

令和元年6月19日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05769

研究課題名(和文) イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの系統的合成と性状の解明

研究課題名(英文) Synthesis and evaluation of properties of imidazo[1,5-a]pyridine carbenes

研究代表者

芝原 文利 (Shibahara, Fumitoshi)

岐阜大学・工学部・准教授

研究者番号：60362175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：イミダゾ[1,5-a]ピリジンから導かれるカルベンは、他の一般的なNHCとは異なる電子的性質を示すことが予想されたため、実際それら化合物を合成し、物性評価を展開した。合成はわれわれが以前開発した手法が適用でき、様々な誘導体を合成した後にNHC型カルベンに誘導した。得られたカルベンのロジウムカルボニル錯体の各種スペクトルならびに分子軌道計算から見積もられたドナーアクセプター性軌道のエネルギー準位の変化から、これらカルベンは実際に他のNHCとは異なる高いアクセプター性を持つことが明らかになった。得られた結果をもとに、触媒反応を展開したところ、特定の反応で高い触媒活性を示す錯体が導くことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで含窒素複素環カルベンは、アクセプター性はほとんど無いとされていて、実際にその性質を利用した錯体触媒開発が進められてきた。しかし、アクセプター性を持つ同様の化学種の提供は、新しい触媒活性を持つ化学種を創出することにつながり、新しい触媒反応を展開することが可能になる。今回われわれは、実際にそのような性質を持つ含窒素カルベンの創出に成功し、それらが確かに、これまで使われてきた含窒素複素環カルベン配位子を持つ金属錯体とは異なる反応性を示すことを証明したため、今後、その性質を利用した新たな触媒反応開発の展開が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：Previously, we estimated that imidazo[1,5-a]pyridine derived carbenes have different electronic character from the conventional carbenes, thus those compounds were actually synthesized and evaluated those properties. The synthesis were carried out with our previously developed methods and a variety of compounds were obtained. The compounds readily derived to the corresponding Rh-CO complexes, and we measured several spectra of the complexes and estimated their donor and acceptor characters by DFT calculations. As a result, we revealed that the carbenes indicated meaningful pi-accepting character. With this feature, we also assayed catalytic activities for several reactions and found that the catalyst having the ligands showed good catalytic activity when the reaction includes migratory insertion, and beta-elimination that usually well induced by pi-acidic metals.

研究分野：有機合成化学

キーワード：含窒素複素環カルベン 遷移金属触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

アルジェンゴらが開発した N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)は¹、遷移金属触媒配位子や有機触媒としての利用が広がっているが、多くの場合リン系化合物との代替化合物としてもちいられているに過ぎない。しかし、これら設計上の構造的特徴を積極的に制御すれば、電子的・立体的に対応するリン系化合物とは異なる機能性の発現が期待できる。NHC は設計指針上、カルベン空軌道に対する窒素上の非共有電子対の供与により、カルベンが本来持つアクセプター性が弱められており、当初その性質は無視できるとされていた。そのため、NHC は強いドナー型の配位子・求核性触媒として考えられてきた。しかし最近になり、理論的にアクセプター性の影響は無視できないことが明らかになり、その積極的な利用が注目され始めている²。実際に触媒の反応性に大きな影響を与える系がいくつか報告されつつあり、例えば、金触媒を用いるエンアレンの環化異性化反応での生成物の選択性は、カルベン配位子のアクセプター性が大きく寄与していると考えられている³。すなわち、化合物の安定性を保ちつつ強いアクセプター性を発現する化合物の提供は、この分野パラダイムを大きくシフトさせると期待できる。一方、NHC は対応するホスフィン配位子と比較し、配位子の立体がより反応活性サイト（金属部位）側に大きく張り出した構造を持つ。一般に、ホスフィン配位子を用いる触媒反応ではホスフィンの立体的嵩高さが、還元的脱離や配位不飽和種の発生を促すことが知られている。この点、カルベン配位子は潜在的にホスフィン系配位子を越える立体的影響が期待できる。

2. 研究の目的

(1) 本研究で着目した点①・・・共役系による電子対供与と空軌道のエネルギー準位の制御
①芳香族縮環構造を持たせ窒素上のローンペアを縮環副骨格上（この場合はピリジン環）に非局在化させる。同時に、縮環副骨格の π^* 軌道（通常 LUMO）にカルベンの空軌道が共役できるため、大幅なエネルギー準位低下が期待できる。

②より広い共役構造形成による化合物 LUMO の低下

③窒素上のローンペアと共役関係にある部位への電子求引性置換基導入(D- π -A 構造形成)によるカルベン空軌道への電子供与の抑制

(2) 本研究で着目した点②・・・特に以下に示すイミダゾ[1,5-a]ピリジンのカルベンローンペアと同じ方向に置換基を張り出させることが可能なピリジン環上に置換基を導入し、触媒反応におけるその立体障害の効果を検証する。また、相対的に不安定化されるカルベン種の速度論的安定化効果についても注目する。

(3) 積極的チューニング可能カルベン前駆体としてのイミダゾ[1,5-a]ピリジン⁴

われわれは、実際にこれらの合成を達成する、様々なイミダゾ[1,5-a]ピリジン骨格官能基化法を確立し、得られた誘導体の物性評価を実施してきた⁵。この際、導入した置換基の位置や組み合わせで化合物の HOMO-LUMO を容易に制御できることを明らかにしている。このような背景のもと、以下の視点に基づく高アクセプター性 NHC カルベン創製を着想した。



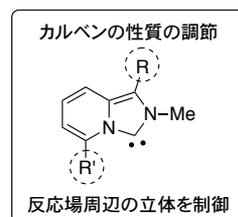
①窒素非共有電子対と共役関係にある位置の π 拡張のカルベンアクセプター性への影響

②窒素非共有電子対と共役関係にある位置での D- π -A 系形成による軌道の変形とそのカルベンアクセプター性への影響

③5 位への置換基導入による立体的嵩高さと触媒反応の反応性への影響

3. 研究の方法

本研究では、イミダゾ[1,5-*a*]ピリジンカルベンの特にアクセプター性の評価ならびに制御法を確立するために、種々の置換基を導入したカルベン前駆体を順次合成していき、これらの①ロジウム-カルボニル錯体のカルボニル伸縮振動およびX線結晶構造解析、②セレン付加物のNMRおよびX線結晶構造解析、③分子軌道計算によるエネルギー準位の変動に注目して順次データ蓄積していき、これらを系統的に考察した。またこれらの触媒反応への適用に鑑み、一般的なカップリングなどの触媒反応を取り上げ、アクセプター性や置換基の立体的嵩高さに注目した系統的考察により、これら化合物の配位子としての特徴を明らかにした。



4. 研究成果

まず、われわれが以前開発したイミダゾ[1,5-*a*]ピリジン合成法を基に、様々な置換基を持つイミダゾピリジンカルベンを常法にしたがい合成し、それぞれをロジウムカルボニル錯体に導いた。ここで得られたロジウムカルボニル錯体について、各種スペクトルを測定し、特に赤外吸収スペクトル、単結晶X線構造解析およびセレンNMRから、これら配位子の電子的性質を考察した。まず、赤外吸収スペクトルでは、ロジウム上のカルボニル配位子の伸縮振動に注目し、イミダゾピリジン配位子に組み込んだ置換基とその伸縮振動の変化をプロットしたところ、共役系が広がったり、電子求引性置換基がつくものほど伸縮振動が高波数側にシフトしていった。この変化は、配位子の σ ドナー性が低下する、もしくは π アクセプター性が向上したため生じたと考えられるが、同時に分子軌道計算により配位子のHOMOおよびLUMOを見積もったところ、ドナー性軌道のエネルギー準位はほとんど変化しないのに対し、アクセプター性軌道のエネルギー準位が顕著に低下していた(図1)。すなわち、赤外吸収スペクトルで見られた変化は、配位子のアクセプター性の変化によるものであると結論づけた。

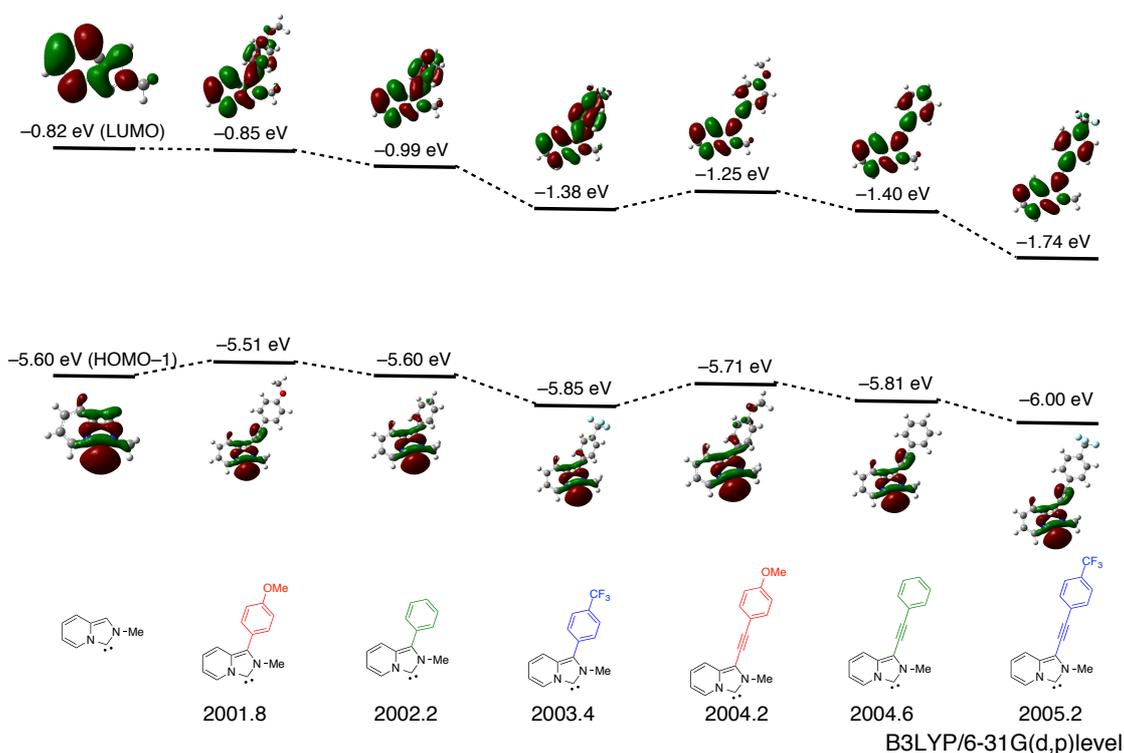


図 1. ロジウムカルボニル錯体の CO 伸縮振動と分子軌道計算によるドナー・アクセプター性軌道のエネルギー準位の関係

一方、一般的な配位子との比較のため、トルマン電子パラメーター値 (TEP value) を算出し、また、従来カルベンのドナー・アクセプター性軌道のエネルギー準位を見積りそれらと比較したところ、明らかに従来型 NHC よりもアクセプター性があることが示唆された (図 2)。

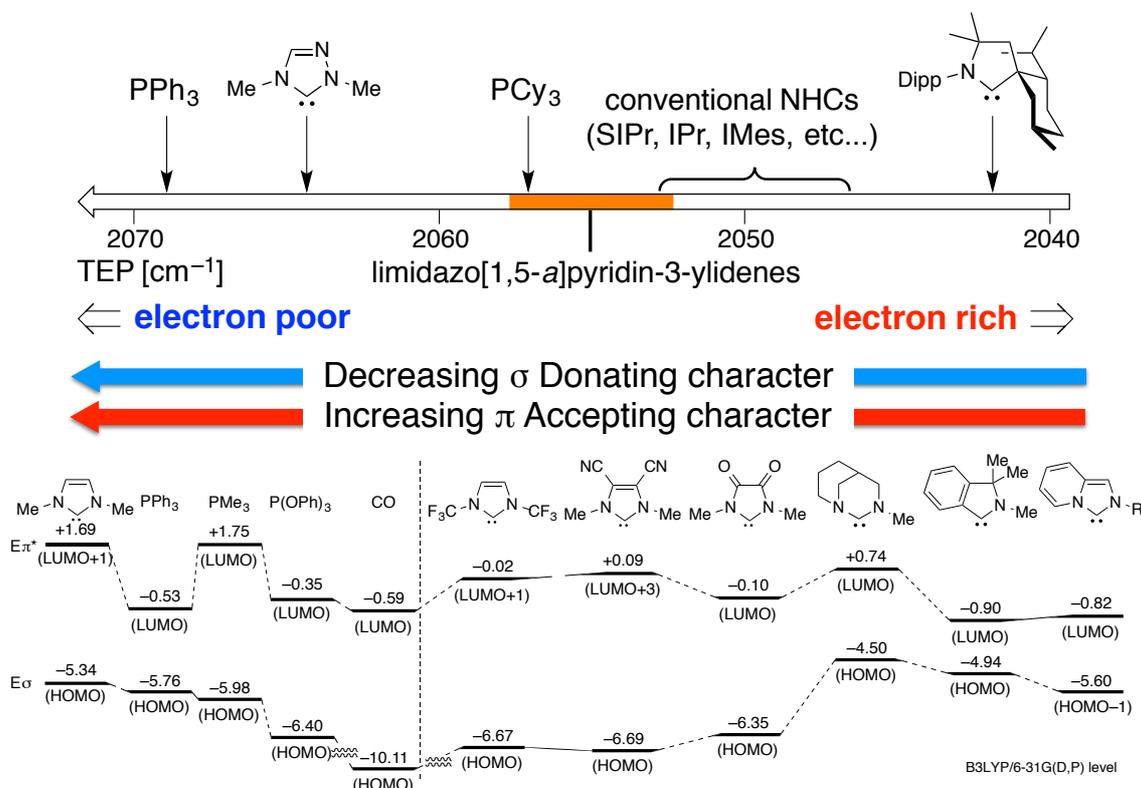


図 2. 各種カルベンと TEP 値との相関

X 線結晶構造解析によるカルベン炭素—金属間距離、ならびにセレン NMR における Se-C カップリング定数からも、これらカルベンの π アクセプター性の高さが示唆された。

これらの結果を受け、上記ロジウム錯体の他にパラジウム錯体を導き、不飽和結合の配位挿入、 β 脱離によるヒドリド錯体生成および引き続き挿入反応による還元を含むような反応、特に、ケトンの水素移動型還元、アルキンの重合および水素移動型半還元、Heck 反応、辻-Trost 反応などの触媒反応に適用したところ、顕著に反応を促進する効果が見られ、これらは π アクセプター性の向上によるものであることを結論づけることができた。

<引用文献>

- (1) Arduengo ら *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- (2) (a) Belpassi ら *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9907. (b) Bertrand ら *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2939.
- (c) Ganter ら *Organometallics*, **2013**, *32*, 5269.
- (3) Fürstner ら *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542.
- (4) Lassaletta ら *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290.
- (5) 芝原ら *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6146.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 5 件)

- (1) F. Shibahara, * T. Fukunaga, S. Kubota, A. Yoshida, T. Murai: Synthesis of Chiral Selenazolines from *N*-Acylloxazolidinones via a Selenative Rearrangement of Chiral Cyclic Skeletons *Org. Lett.* **20**, 5826-5830(2018). 査読有
doi: 10.1021/acs.orglett.8b02520
- (2) F. Shibahara, * Y. Asai, T. Murai: Chelation-Assisted β -Selective Direct C-H Bond Arylation of 2-Thienylthioamide Catalyzed by Palladium-1,10-Phenanthroline Complexes *Asian J. Org. Chem.*, **7**, 1323-1326(2018). 査読有
doi: 10.1002/ajoc.201800160
- (3) F. Shibahara, * M. Suzuki, S. Kubota, T. Fukunaga, T. Udagawa, T. Murai: Selenolactams as Synthetic Intermediates for the Synthesis of Polycyclic Amines via Seleno-Claisen Rearrangements *J. Org. Chem.*, **83**, 3078-3089(2018). 査読有
doi: 10.1021/acs.joc.8b00306
- (4) Y. Koto, F. Shibahara, * T. Murai: Imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-ylidenes as π -Accepting Carbene Ligands: Substituent Effects on Properties of N-Heterocyclic Carbenes *Org. Biomol. Chem.*, **15**, 1810-1820(2017). 査読有
doi: 10.1039/c6ob02827f
- (5) Y. Koto, F. Shibahara, * T. Murai: 1-Substituted-imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-ylidenes as Highly Efficient Ligands for Rh- and Ir-catalyzed Transfer Hydrogenation of Carbonyl Compounds *Chem. Lett.*, **45**, 1327-1329(2016). 査読有
doi: 10.1246/cl.160740

〔学会発表〕 (計 16 件)

- (1) 金森真弥・服部鈴香・芝原文利・村井利昭, "5-スルホニルイミダゾ[1,5-*a*]ピリジンカルベンの合成", 日本化学会第 99 春季年会 2019 年
- (2) 柴田理古・芝原文利・村井利昭, "1,5 位および窒素上に嵩高い置換基を持つイミダゾ[1,5-*a*]ピリジンカルベンの合成", 日本化学会第 99 春季年会 2019 年
- (3) F. Shibahara, Y. Asai, T. Murai, "Direct C-H Bond Arylation of Thienylthioamides Catalyzed by Pd-1,10-phenanthroline Complexes" The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14), 2018 年
- (4) F. Shibahara, Y. Asai, T. Murai, "Direct C-H Bond Arylation of Thienylthioamides by Pd/phenanthroline Complexes" The 4th International Symposium on C-H Activation (ISCHA4), 2018 年
- (5) F. Shibahara, T. Mizuno, S. Hattori, T. Murai, "Synthesis of Several Transition Metal Complexes of Imidazo[1,5-*a*]Pyridine Carbenes and their Catalytic Applications" XXVIII International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2018), 2018 年
- (6) 花形祥弥・芝原文利・村井利昭, "パラジウム触媒を用いるイミダゾ[1,5-*a*]ピリジンの逐次分子内直接 C-H アリール化-アルケニル化による高蛍光発光性化合物の開発" 第 65 回 有機金属化学討論会, 2018 年
- (7) 芝原文利・久保田早貴・鈴木雅史・福永知己・池山義基・村井利昭, "セレンカルボニル化合物の性質を利用した合成反応の開発", 第 113 回有機合成シンポジウム 2018 年【春】, 2018 年
- (8) 服部鈴香・芝原文利・村井利昭 "キラル 5-スルフィニルイミダゾ[1,5-*a*]ピリジンカルベンの合成と応用" 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年
- (9) 花形 祥弥・今井 昌彦・芝原文利・村井 利昭 "PEPPSI 型イミダゾ[1,5-*a*]ピリジンカルベン-パラジウム錯体の開発と触媒反応への応用" 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年
- (10) 戸谷 匠吾・芝原文利・村井 利昭"軸不斉骨格上にカルベン炭素を持つ NHC の合成と応用" 日本化学会第 99 春季年会 2018
- (11) 池山義基・芝原文利・村井 利昭 "セレンクマリンへの有機金属反応剤の連続付加" 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年

(12) 和田龍太・芝原文利・村井利昭"ラダー型縮環化合物チエノビスチアゾールの合成と外部刺激による蛍光発光性変化" 日本化学会第98春季年会, 2018年

(13) 芝原文利・河戸勇磨・水野貴大・村井利昭 π 酸性遷移金属-NHC 錯体：触媒反応への応用 第64回有機金属化学討論会 2017年

(14) 芝原文利 "Synthesis of Several Polyfunctionalized Heteroarenes via Direct C-H Bond Functionalizations", ISPAC2017, 2017年

(15) 今井昌彦・吉原万理・酒井佑輔・芝原文利、村井利昭 "多官能基化されたイミダゾ[1,5-*a*]ピリジンの合成と物性評価" 日本化学会第97春季年会 2017年

(16) 水野貴大・河戸勇磨・芝原文利・村井利昭 "イミダゾ[1,5-*a*]ピリジンカルベン錯体を利用したアルキンの水素移動反応" 日本化学会第97春季年会 2017年

[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

https://www1.gifu-u.ac.jp/~murai_ap/shibahara_j.html

6. 研究組織

該当なし