

令和元年5月7日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13962

研究課題名(和文) N-Heterocyclic Carbene-modified Gold Nanoclusters: Novel Materials with Potential Biological Applications

研究課題名(英文) N-Heterocyclic Carbene-modified Gold Nanoclusters: Novel Materials with Potential Biological Applications

研究代表者

CRUDDEN Cathleen (Crudden, Cathleen)

名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所・客員教授

研究者番号：10721029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では生体イメージングなどの応用を指向したN-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)で修飾された新規金ナノクラスターの創製を目指した。金ナノクラスターの単離に重要な安定性の向上を目指し、新規二座NHCの設計・合成、およびそれを用いた金ナノクラスターの調製を行った。単結晶X線構造解析や質量分析などによって金ナノクラスターの構造に関する知見を得た。また得られた金クラスターは高温でもクラスター構造が保たれており、温度に対して極めて高い安定性が示唆された。また金クラスターは蛍光を示すことも明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属ナノ粒子やナノクラスターをはじめとするナノ物質はバルク金属、金属錯体とも異なる物性を示すことから新たな金属材料として注目を集めている。その中でも金は生体親和性が高く、ドラッグデリバリーや生体イメージングなどの医療にむけた材料としての応用に注目が集まっている。これまでにチオールやホスフィンなどを配位子とする金クラスターが報告されてきたが、酸化環境である生体内では安定性が課題となる。またナノクラスターは材料だけでなく触媒としても機能することが期待でき、その未知の触媒活性を調査する上でも安定なナノクラスターの合成法の開拓は重要な課題である。

研究成果の概要(英文)：The goal of this grant is to prepare and test N-heterocyclic carbene(NHC)-functionalized gold nanoclusters for potential biosensing applications. We have designed and synthesized bidentate NHCs to isolate stable gold nanoclusters. The resulting gold nanoclusters were characterized by X-ray crystallographic structure analysis and MS analysis. Interestingly, The nanoclusters were found to exhibit thermal stability as well as fluorescence.

研究分野：有機金属化学

キーワード：ナノ材料 金ナノクラスター N-ヘテロサイクリックカルベン 二座配位子 安定性 バイオイメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

金属ナノ粒子やナノクラスターをはじめとするナノ物質はバルク金属、金属錯体とも異なる物性を示すことから新たな金属材料として注目を集めている。その中でも金は生体親和性が高く、ドラッグデリバリーや生体イメージングなどの医療にむけた材料としての応用に注目が集まっている。金属ナノ粒子やナノクラスター自体は不安定であるため、合成する際には配位子で金属表面を覆うことで安定化させるアプローチが有効である。これまでにチオールやホスフィンなどを配位子とする金クラスターが報告されてきたが[1]、酸化的な環境である生体内では安定性が課題となる。またナノクラスターは材料だけでなく触媒としても機能することが期待でき、その未知の触媒活性を調査する上でも安定なナノクラスターの合成法の開拓は重要な課題である。

我々の研究グループでは *N*-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) で修飾した安定な金表面や金ナノ粒子の合成に成功してきた[2]。この研究過程で、NHC の分子設計が安定性、溶解性などに重要である知見を得た。この知見を基に NHC を用いた表面修飾法をナノクラスターの合成に活用することで極めて安定な NHC-金ナノクラスターが得られると確信し、本研究の着想に至った。

[1] Hutchison, J. E. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13426.

[2] a) Crudden, C. M., Horton, J. H. et al. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 409. b) Crudden, C. M., Horton, J. H. et al. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12654. c) Crudden, C. M. et al. *Angew Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6198.

2. 研究の目的

本研究では生体イメージングなどの応用を指向した NHC で修飾された新規金ナノクラスターの創製を目的とした。金ナノクラスターの単離に重要な安定性の向上を目指し、新規二座 NHC の設計・合成、およびそれを用いた金ナノクラスターの調製を行う。X 線構造解析や質量分析などによって金ナノクラスターの構造に関する知見を得る。

3. 研究の方法

(1) 安定性の向上を期待し、NHC の窒素状にアルキルチオール部位を導入した配位子を合成した。これを用いて金錯体を調製し、金ナノクラスターの合成を試みた。

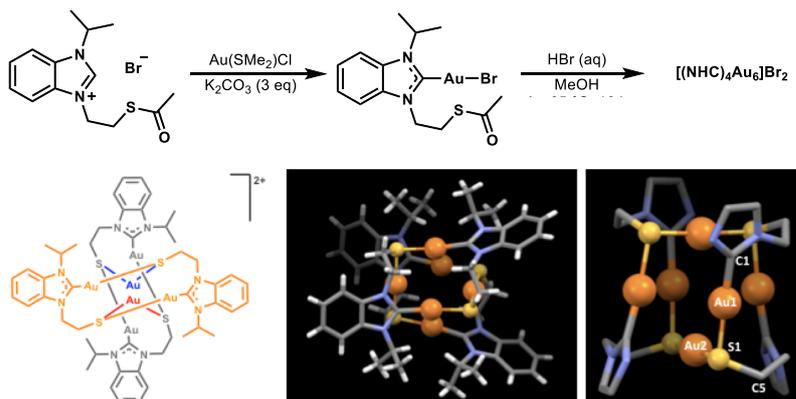
(2) NHC 部位を 2 つ有する 2 座配位子を用いた金ナノクラスターの調製を行なった。得られたクラスターの構造解析および安定性評価を行なった。

4. 研究成果

これまでの研究から二座 NHC 配位子を用いることで、熱やチオールに対して極めて安定な金ナノ粒子の創製に成功している。この成果を基に以下の研究を実施した。

(1) チオールは様々な金属粒子やクラスターの合成に頻繁に用いられている配位子である。そこで NHC とチオールを組み合わせた二座配位子を用いることで安定性に優れた金ナノクラスターの合成が可能と想定した。まず N 上にアルキルチオール部位を有する二座 NHC 配位子の合成を行った(図 1)。目的の二座配位子前駆体 **1** はベンズイミダゾールから 3 段階で合成し、**1** を塩基存在下、塩化金ジメチルスルフィド錯体と反応させることで金-NHC 錯体 **2** が得られた。次にチオール上のアセチル基を酸性条件で除去したところ、単一の白色固体が得られた。しかし、¹H-NMR 測定でエチル基の 4 つプロトンがすべて非対称に観測されたため、想定した金-NHC-チオール錯体 **3** ではない構造が示唆された。そこでカウンターアニオンである Br⁻ を PF₆⁻ に交換したサンプルから単結晶を作製し単結晶 X 線構造解析を行ったところ、金原子が 6 つ、NHC-チオール配位子 4 つを有する 2 価の金クラスター錯体 **4** であることが明らかとなった。**4** の構造は質量分析 (ESI-TOF) の結果とも一致するものであった。構造を見ると、2 つの金-NHC-チオール錯体がほぼ直線上に向き合って結合しており (173.7° , C1-Au1 2.101 Å, S1-Au1 2.304 Å)、さらにそれらが 2 つの金原子が硫黄を介して架橋した特異な構造であることが分かる (177.6° , S1-Au2 2.285 Å)。

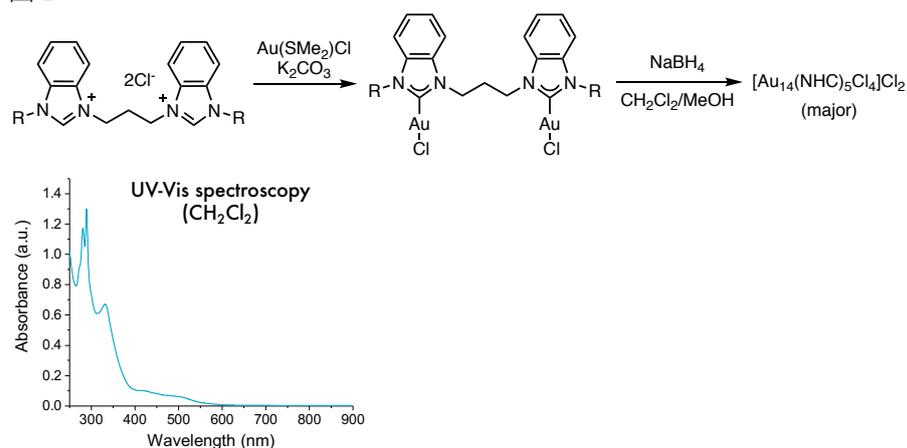
図 1



さらにクラスター錯体 **4** を金錯体共存下で還元することで、さらに金原子が取り込まれた金クラスターの合成を試みたが、全く反応は起こらなかった。したがって **4** は還元的条件に耐えうる非常に強固な構造をしていることが示唆される。

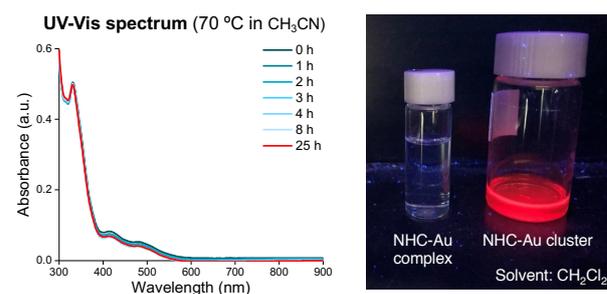
(2) 2つのNHC部位を有する二座NHC配位子を用いて金ナノクラスターの合成を行なった(図2)。アルキル基で架橋した二座NHC配位子前駆体 **5** はベンズイミダゾールから2段階で合成し、塩基存在下2当量の塩化金ジメチルスルフィド錯体と反応させることで、金-NHC錯体 **6** が得られた。得られた **6** を還元することによって金ナノクラスターを試みた。これまでの研究から同様の金-NHC錯体を水素化ホウ素ナトリウムで室温にて還元すると、金ナノ粒子が得られることがすでに分かっている。そのため還元をジクロロメタン-メタノール中0°Cで行なった。得られた生成物のUV-Vis測定を行なったところ417、485nmにピークがみられたが、表面プラズモン共鳴(SPR)にあたる530nm付近には吸収は見られなかった。これは金ナノ粒子でなく金ナノクラスターが形成していることを示している。TLCでシリカゲル上でも安定に展開できることが分かったため、PTLCによって精製した。現在単結晶が得られていないため詳細な構造は明らかになってはいないが、質量分析(ESI-TOF)を行なったところ、金原子が14個、2座NHC配位子5つ、塩素原子4つを有する6価の金クラスター**7**であることが示唆された。

図 2



得られたクラスター**7**の熱安定性をUV-Vis測定によって評価した(図3)。アセトニトリル中80°Cで加熱したところ25時間後であってもスペクトルに変化はほとんど見られず、クラスター**7**は高い熱安定性を有することが分かった。またクラスター**7**は室温で蛍光を示すことも明らかになった。生体内での安定性評価には至っていないが、本研究の目標である安定な金ナノクラスターの創出に向けた非常に重要な研究成果が得られたと考えている。

図 3



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件)

(1) “Arylative Desulfonation of Diarylmethyl Phenyl Sulfone with Arenes Catalyzed by Scandium Triflate” Masakazu Nambo, Zachary T. Ariki, Daniel Canseco-Gonzalez, D. Dawson Beattie, Cathleen M. Crudden, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2339-2342.
(doi: 10.1021/acs.orglett.6b00744)

(2) “Accessible bidentate diol functionality within highly ordered composite periodic mesoporous organosilicas” Lacey M. Reid, Gang Wu, Cathleen M. Crudden, *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 6487-6497.
(doi: 10.1039/C6NJ00401F)

(3) “Chiral carbene-borane adducts: precursors for boronium catalysts for asymmetric FLP hydrogenations” Jolie Lam, Benjamin A. R. Gunther, Jeffrey M. Farrell, Patrick

- Eisenberger, Brian P. Bestvater, Paul D. Newman, Rebecca L. Melen, Cathleen M. Crudden, Douglas W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15303-15316.
(doi: 10.1039/C6DT02202B)
- (4) “Simple direct formation of self-assembled N-heterocyclic carbene monolayers on gold and their application in biosensing” Cathleen M. Crudden, J. Hugh Horton, Mina R. Narouz, Zhijun Li, Christene A. Smith, Kim Munro, Christopher J. Baddeley, Christian R. Larrea, Benedict Drevniok, Bheeshmon Thanabalasingam, Alastair B. McLean, Olena V. Zenkina, Iraklii I. Ebralidze, Zhe She, Heinz-Bernhard Kraatz, Nicholas J. Mosey, Lisa N. Saunders, Akiko Yagi, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12654
(doi: 10.1038/ncomms12654)
- (5) “Installing Stable Molecular Chirality within the Walls of Periodic Mesoporous Organosilicas via Self-Assembly” Lacey M. Reid, Cathleen M. Crudden, *Chem. Mater.* **2016**, *28*, 7605-7612.
(doi: 10.1021/acs.chemmater.6b02153)
- (6) “Development of Versatile Sulfone Electrophiles for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions” Masakazu Nambo, Eric C. Keske, Jason P. G. Rygus, Jacky, C.-H. Yim, Cathleen M. Crudden, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1108-1112.
(doi: 10.1021/acscatal.6b03434)
- (7) “Borocation catalysis” Patrick Eisenberger, Cathleen M. Crudden, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 4874-4887.
(doi: 10.1039/C6DT04232E)
- (8) “Water-Soluble N-Heterocyclic Carbene-Protected Gold Nanoparticles: Size-Controlled Synthesis, Stability, and Optical Properties” Kirsi Salorinne, Renee W. Y. Man, Chien-Hung Li, Masayasu Taki, Masakazu Nambo, Cathleen M. Crudden, *Angew Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6198-6202.
(doi: 10.1002/anie.201701605)
- (9) “Pd-Catalyzed Desulfonative Cross-Coupling of Benzylic Sulfone Derivatives with 1,3-Oxazoles” Yim Jacky C.-H., Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M., *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3715-3718.
(doi: 10.1021/acs.orglett.7b01510)
- (10) “Synthesis of Tetraarylmethanes by the Triflic Acid-Promoted Formal Cross-Dehydrogenative Coupling of Triarylmethanes with Arenes” Nambo Masakazu, Yim Jacky, Fowler Kevin Crudden Cathleen, *Synlett*, **2017**, *28*, 2936-2940.
(doi: 10.1055/s-0036-1588563)
- (11) “Carboxymethylated Dextran-Modified N-Heterocyclic Carbene Self-Assembled Monolayers on Gold for Use in Surface Plasmon Resonance Biosensing” Li Zhijun, Narouz Mina R., Munro Kim, Hao Bin, Crudden Cathleen M., Horton J. Hugh, Hao Hongxia, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, *9*, 39223-39234.
(doi: 10.1021/acsami.7b13114)
- (12) “N-Heterocyclic Carbene Self-Assembled Monolayers on Gold as Surface Plasmon Resonance Biosensors” Li Zhijun, Munro Kim, Ebralize Iraklii I., Narouz Mina R., Padmos J. Daniel, Hao Hongxia, Crudden Cathleen M., Horton J. Hugh, *Langmuir*, **2017**, *33*, 13936-13944.
(doi: 10.1021/acs.langmuir.7b03280)
- (13) “Amphiphilic N-Heterocyclic Carbene-Stabilized Gold Nanoparticles and Their Self-Assembly in Polar Solvents” Narouz Mina R., Li Chien-Hung, Nazemi Ali, Crudden Cathleen M., *Langmuir*, **2017**, *33*, 14211-14219.
(doi: 10.1021/acs.langmuir.7b02248)
- (14) “Enantiospecific and Iterative Suzuki-Miyaura Cross-Couplings” Rygus Jason P. G., Crudden Cathleen M., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18124-18137.
(doi: 10.1021/jacs.7b08326)
- (15) “Azaborines: synthesis and use in the generation of stabilized boron-substituted carbocations” Clarke J. J., Eisenberger P., Piotrkowski S. S., Crudden C. M., *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 1791-1795.
(doi: 10.1039/C7DT01329A)
- (16) “Preparation of Quaternary Centers via Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Tertiary Sulfones” Arika Zachary T., Maekawa Yuuki, Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *140*, 78-81.
(doi: 10.1021/jacs.7b10855)
- (17) “Ultrastable Gold Nanoparticles Modified by Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligands” Man Renee W. Y., Li Chien-Hung, MacLean Michael W. A., Zenkina Olena V., Zamora Matthew T., Saunders Lisa N., Rousina-Webb Alexander, Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *140*, 1576-1579.

(doi: 10.1021/jacs.7b08516)

(18) “N-Heterocyclic Carbene Self-assembled Monolayers on Copper and Gold: Dramatic Effect of Wingtip Groups on Binding, Orientation and Assembly” Larrea Christian R., Baddeley Christopher J., Narouz Mina R., Mosey Nicholas J., Horton J. Hugh, Crudden Cathleen M., *ChemPhysChem*, **2017**, *18*, 3536-3539.

(doi: 10.1002/cphc.201701045)

(19) “The Structural and Electrochemical Effects of N-Heterocyclic Carbene Monolayers on Magnesium” Lisa Stephens, J. Daniel Padmos, Mina R. Narouz, Abrar Al-Rashed, Chien-Hung Li, Nicholas Payne, Matthew Zamora, Cathleen M. Crudden, Janine Mauzeroll, J. Hugh Horton, *J. Electrochem. Soc.* **2018**, *165*, G139-G145.

(doi: 10.1149/2.0501811jes)

(20) “Self-Assembled N-Heterocyclic Carbene-Based Carboxymethylated Dextran Monolayers on Gold as a Tunable Platform for Designing Affinity-Capture Biosensor Surfaces” Zhijun Li, Kim Munro, Mina R. Narouz, Andrew Lau, Hongxia Hao, Cathleen M. Crudden, J. Hugh Horton, *ACS Appl. Mater. and Interfaces*, **2018**, *10*, 17560-17570.

(doi: 10.1021/acsami.8b02595)

(21) “Generation and conversion of an N-heterocyclic carbene on Pt(111)” Yang Zeng, Tianchi Zhang, Mina R. Narouz, Cathleen M. Crudden, Peter H. McBreen, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12527-12530.

(doi: 10.1039/C8CC06894A)

(22) “Cu - Catalyzed Desulfonylative Amination of Benzhydryl Sulfones” Masakazu Nambo Yasuyo Tahara, Jacky C. - H. Yim, Cathleen M. Crudden, *Chem. Euro. J.*, **2019**, *25*, 1923-1926.

(doi: 10.1002/chem.201805638)

(23) “N-Heterocyclic Carbene-functionalized Magic-number Gold Nanoclusters” Mina R. Narouz, Kimberly M. Osten, Phillip J. Unsworth, Renee W. Y. Man, Kirsii Salorinne, Shinjiro Takano, Ryohei Tomihara, Sami Kaappa, Sami Malola, Cao-Thang Dinh, J. Daniel Padmos, Kennedy Ayoo, Patrick J. Garrett, Masakazu Nambo, J. Hugh Horton, Edward H. Sargent, Hannu Häkkinen, Tatsuya Tsukuda, Cathleen M. Crudden, *Nat. Chem.* **2019**, accepted.

(doi: 10.1038/s41557-019-0246-5)

[学会発表] (計 21 件)

(1) Cathleen M. Crudden, “Organometallic chemistry at the interfaces: Preparation of biologically active molecules using enantiospecific cross coupling and the design of novel carbon-based monolayers on gold” 4th International Symposium on New Frontiers in Materials Science, 2016 年

(2) Cathleen M. Crudden, “Catalysis from Molecules to Materials” Connaught Industry Alliance Symposium, 2016 年

(3) Cathleen M. Crudden, “New Trends in Organometallic Chemistry leading to Organic Synthesis” American Chemical Society Conference, 2016 年

(4) Cathleen M. Crudden, “Organometallic chemistry for the preparation of biologically important molecules and for the design of novel self-assembled monolayers on gold” Centre in Green Chemistry and Catalysis annual meeting, 2016 年

(5) Cathleen M. Crudden, “Organometallic chemistry: Surfaces and Catalysts” IRTG Symposium, 2016 年

(6) Cathleen M. Crudden, “N-Heterocyclic carbenes as valuable supporting ligands in catalysis: From cross-coupling to borenium catalysis to materials chemistry” Catalysis Division Conference, 2016 年

(7) Cathleen M. Crudden, “Metal catalysts, clusters and surfaces: From the synthesis of chiral bio-molecules to carbon-based self assembled monolayers” 12th International Conference for Heteroatom Chemistry, 2017 年

(8) Cathleen M. Crudden, “Chirality in Coupling Reactions: Stereoentensive Suzuki-Miyaura Cross-couplings and the Development of New Electrophiles for Cross-coupling Chemistry” 100th Canadian Society for Chemistry conference, 2017 年

(9) Cathleen M. Crudden, “N-heterocyclic Carbenes as Supporting Ligands for Borenium-based Catalysts and on Metal Surfaces” 100th Canadian Society for Chemistry conference, 2017 年

(10) Cathleen M. Crudden, “Metal catalysts, clusters and surfaces: From the synthesis of chiral bio-molecules to carbon-based self-assembled monolayers” 12th International Conference on Heteroatom Chemistry, 2017 年

(11) Cathleen M. Crudden, “Metal catalysts, clusters and surfaces: From the synthesis of chiral bio-molecules to carbon-based self-assembled monolayers” International Symposium on Monolayer Protected Clusters, 2017 年

(12) Cathleen M. Crudden, “N-heterocyclic carbenes as ligands for metal surfaces” and

- “Organoboron compounds in cross coupling chemistry and as catalysts for FLP reductions”
255th ACS National Meeting, 2018 年
- (13) Cathleen M. Crudden, “N-heterocyclic carbenes as ligands for metal surfaces” and
“Organoboron compounds in cross coupling chemistry and as catalysts for FLP reductions”
255th ACS National Meeting, 2018 年
- (14) Cathleen M. Crudden, “Metal catalysts, clusters and surfaces from carbon-based self
assembled monolayers” 25th Canadian Symposium on Catalysis, 2018 年
- (15) Cathleen M. Crudden, “N-Heterocyclic Carbenes as Ligands for Surfaces,
Nanoparticles and Clusters” CIC Catalysis Award Lecture, 101st Canadian Society for
Chemistry annual conference, 2018 年
- (16) Cathleen M. Crudden, “Main Group Catalysis in the Reduction of Organic Compounds” ,
Si Symposium for Bob West, 101st Canadian Society for Chemistry annual conference, 2018
年
- (17) Cathleen M. Crudden, “Borenium Ions and Cross-Coupling Transformations of Multiply
Borylated Molecules” , Boron in the Americas XVI “Boron in Catalysis, 2018 年
- (18) Cathleen M. Crudden, “The Many Dimensions of Stereochemistry: Catalysis, Chemical
Biology, Macromolecules, and Synthesis, “Sulfur in the Suzuki-Miyaura Reaction” ,
Gordon Research Conference, 2018 年
- (19) Cathleen M. Crudden, “N-heterocyclic Carbenes on Au and Cu Surfaces: Opportunities
in ALD and ALE” , American Vacuum Society, 65th International symposium, 2018 年
- (20) Cathleen M. Crudden, “Advances in the Suzuki-Miyaura Reaction and Catalysis with
NHC-modified materials” , International Kyoto Conference on Organic Chemistry, 2018 年
- (21) Cathleen M. Crudden, “Toward game-changing molecular materials” , International
ERATO Itami Molecular Nanocarbon Symposium 2019, 2018 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

<http://www.cruddengroup.com>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：東山 哲也

ローマ字氏名：HIGASHIYAMA, Tetsuya

研究協力者氏名：吉村 崇

ローマ字氏名：YOSHIMURA Takashi

研究協力者氏名：南保 正和

ローマ字氏名：NAMBO, Masakazu

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。