

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 8 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0006

研究課題名(和文)遷移状態制御に基づく3d遷移金属触媒の機能解明と機能設計への応用

研究課題名(英文)Transition state control of 3d transition metal catalysts and application to catalyst design

研究代表者

倉橋 拓也 (Kurahashi, Takuya)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：50432365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：3d遷移金属元素は3d軌道における電子の局在性・方向性が強く、電子分極率、つまり『電気的なやわらかさ』が低い。したがって、反応設計において配位子の選択は4dまたは5d遷移金属元素を用いる場合よりも、いわゆる『空間的構造と電子的構造』の観点から厳密に行う必要がある。本研究では、溶液分光測定における構造解析の結果を基にして、理論化学計算による触媒反応機構および触媒機能解析を実施した。得られた知見を基にして、3d遷移金属元素を活用した不斉触媒反応を開発した。TDTSとなる遷移状態構造における、NCIPlotやNBO解析、CDA解析により、触媒機能解明を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

元素戦略の視点から開発が求められている3d遷移金属触媒反応の革新と再発見に繋がる成果を得ることができた。SPRING-8での溶液XAFS測定や分子軌道法による理論化学計算を駆使することにより、触媒反応の遷移状態構造の設計が可能であることを示した。さらに、鉄やニッケルなどの3d遷移金属を活用する新規触媒反応の開発をおこない、その反応機構や触媒機能の解析を達成した。

研究成果の概要(英文)：Transition metal elements, such as Fe, Ni, have strong electron localization and orientation in the 3d orbit and have low electronic polarizability. Therefore, in the reaction design, the ligand selection needs to be performed more strictly from the viewpoint of the so-called "spatial structure and electronic structure" than in the case of using the 4d or 5d transition metal elements. In this study, based on the results of structural analysis in solution phase spectroscopy, and catalytic reaction mechanism analysis was carried out by theoretical chemical calculation. Based on the findings, we have developed an asymmetric catalytic reaction utilizing 3d transition metal elements. The catalytic functions were elucidated by NCIPlot, NBO analysis, and CDA analysis in the transition state structure of TDTS.

研究分野：有機化学

キーワード：3d遷移金属触媒 溶液EPR測定 溶液XAFS測定 理論化学計算 スペクトルシミュレーション 逆問題解析 機械学習 サポートベクター回帰

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに、鉄触媒反応として、生物模倣型触媒としての鉄ポルフィリン錯体を用いる酸化反応 (Bleslow *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4535. など)、クロスカップリング反応 (中村栄一・中村正治 *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686. A. Fürstner *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. など)、C-H 結合活性化による酸化反応 (M. C. White *Science* **2007**, *318*, 783. など)、アルケンの[2+2]型環化付加反応 (P. J. Chirik *Science* **2015**, *349*, 960. など) が達成されている。また、ルイス酸触媒としても幅広く活用されている。これらの触媒反応では、多くの場合に窒素配位子が利用されている点で共通している一方で、錯体の空間的構造・対称性が大きく異なり、これによって Redox 触媒活性と Lewis 酸触媒活性の反応への寄与が制御されていると言える。クロスカップリング反応など各触媒反応の反応機構や触媒機能の解析が実施されているが (中村正治・高谷光 *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 410. など) 鉄の本質的な触媒活性である Redox 触媒活性と Lewis 酸触媒活性を遷移状態の構造的な知見から、俯瞰してその相関の解明に取り組んだ研究はこれまでに前例がない。

2. 研究の目的

カチオン性ポルフィリン鉄触媒を用いることで、従来は達成できなかった形式のアルデヒドとジエンのディールス・アルダー反応による、ピラン環合成が可能となることを明らかにしてきた (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5512. 他)。SPring-8 における Fe-K 端 XAFS 測定などの各種分光学的手法と理論化学計算を駆使することにより、ポルリフィン鉄錯体のルイス酸としての特異な触媒機能を解明し、鉄触媒の新たな領域を切り開いてきた。ポルフィリン鉄錯体の電子状態 ($S = 3/2$, $S = 5/2$) が反応中に変化することで、基質アルデヒドの活性化と生成物の容易な解離が可能となっていることを明らかにした。SQUID 測定および NMR 測定による磁化率測定、赤外分光測定によるルイス酸性度測定、可視紫外分光測定による会合状態の計測、速度論解析を行った。溶液状態構造を SPring-8 BL14B2 における Fe-K 端 XAFS 測定により明らかにした。各種分光学的測定の結果を基にして、密度汎関数法を用いる理論化学計算により触媒反応機構の全容を明らかにした。さらに、カチオン性ポルフィリンコバルト触媒を用いることで、従来は達成できなかった形式のイミンとジエンの環化付加反応が可能であることを明らかにし、同様に触媒機能解析を行った (*Org. Lett.* **2012**, *14*, 4794.)。これらの解析から、触媒活性は遷移状態における基質および配位子による空間的構造と相関があることがわかった。そこで、遷移状態の空間的構造を設計することで、触媒活性形式の制御が可能であり、配位子としてポルフィリンではなく汎用性の高い配位子を用いても、ポルフィリン金属触媒と同等以上の触媒機能を引き出すことが可能であると考えた。遷移状態における 4 配位子型または 5 配位型錯体構造を制御することで、Lewis 酸活性型と Redox 活性型を選択することができる。実際に遷移状態の構造制御の観点から実験を行い、イミンまたはアルデヒドとジエンの環化付加反応が塩化鉄を触媒としても収率良く進行することを見いだしている。一般的に、反応に用いられる基質と生成物そして遷移金属触媒から、その反応が Lewis 酸触媒反応であるかどうか判断されるが、実際の反応過程が Lewis 酸活性型であるか、基質の酸化還元反応による Redox 活性化型であるかは判断できない。しかしながら、このような遷移状態における活性化形式の制御こそが、官能基選択的な反応を実現するためには重要であると考えた。そのような遷移状態において、新たに形成される結合間の静電的相互作用 (クーロン力・配向力・誘起力・分散力) と軌道相互作用 (電荷移動力・交換斥力) により錯体構造が構成され、相互作用により安定化を受けた最も自由エネルギーが低い状態を通して反応が進行する。構造によりエネルギー、すなわち分子軌道が変化することから、構造を制御

することは反応を制御することに他ならない。本課題研究では、3d 遷移金属ルイス酸触媒反応における遷移状態の構造を制御することで、Redox 触媒活性化と Lewis 酸触媒活性化を選択することができ、これが官能基選択的な反応の実現において重要であることを、理論化学計算および各種分光法を駆使することで明らかにする。得られた知見を基にして、不斉触媒反応への応用が可能であることを示す。

3. 研究の方法

本課題研究では、鉄を始めとする 3d 遷移金属を用いるルイス酸型反応の遷移状態の構造を解析して、その触媒活性が、Lewis 酸活性型または基質の酸化還元反応による Redox 活性化型に由来するものであるかを明らかにすることを検討した。予備的な知見を得ている塩化鉄を触媒とするイミンまたはアルデヒドとジエンを用いる[4+2]型環化付加反応をモデルとする反応として、その触媒活性を調査した。得られた遷移状態の構造制御に関する知見を基にして、鉄を始めとするその他の 3d 遷移金属を用いるルイス酸型反応の開発を実施した。

4. 研究成果

従来の触媒設計において C_2 対称性触媒（配位子）の活用は反応中間体共通化の観点から重要視されてきたと言える。しかし、 C_2 対称性触媒には本質的問題がある。それは選択性と反応性の両立が困難である点である。つまり、選択性向上を図って配位子の立体障害を大きくすると、反応性が低下する。逆に立体障害を小さくして反応性を大きくすると、必然的に選択性は低下する。したがって、選択性と反応性が二律背反となる。一方、酵素などの多くの生体触媒は C_1 対称性を有し、特定の基質に対して高い反応性と官能基・位置・立体選択性を両立した性質を示す。この特徴は基質の多点配位（立体配座固定）に拠ってこそ実現される。つまり、多点配位により基質の立体配座が固定されることで、はじめて C_1 対称性触媒としての特徴を有効に活用することが可能となる。本課題研究では塩化鉄の不均化によって、極めて高いルイス酸性を有するカチオン性鉄錯体（ $FeCl_2^+$ ）と熱力学的に安定な対アニオン（ $FeCl_4^-$ ）が生成することに着目し、これに不斉リン酸を組み合わせることで、非活性型基質の求電子的活性化が可能となる C_1 対称性多点配位型触媒『カチオン性鉄ルイス酸-不斉プレンステッド酸-対イオン』を創成した。塩化鉄が Lewis 酸活性型触媒として利用できることを明らかにした。さらに、 C_1 対称性多点配位型触媒により選択性と反応性が両立することを明らかにした。具体的には、カチオン性鉄ルイス酸-不斉プレンステッド酸-対イオンによる重奏的機能を活用した不斉触媒反応の開発と、反応中間体の溶液分光測定に基づく理論化学計算による触媒機能解析を実施して、 C_1 対称性触媒の新たな可能性と設計指針を提示した。その方法として、塩化鉄の不均化と不斉リン酸配位によって C_1 対称性触媒が実際に調製できることを SPring-8 での溶液 XAFS 測定と理論化学計算によって確認した。また本課題研究では、天然物合成などにおける『late stage [4+2] cycloaddition』を実現するために必要不可欠ではあるが未だ開発されていない非活性アルデヒドとジエンによる官能基選択的不斉環化付加反応の触媒設計と反応開発をした。溶液 XAFS 測定や溶液 EPR 測定による反応中間体の溶液分光測定と、その結果に基づく理論化学計算により、遷移状態構造と触媒活性・選択性の相関を調査して『 C_1 対称性不斉触媒の理論的・系統的探索』を実施した。選択性の観点からは『如何にして簡単・簡便に多点認識かつ C_1 対称性を有する不斉触媒を調製するか』、汎用性の観点からは『如何にして高安定・非活性型基質の利用を可能にするのか』が、選択的分子合成の達成には必要不可欠である。本課題研究では塩化鉄と不斉リン酸の 2 つの成分の組み合わせによって、3 つ以上の活性化部位（配位・分子間相互作用部位）を有する、 C_1 対称性多点

配位不斉触媒を簡便に調製して触媒反応に活用できることを明らかにした。また、カチオン性鉄錯体の高いLewis酸性により高安定・非活性型基質の触媒反応への利用が可能となることを示した。したがって、溶液分光測定に基づく理論化学計算による遷移状態構造の設計により、元素戦略の視点から開発が求められている 3d 遷移金属触媒反応の革新と再発見に繋がる成果を得た。サポートベクター回帰(Support Vector Regression)などの機械学習的手法を用いることで、理論化学計算による反応解析で得られたテンソル量(波動関数や構造)と実験により得られたスカラー量(収率や選択性)の相関から、その様なテンソル量を人間がその特徴を捉えて定量的に理解できるスカラーに写像できることを示した。これらの解析手法により、理論化学計算の結果を活用して反応経路および触媒の設計が可能であることを見いだした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Takahashi, T.; Kuroda, D.; Kuwano, T.; Yoshida, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Nickel-catalyzed Intermolecular Carboiodination of Alkynes with Aryl Iodides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 12750-12753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC07560C	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 Tomifuji, R.; Maeda, K.; Takahashi, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S.	4. 巻 20
2. 論文標題 FeCl ₃ as an Ion-Pairing Lewis Acid Catalyst. Formation of Highly Lewis Acidic FeCl ₂ ⁺ and Thermodynamically Stable FeCl ₄ To Catalyze the Aza-Diels-Alder Reaction with High Turnover Frequency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 7474-7477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03249	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 Teranishi Satoru, Maeda Kazuki, Kurahashi Takuya, Matsubara Seijiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Diastereoselective Synthesis of 1,3-Oxazolidines via Cationic Iron Porphyrin-catalyzed Cycloaddition of Aziridines with Aldehydes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 2593-2596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00560	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 Rei Tomifuji, Shota Masuda, Takuya Kurahashi, and Seijiro Matsubara	4. 巻 21
2. 論文標題 Cationic Cobalt Porphyrin-Catalyzed Allylation of Aldehydes with Allyltrimethylsilanes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01303	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 Rei Tomifuji, Takuya Kurahashi, and Seiji Matsubara	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Asymmetric Aza-Diels Alder Reaction with Ion-Paired ; Iron Lewis Acid ; Brensted Acid Catalyst	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201901563	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 Maeda Kazuki, Takahashi Toshifumi, Tomifuji Rei, Hirao Naoya, Kurahashi Takuya, Matsubara Seiji	4. 巻 47
2. 論文標題 Ligand-controlled Behavior of Ag(I)- Complex as -Lewis Acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 532 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180052	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 Takahashi Toshifumi, Kurahashi Takuya, Matsubara Seiji	4. 巻 10
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Intermolecular Carbobromination of Alkynes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 3773 ~ 3777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c00980	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 Maeda Kazuki, Kurahashi Takuya, Matsubara Seiji	4. 巻 2019
2. 論文標題 Chlorotrifluoromethylation of Terminal Olefins by Atom Transfer-Type Radical Reaction Catalyzed by Cobalt Complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4613 ~ 4616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900834	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 Inami Tasuku, Takahashi Toshifumi, Kurahashi Takuya, Matsubara Seijiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed [5+2] Cycloaddition of 10 ⁻ Electron Aromatic Benzothiophenes with Alkynes To Form Thermally Metastable 12 ⁻ Electron Nonaromatic Benzothiepins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 12541 ~ 12544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b07948	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高橋 俊文・倉橋 拓也・松原 誠二郎
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いるアルキンのカルボハロゲン 化
3. 学会等名 有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富藤 玲・倉橋 拓也・松原 誠二郎
2. 発表標題 鉄カチオン種の発生を利用した強ルイス酸触媒によるアルデヒドと非活性型ジエンの不斉ヘテロディールスアルダー反応
3. 学会等名 有機金属化学討論会
4. 発表年 2017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