

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06583

研究課題名(和文) NHC配位子の遠位置換基を活用した反応場の精密制御

研究課題名(英文) Function tuning of NHC ligands using functionalities existing at long distances from an active site

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、金属触媒を高活性化する配位子として活用される含窒素複素環式カルベン(NHC)配位子の新たな設計指針として、活性中心から比較的遠い位置に存在する官能基を利用した反応性の精密制御、を確立することを目指した。我々が独自に開発したビシクロ骨格を備えたNHC配位子において、芳香環を備えることの重要性を見出すとともに、従来よりも広い範囲を考慮した立体環境の調節が触媒へ応用した際に重要であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属を触媒として用いる際に金属塩の可溶性や触媒機能の調製に配位子は欠かせない存在である。主に配位子の立体的性質と金属に対する電子供与が触媒の機能に影響することが知られており、配位子を変えてこれらの性質を調節することが望む化学変換に対して高活性な金属触媒系を確立するために行われる。本研究では新たにビシクロ骨格を備えたNHC配位子を合成し、従来にない遠位の置換基を利用した新戦略の確立を目指し、より安定性や活性に優れた金属錯体を得るために必要な構造的要因を明らかとした。更なる検討によって新たな高活性金属触媒の開発につながるものと期待する。

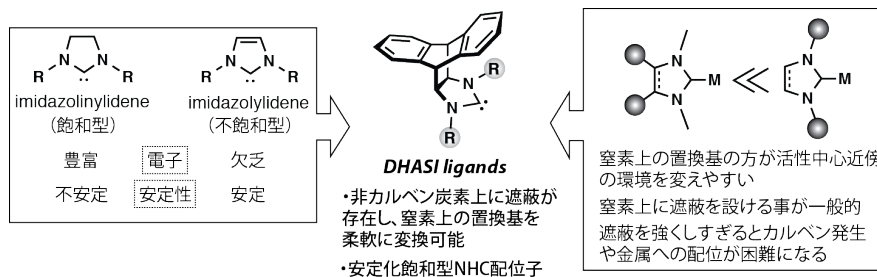
研究成果の概要(英文)：N-heterocyclic carbene (NHC) is widely applied as a useful ligand, and imidazol-2-ylidene and imidazolin-2-ylidene became the standard heterocyclic form, and bulky substituents have commonly been introduced on the nitrogen(s) adjacent to carbenic carbons. Our group previously developed NHCs equipped with non-carbenic carbons with a bicyclic architecture that gives them unique steric properties. In this study, we synthesized a novel type of NHC ligand that possesses a bicyclo[2.2.1]heptane architecture, and we found that an aromatic ring on this bicyclic architecture has a characteristic effect. Additionally, we calculated TEP and %VBur values to evaluate the electronic and steric features of our NHC ligands, and, as a result, the electronic influences from the derivatization were found to be negligible. The steric environments existing at relatively long distances from the bound metals also exerted a considerable amount of influence over the catalytic properties.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 配位子 遷移金属触媒 錯体

1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環式カルベン(NHC)配位子は、今や有機リン系配位子と並ぶ代表的な配位子である。構造変換が容易で、空気や湿気に比較的安定な事から多様な構造の配位子が報告されている。その中でも特にイミダゾリウム塩とイミダゾリニウム塩が前駆体の母骨格として頻繁に用いられ、カルベン両隣の窒素原子の置換基を利用して活性中心近傍の環境を調整する。ここに芳香環のような嵩高い置換基を配置して活性中心を保護し、安定な錯体を得る戦略がよく用いられる。特に、より電子供与能の高いイミダゾリニウム由来の飽和型 NHC は骨格が不安定で、嵩高い窒素上置換基による安定化が必須であった。これに対し、我々は最近、独自に飽和型 NHC の非カルベン炭素上にビシクロ環を導入し、芳香環を活性中心方向へ向けて固定した新規 NHC 配位子 (DHASI)を開発した。この DHASI は、既存の NHC 錯体よりも 1)高い錯安定化能を示すこと、2)触媒の活性を大きく向上させること、が特徴として観察された。

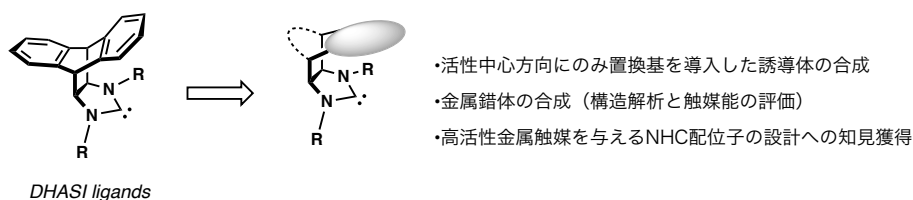


2. 研究の目的

DHASI を用いた以前の検討では窒素上に導入する置換基によらず安定性に優れた金属錯体が得られた。しかしながら、DHASI に導入したビシクロ骨格および芳香環は活性中心である金属原子から 5–5.5Å 離れていることが結晶構造解析で分かっている。この距離は配位子の立体環境を解析する手法として広く用いられている %V_{Bur} が一般的に考慮する 3.5Å を大きく超えている。この遠位に位置する置換基が及ぼす錯体への影響を精査して非カルベン炭素上の遠位置換基によって反応場の精密制御を行う、NHC 配位子設計の新戦略を確立することを目指した。

3. 研究の方法

DHASI はアントラセン由来の芳香環 2 つがビシクロ骨格に導入されているが、その誘導化は困難であるため、別のビシクロ骨格を導入する手法を用い、ビシクロ骨格上の置換基がもたらす影響について精査した。本研究では主にビシクロ [2.2.1]ヘプタンを備えた NHC 誘導体の合成を行い、活性中心とは逆方向にある芳香環の有無がもたらす影響、活性中心方向にある置換基の影響について精査した。



4. 研究成果

2-イミダゾロンとシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応により得られる化合物について、オレフィンに適宜誘導化して活性中心方向の置換基を種々変更し、種々の NHC 前駆体の誘導体を合成した (図 1a)。また、芳香環の有無による差を確認するため、ベンザインとシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を行い、生じたオレフィンをジアミンへと導き、NHC 前駆体を合成した (図 1b)。これら得られた NHC 前駆体について、金属錯体の合成およびその触媒機能を検討した。まず、種々の条件を用いて金属錯体の単離を試みた結果、活性中心方向に芳香環を備えた NHC(BCPSI)を用いた場合にのみ室温、空气中で安定な銀錯体が得られ、X線結晶構造解析を行った (図 1c)。しかし、今回新たに合成した他の配位子を用いた錯体では配位子の分解物が得られるなど、錯体の安定性が低いことが分かった。この結果から DHASI が示す錯体安定化効果が活性中心方向に位置する芳香環による効果であることが示唆される。また、この錯体では芳香環と銀との距離が DHASI と比べると近くなっており、これら 2 つの基本骨格の使い分け

によって金属と芳香環との距離を調整できることも分かった。また、これら合成した誘導体を用いて、銅錯体を触媒として用いた際に現れる影響を、アリル位アリール化を用いて評価した結果、DHASI を用いた際に観察される特徴的な γ 位選択的置換反応が BCPSI によっても引き起こされることが分かった。本反応は嵩高く、電子不足な配位子を用いた際に γ 位選択的に進行すると考えられており、BCPSI の芳香環は L4 に導入したメトキシ基よりも効率的に立体的遮蔽効果を金属に対して及ぼしていることが示唆される。また、BCPSI の示す選択性は DHASI よりも高く、より金属に近い位置に芳香環が存在することでこの選択性が発現したものと考えられる。

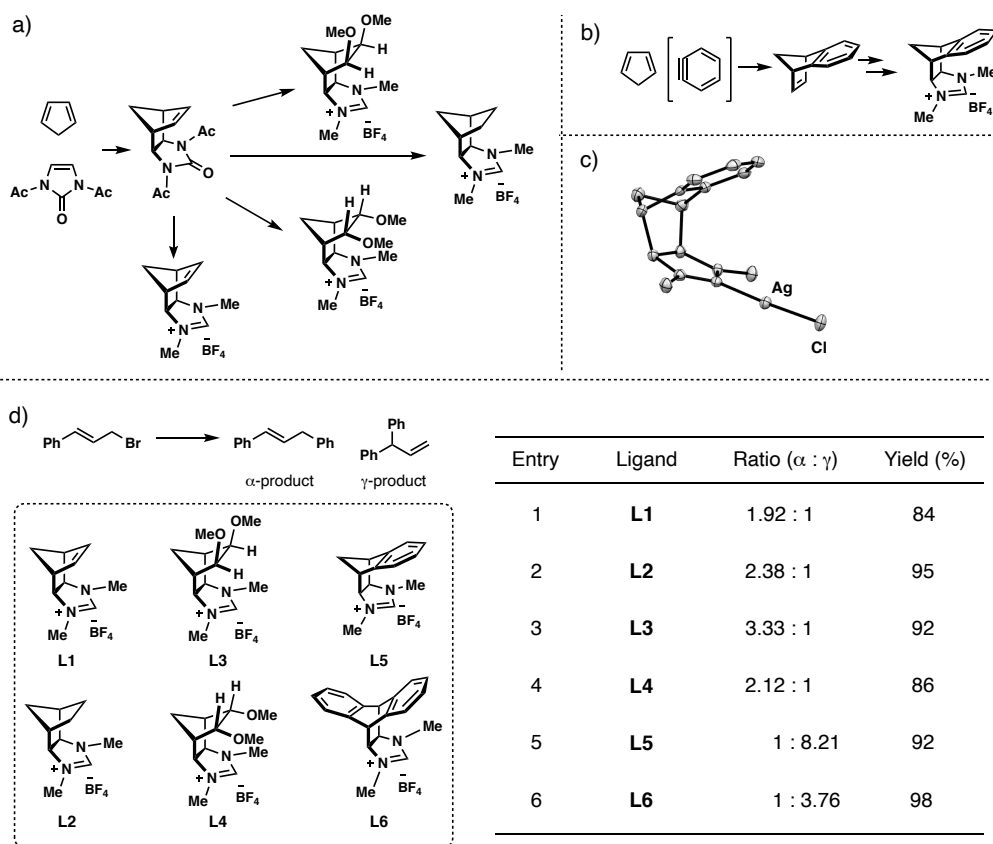


図 1. ビシクロ骨格上の芳香環による効率的な遮蔽効果

DHASI 及び BCPSI が錯体に及ぼす影響及びその構造的要因を更に精査する目的で、窒素上の置換基についても誘導化した配位子を合成し、その性質を調査した。まず、それぞれについてイリジウム錯体の合成を行い、配位子の電子供与能の指標である Tolman Electronic Parameter (TEP) 値の算出を行った。その結果、窒素上の置換基によって TEP 値に影響が見られたものの、基本骨格の相違は電子的にはほとんど影響していないことが分かった (図 2a)。これらの値はビシクロ骨格を持たない NHC 配位子ともほぼ同等の値で、電子供与能はビシクロ骨格を導入しただけでは変化していないことがわかった。次に上述の銅の触媒するアリル位アリール化をこれらの配位子を用いて行い、位置選択性を調査した。その結果、窒素上の置換基や基本骨格の相違によって位置選択性が大きく変化した (図 2b)。DHASI では窒素上の置換基が大きなものになってもメチル基より γ 選択性が下がる、または同等の選択性に留まるのに対し、BCPSI では窒素上の置換基が高くなるとそれに対応して γ 選択性が上昇する結果が得られた。電子的影響がさほど大きくないことからこれらの変化は立体環境の変化が惹起したものと考察した。そこで次に我々がこれまでに行ってきた、あるいは今回新たに取得した銀、銅、ニッケル、イリジウム錯体の結晶構造を基に、 $\%V_{\text{Bur}}$ を算出した (図 2c)。この値は配位子の嵩高さを比較するために開発された指標であり、大きな値であれば配位子が金属に対して立体的影響を強く及ぼしている配位子と判断される。解析の結果、DHASI と BCPSI は共にビシクロ骨格を持たない一般的な NHC である IMe、IiPr、および ICy より高い $\%V_{\text{Bur}}$ 値を示すものの、特に窒素上の置換基が Me 基の場合一般的に用いられる 3.5\AA 半径における値の差は決して大きなものではなかった。IMe を配位子として用いた際に発揮される位置選択性が 1:1 であり、DHASIMe および BCPSIMe の発揮する高い γ 選択性を説明するには再考が必要と判断し、より広い範囲を考慮した $\%V_{\text{Bur}}$ 値の算出を試みた。その結果、一般的な NHC が広い範囲を考慮した際に有意に $\%V_{\text{Bur}}$ 値の減少が見られるのに対し、DHASI および BCPSI ではほとんど $\%V_{\text{Bur}}$ 値が変わらないことが分かった。この結果から、少なくとも今回配位子の評価に用いたアリル位アリール化においては、位置選択性を向上させるためには一般的な $\%V_{\text{Bur}}$ 値算出に用いられる 3.5\AA 半径の立体環境だけではなく、より広

い範囲を考慮した配位子設計が必須で、我々の開発した DHASI および BCPSI がそれらの環境調節を可能とする新たな配位子として有用であると考えられる。

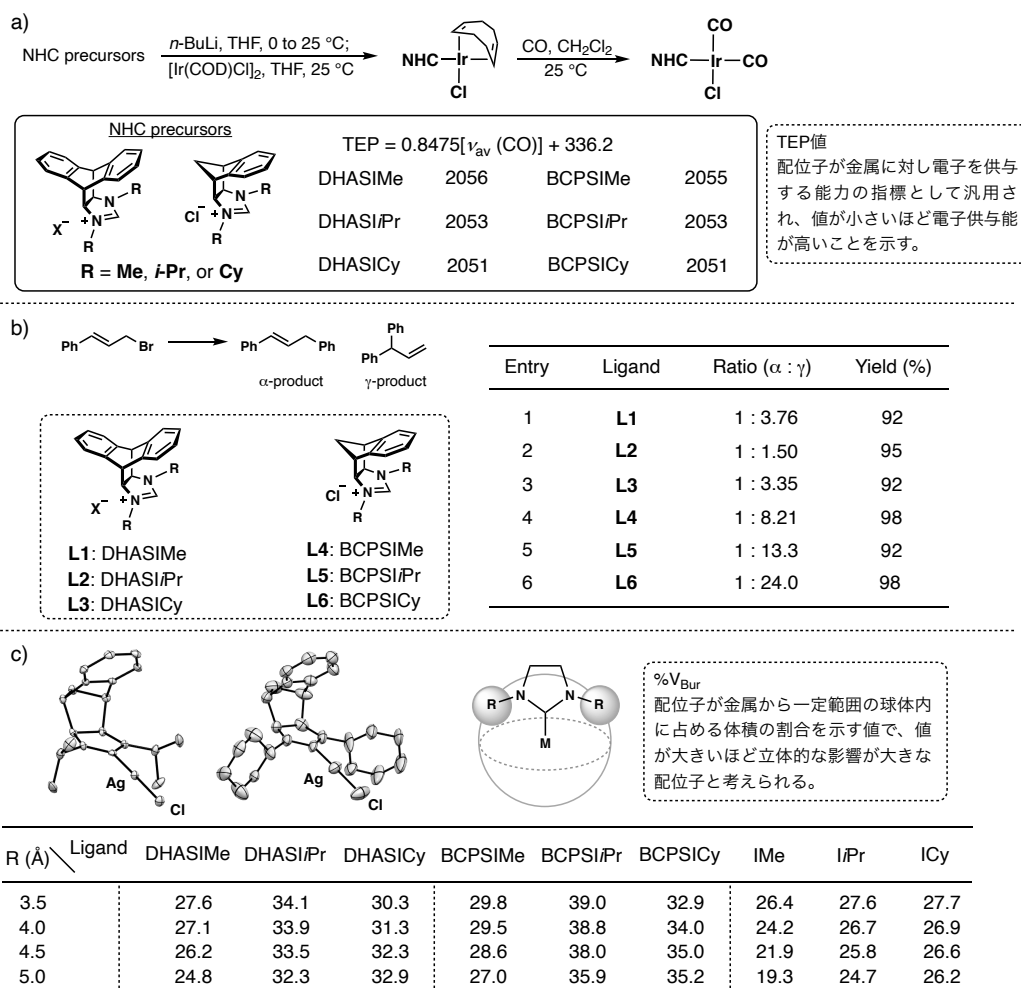


図 2. ビシクロ骨格を有する NHC 配位子の電子的および立体的特性と触媒機能

現在これらの結果を基に更に芳香環を拡張した配位子や芳香環に置換基を導入した配位子の合成と性質の調査を行っており、これらの結果を加味することでより精密な反応場設計が可能な配位子の基本骨格群が形成可能であると考えている (図 3)。

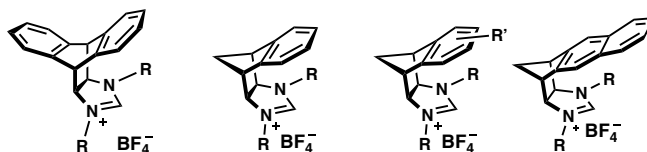


図 3. ビシクロ骨格を有する NHC 配位子の多様な母骨格設計

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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, Hirota Yurina, Matsunaga Hirofumi, Ishizuka Tadao	4. 巻 60
2. 論文標題 Nickel-catalyzed N-arylation of amines with arylboronic acids under open air	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1277 ~ 1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.04.004	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, Nakano Nozomi, Matsunaga Hirofumi, Ishizuka Tadao	4. 巻 913
2. 論文標題 Synthesis and catalytic activities of Ni complexes bearing a novel N ² C ² N pincer ligand containing NHC with a bicyclic motif	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 121200 ~ 121200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2020.121200	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, Ishizuka Tadao	4. 巻 360
2. 論文標題 Diastereoselective Reductions with Zinc Powder in a Mixture of NaOH aq. and MeOH for Syntheses of (±)-1,2-Diarylethylenediamines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 4820 ~ 4826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201800976	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, Miyata Ryota, Matsunaga Hirofumi, Ishizuka Tadao	4. 巻 84
2. 論文標題 Influences of Phenyl Rings on NHC Ligands with Bicyclic Architectures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 128 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02480	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, Tsuzaki Marina, Ishizuka Tadao	4. 巻 85
2. 論文標題 Aryl Ether Syntheses via Aromatic Substitution Proceeding under Mild Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11181 ~ 11189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01250	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, Otsuka Mio, Ishizuka Tadao	4. 巻 39
2. 論文標題 Analyses of the Structural and Electronic Properties of NHCs with Bicyclic Architectures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3839 ~ 3848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.0c00564	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 安藤 眞、石塚 忠男
2. 発表標題 亜鉛を用いたジアステレオ選択的還元による rac-DPEN の簡便合成
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田 祐里奈、安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男
2. 発表標題 NHC-Ni 錯体を活用したアミン類の酸化的アリール化反応
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男
2. 発表標題 新規NHC-Ni触媒前駆体の合成とSuzuki-Miyauraカップリング反応への応用
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田 綾太、安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男
2. 発表標題 ピシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を持つ新規ピシクロNHC配位子の合成と物性の検討
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣田 祐里奈、安藤 眞、松永 浩文、石塚 忠男
2. 発表標題 NHC-Ni錯体を活用したアミン類の酸化的アリール化反応
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018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
---------	---------