

平成 31 年 3 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26708012

研究課題名(和文) 構造設計が自在な有機分子還元剤による還元反応の革新と機能開拓

研究課題名(英文) Development of Structurally Tunable Organic-based Reductants

研究代表者

劔 隼人 (Tsurugi, Hayato)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：60432514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：芳香族化合物の二電子還元体をトリメチルシリルカチオンにより安定化した有機ケイ素化合物を還元剤として用いた遷移金属錯体の還元反応、還元的な炭素-炭素結合形成反応、ならびに、有機化合物の還元的分子変換反応を開発した。芳香族化合物の構造設計により、得られる還元剤の還元力を精密に制御することが可能となり、その結果、高い選択性の発現や温和な条件下での還元反応を達成し、還元剤を用いた触媒反応への応用においては、有機分子還元剤の使用により、従来の金属粉末を用いた反応系と比較して高い触媒活性を示す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

有機ケイ素化合物を還元剤とすることで、還元剤を必要とするカップリング反応における金属由来の廃棄物の大幅な削減に成功し、環境に優しく、無駄な金属廃棄物を生じない有機合成反応を達成した。また、有機ケイ素化合物の分子構造を変えることで、還元反応が進行するかどうかを制御することが可能であることを明らかとし、対象とする還元反応に応じた分子設計による選択的な還元反応を実現した。

研究成果の概要(英文)：We developed organosilicon reductants for reducing various transition metal complexes as well as organic compounds. In combination with metal catalysts such as low-valent titanocene and nickel complexes, we achieved catalytic reductive coupling of organic halides. Compared with the use of traditional metal-based reductants, the reaction efficiency was improved due to the homogeneity of the reaction mixture. To control the reactivity of the metal catalysts, we modified the organic skeleton of the organosilicon reductant, and we found the significant improvement of the reducing ability by changing the organic skeleton of the organosilicon reductants.

研究分野：有機金属化学

キーワード：還元反応 有機ケイ素化合物 遷移金属錯体 還元的炭素 炭素結合形成 触媒反応

1. 研究開始当初の背景

有機合成反応における最も重要な素反応過程として有機化合物の還元的な活性化があり、アルカリ金属やアルカリ土類金属、低酸化数の金属錯体を用いた還元反応により、選択的な有機官能基の活性化や結合の切断反応が達成されてきた。有機合成反応において還元反応は非常に重要である一方、還元反応で多用される金属還元剤は、その強力な還元力により目的とする官能基以外にも様々な副反応を引き起こす可能性を含んでいる。さらに、低い官能基許容性の点で多段階合成の終盤での利用は困難であり、また、反応後に還元剤由来の金属塩を副生するなど、目的とする有機化合物のみを得るうえで多くの問題を有している。

2. 研究の目的

金属還元剤に変わり、構造設計の自由度が高い有機化合物をベースとした還元剤を開発することを目的とする。その結果、還元剤の添加を必要とする有機合成反応や触媒反応に対して官能基許容性が格段に向上することによる金属塩の反応や単離に対する阻害作用を排除できる利点、を活かした活性種の生成や触媒反応の高活性化を実現する。

3. 研究の方法

自在な分子設計が可能な有機化合物の特性を活かし、実験・計算化学的な両手法による知見をもとに広範囲の電位幅で酸化還元電位を制御可能な「有機分子還元剤ライブラリー」を構築する。また、合成した「有機分子還元剤」が示す反応として、金属錯体の還元反応による高反応性化学種の創出と触媒反応への応用、ならびに、有機化合物そのものの還元による金属フリーな有機触媒反応へ展開する。

4. 研究成果

4-1. 前周期遷移金属錯体の還元反応と触媒的炭素-炭素結合形成反応への展開

低原子価チタノセン錯体はカルボニル化合物や有機ハロゲン化物の還元反応を経た触媒的炭素-炭素形成反応に対して高活性を示す化学種である。そこで、Salt-free 還元法を低原子価チタノセン錯体による触媒的炭素-炭素形成反応へと展開した。

チタノセン触媒による反応開発における鍵過程は Cp_2TiCl_2 の還元反応である。そこで、種々の有機ケイ素化合物を検討した結果、ピラジンや 4,4'-ビピリジンから合成した有機ケイ素化合物である還元剤(図1)を用いることで Cp_2TiCl_2 の還元反応が進行し、3 価のチタノセン錯体である $[Cp_2TiCl(\mu\text{-pyrazine})]_2$ や $[Cp_2TiCl(\mu\text{-bipyridine})]_2$, $[Cp_2Ti(\mu\text{-Cl})]_2$ が得られることを見出した。そこで、低原子価チタノセン錯体による触媒反応として、アルデヒドと α -ハロカルボニル化合物の還元的カッ

プリング反応である Reformatsky 反応の検討を行った。その結果、ジヒドロピラジン骨格の窒素原子の隣りにメチル基を導入した $Si\text{-}Me_4\text{-DHP}$ を用いた場合に最も高い触媒活性を示し、高収率で目的化合物が得られることを明らかにした。一方、マンガン粉末を還元剤として用いた場合には、反応溶液が不均一であるため反応効率が低下する結果となり、前周期遷移金属錯体の低原子価種による触媒反応に対して Salt-free 還元法の利点を示すことに成功した。

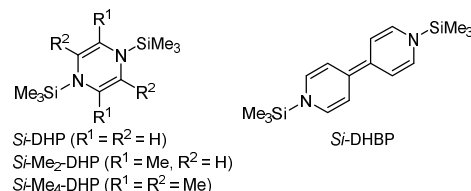


図1.本研究において用いた有機ケイ素還元剤

4-2. ニッケルナノ粒子の合成と還元的カップリング反応への展開

$Si\text{-}Me_4\text{-DHP}$ を用いた Salt-free 還元反応は、前周期遷移金属のみならず、周期表内の様々な元素に適用可能である。鉄やコバルト、ニッケル、銅といった第一遷移周期の塩化物は $Si\text{-}Me_4\text{-DHP}$ と直ちに反応し、対応するゼロ価の金属粉末を与えた。また、貴金属元素であるパラジウムやロジウム、白金、金、銀などの塩化物の還元反応も進行し、対応する金属ナノ粒子が得られた。さらには、典型金属元素であるガリウムやインジウムの塩化物においても、 $Si\text{-}Me_4\text{-DHP}$ との反応によりそれぞれゼロ価の金属粉末を与えることが分かった(表1)。

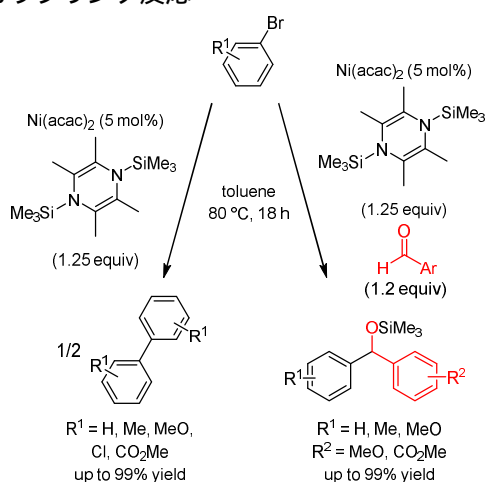
表1. $Si\text{-}Me_4\text{-DHP}$ による金属塩化物の還元

run	MCl_n	Time (h)	Conv. of 5 (%)	Product (color)
1	$CuCl_2(thf)_{0.8}$	1	50	$Cu(0)$ particle (reddish brown)
2	$FeCl_2(thf)_2$	1	50	$Fe(0)$ particle (black)
3	$CoCl_2(thf)_{1.5}$	8	50	$Co(0)$ particle (black)
4	$NiCl_2$	1	50	$Ni(0)$ particle (black)
5	$PdCl_2$	18	50	$Pd(0)$ particle (black)
6	$PtCl_2$	72	50	$Pt(0)$ particle (black)
7	$AgCl$	3	25	$Ag(0)$ particle (black)
8 ^b	$CrCl_3(thf)_3$	6	25	$CrCl_2(thf)_2$ (green)
9	$MnCl_2(thf)_2$	24	0	No reaction
10 ^{b,c}	$ZnCl_2$	14	25	$[ZnCl]_n$ (gray)
11	$GaCl_3$	3	75	$Ga(0)$ particle (gray)
12	$InCl_3$	2	75	$In(0)$ particle (gray)
13 ^d	$SbCl_3$	2	83	$Sb(0)$ particle (black)
14	$BiCl_3$	3	75	$Bi(0)$ particle (black)

^a Calculated from the ratio of $Si\text{-}Me_4\text{-DHP}/Me_n\text{pyrazine}$ by 1H NMR spectra. ^b One-electron reduction. ^c CD_3CN was used as the solvent. ^d 3.0 equiv of $Si\text{-}Me_4\text{-DHP}$ was used.

そこで、*p*-ヨードアニソールを基質として 10 mol% の金属塩化物存在下、*Si*-*Me*₄-DHP を小過剰量用いた反応系における Ullmann カップリング反応を検討したところ、カップリング反応に対して高い活性を示すパラジウムや白金は非常に低活性、もしくは不活性である一方、ニッケルやコバルトといった卑金属元素の還元反応により得られる金属ナノ粒子が高い触媒活性を示すことを見出した。さらに、基質を *p*-プロモアニソールとして他のニッケルやコバルト錯体のスクリーニングを行った結果、Ni(acac)₂ が最も高い活性を示すことが分かった。また、アルデヒドを添加した場合には、クロスカップリング反応によるジアリールメタノール誘導体の生成が速やかに進行することを見出した (スキーム 1)。

スキーム 1 . ニッケルナノ粒子による還元的カップリング反応

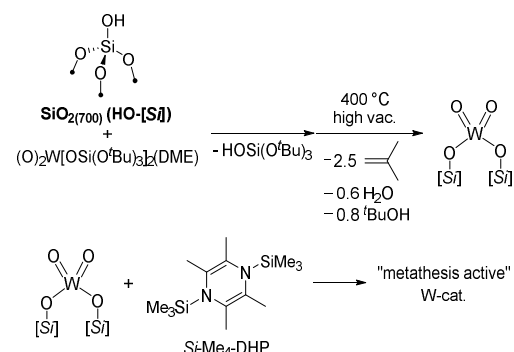


4 - 3 . シリカ表面化学種の還元反応とアルケンメタセシス反応への応用

固体表面上の化学種の還元において、還元剤由来の副生成物が固体表面上に残存する可能性のある還元剤は、活性低下の直接的な原因となるため、新たな還元剤の開発が求められている。還元による固体触媒の活性化には、一般に水素ガスを還元剤として高温条件で処理することが多く、エネルギー多消費型のプロセスであった。そこで、還元剤由来の金属塩を生じない Salt-free 還元法が固体表面上の化学種に対しても有効であると考え、シリカ表面に担持した金属錯体と有機ケイ素還元剤の反応に関する研究を実施した。今回、還元反応前後の分析の簡便さから、シリカ表面に孤立状態で単核の酸化タングステン錯体を導入し、その後、還元反応を行った。この酸化タングステン担持触媒に対し、基質として *cis*-4-ノネン、還元剤として *Si*-*Me*₄-DHP を加えて反応を追跡したところ、70 °C においてアルケンメタセシス反応に対して非常に高い活性を示すことを見出した。この触媒は、還元剤の非存在下では、400 °C 以上とすることで初めて触媒活性を示すことが分かっている。従って、*Si*-*Me*₄-DHP を用いることで、温和な条件でアルケンメタセシス活性を示す触媒開発

を達成した (スキーム 2)。

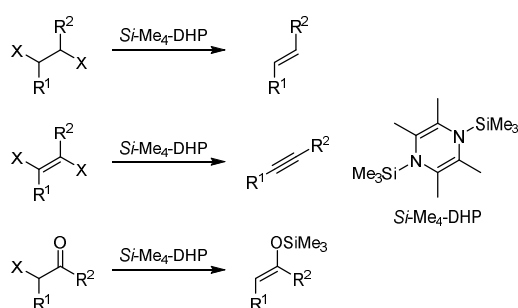
スキーム 2 . 固体表面上の単核酸化タングステン種の合成と還元反応



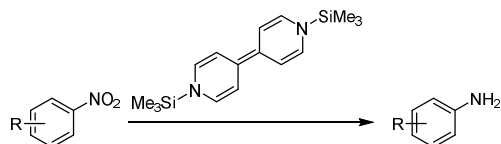
4 - 4 . 有機ハロゲン化物の還元的分子変換への応用

有機ハロゲン化物は様々な金属還元剤と反応し、1 電子移動を経た有機ラジカル形成や酸化的付加による有機金属試薬を与えるなど、様々な有機合成反応に用いられている。今回、還元剤として作用する有機ケイ素化合物と有機ハロゲン化物の反応を行ったところ、隣接炭素にハロゲンをそれぞれ有するジハロ化合物においてはアルケンが生成し、また、カルボニル基の位にハロゲンを有する化合物においてはシリルエノールエーテルを与えることを見出した (スキーム 3)。これらの反応はそれぞれ、温和な条件で進行するとともに、金属塩を副生しないことから、ワンポットでのさらなる分子変換が可能となった。特に、シリルエノールエーテルを与える反応においては、Togni 試薬を加えることで位のトリフルオロメチル化が、また、アルデヒドを加えることでアルドール反応が進行し、対応する生成物を高収率で得られることが分かった。このように、有機ケイ素還元剤は金属錯体の還元反応のみならず、有機ハロゲン化物の還元的分子変換においても非常に有用であることを明らかにした。また、ニトロ化合物の還元反応には、還元力が強いピピリジンから得られる有機ケイ素化合物が有効であり、温和な条件下でニトロ化合物の還元によるアニリン誘導体の合成を達成した (スキーム 4)。

スキーム 3 . 有機ケイ素還元剤による有機ハロゲン化物の脱ハロゲン化



スキーム 4 . ニトロ基の還元反応



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 12 件)

1. “Salt-Free Reduction of Transition Metal Complexes by Bis(trimethylsilyl)cyclohexadiene, -dihydropyrazine, and -4,4-bipyridinylidene Derivatives”, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52 (3), 769-779.
2. “Metal free Deoxygenation and Reductive Disilylation of Nitroarenes by Organosilicon Reducing Reagents”, Argha Bhattacharjee, Hiromu Hosoya, Hideaki Ikeda, Kohei Nishi, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11278-11282. (査読有)
3. “Organosilicon Reducing Reagents for Stereoselective Formations of Silyl Enol Ethers from α -Halo Carbonyl Compounds”, Pramanik Suman, Rej Supriya, Shun Kando, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima *J. Org. Chem.* **2018**, 83(4), 2409-2417. (査読有)
4. “Dehalogenation of vicinal dihalo compounds by 1,1'-bis(trimethylsilyl)-1H,1'H-4,4'-bipyridinylidene for giving alkenes and alkynes in a salt-free manner”, Supriya Rej, Suman Pramanik, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13157-13160. (査読有)
5. “Structural and Electronic Non-innocence of α -Diimine Ligands on Niobium for Reductive C-Cl Bond Activation and Catalytic Radical Addition Reactions”, Haruka Nishiyama, Hideaki Ikeda, Teruhiko Saito, Benjamin M. Kriegel, Hayato Tsurugi, John Arnold, and Kazushi Mashima *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (18), 6494-6505. (査読有)
6. “Inorganic-Salt-Free Reduction in Main-Group Chemistry: Synthesis of a Dibismuthene and a Distibene”, Paresh Kumar Majhi, Hideaki Ikeda, Takahiro Sasamori, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, Norihiro Tokitoh *Organometallics* **2017**, 36 (7), 1224-1226. (査読有)
7. “Low Temperature Activation of Supported Metathesis Catalysts by Organosilicon Reducing Agents”, Victor Mougél, Ka-Wing Chan, Georges Siddiqi, Kento Kawakita, Haruki Nagae, Hayato Tsurugi, Kazushi

Mashima, Olga Safonova, Christophe Coperet, *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2 (8), 569-576. (査読有)

8. “Synthesis and Characterization of Paramagnetic Tungsten Imido Complexes Bearing α -Diimine Ligands”, Hiromasa Tanahashi, Hideaki Ikeda, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Inorg. Chem.* **2016**, 55 (4), 1446-1452. (査読有)
9. “Salt-free Reduction of Base Transition Metal Compounds: Generation of Amorphous Ni Nanoparticles for Catalytic C—C Bond Formation”, Taiga Yurino, Yohei Ueda, Yoshiki Shimizu, Shinji Tanaka, Haruka Nishiyama, Hayato Tsurugi, Kazuhiko Sato, Kazushi Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (48), 14437-14441. (査読有)
10. “Reduction of (tBuN=)NbCl₃(py)₂ in a Salt-Free Manner for Generating Nb(IV) Dinuclear Complexes and Their Reactivity toward Benzo[c]cinnoline”, Teruhiko Saito, Haruka Nishiyama, Kento Kawakita, Michael Nechayev, Benjamin Kriegel, Hayato Tsurugi, John Arnold, Kazushi Mashima, *Inorg. Chem.* **2015**, 54 (12), 6004-6009. (査読有)
11. “Synthesis of Alkyl and Alkylidene Complexes of Tungsten Bearing Imido and Redox-Active α -Diimine or *o*-Iminoquinone Ligands and Their Application as Catalysts for Ring-Opening Metathesis Polymerization of Norbornene”, Hiromasa Tanahashi, Hayato Tsurugi, Kazushi Mashima, *Organometallics* **2015**, 34 (4), 731-741. (査読有)
12. “1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-diaza-2,5-cyclohexadienes as Strong Salt-free Reductants for Generating Low-valent Early Transition Metals with Electron-donating Ligands”, Teruhiko Saito, Haruka Nishiyama, Hiromasa Tanahashi, Kento Kawakita, Hayato Tsurugi, and Kazushi Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (13), 5161-5170. (査読有)

[学会発表](計 10 件)

[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]

ホームページ等

<http://www.chem.es.osaka-u.ac.jp/organo met/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

劔 隼人 (Tsurugi, Hayato)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：60432514