、新しい Cp 配位子のシグナルが現れていた。この途中で生成してきている中間体を詳しく調べたところ、下図に示したように、錯体 **1** がそのまま加熱して生成するジヒドロインデン錯体であることが明らかになった。¹³C でラベルしている錯体 **1** を用いた場合、驚くことに、錯体 **1** の環状の五つの炭素が切断され、錯体 **3** の鎖状の五つの炭素に変化したことが分かりました。

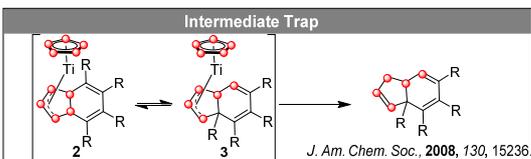


錯体 **1** と錯体 **3** は炭素骨格が大きく異なっている。そこで、上図に示すような中間体 **2** を経た後、生成物 **3** が得られたと考えました。

我々は 5 つの炭素が環状のままジエン部分とカップリングしている中間体 **2** を取り出すことに成功した。チタナシクロペンタジエンを加熱して、五つの Cp 炭素が、環状のままジエン部分とカップリングすると、錯体 **2** が生成します。錯体 **2** は単離していません。TiCl₄ を入れてクロロ化生成物ができることや、アゾベンゼンと反応させ、インデン誘導体が生成することで、錯体 **2** の生成が確認されている。



錯体 **2** はさらに、環状の 5 つの炭素が切断されて、鎖状の 5 つの炭素に変換され、錯体 **3** が得られた。錯体 **3** を酸で処理して、ジヒドロインデン誘導体が生成することで、錯体 **3** が確認された。



以上のように、チタノセン錯体を用いた炭素-炭素結合生成反応及び切断反応は新規性が高い上に、有機合成の観点から見ても価値の高いものである。本研究ではチタンなどの前周期遷移金属上で炭素-炭素結合生成及び切断反応を開発し、その反応機構を明らかにするとともに、新規炭素骨格の構築反応の発見及び新しい反応の有機合成への応用を開発することを目標として本研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 反応機構の検証するために反応中間体の誘導化による構造の推測。

(2) チタン錯体による炭素-炭素結合生成

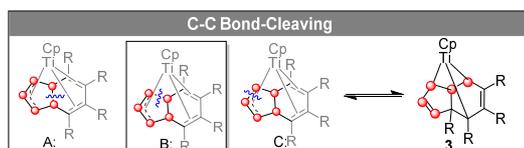
及び切断反応を反応条件により制御し、効率的な合成法の開発。

(3) チタン錯体による炭素-炭素結合生成及び切断反応を添加剤により制御し効率的な合成法の開発。

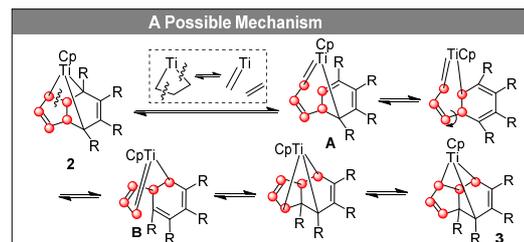
4. 研究成果

(1) これまで提案している反応機構の検証：カルベン中間体の存在している証拠

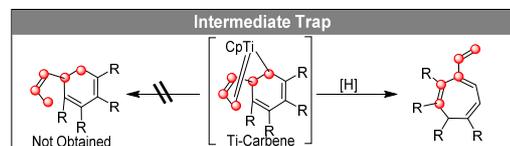
我々は中間体 **2** と **3** は、平衡関係にあると見出し、報告した。五つの炭素は、環状から鎖状に変わるのに、環状の一つ所を切らないといけません。中間体 **2** から **3** まで、切断される炭素-炭素結合の位置には A-C 三つの可能性があります。この位置を調べるため我々はメチル基を Cp 配位子に導入し、炭素-炭素結合は B の位置で切断されることが分かりました。



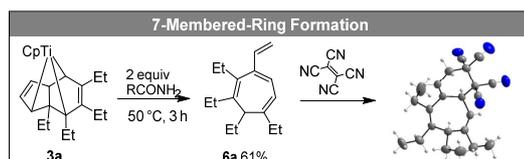
この位置での切断はチタナシクロプタンのメタセシスの機構が考えた。その 4 員環が開裂し、チタンのカルベンとオレフィン部分をもつ中間体 A が生成した。チタンの 1, 5-転位後、A は B に変換した。B のチタンカルベンと炭素-炭素二重結合とで、逆メタセシスが進行し、錯体 **3** が生成すると考えた。



そのカルベン中間体は反応機構を理解するための鍵となるものである。本研究では、そのカルベン中間体が存在していることを証明する際に、新たな有機反応を発見した。

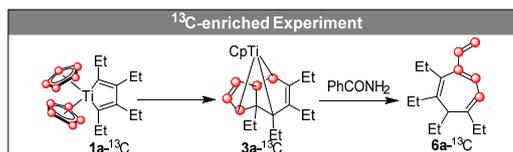


錯体 **1** から調製したジヒドロインデンチタン錯体 **3** に対し 1 当量のアミドを加え、50 °C で 12 時間攪拌したところ、対応するピニルシクロヘプタトリエン誘導体が良好な収率で得られた。

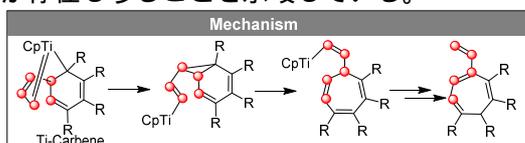


シクロヘプタトリエン骨格は、化合物 **6a** をTCNEと反応させて付加物とし、その結晶をX線で構造解析することで確認した。

そこで¹³Cラベル化実験を行った。錯体 **3** とアミドを作用させると、下図に示すような生成物の鎖状の五つ炭素部分が¹³Cでラベル化しているのが分った。

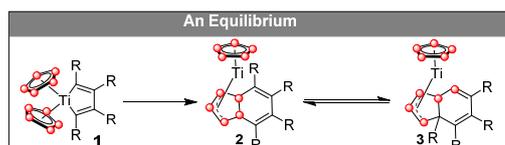


この特異な炭素-炭素結合切断反応は、アミドはカルベン錯体捕捉剤として働くことが考えられる。カルベン中間体とアミドの反応より、ノルカラジエンチタン錯体が生成し、ノルカラジエン骨格がシクロヘプタトリエンへ異性化する機構によって進行していると推測される。このような、カルベン錯体が存在しうることを示唆している。

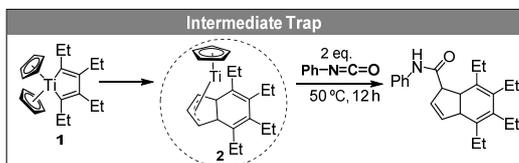


(2) チタンなどの前周期遷移金属上で炭素-炭素結合生成及び切断反応の有機合成への応用

前述により、ジヒドロインデン誘導体 **2** が生成した後、Cp環由来の5員環の炭素-炭素結合分子内で切断反応が進行し、ジヒドロインデン中間体 **3** が生成する。



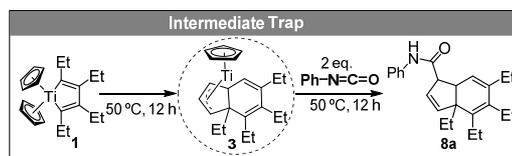
ジヒドロインデン錯体 **2** と **3** は、アリルチタン構造を持つ。求電子剤と反応し対応する付加物を与えることが知られている。この錯体は、求電子剤であるフェニルイソシアネート付加しジヒドロインデン誘導体を与えることが分かっている。



チタノセンジクロリドに2当量のブチルリチウムを加え、2当量のアセチレンを反応させると、チタンを含む5員環のシクロペンタジエンが生成する。チタナシクロペンタジエン錯体と求電子剤であるフェニルイソシアネートを反応させると、イソシアネートが付加したジヒドロインデン誘導体を得ることが分かった。本反応では、シクロペンタジエンのような一般的に反応性の低い配位子を活性化し、チタナサイクルのジエン部位

とのカップリングが進行することで四置換ジヒドロインデン錯体を生成している。

同様に、チタナシクロペンタジエン錯体を 50 °C で 12 時間加熱した後、フェニルイソシアネート試薬を加えた場合にも、イソシアネートが付加したジヒドロインデン誘導体を生成した。しかし、前述した反応で得られるジヒドロインデン誘導体にはジエン部位に4つの置換基が存在するが、本反応条件で得られるジヒドロインデン誘導体にはジエン部位に3つの置換基を有し、残りの1つの置換基は橋頭位に移動することを見出した。種々検討の結果、本反応系ではチタナシクロペンタジエンの Cp 環が一旦開裂し、組み変わることで、前述の反応と異なる生成物を与えたと考えている。



以上のように、チタン錯体による炭素-炭素結合生成及び切断反応を反応条件により制御し、二種類の異なるジヒドロインデンチタン誘導体の効率的な合成法の開発に成功した。

(3) チタン上で進行する炭素-炭素結合切断反応を中心とした新規反応の開発

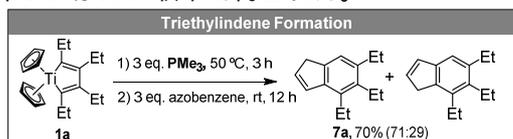
有機合成は炭素骨格の高効率構築法の開発において、炭素-炭素結合切断反応と炭素-炭素結合生成反応を組みあわせることで、炭素骨格を自在に組み替えるという合成手法の創成が有機合成の観点から見ても価値の高いものである。

当研究室では、チタナシクロペンタジエン **1** に対し種々の反応剤や添加剤を加えると、錯体上の Cp 配位子とプタジエン部位のカップリング反応が進行したのち、様々な炭素-炭素結合切断反応が起こることを見出している。この反応は、炭素-炭素結合切断反応と炭素-炭素結合生成反応を効率的に用いた合成例であるといえる。Cp配位子を新たな炭素骨格構築のための炭素ユニットとして提供することに加え、炭素-炭素結合切断と生成により、炭素骨格を組み替えることができる。そしてこの合成手法においてチタノセン錯体は非常に重要な役割を担っている。

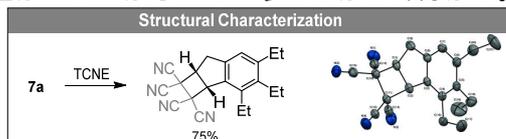
チタナシクロペンタジエン **1** に対し、反応剤としてアゾベンゼンを用いると四置換インデン誘導体を得られることを報告している。本研究ではチタノセン錯体の多様な反応性を明らかにすべく、添加剤の検討を行った。その結果、アゾベンゼンに加え添加剤としてトリメチルホスフィンを加えると、新たな誘導体を得られることを見出した。

THF 中に調製した錯体 **1a** に対し3当量のトリメチルホスフィンを加え、50 °C で3時間撹拌を行った。次に室温で3当量のアゾベンゼンを加え、12時間撹拌を行った。これ

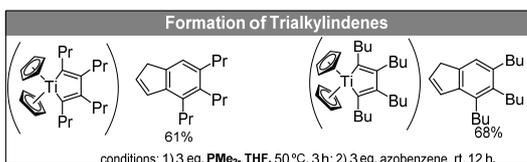
を酸で処理したところ、三置換インデン誘導体 **7a** が70%収率で得られた。



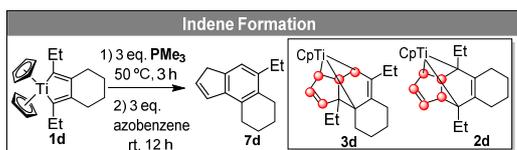
この三置換インデン誘導体の構造をX-線結晶構造解析により同定するため、TCNEによる誘導化を行うこととした。その結果、TCNE付加体の単結晶をX-線で構造解析した結果をFigureに示す。これにより、生成物には置換基が三つしかないということがよく分かる。



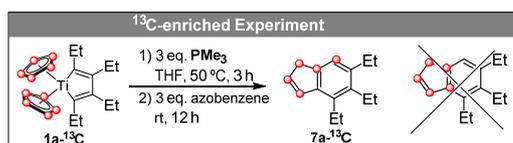
様々なチタナシクロペンタジエンを用いて反応を行った。その結果、プロピル基を導入したチタナシクロペンタジエンを用いた反応では、三つのプロピル基が付いているインデン誘導体が61%での収率で得られた。また、置換基としてブチル基を導入したチタナシクロペンタジエンを用いた際は、対応する三置換インデン誘導体が68%での収率で得られた。



一方、下図に示すような二環式錯体 **1d** を用いて本反応を行ったところ、曲線状三環式誘導体 **7d** が得られた。ここで、曲線状三環式誘導体 **7d** が錯体 **3d** から生成したと考えている。

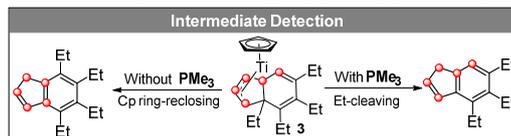


生成物におけるCp配位子由来の炭素原子の位置を確認するために、Cp配位子を¹³Cでラベル化したチタナシクロペンタジエン **1a-¹³C** を用いて本反応を行った。すると環状のCp配位子由来の炭素原子が開裂し直鎖状に並んだインデン誘導体得られた。この結果から、反応完結までに2種類の結合切断(置換基の脱離とCp配位子の開裂)が起こることが明らかになった。

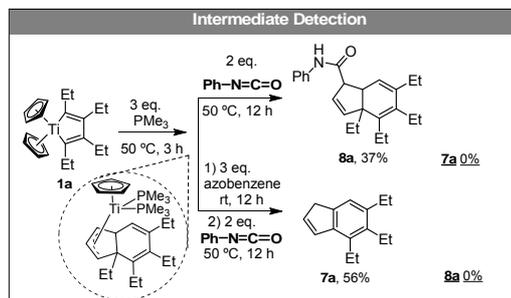


生成物にはCp配位子由来の炭素原子が開裂し直鎖状に並んでいることから、中間体としてジヒドロインデニル錯体 **3** が存在す

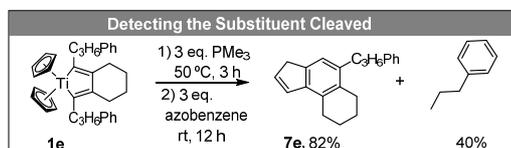
ることが示される。そこでこの錯体 **3** を調整し、この錯体を出発物として本反応を行うこととした。その結果、三置換インデン誘導体が高い収率で得られた。また、アゾベンゼンを入れると、インデン誘導体得られた。



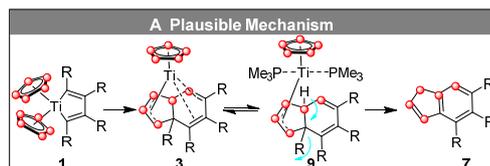
次に、反応中間体の誘導化による構造の推測を試みた。下図に示したようにチタナシクロペンタジエンとトリメチルホスフィンとを反応させた段階、及びアゾベンゼンを反応させた段階でフェニルイソシアネートを加えて中間体の誘導化を試みた。トリメチルホスフィンを反応させた段階でフェニルイソシアネートを加えた場合には、同じくジヒドロインデニル誘導体 **8** が生成した。一方、アゾベンゼンを反応させた段階でフェニルイソシアネートを加えた場合には、置換インデン誘導体 **7** が得られ、ジヒドロインデニル誘導体 **8** 全く得られなかった。これは、トリメチルホスフィンを反応させた段階では、まだ置換基の脱離が起こっておらず、アゾベンゼンを加えることによって置換基の脱離が引き起こされたという意味をしている。



最後に、脱離した置換基の様子を明らかにするために、大きな置換基を持つチタナシクロペンタジエン **1e** 合成した。この錯体を用いて本反応を行ったところ、インデン誘導体 **7e** が82%の収率で得られたのに加え、プロピルベンゼンを40%の収率で与えた。これは脱離した置換基がプロトン化され生成したものであると考えられる。



以上得られた知見をもとに下図に示すような反応機構を考察した。



まず、チタナシクロペンタジエン **1** の Cp

炭素が、環状のままジエン部分とカップリングすると、錯体 **2** が生成した。この錯体はメタセシスによる分子内炭素-炭素結合切断によって、より安定な構造を持つ錯体 **3** へと変化する。次に、トリメチルホスフィンがチタンに配位することによりジエン部位のチタンへの配位が切れ、錯体 **9** が生成すると考えられる。最後に、アゾベンゼンによる橋頭位の水素の引き抜きにより、ジヒドロインデンニル部位の芳香族化とそれに続く橋頭位についている置換基の脱離が起こり、三置換インデン誘導体 **7** が生成すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

(1) Mizukami, Y.; Li, H.; Nakajima, K.; Song, Z.; Takahashi, T. Coupling of Titanacyclopentadienes with a Cp Ligand and Elimination of One Substituent *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読あり, **2014**, 53, 8899-8903.

〔学会発表〕(計 24 件)

(1) Takahashi, T.: "Separation of Two Carbons Unit and Three Carbons Unit on Titanium", "第 16 回有機金属化学および配位化学に関する日韓合同シンポジウム", Tohoku University, Sendai, Miyagi, October 24, 2014.

(2) Takahashi, T.: "Separation of Two Carbons Unit and Three Carbons Unit on Titanium", 7th Negishi-Brown Lectures, Purdue University, West Lafayette, USA, October 6-7, 2014.

(3) Takahashi, T.: "Development of New Catalytic System for Coupling of Alkynes with Grignard Reagents using Zirconocene", European Chemistry Congress - 5thEuChemS, Istanbul, Turkey, August 31- September 4, 2014.

(4) Takahashi, T.: "Development of a Catalytic Reaction for Coupling of Alkynes Grignard Reagent", Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, China, May 13, 2014.

(5) Takahashi, T.: "Linear Triene Formation using Zirconocene Complexes", International Conference on Chemical Education, Colombo, Sri Lanka, April 3-4, 2014.

(6) Takahashi, T.: "Carbon-Carbon Bond Cleavage on Titanium Complexes", International Symposium on Frontiers of Organometallic Chemistry, Peking University, Peking, China, December 5, 2013.

(7) Takahashi, T.: "Cyclization and Coupling of Diynes on Titanocene with Carbon-Carbon Bond Cleavage", Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, China, November 28, 2013.

(8) Takahashi, T.: "日本と中国の化学研究現場より", Shanghai Japanese Commerce & Industry Club, Okura Garden Hotel Shanghai, Shanghai, China, September 17, 2013.

(9) Takahashi, T.: "Second Ring Adduct of Pentacene", Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, China, September 16, 2013.

(10) Takahashi, T.: "Selective Formation of Linear Triene or Tetraene Derivatives", National Taiwan University, Taiwan, Taipei, June 7, 2013.

(11) Takahashi, T.: "Carbon-Carbon Bond Cleavage on Titanium Complexes", National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, June 6, 2013.

(12) Takahashi, T.: "Cyclization and Coupling of Diynes on Titanocene with Carbon-Carbon Bond Cleavage", National Chiayi University, Chiayi City, Taiwan, June 5, 2013.

(13) 高橋保, 「チタン上における炭素-炭素結合切断反応の開発」, 日本化学会東北支部岩手地区講演会, 岩手大学(岩手県・盛岡市), 2012年11月30日.

(14) 高橋保, 「有機反応化学特論」, 非常勤講師, 奈良女子大学大学院(奈良県・奈良市), 2012年11月7日.

(15) 高橋保, 「科学の不思議、科学実験教室」, 金山町科学教育推進に係る科学実験教室講師・講演, 山形県金山町教育委員会(山形県・最上郡), 2012年10月31日.

(16) Takahashi, T.: "Preparation and reaction of 2nd ring adduct of pentacene", 17th Malaysian Chemical Congress (17MCC), Invited Lecture, Kuala Lumpur, Malaysian, October 15-17, 2012.

(17) Takahashi, T.: "Carbon-Carbon Bond Cleavage Transformation on Titanium", The 25th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC-25), Invited Lecture, Lisbon, Portugal, September 2-7, 2012.

(18) 高橋保, 「法人化後の分析機器相互利用と有機合成化学における特許戦略」, 岡山大学講演会, 岡山大学理学部(岡山県・岡山市), 2012年7月18日.

(19) Takahashi, T.: "Second ring adducts of pentacene", 2012 Hokkaido University & Peking University Joint Symposium on Organic and Organometallic Chemistry, Invited Lecture, Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido, July 17, 2012.

(20) 高橋保, 「ジルコニウムやチタンを用いた新しい化学への挑戦」, 日本化学会関東支部群馬地区講演会, 群馬大学桐生キャンパス(群馬県・桐生市), 2012年7月3日.

(21) 高橋保, 「ノーベル化学賞受賞までの道すじ」, 平成 24 年度青少年サイエンスミーティング招待講演, 北海道函館中部高等学・北海道函館北高等学校(北海道・函館市), 2012年6月28-29日.

(22) 高橋保, 「有機化学特論」セミナー講師, 東京理科大学大学院薬学研究科(千葉県・野田市), 2012年6月7日.

(23) Takahashi, T.: "Preparation and Reactions of Substituted Pentacenes", 14th Asian Chemical Congress 2011 (14ACC), Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok, Thailand, September 5-8, 2011.

(24) Takahashi, T.: "Zirconium-Mediated Synthesis of Acene Derivatives by Homologation Method and Coupling Method", 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), Hawaii Convention Center, Hawaii, USA, December 15-20, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 保 (TAKAHASHI, Tamotsu)

北海道大学・触媒化学研究センター・教授

研究者番号: 30163273