

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18832

研究課題名(和文) ビシクロNHC配位子を基盤とした高活性金属触媒の開発

研究課題名(英文) Development of highly active metal catalysts based on bicyclic NHC ligands

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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：一般的に嵩高い窒素上置換基が導入されるNHCであるが、我々のビシクロNHC配位子は非カルベン炭素上の嵩高いビシクロ骨格が特徴である。本研究ではこの配位子群を遷移金属触媒へ応用し、その特性を調査した。銅触媒では芳香族ブロミドのホウ素化への応用に成功した。その際、立体的に嵩高い基質に対して特に高い有効性を示し、高い安定性と接近容易な活性中心という相反する性質を両立していることが示唆された。ニッケル触媒では第三級アルキル求核剤を用いた熊田-玉尾-コリユーカップリングに有効な反応系を確立した。更に取扱容易な触媒前駆体の開発にも成功し、鈴木-宮浦カップリングへの有効性を示した。

研究成果の概要(英文)：NHC ligands are generally equipped with bulky N-substituents, while our bicyclic NHC possess a bulky phenyl ring on the non-carbenic carbons. In this study, we applied our novel NHC ligands to transitional metal catalysts and investigated the effects of the unique steric properties. The copper complexes supported by our NHCs were stable on a bench and successfully catalyzed the borylation of arylbromide. In this catalysis, the bicyclic NHC ligand showed significantly higher reactivity toward hindered substrates than ubiquitous NHCs, which indicates that the bicyclic NHC is bulky but accessible. On the nickel catalysis, our ligand effectively worked for the Kumada-Tamao-Corriu coupling of arylboronides with tertiary alkyl Grignard reagents. We also developed the stable NHC-Ni precatalyst which finely worked for Suzuki-Miyaura cross-coupling.

研究分野：有機化学

キーワード：遷移金属触媒 含窒素複素環式カルベン 銅 ニッケル カップリング反応

1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環式カルベン(NHC)は今や高活性金属触媒には不可欠な配位子であり、一般にカルベン両隣の窒素上に嵩高い置換基を導入して安定化したものが用いられてきた。これに対し最近代表者は、非カルベン炭素上にビスクロ骨格を導入し、窒素上の置換基が小さなものでも安定な錯形成が可能なビスクロ NHC (DHASI) 配位子を開発した(図 1)。錯安定化能に加えて触媒として用いた際に還元的脱離を加速する可能性が高いことも示唆されていた。

2. 研究の目的

本研究課題は、代表者が開発したビスクロ NHC 配位子 (DHASI) を基盤とし、種々の金属錯体を合成して遷移金属触媒として応用することで、既存の NHC 配位子を用いた錯体にはない反応性を引き出し、新たな高活性金属触媒を開発することが目的である。

3. 研究の方法

本研究の基盤となる DHASI 配位子は窒素上の置換基が小さなものでも安定性の高い錯体を与えることが最大の特徴である(図 1)。この構造的特徴が錯体を触媒として用いた際に与える影響に焦点を絞って検討を行う。

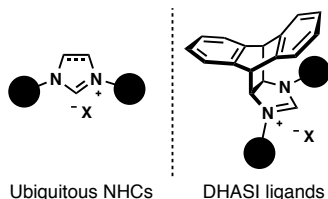


図 1. 一般的 NHC と DHASI の構造の相違

①効率的に研究を行うため、DHASI 配位子の合成をより簡便で大量合成に耐えうるように改良し、窒素上の置換基が異なる配位子ライブラリーを構築する。

②合成した配位子群を用いて種々の金属との錯形成を行う。比較的安価であるものの応用範囲が広く発展性が見込める銅とニッケルを活性金属として活用し、現在でも実現困難なカップリング反応や不斉点の生じる反応における立体選択性の制御を試みる。

4. 研究成果

配位子合成法は、従来は 2 つの窒素上の置換基を順次 1 つずつ導入していた。今回、メソ型の配位子をより効率よく得るため、同時に 2 つの窒素上に導入する方法を開発した。本法を利用し、立体選択的な反応を志向したキラルな配位子ライブラリーとは別に、メソ型の配位子ライブラリーを構築した(図 2)。これにより、クロマトグラフィーによる精製を一切必要とせずグラムオーダーでメソ型配

位子を供給する体制が整った。

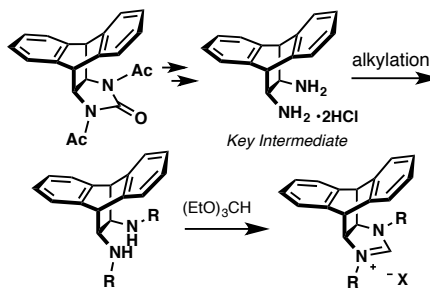


図 2. meso-DHASI の新しい合成経路

メソ型 DHASI を用いた検討では、銅錯体を触媒としたプロモアレーンのホウ素化反応、ニッケル錯体を触媒としたプロモアレーンの第三級アルキル化反応および鈴木-宮浦カップリング反応へ応用した。

銅の触媒するプロモアレーンのホウ素化反応はこれまでに *n*-Bu₃P を配位子として用いたものが知られていた。また、窒素上に芳香環を導入した NHC を用いた銅錯体を触媒とした際には反応性が十分では無いことも同じ論文の中で報告されていた。しかし、我々の検討によって窒素上にアルキル鎖を導入した NHC を配位子とすると本反応に応用可能であることが新たに分かった。また、DHASI*Pr*配位子が一般的 NHC を凌駕する反応活性を示し、特に立体的に嵩高い反応基質において顕著に高い反応性を示すことも分かった。窒素上の置換基は SICy よりも小さなイソプロピル基であるにも関わらず DHASI*Pr*CuCl は室温で安定に単離が可能であることも合わせてわかった(図 3)。この安定な錯体を得やすい性質は“嵩高い”NHC 配位子によく見られるが、DHASI は同時に嵩高い基質への高い反応性を示すことが特筆すべき特徴である。一般に NHC 配位子は窒素上に嵩高い置換基を導入することで錯体の反応活性や安定性を高めるが、この戦略では嵩高い反応基質への反応性が損なわれることが知られている。本検討において DHASI が与えた結果は、現在の NHC 配位子開発戦略が抱えるジレンマを解消し得る可能性を示唆するものである。

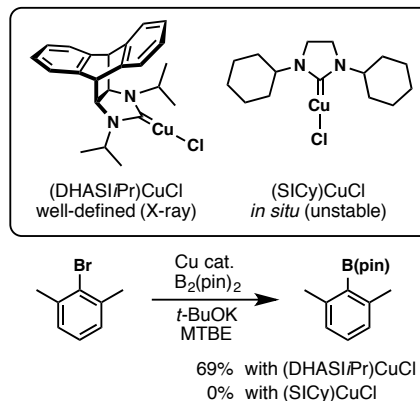
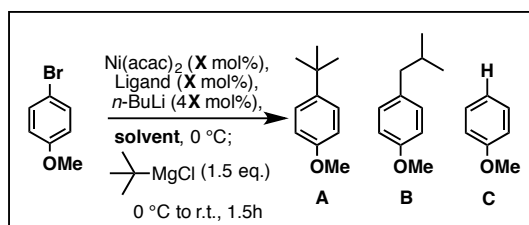


図 3. NHC-銅触媒によるホウ素化反応

NHC-ニッケル錯体を触媒とした熊田-玉尾-コリュウカップリングでは、制御が困難な第三級アルキル化を試みた。本反応は反応中間体から速やかにβ水素脱離が起こることが知られており、アルキル鎖の異性化したイソブチル化ならびに水素が付加する還元反応が競合することが知られている。本反応に対し、DHASI配位子群を用いると、イソブチル化(図4, 化合物B)の生成が抑制される。これに対し、市販のNHC配位子を用いた反応ではイソブチル化が主反応となる。還元反応は抑制されなかったため種々検討を行った結果、非プロトン性極性溶媒を共溶媒として用いることで還元反応の抑制に成功した(図4, 表 Entries 5-7)。本条件を用いると一般的なNHCでも選択性良く第三級アルキル化が可能となるが、触媒量を減量すると、DHASICyの方が5倍程度高活性であることが分かった。種々の官能基化された基質でも同等に機能を発揮し、簡便に第三級アルキル基の導入が可能となった。



Entry	Ligand	X	Solvent	Conv.	A : B : C
1 ^a	None	5	THF	9	67 : 0 : 33
2	DHASIBn	5	THF	42	43:17:40
3	IPr	5	THF	74	10:66:24
4	IMes	5	THF	60	7:78:15
5	DHASIBn	5	THF/NMP	52	75 : 4 : 21
6 ^b	ICy	2.5	THF/NMP	100	83 : 5 : 12
7 ^b	DHASICy	0.5	THF/NMP	100	79 : 6 : 15

^a The reaction was carried out for 24 h.

^b The reaction was carried out with use of 2.5 eq. of Grignard reagent.

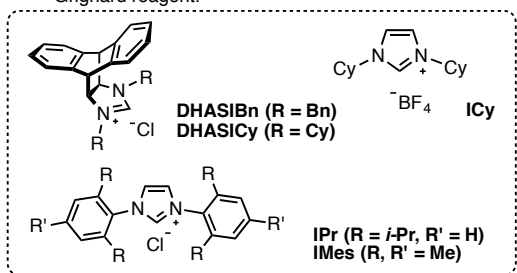
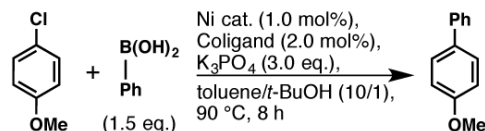
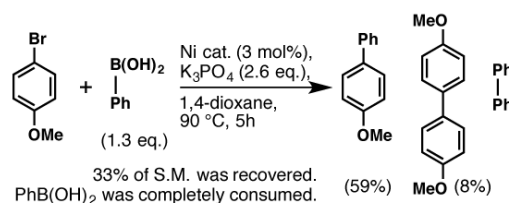
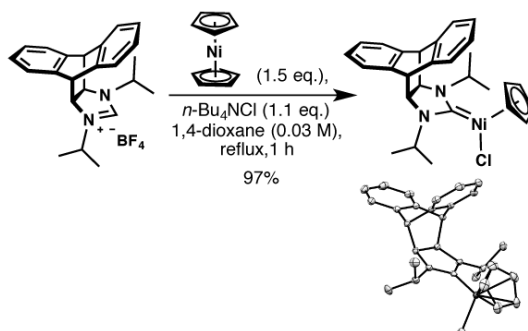


図4. NHC-ニッケル触媒による第三級アルキル求核剤を用いた熊田-玉尾-コリュウカップリング反応

DHASI配位子群がニッケル触媒系においても有用であることが示されたため、簡便に取り扱うことのできる触媒前駆体の開発を試みた。NHC-Ni錯体が示す特異な反応性は近年注目されているが、空気中で不安定で取扱いに注意を要するNi(COD)₂をニッケル源としている報告例がほとんどである。同等の機能を発揮する安定錯体の開発が出来れば、利用可能な溶媒などの制約を受けず、より広範囲な応用展開を期待できる。

本研究ではニッケルハーフサンドイッチ錯体((NHC)NiCpCl)を活用した。本錯体はNHC前駆体であるアゾリウム塩をニッケロセンと加熱還流するのみで得られる。また、系中で有機金属やアルコキシド、アリールボロン酸と撹拌すると活性化することが知られている。DHASIPrを配位子として用い、合成を試みたところ、ほぼ定量的に対応する錯体を得られ、結晶構造解析により構造を明らかにした。なお、本例がアルキル鎖を窒素上に導入したイミダゾリニリデン配位子を担体とした初めての合成例である(図5上)。



Entry	Coligand	Conv.	Yield	consumed PhB(OH) ₂
1	None	34	31	0.73 eq.
2	PPh ₃	60	55	0.74 eq.
3	P(o-tol) ₃	20	20	0.47 eq.
4	P(OPh) ₃	0	0	0.28 eq.
5	dppe	0	0	0 eq.
6	PCy ₃ ·HBF ₄	15	14	0.59 eq.
7 ^a	PPh ₃	100	95	1.13 eq.

^a The reaction was carried out with use of 20 mol% of PPh₃.

図5. NHC-ニッケル触媒前駆体の合成と鈴木-宮浦カップリング反応への応用

合成した触媒前駆体を用いて反応を行ったところ、フェニルボロン酸のホモカップリングが競合し、基質の変換が中程度に留まることが分かった(図5中)。種々検討した結果補助配位子としてPPh₃を系中に導入することでホモカップリングの抑制が可能であること、また、その導入量を増やすことでクロスカップリング反応の加速が起こることを見出した(図5下)。見出した条件を用いると芳香環同士、芳香環と芳香族複素環、及び芳香族複素環同士のカップリング反応が可能であることが分かった。また、0.25mol%の触媒量で10倍

ラムの反応成績体を得ることに成功した。反応機構の一端を確かめるべく幾つかの反応を試み、酸素および酸化剤が存在している条件でのみアリアルボロン酸のホモカップリングが進行することを見出した。

キラル配位子の開発と応用では、以前単純なアルキル鎖を非対称に導入したキラル配位子を用いた不斉誘導に成功したため、本研究ではアニオン性の側鎖であるフェノール性水酸基やカルボキシ基を導入した新たな配位子ライブラリーを構築した。フェノール性水酸基を導入した配位子ライブラリーのなかでは、90%*ee* の選択性で不斉還元反応を進行させる配位子を見出すに至ったが、基質一般性が思わしくなかったため、現在配位子構造の最適化を鋭意検討中である。また、カルボキシ基を導入した不斉配位子ライブラリーでは、不斉共役不可反応を高い立体選択性で進行させる配位子を見出し、現在基質一般性を確認している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① 安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男；“A Bicyclic N-Heterocyclic Carbene as a Bulky but Accessible Ligand: Application to the Copper-Catalyzed Borylations of Aryl Halides”；*J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 9671–9681；DOI:10.1021/acs.joc.5b01721, 査読有
- ② 安藤 眞、馬渡 麻衣、松永 浩文、石塚 忠男；“An N-heterocyclic carbene-based nickel catalyst for the Kumada–Tamao–Corriu coupling of aryl bromides and tertiary alkyl Grignard reagents”；*Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3287–3290；DOI:10.1021/j.tetlet.2016.06.042, 査読有
- ③ 安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男；“An N-Heterocyclic Carbene-Nickel Half-Sandwich Complex as a Precatalyst for Suzuki–Miyaura Coupling of Aryl/ Heteroaryl Halides with Aryl/ Heteroarylboronic Acids”；*J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 1266–1272；DOI:10.1021/acs.joc.6b02666, 査読有
- ④ 安山 卓郎、松永 浩文、安藤 眞、石塚 忠男；“A Study of the Strength of a Template Molecule, –A Functional Monomer Interaction That Affects the Performance of Molecularly Imprinted Polymers and Its Application to Chiral Amplification”；*Chem. Pharm. Bull.*, **2017**, *65*, 396–402；DOI:10.1248/cpb.c16-00974；査読有
- ⑤ 松永 浩文、田嶋 大輔、川内 哲郎、安山 卓郎、安藤 眞、石塚 忠男；“A dramatic synergistic effect of a flexible achiral linker on a rigid chiral *cis*-1,2-diamine bifunctional organocatalyst”；*Org. Biomol.*

Chem., **2017**, *15*, 2892–2896；DOI: 10.1039/c6ob02743a；査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男；メソ型分子骨格の非対称化に基づく不斉 NHC 配位子の開発；シンポジウム モレキュラーキラリティー；平成 27 年 6 月 12 日；早稲田大学 (東京)
- ② 馬渡 麻衣、安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男；DHASICy–ニッケル錯体を用いた芳香環への三級炭素の導入；日本薬学会九州支部大会；平成 27 年 11 月 28 日；九州保健福祉大学 (宮崎)
- ③ 安藤 眞、馬渡 麻衣、松永 浩文、石塚 忠男；DHASI–Ni 錯体の触媒するプロモアレーンと第三級アルキル Grignard 試薬のカップリング反応；日本薬学会第 136 年会；平成 28 年 3 月 27 日；パシフィコ横浜 (神奈川)
- ④ 安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男；NHC–Cu 錯体の触媒するアリアルプロマイドのホウ素化反応；日本薬学会第 137 年会；平成 29 年 3 月 26 日；東北大学 (宮城)
- ⑤ 安藤 眞、馬渡 麻衣、松永 浩文、石塚 忠男；新規 NHC–ニッケル触媒の開発とカップリング反応への応用；第 111 回有機合成シンポジウム；平成 29 年 6 月 8 日；岡山大学 (岡山)
- ⑥ 宮田 綾太、安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男；ビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を持つ新規ビシクロ NHC 配位子の合成と物性の検討；第 34 回日本薬学会九州支部大会；平成 29 年 11 月 25 日；崇城大学 (熊本)

[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]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 眞 (ANDO SHIN)

熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬学系)・助教

研究者番号：00622599

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし