

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05503

研究課題名(和文)水素の電子を利用した還元炭素-炭素結合生成反応の構築

研究課題名(英文)Development of Reductive Carbon-Carbon Bond formation with Dihydrogen as an Electron Source

研究代表者

谷田部 剛史 (Yatabe, Takeshi)

九州大学・工学研究院・助教

研究者番号：00748387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：水素の電子を利用した還元炭素-炭素結合反応の構築を目的として、研究期間内に以下の4つ成果が得られた。(1)ヒドロゲナーゼを範とした電子貯蔵触媒の開発、(2)ハロゲン化アルキル同士の還元炭素-炭素結合反応、(3)芳香族化合物の炭素-水素結合の活性化によるビアリールの合成、(4)二酸化炭素と有機ハロゲン化物からのカルボン酸合成である。すなわち、ヒドロゲナーゼの機能を模倣した電子貯蔵触媒を利用することで、有機ハロゲン化物を還元的に活性化し、ハロゲン化物、芳香族または二酸化炭素との炭素-炭素結合反応を構築することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの有機合成反応において、水素は主にヒドリド(H-)として利用されている。一方、水素を電子(e-)として利用する研究はほとんど進展していない。本研究課題では、水素を電子として利用するための電子貯蔵触媒の分子設計指針と、実際の有機合成反応への利用を示すことができた。すなわち、水素を電子として利用する新たな有機合成反応を構築する基礎研究として、本研究課題は学術的意義がある。また、今後の水素社会における水素の新たな利用法の一つを提案できる研究として、社会的意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：I have obtained four results during the research period in order to construct reductive C-C coupling reactions using H<sub>2</sub> as an electron source. I have developed an electron-storage catalyst mimicking NiFe hydrogenase and constructed a reductive C-C coupling reaction of alkyl halides, a C-H arylation of aromatic compounds to form biaryls, and a carboxylic acid synthesis of CO<sub>2</sub> with organic halides.

研究分野：有機金属化学

キーワード：水素の活性化 炭素-炭素結合生成 ヒドロゲナーゼ 二酸化炭素

## 1. 研究開始当初の背景

有機分子の基本骨格を形成する炭素-炭素結合生成反応は、有機合成化学の根幹をなす反応である。近年、ヒドリド源を用いた不飽和炭化水素とカルボニル化合物との還元的炭素-炭素結合生成反応が報告されている(M. J. Krische, et al., *Science*, 2016, 354, 300.)。この反応では、事前に活性化された有機金属試薬を使用することなく、カルボニル化合物と種々の不飽和炭化水素(ジエン、アレーンおよびエンイン)との炭素-炭素結合生成反応が進行するため魅力的である。ヒドリド源としては、アルコール、有機シランおよび水素が用いられている。なかでも、水素を用いた還元的炭素-炭素結合生成反応は、廃棄物フリーの次世代エネルギー源としての水素の利用として価値がある。Krische らの報告では、水素から金属ヒドリド中間体を生成し、ヒドリド移動反応により不飽和炭化水素からカルボアニオンを生成する。これがアルデヒドのカルボニルへ求核付加することで、炭素-炭素結合が生成する(M. J. Krische, et al., *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 1063.)。これまでに報告された水素を用いた還元的炭素-炭素結合生成反応では、ヒドリド種が不飽和炭化水素を活性化しているため、ヒドリド移動が可能な不飽和炭化水素(アルケンおよび電子欠乏のアルケン)とカルボニル化合物との反応にしか適応できないという問題点がある。すなわち、ヒドリド移動が起こりにくい基質(有機ハロゲン化物、電子リッチな鎖状アルケン、芳香族およびアルカン)は、既存の水素を用いた還元的炭素-炭素結合生成反応では使用できない。したがって、新たな活性種を介する水素を用いた還元的炭素-炭素結合生成反応が望まれる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、水素の電子を利用した還元的炭素-炭素結合生成反応を構築することである。これまでに報告されている金属ヒドリド種を活性種としていた還元的炭素-炭素結合反応とは異なり、水素からの電子を抽出した低原子価種を活性種とする。反応サイクルとしては、①水素からの電子抽出、②低原子価錯体によるカルボアニオンの生成、③基質とのラジカルカップリングもしくは求核付加による炭素-炭素結合生成の3ステップで構成される。具体的に用いる基質は、有機ハロゲン化物、アルケン、芳香族およびアルカンを利用する。これらの基質を水素から取り出した電子によって還元的に活性化し、もう一分子のハロゲン化物や芳香族化合物、アルケン、二酸化炭素との還元的炭素-炭素結合生成反応を構築する。

## 3. 研究の方法

水素の電子を還元的炭素-炭素結合生成反応に利用するために、まず水素の電子を取り出す電子貯蔵触媒の開発を行う。触媒設計の指針となるのは、NiFe ヒドロゲナーゼである。NiFe ヒドロゲナーゼは、水素から電子を取り出して電子アクセプターへの電子移動を可能にする酵素である。モデル研究から得た電子貯蔵触媒の設計コンセプトに基づき、人工触媒を作製し種々の還元的炭素-炭素結合生成反応を水素下で行う。生成物の同定は、NMR、ガスクロマトグラフ質量分析法を利用する。実施した触媒反応メカニズムを解明するために、X線構造解析、エレクトロイオン化質量分析法を利用し、中間体を観測する。

## 4. 研究成果

### (1) NiFe 電子貯蔵触媒の開発

(*Science Advances*, 2020, 6(24), eaaz8181)(プレスリリース)

NiFe ヒドロゲナーゼを範とした、NiFe 電子貯蔵触媒 **1** を開発した。これまでに報告された NiFe モデル錯体は、有機溶媒中、強力な塩基存在下でしか、水素を開裂することができなかったため、触媒反応を構築することはできなかった。新たに開発した NiFe 触媒は、世界で初めて水素を水中で触媒的に酸化する NiFe ヒドロゲナーゼモデル錯体である。触媒反応のメカニズムは、中間体である NiFe ヒドリド種を単離および同定し、3種類の電子もしくはヒドリドアクセプターとの反応を調べることで明らかにした(図1)。単離したヒドリド中間体は、3種類のヒドリド異性体であることが、X線構造解析およびその他の分光法により明らかとなった(図2および3)。3種類のヒドリド異性体は、架橋ヒドリド配位子の異性体 **2a**、末端ヒドリド異性体 **2b** および **2c** である。3種の異性体は、配位子の環境が異なることにより、ヒドリド配位子の電子密度に影響を与え、それぞれの異性体の基質に対する反応性が異なることがわかった。すなわち、**2a** は電子移動(デカメチルフェロセニウムを基質)、**2b** は水素発生(プロトン)を基質、**2c** はヒドリド移動(メチレンブルーを基質)の反応をそれぞれ優位に進行させる。それぞれの構造異性体のヒドリドの位置と天然に存在する3種のヒドロゲナーゼとの構造を比較すると、その構造と反応性に類似点を見出すことができた。**2a** と同様に架橋ヒドリド種が活性種である NiFe ヒドロゲナーゼは電子移動を得意とし、**2b** および **2c** と同様の末端ヒドリド構造を有する FeFe ヒドロゲナーゼおよび Fe ヒドロゲナーゼは、水素発生およびヒドリド移動を得意とする。特に、本研究課題と関連がある電子移動を得意とする NiFe ヒドロゲナーゼに関しては、金属間に電子を貯蔵する構造をとっており、水素からの電子を利用するためには、その電子を金属中心に貯蔵することが有効であるという知見が得られた。

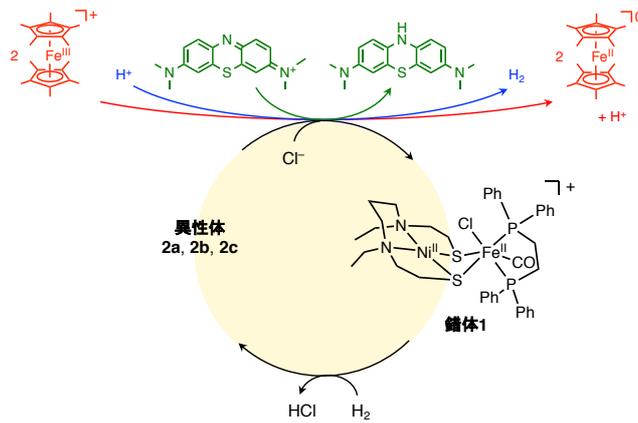


図1 提案する触媒反応メカニズム

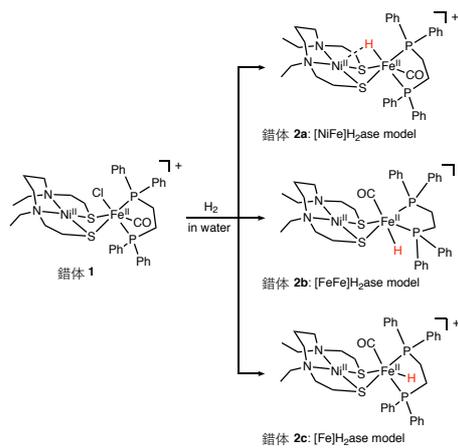


図2 錯体 1 からの異性体 2a, 2b, 2c の生成

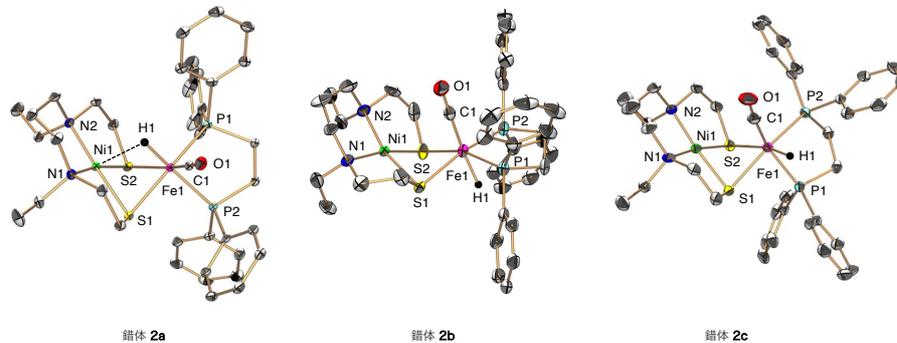


図3 異性体 2a, 2b, 2c の結晶構造

## (2)水素の電子を利用した還元的炭素(Csp<sup>3</sup>)—炭素(Csp<sup>3</sup>)結合生成反応の開発 (*RSC Advances* 2021, 11(62), 39450–39454.)

アミド基を導入した有機配位子をもつ Rh 錯体(電子貯蔵触媒)を用いて、水素の電子を利用した還元的炭素(Csp<sup>3</sup>)—炭素(Csp<sup>3</sup>)結合生成反応を開発した(図4)。これまでに、水素を利用した還元的炭素—炭素結合生成反応では、不飽和炭化水素を用いた反応が多く報告されてきた。一方、炭素(Csp<sup>3</sup>)—炭素(Csp<sup>3</sup>)を結びつける反応は、一例のみの報告であり、基質がアリルアルコールもしくはアリルアミンに限定されていた。そして、その触媒反応の反応メカニズムは明確でない。本研究では、有機合成化学で広く利用される有機ハロゲン化物を用いた炭素(Csp<sup>3</sup>)—炭素(Csp<sup>3</sup>)結合生成反応を開発し、単離した中間体の構造に基づいて触媒反応のメカニズムを提案した。出発の Rh<sup>III</sup> 錯体 1 は、水素と反応することにより、低原子価錯体 2 を与える。錯体 2 は、塩化ベンジル誘導体もしくは塩化アリルと反応することで、ベンジル錯体 3 もしくはアリル錯体を生成する。錯体 3 に照射することでベンジルラジカルが遊離し、塩化ベンジルと反応することで生成物のビベンジルが得られる。ラジカルカップリングのステップで遊離する塩化物ラジカル

は、 $\text{Rh}^{\text{II}}$ 種とカップリングすることで、錯体 **1** を再生する。中間体は、質量分析法および X 線結晶構造解析によって同定した。この触媒反応は、水素の電子を利用して炭素( $\text{Csp}^3$ )をもつハロゲン化物を還元的にカップリングした初めての例である。

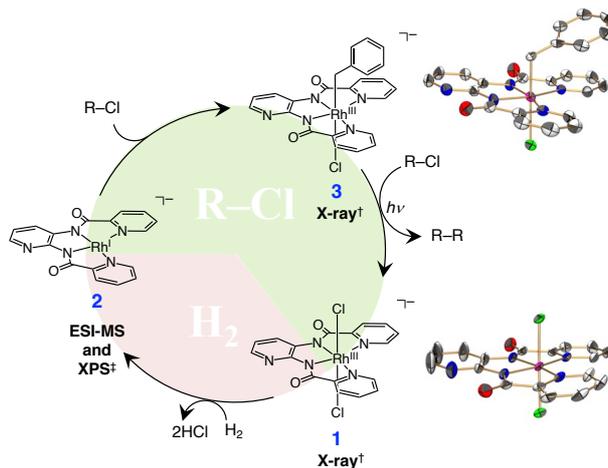


図 4 水素の電子を用いた還元的炭素( $\text{Csp}^3$ )—炭素( $\text{Csp}^3$ )結合生成反応

### (3)水素の電子を利用した芳香族化合物の C-H アリール化反応の開発

(*Chem. Eur. J.* **2021**, 27(69), 17326–17330.)

$\text{Rh}$  を中心金属にもつ電子貯蔵触媒を用いて、水素の電子を利用した芳香族化合物の直接的な C-H アリール化反応を開発した(図 5)。芳香族の C-H 結合をアリール化して得られるビアリール骨格は、医薬品、農薬および液晶材料に含まれる重要なモチーフである。従来、ベンゼンの C-H 結合をアリール化するためには、外部エネルギー(熱、光、化学量論量のラジカル剤)を必要とする。本研究では、水素の電子を利用することで、C-H 結合を常温でアリール化することに成功した。触媒反応は、下記のメカニズムで進行する。出発の  $\text{Rh}^{\text{III}}$  錯体 **1** は、水素との反応により  $\text{Rh}^{\text{I}}$  低原子価錯体 **2** を生成する、錯体 **2** はハロゲン化アリールと反応し、不安定中間体のアリール錯体を与える。アリール錯体からアリールラジカルが遊離し、ベンゼンと反応することでビアリールラジカルが生成する。そこから、電子とプロトンが放出されることで、生成物のビアリールが得られる。残っている  $\text{Rh}^{\text{II}}$  種は、 $\text{Rh}^{\text{II}}$  二核錯体 **4** を与える。錯体 **4** が水素と反応することで、低原子価錯体 **2** が再生する。反応中間体は、MALDI および X 線結晶構造解析により同定している。この触媒反応は、水素の電子を利用してハロゲン化アリールとベンゼンをカップリングすることに成功した初めての例である。

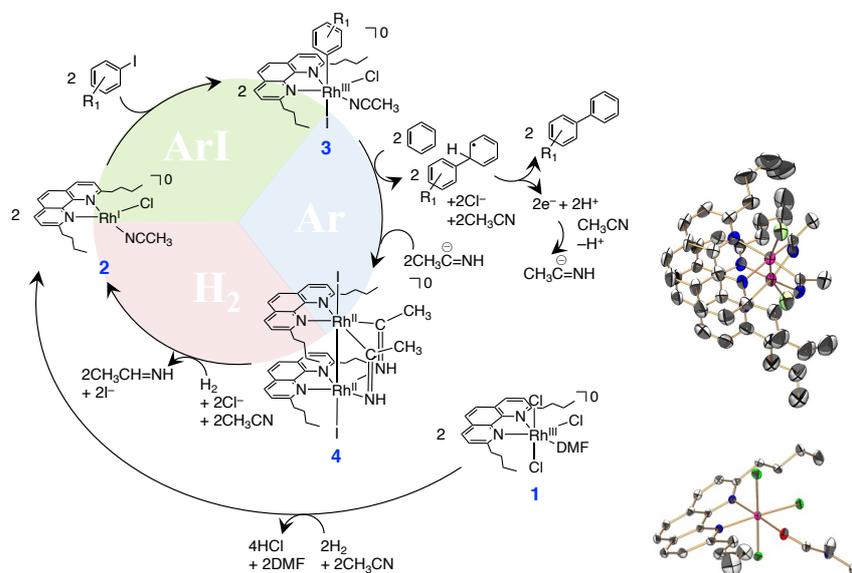


図 5 水素の電子を用いた芳香族化合物のアリール化反応

### (4)水素の電子を利用した酢酸合成触媒の開発

(*Chemical Communications*, 2020, 57(39), 4772–4774.)(Cover Picture に採用)

平面 4 座配位子の  $\text{Rh}$  電子貯蔵触媒を用いて、二酸化炭素とヨードメタンから酢酸を合成する触媒を開発した(図 6)。これまでに、水素、二酸化炭素、メタノールから酢酸を合成する触媒が報告されてきた(Q. Qian, et al., *Green Chem.*, 2017, 19,3558-3565)。しかし、有機溶媒中で高温高圧

条件が必要であり、反応メカニズムが不明であった。本研究では、水溶性 Rh 錯体を合成し、水溶液中、80 °C、水素(0.15 MPa)および二酸化炭素(0.8 MPa)雰囲気下で、酢酸の合成に成功した。反応メカニズムとしては、下記の通りである。出発である Rh<sup>III</sup> 錯体が、水中で水素と反応することにより、Rh<sup>I</sup> 低原子価錯体 **2** を生成する。錯体 **2** がヨードメタンと反応することで、ヨードメチル錯体 **3** を生成する。錯体 **3** の Rh-C 結合に二酸化炭素が挿入し、その後プロトン化が進行することで生成物の酢酸が得られる。これらの中間体の構造は X 線結晶構造解析により明らかにした。これは、水素の電子を利用して、ハロゲン化アルキルと二酸化炭素をカップリングすることにより、酢酸を合成している。

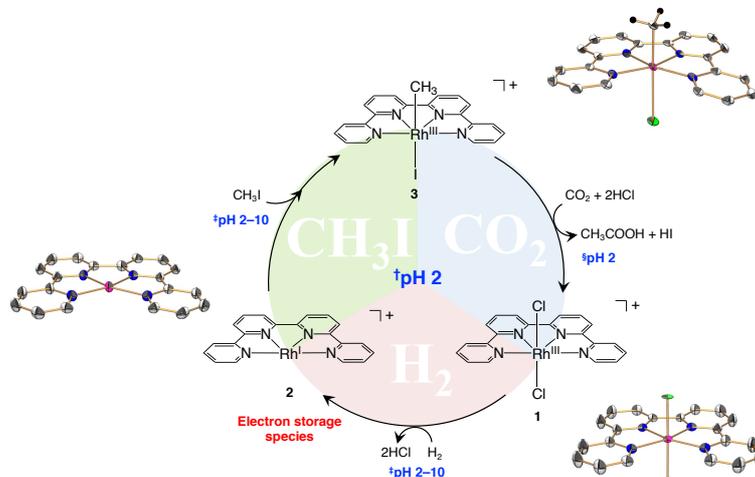


図6 水素、二酸化炭素、ヨードメタンからの酢酸合成反応

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ogo, Seiji; * Ando, Tatsuya; Thi Minh, Le Tu; Mori, Yuki; Matsumoto, Takahiro; Yatabe, Takeshi; Yoon, Ki-Seok; Sato, Yukio; Hibino, Takashi; Kaneko, Kenji.	4. 巻 56
2. 論文標題 A NiRhS Fuel Cell Catalyst-Lessons from Hydrogenase.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11787-11790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC04789A	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 Ogo, Seiji; * Thi Minh, Le Tu; Kikunaga, Takahiro; Ando, Tatsuya; Matsumoto, Takahiro; Yatabe, Takeshi; Kato, Kenji.	4. 巻 39
2. 論文標題 Direct Synthesis of Hydrogen Peroxide in Water by Means of a Rh-Based Catalyst.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3731-3741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.0c00565	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 Ogo Seiji, Kishima Takahiro, Yatabe Takeshi, Miyazawa Keishi, Yamasaki Ryunosuke, Matsumoto Takahiro, Ando Tatsuya, Kikkawa Mitsuhiro, Isegawa Miho, Yoon Ki-Seok, Hayami Shinya	4. 巻 6
2. 論文標題 [NiFe], [FeFe], and [Fe] hydrogenase models from isomers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaaz8181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aaz8181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yatabe Takeshi, Kamitakahara Kazuki, Higashijima Kaede, Ando Tatsuya, Matsumoto Takahiro, Yoon Ki-Seok, Enomoto Takao, Ogo Seiji	4. 巻 57
2. 論文標題 Synthesis of acetic acid from CO <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> I and H <sub>2</sub> using a water-soluble electron storage catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 4772 ~ 4774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc01611c	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 Yatabe Takeshi, Tome Tamon, Takahashi Yukina, Matsumoto Takahiro, Yoon Ki Seok, Nakai Hidetaka, Ogo Seiji	4. 巻 27
2. 論文標題 C-H Arylation of Benzene with Aryl Halides using H <sub>2</sub> and a Water Soluble Rh Based Electron Storage Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 17326 ~ 17330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202102735	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 Yatabe Takeshi, Futakuchi Sayaka, Miyazawa Keishi, Shimauchi Daiki, Takahashi Yukina, Yoon Ki-Seok, Nakai Hidetaka, Ogo Seiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Reductive C(sp <sup>3</sup> )-C(sp <sup>3</sup> ) homo-coupling of benzyl or allyl halides with H <sub>2</sub> using a water-soluble electron storage catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 39450 ~ 39454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ra08596d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kaho, Yatabe Takeshi, Yoon Ki-Seok, Ogo Seiji	4. 巻 964
2. 論文標題 Cp*Ir complex with mesobiliverdin ligand isolated from Thermoleptolyngbya sp. 0-77	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 122302 ~ 122302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2022.122302	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1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takeshi Yatabe
2. 発表標題 A future energy technology based on H <sub>2</sub> activation
3. 学会等名 I2CNER International Workshop (招待講演)
4. 発表年 2020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
---------	---------