HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Quantum Chemical Calculation-Aided Design of Carboxylation Reactions and Their Experimental Demonstration [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	神名, 航
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16363号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94944
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KANNA_Wataru_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　神名　航

学 位 論 文 題 名

Quantum Chemical Calculation-Aided Design of Carboxylation Reactions and Their Experimental Demonstration
（量子化学計算を活用したカルボキシル化反応の設計と実験的実証）

近年の計算機の大幅な発展と計算手法の進歩により、多くの化学反応が量子化学計算によりシミュレーションできるようになってきた。

一方、温室効果ガスとして知られる二酸化炭素（CO_2） は年々排出量の規制が強化されている化合物であるが、有機合成化学の視点からは安価で毒性の低い有用な一炭素源とみなせる。ゆえに、CO_2 から付加価値の高い有機化合物を創出する反応はカーボンニュートラル戦略を推進するうえで重要視されており、CO_2 の効率的な利用法が盛んに研究開発されている。これらのことから、CO_2 を原料としてアミノ酸を合成する反応は、合成化学と環境問題の双方の視点から有用であるといえる。

本学位論文では CO_2 を用いたカルボキシル化反応に注目し、量子化学計算を活用してその開発に取り組んだ。CO_2 は化学的に安定な直線構造を有しており、これを崩してカルボン酸誘導体を合成するには、必然的にもう一方の基質を活性化する必要がある。そこで、本研究では量子化学計算を反応の予測に活用し、効率的かつ理論的な反応開発に取り組んだ。

本学位論文は全 4 章からなる。第 1 章では序論として上述のような本研究の背景を記した。第 2 章および第 3 章では量子化学計算を活用した実際の反応開発について、計算による反応の予測から実験的な反応の達成までを記述し、第 4 章で本研究を総括した。

第 2 章では、$C(sp^3)$–H 結合の活性化により誘導されるパラダサイクル (II) のカルボキシル化反応を開発した。本研究ではパラダサイクル (II) の一電子還元による活性化を想定し研究を開始した。しかしながら、一般に 1 価のパラジウム単核錯体は不安定であり、実験的にその構造や反応性を確認することは非常に困難である。そこで、まずは量子化学計算による Pd(I) 錯体の自動探索を行い、反応系中で生成しうる中間体を列挙した。この探索は計算コストの削減のため半経験的手法である GFN-xTB 法により行った。探索により得られた 1000 個以上の中間体候補を結合パターンに基づき 25 種類のグループに分類し、各グループの再安定構造を DFT 計算により再最適化した。こうして得られた中間体候補である Pd(I) 錯体について、人工力誘起反応（AFIR）法により CO_2 との反応経路を探索したところ、目的のカルボキシル化は 25 kcal/mol 程度であることがわかり、これらの計算結果から目的の反応が還元条件下で進行しうることが予測された。計算結果に基づき CO_2 雰囲気下、熱的、光化学的、および電気化学的な一電子還元条件で反応を実施したところ、その全てにおいて予想したカルボキシル化が進行することがわかった。反応条件を最適化したところ、二座配位子である dppe を用いた際に収率が 90% に向上した。さらに、量子化学計算による解析と電気化学的な測定を行い、dppe がキレート効果によりカチオン性 Pd(II) 錯体を形成することによる還元の促進が収率向上の要因であると特定した。

第 3 章では、オレフィンの触媒的アミノカルボキシル化反応の開発について述べた。β-アミノ酸は医薬品などの生物活性物質に数多くみられる骨格である。一方で、前述の通り CO_2 は有機合成化学の視点では理想的な一炭素資源とみなせる。ゆえに、CO_2 を付加価値の高い化合物へ変換する反応の開発は有機化学における重要な課題の 1 つである。本研究では、CO_2 を利用した β-アミノ酸の新規合成法としてアミノカルボキシル化反応の開発に取り組んだ。目的とするアミノカルボキシル化反応では、中間体として生成するベンジル位のラジカルが還元されて CO_2 に求核付加することが予想された。そこで還元反応の遷移状態にあたる、ポテンシャル曲面間の交差点を探索したところ、最もエネルギーの低い交差点は協奏的に一電子還元と中間体の C–N 結合切断が起こるものであり、目的とする

カルボキシル化に対応するものではなかった。そこで新たな計算法を導入し、人工力項を付加したポテンシャル曲線上を考慮し交差点を探索した。この計算法により極小点からわずかにエネルギーの高い交差点が探索可能となり、結果として目的のカルボキシル化に対応する交差が得られた。これらの計算により、フォトレドックス触媒存在下で目的のアミノカルボキシル化の進行が予測された。また、反応条件下では脱炭酸が進行しうることも示唆され、生成物のジアステレオ選択制については *anti* 体が生成されやすくかつ分解しやすいことが予測された。これらに基づき反応を実施したところ、予測どおり反応が進行することが確認された。15 分の反応時間では *anti* 体のアミノ酸が選択的に得られ、反応時間を 30 分に延長すると *syn* 体のアミノ酸が選択的に得られた。

第 4 章では、これまでの全ての章について総括した。本研究で達成した内容と、量子化学計算の反応開発分野における課題について述べた。