

医薬品合成等に使用される金属触媒の配位子合成に成功

～量子化学計算により出発原料を特定し反応経路を予測～

ポイント

- ・安価で入手が容易なエチレンを出発原料とすることで、金属触媒を形作る DPPE 誘導体の化学合成が可能なることを、量子化学計算を用いて効率的に発見。
- ・計算結果によって得られた出発原料からヒントを得て、非対称な DPPE 誘導体の合成に成功。非対称性を有することで DPPE 誘導体が新たな機能を発現できる可能性を示唆。
- ・量子化学計算による出発原料の高精度予測は、高収率な化学反応創出技術として有機合成化学分野の発展に大きく貢献することが期待される。

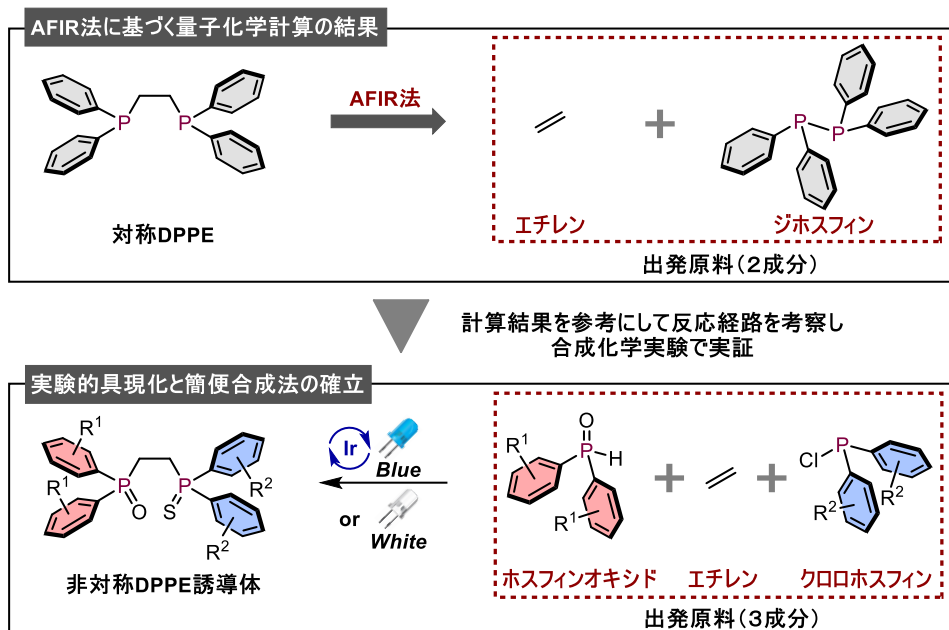
概要

JST 事業の1つである ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクトにおいて、北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の高野秀明特任助教、美多 剛特任准教授、及び同拠点拠点長・同大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、人工力誘起反応法 (AFIR 法) *1等の量子計算化学手法を巧みに用いて、対称、及び非対称 1,2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (DPPE: $\text{Ar}^1_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{PAr}^2_2$; $\text{Ar}^1, \text{Ar}^2 =$ 芳香族基, $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2$: 対称, $\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$: 非対称) 誘導体の合成経路を計算科学により予測し、実験で確認しました。

従来の有機合成化学に立脚した新反応開発では、有機合成化学者の経験や合成のセンスが必要であることに加え、数年単位に及んだ膨大な実験が必要であり、非常に手間のかかるものでした。今回研究グループは金属の配位子*2として広く使われている二座リン配位子である DPPE ($\text{Ph}_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{PPh}_2$) に対して、逆合成*3的な量子化学計算を行うことで、2つのリンラジカル*4を経由してテトラフェニルジホスフィン ($\text{Ph}_2\text{P}-\text{PPh}_2$) とエチレンに逆合成されることを突き止めました。この結果に立脚して実験的にテトラフェニルジホスフィンを生成させてエチレン 10 気圧下で反応させることで (2種類の反応)、高い収率で目的の DPPE が合成できることがわかりました。その後、合成化学実験を駆使してそれぞれ違う種類のリンラジカルを発生させることで、非対称な DPPE 誘導体の合成法の開発に成功しました (3種類の反応)。非対称な DPPE を簡便に合成することができれば、1) 目的の触媒反応の反応性や選択性を制御することが可能となり 2) 金属化合物の新たな機能を発現させることができます。しかし、非対称な DPPE 誘導体の合成法は限られており、今回エチレンから一挙に合成できる本手法は、既存の手法と比べ一線を画しており、出発原料が3種類に増え合成の難易度が増しても、量子化学計算によって示唆されたデータから研究の方向性を見出すことができ、結果として効率的かつ高収率な反応を開発することができました。

本研究で実施した量子化学計算による出発原料を正確に予測する手法は、次世代型の化学反応創出技術として有機合成化学分野の発展に大きく貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2022年11月21日(月)公開の *Nature Communications* 誌 (オープンアクセス) のオンライン版に Research Article として掲載されました。



量子化学計算を用いた DPPE 誘導体の合成法の開発

【背景】

1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE: $\text{Ph}_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{PPh}_2$)は遷移金属錯体の二座配位子として用いられ、様々な反応を促進する「触媒」を形作る重要な化合物です。DPPEはこれまで、金属ホスフィド*⁵とジハロエタン*⁶を用いた $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応*⁷や、ビニルホスフィン*⁸に対するヒドロホスフィン化反応*⁹により合成されてきました。一方で、左右のリン原子上の置換基が電子的、立体的に異なる非対称 DPPE ($\text{Ar}^1_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{PAr}^2_2$; $\text{Ar}^1, \text{Ar}^2 =$ 芳香族基, $\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$)は、置換基の選択により錯体の反応性を自在に制御可能な配位子であると期待されますが、DPPEの合成と比較し非対称 DPPE 誘導体の合成は困難かつ煩雑であり、その報告例は限られていました。そのため、非対称 DPPE 誘導体を合成するための信頼性の高い簡便な合成法の開発が求められていました(図1)。

DPPEは2炭素を介してリン同士が架橋されていますが、その2炭素源として安価で工業的にも頻用されているエチレンガスの使用が考えられます。エチレンは世界で年間約1.7億トン生産されている分子であり、ポリエチレンやポリ塩化ビニル等の原料として工業的に幅広く用いられています。エチレンの両端に官能基を2つ導入する二官能基化反応*¹⁰は、単純な構造のエチレンに2つの官能基を一挙に導入することが可能ですが、その反応例は極めて限られており、エチレンの両末端に2つのリンラジカルを一挙に導入して、DPPEが合成できれば非常に有用な反応になると考えました。

【研究手法】

研究グループでは人工力誘起反応(AFIR)法等を駆使することで、DPPEの逆合成解析的な反応経路探索により、2つのリンラジカルを経由して、テトラフェニルジホスフィンとエチレンを出発原料とする新規合成法を計算科学的に見出しました(図2)。この結果に立脚して実験的にテトラフェニルジホスフィンを生成させてエチレンと反応させることで、高い収率で目的のDPPEが合成できることがわかりました。また更なる実験的な検討の結果、エチレン、ホスフィンオキシド($\text{Ar}^1_2\text{P}(=\text{O})-\text{H}$)、クロロホスフィン($\text{Ar}^2_2\text{P}-\text{Cl}$)を用いた三成分反応により、それぞれ違う種類のリンラジカルを発生させることで、左右の電子的、立体的環境が異なる非対称 DPPE 誘導体の簡便合成を達成しました。

【研究成果】

ジホスフィンに対してイリジウム光触媒存在下、エチレン 10 気圧下、青色 LED を照射し反応を行うことで、エチレンのラジカル二官能基化反応が進行し、目的の DPPE が高収率で得られることがわかりました (図 2)。ジホスフィンは酸化されやすく、グローブボックスを使用する不活性ガス雰囲気下での取り扱いが必須であること、加えてエチレンの両端に同時に異なる官能基を導入する反応例は非常に少なかったことから、より効率が良くかつ基質一般性の高い二官能基化反応を指向し、基質や反応条件の更なる検討を行いました。その結果、ジフェニルホスフィンオキシド ($\text{Ph}_2\text{P}(=\text{O})-\text{H}$)、エチレン、及びクロロジフェニルホスフィン ($\text{Ph}_2\text{P}-\text{Cl}$) の三成分を原料とする完全グローブボックスフリーの三成分反応による DPPE 誘導体の簡便合成を実現しました。最後にジアリールホスフィンオキシド ($\text{Ar}^1\text{P}(=\text{O})-\text{H}$) とクロロジアリールホスフィン ($\text{Ar}^2\text{P}-\text{Cl}$) の芳香環上の置換基を変更することで ($\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$)、エチレンの両端にそれぞれ異なる置換基を有するジアリールホスフィン部位が導入された非対称 DPPE 誘導体の酸化体を合成することに成功しました。

本反応を用いることで様々な置換基を有する非対称 DPPE 誘導体を合成することができました (図 3)。また、得られた酸化体を還元処理によりジホスフィン配位子へ変換し、ニッケル、パラジウム、白金、金と錯形成させて、その立体構造や光学的特性を明らかにしました。

【今後への期待】

試行錯誤を実験の場のみを求めるのではなく、その多くを量子化学計算によって代替し、意味のある新反応を創出した本研究は、次世代型の有機合成研究と位置付けることができます。今回、ICReDD の基幹技術である AFIR 法で生成物を逆合成して、2 つのリンラジカルとエチレンが生成することがわかり、新規反応開発を開発する上で非常に有効であることを見出しました。今後は、引き続き計算科学を効果的に用いることで、新たに合成した遷移金属錯体を触媒として用いた新反応開発も行っていきたいと考えています。

なお、本研究成果は、国立研究開発法人科学技術振興機構より特許出願されています。

【知的財産権】

発明の名称：化合物の新規製造方法、新規化合物および金属触媒

出願番号：特願 2021-131481、および PCT/JP2022/ 30598

出願日：2021 年 8 月 11 日(水)、および 2022 年 8 月 10 日(水)

出願人：国立研究開発法人科学技術振興機構

発明者：美多 剛、前田 理、高野 秀明

【謝辞】

本研究は、「JST ERATO (前田化学反応創成知能プロジェクト)」(JPMJER1903)、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」、「文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽)」(21K18945)、「文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)」(22H02069)、「文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究(A)デジタル化による高度精密有機合成の新展開」(22H05330)、「文部科学省科学研究費補助金 若手研究」(22K14673)、「公益信託医用薬物研究奨励富岳基金」、「上原記念生命科学財団」、「内藤記念科学振興財団」の支援のもとで行われました。

論文情報

論文名	A theory-driven synthesis of symmetric and unsymmetric 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane analogues via radical difunctionalization of ethylene (計算科学主導による、エチレンのラジカル二官能基化を経由した対称及び非対称 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンの化学合成)
著者名	高野秀明 ^{1, 2} 、勝山 瞳 ^{1, 2} 、林 裕樹 ^{1, 2} 、神名 航 ³ 、原測 祐 ^{1, 2, 3} 、前田 理 ^{1, 2, 3, 4} 、美多 剛 ^{1, 2} (¹ 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、 ² JST ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト、 ³ 北海道大学大学院理学研究院化学部門、 ⁴ 物質・材料研究機構、合型材料開発・情報基盤部門 (MaDIS))
雑誌名	Nature Communications (化学全般の専門誌)
DOI	10.1038/s41467-022-34546-5
公表日	2022 年 11 月 21 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

【研究に関すること】

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任助教 高野秀明 (たかのひであき)

T E L 011-706-9654 F A X 011-706-9655 メール htakano@icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/takano-hideaki>

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任准教授 美多 剛 (みたつよし)

T E L 011-706-9653 F A X 011-706-9655 メール tmita@icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/mita-tsuyoshi>

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 拠点長・同大学院理学研究院

化学部門 教授 前田 理 (まえださとし)

T E L 011-706-8118 F A X 011-706-8118 メール smaeda@eis.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~theochem/>

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構研究プロジェクト推進部グリーンイノベーショングループ

加藤 豪 (かとうごう)

T E L 03-3512-3528 F A X 03-3222-2068 メール eratowww@jst.go.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

科学技術振興機構総務部広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho@jst.go.jp

【参考図】

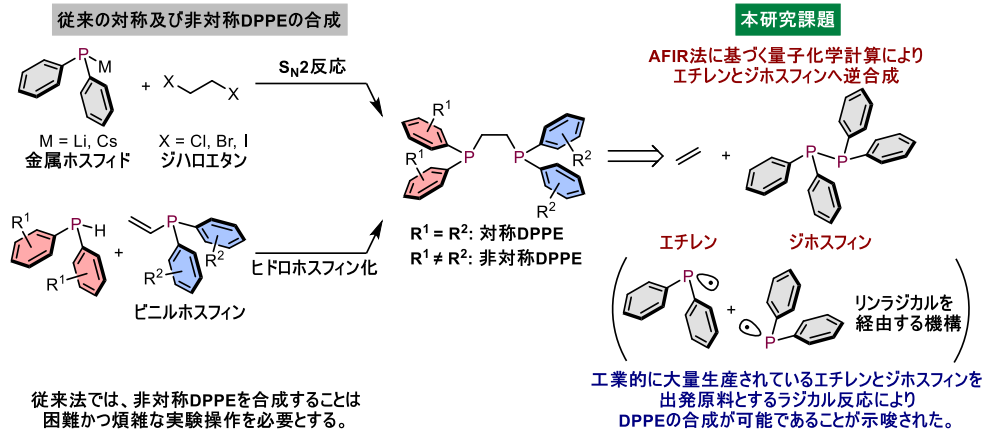


図 1. 従来の対称と非対称 DPPE の合成法、及び AFIR 法による新しい化学反応の提案

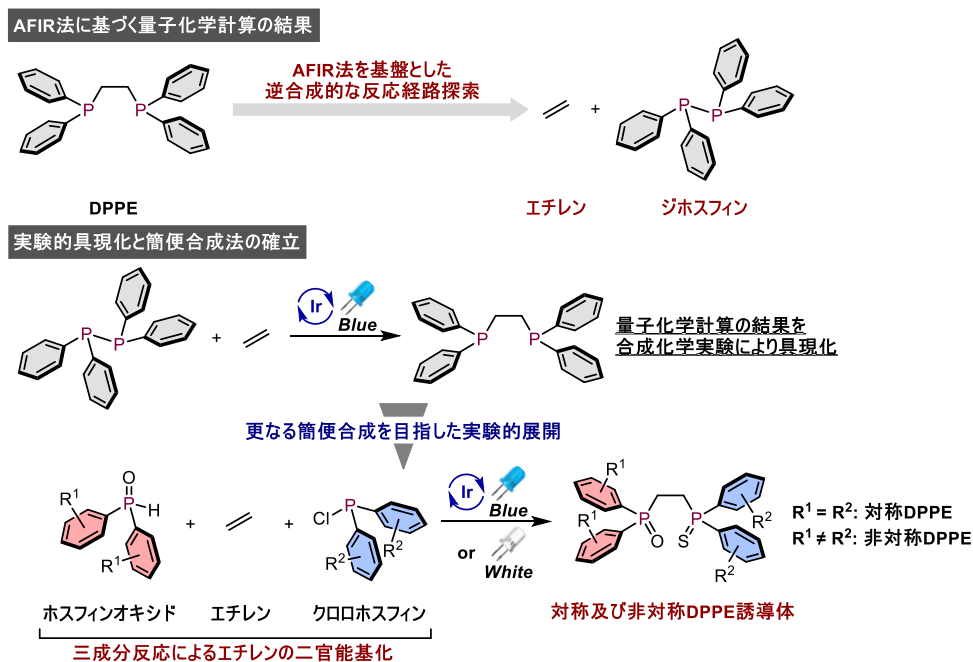


図 2. 量子化学計算の結果の具現化と簡便な三成分反応への展開

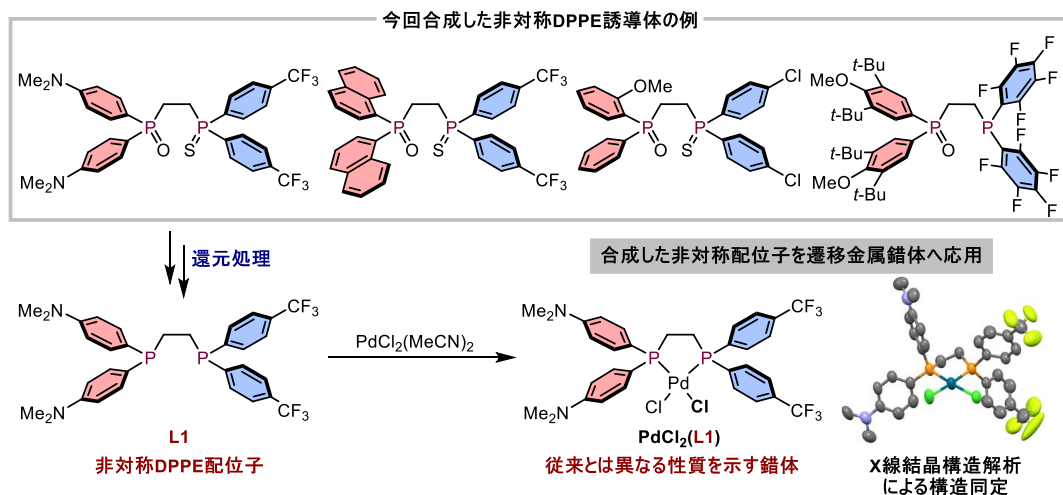


図 3. 非対称 DPPE 配位子を用いた金属錯体の合成例

【用語解説】

- *1 人工力誘起反応法 (AFIR 法) … 前田教授らが開発した量子化学計算に基づく反応経路探索法。反応する分子同士の間人工的な力 (人工力関数) を加え、反応経路を網羅的に探索する手法。
- *2 配位子 … 金属に配位結合するイオンや分子。特に、1つのイオンまたは分子に複数の配位結合する部位を有する配位子を多座配位子という。二座配位子は2つの配位部位を有しているイオンまたは分子をさす。
- *3 逆合成 … E. J. Corey により提唱された目的とする化合物を得るための効率的な合成経路を決定する方法。目的物を前駆体へと切り分けていき、入手容易な出発原料となる化合物を導く。
- *4 ラジカル … 通常電子は1つの軌道に2つずつ対になって存在しているが、そのような対を形成しない1つの電子 (不対電子) を有する原子や分子、イオン。
- *5 金属ホスフィド … 置換基を2つ有するリン原子と金属原子により構成される強塩基性の化合物。
- *6 ジハロエタン … エタンに存在する2つの水素がハロゲンで置換された化合物。ここでは特にエタンの1,2位の水素がハロゲンで置換された1,2-ジハロエタンをさす。
- *7 S_N2 反応 … 求核試薬により、1つの結合が切断されると同時に新たな結合が1つ生成される置換反応。
- *8 ビニルホスフィン … ビニル基 ($CH_2=CH-$) を有するリン化合物。
- *9 ヒドロホスフィン化反応 … 不飽和結合に対して水素原子とリン原子部位が付加する反応。
- *10 二官能基反応 … 不飽和結合の両端に水素以外の官能基を一挙に導入する反応。

【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある17の研究拠点の1つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の3つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

