



TOHOKU
UNIVERSITY

探索的有機化学研究と量子化学計算

吉戒 直彦

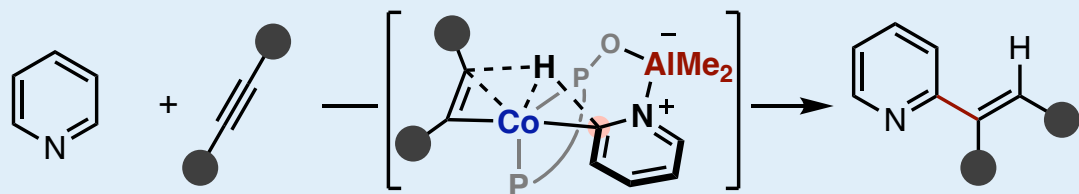
東北大学大学院薬学研究科

E-mail: naohiko.yoshikai.c5@tohoku.ac.jp

Website: <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/>

Our Research Programs: Selected Recent Examples

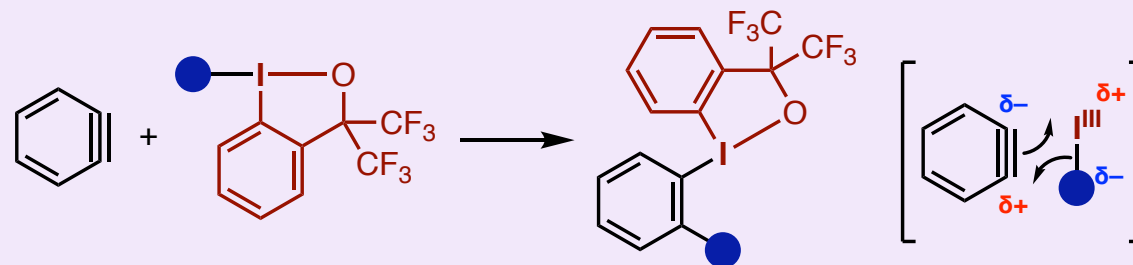
Base-Metal Catalysis



Co/Al cooperative catalysis for C-H activation

ACIE **2023**, 62, e202301006.

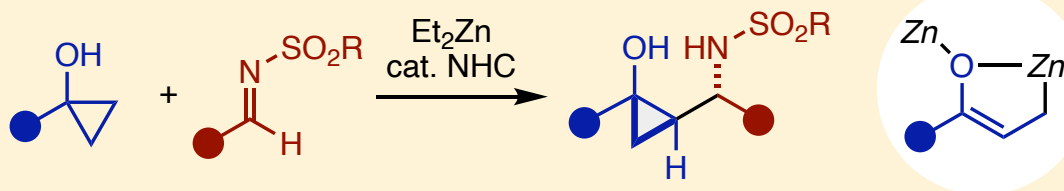
Hypervalent Iodine Chemistry



Organoiodine(III) as nucleophilic organometalloids

JACS **2024**, 146, 3910.

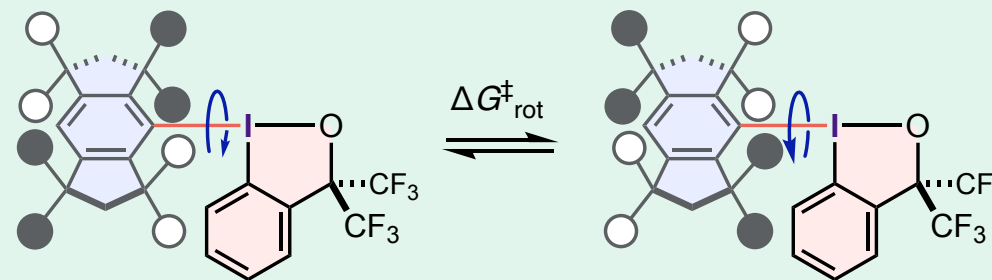
Small-Ring Chemistry



Ring-retentive functionalization of cyclopropanols

ACIE **2025**, 64, e202511646.

Stereochemistry



Stable atropisomerism about a carbon-iodine bond

Chem **2025**, 11, 102527.

探索的有機化学研究とは

- 小さな違和感や素朴な疑問から始まる
- 実験を通じて新しい反応性や分子に出会う
- 理解と概念化によって、新たな研究の流れが生まれる
- その繰り返しによって、研究の構造が立ち上がる

この過程において、量子化学計算はどのような役割を果たしうるのだろうか。

1. 博士課程～東大助教時代

機構理解と合理設計：有機銅反応とニッケル触媒クロスカップリング

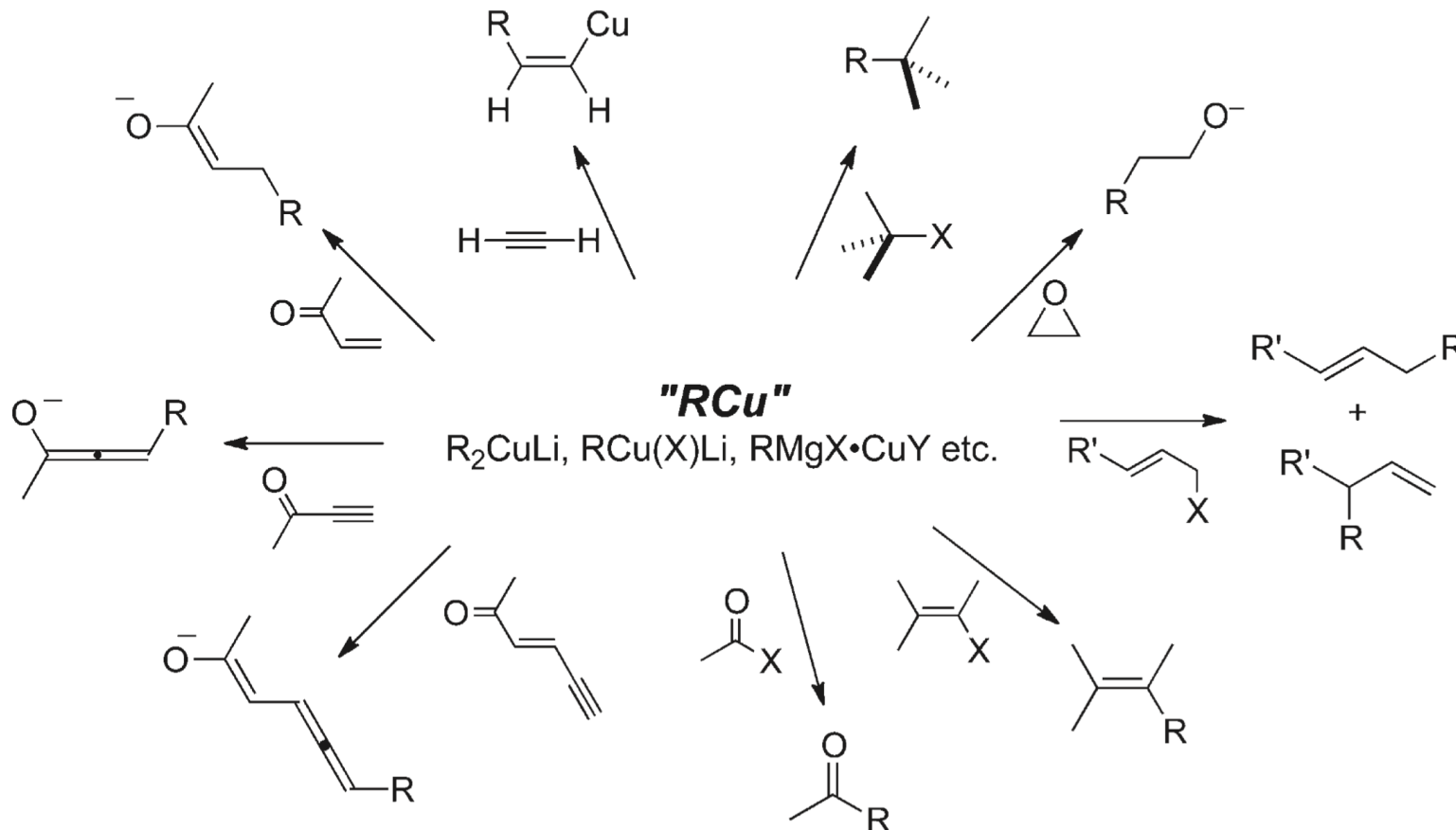
2. NTU時代

探索的遷移金属触媒化学：コバルト触媒によるC-H結合活性化

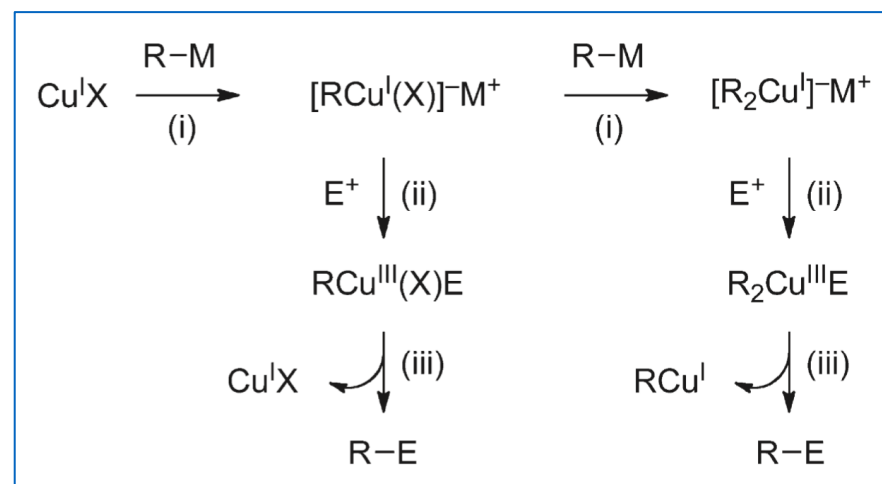
3. NTU時代～東北大学以降

探索的有機典型元素化学：超原子価ヨウ素の反応・合成化学

有機銅反応剤による炭素-炭素結合形成反応

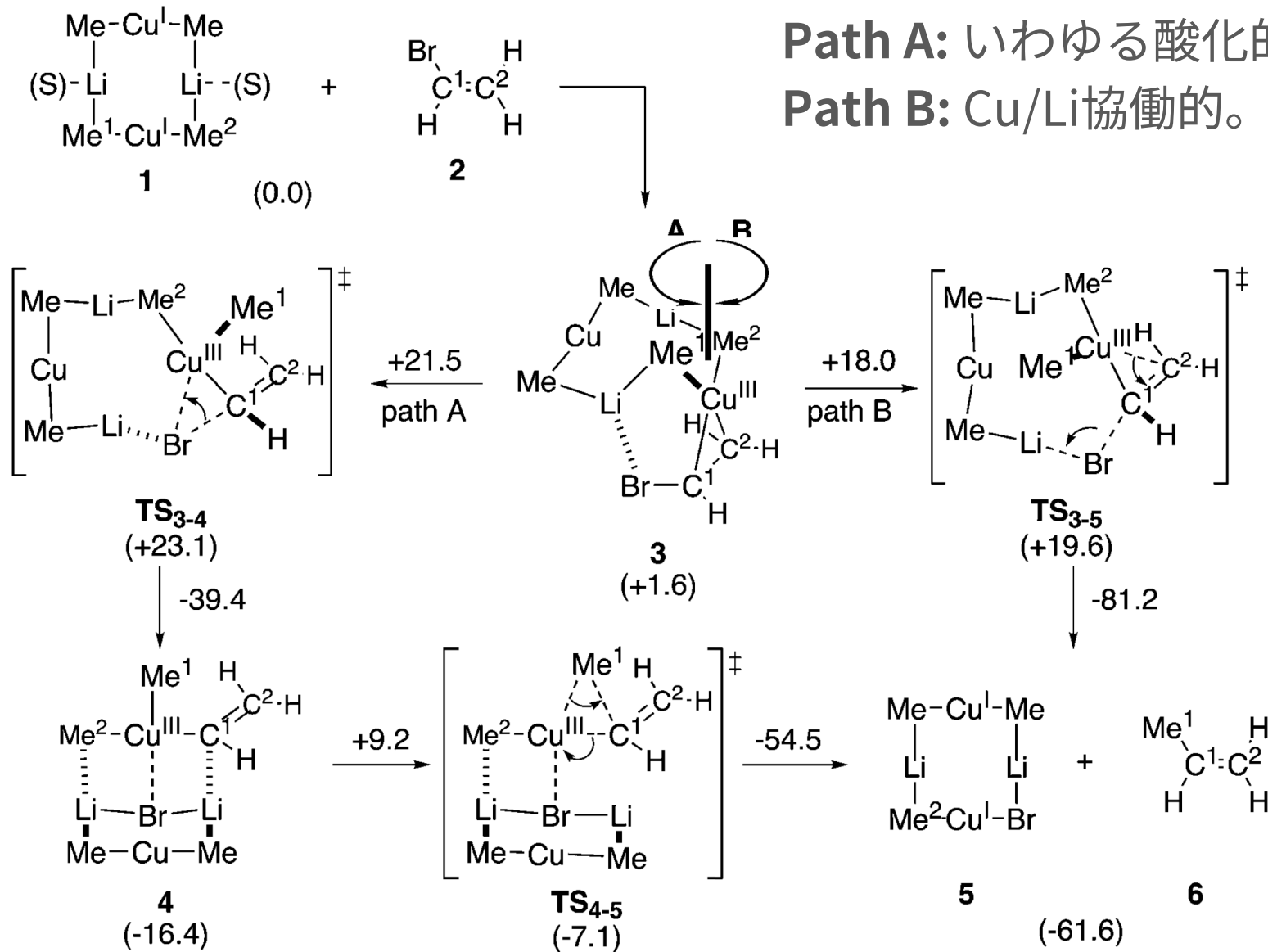


本質はCu(I)/Cu(III) のレドックス



- 学部有機化学の基礎的有機金属
- 共役付加，求核置換…多様なC-C結合形成反応
- 反応機構は詳しく語られない

機構理解：R₂CuLiによるハロゲン化ビニルの置換



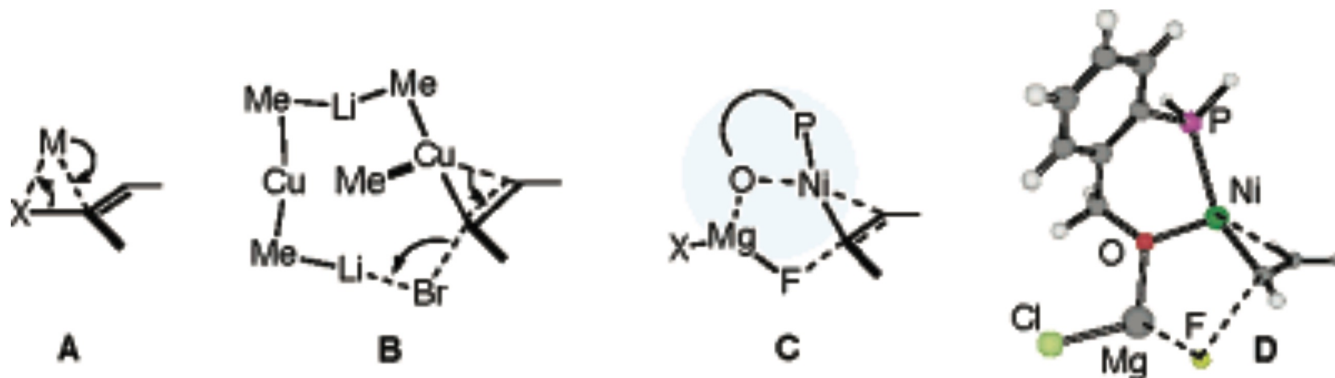
Path A: いわゆる酸化的付加（挿入）／還元的脱離
Path B: Cu/Li協働的。“Cuが押し込み，Liが引き抜く”

Path Bが

- ・エネルギー的に有利
- ・¹³C速度論的同位体効果の実験・計算からも支持

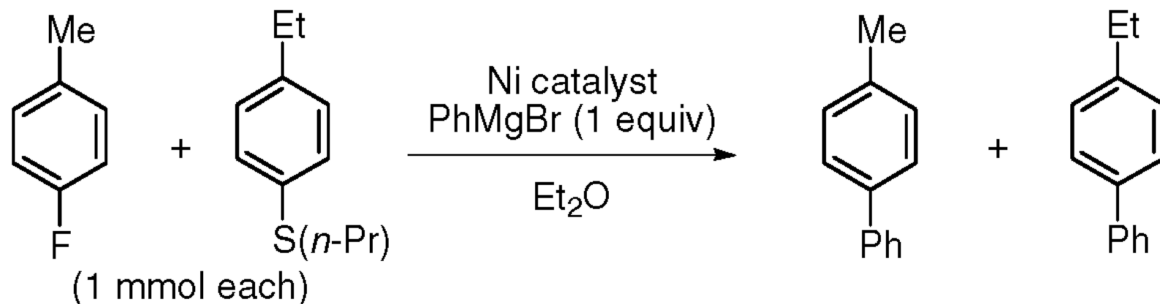
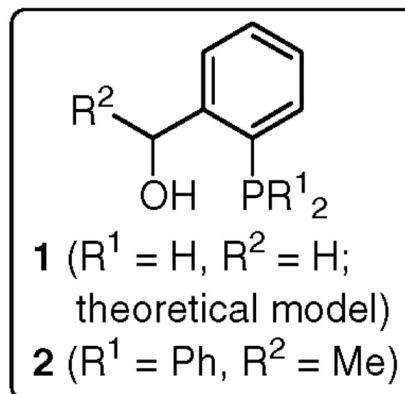
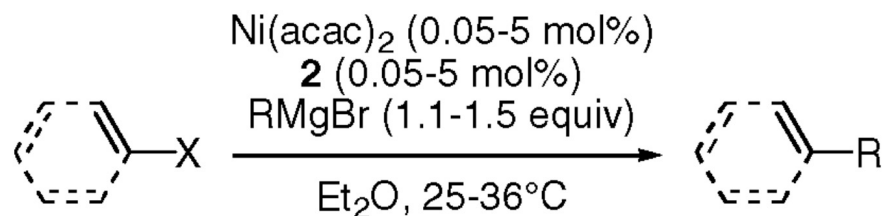
🤔 この活性化メカニズム
 …d¹⁰遷移金属触媒反応に展開できないか？

合理設計：ニッケル触媒によるフッ化アリールの熊田カップリング



Ph-XのBDE (kcal/mol) :

I (67) < Br (84) < Cl (97) << F (127)



Ni(acac)₂/**2**, 25 °C, 4 h 60%

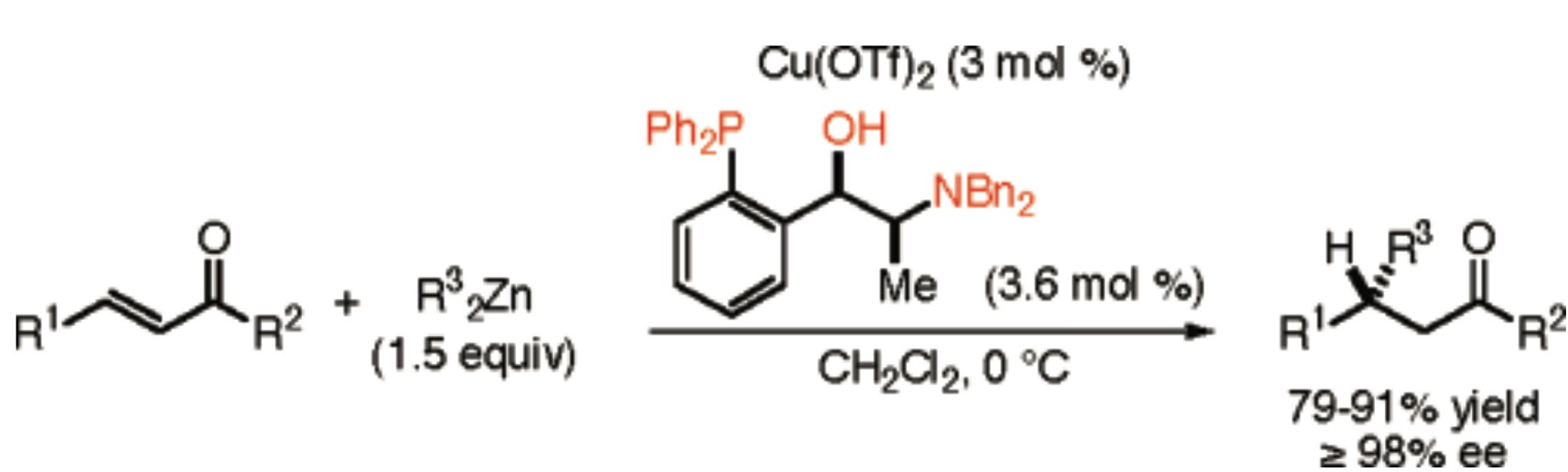
NiCl₂(dppp), reflux, 22 h 4%

0%

34%

- 典型的なニッケル触媒では、室温でほとんど反応が進行しない❄️
- PO配位子の存在下では、Grignard試薬の滴下とともに顕著な発熱🔥

合理設計の射程と限界：銅触媒によるエナント選択的共役付加



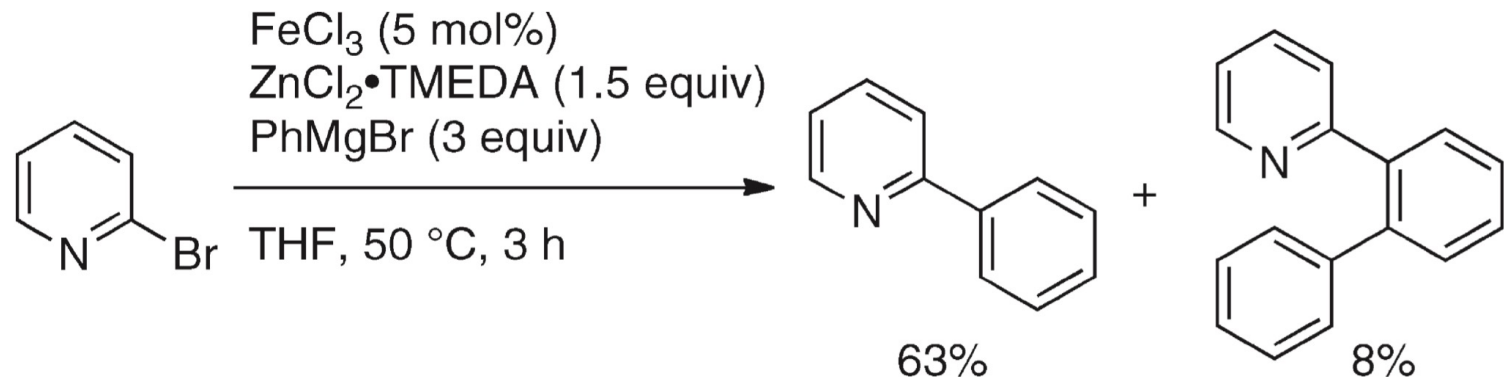
キラルPON配位子：

- ・銅と亜鉛を適切な位置に配置し，不斉環境を付与する
- ・銅はC=Cと，亜鉛はカルボニルOと相互作用
- ・当時としては比較的難しい基質（直鎖のエノン）に対し高いエナント選択性

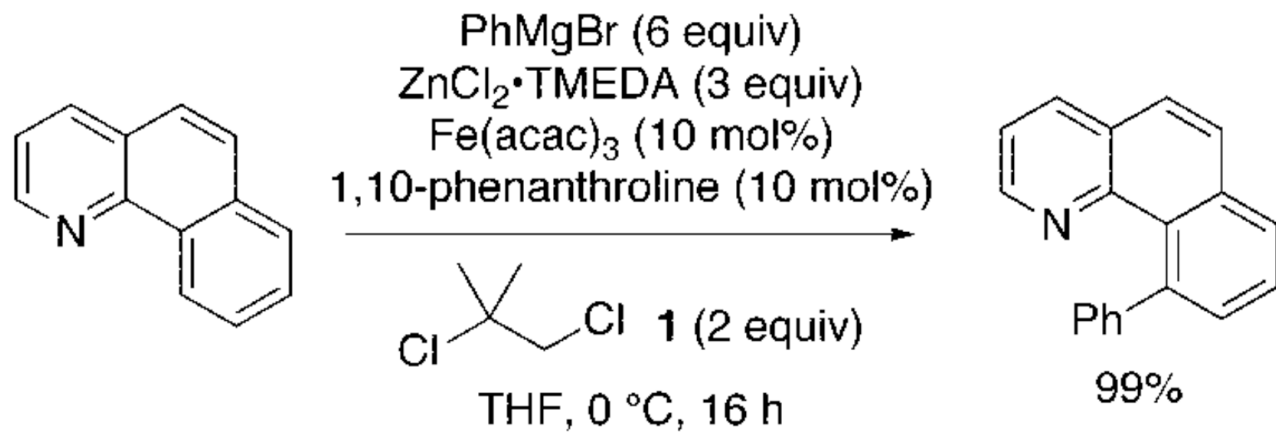
😐…しかし，あくまで既知の反応の延長線上の改良

合理設計から探索・発見へ：鉄触媒C-Hアリール化

ある学生さんの発見から…



泥沼 (?) の最適化を経て…



- 想定機構・触媒サイクルは議論できる
- しかし，理解しているわけではない
- この報告以降，鉄触媒C-H活性化反応の開発が過去10年以上大きく発展

Contents

1. 博士課程～東大助教時代

機構理解と合理設計：有機銅反応とニッケル触媒クロスカップリング

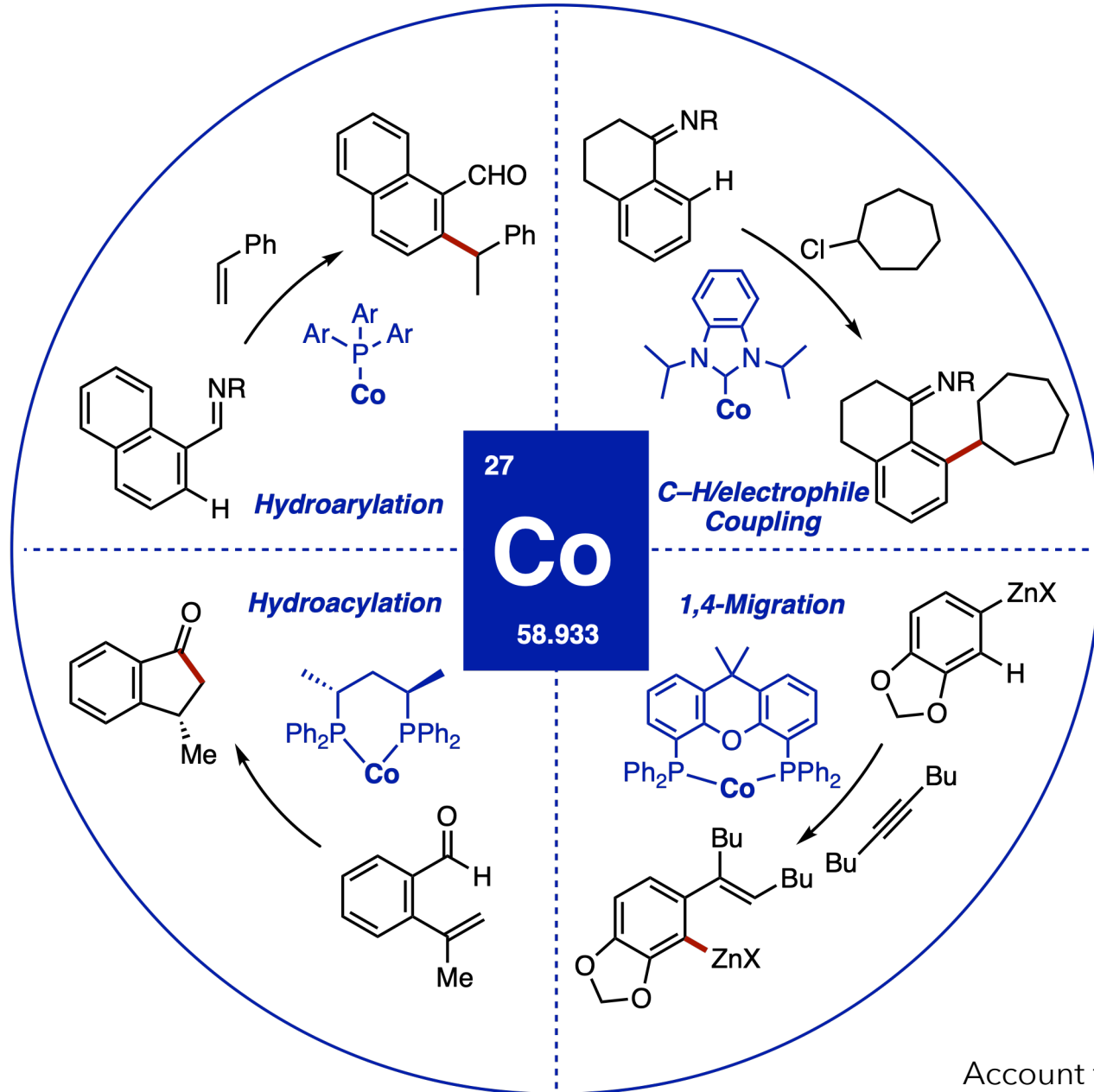
2. **NTU時代**

探索的遷移金属触媒化学：コバルト触媒によるC-H結合活性化

3. NTU時代～東北大学以降

探索的有機典型元素化学：超原子価ヨウ素の反応・構造化学

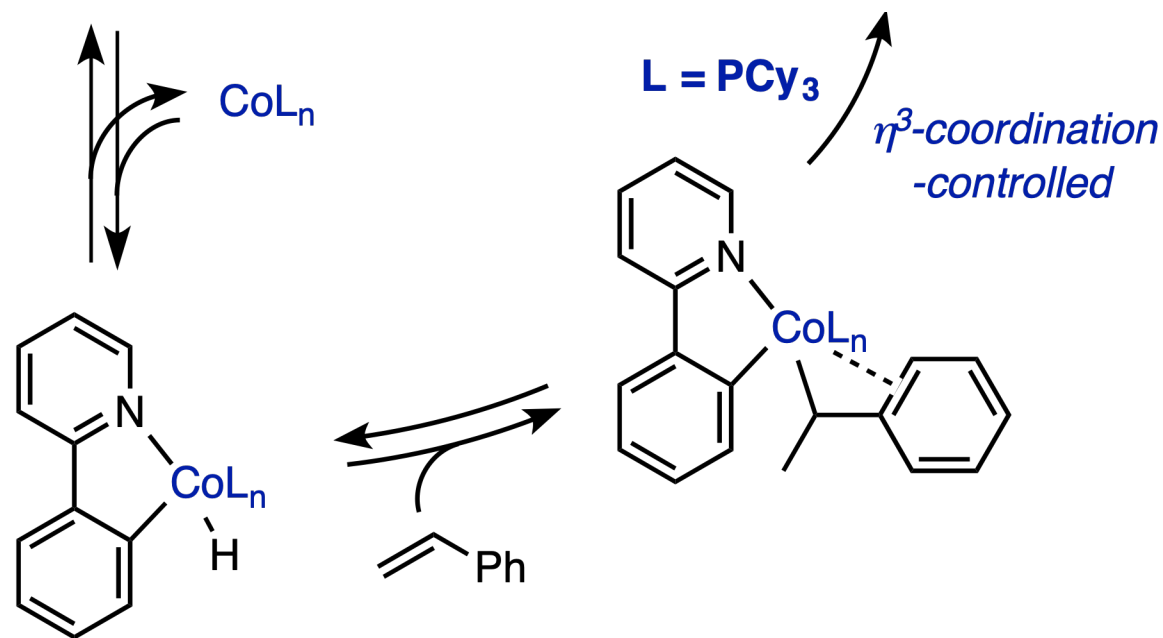
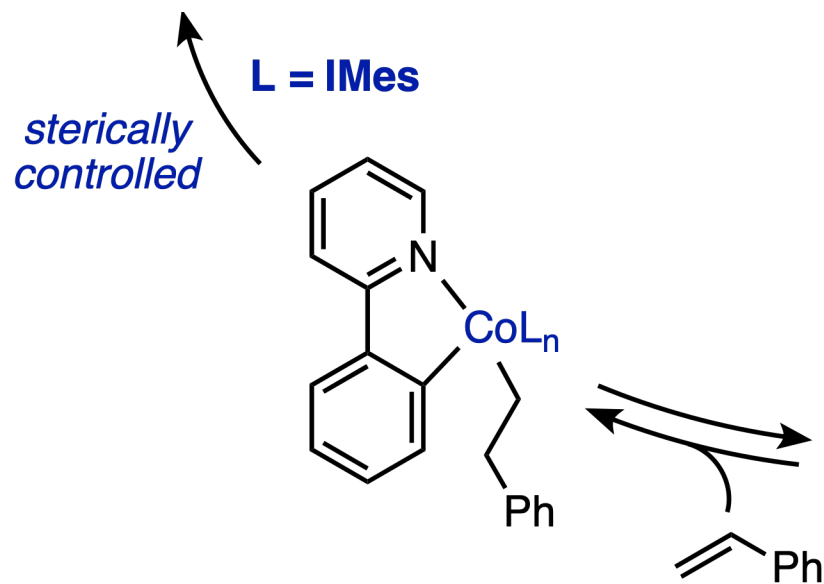
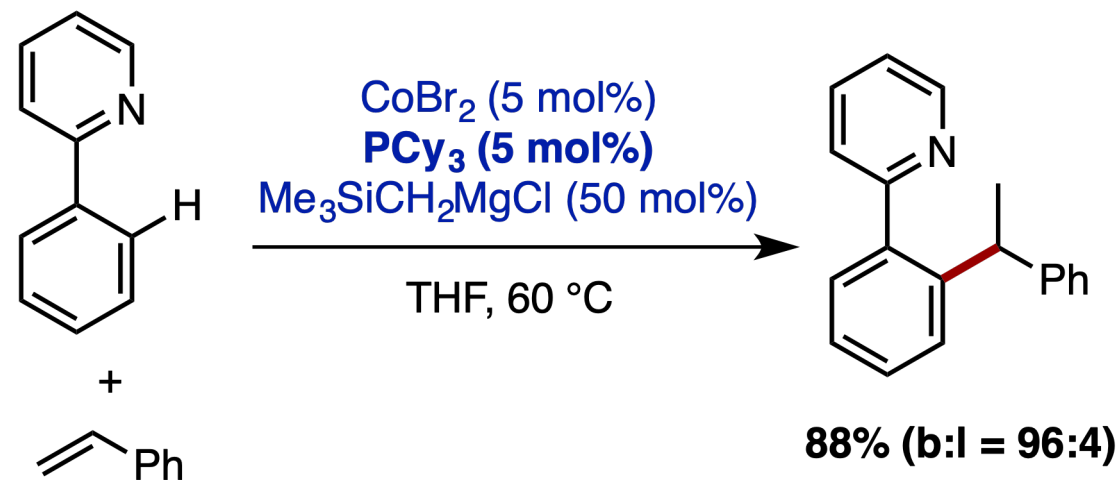
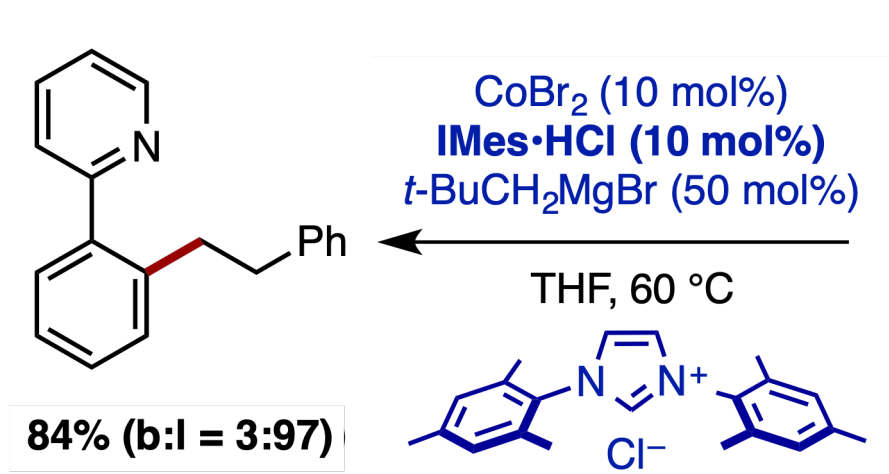
コバルト触媒C-H活性化：探索的触媒反応開発の構え



なぜコバルトC-H活性化？

1. 貴金属のレッドオーシャンを避ける
 - Pd/Rhを使っても勝てない
2. 「RhにできるならCoでもできるはず」
 - Co→Rhはある。ならばその逆も
3. 予測不能な3d金属の野性
 - 合理設計を手放す
 - 理解・予測に先んじて反応をつかむ

スチレンの配位子制御・位置分岐型ヒドロアリール化

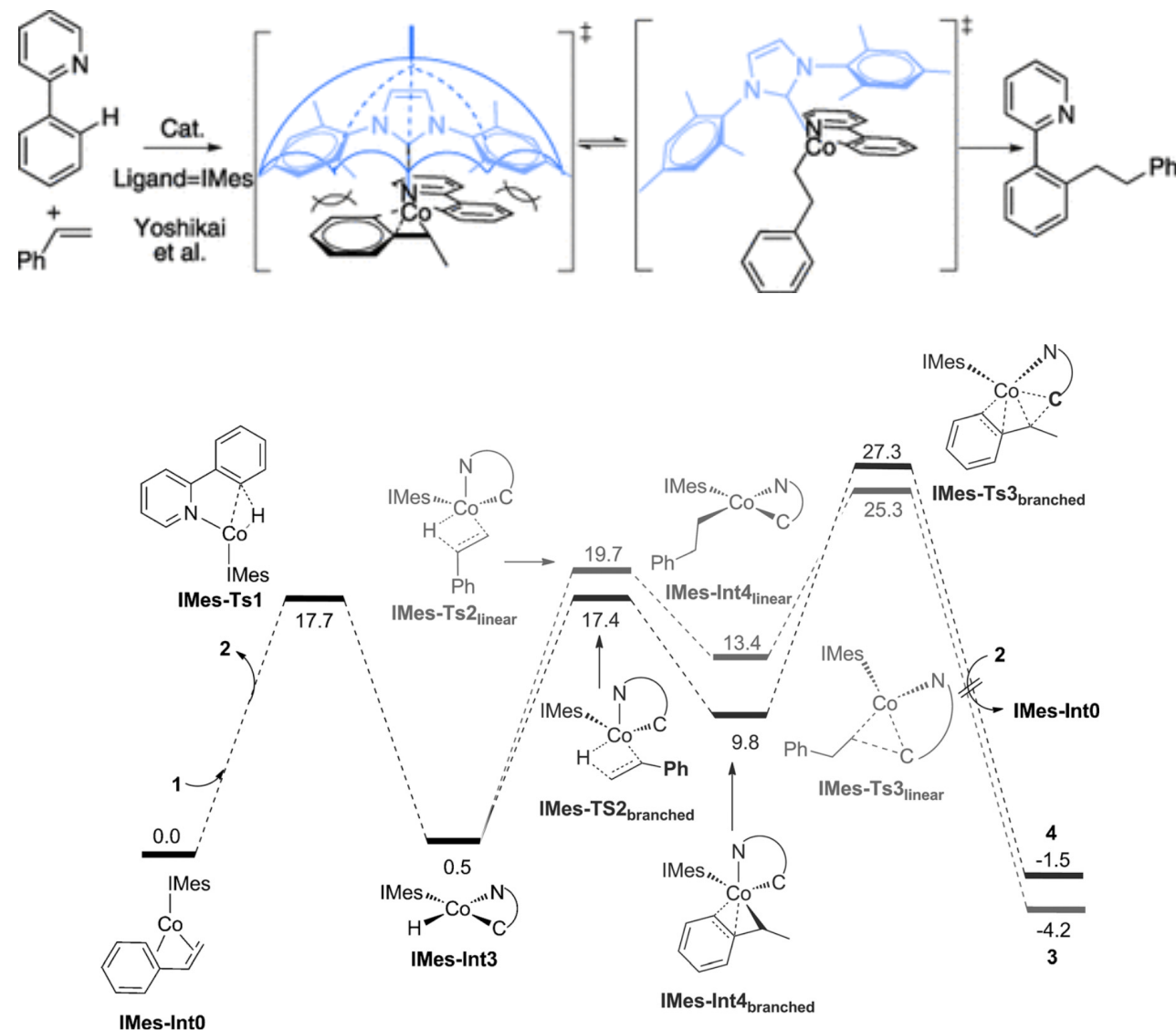


理論計算による反応経路と選択性発現要因の検討

Recently, Yoshikai et al. reported the cobalt-catalyzed ligand-controlled hydroarylation of styrenes for the synthesis of 1,1- and 1,2-diaryllalkanes. The use of PCy₃ as the ligand resulted in branched products, whereas the use of IMes as the ligand resulted in linear products. To elucidate the origin of the ligand-controlled regioselectivity, we have employed DFT methods to examine the mechanism of these reactions. By examining the detailed mechanism of the Co-catalyzed hydroarylation (oxidative addition, styrene insertion, reductive elimination), we have found that in the C–H activation and C–C reductive elimination steps, styrene is not coordinated to the Co center. In the insertion step, styrene is inserted into the Co–H bond rather than the Co–C bond. Furthermore, the rate- and regiodetermining step is that of C–C reductive elimination. More importantly, we have found that the ligand-controlled regioselectivity is mainly attributable to the steric effect of the ligands. Both the ligand shape (i.e., “umbrella-up” or “umbrella-down”) and the steric crowding between the ligand and the reaction center (arising from ligand bulkiness) are important steric factors.

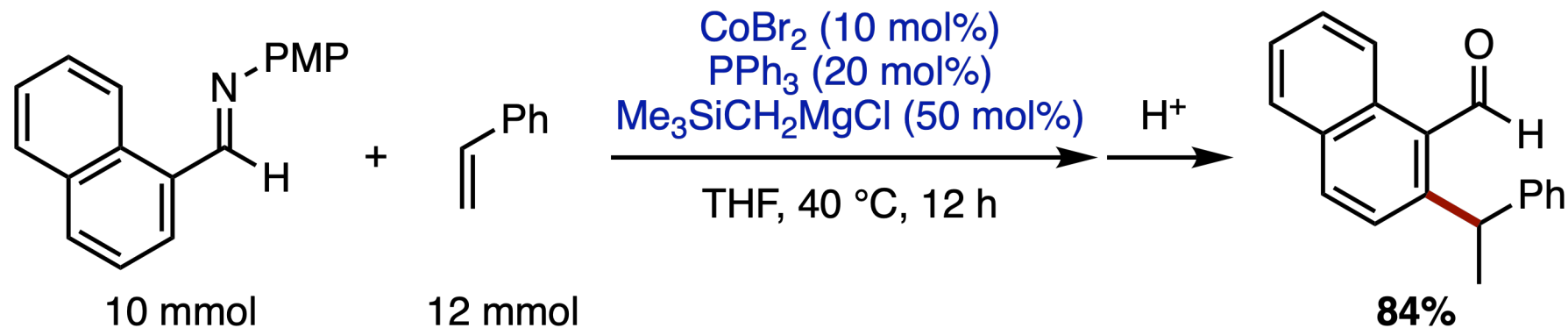
- C–H酸化的付加／アルケン挿入／還元的脱離
- 律速・位置選択性決定段階は還元的脱離

🤔実験結果と矛盾はなさそうだが…



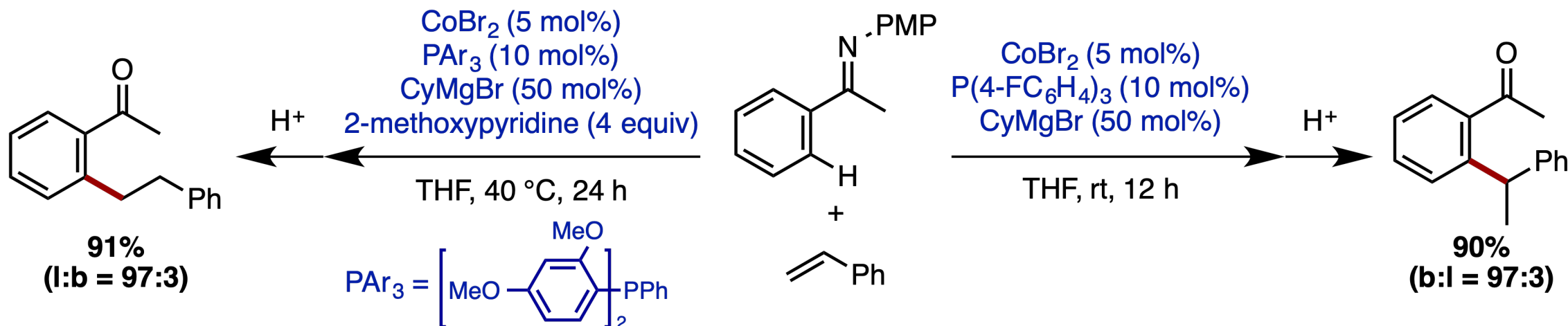
理解・設計に先じる配位子空間の探索

アルジミン配向基を用いた反応：PCy₃ではなくPPh₃で十分



Lee, P.-S.; Yoshikai, N. *ACIE* **2013**, 52, 1240.

ケチミン配向基を用いた反応：トリアリールホスフィンのチューニングで選択性がスイッチ



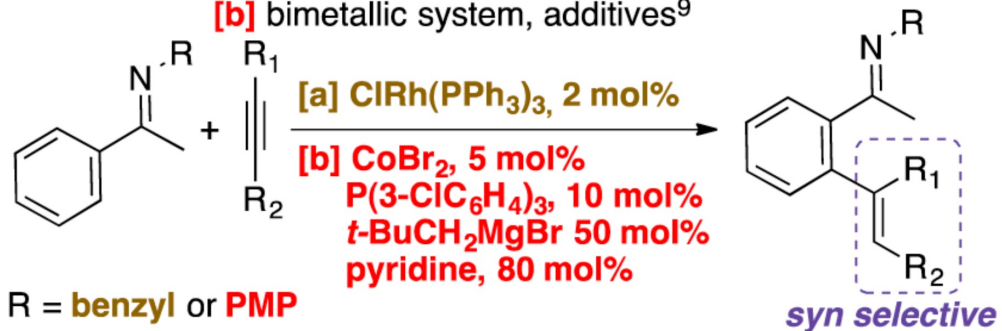
Xu, W.; Yoshikai, N. *ACIE* **2014**, 53, 14166.

Dong, J.; Lee, P.-S.; Yoshikai, N. *Chem. Lett.* **2013**, 42, 1140.

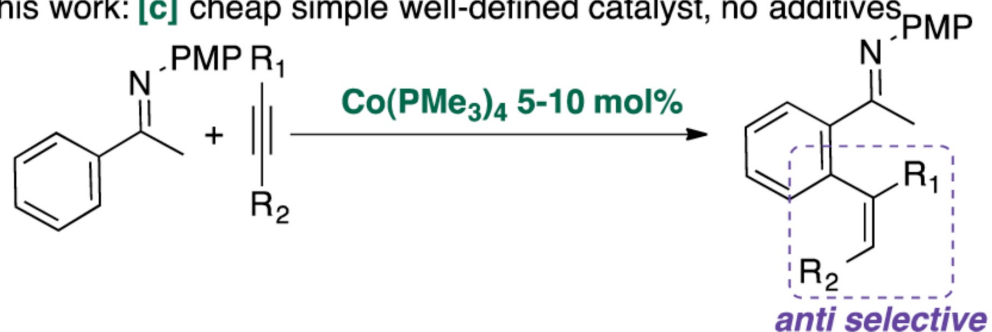
Well-definedな触媒：異なるC-H活性化機構の提唱

Previous work: [a] noble metal: expensive catalyst²

[b] bimetallic system, additives⁹

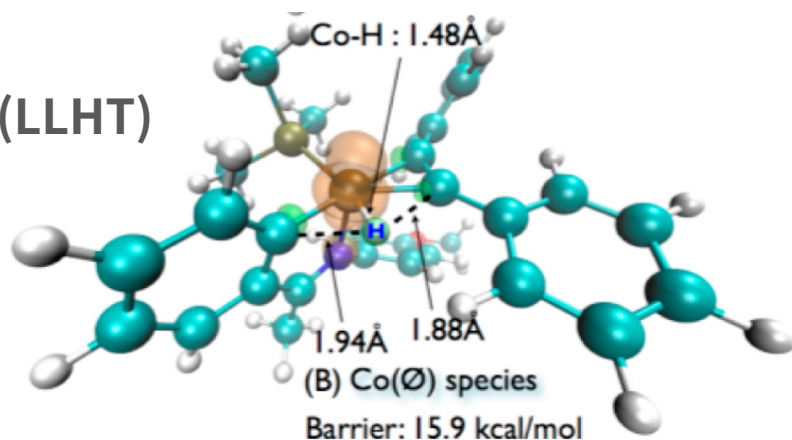


This work: [c] cheap simple well-defined catalyst, no additives

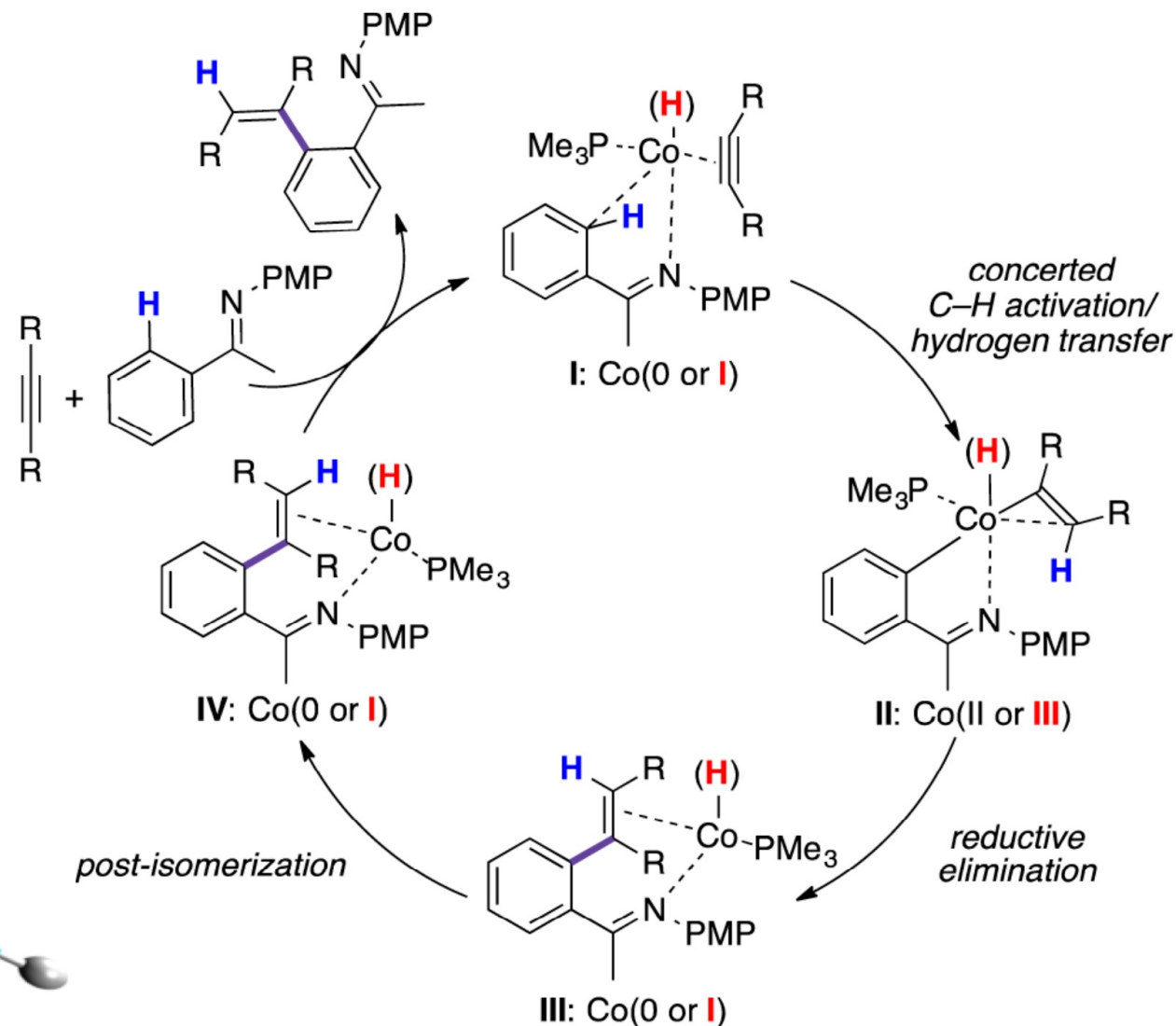


Ligand-to-Ligand
Hydrogen Transfer (LLHT)

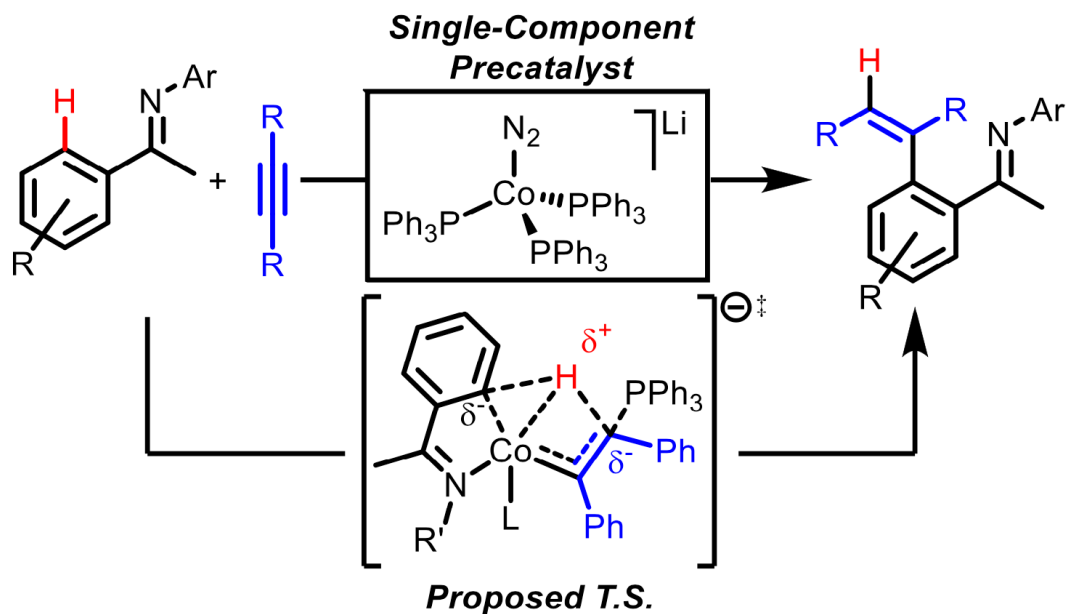
🤔Fuらの計算では
見過ごされていた？



😲C-H切断とアルキン挿入が一気に起こる機構



Well-definedな触媒：異なるC-H活性化機構の提唱



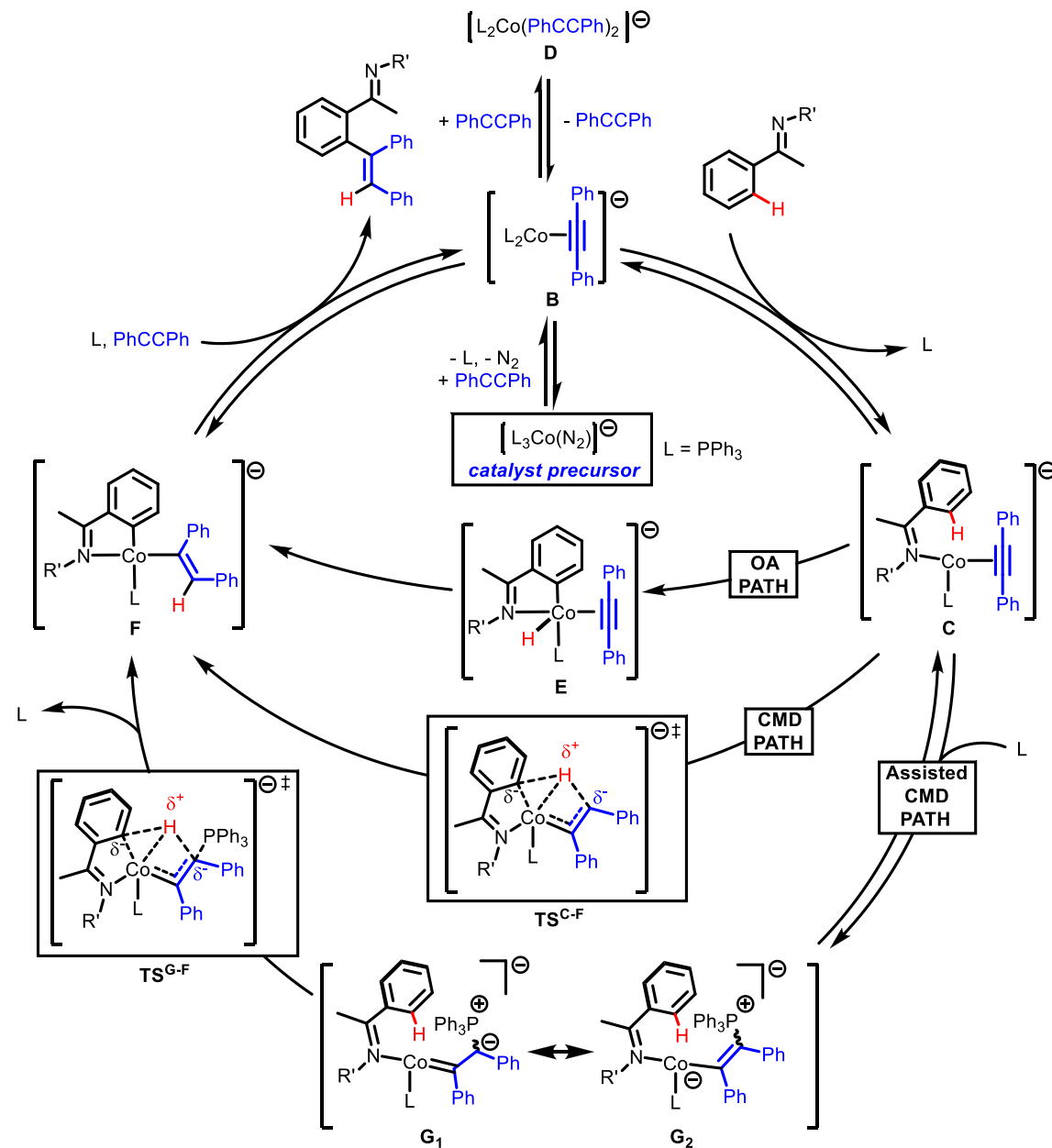
錯体合成、速度論解析、時間分解³¹P NMR
同位体標識、KIE、Hammett…🤖

🤖ホスフィンがC-H活性化に直接関与!?

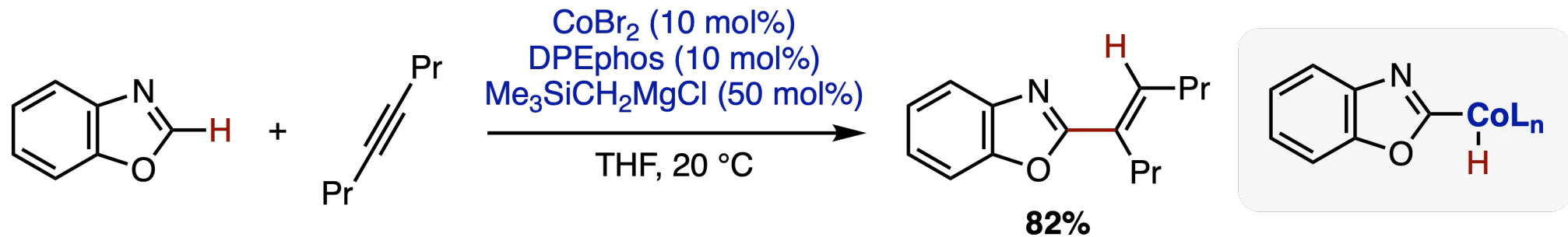
🤖理論計算による検証は行われていない

🤖どこまで一般化できるかは不明

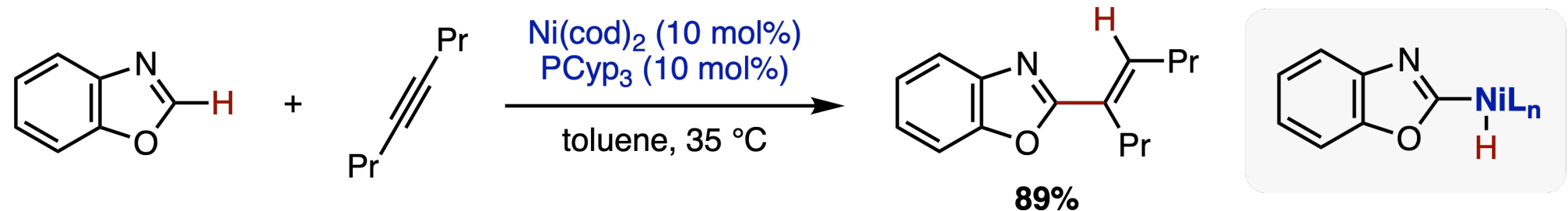
🤖触媒開発に対する示唆は…



アゾールのC-H活性化：この一致は表層的？本質的？



Ding, Z.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4180.

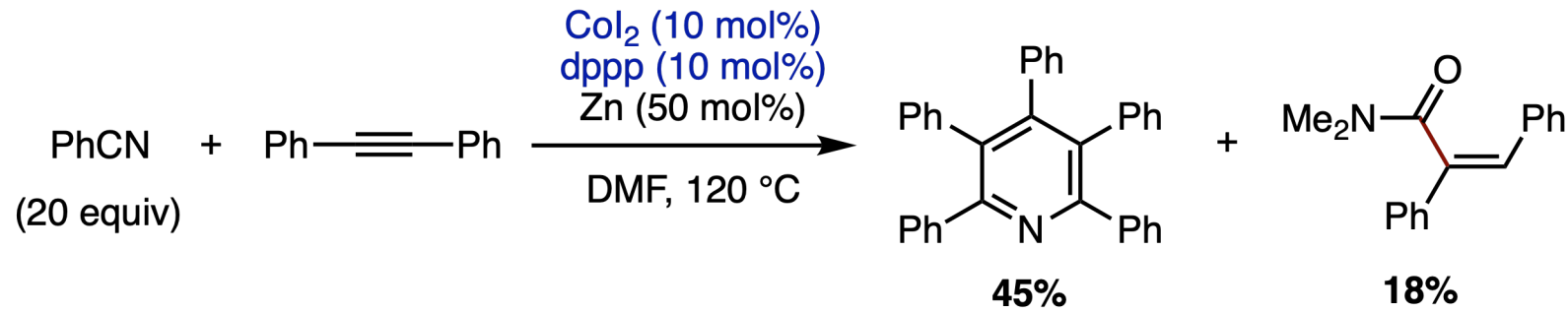


Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8146.

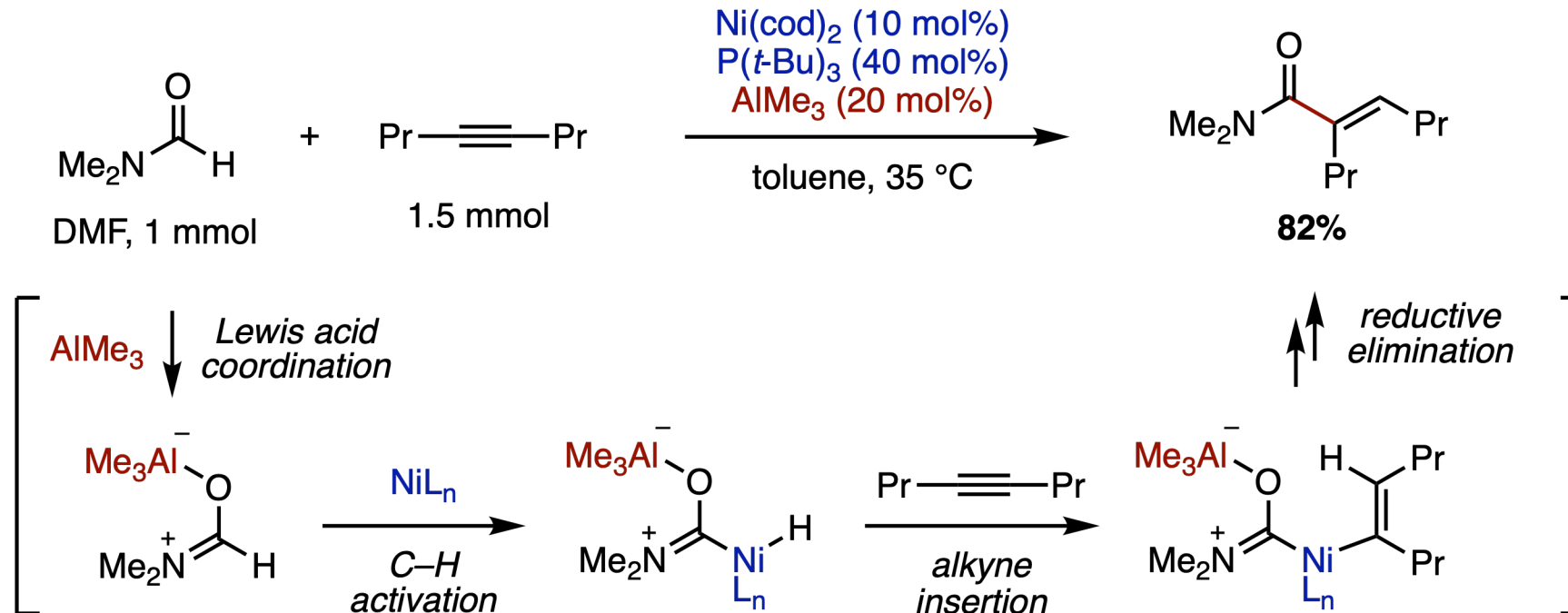
🤔 CoとNiには、何かしら共通する反応性があるのかもしれない…

10年越しのセレンディピティ：ホルムアミドのC-Hアルケニル化

While exploring [2+2+2] cycloaddition...



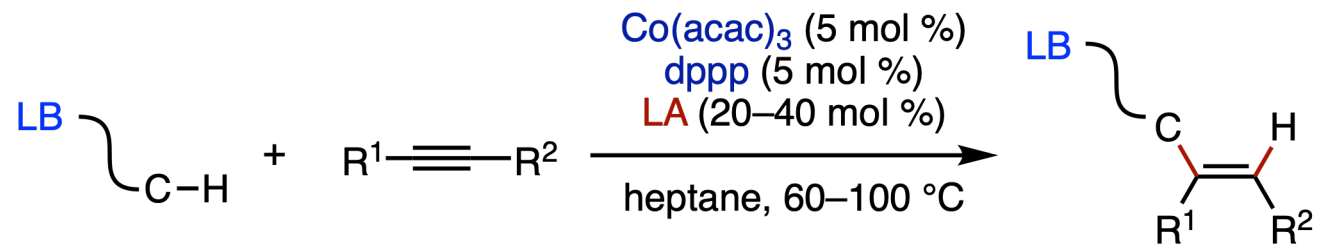
Hydrocarbomoylation of alkyne by Ni/Al catalysis



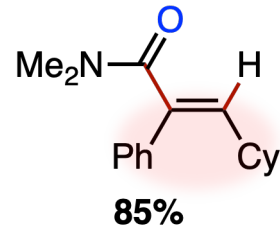
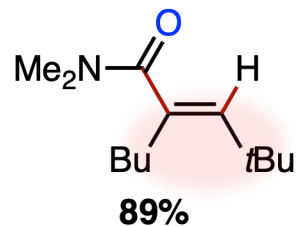
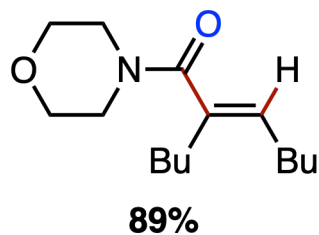
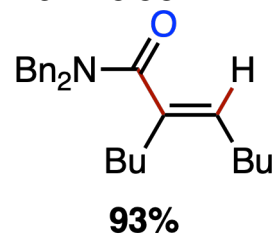
Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5070.

Reviews: Nakao, Sakaki *Chem. Rec.* **2016**, 16, 2405; Ackermann *Chem. Rev.* **2019**, 119, 2192.

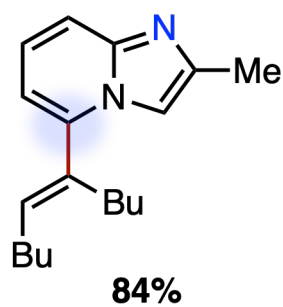
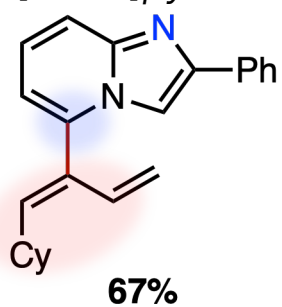
コバルト・ルイス酸触媒によるC-Hアルケニル化



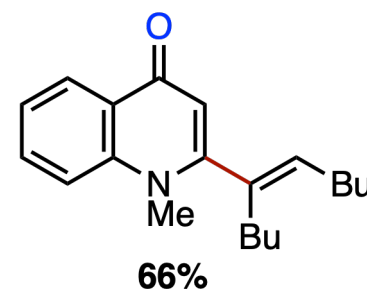
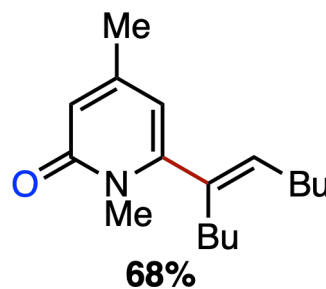
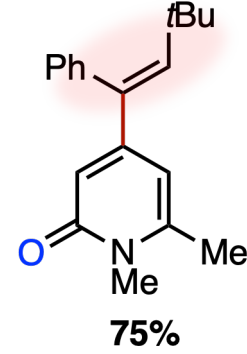
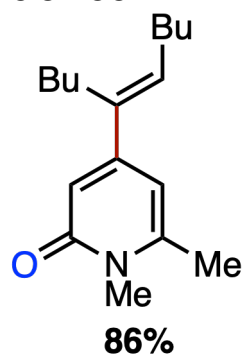
Formamides



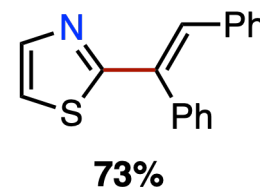
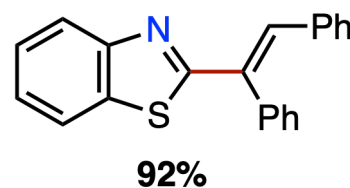
Imidazo[1,2-a]pyridines



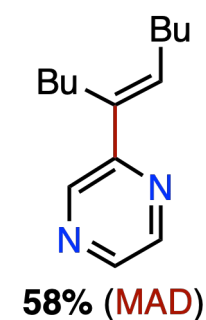
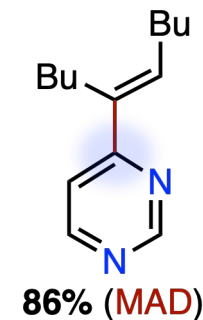
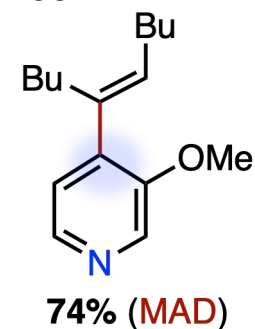
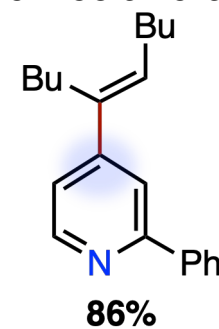
Pyridones



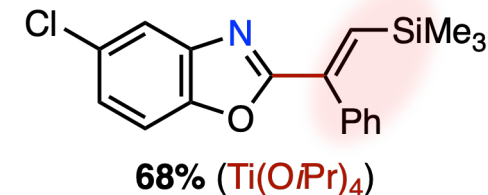
Thiazoles



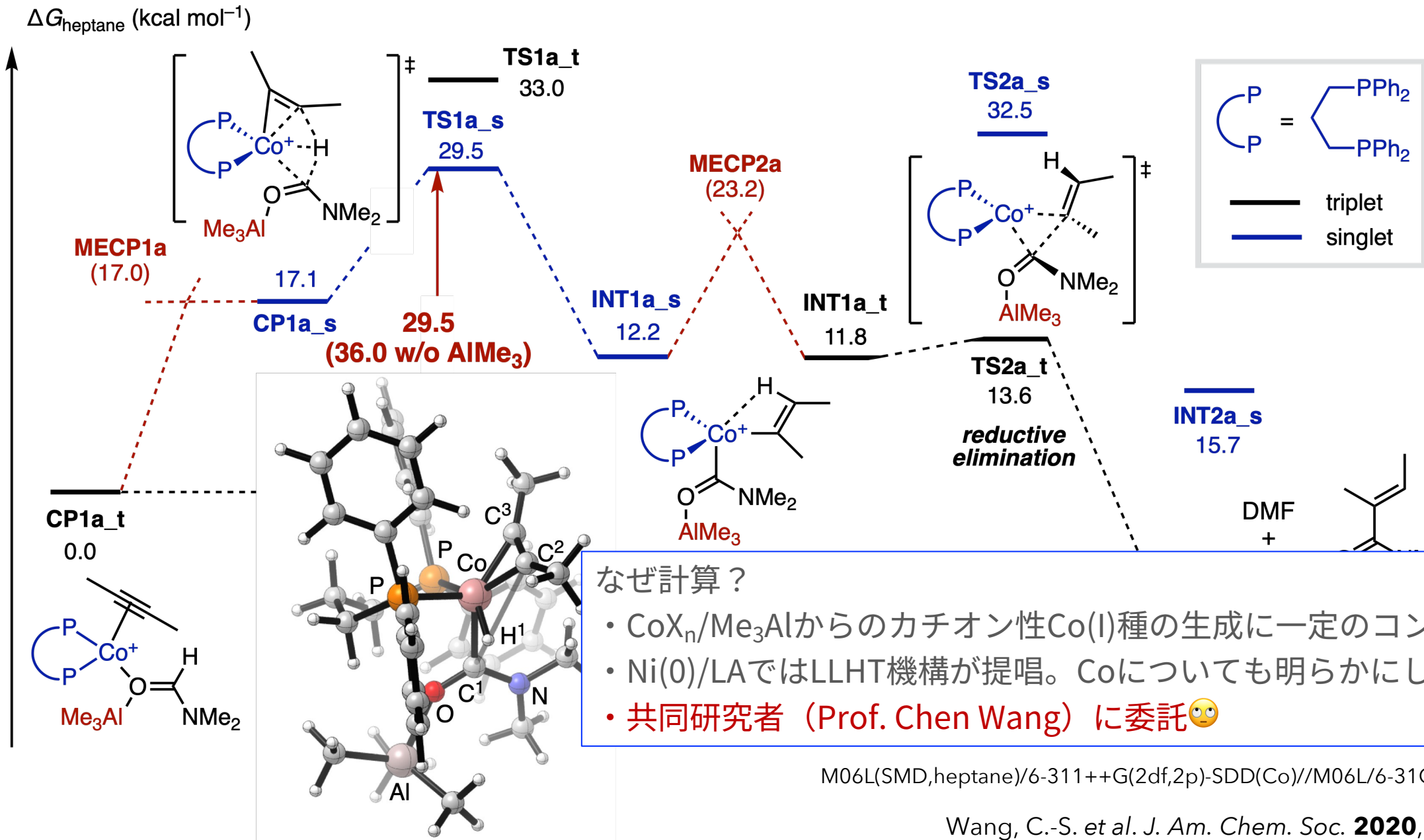
Pyridines and azines



Oxazoles

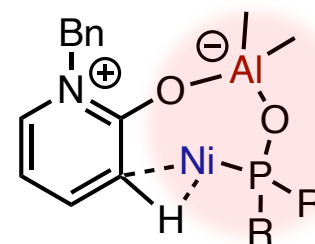
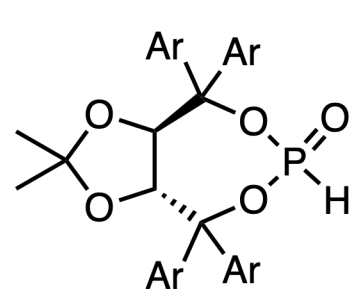
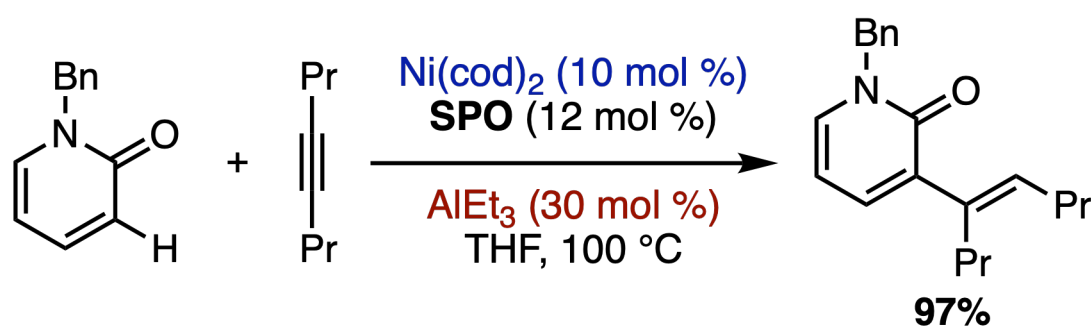


コバルト・ルイス酸触媒：LLHTによるC-H活性化

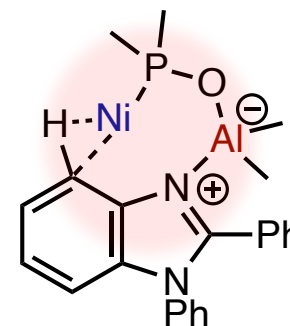
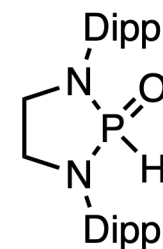
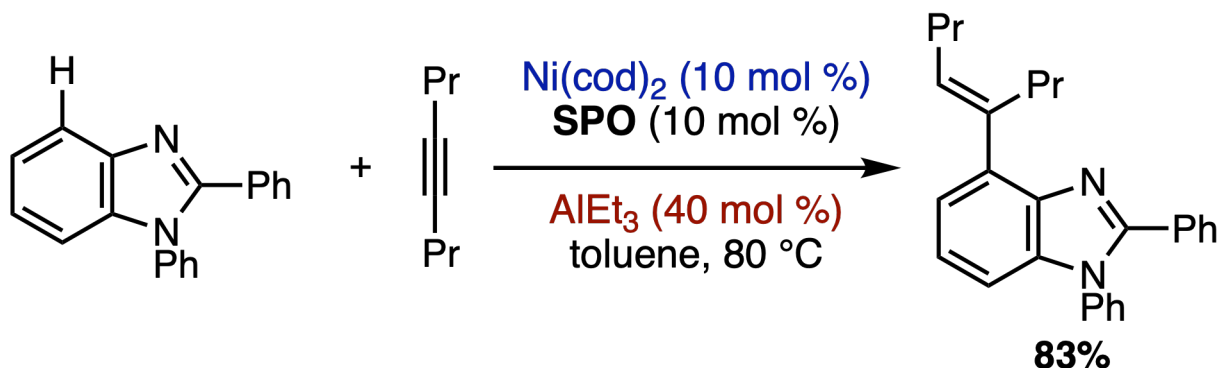


Ni/Al触媒を制御する二官能性配位子

Site control of C-H activation

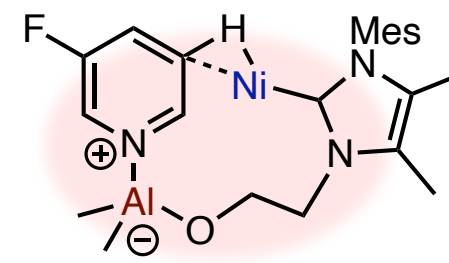
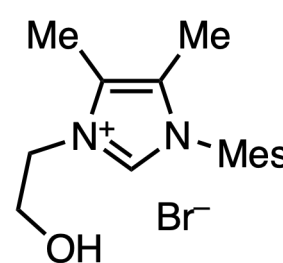
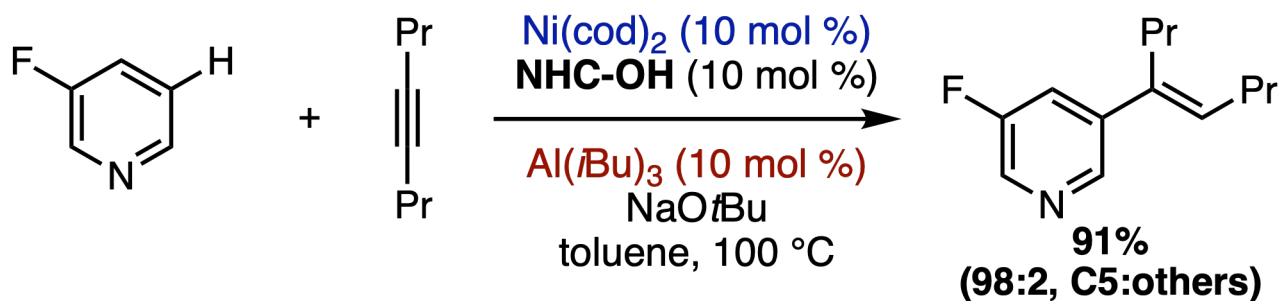


Ye, M. et al. *ACS Catal.* **2021**, 11, 4606.



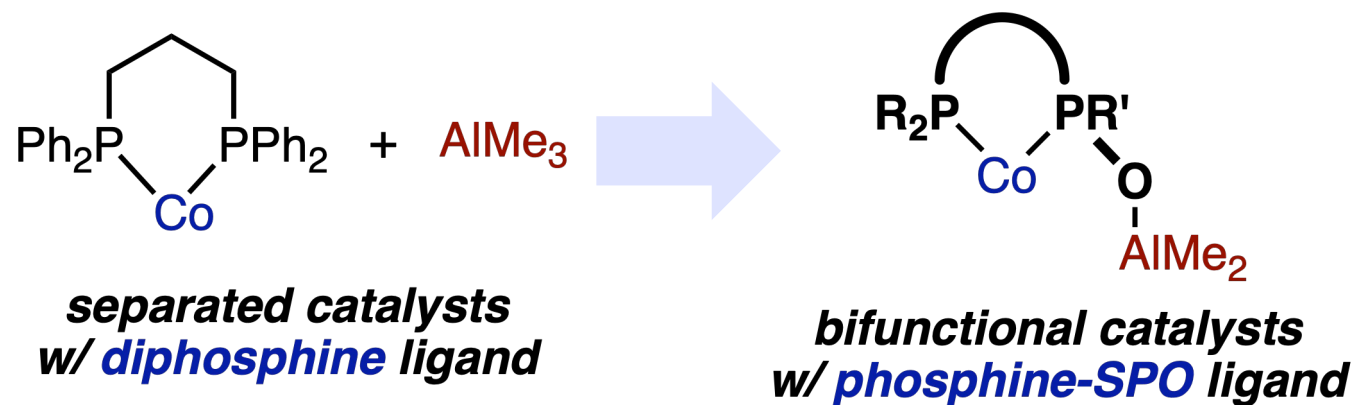
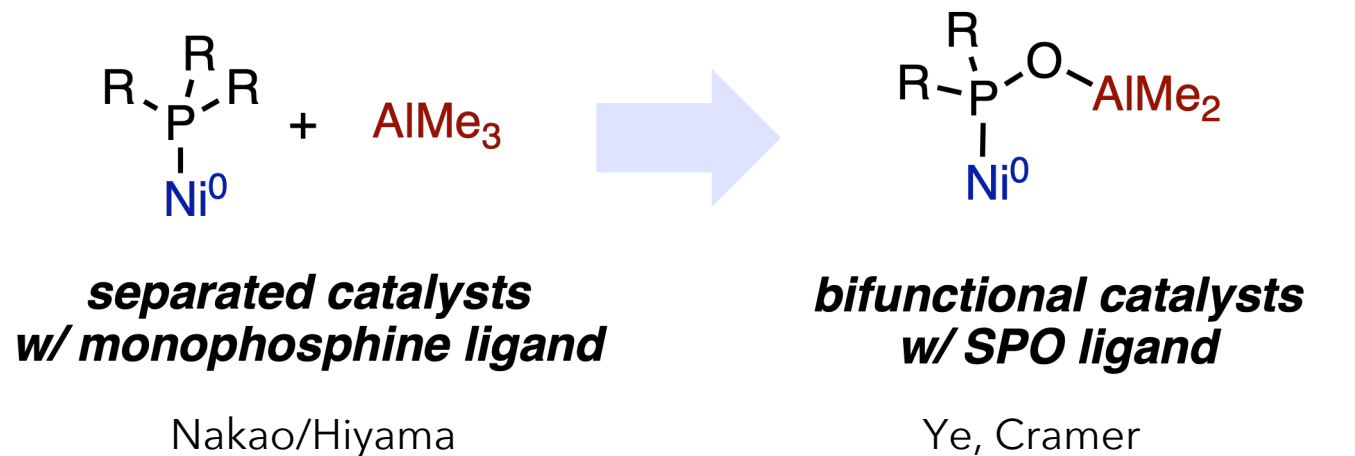
Ye, M. et al. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 2938.

Site control with NHC/hydroxy hybrid



Ye, M.; Yu, J.-Q. et al. *Nat. Chem.* **2021**, 13, 1207.

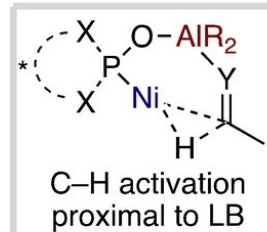
合理設計への「回帰」：Co/Al触媒の配位子設計



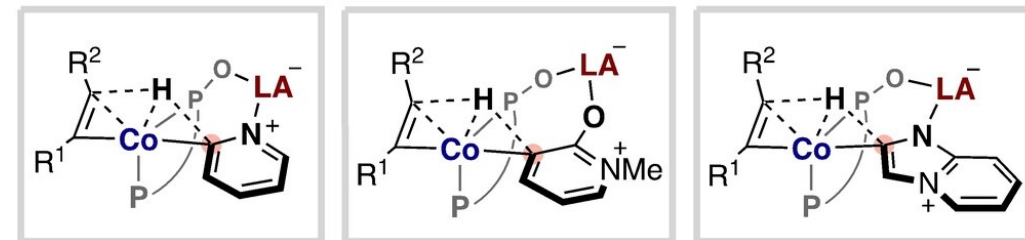
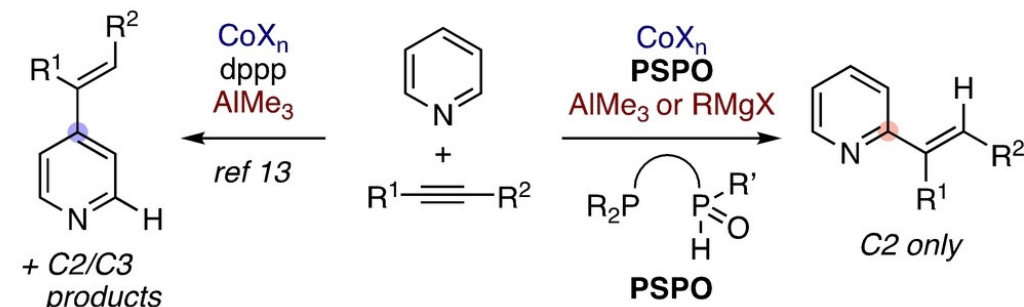
(a) Ni/Mg cooperative catalysis



(b) Ni/Al cooperative catalysis

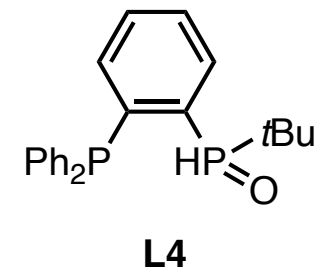
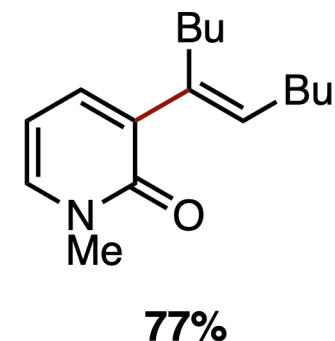
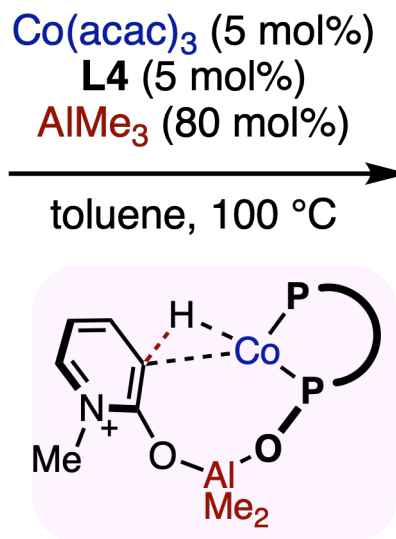
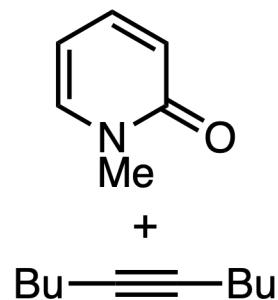
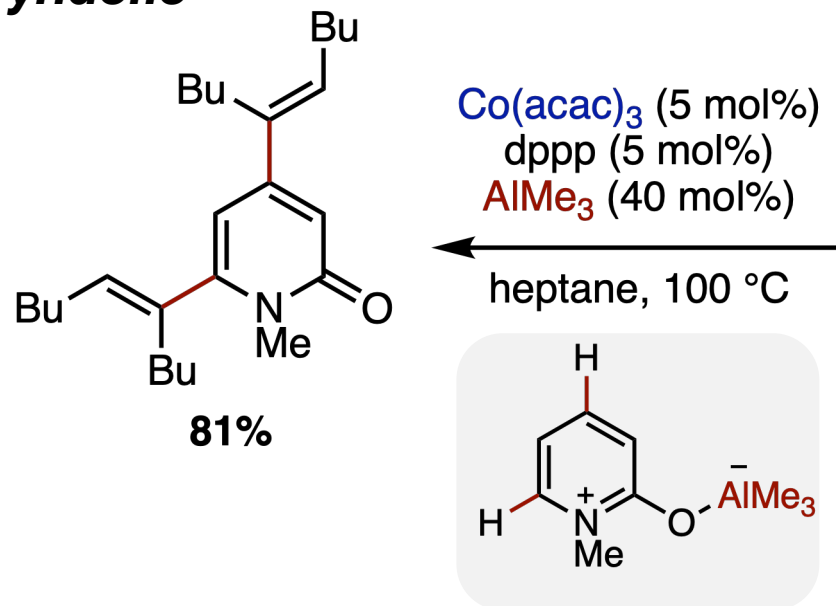


(c) This work: Design of phosphine-SPO (PSPO) ligand for Co/LA catalysis

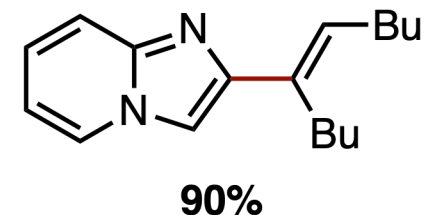
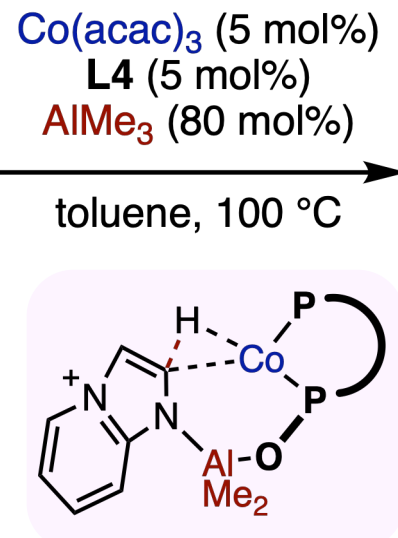
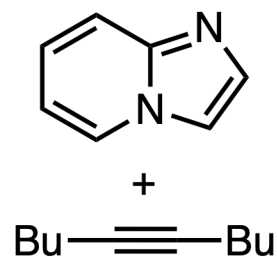
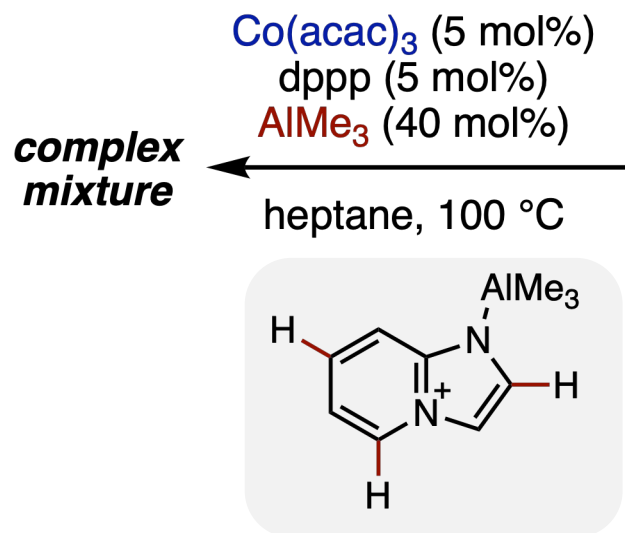


PSPO配位子によるC-H活性化の位置選択性制御

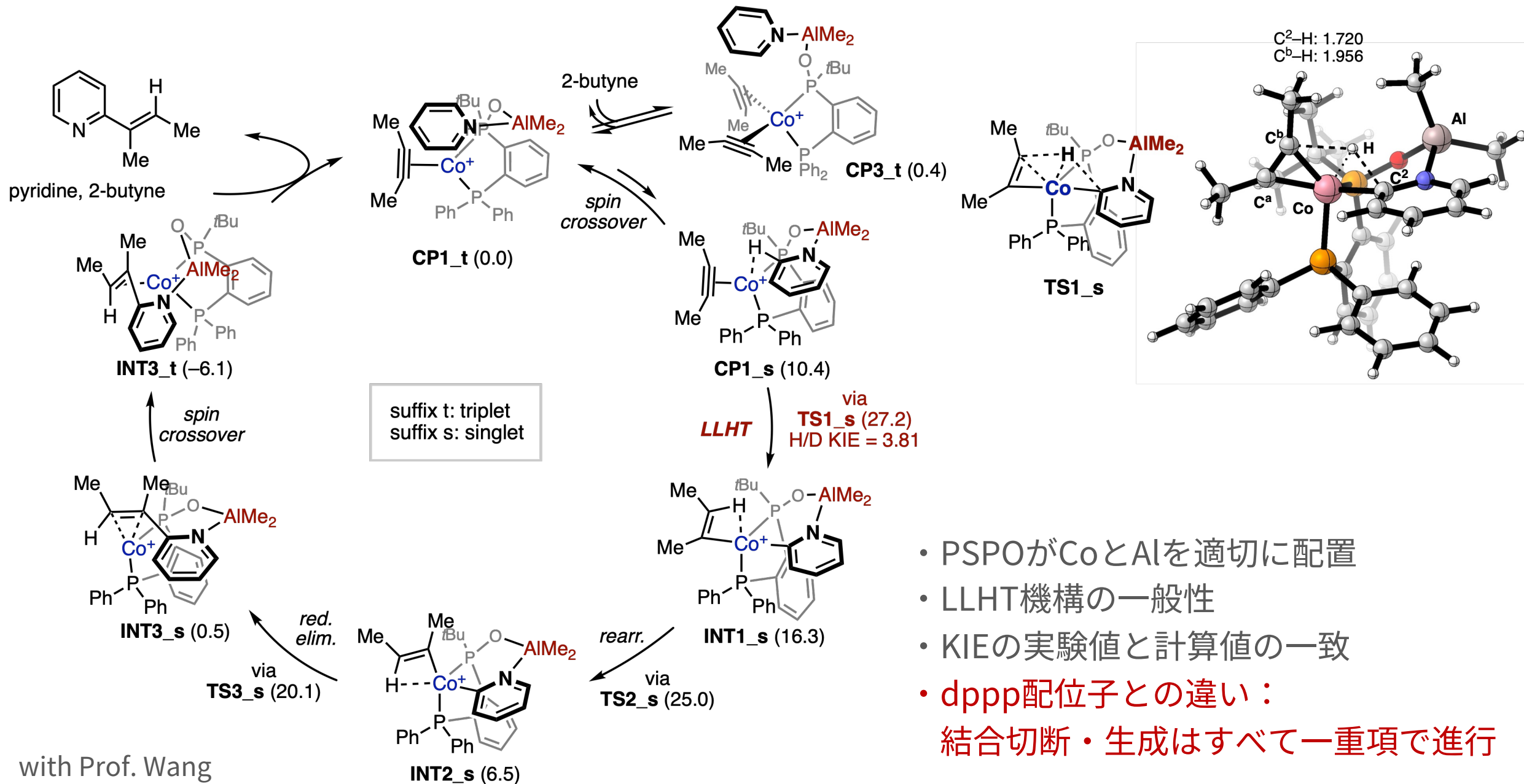
Pyridone



Imidazo[1,2-a]pyridine



DFT計算：実験結果のサポートとさらなる補強



with Prof. Wang

Contents

1. 博士課程～東大助教時代

機構理解と合理設計：有機銅反応とニッケル触媒クロスカップリング

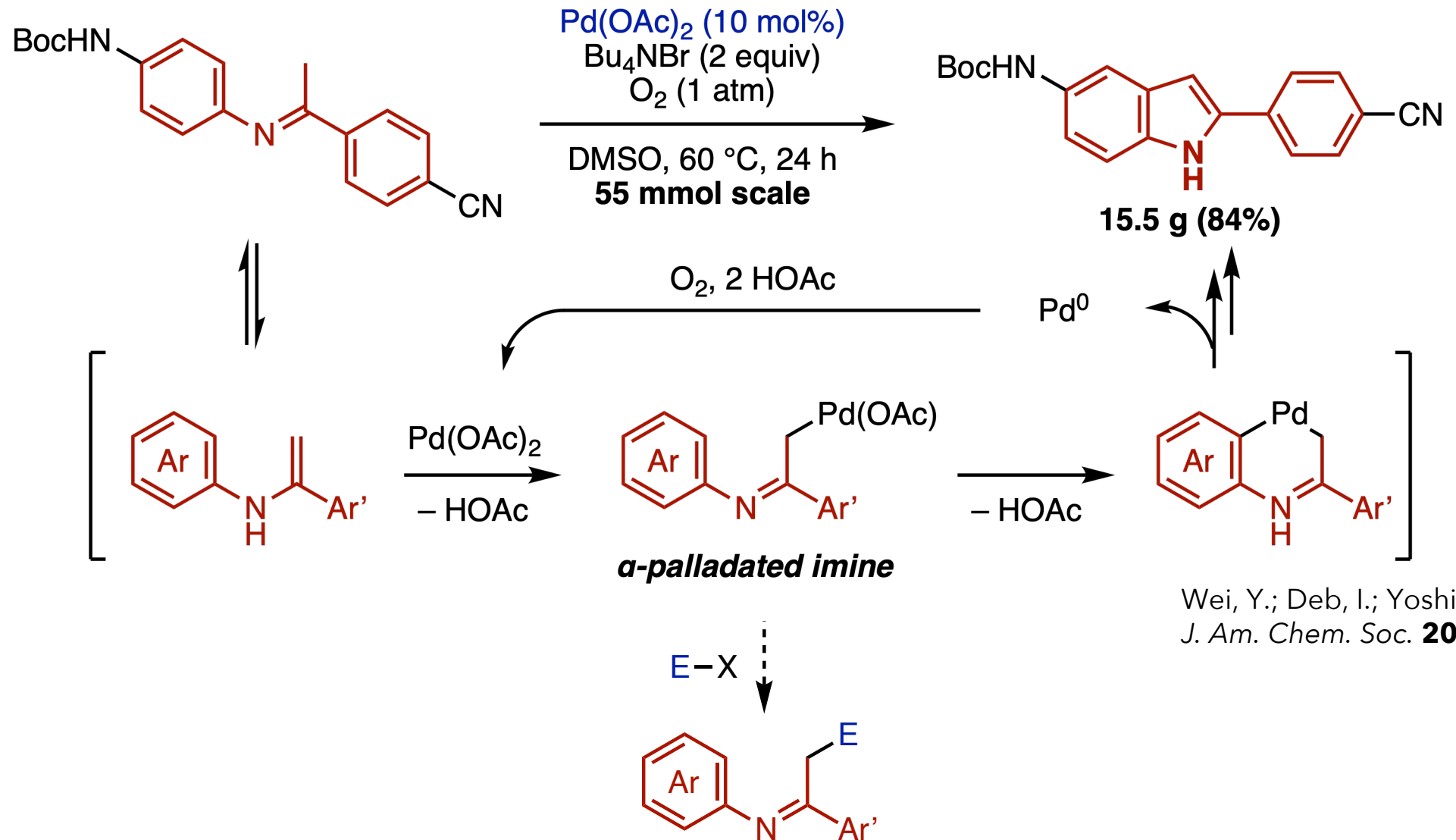
2. NTU時代

探索的遷移金属触媒化学：コバルト触媒によるC-H結合活性化

3. NTU時代～東北大学以降

探索的有機典型元素化学：超原子価ヨウ素の反応・構造化学

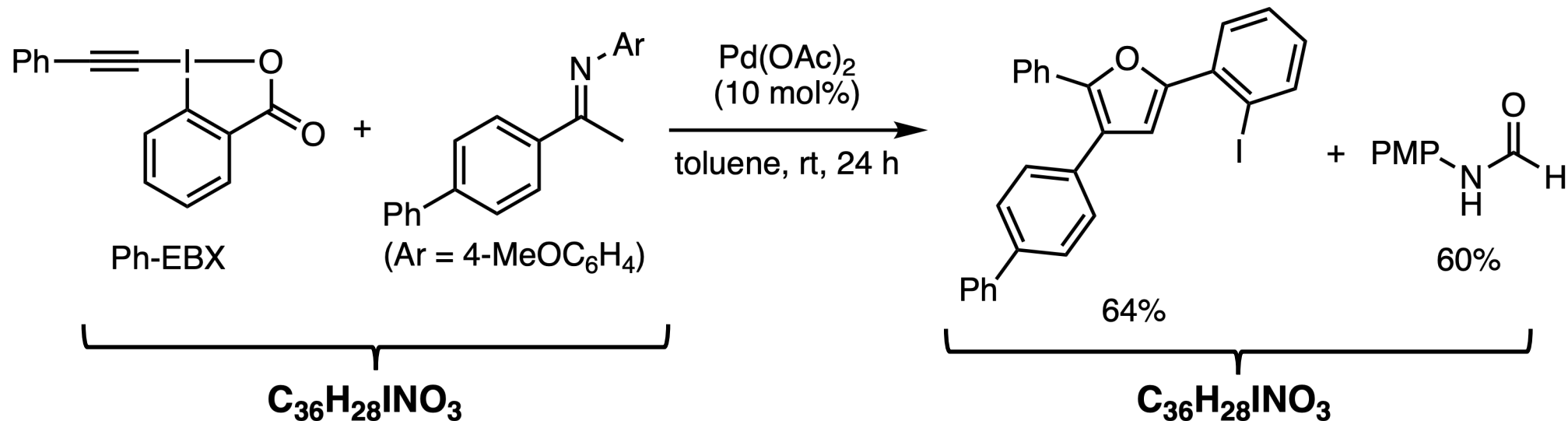
プロローグ：Pd触媒によるイミンの脱水素環化インドール合成



Wei, Y.; Deb, I.; Yoshikai, N.
J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 9098.

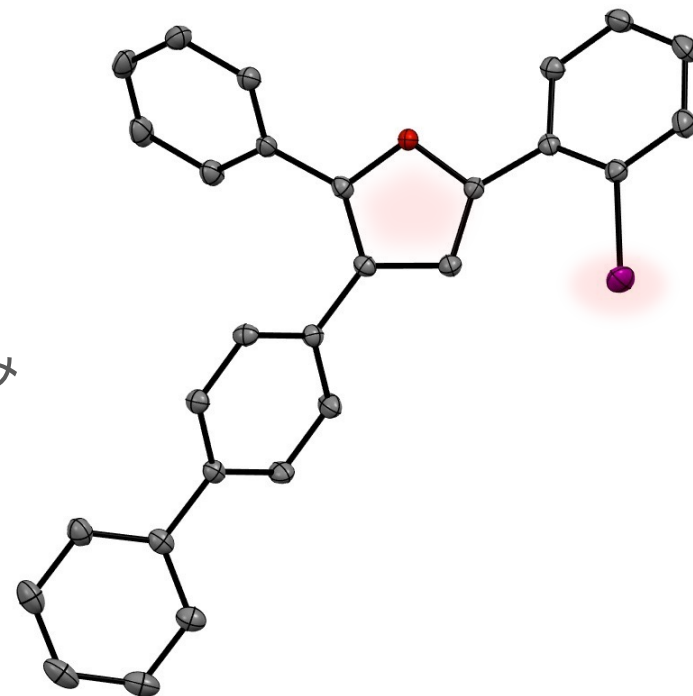
🤔 *α*-パラジウム化イミン…分子間反応に展開できないか？

超原子価ヨウ素という異分子：予想外のフラン合成

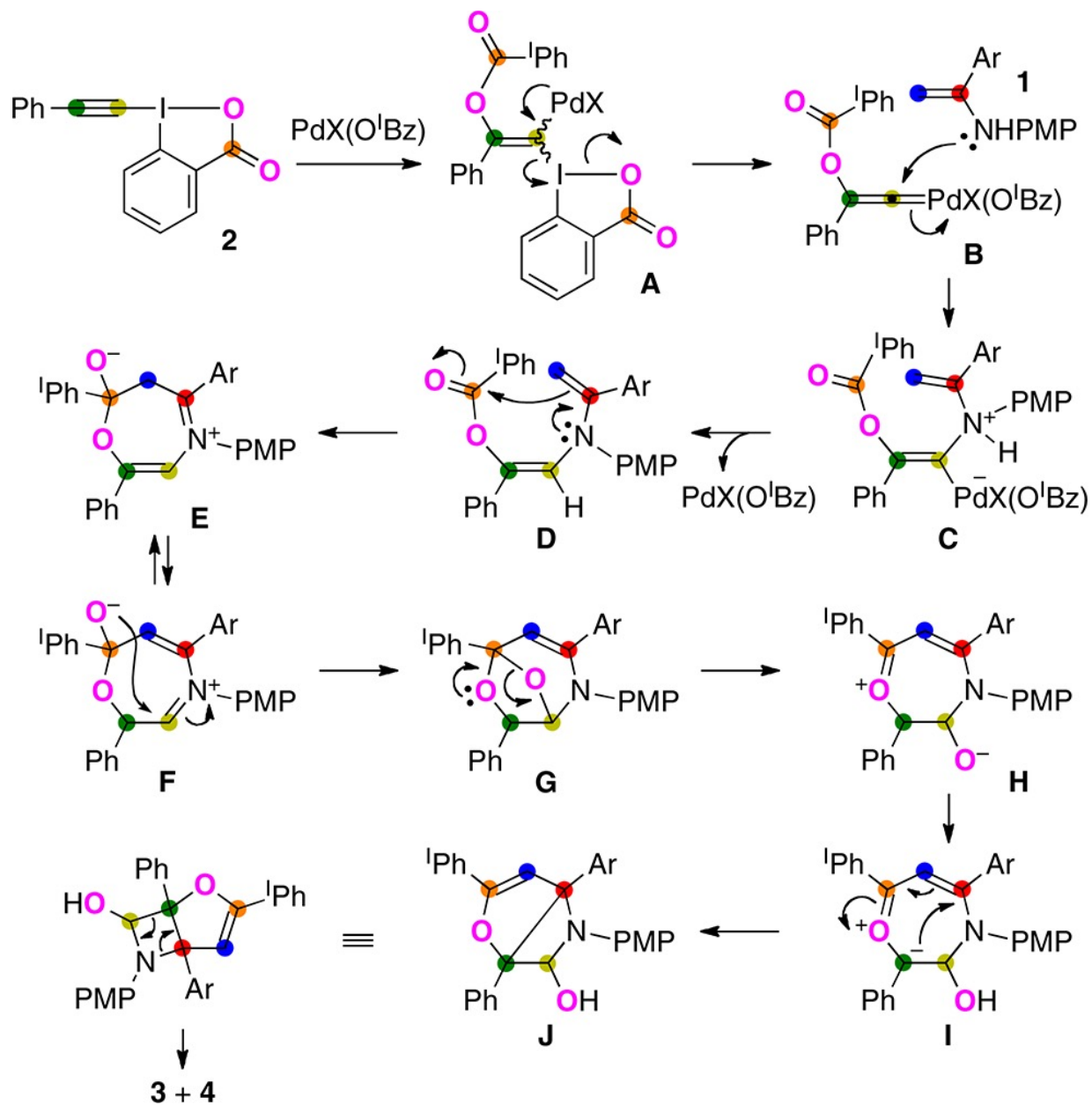


🤖 これは一体…？

- C≡C結合の開裂を含む大掛かりな結合組み換え
- 通常脱離基として働くヨード安息香酸部位の取込み
- 量論的には完全な1:1反応



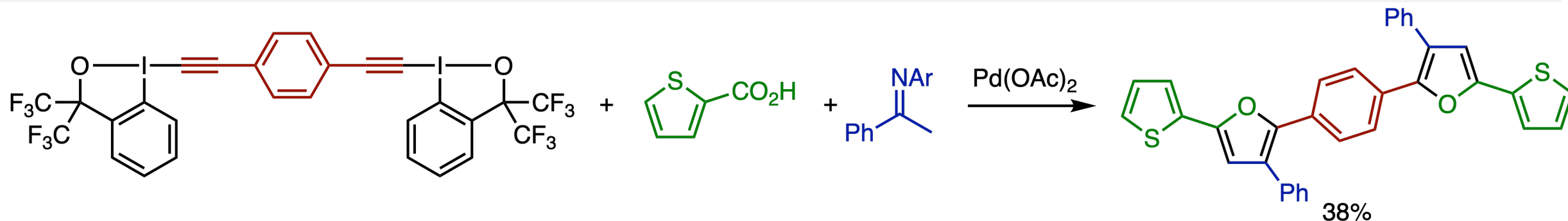
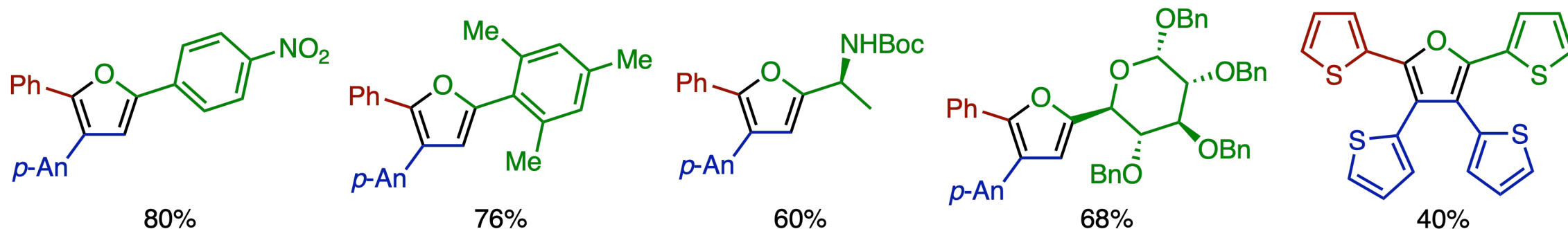
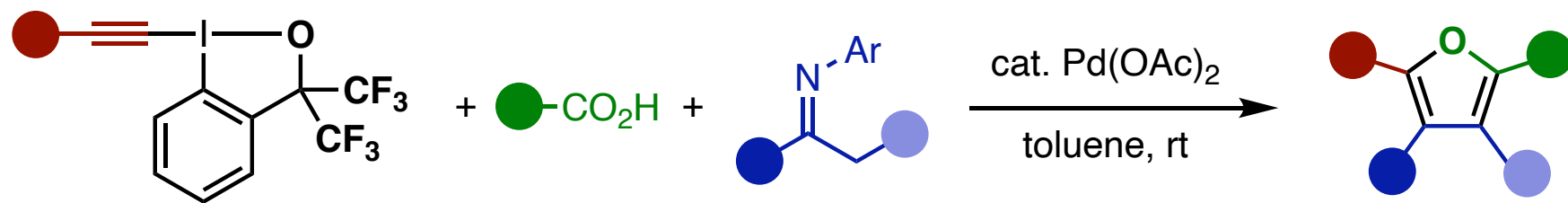
苦し紛れ(?)の反応機構



- 反応機構は今なお不明
- しかし、各原子の行方は同位体ラベル実験により完全に確定
- 理論計算…は泥沼にはまる可能性が高いので手を出さず

🤔 反応開発者としての着眼点は、
詳細な機構よりむしろ合成法としての制限

機構理解は反応開発の必須条件にあらず：三成分フラン合成への展開

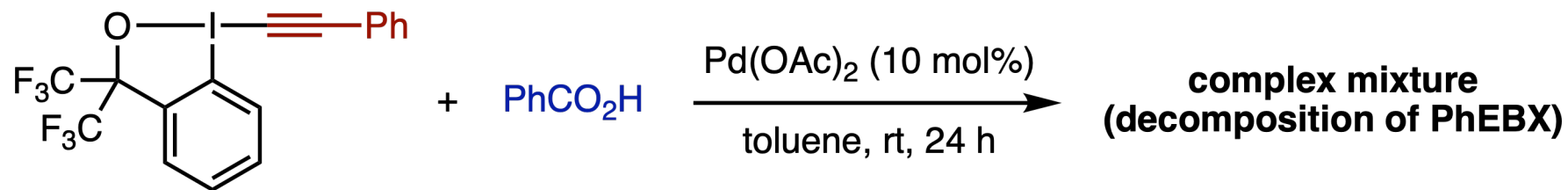


😞 反応機構の理解は必ずしも深まっていない

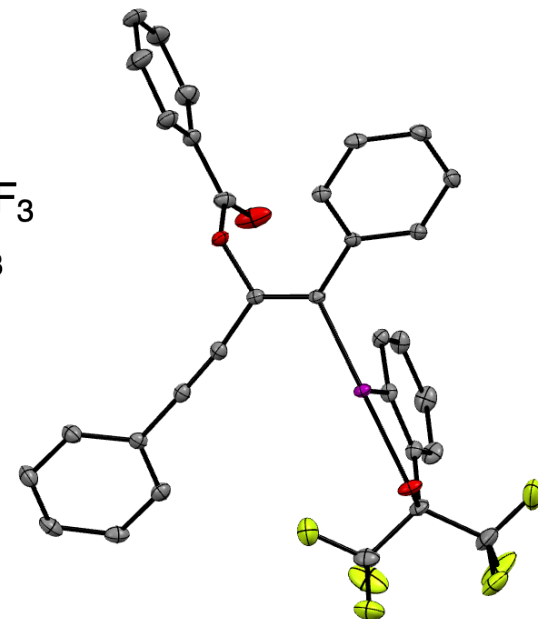
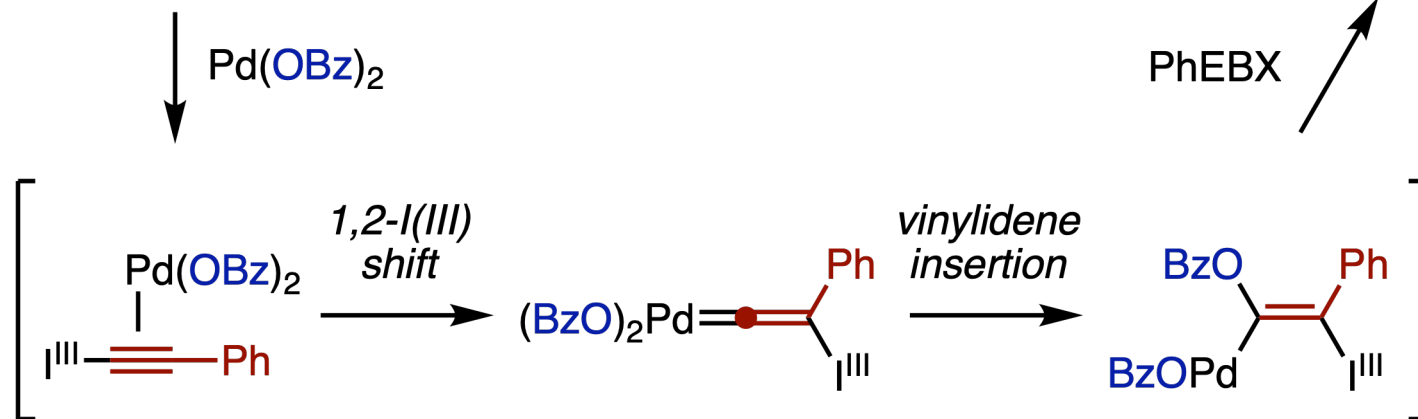
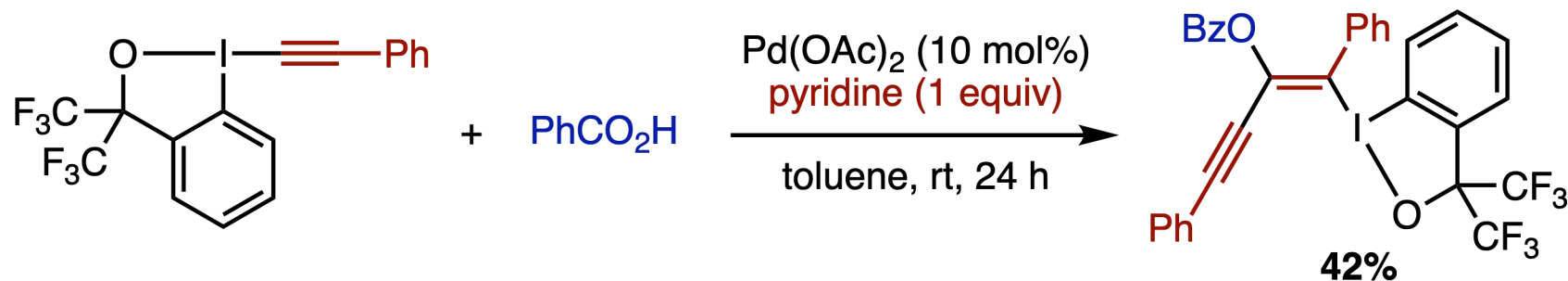
😎 合成法としてのスコープは大きく広がった

機構理解の試みから立ちあがる新反応：1,2-ヨウ素(III)転位

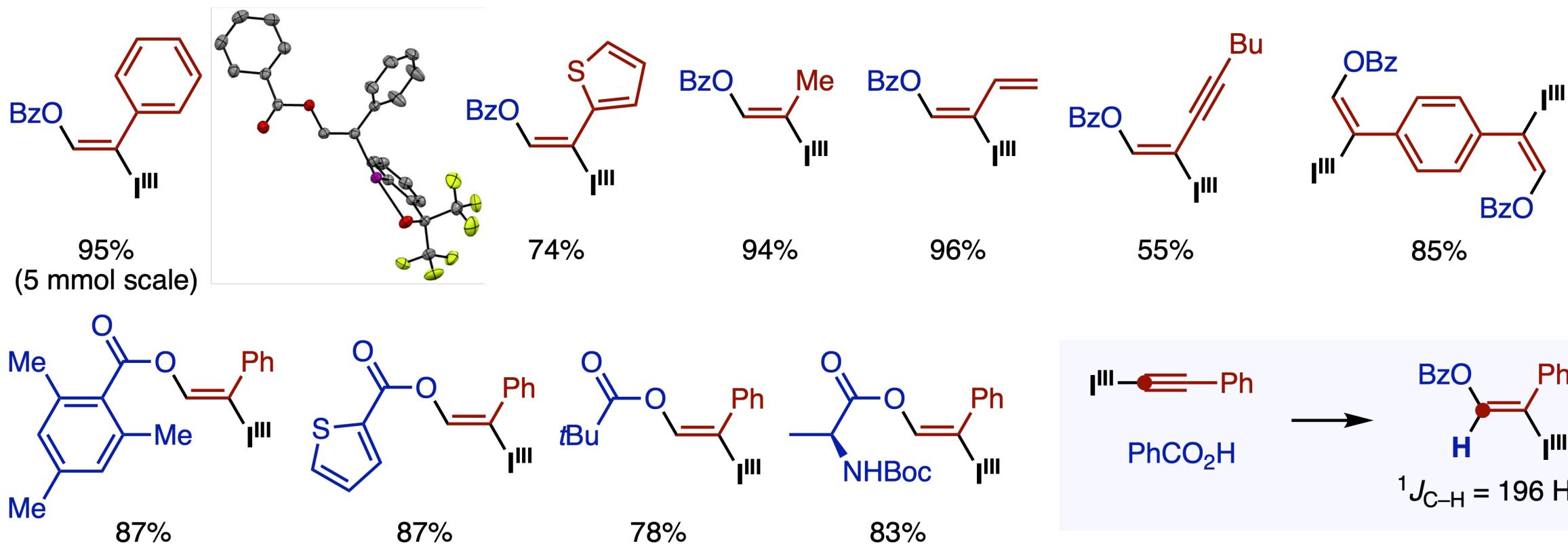
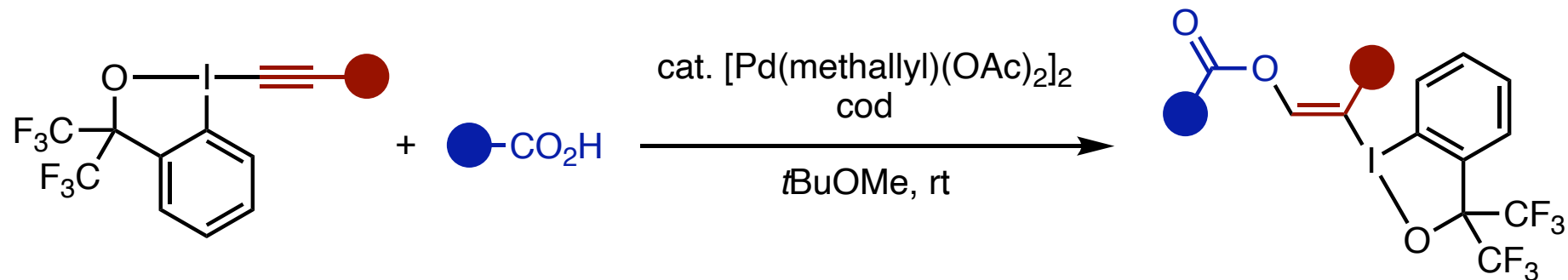
😞 イミンを除いたコントロール実験…



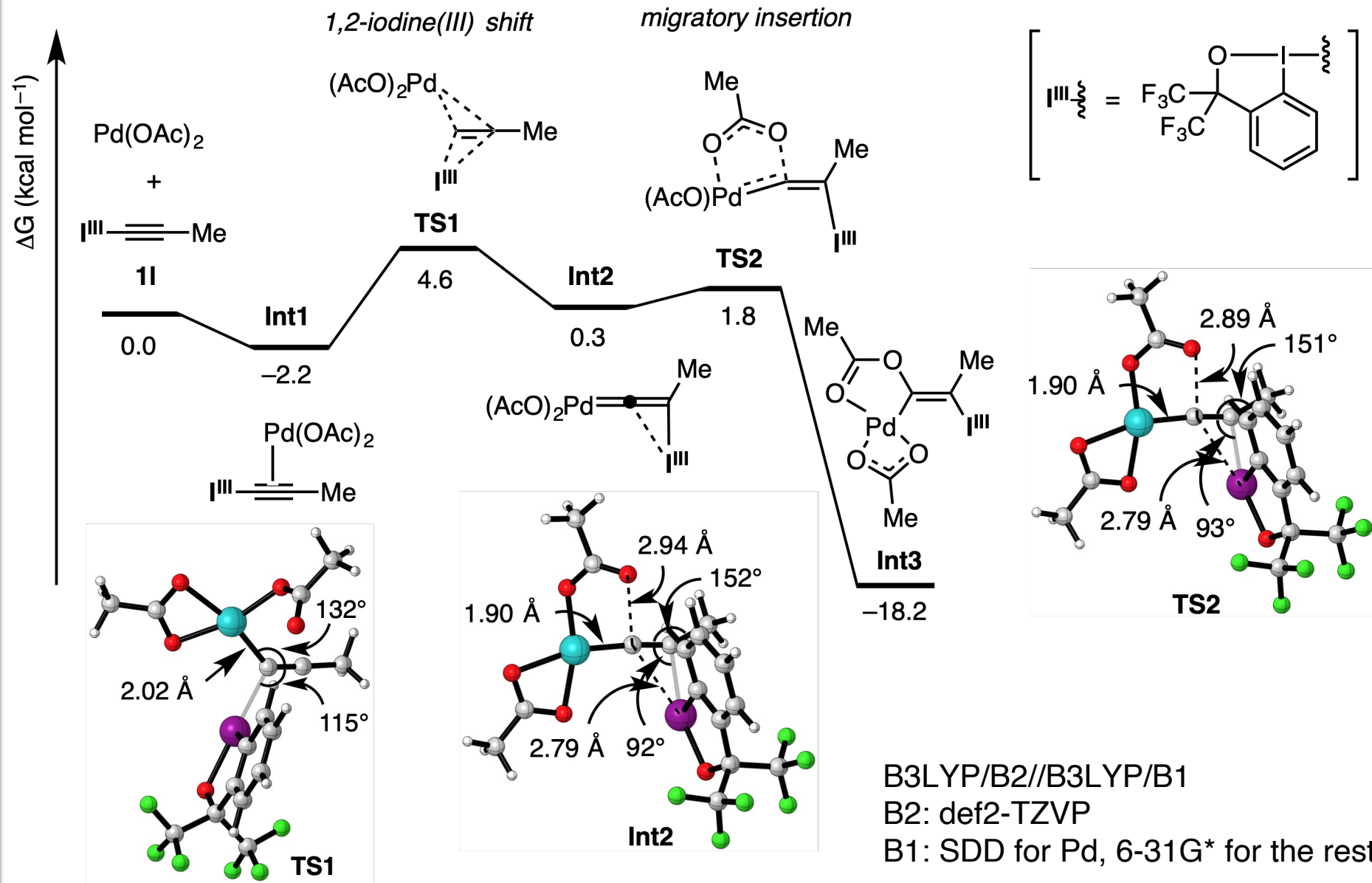
😓 イミンの「代わり」にピリジンを入れると…



1,2-ヨウ素(III)転位を経る1,1-ヒドロカルボキシ化



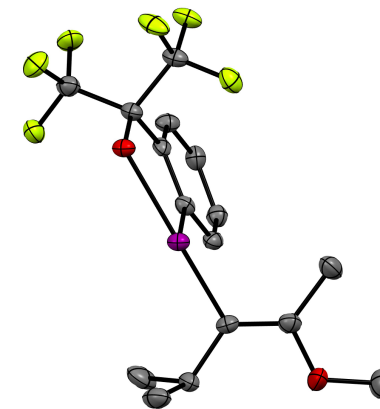
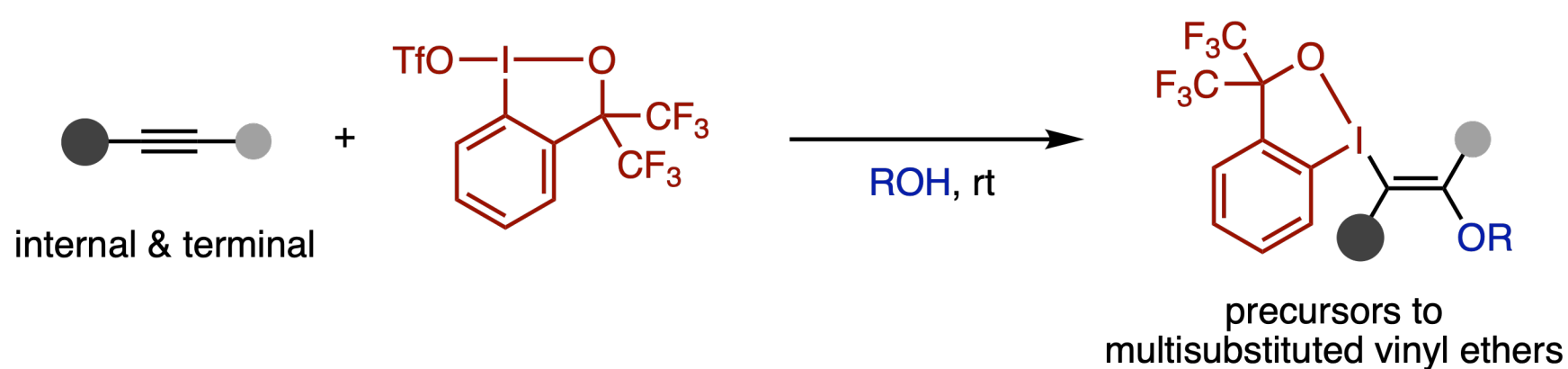
1,2-ヨウ素(III) 転位機構



😊 フラン合成の機構は泥沼が予想されたが、この反応機構には勝算あり

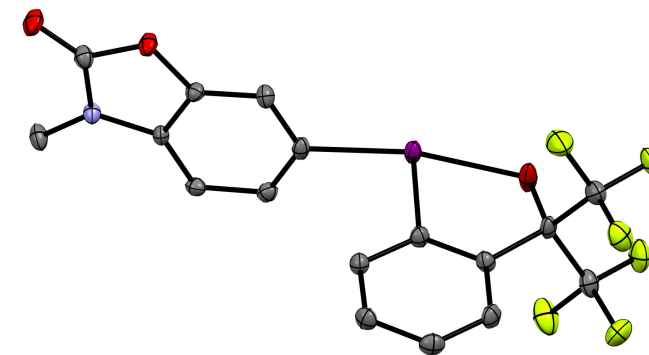
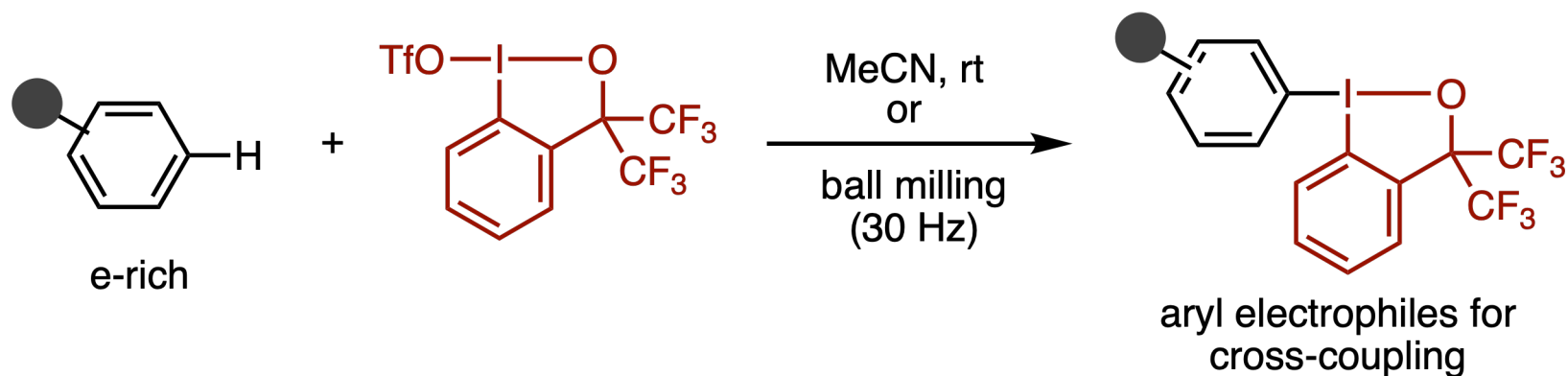
いつの間にかヨウ素が主役に：ヨウ素(III)求電子剤の化学

Iodo(III)etherification of unactivated alkynes



Ding, W.; Chai, J.; Wang, C.; Wu, J.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 8619.

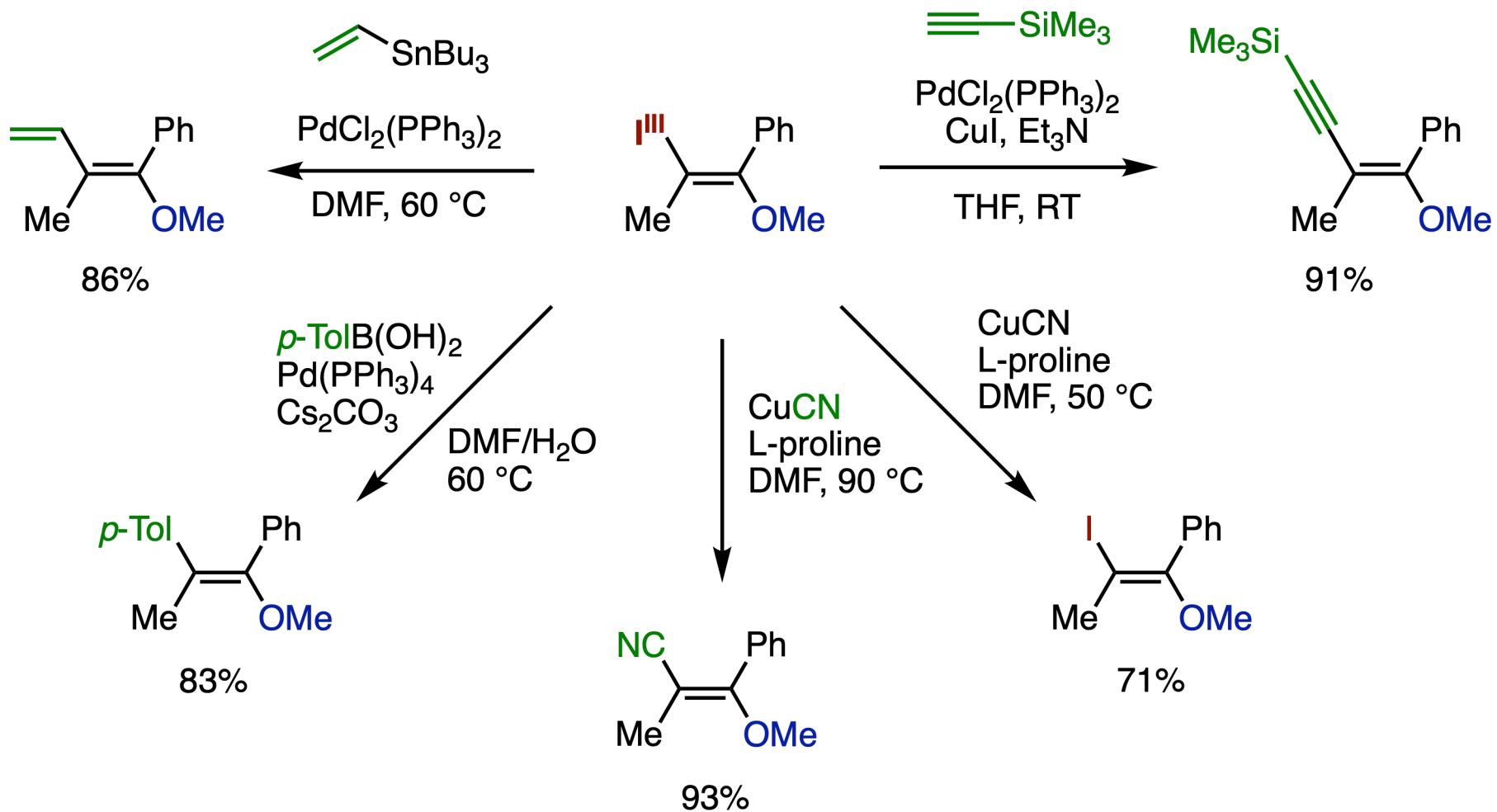
C-H Iodanation of electron-rich arenes



Ding, W.; Wang, C.; Tan, J. R.; Ho, C. C.; Leon, F.; Garcia, F.; Yoshikai, N. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 7356.

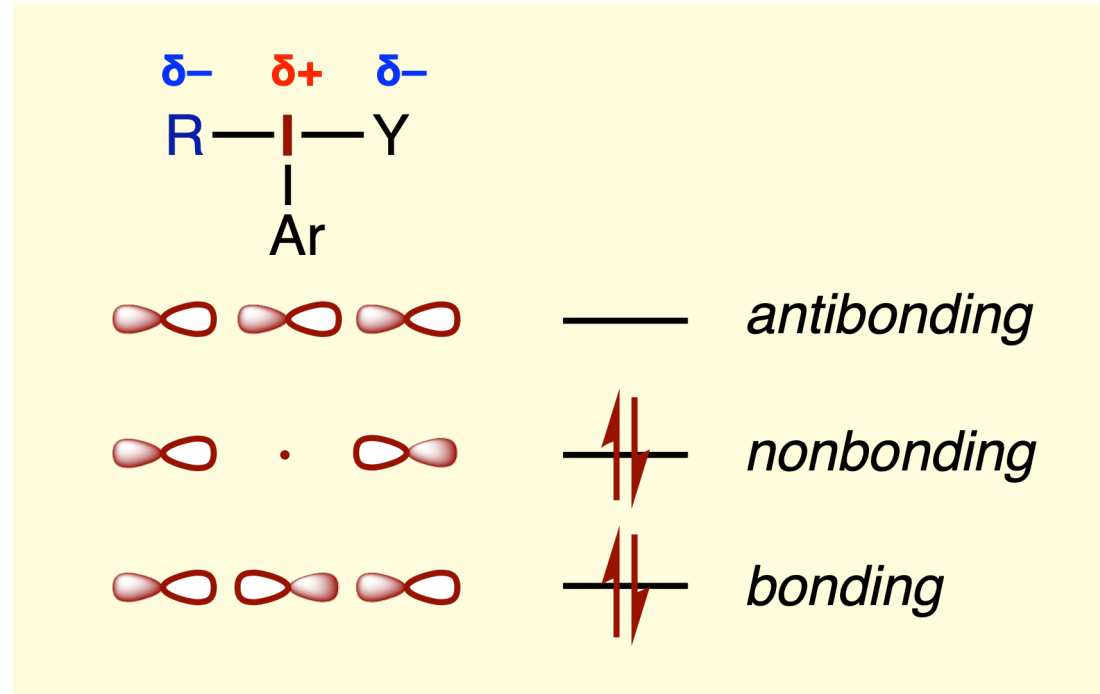
フラストレーションから生まれる問い

😊従来法では困難だった多置換ビニルエーテルの立体選択的合成が可能に



😐所詮、クロスカップリング反応の良い脱離基か…もっとヨウ素(III)ならではの反応性はないのか？

三価ヨウ素の「3中心4電子結合」を再考する

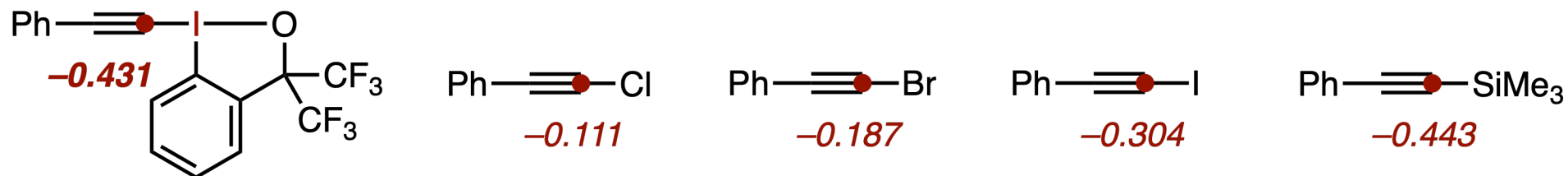


- ▶ R-IとI-Y結合は通常の単結合より弱い
- ▶ I上に正電荷が局在化する
- ▶ RとY上に負電荷が分散する
- ▶ 結果として“R(δ^-)-I(δ^+)-Y(δ^-)”と分極

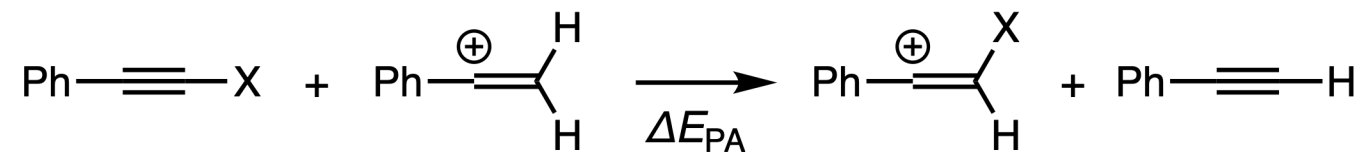
🤔 R-I(III)は“R-X”としてではなく、“R-M”として働きうるのでは？

超原子価ヨウ素＝求核的有機メタロイド？

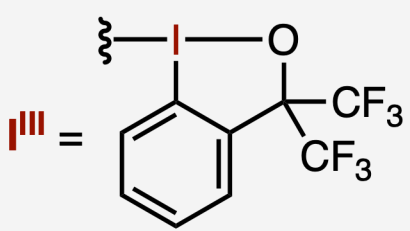
NPA charge: As negative as silyl alkyne



Proton affinity: As high as silyl alkyne



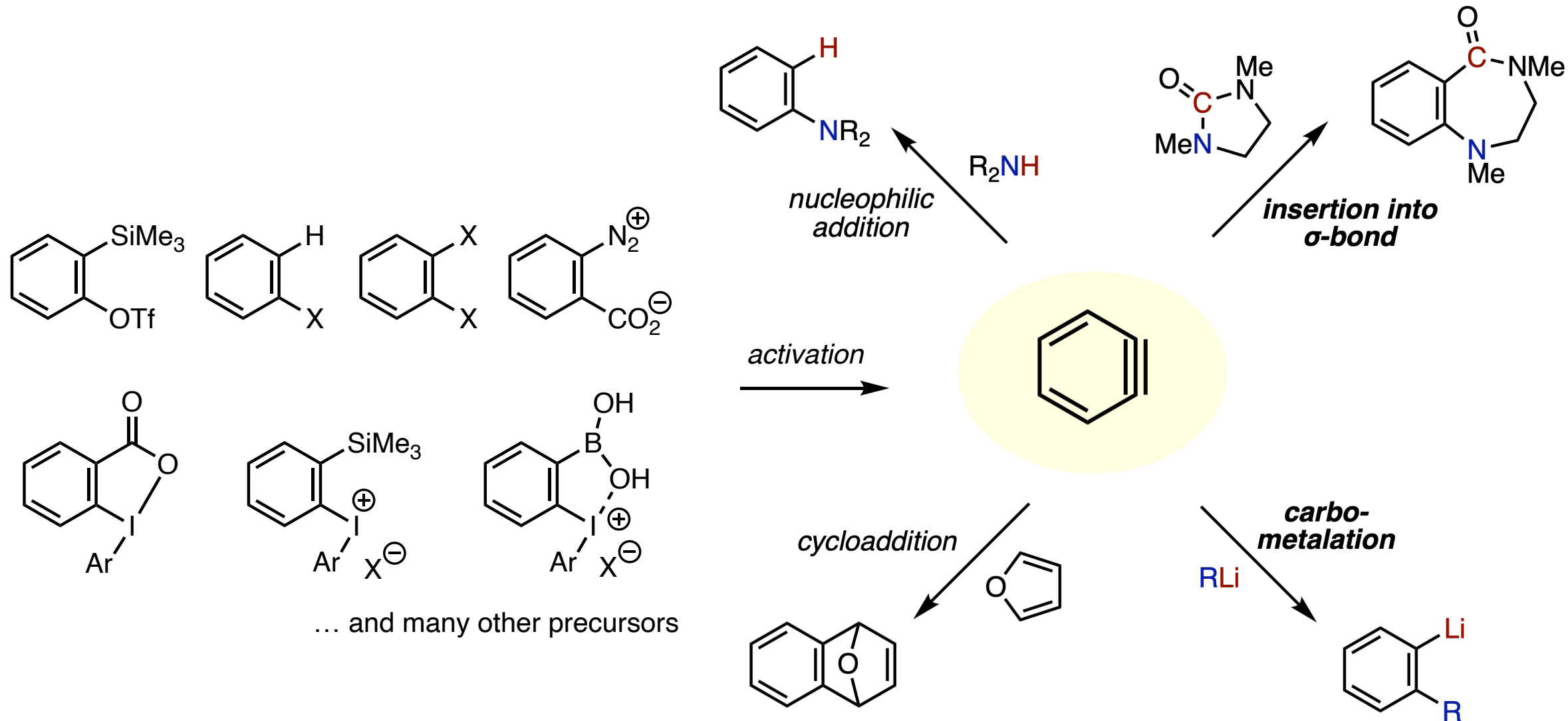
X	I^{III}	Cl	Br	I	SiMe ₃
ΔE_{PA} (kcal/mol)	-11.9	+5.8	+3.4	+0.3	-10.5

$\text{I}^{\text{III}} =$


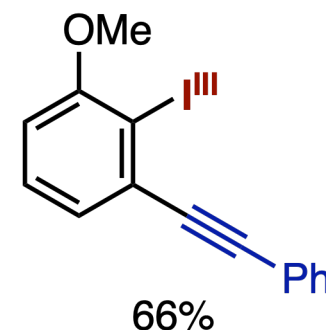
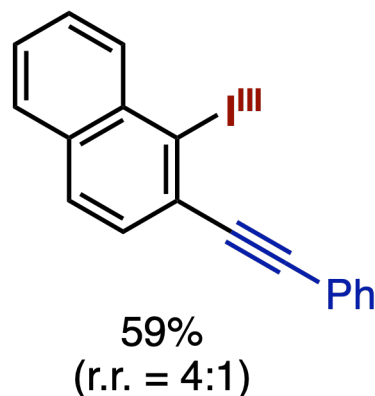
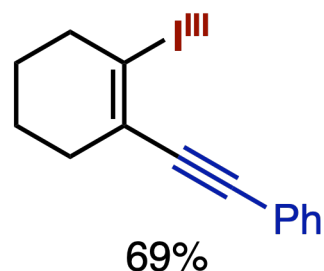
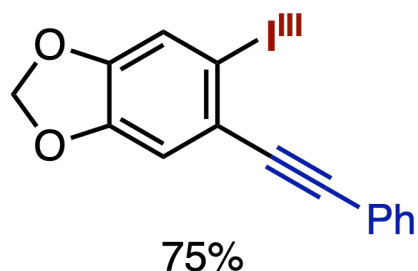
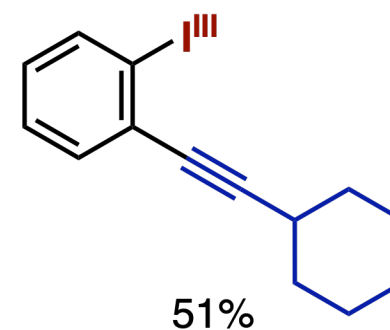
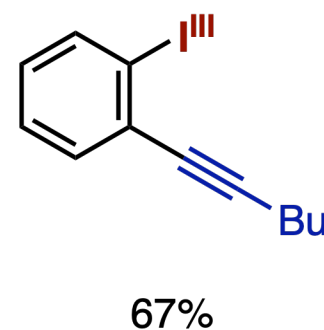
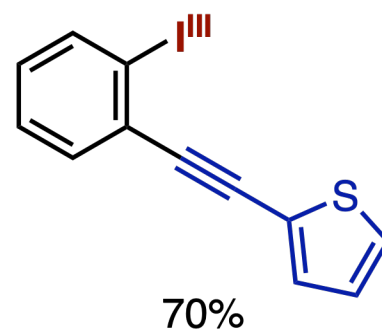
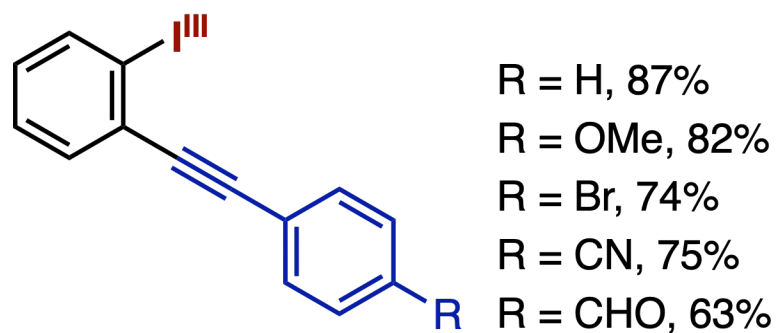
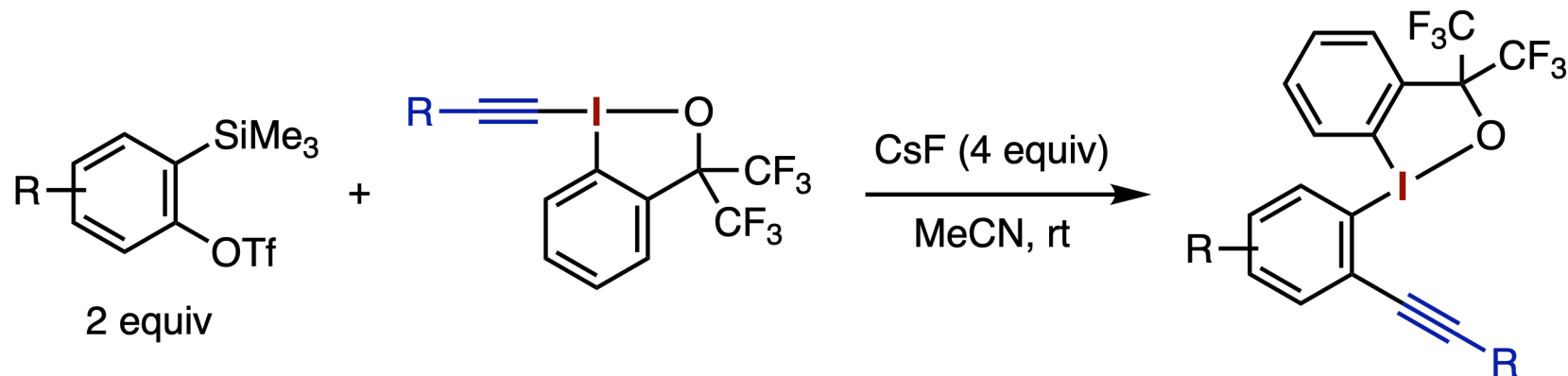
M06-2X/def2TZVP (SDD for I)

🤔 …とはいえ、さすがに普通の有機金属ほどの求核性はなかろう…ではどんな反応相手？

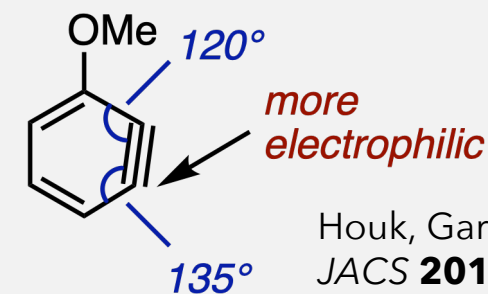
アライン：高求電子的 $C\equiv C$ 化学種



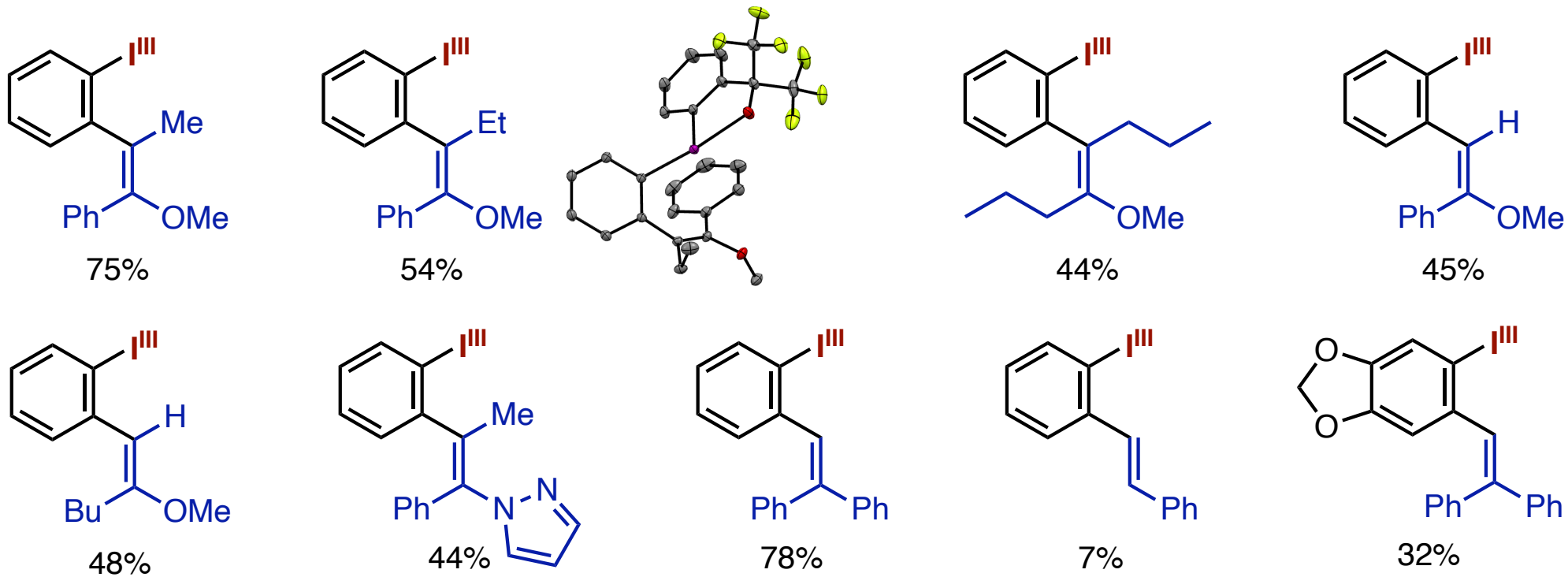
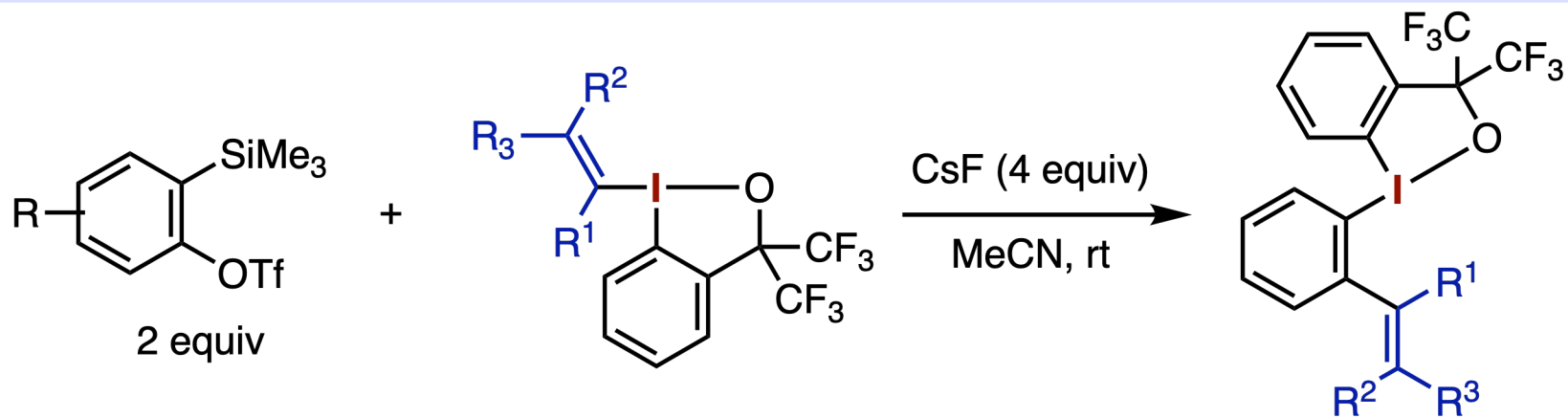
EBXによるアラインのアルキニルヨウ素(III)化



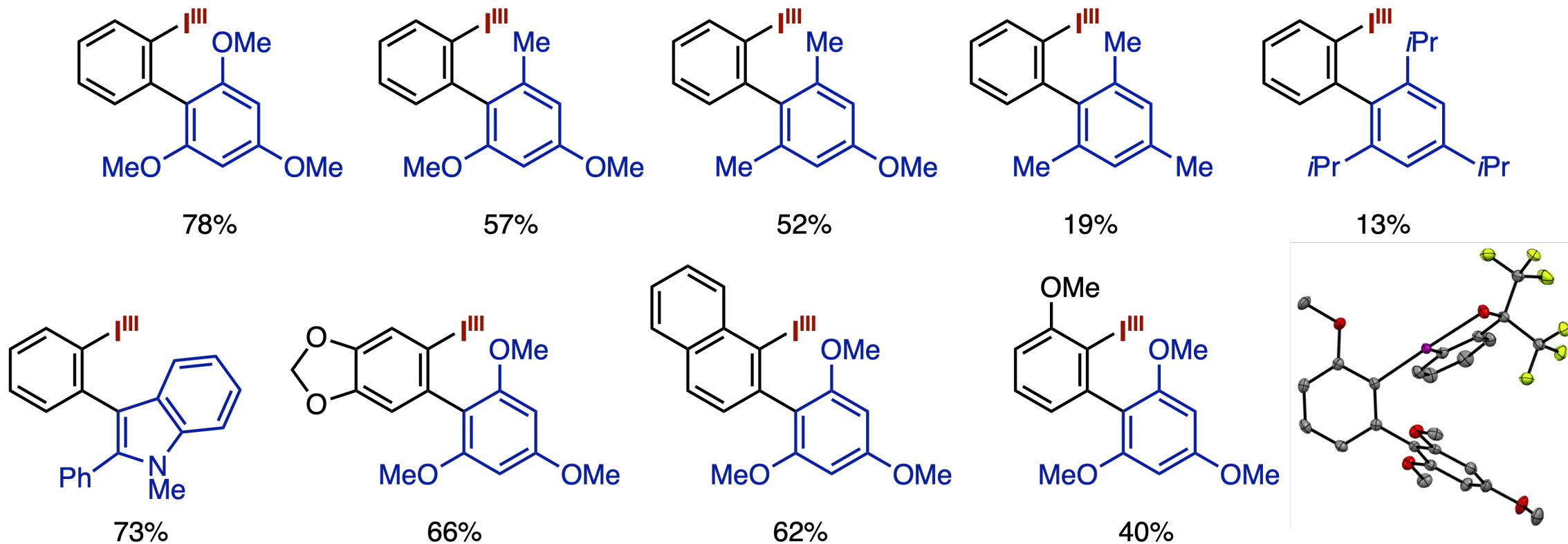
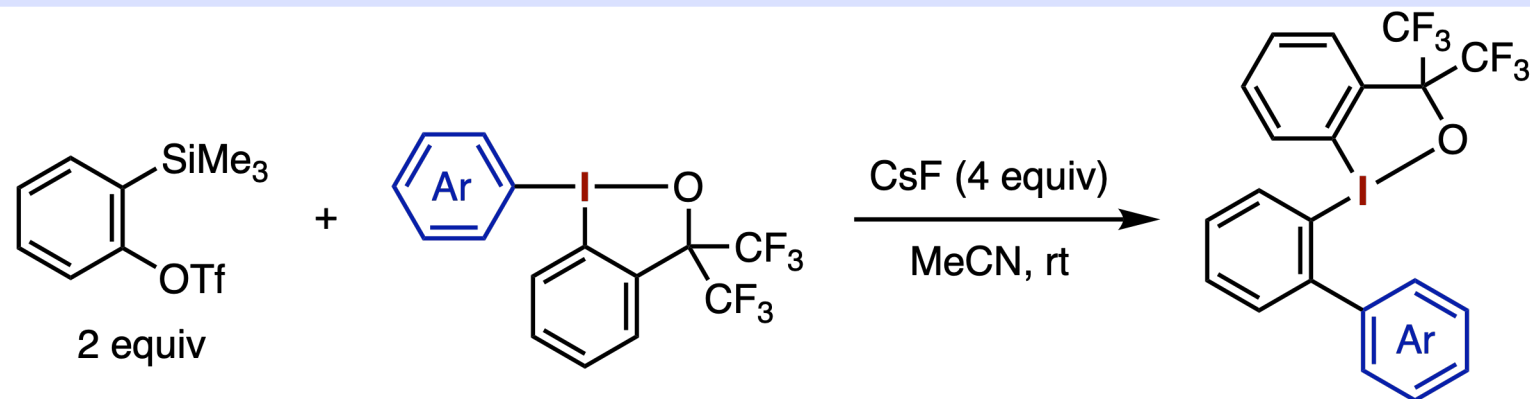
cf. aryne distortion model



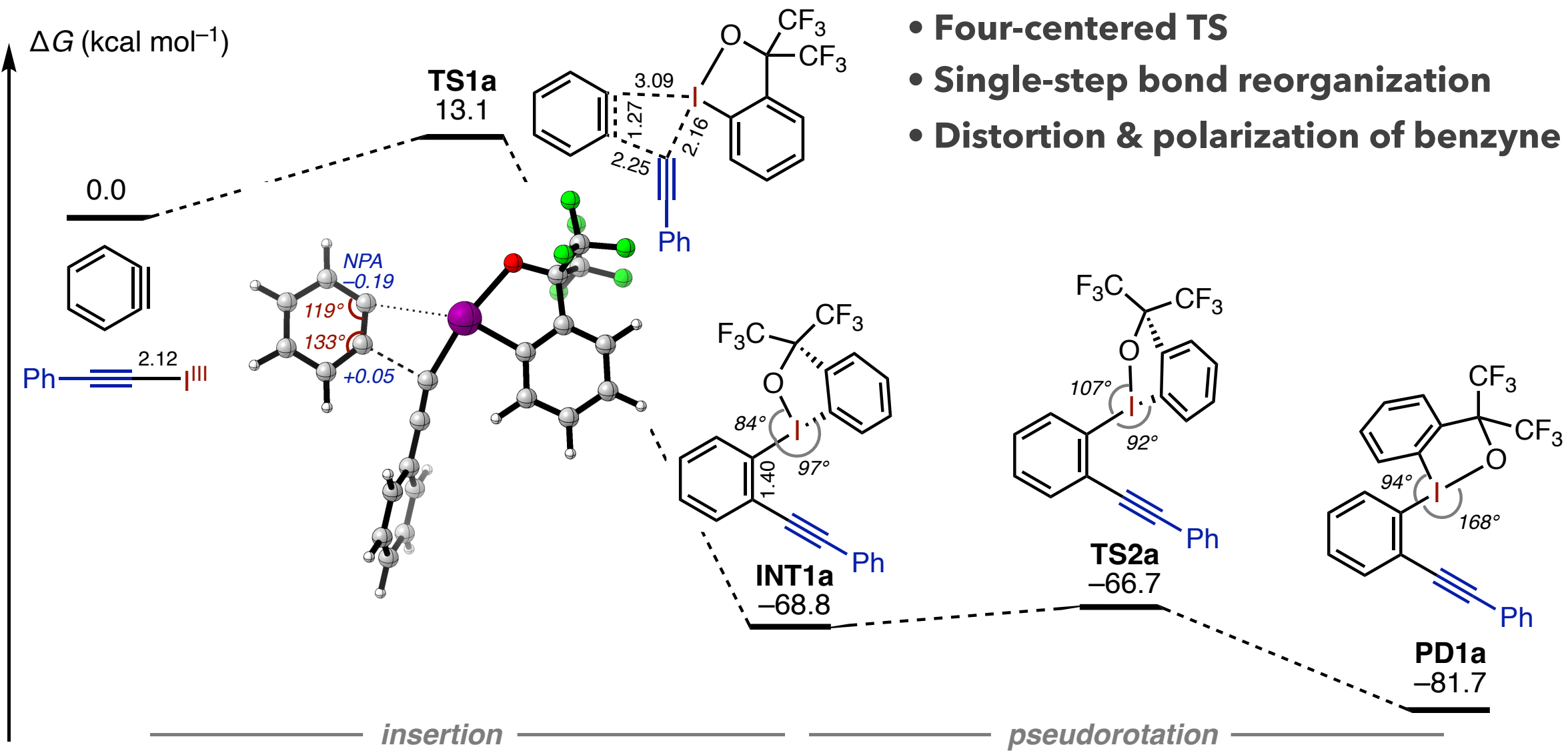
VBXによるビニルヨウ素(III)化に…



ArBXによるアリールヨウ素(III)化も



アルキニルヨウ素(III)化の経路



アラインのカルボヨウ素(III)化：発見・展開の真相

🤔 VBXのC=C結合とベンザイン、[2+2]環化を起こさないかな？

→ビニルヨウ素(III)化の発見💣

🤔 ということは、電子豊富なEBXやArBXも同様の反応性を示すのでは？

→アルキニルヨウ素(III)化、アリールヨウ素(III)化への展開🌀

🤔 これらの反応、ヨウ素(III)化合物が有機金属のごとく振る舞っているな…

理屈を付ける必要がある…EBXの性質を計算で見直してみるか🤔

→EBXのアルキニル炭素は意外と負電荷を持ち、プロトン親和性もある🤔

🤔 これは、3中心4電子結合の性質へと帰結できそうだな…

探索的有機化学研究と量子化学計算

- 探索は、新しい現象との出会いから始まる
- 量子化学計算は、その現象に機構的・概念的な意味を与える
- 得られた理解は、次の探索の指針となる
- 計算は目的ではなく、探索研究を支える重要な手段のひとつである

探索・理解・概念化の循環によって、研究の構造は後から立ち上がる