

氏名	いなとみ たかひろ 稲富 貴裕		
学位の種類	博士（理学）		
報告番号	甲第 1751 号		
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 14 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Development of Novel Catalytic Process Based on Organometallic Research of Nickel(I)/NHC Complex （ニッケル 1 価/NHC 錯体の有機金属化学的研究を基盤とした新たな触媒反応経路の開拓）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	松原 公紀
	（副査） 福岡大学	教授	大熊 健太郎
	福岡大学	教授	川田 知

## 内容の要旨

[題目] Development of Novel Catalytic Process Based on Organometallic Research of Nickel(I)/NHC Complex

[和訳] ニッケル 1 価/NHC 錯体の有機金属化学的研究を基盤とした新たな触媒反応経路の開拓

有機生物化学専修 SD162501 稲富 貴裕

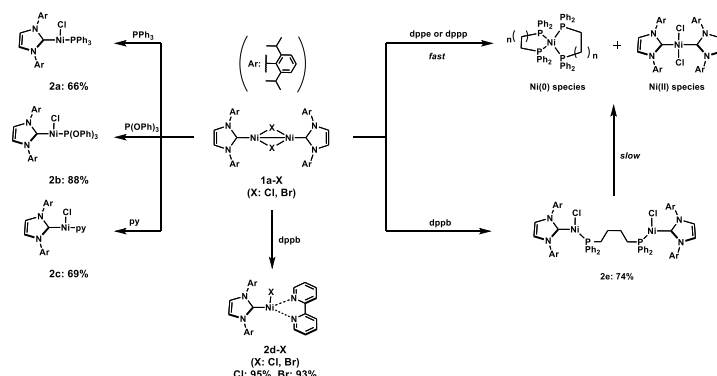
[目的]

2010 年のノーベル化学賞にも選ばれた「パラジウム触媒によるクロスカップリング反応の開発」は、有機化学から薬学、材料の分野などで大きな注目を集めた。この研究の秀逸な点は、金属触媒を使って、有機分子と有機分子を容易にかつ自在に繋ぎ合わせることが出来ることである。この分子構築法の開発により、多種多様な結合形成を介した革新的な有機分子の開発が可能になり、これらの分野に目覚ましい発展と技術革新をもたらした。このクロスカップリング反応の触媒には 4d、3d 遷移金属元素であるパラジウムやニッケルが頻繁に活用されている。パラジウムは資源の問題や生体毒性などの懸念があるため、近年ではニッケルに多くの注目が集まっている。ニッケル錯体触媒による一般的なクロスカップリング反応では、金属中心の形式酸化数が 0 価と+2 価の状態を含む触媒サイクルで進行する。しかしながらニッケルは一般に-1 価から+4 価までをとることが知られており、これまでに多くの有機ニッケル錯体が報告されている。この中で奇数酸化状態であるニッケル+1 価及び+3 価は不対電子を有することから、ニッケルと結合した有機分子との特異な相互作用による特徴的な反応性を示すことが予想される。一方で不安定なスピン状

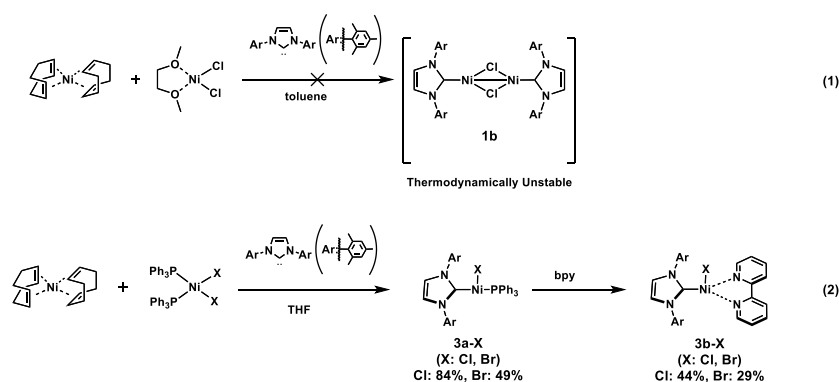
態のために、その化学的性質及び反応性、触媒活性に関する知見はわずかである。そこで本研究では有機ニッケル 1 価種を基軸とした新規金属錯体の構築、そしてそれを触媒とした新たな触媒反応プロセスの開拓ならびにその反応機構に関する知見を得ること、すなわちこれまでに明らかにされていなかった、ニッケル 1 価錯体を用いた触媒システムの構築とその特徴の解明を目的としている。

#### [結果と考察]

有機ニッケル 1 価錯体を合成するための代表的な手法として、0 価錯体と 2 価錯体を混合する均化反応(Comproportionation)による方法が知られている。しかしながら、酸化されやすく取り扱いにくいニッケル 1 価錯体の簡便な合成法や安定化のための方法論は限られている。そこで新たなニッケル 1 価錯体の構築を目指し、かさ高い NHC 配位子である IPr (1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene)を用いた 2 核ニッケル 1 価錯体 **1a-X**(X: Cl, Br)を出発原料としてニッケル錯体 **2** の合成を検討した。(Scheme 1) 補助配位子には PPh<sub>3</sub> (triphenylphosphine) や py (pyridine) や P(OPh)<sub>3</sub> (triphenylphosphite) といった 2 電子供与配位子や二座配位性の dppe (1,2-bis(diphenylphosphino)ethane)、dppp (1,3-bis(diphenylphosphino)propane)、dppb (1,4-bis(diphenylphosphino)butane) や bpy (2,2'-bipyridyl) 配位子などを用いた。



Scheme 1. A series of monovalent nickel complexes prepared in this study PPh<sub>3</sub> や py といった 2 電子供与配位子を 2 核錯体 **1a** と反応させた結果、2 核錯体に対して 2 当量の単核錯体 **2a-c** が形成した。錯体 **2a-c** は Y 字型の三配位構造を示した。また bpy 配位子の場合には、四面体型の四配位構造 **2d** を形成した。得られた錯体 **2a-c** は室温下、2 核錯体 **1** との配位子の脱離平衡反応が存在することが明らかになった。興味深いことに bpy 配位子と同様の二座配位子であるジホスフィン系化合物(dppe 及び dppp)では、素早く不均化反応が進行して 0 価錯体と 2 価錯体に変換された。炭素鎖が伸長した dppb では新たな 2 核ニッケル 1 価錯体 **2e** を形成するものの、徐々にニッケル 0 価錯体と 2 価錯体へと変換されることがわかった。



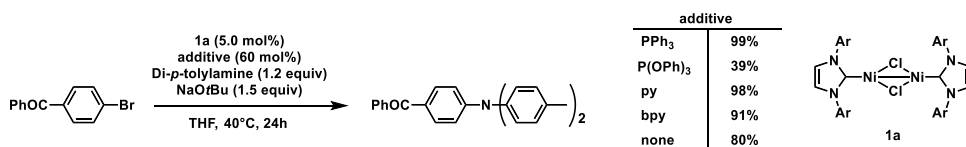
Scheme 2. Synthesis of Ni(I) complexes bearing IMes ligand

NHC 配位子を IPr から IMes (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene) 配位に置き換え、類似のニッケル錯体の合成を検討した。(Scheme 2) 2核錯体 **1a** を介した錯体 **2** の合成ルートを基に、IMes 配位子による 2核ニッケル錯体 **1b** の合成を試みたが、目的の 2核錯体は得られなかった。(Scheme 2. Eq. 1) しかし  $\text{NiX}_2(\text{PPh}_3)_2$  (X: Cl, Br) を原料に用いることで、目的の単核ニッケル 1 価錯体 **3a** が得られることが分かった。また錯体 **3a** に対して化学量論量の bpy 配位子を加えるすることで、IPr 配位子をもつ錯体と同様のニッケル錯体 **3b** が形成した。(Scheme 2. Eq. 2) このことから、ニッケル 1 価錯体に配位した  $\text{PPh}_3$  配位子は、容易に置換可能であることが示唆された。

ニッケル 1 価種は不対電子を有することから常磁性である。得られたニッケル 1 価錯体が低スピン錯体でニッケル中心が  $d^9$  であることを確認するために Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) 及び Electron Paramagnetic Resonance (EPR) 測定を行った。EPR 測定の結果、ピリジンを有する錯体 **2c** の  $g$  値は  $g_{xx}=2.042$ ,  $g_{yy}=2.235$ ,  $g_{zz}=2.452$  であった。この値は同じ  $d^9$  化学種である  $\text{Cu}^{2+}$  の  $g$  値と類似していることから得られたニッケル錯体が  $d^9$  のニッケル 1 価種であることが明らかになった。また錯体 **2a-e** の SQUID 測定の結果、磁化率  $\chi_{\text{molT}}$  は **2a**:  $0.44 \text{ cm}^3\text{Kmol}^{-1}$ 、**2b**:  $0.35 \text{ cm}^3\text{Kmol}^{-1}$ 、**2c**:  $0.52 \text{ cm}^3\text{Kmol}^{-1}$ 、**2d**:  $0.74 \text{ cm}^3\text{Kmol}^{-1}$ 、**2e**:  $0.34 \text{ cm}^3\text{Kmol}^{-1}$  であった。理論的な  $d^9$  化学種 ( $S=1/2$ ) の磁化率は  $\chi_{\text{molT}} = 0.375 \text{ cm}^3\text{Kmol}^{-1}$  であることを踏まえると、ホスフィン系配位子を有する錯体の値は妥当なものである。一方でピリジンを有する錯体 **2d** の数値は  $S=1/2$  の理論値よりも大きい。これらはリン配位子と異なり、窒素配位子が結合することによって、電子のスピン角運動量に加えて錯体の磁化率への軌道角運動量の寄与が大きくなったためである。

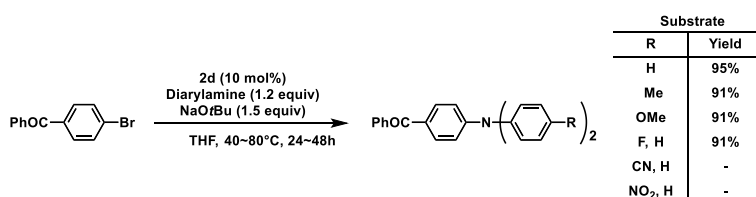
ニッケル 1 価錯体の触媒活性について調査するために、Scheme 3 のような反応のスクリーニングを実施した。臭化アリアルとジアリアルアミンを強塩基である  $\text{NaOtBu}$  存在下、2核ニッケル錯体 **1a** に対して過剰量の配位子を加えることで触媒反応を試みた。  $\text{PPh}_3$  及び py を添加した場合には、定量的に対応するトリアリアルアミン生成物を与えた。一方で  $\text{P(OPh)}_3$  のような  $\pi$  受容性の高いホスファイト化合物は配位子として適切ではないことが明らかになった。興味深い結果として、二座配位子である bpy 配位子を用いた際にも

PPh<sub>3</sub> を使用した時と同様の触媒活性が観測された。bpy 配位子は P(OPh)<sub>3</sub> 配位子よりもニッケルに対して強固に配位することから必然的に触媒活性も低下することが予想されたが、P(OPh)<sub>3</sub> 配位子とは異なる高い反応活性をニッケルに与えることが示唆された。

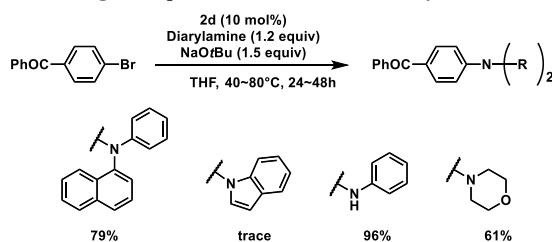


Scheme 3. Screening of catalyst systems for amination

この特異的な触媒活性に関心を持ち、さらに錯体 **2d** は他の錯体よりも空气中で酸化されにくく、取り扱いが容易であることから、以降は bpy 配位子を有する錯体 **2d** を触媒としたアミノ化反応に関して反応条件の検討、基質適用範囲の調査などを実施した。基質であるジアリールアミンの 4 位に置換基を導入したアミン化合物を用いて錯体 **2d** の触媒能を調査した。ジフェニルアミンや電子供与性置換基であるメチル基を有する di-*p*-tolylamine、メトキシ基を有する 4,4'-bis(methoxyphenyl)amine ではほぼ定量的に反応が進行した。電子求引性置換基であるフッ素を有する基質でも問題なく反応は進行した。しかしながら、強い電子求引性置換基であるニトロ基やシアノ基では全く反応が進行せず、原料が回収された。(Scheme 4)



Scheme 4. Screening of *p*-substituted diarylamines as substrate

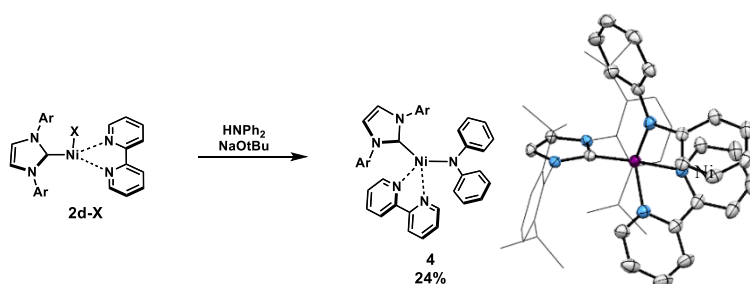


Scheme 5. Screening of diarylamines as substrate

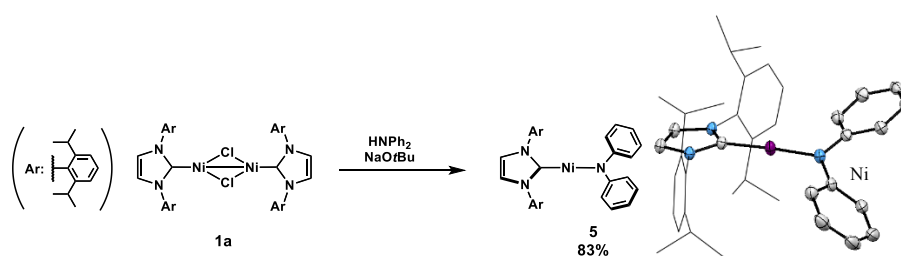
多環芳香族アミン、ヘテロ芳香族化合物、1 級の芳香族アミン、さらに脂肪族アミンを基質に用いた検討も行った。(Scheme 5) 立体障害の大きな 1-Naphtyl 基を有する基質でも問題なく反応は進行し、アニリンやモルホリンなどでも反応は進行した。しかしながらヘテロ化合物であるインドールなどはほとんど反応が進行しなかった。

一般的に有機ニッケル 1 価種を介した触媒的クロスカップリング反応の反応機構はニッケル 3 価種の速度論的安定性に起因し、トランスメタル化反応(金属交換反応)から始まり、続く酸化的付加反応、最後に還元的脱離反応を経る触媒サイクルが提案されている。しかしながらニッケル 1 価種を直接的に用いた反応機構研究の例はごくわずかであり、

Ni(I)-Ni(III)サイクルの存在は未だ明確な証拠が得られていない。ニッケル 1 価種の反応性に関する知見が乏しいことも解明されていない要因の一つである。そこで本研究の基盤錯体である錯体 **2d** とアミノ化反応の求核試薬とのトランスメタル化反応を行い、得られる生成物の構造を明らかにすることから研究を行った。錯体 **2d** をジフェニルアミン及び塩基である NaOtBu を用いて処理したところ、黒色結晶として錯体 **4** が得られた。(Scheme 6) 得られた錯体の X線結晶構造回折により、分子構造を明らかにした。その結果、4 配位四面体構造のニッケル 1 価アミド錯体が形成されていることが判明した。また同様な手法により di-*p*-tolylamine を用いてもアミド錯体の形成も確認している。さらに触媒反応では反応がほとんど進行しなかった基質であるインドールを用いたところ、興味深いことに類似の四配位ニッケルアミド錯体が形成した。



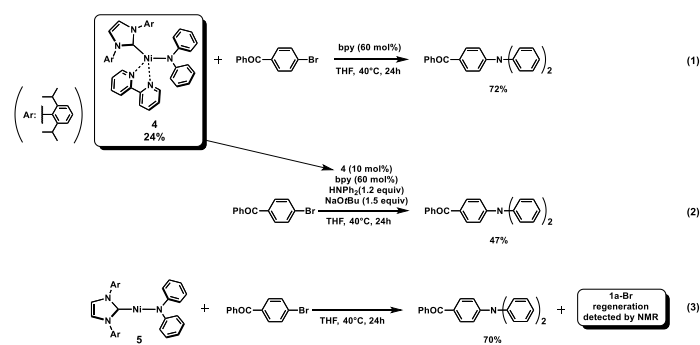
Scheme 6. Reaction of complex **2d** with sodium diphenylamide



Scheme 7. Reaction of dimer **1a** with sodium diphenylamide

2008 年、Hillhouse らは 2 核ニッケル錯体 **1a-Br** に対して LiHMDS(リチウムビス(トリメチルシリルアミド))を作用させることで 2 配位ニッケルアミド錯体が形成されることを報告している。そこで本研究においても、2 核錯体に対してジアリールアミドを作用させることで 2 配位ニッケル 1 価アミド錯体が合成できるのではないかと考えた。実験の結果、良好な収率で 2 配位のニッケル 1 価アミド錯体 **5** を単離することに成功した。(Scheme 7) 錯体 **4** は空气中で極めて不安定であり、直ちに酸化されるが、不活性ガス雰囲気下では安定で取り扱うことができた。得られたアミド錯体 **4** および **5** の間にはビピリジル配位子の脱離平衡が存在することを UV-vis 測定から明らかにした。つまりビピリジル配位子の存在下においても、実際の反応活性な化学種は錯体 **5** のようにビピリジル配位子が脱離している可能性がある。本アミド錯体が触媒的アミノ化反応に直接的に関与しているかを確認するため化学量論反応及びそれらを触媒として用いた時の触媒活性についても調査した。(Scheme 8) まず錯体 **4** を用いた臭化アリールとの量論反応では、対応するトリアリールアミン生成物を収率 72% で与えた。(Scheme 8, eq. 1) また、錯体 **4** を触媒とし

て用いた触媒反応でも目的の生成物が得られた。(Scheme 8, eq. 2) さらに錯体 **5** と臭化アリールとの化学量論反応では、対応するトリアリールアミン生成物が得られ、さらに2核ニッケル錯体 **1a-Br** が反応系中にて再生していることを  $^1\text{H}$  NMR から確認することに成功した。以上の実験結果は、本触媒反応において、アミド錯体 **5** が鍵中間体であることを強く支持する結果であると考えられる。



Scheme 8. Stoichiometric reaction with aryl bromide

二配位アミド中間体が鍵中間体であることを踏まえ、続く酸化的付加反応についての知見を得るための実験を行った。これまでの予想では、ニッケル1価錯体に求電子試薬であるハロゲン化アリールを作用させることでニッケル3価錯体が形成される。しかしながらニッケル3価種は形成後、容易に有機物を脱離させることによってニッケル1価錯体を再生することから、熱力学的に不安定であるため単離することが困難である。そこで反応溶液中の金属化学種の捕捉を試みることにした。二配位のアミド錯体 **5** に対してハロゲン化アリールの一つである4-ブロモアニソールを化学量論量作用させ、低温でEPR測定をおこなった。その結果をFigure 1に示した。Figure 1にはSimulation実験の結果と実験結果を重ね合わせている。反応溶液には未反応のニッケル1価錯体が存在していた。しかしそれ以外のシグナルも観測され、そのシグナルが平面4配位構造のニッケル3価錯体であることが理論計算の結果から示唆された。

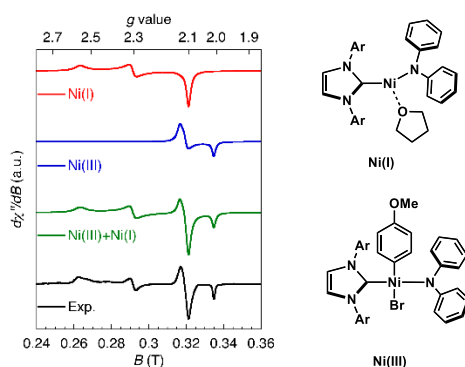


Figure 1. X-band EPR spectrum for the reaction mixture of **5** with 1 equiv of 4-bromoanisole (THF glass, at  $-178^{\circ}\text{C}$ ) (black), which can be reproduced by those indicated with computer simulation of proposed compounds, mononuclear Ni(I) intermediate (red, rhombic:  $g_x = 2.555$ ,  $g_y = 2.308$  and  $g_z = 2.094$  with  $W_x = 0.26$ ,

Wy = 0.16 and Wz = 0.08 GHz) and Ni(III) product (blue, rhombic: gx = 2.125, gy = 2.104 and gz = 2.009 with Wx = 0.10, Wy = 0.10 and Wz = 0.08 GHz) The green represents a data simulated to the two components simultaneously.

#### [結論]

かさ高い NHC 配位子と補助配位子を組み合わせることで、熱力学的に安定なニッケル 1 価錯体を容易に単離することに成功し、さらにそれら錯体の磁氣的性質及び反応性に関する知見を得ることができた。併せて、未だ課題はあるものの、ニッケル 1 価種が触媒反応において十分な活性を示すとともに、ニッケル 1 価種が直接的に反応に関与している事実を突き止めることができた。そして反応機構研究によって、これまでに立証されていなかった Ni(I)-Ni(III) サイクルの存在を支持する実験的結果を得ることに成功した。以上から、ニッケル 1 価錯体が直接的に作用する新たな触媒システムの提案が可能であり、有機化学、有機金属化学の分野に大きく貢献するものと考えている。

## 審査の結果の要旨

理学研究科化学専攻 教授 松原公紀

#### [概要]

本論文は、「Development of Novel Catalytic Process Based on Organometallic Research of Nickel(I)/NHC Complex (ニッケル 1 価/NHC 錯体の有機金属化学的研究を基盤とした新たな触媒反応経路の開拓)」と題し、Introduction, Conclusion, Experimental Section を含め、6 章で構成されている。通常ニッケルは 0 価および 2 価の酸化状態が安定であり、1 価や 3 価は不安定で存在しにくいいため、触媒反応の化学においても考慮されていなかったが、本論文ではそれらの化学種が実際に均一系触媒として機能していることを実験的に証明し、新たな化学分野を切り拓く可能性を示したものである。

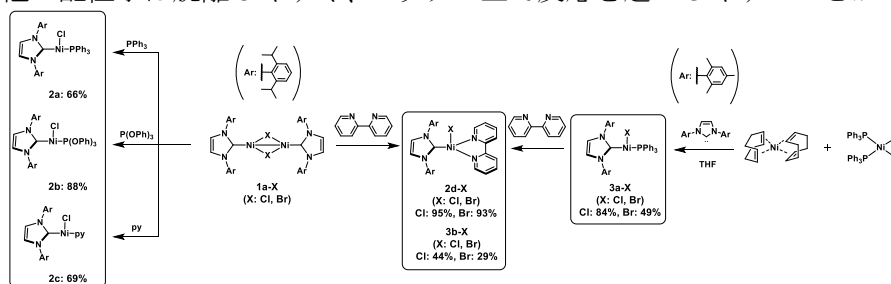
#### [目的]

ニッケル錯体触媒による一般的なクロスカップリング反応では、金属中心の形式酸化数が 0 価と +2 価の状態を含む触媒サイクルで進行する。しかしながらニッケルは一般に -1 価から +4 価までをとることが知られており、これまでにそれらの酸化数を持つ多くの有機ニッケル錯体が報告されている。この中で奇数酸化状態であるニッケル +1 価及び +3 価は不対電子を有することから、ニッケルと結合した有機分子との特異な相互作用による特徴的な反応性を示すことが予想される。一方で不安定なスピン状態のために、その化学的性質及び反応性、触媒活性に関する知見はわずかである。本研究では有機ニッケル 1 価錯体の合成開発を基軸とした新たな触媒反応プロセスの開拓ならびにその反応機構に関する知見を得ること、すなわちこれまでに明らかにされていなかった、ニッケル 1 価錯体を用いた触媒システムの構築とその仕組みの解明を目的としている。

#### [結果と考察]

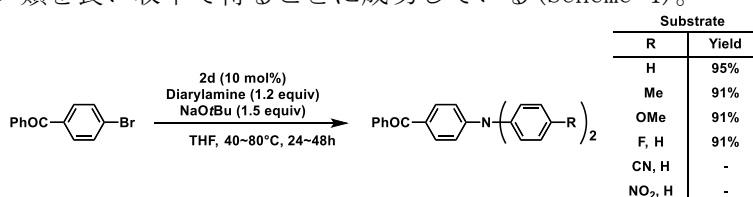
新たなニッケル 1 価錯体の構築を目指し、大きな置換基をもつ N-ヘテロ環状カルベン (以下 NHC) 配位子をニッケルに作用させた。NHC の一つである IPr (1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene) を用いた 2 核ニッケル 1 価錯体 **1a-X** (X: Cl, Br) などを原料に用いて一連の単核ニッケル 1 価錯体 **2** および **3** の合成に成功している (Scheme 1)。これらの錯体は室温下で 0 価や 2 価に変化することはなく、各種スペクトル分析や単結晶 X 線構造解析によってその構造を解明することに成功している。また、NHC

配位子の他の配位子は脱離しやすく、ニッケル上で反応を起こしやすいことが示唆された。



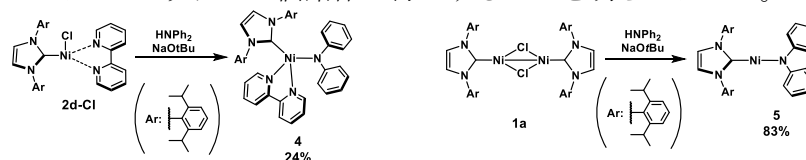
**Scheme 1.** A series of monovalent nickel complexes prepared in this study

次に錯体 **2d-Cl** を触媒としたアミノ化反応に関して反応条件の検討、基質適用範囲の調査などを実施した結果、効率的な触媒として機能することが明らかとなり、対応するトリアリーールアミン類を良い収率で得ることに成功している (Scheme 4)。



**Scheme 2.** Screening of *p*-substituted diarylamines as substrate

この反応の触媒サイクルにおいて、ニッケル 1 価錯体が作用していることを示すことができ、世界で初めてニッケル 1 価錯体の触媒反応への関与を実験的に示すことになる。そこで、反応時の中間生成物であるニッケル錯体を合成することができた。錯体 **2d-Cl** とアミン類の反応からは単核錯体 **4** が、錯体 **1a** からは同じく単核の 2 配位錯体 **5** が得られた (Scheme 3)。これらは触媒機能をもつと共にプロモアレンとの反応によって生成物のトリアリーールアミンとニッケル 1 価錯体が再生することを明らかにした。

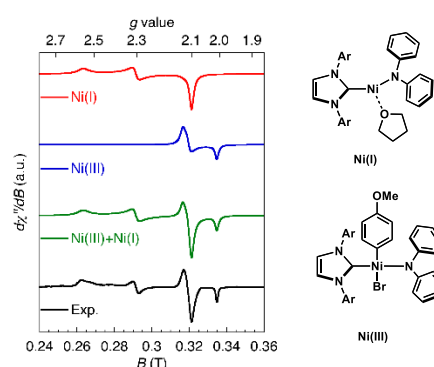


**Scheme 3.** Synthesis of Ni(I) amide intermediates

反応溶液中の不安定な中間化学種の捕捉にも成功している。 $-40^{\circ}\text{C}$  で二配位のアミド錯体 **5** に対してハロゲン化アリーールの一つである 4-ブロモアニソールを 1 当量作用させ、得られた混合物の電子常磁性共鳴 (EPR) 測定をおこなった。未反応のニッケル 1 価錯体とともに平面 4 配位構造のニッケル 3 価錯体を含む理論計算の結果をもちい、シミュレーションによるフィッティングの結果と実験結果を重ね合わせることができた (Figure 1)。以上から、ニッケル 1 価錯体と 3 価錯体が反応溶液中で生じており、それ以外の化学種が観察されていないことから、これらの錯体が触媒として機能していることが考えられる。

[まとめ]

本研究では、熱力学的に安定なニッケル 1 価錯体を新たに合成し、構造や磁気的性質、反応性を明らかにし、触媒として直接的に機能していることを実験的に証明している。以上から、ニッケル 1 価錯体が直接的に作用する新たな触媒システム



**Figure 1.** X-band EPR spectrum for the reaction mixture of **5** with 1 equiv of 4-bromoanisole (black), which can be reproduced by computer simulation of Ni(I) (red) and Ni(III) (blue) intermediates. The green represents a data simulated to the two components simultaneously.



ムの提案が可能であると結論している。従って、本研究の成果は学位論文として十分に価値のある重要な成果を含んでいる上、これらの結論を導くためにしっかりまとめられている。あわせて公聴会においても活発な質疑応答が行われ、どの質問に対しても問題なく応答していた。

以上から、本論文は学位論文に値するものと認める。