



Title	Theoretical Study on the Mechanism of Complex Organic Synthetic Reaction Involving Unexpected Intermediates [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	植松, 遼平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11912号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59037
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryohei_Uematsu_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士 (理学)

氏名 植 松 遼 平

学 位 論 文 題 名

Theoretical Study on the Mechanism of Complex Organic Synthetic Reaction Involving Unexpected Intermediates
(未知の中間体を含む複雑有機合成反応機構の理論的解明)

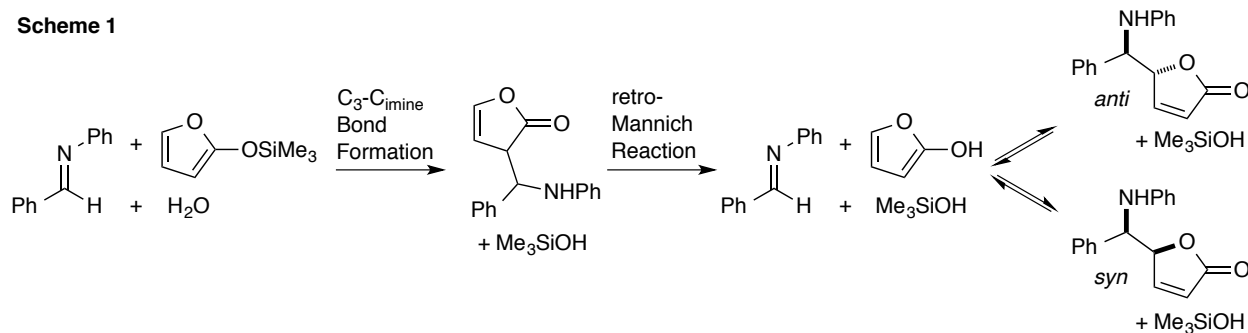
本論文は、最先端の反応経路自動探索法を駆使して、複雑な有機合成反応機構を系統的に精査した結果について記述し、全体の導入と三つの章から構成される本論および総括からなる。

近年、有機化学の分野においても量子化学計算の重要性が増して来ている。化学反応を計算化学で扱うということは、反応原系と生成系を繋ぐ反応経路上に存在する平衡構造と遷移状態構造を見出した上で、それらの相対エネルギーや構造に関して議論することである。第一章の前半では、量子計算化学により反応機構が明らかになった有機合成反応例について記述するとともに、計算化学による従来の反応機構解析方法とその問題点について記述する。

申請者の所属研究室では、反応経路自動探索法が開発されている。第一章の後半では、非調和下方歪み追跡 (Anharmonic Downward Distortion Following, ADDF) 法と人工力誘起反応 (Artificial Force Induced Reaction, AFIR) 法の概要について記述する。申請者は、これらの反応経路自動探索法を有機化学の知見に基づき、反応機構が未知の有機合成反応に適用した。本論では、三つの反応機構解析結果について記述する。

第二章では、水分子が活性化する *vinylous Mannich* 型反応について記述する。アルデヒドとアミンの脱水縮合で生じたイミンに 2-シロキシフランを混合すると、 γ -ブテノライド誘導体が約 1 : 1 のジアステレオ混合物として得られる。申請者は、実験グループが推定した活性中間体以外の重要中間体を明らかにした。

Scheme 1

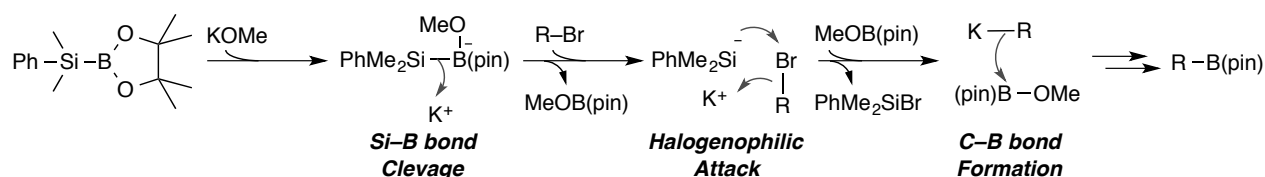


すなわち、反応原系と生成系を繋ぐ協奏的機構よりも低い活性化エネルギーで生成物の位置異性体を与え、この過程が本反応の律速段階であることを見出した。次に、位置異性体は律速段階よりも低い活性化エネルギーでシ

ラノールを介した **retro-Mannich** 反応を起こして、直ちに対応するイミンと 2-フラノールに分解する。これら三体は、同様の水素結合複合体から、速度論的に最も有利な生成物(*syn* 体)を生じる。このとき、生成物が **retro-Mannich** 反応により、イミンと 2-フラノールに再び分解する活性化エネルギーですら、律速段階のそれよりも小さい。このため、反応初期の段階では *syn* 体の濃度が増加するが、経時変化とともに二番目に小さな活性化障壁を越えて *anti* 体の濃度が増加する。すなわち、本反応の支配因子は速度論的安定性ではなく熱力学的安定性であることが示唆された。実際に、生成物に関するコンフォメーション解析で得られた 11 個の *anti* 体回転異性体と 22 個の *syn* 体異性体の相対自由エネルギーのボルツマン分布からジアステレオ選択性を算出すると、*anti* / *syn* = 52.6 : 47.4 となり実験値をよく再現ことを見出した。

第三章では、シリルボラン/アルコキシ塩基系による有機ハロゲン化物の形式的ホウ素置換反応について記述する。申請者はこの特異な反応性が、系中に単寿命で生じる有機カリウム種によるものであることを明らかにした。

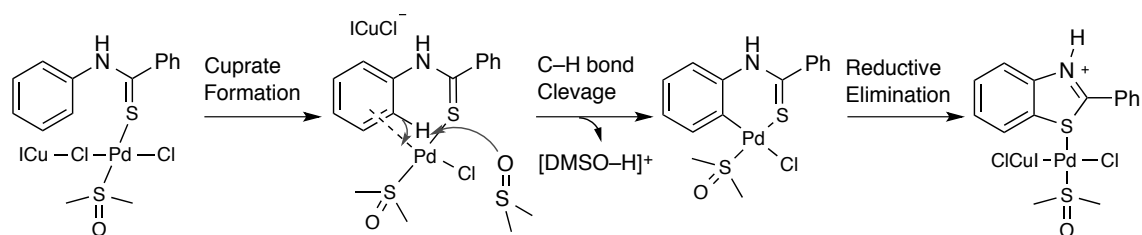
Scheme 2



すなわち、シリルボランとカリウムメトキシドとの反応でシリルボレート中間体が生じた後に、Si-B 結合が不均等開裂してホウ酸エステルとシリルカリウム中間体が発生する。その後、生じたシリルカリウムは、基質に求ハロゲン攻撃を起こして、系中にアルキルカリウム中間体が生じる。この中間体がホウ酸エステルに求核攻撃することで C-B 結合が形成されることを見出した。副生成物として得られるケイ素置換体はアルキルカリウム中間体とシリルブロマイドの求核置換反応で生じる。これらのホウ素化/ケイ素化に預かる遷移状態の自由エネルギー差から各々の分岐比を算出すると PhBr の場合に B/Si = 92 : 8、PhCH₂CH₂Br の場合に B/Si = 97 : 3 となり、ホウ素化反応がより有利であることを明らかにした。

第四章では、Pd(II)触媒を用いるチオベンズアニリドの C-H 官能基化/分子内 C-S 結合形成反応について記述する。本反応は、触媒量の PdCl₂ と CuI の存在下、チオベンズアニリドに Bu₄NBr を DMSO/NMP 共溶媒下で作用させると、ベンゾチアゾールが高収率で得られる。申請者は、基質と *trans*-PdCl₂(DMSO)₂ との置換反応で生じる中間体において、溶媒分子である DMSO が C-H 結合を活性化すること、および、Bu₄NBr が基質の N-H 結合に配位することで C-S 結合が自発的に形成されることを見出した。

Scheme 3



すなわち、CuI がクプラート[CuCl]⁻の生成を駆動力に Pd-Cl 結合を開裂して、反応するフェニル基が配位した Pd(I) 中間体を生じる。次に、DMSO の酸素原子によって C-H 結合が開裂し、C-Pd 結合が協奏的に生成する。その後、還元的脱離により C-S 結合が形成することを見出した。生成物のプロトン化体を含む複合体と Bu₄NBr とのコンフォメーション解析から、臭化物イオンは N-H 結合を介するクーロン相互作用により、生成系を大きく安定化するため、反応の加速に大きく寄与していることを見出した。

最後に、本論文における有機化学の知見に基づく AFIR 法の効率的適用方法と、その解析結果について第五章にまとめた。