

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K05814

研究課題名(和文)非対称チオエーテルのワンポット合成に向けた水中C-S結合生成タンデム触媒の創生

研究課題名(英文)Development of catalysts for C-S coupling reactions in water

研究代表者

西岡 孝訓(Nishioka, Takanori)

大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：10275240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：蒸気有害で可燃性の有機溶媒の代わりに安全な水を溶媒とする有機化合物の合成のための、金属を含有する錯体触媒の開発を行った。水中で用いる触媒は、水に溶ける必要があるため、水溶性の高い糖部位を導入した。触媒として一般的に用いられるパラジウム錯体の他にニッケルやロジウムを用いた錯体の合成も行いその触媒能を調査したところ、錯体は炭素-硫黄結合生成反応には適用できなかったが、水中での炭素-炭素結合生成反応に利用できることを明らかにした。また、硫黄を含有する多核錯体も合成し、電気化学的測定によりこれらが炭素-硫黄結合反応に利用できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物の合成に一般的に用いられる有機溶媒は毒性があるものや可燃性のものが多いため、代わりに水を用いることができれば作業環境や環境保全に役立つ。本研究では、水中での有機合成に用いることのできる触媒開発をめざし、金属錯体に水への溶解性が非常に高い糖を導入する合成法を確立した。また、合成した水溶性の金属錯体が、水中での炭素-炭素結合生成反応の触媒として有用であることを明らかにした。この研究成果は、薬品や化成品の製造における持続可能社会の確立に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Investigation of new catalysts for coupling reactions in water, which is a safer solvent compared with toxic and/or flammable organic solvents, was performed. Sugar units were introduced into metal complex catalysts to enhance their water solubility. Palladium, nickel, and rhodium were used to synthesize metal complexes. The complexes worked as catalysts for carbon-carbon coupling reactions in water but not for carbon-sulfur coupling. Multinuclear complexes containing sulfide ligands were also synthesized. Electrochemical measurements of these complexes in the presence of alkyl halides suggested their potential of applications for coupling reactions.

研究分野：有機金属化学

キーワード：硫黄化合物 金属錯体 糖修飾配位子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機化合物は、おもに炭素-炭素結合によって骨格が形成されており、現在までに、これを組み上げるための炭素-炭素カップリング反応について、高効率な触媒が開発されてきた。その一方で、多くの有機化合物はヘテロ原子を含んでおり、これが有機化合物の機能発現に重要な役割を担っている。機能性有機化合物の合成には、炭素とヘテロ原子のカップリング反応が必須であり、炭素-窒素、炭素-酸素、炭素-ホウ素、炭素-ケイ素などのカップリング反応についての研究が行われ、炭素-炭素カップリング反応に有効なパラジウム錯体が、炭素-ヘテロ原子のカップリング反応にも有効であることが見いだされている。しかし、パラジウム錯体を用いた炭素-硫黄カップリング反応については、話が違って来る。パラジウムと硫黄の親和性が大きいために、一般的に硫黄化合物は、上記の様々なカップリング反応において触媒毒として働く。このために、パラジウム錯体を触媒とした炭素-硫黄カップリング反応の報告例には、高い触媒活性を示すものはほとんどない。さらに、水を溶媒としたこの炭素-硫黄カップリング反応の例は皆無である。炭素-硫黄結合を持つ有機化合物は、医薬品などに利用でき、高活性の炭素-硫黄カップリング触媒の開発は重要な研究課題の一つである。

2. 研究の目的

医薬品などの精密合成に欠かせない炭素-硫黄カップリング反応を水中で行うための触媒開発に必要な基盤研究を行う。硫黄はパラジウム等の触媒によく利用される金属との親和性が高く、触媒を不活性化する触媒毒として働くため、高効率な炭素-硫黄カップリングの触媒はほとんどない。本研究では、これまでの研究で水中での炭素-炭素カップリング反応で高触媒能を示した糖導入ピンサーパラジウム錯体を用い、その嵩高い配位子によって還元的脱離を促進させることで、炭素-硫黄カップリング触媒の高効率化に挑む。また、糖を導入することで錯体が水溶化することを活かし、硫黄ソースとして無機硫化物塩を利用できる水中での炭素-硫黄カップリング反応に適用する。さらに非対称チオエーテルの二段階の生成反応をワンポットで行うことのできるタンデム触媒へと発展させる。

3. 研究の方法

1) 置換基の立体障害による還元的脱離の促進効果の解明のため、N-ヘテロ環カルベン配位子の置換基としてアセチル化やベンジル化した各種単糖を導入した錯体を合成し、トルエンや水を溶媒として炭素-硫黄カップリング反応を行い、置換基の立体構造が収率に与える影響を調べる。
2) 硫黄ソースに無機硫化物塩を用いた炭素-硫黄カップリング反応の実現のために錯体の還元体とハロゲン化アリールの反応生成物に水酸化ナトリウムや硫化ナトリウムを反応させる。さらに、この反応を触媒的に進行する条件を明らかにする。
3) 水を溶媒として錯体触媒存在下でハロゲン化アリールと水酸化ナトリウムや硫化ナトリウムの反応を行った後、反応溶液に異なるハロゲン化アリールを添加して反応を行い触媒のタンデム化を図る。

4. 研究成果

(1) パラジウム錯体を用いた炭素-硫黄カップリング反応に対する触媒能の調査
N-置換基がアセチル保護した D-グルコピラノシル基で架橋部位がメチレンあるいはエチレンのビスN-ヘテロ環カルベン配位子をもつパラジウム錯体を触媒として用いた炭素-硫黄結合生成反応の検討を行った。
最初に、これまでの報告例との比較のため、基質として 4'-プロモアセトフェノンと p-トルエンチオールを用いた反応を有機溶媒中で行ったが、アセトニトリル中では、反応基質が触媒無しでも反応が進行することがわかった。さらに、4'-プロモアセトフェノンのかわりに、より反応性の低い 4'-クロロアセトフェノンを用いた場合でも無触媒で反応が進行することがわかった。無触媒反応では転化率がほぼ 100% であるが、収率が 70% 程度であった。それに対しパラジウム錯体存在下での反応では、基質の転化率が無触媒反応の場合よりも低く、60~90% となるが、収率は 60~80% であり、転化率に対しての収率が向上することがわかった。これは、基質の分解反応か副生成物の生成反応がおさえられているものと考えられ、反応性生物の収率向上につながるものである。また、可視光照射により無触媒で反応が進行しない基質を用い、合成したパラジウム錯体を触媒とした炭素-硫黄結合生成反応についても検討したが、今回合成した錯体では、反応は進行しないことがわかった。

(2) ニッケル錯体の合成とカップリング触媒能

カルベントランスファー反応を利用して 3 種類のニッケル錯体の合成を行った(図 1)。得られた錯体のアセチル基が、プロトン性溶媒中、炭酸カリウム存在下において容易に脱保護されることを確認した。CCN 型ニッケル錯体 1a, 2a は、水中で安定であるのに対し、CNC 型ニッケル錯体 3a は試料調製後すぐに分解が始まり 1 日以内に完全に分解することがわかった。また、糖部

位の保護基であるアセチル基を脱保護した錯体 **1b**, **2b** の構造解析を行いその構造を明らかにした。2つの NHC 部位を連結するアルキル鎖の違いにより、それぞれの錯体が異なる配位子のねじれを持つことを示した。いずれの錯体もビス NHC 部位は M-軸不斉を示したが、ピリジンを含むサイドアームは **1b** では P-, **2b** では M-軸不斉を示した。このような結果から、ビス NHC 部位のリンカー長を変えることで、配位子の軸不斉を変化させることができることが分かった。

合成した3種類のニッケル錯体について、水中でのフェニルボロン酸と4'-プロモアセトフェンを基質として用いた鈴木-宮浦クロスカップリング反応に対する触媒活性の比較を行った。CCN 型 Ni 錯体は水中で比較的高い触媒活性を示したのに対し、CNC 型 Ni 錯体は全く触媒活性を示さなかった。最も良い結果は、錯体 **1a** を触媒とし PPh₃ を還元剤として用いた水中反応で90%の収率でカップリング生成物を与えた。また、反応性が劣る4'-クロロアセトフェンに対しても同程度の触媒活性を示した。以上より、水に対して高い安定性を示す CCN 型 Ni 錯体の合成に成功し、水中における鈴木カップリングにおいて比較的高い触媒活性を示すことを明らかにした。これらの錯体を触媒とした炭素-硫黄結合生成反応についても検討したが、反応は進行しなかった。

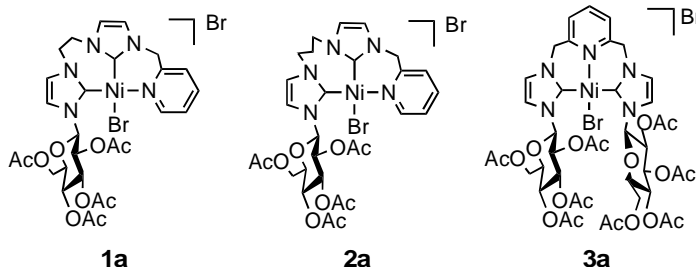


図1 CCN 型 (**1a**, **2a**) および CNC 型 (**3a**) Ni 錯体

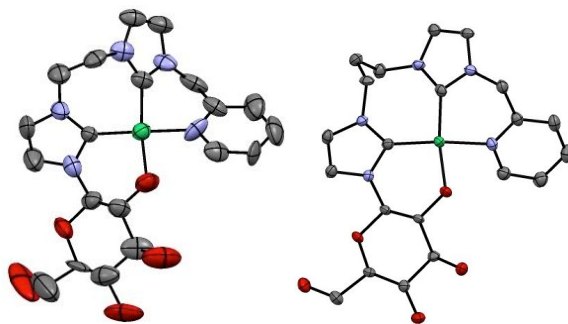


図2 **1b** および **2b** の結晶構造

(3)ロジウム錯体の合成とカップリング触媒能の調査

銀錯体を經由するカルベントランスファー法により、アセトニトリル中で糖修飾ビス NHC キレート配位子とシクロオクタジエン配位子をもつロジウム錯体(図3)を合成した。このロジウム錯体を触媒として使い、フェニルボロン酸と4'-プロモアセトフェンの鈴木・宮浦カップリング反応に対する触媒活性について調査した。本研究で合成したロジウム錯体は、既報のロジウムホスフィン錯体の触媒活性(触媒量 1 mol%, 収率 71%)と比べかなり低いことが分かった(触媒量 10 mol%, 収率 30%)。

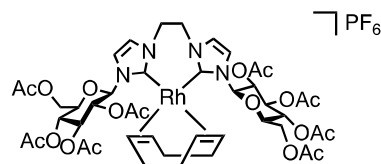


図3 糖修飾ビス NHC ロジウム錯体

(4)硫化物配位子をもつ多核錯体の合成と反応

単核錯体は炭素-硫黄結合生成反応触媒に適していないと考え、多核金属錯体ユニット上での炭素-硫黄結合生成反応についての検討を行った。最初に既存の三核錯体に加えて、硫化物架橋配位子をもつ混合金属三核錯体を新たに合成した。

非対称型三核錯体 $[\{Pt(bisNHC)\}\{Pt(bpy)\}\{RhCp^*\{P(OEt)_3\}(\mu_3-S)_2\}]^{2+}$ は、 $[RhCp^*\{P(OEt)_3\}(SH)_2]$ と $[Pt(bisNHC)(NCMe)_2]^{2+}$ の反応により得られる二核錯体 $[\{Pt(bisNHC)\}\{RhCp^*\{P(OEt)_3\}(\mu-SH)_2\}]^{2+}$ に $[Pt(bpy)(OAc)_2]$ を反応させることにより段階的に高収率で合成した。さらに、この48電子錯体に二電子供与体としてトリエチルホスファイトを反応させ、ホスファイトが Rh 中心に配位した50電子錯体を得た。この48電子錯体のサイクリックボルタンメトリー測定(図4)では、還元側に可逆な二段階の一電子還元-再酸化過程が観測された。一方、ホスファイトが配位した50電子錯体は複雑な酸化還元波を示した。これは、詳細な検討により、50電子錯体の一電子還元後に生成する51電子錯体からトリエチルホスファイトが解離し49電子錯体となる後続反応によるものであることを明らかにしている。また、後続反応で生成した49電子錯体の再酸化により、48電子錯体が再生することを明らかにした。

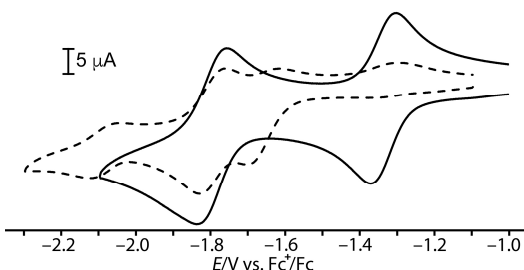


図4 48電子(実線)と50電子錯体(点線)のCV

3つのビス NHC 白金ユニットをもつ三核錯体では、NHC 配位子の強い供与性によって金属-硫化物コア部位の反応性が増加し、白金間結合に銀イオンが付加する反応が起こり珍しい七核錯体が生成することを明らかにした。遷移金属クラスターにおいて、遷移金属は硫黄と高い親和性を示すことが知られており、銀(I)イオンが銀-硫黄結合ではなく銀-金属結合を形成するという報告例はほとんどない。また、この構造では金属間結合を含めると七核クラスター中の全ての金属イオンが18電子則を満たしていることから、この七核クラスターの生成は、他の d^{10} 金属イオンの取り込みも可能であることを示唆している。

2つのロジウムあるいはイリジウムイオンと1つの白金あるいはパラジウムイオンで構築された三核錯体とハロゲン化アルキルの反応を電気化学的測定により検討を行った。例えば、 $PdRh_2$ 錯体では、ヨードヘキサン存在下での CV は、錯体の二電子還元後に新たな還元波を示し、再酸化波は正側の電位に二段階で現れている(図6)。これは、 $PdRh_2$ 錯体の二電子還元体がヨードヘキサンと反応し新たな錯体を与えていることを意味している。これは、錯体の還元によって、3つの金属原子と2つの硫黄原子がつくる三核コア部位の電子密度が増大し、硫黄配位子部位の塩基性が大きくなることでヨードヘキサンと硫黄部位が反応したと推測できる。コバルトセンによって錯体を二電子還元し、還元体とヨードヘキサンの反応を試み生成物の単離を試みたが、今のところ成功していない。

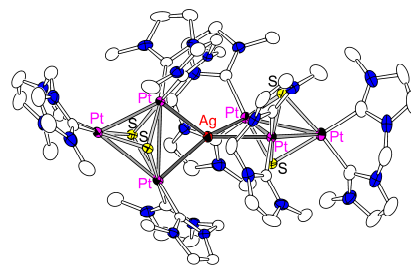


図5 Pt_3AgPt_3 七核錯体の構造

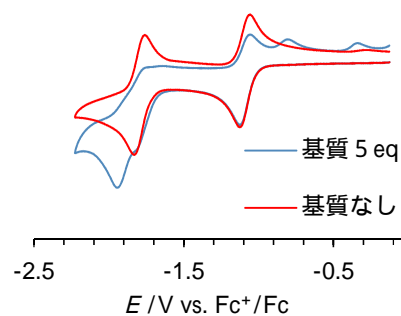


図6 $PdRh_2$ 三核錯体および1-ヨードヘキサン添加時の CV

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Yabune Natsuki, Nakajima Hiroshi, Nishioka Takanori	4. 巻 49
2. 論文標題 Metal-metal bond formation of triplatinum cores with a silver(I) ion affording a heptanuclear cluster bearing four Pt-Ag bonds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 7680 ~ 7683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0dt01227k	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 Yabune Natsuki, Monju Ryosuke, Nakajima Hiroshi, Nishioka Takanori	4. 巻 48
2. 論文標題 Reduction-triggered Ligand Dissociation of Trinuclear Complex Bearing Three Kinds of Metal-ligand Units	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1511 ~ 1514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190707	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22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 N. Yabune, H. Nakajima, T. Nishioka
2. 発表標題 Synthesis and Property of a Heptanuclear Complex Bearing Two Triplatinum Units Bridged by a Silver(I) Ion
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藪根 夏希、中島 洋、西岡 孝訓
2. 発表標題 三種類の金属-配位子ユニットをもつ三核錯体の合成と電気化学的性質
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎 万里、中島 洋、西岡 孝訓
2. 発表標題 糖修飾二座キレート型N-ヘテロ環カルベン配位子を有するロジウム錯体の合成と性質
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藪根 夏希、中島 洋、西岡 孝訓
2. 発表標題 白金三核錯体を銀イオンで架橋した七核クラスターの合成と構造
3. 学会等名 2019年度先端錯体工学研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西岡 孝訓、南 健太郎、中島 洋
2. 発表標題 二座キレートNHC ニッケル錯体における糖置換基の役割
3. 学会等名 2019年度先端錯体工学研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藪根 夏希、中島 洋、西岡 孝訓
2. 発表標題 三重架橋硫黄配位子をもつ三核錯体の反応と電気化学的性質
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中聖哉、宮崎夏、廣津昌和、西岡孝訓、中島洋
2. 発表標題 プロトン化による電子密度の変化を用いた光応答性CO放出鉄錯体の応答光制御
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高崎 万里、中島 洋、西岡 孝訓
2. 発表標題 糖修飾二座キレート型 N-ヘテロ環カルベン配位子を有する錯体の合成とカップリング反応
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 YABUNE Natsuki, NAKAJIMA Hiroshi, NISHIOKA Takanori
2. 発表標題 Reaction of Metal-Sulfide Cores of Trinuclear Complexes
3. 学会等名 The 26th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ISHIOKA Takanori, MINAMI Kentaro, NAKAJIMA Hiroshi
2. 発表標題 Roles of Sugar Substituents in Nickel Complexes Bearing a Chelating Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligand
3. 学会等名 The 26th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Tamaki, H. Nakajima, T. Nishioka
2. 発表標題 Synthesis, Properties, and Catalytic Ability of Water-soluble Nickel(II) Complexes with Tridentate or Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligands Containing Pyridine and Sugar Moieties
3. 学会等名 The 25th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Takasaki, H. Nakajima, T. Nishioka
2. 発表標題 Development of Catalysts for Carbon-Sulfur Coupling Reactions Using Pd N-Heterocyclic Carbenes Complexes
3. 学会等名 The 25th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Yabune, H. Nakajima, T. Nishioka
2. 発表標題 Development of Trinuclear Complexes for Molecular Sensing
3. 学会等名 The 25th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Maeda, Y. Ishida, T. Yasui, K. Takada, T. Nishioka
2. 発表標題 Electrochemical evaluation of reactions for trinuclear complexes with alkyl halides
3. 学会等名 The 25th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤澤直輝, 橋本秀樹, 中島洋, 西岡孝訓
2. 発表標題 光増感部位を導入した混合金属三核錯体の分光学的性質
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田裕樹, 前田友梨, 安井孝志, 高田主岳, 西岡孝訓
2. 発表標題 異種金属三核錯体の硫黄配位子部位における反応性の電気化学的評価
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田裕樹, 前田友梨, 安井孝志, 高田主岳, 西岡孝訓
2. 発表標題 含硫黄異種金属三核錯体とアルキルハライドとの反応の電気化学的評価
3. 学会等名 2018年電気化学秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉置真子, 南健太郎, 中島洋, 西岡孝訓
2. 発表標題 2つのN-ヘテロ環カルベン部位を有する糖修飾二座及び三座配位子を持つニッケル錯体の触媒能
3. 学会等名 第67回錯体化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 玉置真子, 南健太郎, 中島洋, 西岡孝訓
2. 発表標題 N-ヘテロ環カルベン部位を有する糖修飾二座及び三座配位子を持つニッケル錯体の触媒能
3. 学会等名 第67回錯体化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Nishioka, R. Monju, N. Yabune, Y. Maeda
2. 発表標題 Metal-metal bond formation and cleavage controlled by reversible coordination and dissociation of a two-electron donor
3. 学会等名 The 24th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. Tamaki, K. Minami, H. Nakajima, T. Nishioka
2. 発表標題 Catalytic Ability of Nickel(II) Complexes with Sugar-Coated Tridentate or Bidentate N-Heterocyclic Carbene Ligands
3. 学会等名 The 24th International SPACC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017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
---------	---------