

プロジェクト名(タイトル):

あたらしい遷移金属錯体の創製と新反応への展開

利用者氏名: ○五月女 宜裕

理研における所属研究室名: 開拓研究本部 袖岡有機合成化学研究室

1. 本プロジェクトの研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

本課題では、実験化学と計算化学とを融合させ、化学収率や選択性を決定づけるパラメーターを理解し、さらには新たな反応設計指針を提示することを目指している。

昨年度、我々は、*E/Z*異性化可能な *C*-CN ニトロンをを用いた場合、 α -ケトエステルとの(3 + 2)環化付加型反応において、*syn*-付加生成物が選択的に得られることを報告した。また、DFT 計算による反応経路の検討を行い、エノラート生成(内圏活性化機構)と水素結合活性化(外圏活性化機構)を鍵とする遷移状態を提示した(*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9094)。本年度は、この遷移状態の一般性と拡張性とを検証することを目的に、異なる求電子剤を用いる不斉炭素-炭素結合形成反応について検討した。

持続性ラジカルとカテコールとの酸化的クロスカップリング反応については、吸熱反応(uphill)/発熱反応(downhill)を経てより安定な最終生成物へと変換されることを報告した(*ACS. Catal.* **2020**, *10*, 12770)。本年度は、本反応の駆動力である持続性ラジカルの安定化効果について NBO 解析を用いて検討し、これを基盤として単量体を基質とする脱水素型クロスカップリング(CDC: Cross-dehydrogenative coupling)反応の開発へと展開した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

Gaussian 16 を利用し、構造最適化、遷移状態解析、振動解析、NBO 解析、IRC 計算を主に行った。汎関数は(u)wb97xd、(u)m06、(u)m06Lを主に用いた。また基底関数は、def2-SVPP、6-311g(d,p)、6-311g+(d,p)を主に用いた。遷移金属(Ni および Pd)については、有効内殻ポテンシャルとして主に LanL2DZ あるいは SDD を用いた。溶媒効果を考慮する場合は SMD や PCM 法を用いた。

3. 結果

1) ニッケル錯体触媒を触媒的不斉反応

1-1) (3+2)環化付加型反応

異性化可能な *C*-CN ニトロンをを用いた(3+2)環化付加型反応では、基質のニトリル基と配位子間における CH/N および CH/ π 相互作用を介して、*Z*-ニトロンを選択的に活性化することを報告している。これにより、脱プロトン化の遷移状態における活性化エネルギー(TS-I)より、付加反応活性化エネルギー(TS-II)の方が低くなることが特徴である。一方、環状 *E*-ニトロンを基質として用いた場合には、これらの安定効果は観察されないため、脱プロトン化の遷移状態における活性化エネルギー(TS-I)より、付加反応活性化エネルギー(TS-II)の方が高くなることが示された。また、鍵中間体の分子軌道を解析した結果、ニッケル由来の SOMO のエネルギーは、エノラートの反応部位に広がった HOMO よりも低いことがわかった(SOMO-HOMO level inversion)。これらの結果から、開発したニッケル触媒を用いる反応では、三重項においても二電子機構で炭素-炭素結合形成反応が制御されることを示すことができた。

1-2) 1,4-付加反応

我々の研究室ではニッケルジアミン錯体を用いるニトロアルケンの 1,4-付加反応では、1,3-ジカルボニル化合物をプレ求核剤として用いると反応はニトロアルケンの *Si* 面から進行するのに対し、1,2-ジカルボニル化合物を用いた場合、ニトロアルケンの *Re* 面で反応が進行することを報告していた(*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036)。このような立体多様性反応(スイッチング反応)は最適化の試行錯誤過程で偶然見つかることが多い。本研究では、これまで蓄積した知見をもとに、八面体構造を有するニッケル錯体において、これらの反応がどのように制御されるのかを系統的に検討した。その結果、以下について明らかにすることができた。

i) マロン酸ジメチルとの反応では、エノラートはジアミン配位子と同一平面上で配位した遷移状態

(Evans TS: エクアトリアル-エクアトリアル配位) が最も有利であった。また、 β -ニトロスチレンはニッケル (擬アピカル) と配位子 N-H と相互作用することで、 S_i 面から反応が進行する。

- ii) 一方、 α -ケトエステルとの反応では、我々が提唱する遷移状態 (our TS: アピカル-エクアトリアル配位) が最も有利であった。 β -ニトロスチレンはニッケルと相互作用することなく、配位子 N-H との水素結合により Re 面から反応が進行する。

2) 脱水素型クロスカップリング反応

2-オキシインドールあるいはベンゾフランの酸化的二量化反応により得られる二量体は、 $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ 結合が通常より長いこと、加熱することで比較的寿命が長い持続性ラジカル種を発生させることができる。これまでに、これらの知見をもとに数種のクロスカップリング反応の開発に成功している。しかしながら、原料として用いる二量体を合成するためには要論量の酸化剤が必要であり、またいくつかの基質では酸化的二量化反応の収率に改善の余地が残されていた。

これらの問題点を解決することを目指し、鍵中間体である持続性ラジカルと Pd-カテコレート複合体について、NBO 解析を行なった。その結果、本中間体は水素結合および π - π 相互作用を介して安定化されることがわかった。これらの結果から、反応系中で生じる持続性ラジカル種を速やかに Pd-カテコレートにより補足することができれば、酸化的二量化の収率が低い単量体を原料とした場合にも所望の CDC 生成物に効率よく変換できるのではないかと考えた。本作業仮説に基づき、これまで酸化的二量化が低収率であった単量体を原料として CDC 反応を検討した結果、収率よく CDC 生成物を得ることができた。

4. まとめ

これまで蓄積してきた計算化学の知見を基盤として、異なる反応基質の反応について実験化学・計算化学両視点で検討することで、反応開発・機構解明いづれにおいても重要な進展が得られた。

5. 今後の計画・展望

錯体触媒の配位圏を反応場としてデザインすることができれば、個性的で魅力的な触媒反応を巡りあうチャンスは大きく広がる。今後も機構

解明に向けた系統的な検討を継続するとともに、反応設計へとフィードバックすることで新反応の開発に取り組む。

2022 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Y. Sohtome,* S. Komagawa, A. Nakamura, D. Hashizume, S. Lectard, Y. Hamashima, M. Uchiyama, M. Sodeoka*
“Experimental and Computational Investigation of Facial Selectivity Switching in Nickel–Diamine–Acetate-Catalyzed Michael Reactions”
J. Org. Chem. *88*, in press (2023), accepted on 31st Jan, 2023. (Special Issue: Modern Enantioselective Catalysis in Organic Chemistry)
インパクトファクター (2021): 4.198
Highlighted in Supplementary Journal Cover
2. M. Sugawara, M. Sawamura, M. Akakabe, B. Ramadoss, Y. Sohtome,* M. Sodeoka*
“Pd-catalyzed Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling of Catechols with 2-Oxindoles and Benzofuranones: Reactivity Difference between Monomer and Dimer”
Chem. Asian. J. *17*, e2022000807 (2022)
インパクトファクター (2021): 4.839
3. Y. Sohtome,* M. Sodeoka*
“Theoretical Insights into the Substrate-Dependent Diastereodivergence in (3 + 2) Cycloaddition of α -Keto Ester Enolates with Nitrones”
Chem. Pharm. Bull. *70*, 616–623 (2022). (Special Issue: Recent Advances in Molecular Space Chemistry)
インパクトファクター (2021): 1.903

【口頭発表】

25th IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC-25)

発表者名: Yoshihiro Sohtome, Mikiko Sodeoka

場所: Hiroshima City Bunka Koryu Kaikan (Hiroshima)

日時: 2022 年 7 月 10 日~15 日

演題: Origin of the Stereoselectivity in Ni(II)-Catalyzed Dynamic Diastereoconvergent (3 + 2) Cycloaddition of α -Ketoester Enolates

日本化学会 新領域研究グループ「分子空間化学」2022 シンポジウム

発表者名: 五月女宜裕

場所: 北海道大学 (札幌)

日時: 2022 年 11 月 6 日

演題: 反応化学が切り拓く物質化学と生命化学の戦略的融合

【ポスター発表】

日本薬学会第 143 年会

発表者名: Yoshihiro Sohtome, Masumi Sugawara, Miki Sawamura, Mai Akakabe, Boobalan Ramadoss, Mikiko Sodeoka

場所: 北海道大学 (札幌)

日時: 2023 年 3 月 25 日~28 日

演題: Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling of Catechols with Persistent Radicals