

普遍的炭素資源を利用するクロスカップリング反応の開発

Development of cross-coupling reaction using ubiquitous carbon-sources

広島大学大学院工学研究科応用化学専攻 助教 米山 公啓

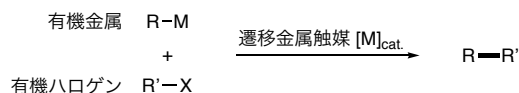
Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering,
Hiroshima University, Kimihiro Komeyama
E-mail: kkome@hiroshima-u.ac.jp

要旨

炭素-炭素結合は、様々な有用有機分子を構成する基幹構造であり、これまでに様々な同結合形成法が開発されてきた。しかし、それらは有機金属反応剤を使用するものであり、直接的かつ多彩な炭素-炭素結合形成を可能にするユビキタス炭素資源を用いたクロスカップリング反応の開発が必要である。本助成研究では、ユビキタス官能基であるヒドロキシル基を持つ脂肪族アルコールから容易に誘導できる脂肪族トシラートを炭素源に利用した新たな炭素-炭素結合形成法の開発を目指し、ニッケル/コバルト触媒系による sp^3 炭素- sp^2 炭素クロスカップリング反応を見出した。本研究の成果は、脂肪族トシラートを炭素源とした新たなクロスカップリング反応が構築できたこと、およびユビキタス炭素資源の有機合成化学的な新たな利用方法を示した点において、重要である。

1. はじめに

アルキル基を有する芳香族化合物は、液晶分子や可溶性共役分子として利用される機能性有機材料である。これらの分子合成には、有機金属反応剤 (R-M) と有機ハロゲン化物 (R'-X) を見分けて繋げる遷移金属触媒 ([M]cat.) を利用した古典的なクロスカップリング反応が最も広く利用されている (スキーム1)。しかし、これらのカップリング反応では、事前に有機金属反応剤を調製する必要があり、多くの有機金属反応剤は有機ハロゲン化物から誘導され、さらに有機ハロゲン化物は対応するアルコールから合成される。



スキーム1：古典的なクロスカップリング反応

ヒドロキシル基を主要置換基として保有するアルコールは自然界に豊富に存在し、人工的に

もアルデヒドやカルボン酸、ケトンから容易に調製できるユビキタス炭素源である。もし、アルコールあるいはその誘導体を炭素源として利用したクロスカップリング反応が構築できれば、生産プロセスの省エネ化や低コスト化、希少物質や既存技術では創成が難しい物質の創製技術が具現化し、エネルギー・環境分野における次世代のグリーンイノベーションを創出する物質変換技術にまで発展すると期待できる。

他方で、配位子により構造が規制された平面4配位構造を有する1価コバルト錯体 (代表例：ビタミン B₁₂ 還元体、**図1**) は、コバルトイオンと配位子の軌道間相互作用によりコバルト中心の dz^2 軌道が最も反応性に富む分子軌道 (HOMO) になり、求核性有機コバルト種として作用する (スキーム2)。また、求核性コバルト錯体は脂肪族トシラートと効率的に反応し、炭素-コバルト結合を持つ有機コバルト種 **A** が形成する。さらに、形成した有機コバルト種 **A** は、1電子還元により、炭素ラジカルと1価コバルト錯体が生成することが知られている。

つまり、求核性コバルト触媒を利用することで、脂肪酸トシラートから炭素ラジカル種が形成する。

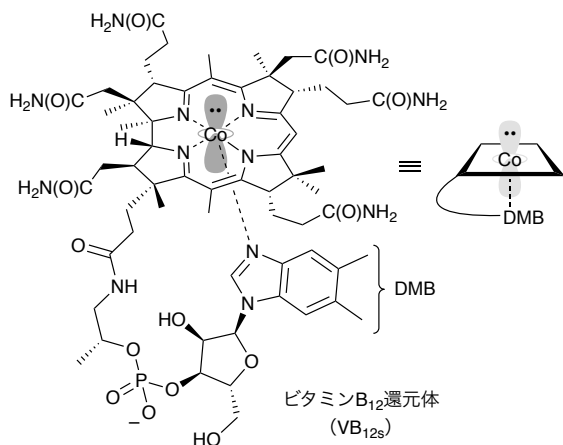
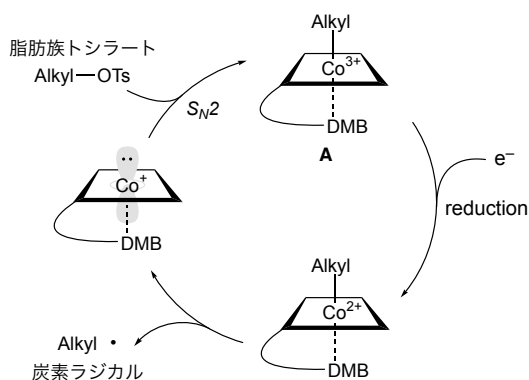


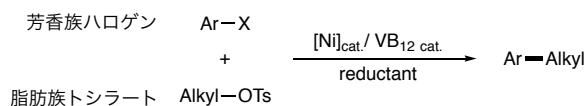
図1：ビタミン B₁₂還元体の構造

スキーム2：ビタミン B₁₂還元体を利用した脂肪酸トシラートからの炭素ラジカルの発生機構



本申請研究では、上述した求核性コバルト錯体の特異な脂肪酸トシラートとの反応性を活用し、ニッケル錯体と求核性コバルト錯体を組み合わせたハイブリッド触媒系による脂肪酸トシラートと芳香族ハロゲン化物による sp³炭素-sp²炭素クロスカップリング反応の開発研究を実施した(スキーム3)。

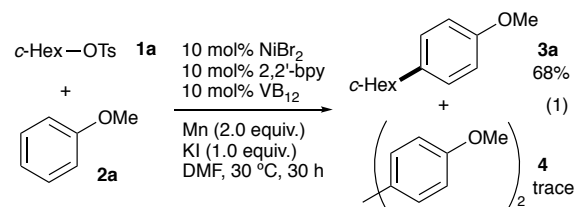
スキーム3：ニッケル/コバルト触媒系によるクロスカップリング反応(本研究内容)



2. 結果と考察

2-1. 最適反応条件の探索

シクロヘキシルトシラート(1a)とヨードアニソール(2a)をモデル基質に設定し、触媒や溶媒、添加物、反応温度などの最適反応条件の調査研究を実施した。臭化ニッケル触媒(NiBr₂, 10 mol%)とピペリジン配位子(2,2'-bpy, 10 mol%)、ビタミン B₁₂触媒(10 mol%)を使用し、マンガン還元剤(2.0 equiv)とヨウ化カリウム(1.0 equiv)存在下、DMF溶媒中、30 °Cで反応を調査したところ、期待したクロスカップリング体3aが68%収率で形成することを見つけた(式1)。



本反応は室温(25 °C)でも進行するが、長時間反応が必要になる。また、本反応の進行には、ニッケル触媒とコバルト触媒の両方の触媒が必要であり、前者の触媒のみではヨードアニソールのホモカップリング体(4)が排他的に得られ、後者の触媒のみではクロカップリング体は全く形成しないことが判った。次に、本反応におけるコバルト触媒の効果を調査した。ビタミン B₁₂(VB₁₂)触媒と同様な求核性を示すコバロキシム錯体 CoCl(dmgH)(py)を使用した場合、クロスカップリング体3aは50%収率で形成する。一方、低い求核性コバルト錯体では芳香族ヨードのホモカップリング体4のみが生成することが判った。この知見だけでは、反応効率とコバルト錯体の求核性の関係を正確に見積もれないが、コバルト触媒の高い求核性が本反応効率に大きく影響していることが推測できる。また本反応は、ヨウ化イオンの添加が有効であり、特にヨウ化カリウムは最も効果的にクロスカップリング体を与えることが判った。一般に、ヨウ素イオンは脂肪酸トシラートと反

応し、脂肪族ヨウジドを与えることが知られている。しかし、シクロヘキシルトシラート (**1a**) とヨウ化カリウムを作用させたがヨウ素化反応 (シクロヘキシルヨウジドの形成) は全く進行しないことを、別途、確認している。したがって、ヨウ化カリウムはマンガンによるニッケル触媒あるいはコバルト触媒の還元を加速させる電子輸送剤としての役割を担っていると考えている。一方で、ニッケル触媒の配位子も本反応の効率に大きく影響し、電子供与性のピリジン配位子が効果的であることが判った。

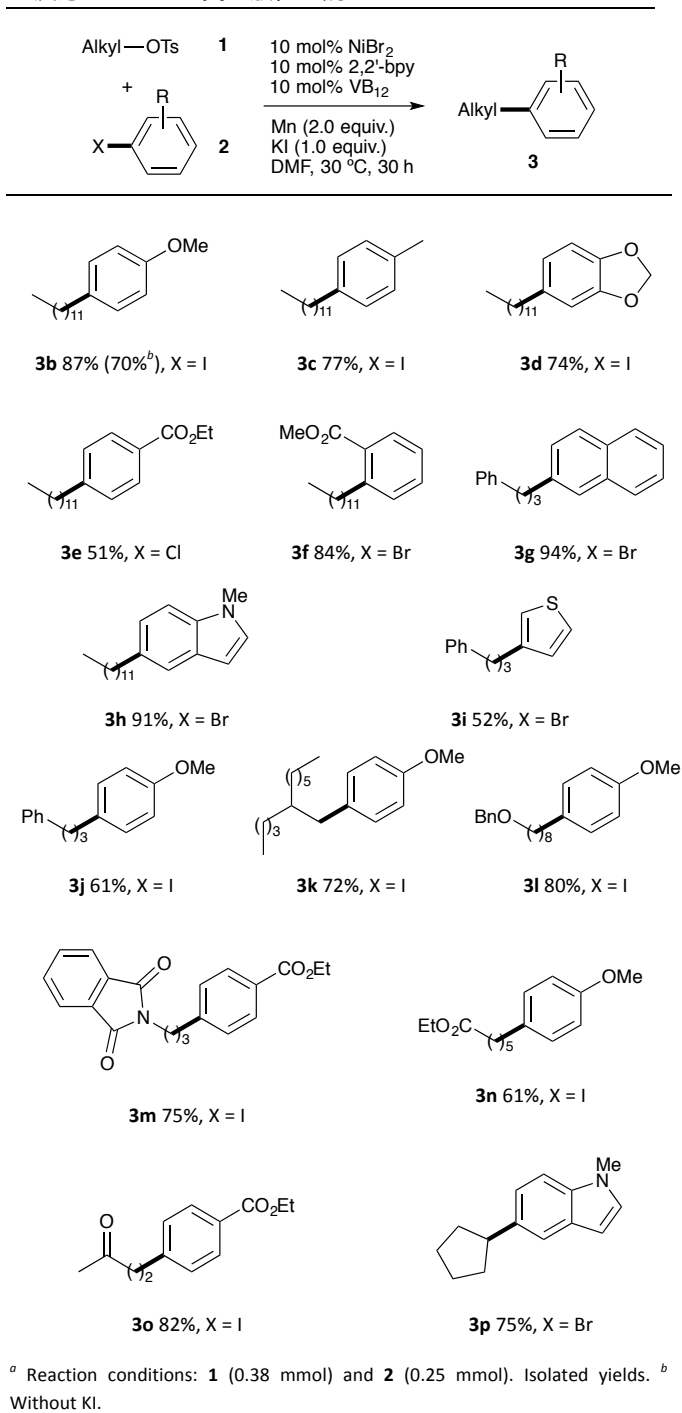
2-2. 基質一般性の調査

反応条件探索で得られた知見に基づき、本反応における基質一般性の調査を行った (表 1)。本クロスカップリング反応では、求核性コバルト錯体の脂肪族トシラートへの求核置換反応を起点として反応が進行する。したがって、求核置換反応が進行しやすい 2 級より 1 級脂肪族トシラートが効果的であると考えられる。実際に、ドデシルトシラートを使用した場合には、シクロヘキシルトシラート (**1a**) より、効率に対応するクロスカップリング体が形成することが判った。また、本反応には、多彩な置換基を有する芳香族ハロゲン化物が利用でき、また、ヨウ化や臭素化、塩素化芳香族化合物のクロスカップリング反応にも利用できることが判った。さらに、エーテルやアミド、エステル、ケトンなどの多様な官能基を持つ脂肪族トシラートが本反応に利用可能であり、対応するクロスカップリング体は高選択的に形成することを見つけた。特に、分岐アルキル鎖 (例えば **3k**) は π -共役芳香族ポリマーの可溶化に有効な官能基である。

2-3. 反応機構の調査

本クロスカップリング反応の機構解明を目的に、下記の反応を行った。本反応では、脂肪族トシラートと系中で発生する求核性コバルト錯体との反応により、3 価アルキルコバルト種が発生すると考えている (スキーム 2 の A)。このプロセスを検証するため、メチルコバラミンを

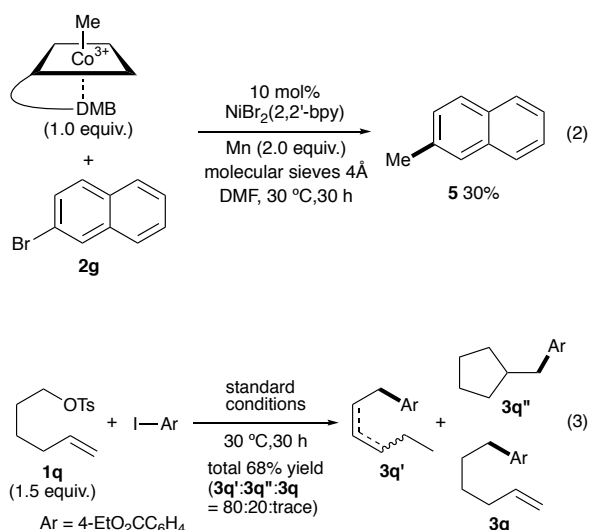
表 1: ニッケル/コバルト触媒系によるクロスカップリング反応における基質一般性の調査^a



メチル源として使用した 2-ブロモナフタレンのメチル化反応を調査した (式 2)。

その結果、低収率 (30%) ではあるが、2-メチルナフタレンが得られることが判った。このことは、(1) 本反応途中にアルキルコバルト種が発生すること、(2) アルキルコバルト種が本反応におけるアルキル源に成り得ることを強く

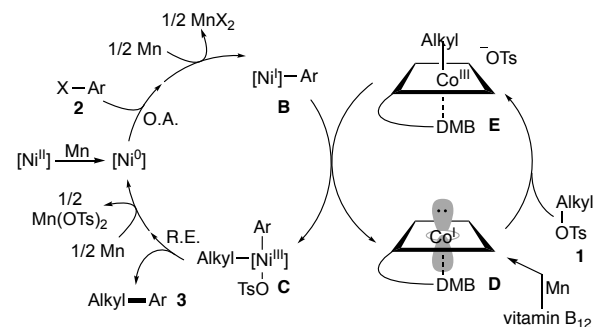
示唆している。さらに、アルケニルトシラート (1q) を使用した反応では、通常のカロスカップリング体 (3q + 3q') に加え、環化クロスカップリング体 (3q'') が生成することが判った (式3)。環化クロスカップリング体 (3q'') の生成は、反応系中での炭素ラジカルの発生を強く示唆している。



以上の知見を考慮し、現時点で考えられる反応機構をスキーム3に示す。本クロスカップリング反応は、コバルトとニッケル触媒により進行する2種類の触媒サイクルで構成されていると考えている。ビタミン B₁₂ はマンガン還元剤により、求核性1価コバルト錯体 D に変換される。脂肪酸トシラート 1 は発生した求核性コバルト種 D の求核置換反応により、3価アルキルコバルト中間体 E が形成する。一方、系中で発生する0価ニッケル種は芳香族ハロゲン化物の酸化的付加反応とマンガンによる還元反応により1価アリールニッケル種 B が形成すると考えている。アリールニッケル種 B とアルキルコバルト種 E 間でのトランスアルキル化反応が進行し、3価アルキル-アリールニッケル中間体 C と求核性1価コバルト中間体 D が生成する。形成した3価アルキル-アリールニッケル中間体 C は還元的脱離反応によりクロスカップリング体 3 を生じ、マンガンによる再還元により0価ニッケル種が再生すると予

想している。

スキーム3：推定反応機構



3. おわりに

従来の有機金属反応剤と有機ハロゲン化物による古典的なクロスカップリング反応は、反応性の高い有機金属反応剤の調製および使用が必須であるため、基質一般性の低いクロスカップリング形式である。本研究では、自然界からあるいは人工的に容易に入手できるアルコールを起源とする脂肪酸トシラートのクロスカップリング反応への利用方法の開発を目指し、ニッケル/コバルト触媒系による脂肪酸トシラートと芳香族ハロゲン化物の sp³ 炭素-sp² 炭素クロスカップリング反応を開発した。反応機構の調査により、本反応は、スクエアピラミダル構造を有する1価コバルト錯体の脂肪酸トシラートへの求核置換反応と、形成するアルキルコバルト種のニッケル錯体とのトランスアルキル化を起点とし、クロスカップリング体が得られたと考えられる。また、本反応は、基質の一般性が高く、幅広い脂肪酸トシラートに適用可能であることから、多様なアルキル基置換芳香族化合物の新たな有力合成手法になると期待できる。

4. 謝辞

本報告内容は、共同研究者である 木口真之介君、大島遼君、山畑勇太君、道行拓哉君と共に行った研究成果であります。彼らの日頃の努力無くして、この成果はありません。紙面をお借りし、厚く御礼申し上げます。また、本研究のご支援を頂いた公益財団法人京都技術科学センターに深く感謝いたします。

5. 研究成果発表

研究成果発表

1. 山畑勇太、尾坂格、米山公啓、第 98 回日本化学会春季年会、1A8-50、2018 年 3 月 20 日。
2. 米山公啓、大畠遼、木口真之介、道行拓哉、尾坂格、第 120 回触媒討論会、319、2017 年 9 月 12 日
3. 米山公啓、大畠遼、木口真之介、道行拓哉、尾坂格、第 64 回有機金属化学討論会、P3-55、2017 年 9 月 7 日
4. 米山公啓、第 4 回辰巳午化学シンポジウム、2017 年 8 月 19 日