

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02733

研究課題名(和文) 高供与・受容性をあわせもつNHC型配位子の創製と基盤的触媒反応への応用

研究課題名(英文) Development of NHC Ligands Having Both Highly Donating and Accepting Characters and Their Application to Fundamental Catalyses

研究代表者

芝原 文利 (Fumitoshi, Shibahara)

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) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：縮環型含窒素複素環であるイミダゾ[1,5-a]ピリジンから導かれる含窒素複素環カルベンについて、置換基導入による立体的電子的影響について系統的な検討を実施し、これらを用いる金属錯体の触媒反応を検討した。この配位子は、理論的な考察からアクセプター性を示す配位子であることが予想され、実際にその性質が顕著に影響すると考えられる溝呂木-ヘック反応やアルキンの水素移動型半還元反応などで、従来型カルベンであるIMesやIPrといった単環式の含窒素複素環カルベン配位子と比較し、顕著な加速効果が見られることが明らかになった。立体環境も触媒反応に対しBuchwald型リン配位子と同様の効果を与えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ここで得られたイミダゾピリジンカルベンの系統的な性質検討は、これまで含窒素複素環カルベンがドナー性についてのみ考えられていたことに対し、アクセプター性を制御できる相補的な性質を持つカルベン配位子群になることを示すことができた。また、イミダゾピリジンカルベンの入手容易性は高く、この結果は触媒開発における配位子候補群の選択肢を一つ広げたことになる。この成果は、今後の触媒開発において積極的に活用されていくと考えている。

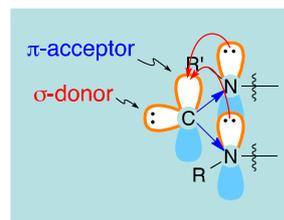
研究成果の概要(英文)：Nitrogen-containing heterocyclic carbenes derived from imidazo[1,5-a]pyridine, a fused nitrogen-containing heterocyclic ring, have been systematically investigated in terms of the steric and electronic effects of substituent introduction, and the catalytic reactions of metal complexes using them have been examined. Theoretical considerations suggest that the ligand is a  $\pi$ -acceptor ligand, and in fact, it is expected to have a higher efficiency on the hydrogen-transfer semi-hydrogenation of alkynes and Mizoroki-Heck reactions, than the conventional monocyclic nitrogen-containing carbenes such as IMes and IPr. The results actually show a significant acceleration effect compared to conventional ones. The steric environment also had a similar effect on the catalytic reactions as the Buchwald-type phosphorus ligands.

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配位子 アクセプター性 立体効果

### 1. 研究開始当初の背景

近年触媒配位子として多用される含窒素複素環カルベン(NHC)は、それら創出の背景である左図の電子効果を利用する安定カルベン種生成戦略のため、本来カルベンがもつべき受容性が失われている。一方で、安定性を担保しつつ、この受容性を取り戻す検討、すなわち“NHCをよりカルベンらしくする”検討が Bielawski らなどいくつかの研究グループにより推進されてきた。しかし、初期の検討では、電子求引性置換基を導入し、誘起効果により窒素からの供与を無理矢理抑制する手法がとられていたが、NHCの特徴である供与性も低下していた。



これに対し、Bertrand らは、骨格構造制御により隣接窒素をなくしたり、幾何学的に非共有電子対の供与を抑制するなどし、電子求引性置換基の力を借りない、様々な含受容性 NHC 類縁体を合成単離に成功している。すなわち、Bertrand らの結果は従来の安定化戦略が過剰であり、電子的、立体的なバランスにより、様々な電子状態の NHC が誘導可能であることを示している。一方で、これら受容性をもつ NHC 類縁体の特徴を活かした触媒反応の開発はほとんど進んでいない。

一方最近われわれは、縮環芳香族複素環骨格、イミダゾ[1,5-a]ピリジンから導いた NHC(以下 IPC と略)が、触媒配位子として、従来型の NHC とは明らかに趣の異なる挙動を示すことに興味を持ち研究を進めている。この中で、IPC が高い供与性を維持しつつも、カルベンに隣接する芳香環の  $\pi^*$ 軌道とカルベン空軌道の重なりにより、新たな受容性軌道が生成し、他の NHC とは異なる受容性をもつことを実験的・理論的に明らかにした。実際この特徴を考慮した触媒設計により、従来型 NHC 配位子で比較的電子的に不利な反応系における、顕著な触媒活性向上効果が見られることがわかってきていた。そこで、われわれは、そもそも NHC はカルベンなのか？ “真のカルベン”に近い電子状態の NHC を配位子にした錯体の反応性はどうか？ そもそも配位子の金属中心への影響は電子を与える・奪う二者択一なのか？ という点に注目して研究を進めるに至った。

実際に、NHC は共鳴極限構造において 8 電子構造の炭素になり、またこの構造の寄与が非常に大きいため、厳密な意味でのカルベンとすべきか否かについて議論がある。いずれにせよ、NHC の存在・利用意義は揺るぎないものの、共鳴安定化効果を極限まで減らし、より供与・受容性の高い“真のカルベン”に近づけた化合物の合成・単離・構造決定は構造有機化学上、未だ重要な課題として残されている。これらを利用する視点では、受容性を持つ NHC 配位子をもつ金属錯体の触媒活性や特徴に興味を持たれる。また、これまで配位子の金属中心への影響は、供与・受容性の効果を合算し、結果的な金属全体の電子密度の変化をもとに、電子供与能の相対的強さで議論される傾向があった。実際には、供与・受容性軌道は金属原子の異なる軌道に影響を及ぼし、触媒反応においてもこれら軌道が個別に作用している。すなわち、未だ不明瞭なまま残されている金属上の供与・受容性軌道への個別の作用を考慮した配位子の利用指標の確立が望まれる。

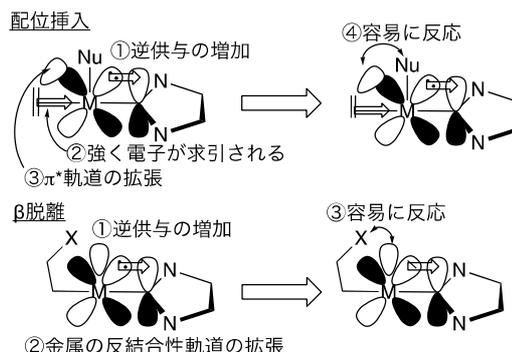
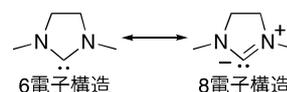
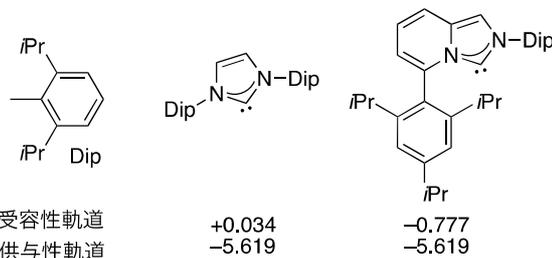


図1. アクセプター性向上による素反応上の反応促進効果の例



(eV) at B3LYP/6-31g(d,p)

図2. 各NHCにおける $\pi$ 受容性・ $\sigma$ 供与性軌道のエネルギーレベル

### 2. 研究の目的

以上の背景のもと、本研究では特に IPC 配位子の触媒反応への応用をしつつ、従来型 NHC との相補的電子的性質を活かした反応開発を展開しその特徴を明らかにする、立体的特徴の触媒反応活性への影響を精査し、Buchwald 型ホスフィン配位子を電子的に補完する配位子群としての利用を模索する、これらを総合し、これら配位子群の利用に関する利用指針を提示する、とすることを目的に研究を進めた。予備的な検討結果から、IPC をもつ金属錯体は特に、 $\beta$ -ヒドリド脱離、不飽和結合の配位挿入反応が含まれる反応で、顕著に高い触媒活性を示すことがわかっている。これは IPC が高い受容性を有するため、金属中心の  $\pi$ 酸性が向上している想定と矛盾しない(図 1)。また、計算化学による反応機構解析でも、IPC 錯体の反応に関与する金属の受容性軌道のエネルギーレベルとともに、それぞれの反応の活性化エネルギーも有意に低下することが示された(図 2)。従前、触媒開発を主体とする研究者

側からの受容性に着目した NHC 型配位子の利用はほとんど検討されておらず、この点、系統的な検討は重要な課題であると考えた。

今回設計した IPC は、われわれのこれまでの研究において達成してきた手法により、イミダゾピリジン骨格の自在な官能基化を経て多様な構造を作り出すことが可能であり、電子的性質だけでなく、立体的な観点からも Buchwald 型配位子と同様に多様な反応性が期待できる触媒配位子が創製可能である点で今後の波及効果も期待できた(図 3)。

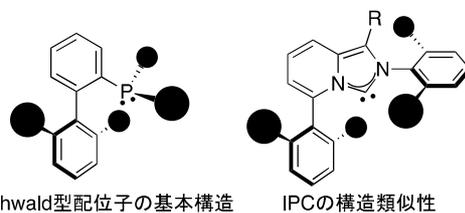


図3. IPCの構造的特徴例：Buchwald型配位子との類似性

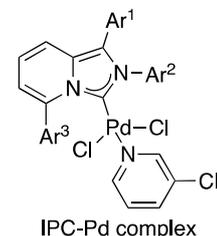
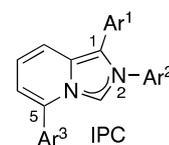
### 3. 研究の方法

この検討をするにあたり、事前に配位子の立体的な指標とカルベンの電子状態の指標をまとめるために、DFT 計算によるカルベンおよびカルベン錯体の構造最適化と分子軌道のエネルギーについてとりまとめ、比較的反応機構が明確に解明されている触媒反応に適用していき、触媒活性とそこで導いた数値パラメーターとの相関を探っていった。

### 4. 研究成果

(1) 様々な置換基を導入した IPC 配位子の電子的特性の考察と立体環境の考察

イミダゾピリジン環、1,2,5 位に様々な置換基をもつ IPC のフリーカルベン状態の化合物を設計・モデル化した。これらを B3LYP/6-31G(d,p) レベルで DFT 計算し、 $\sigma$  ドナー性軌道とカルベン炭素が含まれる  $\pi$  アクセプター性軌道について算出した。一方、X 線結晶構造解析により確認された錯体の構造と、同じく DFT 計算により最適化された同じ錯体の構造を比較し、結合距離等の立体情報がほぼ一致しているのを確認した後、一連の錯体を DFT 計算で構造最適化し、そのモデルを用いて Percent Buried Volume(%  $V_{bur}$ )を見積もっていった。フリーカルベン状態におけるカルベンの電子状態としては、イミダゾピリジン環 1 位に置換アリール基を導入した場合、 $\pi$  アクセプター性軌道に顕著な影響を及ぼす一方、 $\sigma$  ドナー性軌道はあまり大きな影響は見られないことがわかった。すなわちいいかえると、置換基導入により IPC の  $\pi$  アクセプター性を自在にコントロールすることができることが示された。一方、2,5 位の置換基については、アリール基であれば、カルベンの電子状態に対しては大きな影響はなく、一方で、立体環境は 1 位の置換基に影響を受けず、2,5 位の置換基の組み合わせにのみ依存するが、いずれも Pd 錯体の状態で %  $V_{bur}$  が 50% 以上あり、一般的な Buchwald 型ホスフィン配位子と同等以上のかなり高い配位子として振る舞うことが示された。すなわち、2,5 位の置換基により立体環境を決め、1 位の置換基により電子的な環境を構築することがわかった。



(2) パラジウム触媒反応への展開

$\pi$  アクセプター性を持つ配位子の金属錯体では、金属上の  $\pi$  酸性が向上することが期待でき、背景にも記載したとおり、例えば不飽和結合の配位挿入や  $\beta$  ヒドリド脱離が促進されることが期待できる。そこで、それらの過程を進む反応として溝呂木-Heck 反応および内部アルキンのギ酸を水素源にする水素移動型半還元反応を取り上げ、各錯体における触媒活性を比較していった。まず、従来型の汎用 NHC 配位子である IMes や IPr での反応と比較すると、溝呂木-Heck 反応および内部アルキンの半還元反応において、IPC 錯体が明確に高い活性を示した。また、より  $\pi$  酸性を高める電子求引性置換基を持つアリール基が 1 位に導入された IPC でより顕著な加速効果が見られることが明らかになった。この際、各錯体の Pd 上の電荷密度を NPA チャージで比較したところ、2,5 位の置換基が同じであればより正の電荷が大きいものほど反応が早い傾向があった。

(3) 銅・金触媒反応への展開

同様に異なる金属として、銅や金の錯体を用いる触媒反応を検討した。この場合は、銅触媒反応としては、アルキンとジボランを用いるヒドロホウ素化反応、金触媒を用いる反応としては、インドリンとアルキン 2 分子の付加環化反応を検討した。前者は、先のパラジウム触媒の反応と同様に、電子求引性置換基を持つ IPC ほど反応が早い傾向が見られたが、後者はあまり影響が見られなかったが、一方で立体環境がより顕著に反応に影響をあたえることが示唆された。いずれの場合も、従来型 NHC での反応と比較すると IPC 錯体がより高い活性を示しており、配位挿入を経るような反応の場合、IPC の基本的な電子的環境は期待していたとおり反応に対しポジティブな影響をあたえることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sonoda Takuya, Kanamori Masaya, Endo Koki, Miwa Kazuki, Kurumada Satoshi, Suzuki Katsunori, Yamashita Makoto, Shibahara Fumitoshi	4. 巻 2022
2. 論文標題 5 Sulfurated Imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-ylidenes: Ligands for Acidic Catalysts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Israel Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200038
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijch.202200038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibahara Fumitoshi, Shibata Yoshifuru, Murai Toshiaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridinylidenes as $\sigma$ -Accepting NHC Ligands in Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1892 ~ 1900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.210461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Wada Ryuta, Kaga Shigesaki, Kawai Yasuhiro, Futamura Kimitaka, Murai Toshiaki, Shibahara Fumitoshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis and properties of thieno[2,3-d:5,4-d']bisthiazoles and their oxidized derivatives: Thionyl chloride as a sulfurative ring-fusing reagent towards thiophene-based ring-fused heteroaromatic compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131978 ~ 131978
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2021.131978	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 梅田拓馬・柴田理古・村井利昭・芝原文利
2. 発表標題 高供与性イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの触媒反応への応用
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園田拓哉・金森真弥・村井利昭・芝原文利
2. 発表標題 硫黄置換基を導入したイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの合成と触媒反応への応用
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯沼遥奈・宮本直暉・村井利昭・芝原文利
2. 発表標題 多様性指向合成をめざした含窒素複素環への直接官能基導入法の開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 理古・梅田 拓馬・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 置換基効果を利用したイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの 受容性制御：触媒反応への影響
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲 彩乃・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 イミダゾ[1,5-a]ピリジン骨格を基盤とする安定シリレン合成法の探索
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯沼 遥奈・宮本 直暉・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 機能性材料構築を指向した直接官能基導入法による多置換イミダゾールの合成と物性
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園田 拓哉・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 硫黄置換基の共鳴効果を利用したイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの触媒反応への応用
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅田 拓馬・柴田 理古・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 供与性置換基を導入したイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの触媒反応への応用
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤功基・柴田理古・梅田拓馬・園田拓哉・芝原文利
2. 発表標題 イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン配位子の置換基効果
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会第52回
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芝原文利
2. 発表標題 電子状態を合理的にデザインした NHC 型配位子群の創製と触媒反応への展開
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会第52回 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 理古・菊川 寛史・永尾 寿浩・村井 利昭・芝原 文利
2. 発表標題 電子受容型NHCによるアルキンの半還元を鍵反応としたシス型不飽和長鎖脂肪酸の合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 園田 拓哉・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 電子受容性の高いイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン配位子の触媒反応への効果
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅田 拓馬・柴田 理古・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 高供与性イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンを用いるBuchwald-Hartwigアミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 百音・柴田 理古・村井 利昭・芝原 文利
2. 発表標題 イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンを含む二座配位子の合成とルテニウム触媒反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三輪 一樹・園田 拓哉・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 5-硫黄置換イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン-パラジウム錯体の合成と重合反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯沼 遥奈・宮本 直暉・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 多様性指向合成をめざした含窒素複素環の直接官能基化法の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本 直暉・飯沼 遥奈・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 4,5-ジプロモイミダゾールのアミノ化 分子内C-H結合直接アリール化環化による三環式ラダー型複素環化合物の合成と物性
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤 功基・芝原 文利・村井 利昭
2. 発表標題 イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン触媒を用いるアルデヒドの酸化的エステル化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田理古, 村井利昭, 芝原文利
2. 発表標題 イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベンの触媒反応における置換基効果
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田理古, 池山義基, 川瀬智元, 芝原文利, 村井利昭
2. 発表標題 Buchwald型配位子様イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン配位子の電子的性質の調整と触媒反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片山沙磨, 和田龍太, 芝原文利, 村井利昭
2. 発表標題 高含硫黄 共役系化合物の合成法の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金森真弥, 芝原文利, 村井利昭
2. 発表標題 5位にスルホニル基を持つイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン配位子の合成と銅触媒によるアルキンのヒドロホウ素化反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤功基, 芝原文利, 村井利昭
2. 発表標題 アニオン性配位部位を持つキラルなイミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン配位子の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川瀬智元, 柴田理古, 池山義基, 芝原文利, 村井利昭
2. 発表標題 イミダゾ[1,5-a]ピリジンカルベン配位子の溝呂木-Heck反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	武藤 雄一郎  (Mutoh Yuichiro)  (50453676)	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・上級研究員   (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	植村 一広  (Uemura Kazuhiro)  (60386638)	岐阜大学・工学部・准教授    (13701)	
研究分担者	坂田 健  (Sakata Ken)  (90328922)	東邦大学・薬学部・教授    (32661)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関