

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06456

研究課題名（和文）新規NHO配位子の開発と遷移金属触媒への応用

研究課題名（英文）Development of novel NHO ligands for transition-metal catalysts

研究代表者

安藤 眞 (Ando, Shin)

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・助教

研究者番号：00622599

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）：高い電子供与性を持つN-heterocyclic olefin (NHO)、中でも報告が極めて少ない2-メチレンイミダゾリジンを経基盤構造とした新規配位子の開発と金属触媒への応用を目指した。今回、我々独自のピシクロ骨格を用いることで2-メチレンイミダゾリジン型のNHOを配位子としたRhおよびPd錯体の単離に初めて成功した。得られたこれらの錯体の結晶構造解析や計算科学を用い、その化学的性質を明らかにした。また、配位子構造の最適化、および有機リン系補助配位子の活用によってSuzuki-Miyauraカップリングに有効なPd錯体を開発し、NHO-Pd錯体の触媒への応用にも初めて成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

望む化学変換に有効な金属触媒系を確立するには、配位子の電子供与性の調節が不可欠であり、その多様性の拡張は実現可能な化学反応の多様化につながる。本研究では、電子供与性が高いことが知られているものの、錯体合成等への応用が極限定的なNHOを経基盤構造として用いた。独自に飽和型NHOを開発して種々検討した結果、その電子供与性は汎用されるNHC配位子よりも高く、既知の不飽和型NHOよりも低い、NHCと不飽和NHOの間の性質を示す配位子であることが分かった。独自にNHO-Pd錯体が触媒として機能する例も見出したことから、更なる検討によって新奇反応を実現し得る金属触媒の開発につながるものと期待する。

研究成果の概要（英文）：N-heterocyclic olefin (NHO) ligands are alkylidene derivatives of NHCs that have emerged as highly electron-donative ligands over the past decade. Despite of their intriguing binding abilities of NHO ligands, reports of NHO-metal complexes remain limited. In this study, we synthesized a novel NHO that was equipped with a bicyclic framework. This 2-methyleneimidazolidine-based NHO was successfully applied to syntheses of Rh and Pd complexes, and the structures of the isolated complexes were confirmed via XRD and computational studies. Additionally, we found that [(NHO)PdCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> complexes had a phosphine co-ligand that proved effective as a catalyst for Suzuki-Miyaura coupling at ambient temperature. By optimizing the N-substituents of NHO ligands and a phosphine co-ligand, we developed a [(NHO)Pd{[2-(CH<sub>3</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>3</sub>P}Cl<sub>2</sub>] complex as a catalyst that shows good catalytic activity.

研究分野：有機化学

キーワード：配位子 炭素 遷移金属触媒

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒を用いた化学反応を開発する際、反応に最適な電子供与性を発揮する配位子の選択が重要である。古くから有機リン系やアミン系配位子が用いられているほか、近年では更に高い電子供与性を有する含窒素複素環カルベン (NHC) 配位子も汎用されている。本研究では更に高い電子供与性を有する配位子の開発を目指し、新たな配位子の基盤構造として、NHO (*N*-heterocyclic olefin) に着目した (図 1)。NHO は電子密度の高い含窒素複素環の外部に二重結合が導入された構造の核種である。この二重結合は大きく分極しており、環外炭素で金属に配位して高い電子供与性を示す。研究開始当初、2 つの主な NHO の基本構造のうち、2-メチレン-4-イミダゾリンが配位した金属錯体の報告があるのみで、2-メチレンイミダゾリジンが配位した錯体は報告されていなかった。

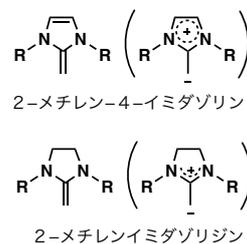


図 1. NHO の構造

## 2. 研究の目的

本研究では我々が独自にビシクロ骨格を導入した高度遮蔽環境をもつ NHO 配位子を開発し、高活性金属触媒の開発につなげることを目指した。開発を目指す NHO 配位子は上述の 2-メチレンイミダゾリジンを基本骨格とすることから、環内にある炭素-炭素間が飽和結合である NHO が示す化学的性質を実験的に明らかとすることも合わせて目的とした。

## 3. 研究の方法

上述の目的を達成するため、我々が継続的に行っている NHC 配位子(DHASI)研究で、特異な立体効果を示すことを見出している独自のビシクロ骨格を NHO の基本骨格とした。このビシクロ骨格上の芳香環はその近傍に NHC-金属結合のような準安定構造を導入した場合、それを効率的に遮蔽し安定化することを見出している。本骨格を用い効率的な遮蔽環境に NHO のオレフィン部分を配することで、分極が強く反応性も比較的高いオレフィンに対して安定化効果等の特異な効果をもたらすことを期待した。まず、これまでに単離例のない飽和型 NHO-金属錯体の単離を試みた。

## 4. 研究成果

独自に開発した NHC 配位子(DHASI)の合成経路を基に、配位子の合成を試みた (図 2)。シスジアミン **1** を原料に、前駆体 **2** を得た後、塩基で処理することで良好な収率で NHO **3** を得ることに成功した。この配位子を用い、ロジウム錯体の合成を試みたところ、首尾よくロジウム錯体 **4** が得られ、単結晶を用いた X 線結晶構造解析にも成功した。なお、本件が 2-メチレンイミダゾリジンを配位子とした金属錯体として初めての単離成功例である。また、本錯体を用いて配位子の電子供与性を客観的に示す値として汎用される Tolman Electronic Parameter (TEP) を算出したところ、期待したとおり NHC 配位子群よりも高い電子供与性を有していることがわかった。また、興味深いことに、これまでに報告されている 2-メチレンイミダゾリン型よりも少し弱い程度の電子供与性を示すことが分かり、配位子の電子供与性を調節する際に、NHC と既存の NHO の間に存在していたギャップを埋め得る配位子であることがわかった。

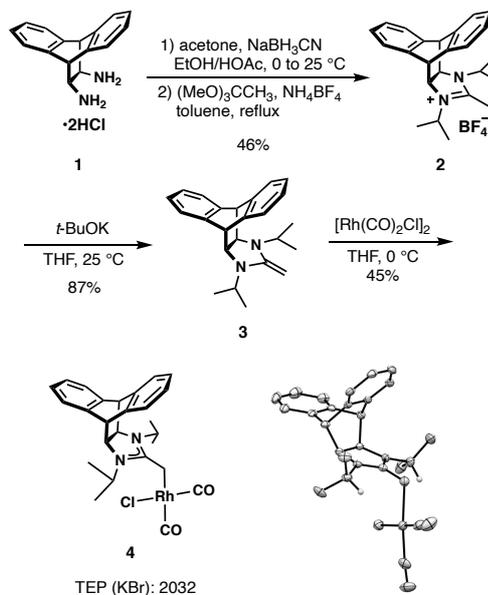


図 2. NHO および NHO-Rh 錯体の合成

さらに、本配位子を用い、パラジウム錯体の合成を試みたところ、反応に用いる溶媒、ならびにパラジウム塩によって得られる錯体が異なることを見出した。種々検討した結果、得られた錯体は NHO とパラジウムが 1 対 1 で配位し、二量化した錯体 **5**、NHO とパラジウムが 2 対 1 で配位した錯体のうち、それぞれがトランスに位置する錯体 **6** ならびにそれがシスに異性化した

錯体 **7** であることがわかった (図 3)。なお、すべての錯体について X 線結晶構造解析によってその構造を決定している。NHO とパラジウムが 2 対 1 で配位した錯体の初めての単離例であること、トランスからシスへの異性化がアセトニトリル中で速やかに進行すること、も合わせて明らかとなった。また、計算科学を用いた解析により、同じ配位子が配位した錯体にも関わらずこれらの錯体間で NHO の二重結合が柔軟にその電子状態を変化させていることが示唆され、オレフィン型とイリド型の共鳴構造の寄与が配位の状況に応じて変化する興味深い性質を示す配位子であることが分かった。

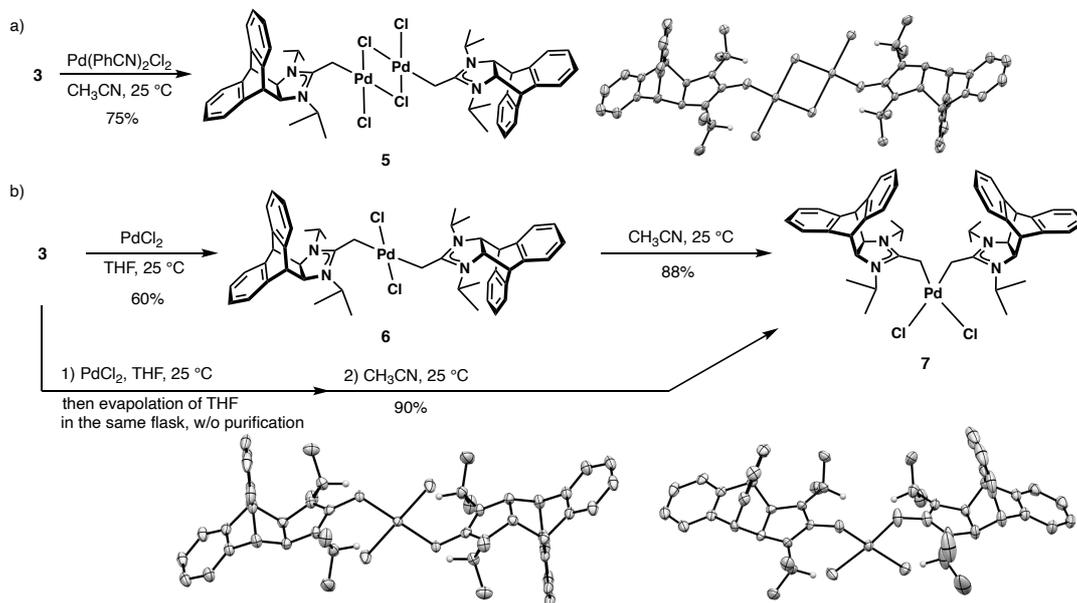


図 3. NHO-Pd 錯体の合成

さらに、得られたパラジウム錯体を鈴木カップリングに対する触媒として用いる検討を種々行った (図 4)。窒素上の置換基が異なる NHO 配位子ライブラリーを構築し、2-ブロモアニソール **9** とフェニルボロン酸 **10** との反応を用いて評価した結果、NHO-Pd 錯体 **5** が活性を示すこと、窒素上の置換基が嵩高いほど活性が向上すること、窒素上にシクロドデシル基を備えた NHO と有機リン系配位子  $[(2\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{P}]$  を同量添加した場合に最も高活性であること、を見出した。さらに、これらの結果をもとに錯体 **8** を別途合成し、本錯体が幅広い基質に対して高い触媒活性を示すことを見出した (図 5)。これらの結果は NHO-Pd 錯体を触媒として用いた最初の成功例であり、今後も新規反応への応用を目指し検討を続ける予定である。

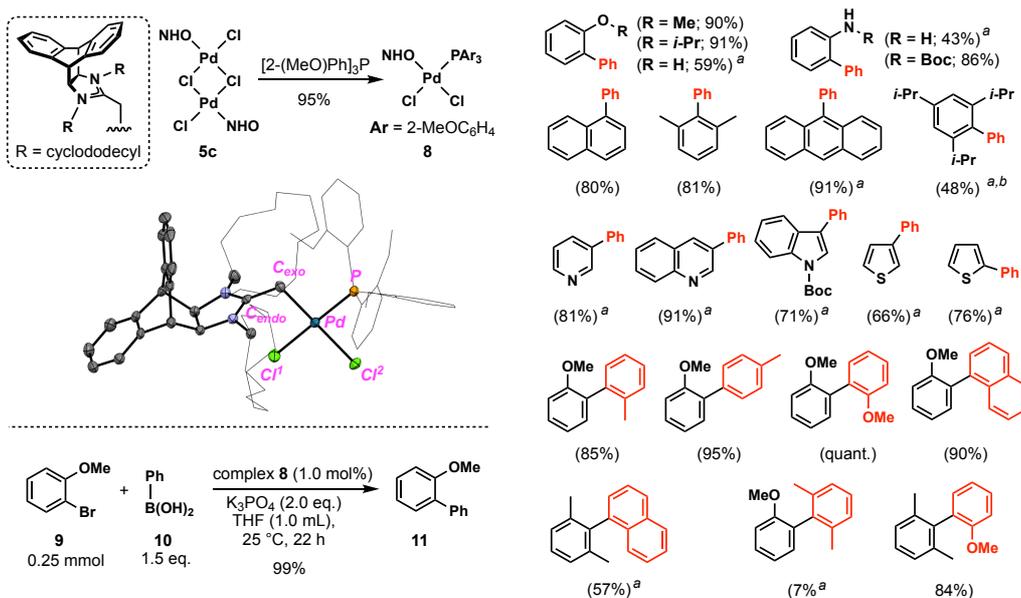


図 4. NHO-Pd 錯体の合成と触媒への応用

## 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 Ando Shin, Tanaka Ayako, Ishizuka Tadao	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis of a N heterocyclic Olefin Ligated Pd Complex [(NHO)Pd{[2 (CH3O)C6H4]3P}Cl2] as a Catalyst for Suzuki-Miyaura Coupling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202300801(1-6)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202300801	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 Tsuzaki Marina, Ando Shin, Ishizuka Tadao	4. 巻 71
2. 論文標題 Syntheses of Aryl Thioethers via Aromatic Substitution of Aryl Halides at 0 to 25 °C	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 620 ~ 623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c23-00232	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 Ando Shin, Kono Yoko, Ishizuka Tadao	4. 巻 984
2. 論文標題 N-heterocyclic carbene ligands with a bicyclic framework fused with either naphthalene or anthracene	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 122576 ~ 122576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2022.122576	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 Hirota Yurina, Ando Shin, Ishizuka Tadao	4. 巻 108
2. 論文標題 Bisamidate-functionalized NHC ligands: Electronic and steric influences of N-substituents on the bisamidate moieties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132668 ~ 132668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2022.132668	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 Tsuzaki Marina, Ando Shin, Ishizuka Tadao	4. 巻 87
2. 論文標題 Etherification via Aromatic Substitution on 1,3-Disubstituted Benzene Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1357 ~ 1365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02670	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 Ando Shin, Xiao Bowen, Ishizuka Tadao	4. 巻 2021
2. 論文標題 Synthesis of Imidazolinium Salts by Pd/C Catalyzed Dehydrogenation of Imidazolidines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4551 ~ 4554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100914	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 Ando Shin, Ohara Akio, Ohwada Tomohiko, Ishizuka Tadao	4. 巻 40
2. 論文標題 Rhodium and Palladium Complexes of N-Heterocyclic Olefin (NHO) Ligand Fused with the 9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene Framework	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3668 ~ 3677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.1c00503	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 津崎まりな, 安藤眞, 石塚忠男
2. 発表標題 極めて温和な条件下での芳香族置換反応による芳香族エーテル類合成研究
3. 学会等名 第120回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津崎 まりな、安藤 眞、石塚 忠男
2. 発表標題 極めて温和な条件下で進行する芳香環上での求核的ハロゲン置換反応の開発
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津崎 まりな、安藤 眞、石塚 忠男
2. 発表標題 極めて温和な条件下で進行する芳香環上での求核的ハロゲン置換反応の開発
3. 学会等名 第118回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津崎 まりな、安藤 眞、石塚 忠男
2. 発表標題 極めて温和な条件下で進行する芳香環上での求核的ハロゲン置換反応の開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津崎 まりな、安藤 眞、石塚 忠男
2. 発表標題 極めて温和な条件下で進行する芳香環上での求核的ハロゲン置換反応の基質適用範囲拡大に向けた検討
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚 滯、安藤 眞、石塚 忠男
2. 発表標題 ピシク口環を備えたNHC配位子の立体的・電子的性質の解析
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------