

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15592

研究課題名(和文)キノリン骨格PNN鉄錯体によるC-Hボリル化反応の開発

研究課題名(英文)Development of C-H Borylation Catalyzed by Quinoline-based PNN 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)：キノリン骨格PNNピンサー配位子を有する鉄錯体存在下、ベンゼンなどの入手容易かつ安価な芳香族炭化水素化合物からボロン酸エステルへのC-Hボウ素化が中から高収率で進行することを見出した。この触媒系は様々な液体、固体の芳香族炭化水素化合物に対して有効であることを明らかにした。また、実験、計算の両面から調査した結果、ジボリル錯体が触媒反応において重要な役割を果たしていることを明らかにした。触媒反応機構についても重要な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本触媒反応により生成するボロン酸やボロン酸エステルは鈴木宮浦クロスカップリング反応における重要な反応基質である。C-Hボウ素化によるボロン酸エステルの合成はイリジウム触媒を用いた手法が広く利用されているが、イリジウムは希少な資源であることに加え、触媒前駆体は空気に敏感であることが知られる。本鉄錯体はイリジウム触媒と同等の活性に加え、空気中でも安定であるため、イリジウム触媒の代替触媒として学術、産業両分野で代替触媒としての利用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In the presence of iron complex with a quinoline-based PNN pincer ligand, the C-H borylation of arenes to the corresponding arylboronic acid pinacol ester took place in moderate to high yields. This catalytic system is effective for mono-borylation of various liquid and solid arenes. Experimental and computational studies revealed that the diboryl complex plays a crucial role in the catalysis.

研究分野：有機金属化学

キーワード：鉄錯体 C-H活性化 ボウ素化 芳香族炭化水素 ボリル錯体 有機合成反応 DFT計算 反応機構解析

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭化水素化合物中の C-H 結合は高い結合エネルギーを持ち、他の様々な結合よりも反応不活性であることが知られる。そのため、他の反応活性な結合を切断することなく、任意の C-H 結合を選択的に活性化・官能基化する反応は未だ挑戦的課題の一つである。一方で、C-H 結合の官能化は一般的に他の反応経路よりも副生成物の少ない高原子効率な反応であり、クリーンな有機合成手法として興味を持たれている。本研究の課題である C-H ボリル化反応は C-H 官能基化反応の一つとして知られ、炭化水素化合物中の C-H 結合を C-B 結合へと変換することで有機ホウ素化合物を得る反応である。

C-H ボリル化反応によって得られる有機ホウ素化合物は 13 族元素特有の空軌道に由来する特異な性質を示すため、近年盛んに研究が行われている。また、鈴木宮浦クロスカップリング反応の反応基質としても利用されることから、その簡便、効率的かつ汎用性の高い合成法が強く求められている。有機ホウ素化合物の合成には古くから様々な反応が知られているが、最も代表的なものは不飽和炭化水素化合物へのヒドロホウ素化反応である(図 2 左上段)。本反応は比較的効率的に反応が進行するものの、得られる化合物はアルキルボランに限定される。

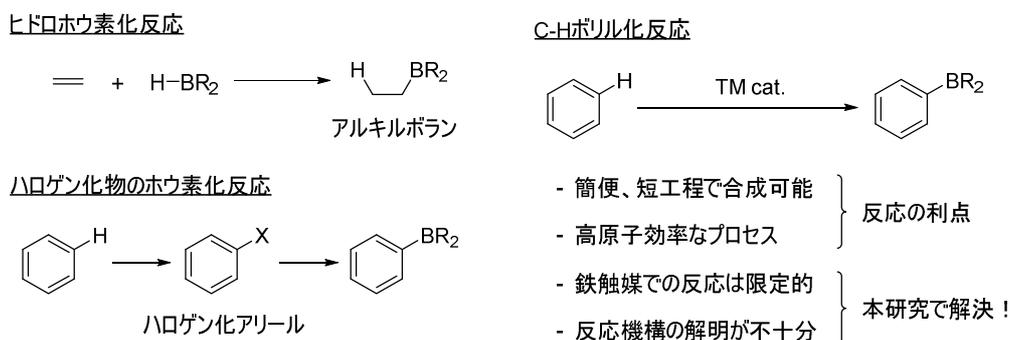


図 1. 代表的なホウ素化合物の合成法と C-H ボリル化反応の比較および研究課題

炭化水素化合物からアリールボランを得るにはハロゲン化の後、得られたハロゲン化アリールをホウ素化する手法(宮浦・石山ホウ素化反応、図 1 左下段)などが利用されている。この手法はハロゲン化に臭素や NBS などの強力なハロゲン化試薬が用いられることに加え、ハロゲン原子は続く反応により取り除かれるため全体として原子効率の低い反応プロセスと言える。C-H 結合のボリル化反応(宮浦・Hartwig ホウ素化、図 1 右)は種々の有機ホウ素化合物を短工程、高原子効率で合成可能であるが、その反応例はほとんどがイリジウムやロジウムなどの高価な貴金属触媒を用いたものである。鉄などの安価で毒性の低い卑金属を触媒として用いた反応例は非常に限られており、またこれら触媒を用いた反応機構についても未解明の部分が多く残されている。

2. 研究の目的

本研究では、報告例の少ない鉄錯体を用いた C-H ホウ素化反応に取り組む。具体的には、近年当研究室で合成したキノリン骨格 PNN 配位子を有する鉄錯体を用いて効率的な反応系の構築を目指す。研究が順調に推移した場合には、触媒反応開発だけでなく、反応機構の解明にも取り組み、C-H 結合活性化過程に関して幅広い知見を得る。触媒活性種や反応機構については実験・計算の両面からアプローチし、鉄錯体触媒による C-H ホウ素化反応における律速段階や鍵中間体を明らかにする。

3. 研究の方法

初年度は PNN ピンサー鉄錯体を用いた予備的な研究結果を参考に、課題となっていた溶媒への副反応の抑制、基質適用範囲の拡張、活性種生成過程の調査を実験により行った。最終年度である 2020 年度は初年度の知見をもとに、Gaussian プログラムを用いた DFT 計算により触媒活性種および触媒サイクルの推定を行った。重ベンゼンを用いた同位体効果の確認により、実験的にも律速段階について知見を得た。計算、実験の両面から未解明であった鉄触媒による C-H ホウ素化反応における反応機構について調査を行った。

4. 研究成果

予備実験の結果、上記の PNN 鉄錯体から生じる活性種が特定の C-H 結合(sp²炭素-水素)にのみ特異的に活性を示すことを見出した。この知見をもとに、高沸点かつ sp²炭素を含まない化合

物(シクロペンチルメチルエーテル、オクタン)を溶媒として使用したところ、目的とするベンゼンのホウ素化反応が選択的に進行した(図2、左)。申請時の段階で課題となっていた溶媒のC-H結合活性化による副生成物の発生を抑制したことで、原料である炭化水素化合物(ベンゼン等)を溶媒として過剰に使用する必要がなくなり、原料転換率が劇的に向上した。また、同様の手法により、液体の基質のみならず固体の基質(ナフタレン等)にも反応の適用が可能となった。鉄錯体による反応性の違いについても調査を行い、二価のPNN鉄錯体がC-Hホウ素化に対して高い活性を示すことを明らかにした(図2、右)。また、鉄塩のみを用いた場合は全く反応の進行が見られず、原料回収となった。

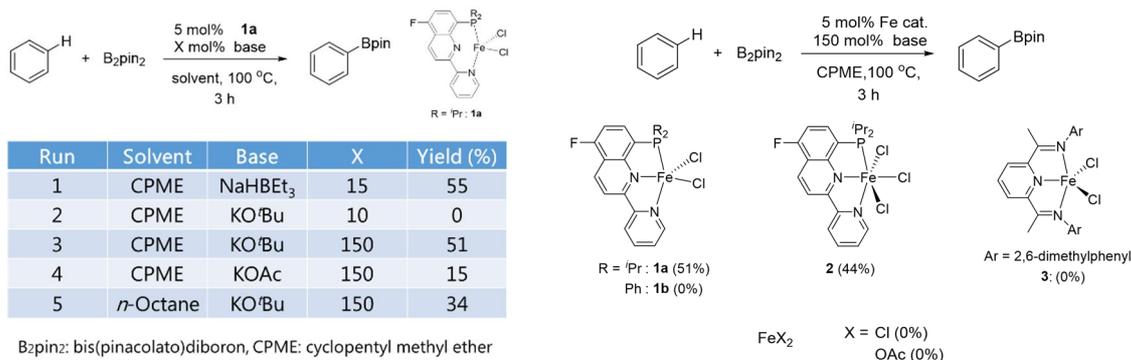


図2. 溶媒、開始剤の検討による副生成物の抑制(左) および鉄錯体による反応性の違い(右)

鉄錯体から触媒活性種が発生する過程については、触媒前駆体である鉄錯体 **1a** と反応開始剤との化学量論反応から生じる化学種を単離および重溶媒中で追跡することにより調査した。この調査の結果、研究初期に使用していた空気に敏感で取り扱いの難しいヒドリド化剤(ナトリウムトリエチルポロヒドリド)のかわりに、汎用されている塩基(カリウム-tert-ブトキシド等)を過剰に用いる条件下でも同様の触媒活性種が発生することが明らかになった(図3)。

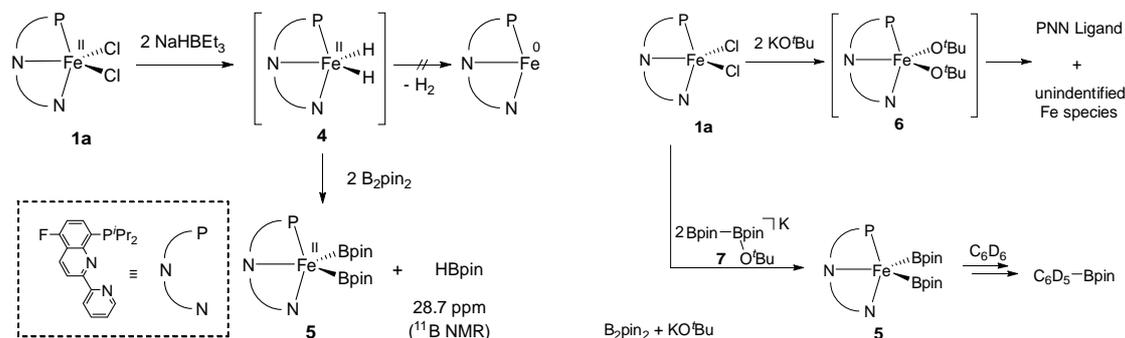


図3. 活性種の生成過程: NaHBET₃ (左) および KO^tBu (右) を開始剤とする場合

これまで反応条件の最適化に用いてきたベンゼンから様々な芳香族化合物への反応へと適用することで基質適用範囲および生成物の選択性について調査を行った。トルエン、アニソールなどの一置換ベンゼンでは、いずれもメタおよびパラ位の両方にボリル化が進行し、混合物を与えた。いずれの基質を用いた場合もメタ位がボリル化された化合物が優先して得られたが、これはメタ位とパラ位の反応点の数の違いに由来すると考えている(図4、左)。オルト位に関しては立体的な高さから反応が進行しにくいものと推定した。

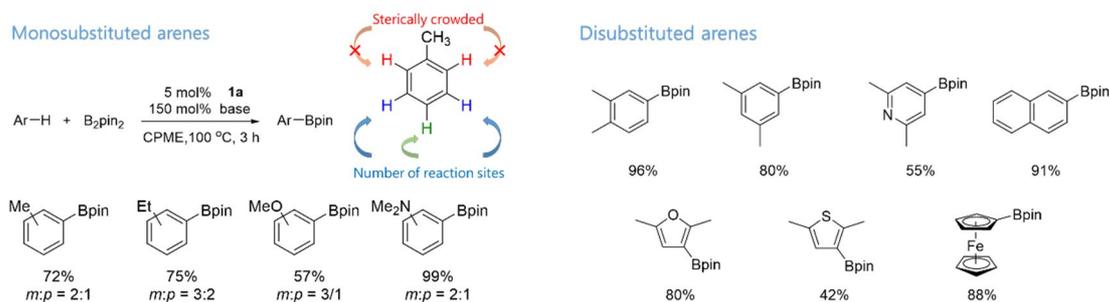


図4. 基質適用範囲および反応選択性: 一置換(左) および二置換(右) 芳香族化合物
トルエン、アニソール中のメチル基(sp³炭素)を構成するC-H結合は反応に対して不活性であり、

本触媒系が sp^2 炭素 - 水素に対して特異的に活性を示すことを明らかにした。これらの一連の生成物選択性は汎用されているイリジウム錯体を用いた C-H ホウ素化反応と一致していることから、同様の反応機構で反応が進行しているものと考えている。二置換化合物については、オルト位への反応が進行しないことから、単一の生成物のみを与える結果となった。同様にピリジン、チオフェンなどの複素芳香族化合物、ナフタレンやフェロセンなどの固体基質についても C-H ホウ素化が円滑に進行した。

推定される反応機構を図 5 に示す。触媒前駆体 **1a** と基質との当量反応により生じる化学種の分析結果から、いずれの開始剤を用いた場合もジボリル錯体 **12** が生じているものと考えている。ジボリル錯体の生成後は、C-H 結合の酸化的付加、フェニル基とボリル基の還元的脱離によるフェニルボロン酸エステルの生成、ジボリル錯体の再生のサイクルで触媒反応が進行しているものと推定した。

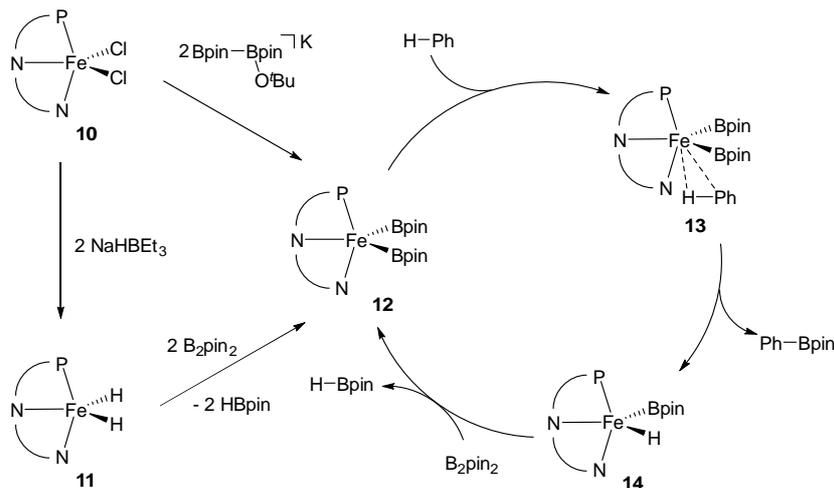
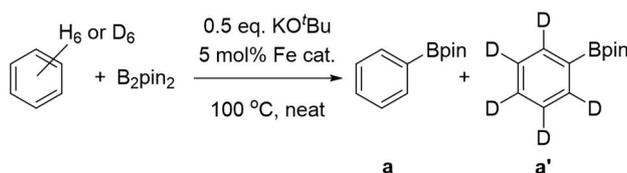


図 5 . 推定される反応機構

計算により C-H 結合の酸化的付加過程を経る機構を示唆する結果が得られ、また、同過程が律速段階であることが明らかとなった。この結果は、重ベンゼンを用いた実験により得られた同位体効果 ($KIE = 2.0$) の値とも矛盾しない(図 6)。



C-H 結合の開裂過程が律速段階 $KIE = a/a' = 2.0$

図 6. 重ベンゼンを用いた同位体効果の解析

C-H ホウ素化反応の開発とは直接関係しないものの、同一の PNN 鉄錯体を用いたヒドロシリル化反応についても調査を行った。

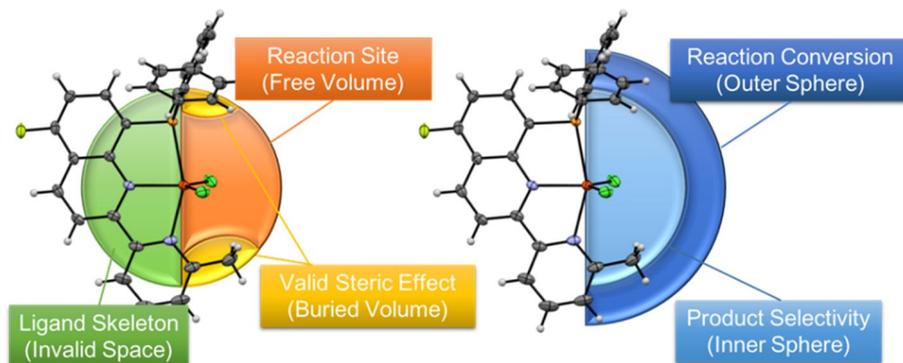


図 7 . 錯体構造とヒドロシリル化反応における生成物選択性、変換率との相関関係
特に、ピンサー配位子骨格の立体、電子的な影響と触媒反応との相関関係についても調査を行い、触媒性能と高い相関関係を示す立体因子について明らかにした(図 7)。三座配位子であるピン

サー配位子の立体因子解析手法は単座や二座の配位子と比較して報告例が少なく、新しく開発した半球、距離依存解析法による立体因子を見積もるための新しい手法として利用が期待される。また、C-H ホウ素化反応における反応選択性、変換率と立体因子との構造活性相関を明らかにするための重要な知見が得られた。

本触媒反応に用いるキノリン骨格 PNN 鉄錯体は空気に安定な固体で、長期保存も可能である。加えてイリジウムと同様の反応性、選択性を示すことから、現在芳香族炭化水素化合物の C-H ホウ素化に汎用されているイリジウム触媒の代替触媒として利用が期待される。これらの成果については、学会および学術論文、プレスリリースを通じて発表を行った。また、同鉄錯体触媒は空気に安定な C-H ホウ素化用触媒として国内試薬メーカーから上市が開始された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kamitani Masahiro, Yujiri Kouta, Yuge Hidetaka	4. 巻 39
2. 論文標題 Hemisphere and Distance-Dependent Steric Analysis of PNN Iron Pincer Complexes Using SambVca 2.1 and Its Influence on Alkene Hydrosilylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3535 ~ 3539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.0c00512	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 Kamitani Masahiro, Kusaka Haruki, Yuge Hidetaka	4. 巻 48
2. 論文標題 Iron-catalyzed Versatile and Efficient C(sp ²)-H Borylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 898 ~ 901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190345	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 Kamitani Masahiro, Kusaka Haruki, Yuge Hidetaka	4. 巻 48
2. 論文標題 Development of Activator-free Iron Pincer Complexes for Alkene Hydrosilylation and Elucidation of Its Activation Mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1196 ~ 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190521	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14件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神谷昌宏
2. 発表標題 鉄錯体触媒の開発： 貴金属代替を目指して
3. 学会等名 2020年度第10回北里大学理学部セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷昌宏
2. 発表標題 耐空気、耐湿性を備えた高活性ヒドロシリル化用鉄触媒の開発
3. 学会等名 「有機ケイ素機能性化学品製造プロセス技術開発」成果発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湯尻浩太, 神谷昌宏, 弓削秀隆
2. 発表標題 SambVca 2.1を用いたPNN鉄錯体の立体因子解析およびヒドロシリル化反応との相関評価
3. 学会等名 第10回CSJフェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷昌宏
2. 発表標題 ピンサー錯体の立体解析と触媒への影響
3. 学会等名 C's Meeting 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Kamitani, Haruki Kusaka, Hidetaka Yuge
2. 発表標題 Iron-catalyzed C-H Borylation of Aromatic Compounds
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 神谷昌宏、日下晴貴、湯尻浩太、弓削秀隆
2. 発表標題 非対称ピンサー配位子の簡便合成と高活性鉄触媒への展開
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 日下晴貴、神谷昌宏、弓削秀隆
2. 発表標題 三座配位子を有する鉄錯体によるC(sp ²)-H ポリル化反応
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日下晴貴、神谷昌宏、弓削秀隆
2. 発表標題 鉄錯体による効率的な C(sp ²)-H モノポリル化
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 Masahiro Kamitani, Haruki Kusaka, Hidetaka Yuge
2. 発表標題 C-H Borylation Catalyzed by an Iron Pincer Complex
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry 2019 Yangon (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Kamitani group website
https://www.kitasato-u.ac.jp/sci/resea/kagaku/HP_kochiku/KamitaniG_HP/index.html
Lab website
https://www.kitasato-u.ac.jp/sci/resea/kagaku/HP_kochiku/
大学提供の研究者情報
<http://kerid-web.kitasato-u.ac.jp/Profiles/91/0009081/profile.html>
プレスリリース：高性能な有機ケイ素材料の製造に適した鉄錯体触媒の開発に成功(2020年12月14日)
<https://www.kitasato.ac.jp/jp/news/20201214-01.html>

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
---------	---------