HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Theoretical Study on the Mechanism of Complex Organic Synthetic Reacton 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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　植松 遼平

審査担当者

主査	教授	谷野 圭持
副査	教授	武次 徹也
副査	教授	伊藤 肇
副査	教授	長谷川 淳也
副査	准教授	前田 理

学 位 論 文 題 名

Theoretical Study on the Mechanism of Complex Organic Synthetic Reacton 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）

本学位論文は、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をまとめたものであり、１章に general introduction、２～４章に有機合成反応への適用、５章に general conculsion を配置した構成となっている。近年、有機化学の分野においても量子化学計算で反応機構が議論されるようになっているが、これらは基本的に、実験家が提案した反応機構に沿った反応経路の計算を行い、エネルギーダイアグラムから反応機構の妥当性を吟味するもので、計算者の恣意性が入る決め打ちの計算と言える。第１章では有機反応の計算化学研究の現状を述べ、問題点を指摘した後、本論文で用いる反応経路自動探索法の詳細な説明を与えている。本手法は、分子の安定構造から出発して遷移状態構造を自動的に見つけ出し、そこから別の安定構造を芋づる式に求めていく非調和下方歪み法と、複数の分子を人工力で押し付けることで合成型の反応の遷移状態を見つけ出す人工力誘起反応法があり、これらを組み合わせることで、計算者の恣意性が入らない反応経路探索が可能となる。しかし、未知の中間体を含む複雑な有機合成反応の場合には、反応に関与する分子や実験条件など有機化学に関する知見が不可欠であり、量子化学計算の最先端の手法である反応経路自動探索法を効果的に利用することで、初めて反応機構を暴きだすことができる。

第２章では、反応経路自動探索法を水分子が活性化する vinylogous Mannich 型反応へと適用している。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ことが実験研究で報告されているが、本計算により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ている。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る経路を特定し、この過程が本反応の律速段階であることを見出し、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を導き、ジアステレオ選択性についても実験値をよく再現ことを見出している。

第３章は、北大の伊藤肇教授らが発見したシリルボラン/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への適用で、その特異な反応性が、系中に短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ている。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が、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。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が、これらのホウ素化/ケイ素化に関係する遷移状態の自由エネルギー差から分岐比を算出し、ホウ素化反応がより有利であることを明らかにしている。

第４章は、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 結合形成反応への適用である。本反応では、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。本計算では、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ている。

第 5 章の general conclusion では、反応経路自動探索法を様々な複雑有機合成反応へと適用することにより、実験家の想像を超えた重要な知見が例外なく得られたことを総括し、将来展望を述べている。

これを要するに、著者は、有機合成実験研究に実際に携わったことにより培われた有機化学の深い知識と、量子化学計算の最先端の手法である反応経路自動探索法を駆使することによって、これまで決め打ち的であった有機計算化学研究を超えた反応機構を暴きだすことに成功しており、有機合成化学に対する計算化学研究の役割を一段引き上げるのに貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。