



平成 27 年 3 月 10 日

## 「放射光施設 SPring-8 で鉄触媒の作用を直接観察」

京都大学の高谷光准教授，中村正治教授らは，JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）において，大型放射光施設 SPring-8 を利用して鉄触媒を用いるクロスカップリング反応の様子を反応溶液中で直接観察することに成功し，これまで 45 年間反応機構が未解明であった鉄クロスカップリング反応について直接証拠に基づいた新しい機構の提唱を行いました。

安価で入手容易な鉄を触媒して用いる鉄クロスカップリング反応は従来の貴金属触媒によるクロスカップリング反応に代わる次世代の基盤化学技術として期待されています。しかし，鉄を触媒とする反応では，その常磁性のために NMR 等の一般的な分析手段を用いて触媒反応の様子を調べることができませんでした。そのため触媒機能の向上や反応効率の改善のために，鉄の触媒作用を直接観察できる新しい手法の開発が望まれていました。

本研究グループは，大型放射光施設 SPring-8 の強力な X 線を利用した X 線吸収分光（XAFS）を用いて，クロスカップリング反応中で鉄触媒のはたらきや構造を直接観察することに成功し，45 年以上議論の続いている鉄触媒クロスカップリング反応の機構を明らかにしました。

本研究の成果は，鉄触媒を用いる有機合成反応のさらなる発展と深化に必須の分析手段であるだけでなく，常磁性のために触媒作用の解明が遅れている Cr, Mn, Co, Cu 等の元素戦略上重要な他のベースメタル触媒の研究においても画期的な分析手段になり得るものです。

本研究は，九州大学の永島英夫教授，砂田裕助教，SPring-8 の本間徹生博士，高垣昌史博士，広島大学の高橋修准教授，理研の橋爪大輔博士らと共同で行ったものです。

また，本研究成果は 2015 年 3 月 15 日（日本標準時）発行の日本化学会欧文誌「Bulletin of the Chemical Society of Japan」の論文賞である BCSJ 賞を受賞し，本紙およびオンライン版（<http://www.journal.csj.jp/bcsj-article/bcsj-88-3-410>）に掲載，公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）

研究領域：「元素戦略を基軸とする物質・材料の革新的機能の創出」

（研究総括：玉尾 皓平 理研 グリーン未来物質創成研究領域領域長）

研究課題名：「有機合成用鉄触媒の高機能化」

研究代表者：（永島 英夫 九州大学 教授）

研究期間：平成 24 年 10 月～平成 29 年 3 月

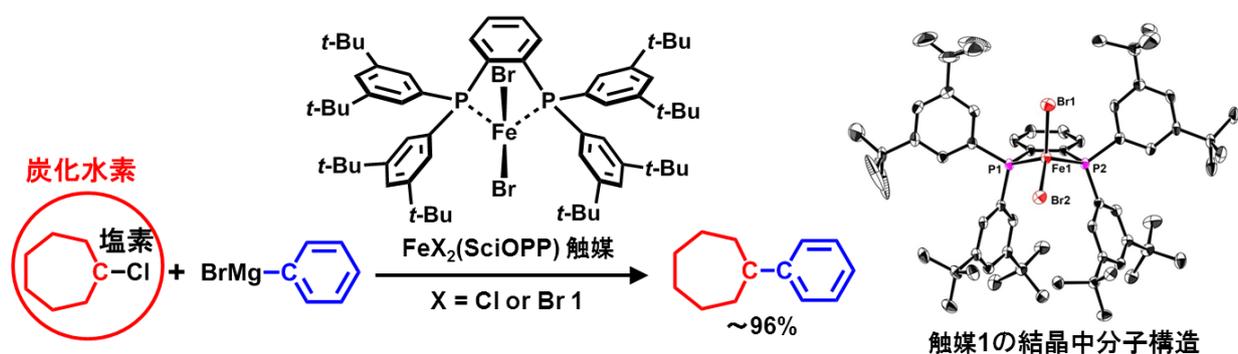
## <研究の背景と経緯>

現行の有機工業化学，自動車排ガス処理，燃料電池では主として貴金属元素 Pd, Pt, Rh, Ru 等が触媒として利用されていますが，これらの貴金属は地殻含有量が極端に小さい高価な元素であり，地域遍在性が高いため，政治的な要因によって供給困難，価格高騰等の問題が頻繁に生じるハイリスクな元素となっています。日本産業が持続的かつ安定して成長発展するためには，経済的，地政学的なリスクの低い Fe, Mg, Al, Si 等の普遍元素を用いて高活性，高選択的な新型触媒の開発が求められており，これらの元素の有効活用が触媒元素戦略の主たる研究課題とされています。

京都大学化学研究所の中村研究室を中心とした研究グループでは，普遍元素による貴金属代替触媒システムの開発に注力した研究を行い，Fe 触媒と Mg 反応剤（グリニャール（Grignard）反応剤）から発生する有機 Fe 活性種を利用したクロスカップリング反応の開発に成功しています。クロスカップリング反応は医薬品合成，液晶や有機 EL 等の電子材料の合成に必須の炭素-炭素結合形成反応として最も重要な有機合成反応の一つとなっていますが，従来までは Pd が触媒として用いられてきました。貴金属である Pd の触媒利用はコスト面に加えて，最終製品からの金属残渣の除去が難しいという問題があります。貴金属である Pd はイオン化しにくく有機物質に対して高い親和性を示すため，最終製品から Pd 残渣を完全に除去することが極めて困難です。このことは医薬品では毒性，電子材料では電流リークによる耐久性の低下という大きな問題の原因となっています。一方，Fe は生体必須元素であり，ほとんどの場合で毒性を考慮する必要がありません。また，イオン化傾向が高く，酸化しやすい性質から，酸性あるいは塩基性水溶液で洗浄することによって金属残留分を極少量まで簡単に除去できるという実用上優れた特徴があります。そのため，現在では Fe クロスカップリング反応は，多くの企業で医薬品，電子材料の製造に利用される反応として，最も重要な反応となっています。しかしながら，Fe 触媒は Pd, Pt, Ru, Rh 等の貴金属触媒と異なり常磁性を示すものが多く，そのため反応溶液中で実際に作用している触媒の分子構造を溶液 NMR で観察，構造決定を行うことが極めて難しいという欠点があります。そのため，1971 年に Kochi らによって初めての Fe クロスカップリングが報告されたにもかかわらず，触媒の作用機序や精密な機構研究ができないために研究が進展せず，2000 年代に中村教授らが実用的な Fe クロスカップリングを発見するまで，ほとんど研究例がありませんでした。この様な状況で，我々はより高活性で高選択的な Fe 触媒を開発するためには，触媒作用を解明すること，そのためには反応溶液中における Fe 触媒の分子構造や価数を直接観察できる手法が必要だと考えました。そこで，我々は反応溶液中の鉄触媒分子を直接観察できる手法として SPring-8 の強力な放射光を利用した X 線吸収分光（XAFS）に着目しました。XAFS 法は常磁性に影響されることなく，対象とする触媒金属分子の価数や構造を精密に決定することが可能な分析手法ですが，均一な有機溶液中の分子種についての研究例はほとんど知られていませんでした。我々は溶液 XAFS 用に開発した独自の溶液セルを用いて，反応溶液中の Fe 触媒の XAFS 測定を行いました。その結果，実際に作用している鉄触媒の価数や構造の直接決定することに成功し，45 年間も議論が続いている Fe クロスカップリング反応の精密な反応機構の提唱に至りました。

## <研究の内容>

京大中村研究室では「普遍金属元素」である Fe 触媒と Mg 反応剤 (Grignard 反応剤) を用いる実用的なクロスカップリング反応の開発に世界に先駆けて成功し, FeCl<sub>2</sub> や FeBr<sub>2</sub> 等の極めて安価な鉄塩と嵩高い置換基を有する新規なリン化合物 (配位子) SciOPP から調整される Fe 錯体 FeX<sub>2</sub>(SciOPP) (X = Cl or Br 1) が, 高効率なクロスカップリング触媒 (図 1) となることを見出しています。触媒 1 は, 従来から同反応に用いられている Pd 触媒では困難な分岐型のハロゲン化炭化水素からのカップリング反応が可能である等の優れた特徴を示し, 医薬・電子材料分野で実用化のための応用研究が行われています。また, 上記 SciOPP 配位子はクロスカップリング触媒への高い汎用性と活性を示すことから, 2011 年に和光純薬工業より市販試薬として上梓されました。



1971年 Kochi法: FeCl<sub>3</sub>, EtMgBr → **低収率, 低選択性, 反応機構研究が困難(溶液NMR不可)**

図 1. 中村鉄クロスカップリング反応と FeCl<sub>2</sub>(SciOPP) 1 触媒の結晶中分子構造

触媒 1 は常磁性を示し, 溶液 <sup>1</sup>H NMR スペクトルでは全てのピークが一般的な値から大きくシフト, 広幅化してしまうために溶液中での分子構造の決定は予想通り不可能でした。そこで, SPring-8 のビームライン BL14B2 を用いた X 線吸収分光 (XAFS: X-ray Absorption Fine Structure) によって反応溶液中における触媒 1 の価数や構造の変化について詳しく調べました。まず, 触媒 1 にマグネシウム反応剤 MesMgBr を 1 等量および 2 等量を加えた際に, XAFS スペクトルがどう変化するかを丁寧に調べたところ, XANES (X-ray Absorption Near Edge Structure) と呼ばれる吸収スペクトルの開始端 XANES が図 2 に示す様な変化を示すことがわかりました。XANES スペクトルでは観察している Fe 中心の価数がプラス方向に大きいほど Fe 核に電子が強く引きつけられているために, 吸収端がエネルギーのより大きいプラス方向にシフトします。この図では加えたマグネシウム反応剤の量によらず, 緑, 赤, 青線で示すスペクトルの吸収端の位置が最初に加えたプラス 2 価の触媒 1 とほぼ同じ概ね 7115 eV 付近にあること, リファレンスとして測定した 0 価の Fe 箔と 3 価の FeCl<sub>3</sub> の間にあることから, Fe 中心の価数が 2 価状態を保っている事が解りました。この実験事実は, 従来から Fe クロスカップリング反応で提唱されてきた 0 価あるいは -2 価等の低原子価の触媒活性種の存在を否定する結果として重要であると考えています。さらに詳細に XANES スペクトルを見ると, マグネシウム反応剤を 1 等量添加した時の赤線の XANES スペクトルでは, 7109 eV に pre-edge と呼ばれる小さなピークが観察されました。これらは正四面体構造の錯体の電子遷移 (1s-3d 遷移) に由来する特徴

的なピークであることが理論的に証明されており、このことから生成するブロモアリアル鉄中間体  $\text{FeBrMes}(\text{SciOPP})$  **2** が正四面体構造であることが強く示唆されます。また、マグネシウム反応剤 2 等量添加時の青線の XANES スペクトルでは 7112.5 eV に比較的強度の強い pre-edge ピークがスペクトルの肩として観察されました。これは平面四角形構造において理論的に生じる  $1s-4p_z$  遷移に由来する吸収であり、このことから生成するジアリアル鉄中間体  $\text{FeMes}_2(\text{SciOPP})$  **3** は平面四角形構造であると決定しました。

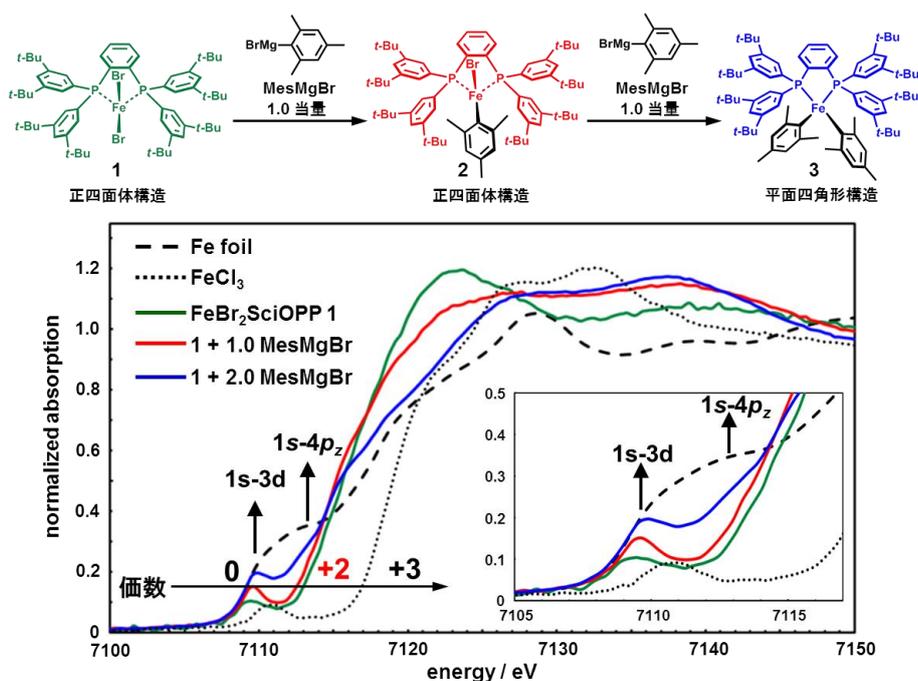


図 2.  $\text{FeBr}_2(\text{SciOPP})$  **1** 触媒とマグネシウム反応剤  $\text{MesMgBr}$  との反応から生じる触媒中間体の XAFS 分析

九州大学の永島教授，砂田助教らとの共同研究において，上述の反応で生成する触媒中間体 **2** および **3** を単離，結晶化して単結晶 X 線構造解析を行ったところ，図 3 に示す様に XANES スペクトルから決定されたとおり， $\text{FeBrMes}(\text{SciOPP})$  **2** が正四面体構造であり， $\text{FeMes}_2(\text{SciOPP})$  **3** は平面四角形構造であることが確かに確認され，有機溶媒に溶解した常磁性 Fe 錯体の幾何構造を XAFS 分析によって決定できることが裏付けられた。

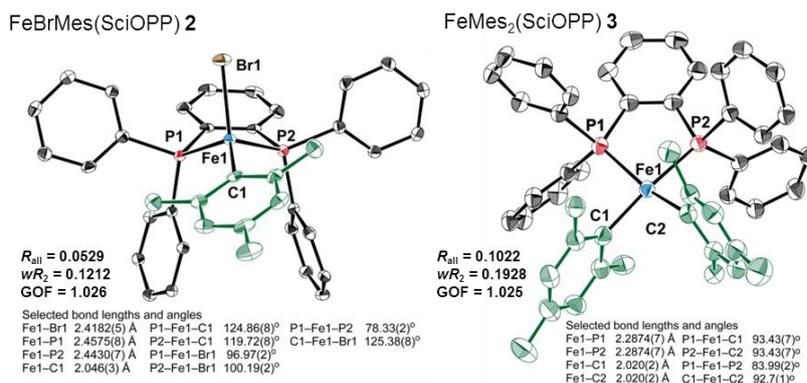


図 3. 単結晶 X 線構造解析によって決定した触媒中間体  $\text{FeBrMes}(\text{SciOPP})$  **2** および  $\text{FeMes}_2(\text{SciOPP})$  **3** の分子構造

XAFS スペクトルでは EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) と呼ばれる吸収端のさらに高エネルギー側に見られる振動構造を解析する事で、対象元素に結合した各原子との距離情報を知ることが可能となる(局所構造解析)。そこで、我々は得られた触媒中間体 **2** および **3** の Fe に結合した原子(配位子)の距離や角度をもとめるために、それぞれの EXAFS スペクトルの詳しい分析を行いました。EXAFS 解析には分子構造から理論的に EXAFS スペクトルを計算するプログラムを用いて、実測のスペクトルに合う様な分子構造を見つけだすフィッティングシミュレーションを行います。本研究では図 3 の単結晶 X 線構造解析から得られた分子構造の座標を初期値として、フィッティングを行ったところ、図 4 に示す様に溶液構造と単結晶 X 線構造が非常に小さい誤差で一致し、触媒中間体 **2** および **3** がそれぞれ溶液中でも結晶中と同じ、正四面体構造と平面四角形構造をとっていることが明らかになりました。

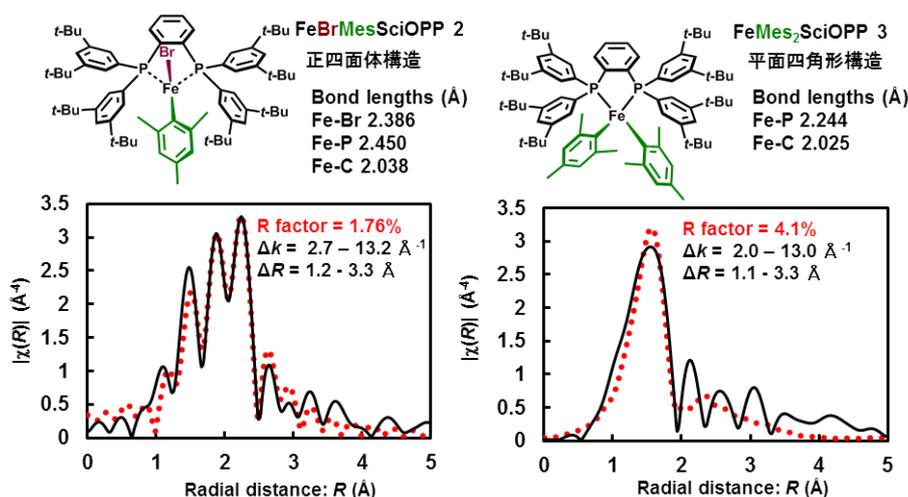


図 4. 触媒中間体 FeBrMes(SciOPP) **2** および FeMes<sub>2</sub>(SciOPP) **3** の THF 溶液の EXAFS スペクトルと X 線原子座標を使ったフィッティングシミュレーションの結果

以上の様に、XAFS スペクトルの XANES と EXAFS 領域を解析することで、有機溶媒に溶解した Fe 触媒の分子構造について非常に正確な情報が得られることがわかりましたので、続いて実際に触媒中間体 **2** および **3** をクロスカップリング反応を起こすハロゲン化炭化水素である 1-ブロモデカンと反応させ、反応溶液の XAFS 測定とガスクロマトグラフィーによる生成物分析によって、Fe に結合した Mes 基の反応の様子を詳しく調べました。その結果、図 5 に示す様に触媒中間体 FeMes<sub>2</sub>(SciOPP) **3** と 1-ブロモデカンからはクロスカップリング生成物が生成し(77%収率)、半の溶液中には二つある Mes 基の一つが Br 基に置き換わった FeBrMes(SciOPP) **2** が約 80%生成し、未反応の FeMes<sub>2</sub>(SciOPP) **3** が 20%程度残っていることが明らかになりました。一方で触媒中間体 FeBrMes(SciOPP) **2** と 1-ブロモデカンを反応させた時にはクロスカップリングはほとんど進行せず、反応溶液の XANES および EXAFS スペクトルからは未反応の **2** のみが存在していることが示されました。この結果は、触媒 **1** を用いるクロスカップリング反応では触媒中間体 FeMes<sub>2</sub>(SciOPP) **3** が触媒活性種であるということを示しています。実際に、我々は触媒

量の  $\text{FeMes}_2(\text{SciOPP})$  **3** の存在下に 1-ブロモデカンとマグネシウム反応剤  $\text{PhMgBr}$  のクロスカップリング反応を行い、実際の触媒反応条件において **3** が触媒的に作用し、対応するクロスカップリング生成物を与えることを確認しました。

以上の様に我々は SPring-8 の放射光を利用した XAFS 分析によって、常磁性のために NMR によって分子構造を調べるのが難しい Fe 錯体の触媒作用の詳細を明らかにすることに成功しました。これによって Kochi らの最初の Fe クロスカップリング反応の発見から 45 年間論争の続いていた Fe クロスカップリング反応の機構に、溶液中分子構造の直接観察に基づく一つの明確な解答を提示することができたと考えています。

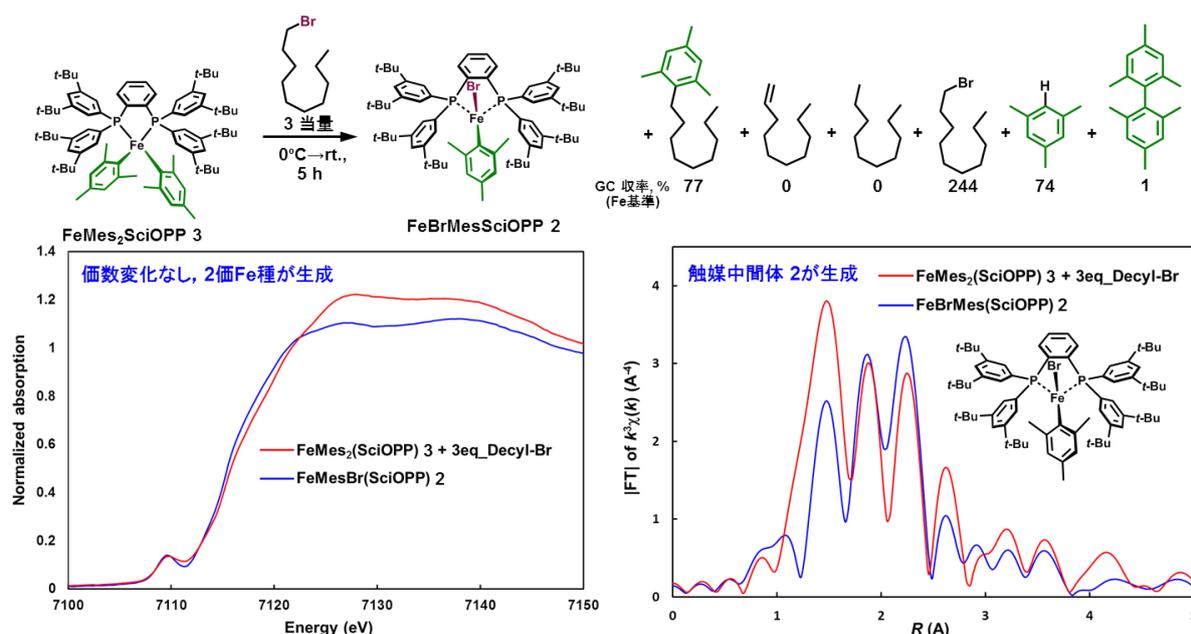


図5. 触媒中間体  $\text{FeMes}_2(\text{SciOPP})$  **3** と 1-ブロモデカンのクロスカップリングの様子と、その反応溶液の XANES および EXAFS スペクトル

### <今後の展開>

今回我々が BCSJ 賞の受賞となった研究によって Fe 触媒 **1** によるクロスカップリング反応の触媒機構は図6の様であると考えられます。触媒中間体 **2** および **3** を同定、単離して行った XAFS 分析やクロスカップリング反応性の確認実験によって、触媒サイクルが分子レベルで解明され、鉄触媒研究における XAFS 法の有用性が示されました。最近では、XAFS 法を用いることによって本クロスカップリングと同様に我々の研究室で発見された Fe 触媒によるホウ素反応剤や亜鉛反応剤を用いた別のタイプのクロスカップリング反応の触媒種の同定と構造解析に成功し、本手法が鉄触媒研究一般に利用できる優れた手法であることを確認しています。

また、最近、我々は密度汎関数法による量子計算化学によって触媒中間体 **3** がハロゲン化炭化水素と反応してクロスカップリング生成物を与える途上に、非常に反応性の高いラジカル性中間体が存在するという計算結果を得ています。このラジカル中間体の存在が Fe 触媒独自の反応性の起源となっていて、Pd 触媒には見られない反応性や選択性を生み出す重要な鍵中間体であると考えています。SPring-8 では、100 ナノ秒~100 ミリ秒という非常に短いパルス状の X 線を照射して、非常に早い分子の動きをストップモーションの

様にして見るすることができます。現在、我々はこのラジカル中間体の反応の様子をパルス X 線を用いた時分割 XAFS という手法で観察し、分子構造決定する研究を開始しています。これによって、Fe クロスカップリングの触媒サイクルで未知のままとなっている最後のピースが見つかるだけでなく、例えば不斉クロスカップリング反応の様に医薬中間体で重要な光学活性体を合成する、新しいタイプの Fe クロスカップリング反応の開発につながると考えています。

また、冒頭で説明したように XAFS 法は常磁性の影響を受けませんので、常磁性のために反応機構解明が遅れている Cr, Mn, Co, Cu 等の常磁性金属の触媒作用の研究に弾みがつくと考えています。実際に我々の研究室ではシンガポール南洋大学の吉戒博士と共同で Co を触媒に用いる C-H 活性化反応の活性種の一つを XAFS 法によって同定することに成功し、本法が広く常磁性均一系触媒研究にとって極めて有効な手法となることを確認しています。

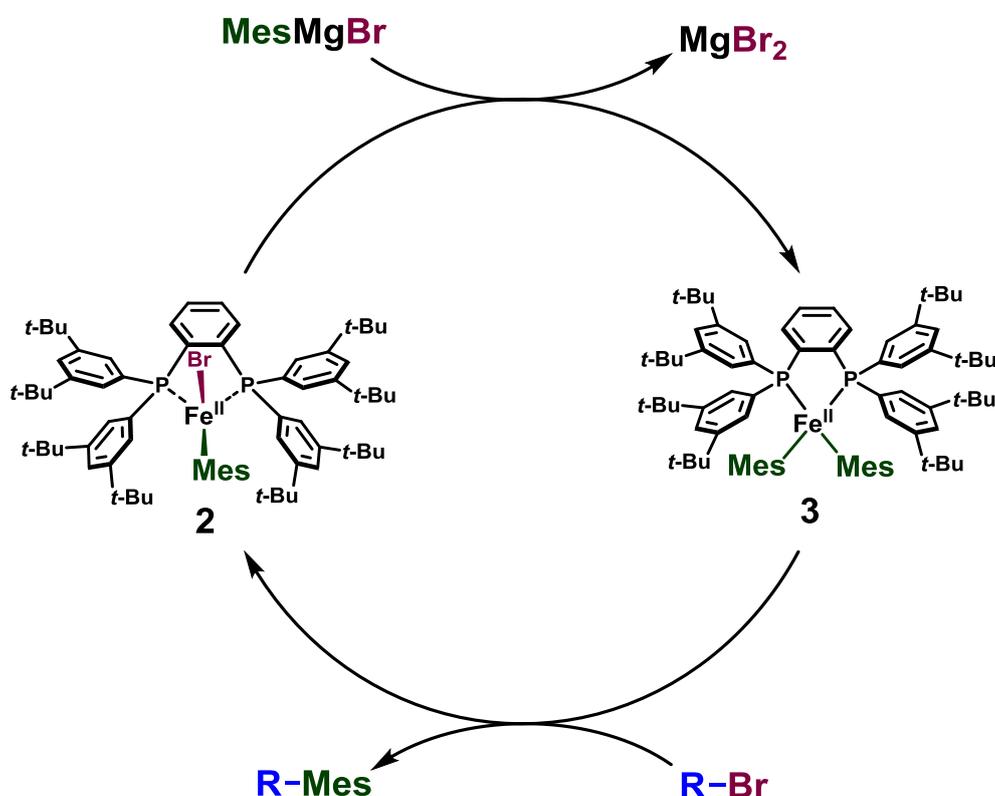


図 6. FeX<sub>2</sub>(SciOPP)によるクロスカップリング反応機構

## <用語解説>

### 注1) X線吸収分光 (XAFS 法)

内核分光法の一つで、対象分子に強力な X 線を照射することによって内核電子を励起させ、光電子として分子の外に弾き出した際に吸収されるエネルギーを X 線波長に対してプロットした吸収スペクトル。XAFS 法は強力な放射線を利用するため、実際の触媒反応と同等の高濃度条件での測定が可能となっています。また、UV-vis スペクトルの様に最外殻電子ではなく、内核に強く束縛された電子を対象としているため、元素種に固有の内核エネルギーに依存したスペクトルを与える元素選択的な分光法であることが特徴となっています。例えば触媒 1 の関与する分子種では、Fe のみ、Br のみ、P のみといった元素別のスペクトル測定が可能となっています。そのため、対象分子内の各元素について、存在の有無や、電子状態、価数、結合情報を個別に知ることができます。XAFS スペクトルは 2 領域に分けて分析されることが一般的であり、吸収スペクトルの開始端附近である XANES (X-ray Absorption Near Edge Structure) と呼ばれるスペクトルでは、開始端のエネルギー値や形状によって対象元素の価数や配位構造 (軌道対称性) の情報を得ることができます。また、XANES 吸収端のさらに高エネルギー側に見られる振動構造 EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) と呼ばれる領域では、振動構造を解析する事で、対象元素に結合した各原子との距離情報を知ることが可能であり、観測対象元素を中心とした局所構造の精密決定が可能となります。

### 注2) クロスカップリング反応

Pd 等の適当な触媒の存在下に、炭素アニオン性の反応剤 R-M (R は適当な有機分子) とハロゲン化芳香族分子 Ar-X を反応させ、R-Ar を得る炭素-炭素結合形成反応。有機分子の炭素骨格を拡張・展伸したり、芳香族分子に様々な官能基を導入することによって機能付与を行う事ができるため、医薬品、電子材料 (液晶、有機 EL など) の分野で最も重要な有機合成反応の一つである。

### 注3) グリニャール (Grignard) 反応剤

金属マグネシウム Mg とハロゲン化炭化水素 R-X を混合反応させることによって得られ、RMgX の組成式で表される有機金属反応剤の一種。マグネシウムに結合した炭化水素基 R は電子豊富なアニオンと呼ばれる状態になっており、極めて反応性に富んだ状態になっているため R 基を他の有機分子や有機金属分子に移動させて、炭素を含む新しい結合を生成するのに用いられる。

### 注4) SPring-8

兵庫県佐用町にある大型放射光施設。加速器や蓄積リングで発生させた強力な放射光 (X 線) を用いて、様々な物質を原子、分子レベルで分析することができる。

### 注5) NMR

物質に電磁場を照射して、励起した核磁気モーメントを測定することで観測対象とする元素の周囲の構造情報を得ることができる分光法。水素  $^1\text{H}$ 、炭素  $^{13}\text{C}$ 、リン  $^{31}\text{P}$  等の原子

量が比較的小さい軽元素の分析に優れる。遷移金属の様な重元素では緩和時間の短さや感度の低さのためにスペクトルが広幅化し構造解析が困難なだけでなく、測定に数日～1週間かかる場合がある。特に常磁性核種では一般に精密な構造解析は不可能である。

#### <論文タイトル>

“Investigation of Organoiron Catalysis in Kumada–Tamao–Corriu-Type Cross-Coupling Reaction Assisted by Solution-Phase X-ray Absorption Spectroscopy”

(放射光 X 線吸収分光を用いる鉄触媒クロスカップリングの機構研究)

DOI:10.1246/bcsj.20140376