

計算化学手法を用いた遷移金属触媒によるヒドロ官能基化反応機構の解明

Pd 触媒による 1,3-ジエンの C-N/C-O 結合形成を伴うモルホリン誘導体の合成

形山 暢紀 大洞 康嗣

関西大学大学院 理工学研究科 総合理工学専攻

1 緒言

モルホリン誘導体は、医薬品や生物活性化合物に広く見いだされる重要な含窒素複素環化合物である。これまで、遷移金属触媒を用いた C-N および C-O 結合形成を伴う種々の環化反応が報告されているが、多くの場合、あらかじめ官能基化した基質を必要とし、環構造の構築までに複数の工程を要する。一方、1,3-ジエンの分子間二官能基化は、複数の結合を一挙に形成できることから、有用な手法である。^{1,2}そこで我々は、パラジウム触媒を用いた 1,3-ジエンとアミノアルコールとの反応により、C-N および C-O 結合を逐次的に形成し、モルホリン誘導体を一段階で合成する反応を開発した (図 1)。³本研究では、DFT 計算により中間体および遷移状態を解析し、反応の化学選択性ならびに 1,4-ベンゾキノン (1,4-BQ) の役割を含む反応機構を解明することを目的とした。

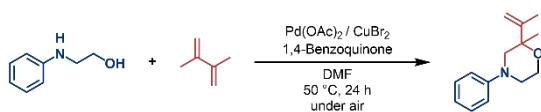


図 1. 本研究概要

2 計算手法

本反応における化学選択性の起源および触媒サイクルを明らかにするため、DFT 計算を行った。汎関数として ω B97XD を使用した。基底関数には、Pd 原子に対して SDD、その他の原子に対して 6-31G(d)を適用した。また、実際の反応条件を考慮し、CPCM 法を用いて *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) の溶媒効果を取り入れた。反応中間体および遷移状態の構造を最適化し、ジエン挿入におけるアミノパラデーションとオキシパラデーション

の競合、ならびに DMF および 1,4-BQ が配位した場合の還元的脱離経路を比較した (図内の値はギブズ自由エネルギー)。

3 結果・考察

はじめに、アミノアルコールが二座配位した五員環型 Pd(II)錯体を基準として、ジエン挿入に関する遷移状態を比較した。cis-オキシパラデーションは +32.1 kcal mol⁻¹、cis-アミノパラデーションでは +27.2 kcal mol⁻¹ となり、C-N 結合形成の経路が有利であることが示された (図 2)。

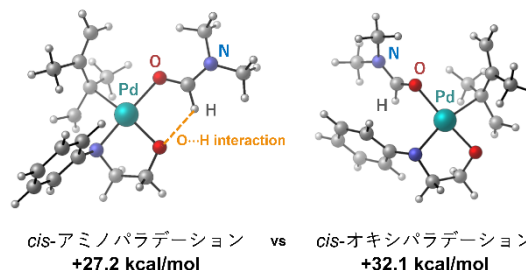


図 2. パラデーションステップの比較

両遷移状態の最適化構造を比較した結果、アミノパラデーションでは、配位した DMF の水素原子と基質の酸素原子との間に 2.05 Å の O-H 相互作用が確認された。これに対し、オキシパラデーションでは同様の相互作用は認められなかった。したがって、DMF と基質との相互作用によってアミノパラデーションの遷移状態が安定化され、選択的な C-N 結合形成が進行すると考えられる。次に、配位子が後続の還元的脱離に及ぼす影響を検討した (図 3)。DMF が配位した経路では、アミノパラデーションの活性化障壁は 18.0 kcal mol⁻¹であったのに対し、還元的脱離には 35.5 kcal mol⁻¹を要した。一方、配位子を 1,4-BQ にすると、

還元的脱離の活性化障壁は 11.5 kcal mol⁻¹ まで大幅に低下した。これらの結果から、還元的脱離を促進する配位子として作用することが示された。

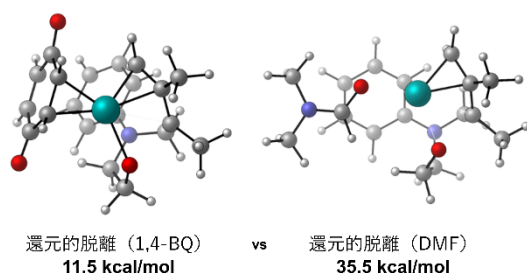


図 3. 配位子による還元的脱離の比較

以上の結果から、想定反応機構を図 4 に示す。初めに、五員環型 Pd(II) 錯体が形成された後、DMF とジエンとの配位子交換および *cis*-アミノパラデーションを経て C-N 結合が形成されると考えられる。続いて、より安定な π -アリルパラジウム中間体へと変換されるとともに、DMF から 1,4-BQ への配位子交換が進行する。その後、1,4-BQ の配位によって促進された還元的脱離により C-O 結合が形成され、モルホリン誘導体が生成する。生じた低原子価 Pd 種は、1,4-BQ、CuBr₂ および分子状酸素によって再酸化され、触媒サイクルが完結すると考えられる。

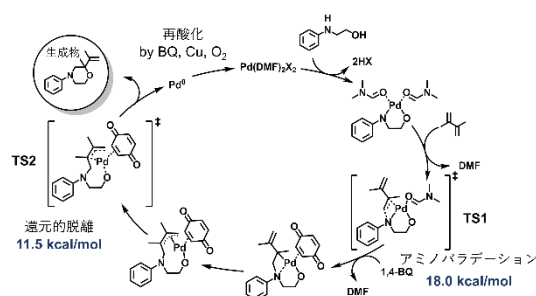


図 4. 想定反応機構

4 まとめ

本研究では、パラジウム触媒による 1,3-ジエンと *N*-アリールアミノアルコールとの二官能基化反応について、DFT 計算を用いて反応機構を検討した。その結果、DMF と基質との O-H 相互作用によって *cis*-アミノパラデーションが優先し、逐次的な C-N 結合および C-O 結合形成が進行することが示された。さらに、1,4-BQ はパラジウムに配位して還元的脱離の活性化障壁を低下させる役割を有することが明らかとなった。以上の計算結

果により、本反応で観測される化学選択性の起源と添加剤の役割を説明することができた。本知見は、パラジウム触媒によるジエンの選択的二官能基化反応および複素環合成反応の設計に有用な指針を与えるものと考えられる。

5 謝辞

本研究の一部は、スーパーコンピュータ共同研究制度 (若手・女性研究者奨励枠) の支援を受け、京都大学学術情報メディアセンターのスーパーコンピュータを利用して実施した。また、本研究の遂行にあたり、共同研究者として多大なるご指導とご協力を賜った京都大学の藤原哲晶教授に深く感謝申し上げる。本制度には、本研究に限らず継続的なご支援を賜り、これまでに複数の研究成果を得ることができた。³⁴ここに、これまでのご支援に対して改めて深く感謝申し上げるとともに、関係各位に心より御礼申し上げます。

6 参考文献

- (1) Katayama, N.; Obora, Y. Developments in the Synthesis of Allylsilanes by Transition Metal-Catalyzed Silylation of 1,3-Dienes with Disilanes. *Chem. Lett.* **2024**, 53, upae134.
- (2) Tabaru, K.; Katayama, N.; Suzuki, T.; Chen, D.; Toyao, T.; Shimizu, K.-I.; Sogawa, H.; Watanabe, T.; Sanda, F.; Obora, Y. Dynamics of Cooperative Palladium/Copper Catalysis for Aerobic Oxidative Difunctionalization of 1,3-Dienes with Aniline and Disilane. *ACS Catal.* **2025**, 15, 10227–10238.
- (3) Yamaguchi, A.; Katayama, N.; Tabaru, K.; Fujihara, T.; Obora, Y. Synthesis of Morpholine Derivatives from 1,3-Dienes and *N*-Arylaminoalcohols by Palladium-Catalyzed Sequential C-N and C-O Bond Formation. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, 24, 592–596.
- (4) Katayama, N.; Tanioka, Y.; Shinohara, Y.; Suzuki, S.; Nakamura, S.; Maeda, S.; Obora, Y. Cleavage of Si–O–Si Bonds with Alcohols Catalyzed by *p*-Toluenesulfonic Acid: Synthesis of Monoalkoxysilanes and Computational Mechanistic Study. *Chem. Lett.* **2026**, upag125. <https://doi.org/10.1093/chemle/upag125>