

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02740

研究課題名(和文) 鉄触媒クロスカップリング反応における量子効果制御の応用と検証

研究課題名(英文) Study on Quantum Control of Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

研究代表者

中村 正治 (Nakamura, Masaharu)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：00282723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：スピン多重度の異なるポテンシャルエネルギー表面間での遷移-系間交差を利用した反応の促進や基質分子間および配位子との間に生じる London分散力を活用することで、合成化学的な魅力に富む高選択的鉄触媒クロスカップリング反応を開発した。鉄触媒クロスカップリング反応に対する反応機構解析に基づく量子効果の検証を行い報告した。(Sharma, et al., Molecules 2020, 25, 3612). 同知見を元にエナンチオおよびジアステレオ選択的鉄触媒カルボメタル化反応の開発に成功し報告した。(Adak et al., Chem. Commun., 2021, 57, 6975-6978)

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境負荷および毒性など生態系に優しい金属元素である鉄を用いて、これまで稀少金属でしか出来ないと考えられてきた選択的な有機合成反応が可能であることを示すと同時に、分子科学および量子化学の最先端である量子効果を考慮した反応開発の有効性を示すことが出来た。これは次世代の化学産業に対する学術的・技術的な発展基盤を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：This research project develops synthetically attractive iron-catalyzed chemical reactions which are promoted by quantum chemical effects, such as intersystem crossing and London dispersion forces. Highly enantio- and diastereoselective iron-catalyzed C-C bond formation reaction (carbometalation reaction) has been realized under the quantum chemical control (Adak et al., Chem. Commun., 2021, 57, 6975-6978). DFT calculation has revealed the effect of the quantum chemical effects on the reaction pathways of iron-catalyzed cross-coupling reactions theoretically (Sharma, et al., Molecules 2020, 25, 3612).

研究分野：有機合成化学

キーワード：鉄触媒 選択的合成 クロスカップリング反応 カルボメタル化反応

1. 研究開始当初の背景

化学反応は量子力学的原理に則り進行する。計算機化学の進歩によって化学反応の中間体の分子構造および電子構造、局所安定構造と遷移構造とを繋ぐポテンシャルエネルギー表面 (PES) に対する理解が格段に進んでいる。これらは従来の分子・原子レベルでの反応理解に留まらず、量子力学的な解釈に至りつつある。構造有機化学や有機反応化学の分野において、計算化学的情報を得ることはルーティーンとなっているが、そこに根差している量子効果を理解・活用して新反応・新触媒を開発することが課題である。系間交差および London 分散力という二つの量子力学的な現象と効果を選び、これらを制御因子とした高選択的な有機分子変換反応の開発を行う。化学反応 (さらには自然現象) の根源をなす量子力学的原理・効果を考慮した反応設計によって、反応活性種の性質を合目的制御できるのか? さらには、このような量子効果の制御によって、合成化学的に魅力的な高選択的な反応を実現することはできるのか? これが本研究の学術的な「問い」であり「挑戦」である。

2. 研究の目的

本研究では、スピン多重度の異なるポテンシャルエネルギー表面 (PES) 間の遷移 = 系間交差を利用した反応の促進、ならびに、基質分子間および配位子との間に生じる London 分散力をデザインすることで、合成化学的な魅力に富む高選択的鉄触媒クロスカップリング反応を開発する。

鉄触媒は「安全、安心、安価」といった特性から、元素戦略的な観点で世界的な研究が行われている。報告者は、この潮流にさきがけ「鉄触媒精密有機合成反応」の研究に取り組み分野を先導してきた。第一遷移周期の鉄は部分的に充填された 3d 軌道を持つことから、-I 価から +V 価までの多様な酸化状態とともに多様なスピン多重度をとる。スピン状態の多様性は従来広く用いられてきた貴金属触媒には見られない性質であり、反応制御を困難にする一方で、系間交差による反応促進という概念をもたらす興味深い量子力学的現象である。

報告者は 20 年に渡る鉄触媒反応開発と反応機構研究の過程で系間交差によって、反応性が劇的に変化することを見出してきた。本研究では、これまで得られた反応化学的な知見と計算機化学的手法で得られた理解に基づき、適切は反応環境を構築することで系間交差と反応経路の自在制御することを目指す。

この際、新たな反応制御の因子として London 分散力を活用した配位子を創出する。従来有機合成の世界では、かさ高い置換基間には立体障害つまり斥力が働くと考えられてきたが、近年、微弱ながらも確かな親和力が存在することが示されてきた。この親和的な London 分散力をうまく発現させることで生成物の選択性を制御する。

これら系間交差と London 分散力は互いに影響を及ぼし合う。例えば、London 分散力による鉄中間体の安定化はスピン多重度の異なる PES 間のエネルギー差を変化させ系間交差を誘起または抑制する。逆もまた然りであり、系間交差に伴う鉄中間体の構造変化は London 分散力を変化させる。本研究ではこの 2 つの因子の協奏・相乗効果も期待される。

3. 研究の方法

研究期間中に、【A】不斉クロスカップリング反応、【B】ジアステレオ選択的クロスカップリング反応の開発とこれらに対する【C】反応機構研究に基づく量子効果の検証を行い、反応経路に対する系間交差と分散力の影響を理論的に明らかにした。配位子の合成とカップリング反応への応用から研究を開始する。大規模 DFT 計算と反応経路解析 (AFIR 法と自動経路探索) を並行し、スピン状態毎の全反応経路のポテンシャルエネルギー表面 (PES) を求める。中間体の溶液構造を放射光 XAS 法で求め、計算結果と照らし合わせる。最終的には、汎関数と分散力補正を系統比較することで量子効果の理論検証を進めた。

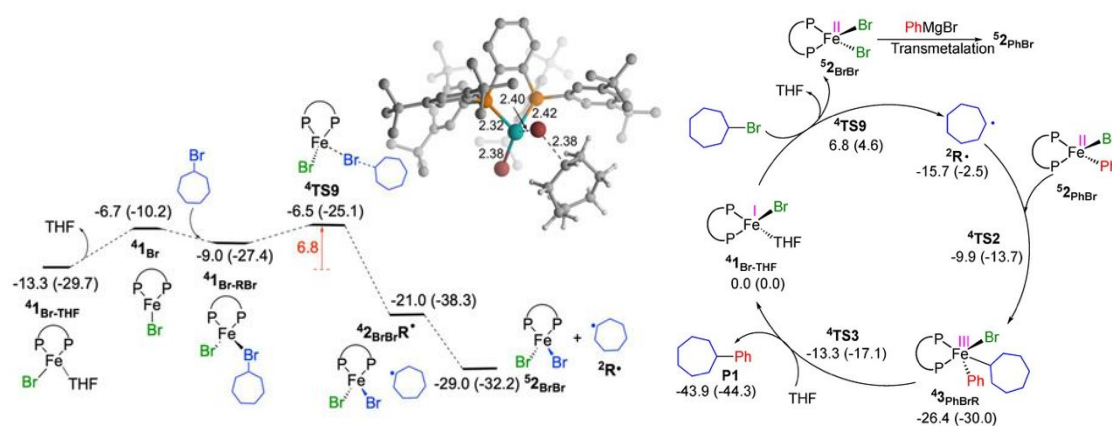
4. 研究成果

【DFT 計算による反応機構解析と量子化学効果考察に係わる研究成果概要】

発表論文 “A DFT Study on Fe^I/Fe^{II}/Fe^{III} Mechanism of the Cross-Coupling between Haloalkane and Aryl Grignard Reagent Catalyzed by Iron-SciOPP Complexes”
Sharma, A. K.; Nakamura, M. *Molecules* **2020** 25, 3612

クロスカップリング反応は工業化学プロセスにおける最も重要な基盤化学技術の一つであり、液晶や EL 材料、医薬品の分子骨格構築に幅広く利用されている。従来のクロスカップリング反応はパラジウム等の貴金属触媒を用いて行われてきたが、地殻埋蔵量が少なく、地域遍在性も高い貴金属の利用は持続的な社会構築という観点から必ずしも望ましいことではない。加えて、貴金属の多くは生態系への悪影響が懸念される環境負荷の大きな元素であり、実用プロセスにおいては製品への残留度が問題になることが多い。我々はこの様な問題を解決するために、遷移金属の中で最も高い地殻埋蔵量を有する鉄に着目した触媒開発に取り組んできた。鉄は安定供給が可能であるだけでなく、毒性が極めて低いという特徴を有する。このような背景から、我々の研究グループでは、鉄触媒クロスカップリング反応の開発に取り組んできた。

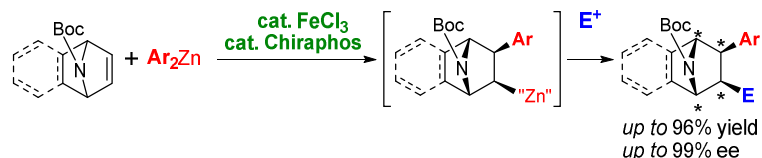
本課題では、鉄触媒による八口アルカンカップリング反応の反応機構を大規模 DFT 計算によって精査した。その結果、左下図に示すような、アルキルラジカル中間体の発生と金属ラジカル中心への結合を経由する、炭素-炭素結合生成段階の分子構造とエネルギーを明らかにすることができた。これによって右下図に示す、触媒サイクルを示す事ができ、これによってさらなる触媒開発・反応設計が可能となろう。



【エナンチオ及びジアステレオ選択的な鉄触媒カルボメタル化反応に係わる研究成果概要】

発表論文“Iron-catalysed enantioselective carbometalation of azabicycloalkenes” Adak, L.; Jin, M.; Saito, S.; Kawabata, T.; Itoh, T.; Ito, S.; Sharma, A. K.; Gower, N. J.; Cogswell, P.; Geldsetzer, J.; Takaya, H.; Isozaki, K.; Nakamura, M. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 6975–6978.

カルボメタル化反応は有機金属種のアルケンやアルキンに対する 1,2-付加により炭素-炭素結合形成を行う重要な合成手法である。特に、オキサ、もしくはアザビシクロアルケンへの遷移金属触媒を用いた不斉カルボメタル化反応は複数の不斉点を導入した炭素骨格を一挙に構築できることから、キラルビルディングブロック合成手法として重要な位置付けにある。これまでに、ロジウムやパラジウムなどの貴金属を触媒として用いる不斉カルボメタル化反応が開発されているが、カルボメタル化中間体の β -脱離が優先することで、開環型の生成物しか得られないことが課題とされてきた。これに対し、我々は地殻埋蔵量が多く、環境調和性の高い鉄を触媒とすることで、閉環型の生成物が効率良く得られる不斉カルボメタル化反応の開発に成功した。

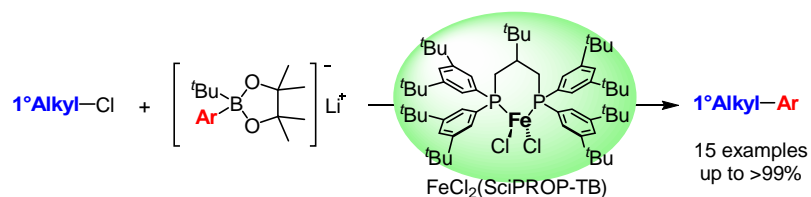


本研究では、X 線吸収分光法 (XAS) と DFT 計算を併用することで、鉄触媒による不斉カルボメタル化反応の中間体の解明に取り組んだ。量論反応により鉄塩、不斉ビスホスフィン配位子、種々の当量数のジアリール亜鉛、およびアザビシクロアルケンを反応させ、得られた鉄錯体中間体の XAS スペクトルから、+II 価のビスホスフィンジアリール鉄錯体が目的のカルボメタル化生成物を与える反応中間体であることを明らかにした。さらに、Gaussian16 を用いた反応経路解析から反応中間体として考えられるジアリール鉄錯体を用いて XAS スペクトルのフィッティング解析を行った結果、反応溶液中において四面体型のジアリール鉄種が生成していることが明らかになった。

【配位子および鉄触媒クロスカップリング反応開発に係わる研究成果概要】

発表論文“Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Tuned by Bulky *Ortho*-Phenylene Bisphosphine Ligands” Adak, L.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 1125–1141.

クロスカップリング反応は炭素 - 炭素結合形成を行う重要な合成手法であり，液晶材料や医薬品合成において盛んに利用されている。従来のクロスカップリング反応では，パラジウムなどの遷移金属錯体が触媒として用いられるが， β -水素脱離が優先することから，ハロゲン化アルキルの適用が困難であるという課題を抱えていた。これに対し，我々は地殻埋蔵量が多く，環境調和性の高い鉄を触媒とすることで，ハロゲン化アルキルを用いるクロスカップリング反応の開発を行ってきた。これまでに鉄触媒クロスカップリングに適したホスフィン配位子の開発を行ってきたが，活性化されていない塩化アルキルは反応性が乏しく，クロスカップリングに適用することが困難であった。最近，我々はビスホスフィン配位子の支持骨格として，立体的にかさ高い *tert*-ブチル基を有するプロピレン鎖を導入することで，鉄触媒の電子密度，及び立体配座を制御し，塩化アルキルを用いる高効率なクロスカップリング反応の開発に成功した。



本研究では，単結晶 X 線構造解析と DFT 計算を併用することで，ビスホスフィン鉄錯体の安定配座解析を行った。ビスホスフィン支持骨格のプロピレン鎖が無置換，もしくは立体的に小さなメチル基を置換基として有する場合，鉄への二座配位により形成される六員環は安定な舟型配座を取ることが分かった。一方で，単結晶構造解析の結果，立体的にかさ高い *tert*-ブチル基を置換基として導入した場合，一般的には熱力学的に不安定な椅子型配座を取ることが明らかになった。DFT 計算の結果，*tert*-ブチルによる椅子型配座は単結晶中における特異的なものではなく，熱力学的に舟形配座よりも安定であることが示唆された。この安定化は架橋プロピレン鎖とリン上のフェニル基の合計 5 つの *tert*-ブチル基間の親和力（London 分散力）に起因すると考察される。この椅子型配座は鉄触媒クロスカップリングにも有効に作用し，種々の塩化アルキルが効率良く反応することで，対応するクロスカップリング生成物を高収率で得ることに成功した。

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 2件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Sharma Akhilesh, Nakamura Masaharu | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 A DFT Study on FeI/FeII/FeIII Mechanism of the Cross-Coupling between Haloalkane and Aryl Grignard Reagent Catalyzed by Iron-SciOPP Complexes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 3612 ~ 3612 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25163612 | 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 Adak Laksmikanta, Hatakeyama Takuji, Nakamura Masaharu | 4. 巻 94 |
| 2. 論文標題 Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Tuned by Bulky Ortho-Phenylene Bisphosphine Ligands | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan | 6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1141 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200392 | 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 該当する |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Adak Laksmikanta, Jin Masayoshi, Saito Shota, Kawabata Tatsuya, Itoh Takuma, Ito Shingo, Sharma Akhilesh K., Gower Nicholas J., Cogswell Paul, Geldsetzer Jan, Takaya Hikaru, Isozaki Katsuhiko, Nakamura Masaharu | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 Iron-catalysed enantioselective carbometalation of azabicycloalkenes | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 6975 ~ 6978 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC02387J | 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 該当する |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件/うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masaharu Nakamura |
| 2. 発表標題 Iron-Catalyzed Selective Cross-Coupling and Some Related Reactions |
| 3. 学会等名 BASF Crop Protection Team Web Seminar (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 ~ 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村正治 |
| 2. 発表標題 化学資源変革を目指した有機合成： 鐵と森林で明るい未来を！ |
| 3. 学会等名 有機合成化学協会九州山口支部 2021年度第2回有機合成化学講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村正治 |
| 2. 発表標題 化学資源変革を目指した有機合成： 鐵と森林で明るい未来を！ |
| 3. 学会等名 近畿化学協会令和3年度第2回合成フォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村正治 |
| 2. 発表標題 化学資源変革を目指した有機合成： 鐵と森林で明るい未来を！ |
| 3. 学会等名 日産化学株式会社 物質科学研究所 講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村正治 |
| 2. 発表標題 化学資源変革を目指した有機合成： 鐵と森林で明るい未来を！ |
| 3. 学会等名 第8回元素戦略に基づく触媒設計シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022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 |
|---------|---------|
|---------|---------|