



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_review.pdf, 審査の要旨



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 神名 航

	主査	教授	武次 徹也
審査担当者	副査	教授	前田 理
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	教授	美多 剛

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)

二酸化炭素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において重要です。そこで、二酸化炭素の効率的な利用法が盛んに研究されています。本研究では、二酸化炭素を用いたカルボキシル化反応に注目し、その開発に取り組みました。その際、近年大きく発展した量子化学計算に基づく反応経路探索技術を活用しています。特に、不安定な中間体の反応性をあらかじめ量子化学計算によって検証することによって、実験的な試行錯誤を減らす戦略を実践しました。

本学位論文は全4章からなっています。第1章では、二酸化炭素を用いた化学合成と反応開発における量子化学計算の活用に関して、背景を記しています。

第2章では、C-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について記載しています。ここでは、パラダサイクル (II) の一電子還元によって得られる活性種を想定しています。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検証することは容易ではありません。そこで、量子化学計算による Pd(I) 錯体の構造探索を行い、反応系中で生成しうる中間体を列挙しました。まず、半経験的手法である GFN2-xTB 法により初期探索を行い、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、各グループの最安定構造を DFT 計算により再最適化しました。探索によって得られた最有力な Pd(I) 錯体構造と二酸化炭素分子との反応経路を、人工力誘起反応法を用いて探索したところ、目的のカルボキシル化の障壁は 25 kcal/mol であり、還元条件下で進行しうることを明らかにしました。二酸化炭素雰囲気下、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、それら全てにおいて、予想したカルボキシル化が進行しました。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% に向上したため、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で還元が促進し、収率が向上したことを突き止めました。

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を行いました。β-アミノ酸は医薬品などの生物活性物質に多くみられる骨格であり、二酸化炭素を付加価値の高いβ-アミノ酸へと変換する反応は、合成化学的に重要であると言えます。本研究では、二酸化炭素を利用した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みました。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二酸化炭素分子に求核付加することが予想されました。還元反応の遷移状態に相当する PES 間の交差領域内極小点 (MESX) を探索したところ、MESX を通じて協奏的に一電子還元と中間体の C-N 結合切断が起こり、反応基質が再生してしまうことが予測されました。そこで、弱い人工力を付加した PES 間の MESX を探索しました。この計算により得られる MESX は、交差領域内において実際の MESX よりわずかにエネルギー的に高い点に相当します。実際の反応における運動エネルギーを考慮すると、そのような点においても遷移は起こり得るため、それらの点から緩和経路を計算したところ、目的のカルボキシル化に対応する経路を得ることに成功しました。つまり、フォトレドックス触媒存在下において、目的のアミノカルボキシル化の進行を示唆する計算結果を得ました。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性については anti 体が生成されやす

くかつ分解しやすいことも予測されました。これらに基づき実験を実施したところ、予測どおり反応が進行することが確認されました。条件検討により、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ることが見出されました。

第 4 章では、これまでの全ての章について総括するとともに、化学反応開発における量子化学計算の活用に関する課題について議論しています。

これを要するに、著者は量子化学計算を活用した反応開発戦略を実践し、二種類の二酸化炭素を用いたカルボキシル化反応を発見するに至っており、化学分野の発展に貢献するところ大なるものがあります。

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ます。