

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15268

研究課題名（和文）リグニンの変換を志向した機能性二核錯体触媒によるC-O結合変換反応の開発

研究課題名（英文）Development of C-O Bond Transformation Catalyzed by Functional Dinuclear Complexes for Effective Utilization of Lignin

研究代表者

東田 皓介 (Higashida, Kosuke)

北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任助教

研究者番号：20845466

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ニッケルとマグネシウムの協働作用によって不活性なC-O結合を活性化し、メトキシナフタレン類のホモカップリング反応を温和な条件下で進行させることに成功した。本反応における協働作用を経る反応機構はDFT計算によって妥当性が確認された。また、これらの研究成果をもとに、新たな協働作用触媒の雛形となる配位子を作ることで、有機塩基と銀を組み合わせた酸-塩基協働作用触媒の開発に成功し、さらに本触媒系を金と亜鉛の異種二核錯体触媒へと発展させ、金属間の協働作用によって求核付加反応を強力に促進する触媒の開発にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

触媒を用いた変換反応は、単純な有機反応では実現できない高難度変換反応を具現化し、それによって従来利用が困難であった資源の利用や化学反応の省エネルギー化に貢献することができる。本研究で得られた成果は、石油代替資源として注目されているリグニンに豊富に含まれる不活性なC-O結合を温和に活性化する方法であり、さらに発展させることで未来のエネルギー問題の解決に貢献できる成果といえる。また、本研究で見出した協働作用触媒の雛形となる配位子系は、上記の様な高難度反応を達成する協働作用触媒への応用が期待できることから、学術的のみならず社会への貢献も期待できる成果である。

研究成果の概要（英文）：Homocoupling of methoxy naphthalene derivatives under mild reaction conditions through cleaving nonactivated C-O bonds was achieved with the cooperative catalytic systems of nickel and magnesium metals. The reaction mechanism of the homocoupling was investigated by DFT calculations, in which synergistic effects of nickel and magnesium contributed to cleaving C-O bonds with low energy barrier. Based on these results, novel ligand systems for constructing acid-base cooperative catalysts were developed by using imidazo[1,5-a]pyridinylidene ligand. Design of gold-zinc heterobimetallic complexes was also investigated to produce the effective catalysts for nucleophilic addition of carboxylic acids toward nonactivated alkynes.

研究分野：有機金属化学

キーワード：協働触媒 異種二核錯体 量子化学計算

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

石油資源の代替品として注目されている樹木から採取可能なリグニンを化学製品へと変換する手法の開発は、持続可能な社会を支えるために不可欠であり幅広く研究がなされている。しかしながら、安定な高分子であるリグニンを変換する反応は強酸及び強塩基存在下で高温条件を要するものが多く、生成物も様々な分解反応を経て多岐にわたるため、ファインケミカルの合成へと応用するためには穏やかかつ特定の目的物を与える変換反応の開発が必要となる。この際に必要となるのは、リグニンが豊富に含む不活性な炭素-酸素結合の切断反応の開発である。温和な切断過程を実現しながら、触媒的に分子修飾を行うことが可能となれば、リグニン活用の幅が広がり産業的に重要な技術となり得る。実際に、ここ10年間でニッケル触媒を用いた不活性な炭素-酸素結合の活性化を経る変換反応が広く研究されてきた (*Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11559)。しかしながら、依然として多くの反応では100度を超える強熱条件が必要であることが多く、錯体触媒によるこれまでとは異なる機構での真に活性の高い炭素-酸素結合活性化手法の開発が望まれていた。

### 2. 研究の目的

申請者は、新たな炭素-酸素結合の活性化手法として、結合活性化を担うニッケル錯体に対しルイス酸的に炭素-酸素結合活性化を促進するアルカリ土類金属を導入した機能性異種二核錯体触媒を着想した。ニッケル触媒を用いた反応に対し、ルイス酸を添加する手法は既に研究されているものの、酸素原子の配位能の低さゆえにルイス酸が効果的に炭素-酸素結合の活性化を促進することが困難であることが報告されていたため (*Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717)、協働作用の発現を狙うためには、ニッケル触媒の反応場内にアルカリ土類金属を固定化する新たな触媒デザインが必須であった。上記の背景のもと、本研究ではリグニンが内包する安定な炭素-酸素結合の活性化を実現できるような新規異種二核錯体の設計を中心に、単一の金属のみでは成し得なかった高難度な反応を異種金属間での協働作用を活用することで達成することを目的に新規錯体触媒の開発を行った。

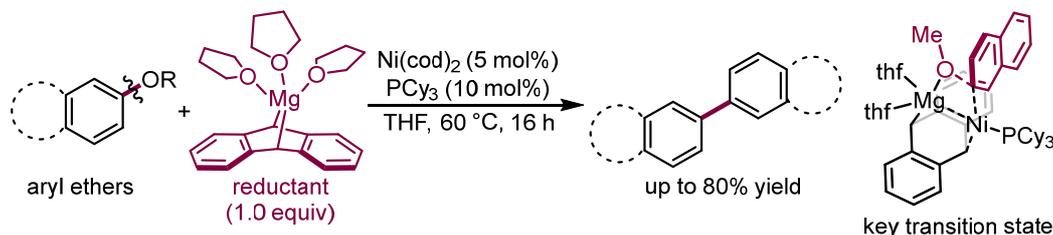
### 3. 研究の方法

本研究で取り扱う機能性異種二核錯体は、新規錯体の合成手法の確立に多くの時間が必要となる。そこで、効果的に研究を進めるために量子化学計算を活用しコンピュータ内での触媒分子の設計と、DFT計算による遷移状態算出に基づいた触媒の活性評価を事前に行い、触媒分子を緻密に設計した後に実際の触媒合成及び触媒活性の実験的評価を行う計画を立てた。異種二核錯体の形成は実験的に可能である限り各種スペクトル測定及び単結晶 X線構造解析を使用を行い、計算化学によって予想された遷移状態モデルの妥当性と照らし合わせながら実験を進めた。また、今回の研究で取り扱う配位子は、多様な異種金属を取り込むことが可能であったため、中心金属はニッケルに縛られずに様々な金属種を導入したうえでどのような振る舞いを触媒分子が行うかを緻密に調査しながら研究を遂行した。

### 4. 研究成果

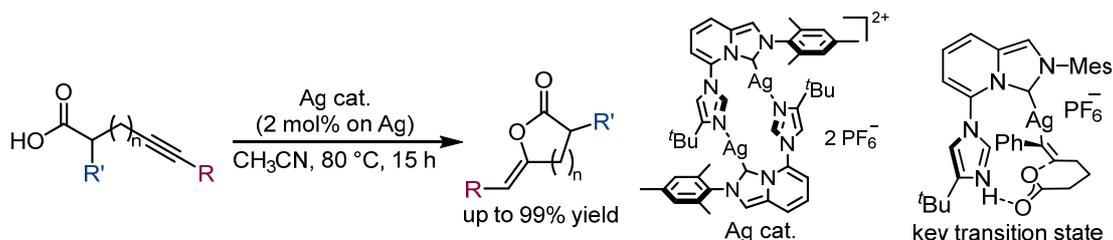
#### (1) 不活性な炭素-酸素結合活性化を経るホモカップリング反応

量子化学計算によって、マグネシウムを内包するグリニヤール試薬のように求核性の高い配位子を用いることで結合活性化が促進されるといった知見を得たため、グリニヤール試薬を題材とした配位子設計に着手した。単純にグリニヤール試薬を系中に加えてしまうと、配位子としてのみならずカップリングパートナーとして機能してしまいいわゆる熊田カップリングが進行してしまい、生成物の構造が配位子構造に依存してしまう問題点があった。そこで、電子供与を行いながらアントラセンとして脱離し生成物内に取り込まれない Mg(anthracene)(thf)<sub>3</sub> を配位子として用いるといった着想を持つに至った。ニッケル錯体を安定化させるためにさらに PCy<sub>3</sub> 配位子を添加することで、メトキシナフタレンの不活性な炭素-酸素結合活性化を伴うホモカップリング反応が60度といった温和な条件で進行することを見出した。本反応において Mg(anthracene)(thf)<sub>3</sub> はニッケル触媒の配位子として異種二核錯体を構築すると共に還元剤として働いている。量子化学計算による遷移状態計算からもその妥当性が支持されており、不活性な炭素-酸素結合を僅か12.1 kcal/mol のエネルギーで切断可能との知見を得た。



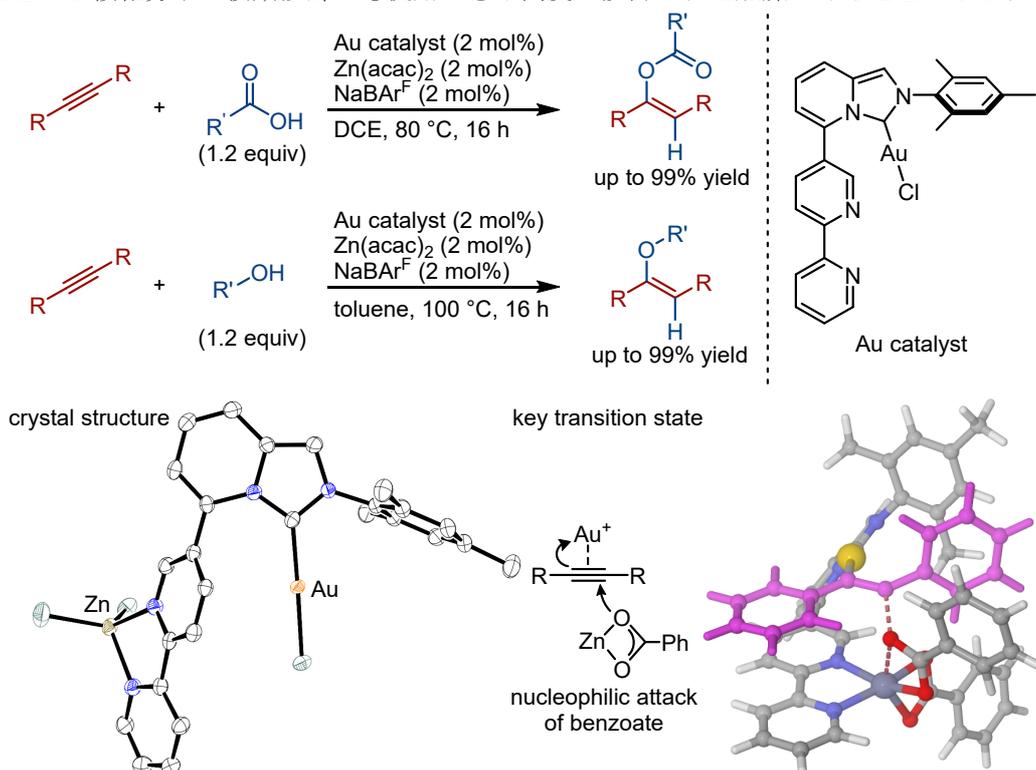
## (2) 酸-塩基協働作用触媒の開発

量子化学計算で有効性が支持されていたカルベン配位子とイミダゾール配位子を組み合わせた機能性二核錯体の合成を行った際に、ターゲットとしている配位子に対し実験的にニッケルを導入することが困難であった。しかしながら、本配位子系の興味深い構造特性に注目し様々な金属種を作用させたところ、銀原子を選択的にカルベン配位子に導入することに成功した。本錯体は1つの反応点にルイス酸となる銀原子と有機塩基として作用するイミダゾールが固定化されており、酸-塩基協働作用触媒にふさわしい構造的特性を有していた。そこで、本錯体を使用して触媒反応検討を行ったところ、アルキンに対するカルボン酸の求核付加を経る環化反応が速やかに進行し、5員環及び6員環ラクトンが効率的に得られることが明らかとなった。量子化学計算からも、本反応の進行には酸と塩基の協働作用が重要であることが示されており、協働作用触媒の新たなテンプレートとしての利用が期待される錯体触媒を作ることになった。



## (3) 異種二核錯体による酸-塩基協働作用触媒の開発

(2)で剛直なカルベン配位子が酸-塩基協働作用触媒の形成に適している知見が得られたため、さらなる触媒活性の深化を行うために、異種二核錯体の合成に着手した。その結果、カルベン配位子に対しビピリジン配位子を導入することで金原子を含む異種二核錯体を簡便に構築可能であることが明らかとなった。これらの異種二核錯体は、本配位子に対し塩基存在下塩基化を作用させることでビピリジン配位場を有するカルベン金錯体へと変換し、金錯体に対し溶液中で種々の金属塩を作用させることで調整を行った。とりわけ、金-亜鉛二核錯体の構造は単結晶X線構造解析によって決定しており、単一の反応場に二種類の金属が取り込まれていることが実験的にも確認された。本異種二核錯体は不活性アルキンに対するカルボン酸の分子間求核付加反応に対し高い活性を示すことが明らかとなった。本反応において、塩基性の亜鉛塩がカルボン酸を脱プロトンするとともに、金原子がアルキンを活性化することで両方の基質を活性化及び近接化させ高い反応効率を実現していることが量子化学計算の観点からも明らかとなった。本反応は医薬品分子の様な複雑な構造を持つ基質に対しても官能基を損なうことなく変換反応を行えることから複雑分子の後期修飾にも使用できる高度に設計された触媒であることが示された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Higashida Kosuke, Sawamura Masaya, Rawat Vishal Kumar	4. 巻 53
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Homocoupling of Aryl Ethers with Magnesium Anthracene Reductant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3397 ~ 3403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1509-5954	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 Sawamura Masaya, Shimizu Yohei, Niizeki Ryotaro, Higashida Kosuke, Mejri Emna	4. 巻 33
2. 論文標題 Synthesis of C,N,N-Cyclometalated Gold(III) Complexes with Anionic Amide Ligands	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 288 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1673-9236	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 Rawat Vishal Kumar, Higashida Kosuke, Sawamura Masaya	4. 巻 363
2. 論文標題 Use of Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylidene as a Platform for Metal-Imidazole Cooperative Catalysis: Silver-Catalyzed Cyclization of Alkyne-Tethered Carboxylic Acids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1631 ~ 1637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202001515	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 You Zhensheng, Masuda Yusuke, Iwai Tomohiro, Higashida Kosuke, Sawamura Masaya	4. 巻 87
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Defluorophosphonylation of Aryl Fluorides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14731 ~ 14737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02048	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 Kitabayashi Akito, Mizushima Sho, Higashida Kosuke, Yasuda Yuto, Shimizu Yohei, Sawamura Masaya	4. 巻 364
2. 論文標題 Insights into the Mechanism of Enantioselective Copper Catalyzed Ring Opening Allylic Alkylation of Cyclopropanols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1855 ~ 1862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202200157	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 Sakai Satoshi, Fujioka Akane, Imai Koji, Uchiyama Kei, Shimizu Yohei, Higashida Kosuke, Sawamura Masaya	4. 巻 364
2. 論文標題 Silver Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of Isocyanoacetic Acid Derivatives Enabled by Cooperative Participation of Classical and Nonclassical Hydrogen Bonds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 2333 ~ 2339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202200327	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 Rawat Vishal Kumar, Higashida Kosuke, Sawamura Masaya	4. 巻 12
2. 論文標題 Construction of Heterobimetallic Catalytic Scaffold with a Carbene-Bipyridine Ligand: Gold-Zinc Two-Metal Catalysis for Intermolecular Addition of O-Nucleophiles to Nonactivated Alkynes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 8325 ~ 8330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c01701	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kosuke Higashida, Vishal Kumar Rawat, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Nickel-catalyzed Homo-coupling of Aryl Ethers with Magnesium Anthracene Reductant
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 Kosuke Higashida, Vishal Kumar Rawat, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Use of Magnesium Anthracene for Nickel-catalyzed Homo-coupling of Aryl Ethers
3. 学会等名 4th ICRéDD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Vishal Kumar Rawat, Kosuke Higashida, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Nucleophilic Addition of Carboxylic Acids and Phenols toward Non-activated Alkynes Catalyzed by Gold-Zinc Bimetallic Complexes Including Imidazo[1,5-a]pyridine-3-ylidene Ligands
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Vishal Kumar Rawat, Kosuke Higashida, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Cyclization of Alkyne-Tethered Carboxylic Acid with Silver Complexes Bearing Imidazo[1,5-a]pyridine-3-ylidene Ligand as an Acid-Base Cooperative Catalyst
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosuke Higashida, Vishal Kumar Rawat, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Nucleophilic Addition of Carboxylic Acids and Phenols to Non-activated Alkynes Catalyzed by Gold-Zinc Bimetallic Complexes
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosuke Higashida, Vishal Kumar Rawat, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Design of cooperative catalysts for nucleophilic addition of O-nucleophiles toward alkynes
3. 学会等名 Joint Symposium of the Faculty of Pharmaceutical Sciences & WPI-ICReDD in Hokkaido University
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北林亮人、水島祥、東田皓介、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 DFT計算による銅触媒シクロプロパノール開環不斉アリル化の反応経路と不斉制御の解析
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部 2023年 冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北林 亮人、小野 ゆり子、武次 徹也、東田 皓介、澤村 正也
2. 発表標題 異種金属間相互作用を有する金(I)-NHC錯体の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤 美優、Vishal Kumar Rawat、東田 皓介、澤村 正也
2. 発表標題 金-亜鉛協働触媒によるアルキンカルボン酸の7-exo-dig ヒドロカルボキシル化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北林 亮人、水島 祥、安田 優人、東田 皓介、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 DFT計算による銅触媒シクロプロパノール開環不斉アリル化反応の機構解析
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022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

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