



2024年4月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学

化学結合の常識が変わる可能性！

形成や切断よりも「回転」プロセスが実は難しい有機反応

—計算シミュレーションと実験を組み合わせた反応の根本的理解の深化—

慶應義塾大学理工学部化学科の河内卓彌准教授、畑中美穂准教授らは、有機反応における最難関過程が、これまで最難関と考えられていた結合の組み換えが起こる過程ではなく、従来は容易と考えられていた回転の過程になりうることを発見しました。

有機化合物は、日常生活において広く重要な役割を果たしており、多様な有機反応を駆使して結合形成と切断を繰り返すことで合成され、結合形成や結合切断は、新しい分子を作るための鍵となるプロセスです。各有機反応は多くの段階を経て進行しており、その段階には結合の形成や切断を伴うものもあれば、結合が回転するのみというものも存在します。また、有機反応では一般に結合形成・切断過程が最も重要と考えられています。しかしながら、本研究では、DFT 計算^{*1}という計算シミュレーションと実験を通じた検証により、結合の形成や切断が起こる有機反応における最難関過程が、結合形成・切断を伴わない過程となりうることを示すことに成功しました。今回検証を行った反応では、結合形成と切断が繰り返し起こる一方、その進行を最も困難としている過程が、従来は容易と考えられていた結合回転であることが DFT 計算により示されました。また、その回転の困難さのために、定説とは異なるメカニズムを経て反応が進行することも示唆され、実験的にもこれを支持する結果が得られました。本研究は、計算シミュレーションと実験を組み合わせた検証が、従来困難であった領域における有機化学の根本的理解の深化につながることを示すものであり、有機化学のさらなる発展につながることを期待されます。

本研究の成果は、2024年3月25日（現地時間）に、『*The Journal of Organic Chemistry*』（アメリカ化学会発行）のオンライン版で公開されました。また、同誌の表紙 (Supplementary Cover) に採択されました。

1. 本研究のポイント

- ・結合形成・切断を含む有機反応プロセスにおける最も困難な過程が、その結合の形成や切断に直接関係のない結合の「回転」過程になりうることを示されました。
- ・その回転の困難さのために、定説とは異なるメカニズムを経て反応が進行することが計算シミュレーションにより示唆され、これを実験的にも支持する結果が得られました。
- ・本成果は、計算シミュレーションと実験を組み合わせた検証が、実験科学のみでは困難である領域における有機化学の根本的理解を深めるために重要であることを示すものです。

2. 研究背景

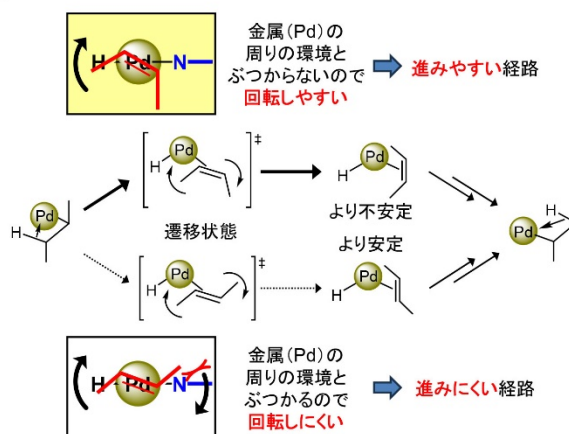
有機反応についての学習や研究を行う際に、その反応がどのようにして起こるのか、すなわち「反応機構」を書くことが大変重要です。また有機反応は通常、多数の「段階」を経て進行すると考えら

られています。反応機構を描写する際には、多くの場合、結合が形成される、もしくは切断される段階のみが書かれており、それ以外のプロセスは一般的にあまり重要とは捉えられてきませんでした。一方、反応機構は本質的に実際に確かめることが難しいものであり、特に各段階において最もエネルギーが高くなる、つまり最も困難なプロセスに対応する「遷移状態」を直接確認することは原理的に極めて困難であると考えられています。しかし、遷移状態は反応がどのような経路で進むかに大きく影響するものであり、有機化学においては遷移状態の構造を推定することで、どのような反応経路を進みやすいか（選択性）を議論してきました。特に結合形成・切断反応に関しては、その遷移状態は一般的にその結合形成・切断プロセスの途中であると推定し、さまざまな考察がなされてきました（図 a）。また、最近ではDFT 計算などの量子化学計算を用いた計算シミュレーションによる反応機構の推定に関する技術的な進歩も目覚ましく、反応における各段階の遷移状態の構造の推定も詳細に行われるようになってきました。

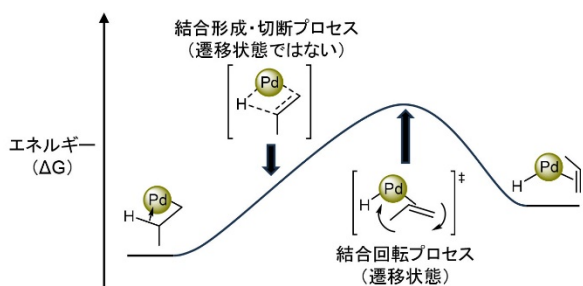
(a) 一般的な結合切断段階における遷移状態



(c) 結合回転の起こりやすさが反応経路を決める結合形成・切断反応(本研究)



(b) 結合ができる・切れる段階において、結合回転が最も困難となる反応(本研究)



3. 研究内容・成果

本研究では、結合の形成や切断を伴う有機反応における最も困難な過程が、結合の回転という形成・切断とは関係のない過程になりうることを示されました。まず、結合形成・切断を含む段階における遷移状態が、結合の回転段階となりえることがわかりました。今回、検証を行った反応では、チェーンウォーキング機構という結合形成と切断が繰り返し起こるプロセスが含まれていますが、その詳細なDFT 計算を行ったところ、結合形成・切断の段階における遷移状態が結合の回転運動に相当する場合がありますことが推定されました（図 b）。また、この回転のしやすさが結合形成の選択性に大きな影響を与えることが示唆されました。このチェーンウォーキング機構においてはアルケンを含む中間体が生成すると想定されていますが、一般的には比較的安定であるトランス型のアルケンを経由すると考えられていました。しかし、本研究におけるDFT 計算の結果、より不安定であるシス型のアルケンを経由する反応経路のほうを進みやすいことが推定されました（図 c）。さらに、チェーンウォーキング過程を経る「遠隔位置換反応^{※2}」を、重水素を導入した化合物を用いて行うことにより、この定説とは異なる選択性を実験的にも支持する結果が得られました。

4. 今後の展開

本研究は、有機反応における結合形成・切断を伴うプロセスで、結合の回転のほうが起こりにくく、より重要な過程となりえることを示すものであり、これは有機化学分野において長らく考えられてきた常識とは異なるものです。また、反応の選択性を考える際にも、この回転過程の起こりや

すさを考慮する必要性が計算シミュレーションに示され、実験的にも実証されました。本研究においては、計算シミュレーションと実験を組み合わせた検証が必要でした。そのため、本研究は計算と実験を組み合わせた検証が、従来考慮することが困難であった領域における有機化学の根本的理解の深化につながることを示すものであり、有機化学の更なる発展につながることを期待されます。

<参考文献>

河内らが以前に報告した、チェーンウォーキング過程を経る遠隔位置換反応に関する論文：
Muto, K.; Kumagai, T.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24500–24504.

<原論文情報>

“Conformational Isomerization as a Process to Determine Selectivity over Reaction Pathways: Effect of Alkene Rotation in Chain Walking via Cis Alkene Intermediates”

Kazuma Muto, Miho Hatanaka*, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi*

The Journal of Organic Chemistry, doi: 10.1021/acs.joc.3c02960

<用語説明>

※1 DFT 計算

分子のさまざまな構造におけるエネルギー（安定性）を求めることができる計算。計算したエネルギー値から、反応の速度などが分かる。

※2 遠隔位置換反応

有機基質上への求核剤の付加と脱離基の解離が離れた位置で起こるタイプの有機反応。反応活性点を有機分子上の離れた位置に選択的に移動させられる「チェーンウォーキング」という機構を活用することにより実現している。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 化学科 准教授 河内 卓彌（こうち たくや）

TEL : 045-566-1758 E-mail : kochi@chem.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室（望月）

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>