

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（特設分野研究）

研究期間：2015～2021

課題番号：15KT0069

研究課題名（和文）チェーンウォーキングを活用するための遷移状態制御による触媒設計に関する研究

研究課題名（英文）Research on Catalyst Design by Transition State Control for Efficient Chain Walking

研究代表者

河内 卓彌（Kochi, Takuya）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・准教授

研究者番号：70396779

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）：1,10-フェナントロリン配位子をもつパラジウム触媒に関する理論化学的および実験化学的検討を行ったところ、アルキル鎖上のチェーンウォーキング過程がアルケン交換過程よりも有利であることを示す結果が得られた。また、理論化学計算よりチェーンウォーキング機構が通常考えられていたのとは異なる選択性をもって起こりやすいことも示唆され、これは重水素化基質を用いた実験化学的検討により支持された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、有機合成化学に変革をもたらす遠隔官能基化技術の一つであるチェーンウォーキングの詳細な理解が深まった。これにより、本手法を利用した有機分子の革新的かつ多様な誘導体合成法やそれに向けた高効率な触媒の開発が大幅に進むと考えられるため、今後の機能性有機分子およびその開発のための化合物ライブラリーの迅速な創成に役立つと期待できる。

研究成果の概要（英文）：Theoretical and experimental investigation on a 1,10-phenanthroline palladium catalyst suggested that chain walking on alkyl chains proceeds more easily than alkene exchange processes. Theoretical examination also indicated that chain walking processes occur with unconventional selectivity, which is supported by experimental investigation using a deuterium-labeled substrate.

研究分野：有機金属化学

キーワード：チェーンウォーキング パラジウム触媒 遷移状態制御 理論化学計算 実験化学

1. 研究開始当初の背景

「チェーンウォーキング」は、アルキル金属種が β -ヒドリド脱離と再挿入をオレフィンの解離を起こすことなく繰り返し、金属が炭素鎖上を移動する機構である。この機構はパラジウム触媒などを用いたオレフィン重合において利用され、他の触媒では得られない新規な構造をもつポリオレフィンが多く合成されている。しかし、このような非解離型の性質をもつチェーンウォーキングは触媒的有機小分子合成においてはあまり利用されてこなかった。2012年に我々は、チェーンウォーキングを経る触媒的有機小分子合成法として 1,n-ジエン類の環化異性化に成功した。また、最近では、他の研究者からもチェーンウォーキングを経る反応が多く報告されてきている。チェーンウォーキングを経る反応の開発が世界的に盛んになってきている一方、チェーンウォーキングが進行しやすい触媒に関する合理的な設計指針は報告されていない。そのため、本質的な理解、すなわちフェナントロリンパラジウム錯体ではなぜチェーンウォーキングが進行するのかという問いに対する解釈ができれば、チェーンウォーキングを経る反応に用いる触媒の高効率化や反応の多様化につなげることが可能となる。

2. 研究の目的

本研究は、触媒的有機合成においても注目を集め始めている「チェーンウォーキング」という現象を本質的に理解し、より優れた触媒を設計・開発につなげることを目的とする。効率的にチェーンウォーキングを起こす触媒においては、(a) β -ヒドリド脱離および再挿入が(b) オレフィン交換と比較して著しく優先して進行しなくてはならない。そのため、(a)と(b)の遷移状態の構造制御により、(a)の活性化エネルギーを(b)のそれに対して最小化することが重要である。本研究においては、実験化学と理論化学の両面からチェーンウォーキングに対する本質的な理解を深めることで、急速に発展しているチェーンウォーキングを経る触媒反応の開発において重要な研究指針を創出し、多様な触媒反応の開発への展開を目指した。

3. 研究の方法

本研究は、実験化学と理論化学の両面から進めた。まず、我々が用いてきたフェナントロリンパラジウム錯体のチェーンウォーキングの機構に関する理論化学計算を行った。理論化学計算においては、 β -ヒドリド脱離、オレフィンの回転、配位している炭素-水素結合の同一炭素上の炭素-水素結合との交換、異なる炭素上の炭素-水素結合との交換、というチェーンウォーキングにおいて重要な4種類の素過程について詳細に検討し、遷移状態の構造やその安定化に寄与する因子、また活性化エネルギーについて調べた。また、重要な副反応であるオレフィン交換反応についても同様にその詳細について調べる。実験化学的アプローチとしては、チェーンウォーキング機構を経る種々の反応に関して、重水素化基質を用いた反応や不斉中心の立体保持率の検討を行うとともに、計算結果と比較する。

4. 研究成果

まず、1,10-フェナントロリン配位子をもつパラジウム触媒のチェーンウォーキング機構についての実験的な検討として、アルケンの異性化反応における反応性を調べた。とりわけ、チェーンウォーキングによって通過する炭素鎖上に不斉点をもつ基質を用いた場合に、異性化反応後にその光学純度が維持されるかどうかは、本反応がチェーンウォーキング機構で進行するか、もしくは段階的アルケン異性化機構で進行するかを見分ける重要な知見となる。そこで、本研究においては、(S)-3-メチル-6-ヘプテン-1-オールのトリエチルシリルエーテルの長距離異性化反応により、対応するシリルエノールエーテルへと選択的に変換する反応を検討した。まず対応する基質を97% eeで調製した。続いてフェナントロリンパラジウム触媒、NaB{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄およびモレキュラーシーブ4Aの存在下、ジクロロエタン中、0°Cでアルケンの長距離異性化反応を行った。反応開始後30分で停止させた場合には、対応するシリルエノールエーテルが収率38%、95% eeで得られ、ほぼ立体保持で反応が進行していることがわかった。また、反応開始後1時間においては、生成物が収率57%、93% eeで得られた。反応の進行とともに、わずかながらラセミ化が進行しているものの、このアルケン長距離異性化反応はほとんど立体保持で進行していることが確認できた。これにより本触媒系におけるアルケン異性化反応は、チェーンウォーキング機構を経て進行していることが強く示唆された。

1,10-フェナントロリン配位子をもつパラジウム触媒のチェーンウォーキング機構についての実験的な検討に関して、異なる種類のアルケンの異性化反応における反応性の違いを調べた。すなわち、本触媒系におけるチェーンウォーキングがアルケンの交換が極めて遅い条件で進行し、かつ末端アルケンと内部アルケンの反応性に十分な違いがあるとすれば、末端アルケン部位と内部アルケン部位を併せもち、かつ環化異性化に利用できないジエンを基質として用いれば、末端アルケン部位のみを選択的に異性化させることができるのではないかと考え検討を行った。そこで、マロン酸ジメチルをリンカー部位に利用し、片側に内部アルケン部位を含む鎖状アルケニル基を、もう一方の側にはメチレン鎖上にトリエチルシロキシ基を含む、末端にビニル基を有する鎖状アルケニル基をもつ基質を合成し、異性化反応の検討を行った。フェナントロリンパラジウム触媒、NaB{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄およびモレキュラーシーブ4Aの存在下、ジクロロエタン中、0°Cでアルケンの異性化反応を行ったところ、内部アルケニル基を異性化させずに保持したまま、末端アルケン部位のみを選択的にシリルエノールエーテルに変換する反応の進行が確

認できた。単離収率は最高で 60%であったが、収率の低下は内部アルケン部位の異性化に起因するのではなく、第二級アルコールのシリル保護体を利用した異性化により三置換のシリルエノールエーテルを形成させる段階の選択性によるものであった。これより、この反応においても末端アルケン部位と内部アルケン部位の顕著な反応性の違いが確認ができただけでなく、本反応がアルケン交換を伴わないチェーンウォーキング機構を経て進行していることが強く示唆された。

また、1,10-フェナントロリンパラジウム触媒のチェーンウォーキングによる n-プロピル錯体から i-プロピル錯体への異性化反応についての理論化学計算を Gaussian09 (B3LYP/6+31G*, lanl2dz)を用いて行った。この異性化においては、アルキル錯体から β ヒドリド脱離を経てヒドリドアルケン錯体が生成し、続いてアルケンが回転することでアルケンの配位の向きの異なるヒドリドアルケン錯体となり、続いて移動挿入が起こることでもう一方のアルキル錯体を与える。計算の結果、本異性化過程においてエネルギー障壁の最も高い素過程は β -ヒドリド脱離や移動挿入ではなくアルケンの回転であることや、アルケンヒドリド錯体としてはそのアルケンの回転により四種類の間体が生成しうることが示唆された。また、チェーンウォーキングが効率的に進行するためには、途中の段階における副反応が遅いことが重要であり、特にヒドリドアルケン錯体がもう一分子のアルケンと反応することによるアルケン交換反応が抑制されている必要がある。そこで、アルケン交換過程とチェーンウォーキング過程の比較を行った。分散力を考慮しない計算においては、アルケン交換反応において経由すると考えられる五配位のジアルケン錯体のエネルギー準位はアルケンの回転障壁よりも 7 kcal/mol 以上高いものとなった。しかし、分散力(GD3)を考慮した計算においては、エネルギー差がより小さくなることを示唆する結果を得た。

一方、我々はチェーンウォーキングを経るアリールボロン酸とアルケン類の反応の開発を行っているが、アリール基の導入位置の制御が課題となっており、これには途中の過程であるアリールパラジウム種とアルケンの反応の位置選択性を制御することが重要であった。そこで、我々はこの位置選択性を最も良く再現する計算方法を各種検討することにより、DFT 計算に用いる最適な汎関数を調べた。そして、この方法を用いることにより、チェーンウォーキング過程に関する様々な計算を再び行った。アルケン交換過程に関しては、遷移状態付近のエネルギー変化が少なく、通常の方法によって収束させることが困難であった。そのため、遷移状態の探索について AFIR 法を用いて検討したところ、最終的にアルケン交換過程の遷移状態を見つけることに成功した。また、チェーンウォーキング過程は β -ヒドリド脱離(逆反応はアルケン挿入)および配位アルケンの回転過程から成る。様々なアルキル基をもつ 1,10-フェナントロリンパラジウム錯体に関してこれらの計算を行ったところ、後者の過程に関してアルケン上の置換基と配位子の 2 位および 9 位にある水素の立体的相互作用から生じるエネルギー障壁がチェーンウォーキング過程においては重要であることが示された。また、アルキル鎖末端以外の位置でのチェーンウォーキングに関しては、今までに通常考えられていない選択性をもって進行していることが示唆された。さらに、アルキル鎖上の置換基の位置の各種パターンについても検討したところ、アルケン交換の起こりやすさの違いは見られるものの、概ねアルケン交換はチェーンウォーキングよりも不利であることが示唆された。

続いて、アルケン交換過程についても詳細な計算を行った。まず、種々の置換パターンをもつアルケンが配位したヒドリドアルケン錯体が、末端アルケンとの会合的置換反応を起こす場合の機構について検討した。シスアルケン錯体の場合には末端アルケンが配位して五配位中間体を生成する過程、トランスアルケンの場合には五配位中間体からトランスアルケンが解離していく過程がそれぞれ高いエネルギー障壁を与えていたが、シスアルケンのほうがややアルケン交換を起こしにくいことが示唆された。また、三置換アルケンの場合にも、シスアルケンと同様に配位段階の障壁が比較的高くなった。さらに、末端アルケンの配位したヒドリドアルケン錯体に対して、各種アルケンを作用させた場合についても比較したところ、末端アルケンよりもシスアルケンや 1,2-二置換アルケンのほうが置換しやすいことが示唆された一方、トランスアルケンや三置換アルケンは比較的交流しにくい結果となった。いずれのアルケンの場合にも、チェーンウォーキング機構、すなわちアルケンの回転、挿入、 β -ヒドリド脱離等の過程と比べて、アルケン交換過程のエネルギー障壁は高いことが示唆されており、本触媒系ではチェーンウォーキングが、途中段階でのアルケン交換を含まない非解離型機構で進行しやすい結果となった。

最後に、計算結果を検証するための実験的な検討を行った。特に、重水素原子を複数導入したアルケン基質を用いたチェーンウォーキングを経る触媒反応の検討を行った。まず、シロキシ基を持つ重水素置換アルケンの異性化反応について検討したところ、重水素が炭素鎖上を移動する現象自体は観測できた一方、その相対立体配置を決定することは困難であった。また、重水素原子を二つ導入したアセトキシ基を遠隔位にもつアルケンを合成し、アリールボロン酸を用いたチェーンウォーキングを経る遠隔位置置換反応を検討した。その結果、重水素原子の移動が起こることが確認され、またその後の分子変換により、¹H NMR スペクトル上で各水素原子を別のシグナルとして観測可能であることが分かった。しかし、非常に複雑な重水素原子の移動が起こっていることが分かり、相対立体配置を決定することは困難であった。そこで、基質上の重水素原子数を増やして同様の実験を試みたところ、残った水素原子間の結合定数が見やすくなったことで相対立体配置を確認することができた。さらに、その結果から、チェーンウォーキング機構が通常考えられていたのとは異なる選択性をもって起こりやすいことが示唆された。これは、前

年度までに得られていた理論化学計算によって示唆された結果に合致するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 143
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of Dienes with Diborons via Chain Walking	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19275 ~ 19281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c09705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Muto Kazuma, Kumagai Takaaki, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 60
2. 論文標題 Remote Arylative Substitution of Alkenes Possessing an Acetoxy Group via Acetoxy Elimination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 24500 ~ 24504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202111396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kochi Takuya, Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Nondissociative chain walking as a strategy in catalytic organic synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 150938 ~ 150938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.07.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki Yuya, Kumagai Takaaki, Kanno Shota, Kakiuchi Fumitoshi, Kochi Takuya	4. 巻 83
2. 論文標題 Selective Long-Distance Isomerization of Terminal Alkenes via Nondissociative Chain Walking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9322 ~ 9333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kochi Takuya, Ichinose Kazuya, Shigekane Masayuki, Hamasaki Taro, Kakiuchi Fumitoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Metal-Catalyzed Sequential Formation of Distant Bonds in Organic Molecules: Palladium-Catalyzed Hydrosilylation/Cyclization of 1,n-Dienes by Chain Walking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5261 ~ 5265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201814558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 武藤 一馬、畑中 美穂、垣内 史敏、河内 卓彌
2. 発表標題 1,10-フェナントロリンパラジウム触媒のチェーンウォーキング過程の機構に関する理論化学的解析
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅野翔太、山崎裕也、熊谷貴明、垣内史敏、河内卓彌
2. 発表標題 チェーンウォーキングを経る末端アルケン選択的な長距離異性化反応
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅野翔太、山崎裕也、熊谷貴明、垣内史敏、河内卓彌
2. 発表標題 チェーンウォーキングを経るアルケンの選択的長距離異性化によるシリルエノールエーテルの合成
3. 学会等名 第8回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kochi, T.
2. 発表標題 Chain Walking as a Strategy for Catalytic Organic Synthesis
3. 学会等名 The 2nd International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kochi, T.; Hamasaki, T.; Ichinose, K.; Kakiuchi, F.
2. 発表標題 Chain Walking as a Novel Strategy for Syntheses of Cyclic Organic Molecules from Various 1,n-Dienes
3. 学会等名 The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河内卓彌
2. 発表標題 革新的な物質活性化法を駆使した新しい触媒的分子変換法の開発
3. 学会等名 第33回有機合成化学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016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
研究協力者	畑中 美穂 (Hatanaka Miho) (80616011)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授 (32612)	

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
---------	---------