

令和元年6月10日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17880

研究課題名(和文) 多官能性鉄錯体触媒によるアルコールの脱水素型酸化反応の構築

研究課題名(英文) Dehydrogenative Oxidation of Alcohols Promoted by Multi-functionalized Iron Complex

研究代表者

神谷 昌宏 (KAMITANI, Masahiro)

北里大学・理学部・助教

研究者番号：40758447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：シクロペンタジエニル配位子を有する鉄錯体とピリジニルケトンとの反応により、種々の多官能性鉄錯体を合成した。これら錯体は様々な1級、2級アルコールの脱水素反応に活性を示した。対照実験の結果から、電子供与性基を配位子中に導入することで触媒反応が加速されることを明らかにした。また、反応機構解析によりアルコールの脱水素過程における鍵中間体や配位子の官能性部位のプロトン受容能についても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的であるアルコールの水素発生型酸化反応は廃棄物の少ないケトン、アルデヒド化合物合成法として有用であることに加え、アルコールの水素貯蔵媒体としても利用可能な化学変換プロセスである。本反応を効率的に進行させる手法が開発できれば、クリーンな化学プロセスの開発や、新エネルギー媒体として注目を集めている水素エネルギー利用に向けた基礎的知見が得られる。よって、学術、産業両分野への広い波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Multi-functionalized iron complexes were synthesized in the reaction of iron complex bearing a cyclopentadienyl ligand with pyridinylketone. These complexes exhibited the catalytic activity for the dehydrogenation of various primary and secondary alcohols. Control experiment in the presence of various pyridine derivatives investigated that the introduction of electron-donating group on ligands accelerated the catalytic reaction. Mechanistic study revealed that the key intermediate in the dehydrogenation process and the role of functional group on the ligands.

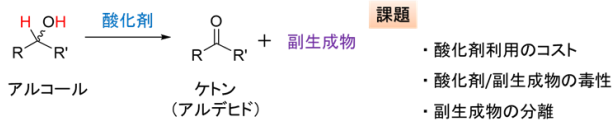
研究分野：有機金属化学

キーワード：鉄錯体 水素発生 アルコール酸化 触媒反応

1. 研究開始当初の背景

アルコールの酸化反応は有機合成化学上有用なケトンやアルデヒドを得るための重要な反応群の1つであり、古くから毒性の高いクロム化合物などの酸化剤が広く反応に用いられてきた(図1上段)。しかし、近年の環境負荷に対する関心の高まりから、毒性の懸念がなく、副生成物の少ない新しい代替反応の開発が強く求められている。なかでも当量の添加物(酸化剤、水素受容体)を必要としないアルコールの水素発生を伴う酸化反応

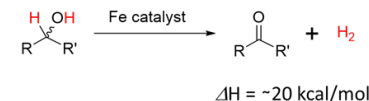
古典的アルコール酸化法:酸化剤利用によるアルコールの酸化



課題

- ・酸化剤利用のコスト
- ・酸化剤/副生成物の毒性
- ・副生成物の分離

本研究課題:アルコールの水素発生型酸化反応(AAD反応)



利点

- ・添加物不要
- ・副生成物の除去操作不要
- ・水素貯蔵への利用
- ・鉄触媒の利用

図1

は Acceptorless Alcohol Dehydrogenation (AAD) と呼ばれている(図1下段)。この反応は原子効率・環境負荷の両観点から理想的な酸化反応であるだけでなく、クリーンな次世代エネルギー媒体として有望視されている水素分子を生成することから、水素貯蔵システムとしての利用も期待されている。これまでにイリジウムやルテニウムなどの高価で毒性の高い貴金属触媒を用いた AAD 反応は報告例があるものの、その報告例は限られており、鉄に代表されるような卑金属を用いた反応開発は立ち遅れていた。経済性、汎用性、環境調和性に優れた鉄を中心金属とする錯体を用いて効率的な水素発生反応系を構築することは元素代替戦略の観点から極めて重要であり、学術面のみならず工業的側面からも興味を持たれる。多くの優位性を有するにも関わらず、水素発生型酸化反応の報告例が限られている最大の要因は、熱力学的な問題にある。古典的な酸化法は酸化剤の添加により強い発熱反応となるが、酸化剤を用いないアルコールの脱水素型酸化反応はおよそ 15~20 kcal/mol 程度の吸熱反応であり、反応を触媒的に効率的に進行させるためにはこの熱力学的な課題を克服しなければならない。こういった背景のもと、申請者は本問題を克服可能な反応条件の探索、効率的な鉄錯体触媒の探索に取り組んできた。

2. 研究の目的

申請者は遷移金属錯体を用いた触媒開発に関する研究を展開しており、種々の錯体の合成、構造解析およびその系統的な反応性の評価を行うことで高効率かつ高選択的な触媒反応系を構築している。より最近の研究成果として、鉄触媒を用いたアルコールからの水素発生に着手し、基質の制限はあるものの、初の鉄触媒によるアルコールからの水素発生反応を含む水素利用関連研究を報告している。熱力学的課題は、反応を溶媒還流条件下で行うことで、沸騰により生成する水素分子を系中(溶液中)から取り除くことができるため、逆反応を抑制し、目的の反応を非可逆反応とすることで克服した。本研究は上記の基礎研究をさらに発展させることで、広範なアルコール類からの水素発生反応型酸化反応を実現する鉄触媒系の開発を目指すものである。申請者らが近年報告しているアルコールの脱水素過程による水素発生反応は犠牲試薬や添加物(酸化剤)を使用せずに鉄触媒を用いてアルコールからの水素発生反応を達成した初めての例であるだけでなく、貴金属触媒に匹敵する極めて高い触媒活性を実現している(最大触媒回転数 67000 回、触媒回転効率 3350 回/時間)。しかし、本反応はピリジニル官能基を有する基質にのみ特異的に反応が進行する(図2、上段左)。これは、基質自身が官能性配位子となって反応に関与(サポート)することで、脱水素反応の進行を促進しているものと考察した。本研究課題では、このような官能性配位子のサポート効果を利用したアルコールの活性化反応に着目し、新しく異なる反応性が期待できる官能性配位子を導入することで基質制限問題を克服し、目的とする汎用アルコールからの脱水素型酸化反応の実現を試みる。

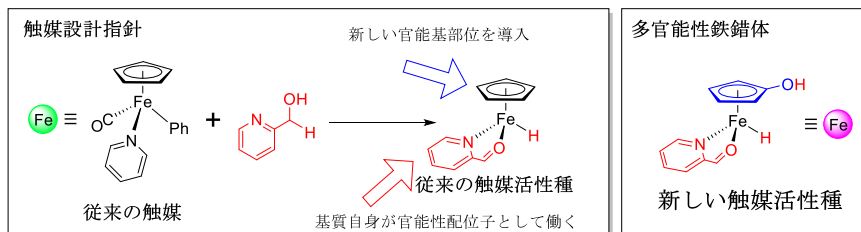
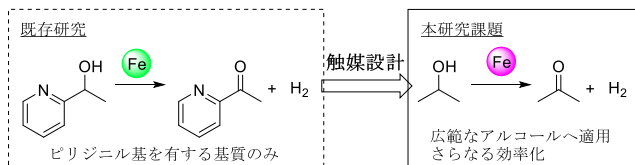


図2

3. 研究の方法

申請者が既に報告している鉄触媒によるアルコールからの脱水素反応を示す (図3上段)。本反応系はヒドロキシル基の α 位に2-ピリジニル基を有する基質でのみ脱水素反応が進行する。これまでの知見から、反応の鍵となっているのは鉄触媒前駆体とピリジニルアルコールから生じる5員環のメタラサイクル構造を有する反応活性種の生成であり、これが駆動力となって反応が進行しているものと推定している。上述のとおり、この反応では基質自身が官能性配位子となる。配位子上に生じた酸性の水素 (H^+ , プロトン) と鉄上の塩基性的水素 (H^- , ヒドリド) が比較的近傍に生じるため容易にカップリングして水素を生じると推測される。一方、類似の官能性配位子を有する錯体として、シクロペンタジエニル環上にヒドロキシル基を有する Knolker 錯体 ($M = Fe$, Chem. Rev. 2015, 115, 3170 など) や Shvo 錯体 ($M = Ru$, Chem. Rev. 2010, 110, 2294 など) が知られる (図3下段)。これらの錯体は同様にプロトンとヒドリドをそれぞれ配位子上、金属上に有する。しかし、互いの水素間距離が遠いためカップリング反応は進行せず、アルコールから獲得した水素を再びケトンへと受け渡す反応が優先する。特に、あるアルコール A から獲得した水素を別のケトン (もしくはアルデヒド) B へ受け渡す反応を移動水素化反応と呼び、2-プロパノールなどの安価で取扱いの容易なアルコールを水素源とする水素化反応として利用されてきた。本反応では、これら2種類の金属-配位子二官能性錯体両方の性質を有する錯体触媒を新たに合成し、その協働効果により目的とする汎用アルコールの脱水素型酸化反応の達成を試みる。

従来の脱水素反応に用いてきた鉄触媒のシクロペンタジエニル環上に、移動水素化反応に活性を示す官能基を導入した錯体 C を合成し (図4)、この錯体 C とピリジニルアルコールから生じる新しい多官能性鉄錯体触媒 D を標的とした。トリカルボニル前駆錯体は2当量のアルキンと鉄ペンタカルボニルによる [2+2+1] 環化付加反応により合成し、その後、錯体上のカルボニル配位子を高圧水銀灯による光照射により脱離させることでピリジン配位子を有する錯体 C を調製する。同様の官能性部位を有するトリカルボニル錯体の合成および類似の光反応によるカルボニル配位子の交換反応については既に報告しており、初年度はこの合成法を参考に本触媒系に最適な立体的、電子的効果を持つ配位子を模索しつつ触媒反応へと適用する。

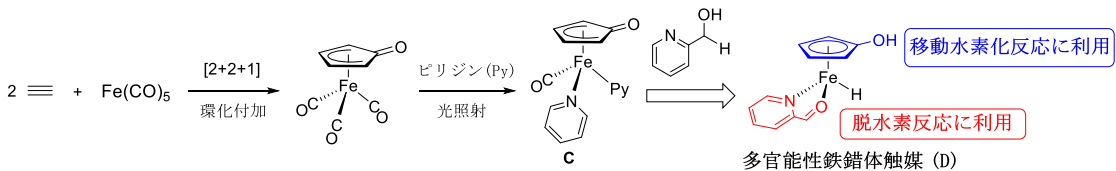


図4

期待される反応機構を図5に示す。任意の汎用アルコール (図5右端) から移動水素化反応により系中のピリジニル化合物へと水素が移動し、生じたピリジニルアルコールから脱水素反応が進行することで、水素分子が生じる (図5左端)。脱水素後はピリジニルケトン (アルデヒド) が生成し、再び汎用アルコールからの移動水素化反応によりピリジニルアルコールが再生することで触媒サイクルが完結する。本反応はこれら移動水素化反応および脱水素反応の2つのサイクルが両立することで全体として汎用アルコールの脱水素酸化反応が進行するものである。なお、これまでの先行研究を参考に、移動水素化反応はシクロペンタジエニル環上のヒドロキシル基と鉄ヒドリド (図5右サイクル) により進行し、脱水素反応はこれまで同様ピリジン配位子のサポートと鉄ヒドリドにより進行することを期待した (図5左サイクル)。

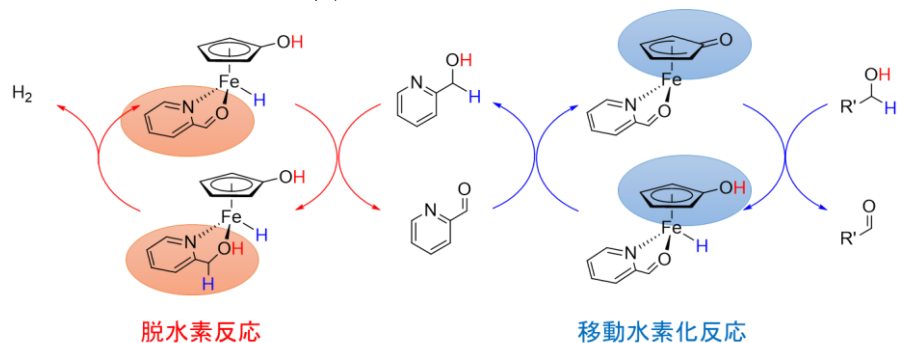


図5

4. 研究成果

研究計画に従って、アルコールの脱水素反応用触媒である多官能性鉄錯体の合成を試みた。既知の合成法を参考に、トリカルボニル錯体 (R = Me: **1a**, Ph: **1b**) およびアセトニトリル錯体 (R = Me: **2a**, Ph: **2b**) を合成した (図 6)。

次に、ピリジニルアルコールもしくはピリジニルケトン存在下、錯体 **2** を含むトルエン溶液への照射を行うことで目的である多官能性錯体の合成を検討した。ピリジニルアルコールとの加熱もしくは照射下での反応では、常磁性種を含む複雑な混合物を与えたため、生成物の単離・同定には至らなかった。一方、ピリジニルケトンとの反応では、目的とする多官能性鉄錯体 (R = Me: **4a**, Ph: **4b**) が得られた。錯体 **4a** については単結晶 X 線結晶構造解析により構造を決定した (図 7)。

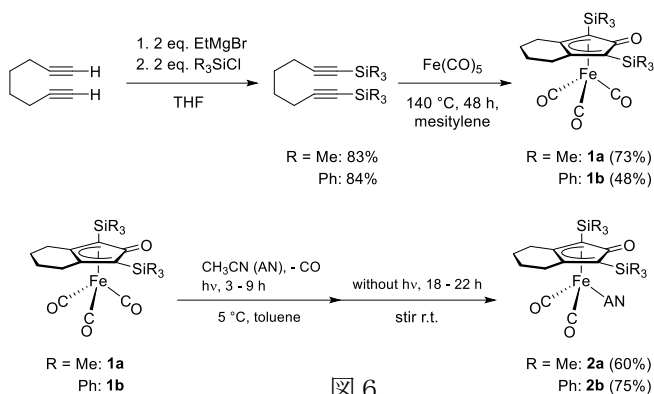


図 6

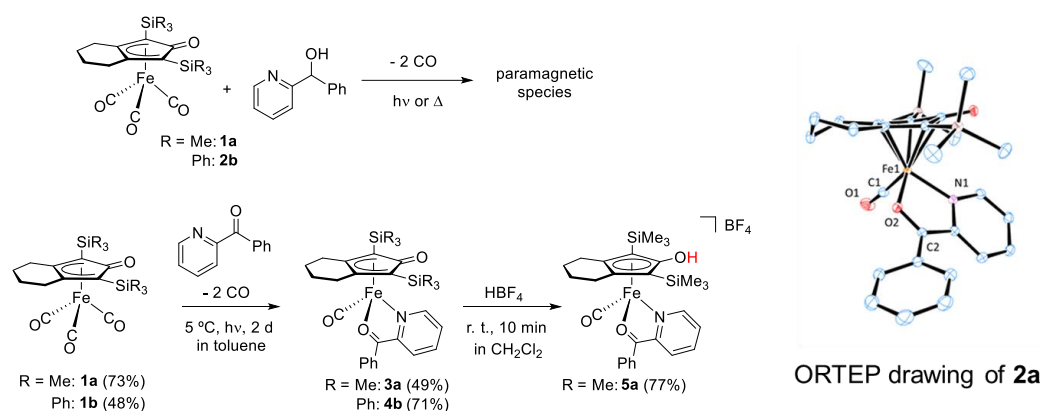


図 7

合成した多官能性鉄錯体と 1-フェニルエチルアルコールとの当量反応を行ったところ、期待したとおり脱水素化反応が進行し、脱水素化生成物であるアセトフェノンが定量的に生成した。反応の進行は各種 NMR および GCMS 測定により行った。前述の当量反応を触媒反応へと展開したところ、期待したアルコールからの水素発生反応に対する触媒活性を示し、様々な 1 級、2 級アルコールへと適用可能であることを明らかにした (図 8)。電子求引性、電子供与性の置換を持つアルコールについても問題なく反応が進行したものの、パーフルオロベンゼンのような酸性度の高いアルコールでは全く反応が進行しなかった。生成物を詳細に分析した結果、脱水素過程の代わりに脱水反応が進行していることが明らかになった。これは加熱条件下、アルコールが酸触媒となることで脱水反応が促進されたものと推定した。

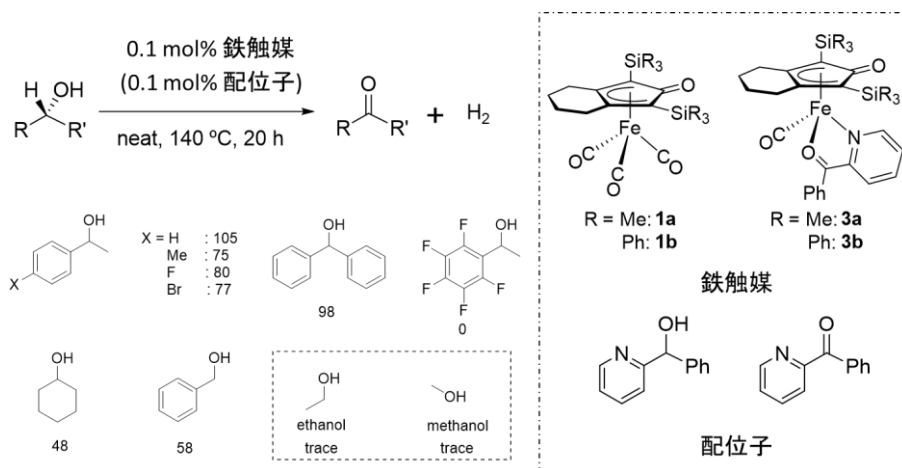


図 8

本反応の触媒には合成した多官能性鉄錯体 **3a**, **3b**、またはその合成前駆体である **1a**, **1b** と配位子とを共存させることで効率的に進行する。最終目標であるバイオアルコール類 (エタノール、メタノール) に関しては、低沸点に伴う反応温度の低下から、目的の反応はわずかに進

行するのみであった。研究の後期には、触媒反応のさらなる効率化を目指し、用いる配位子の違いによる反応への影響も調査し、電子供与性基を導入したピリジニルアルコールを用いることでTON 200を達成した(図9)。また、ピリジニルアルコールのヒドロキシ基が結合したジェミナル位の水素がないピリジン誘導体を配位子として用いると全く反応が進行しないことから、当初想定したとおりジェミナル位の水素が関与する機構で反応が進行しているものと推定した。これらの成果については国内外の学会で発表を行った。また、金属-配位子の協働効果を利用したアルコールの脱水素過程について、DFT 計算を利用した機構解明や、ピンサー型の配位子を有する鉄錯体を用いた脱水素過程についてもあわせて検討を行った。これらアルコール脱水素過程に関する研究や錯体の合成については学術論文として発表した。

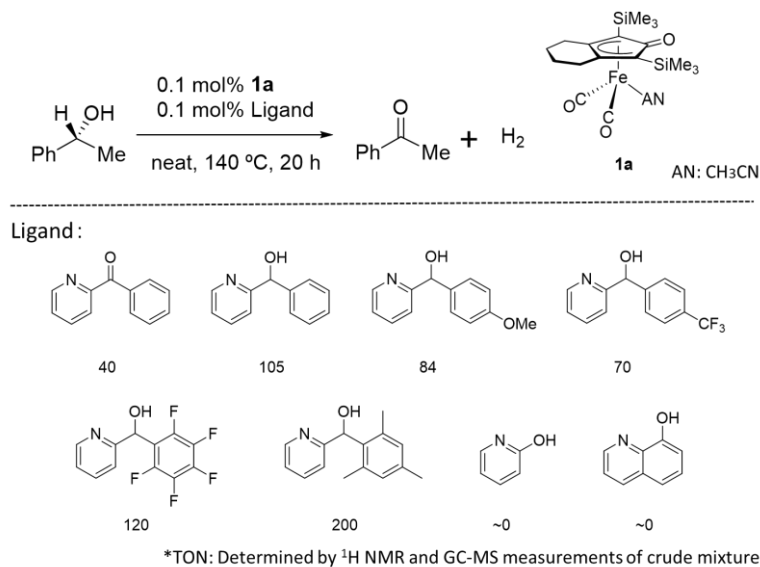


図 9

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Facile Entry to Iron Complexes Supported by Quinoline-based PNN Pincer Ligand, Masahiro Kamitani, Haruki Kusaka, Takumi Toriyabe and Hidetaka Yuge, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2018**, *91*, 1429-1435. DOI: 10.1246/bcsj.20180124. (査読有)
- ② Dihydride Iron Complex Bearing a Silyl Tethered Cyclopentadienyl Ligand, Masahiro Kamitani, Yoshinori Nishiguchi, Masumi Itazaki, Hiroshi Nakazawa, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2018**, *91*, 588-594. (Selected Paper) DOI: 10.1246/bcsj.20170403. (査読有)
- ③ Direct C-H Functionalization of Methane by Homogeneous Catalysis, Masahiro Kamitani, *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan* **2017**, *75*, 1290-1291. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.75.1290. (査読有)
- ④ Synthesis of Vinylphosphine and Unsymmetric Diphosphine: Iron-catalyzed Selective Hydrophosphination Reaction of Alkynes and Vinylphosphines with Secondary Phosphines, Masumi Itazaki, Shinya Katsube, Masahiro Kamitani, Hiroshi Nakazawa,* *Chemical Communications* **2016**, *52*, 3163-3166. DOI: 10.1039/C5CC10185A. (査読有)

[学会発表] (計 16 件)

- ① Synthesis and Reactivity of Dihydride Iron Complex Bearing Silyl-Tethered Cyclopentadienyl Ligand, Masahiro Kamitani, 他, 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018), 2018年.
- ② Dehydrogenative Oxidation of Alcohols Catalyzed by an Iron Complex, Masahiro Kamitani, 2nd International Conference & Expo on Green Chemistry and Engineering (ICEGCE), 2018年 (招待)

③ Transfer Hydrogenation of Alkenes and Alkynes Promoted by Iron Complex Bearing Silyl-Tethered Cyclopentadienyl Ligand, Masahiro Kamitani, 他, 28th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC), 2018 年.

④ Acceptorless Alcohol Dehydrogenation Catalysed by an Iron Complex Bearing 2-Pyridinyl Benzylalcohol, Masahiro Kamitani, 他, The 6th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC6), 2017 年.

⑤ 鉄錯体によるアルコールの触媒的脱水素酸化反応, 神谷 昌宏, 大阪市立大学理学部談話会, 2016 年 (招待)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 3 座配位子を有する鉄錯体化合物及びその製造方法、並びに有機ボロン酸エステル₂の製造方法

発明者: 神谷 昌宏

権利者: 学校法人北里研究所

種類: 特許

番号: 特願 2019-12529

出願年: 2019 年

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

https://www.kitasato-u.ac.jp/sci/resea/kagaku/HP_kochiku/KamitaniG_HP/index.html

※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。