The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Computational Mechanistic Studies of C—H Bond Functionalization
Author(s)	山崎, 賢
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/88086
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　山崎　賢　）	
論文題名	Computational Mechanistic Studies of C—H Bond Functionalization （密度汎関数法を用いた炭素－水素結合官能基化反応の機構解明）

論文内容の要旨

身の回りの物質は分子が集まって出来ており、主に炭素や水素などの原子から成り立っている。それらの分子は、原子同士が強固な結合を形成することによって、ユニークな性質を作り出すことが出来る。優れた性能を持ったマテリアルの製造や、難病治療のための新薬を開発するためには、分子の性質を深く理解し、様々な新規化合物を合成する有機化学の技術の発展が必須である。天然には安価で豊富に存在する化合物が数多く存在しており、これらを原料として新たな分子を合成することが可能になれば、短工程で環境に負担をかけない合成法の開発が可能になる。天然化合物の中で炭素－水素結合が最も多く存在しており、この結合を別の官能基に変換する「炭素－水素結合活性化」という分野は、近年非常に盛んに研究されている。炭素－水素結合は強固で反応性が低いということが知られているが、配向基と呼ばれる、目印となる官能基を導入することによって、遷移金属触媒を用いて位置選択的に官能基化することが可能である。様々な炭素－水素結合活性化が開発されてきたが、多くの場合で用いる遷移金属や配向基、そして反応剤等を実験的に最適化する必要があり、多大な労力を要する。そこで、詳細な反応機構を計算機で解明することが出来れば、より効率の良い反応や、思いもよらない新反応の開発に繋げることが出来る。今回、私は密度汎関数法を用いて様々な炭素－水素結合官能基化反応の機構を研究し、実験では観測出来ない不安定な中間体の存在や遷移状態の構造などを計算で詳細に解明した。

Chapter 1では、ニッケル触媒を用いた芳香族アミドとアセチレンとの反応において、触媒量の強塩基を用いると単座配向基でも反応が進行するのは、反応の系中でアート錯体が形成することによって、強塩基が再生するため触媒サイクルが回るためであるということを解明した。芳香族アミドの基質に加えて、*N*-ヘテロ環を配向基として用いる場合に関しても同様の結果が得られた。Chapter 2では、ロジウム触媒存在下、ナフチルアミンとアクリル酸メチルが非常に高い位置選択性で環化するという反応において、炭素－水素結合活性化、アルケン挿入、そしてβ-水素脱離の全ての段階が選択的に進行するということを解明した。Chapter 3では、イリジウム触媒を用いた炭素－水素結合のアルキニル化反応において、実験的に導き出していた酸化的付加の機構ではなく、全く予想外である臭素およびシリル基の1,2－移動によって生成するイリジウムビニリデン中間体を経ているということがわかった。Chapter 4では、ビニルシランを用いる炭素－水素結合のアルキル化反応において、ロジウム二核錯体と反応基質から垂直にひずんだメタラサイクルが生成することによって、一般的な直鎖型生成物ではなく分岐型生成物が生成するということがわかった。Chapter 5では、コバルト触媒を用いた炭素－水素結合ヨウ素化反応において、コバルトのユニークな性質によって反応初期段階の炭素－水素結合活性化においては一重項で進行し、その後のヨウ素化の段階では三重項で進行するということを解明した。Chapter 6では、遷移金属を用いない電子求引性ベンズアルデヒドの炭素－水素結合のホウ素化反応において、用いる添加物の立体障害によって反応性を向上させることが出来るということを見出した。これらの発見は、実験的に観測することが困難な不安定な中間体を予測したり、今後の新規反応開発に繋げたりすることを可能にする。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　山崎　賢　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教　授	茶谷　直人
	副 査	教　授	木田　敏之
	副 査	教　授	松崎　典弥
	副 査	教　授	安田　誠
	副 査	教　授	正岡　重行
	副 査	教　授	生越　専介
	副 査	教　授	鳶巣　守
	副 査	教　授	菊地　和也
	副 査	教　授	伊東　忍
	副 査	教　授	芝田　育也
	副 査	教　授	藤塚　守
	副 査	教　授	家　裕隆
	副 査	教　授	森　聖治（茨城大学大学院理工学研究科）

論文審査の結果の要旨

身の回りの物質は分子が集まって出来ており、主に炭素や水素などの原子から成り立っている。それらの分子は、原子同士が強固な結合を形成することによって、ユニークな性質を作り出すことが出来る。優れた性能を持ったマテリアルの製造や、難病治療のための新薬を開発するためには、分子の性質を深く理解し、様々な新規化合物を合成する有機化学の技術の発展が必須である。天然には安価で豊富に存在する化合物が数多く存在しており、これらを原料として新たな分子を合成することが可能になれば、短工程で環境に負担をかけない合成法の開発が可能になる。天然化合物の中で炭素－水素結合が最も多く存在しており、この結合を別の官能基に変換する「炭素－水素結合活性化」という分野は、近年非常に盛んに研究されている。炭素－水素結合は強固で反応性が低いということが知られているが、配向基と呼ばれる、目印となる官能基を導入することによって、遷移金属触媒を用いて位置選択的に官能基化することが可能である。様々な炭素－水素結合活性化が開発されてきたが、多くの場合で用いる遷移金属や配向基、そして反応剤等を実験的に最適化する必要があり、多大な労力を要する。また、触媒反応の鍵となる中間体は不安定なことが多いので、それらを単離して反応機構の研究する場合、困難が伴うことがある。そこで、詳細な反応機構を計算機で解明することが出来れば、より効率の良い反応や、思いもよらない新反応の開発に繋げることが出来る。今回、山崎氏は密度汎関数法（DFT）を用いて様々な炭素－水素結合官能基化反応の機構を研究し、実験では観測出来ない不安定な中間体の存在や遷移状態の構造などを計算で詳細に解明している。

Chapter 1 では、ニッケル触媒を用いた芳香族アミドとアセチレンとの酸化的環化反応において、触媒量の強塩基を用いると単座配向基でも反応が進行するのは、反応の系中でニッケルアート錯体が形成することによって、強塩基が再生するため触媒サイクルが回るためであるということを解明している。芳香族アミドの基質に加えて、*N*-ヘテロ環を配向基として用いる場合に関しても同様の結果が得られている。Chapter 2 では、ロジウム触媒存在下、ナフチルアミンとアクリル酸メチルが非常に高い位置選択性で環化するという反応において、炭素－水素結合活性化、アルケン挿入、そして β-水素脱離の全ての段階が位置選択的に進行するということを DFT 計算により解明している。Chapter 3 では、イリジウム触媒を用いた炭素－水素結合のアルキニル化反応において、実験的に導き出していた酸化的付加の機構で

はなく、全く予想外である臭素およびシリル基の 1,2－移動によって生成するイリジウムビニリデン中間体を経ているということを DFT 計算で解明している。この機構は、今までに例がなく、この分野の発展に寄与することは間違いない。Chapter 4 では、ビニルシランを用いる炭素－水素結合のアルキル化反応において、ロジウム二核錯体と反応基質から垂直にひずんだメタラサイクルが生成することによって、一般的な直鎖型生成物ではなく分岐型生成物が生成するということ解明している。Chapter 5 では、コバルト触媒を用いた炭素－水素結合ヨウ素化反応において、コバルトのユニークな性質によって反応初期段階の炭素－水素結合活性化においては一重項で進行し、その後のヨウ素化の段階では三重項で進行するということを解明している。Chapter 6 では、遷移金属を用いない電子求引性ベンズアルデヒドの炭素－水素結合のホウ素化反応において、用いるアミンや塩基の立体障害によって中間体であるボレニウムイオンの発生効率を向上させることが出来るということを DFT 計算により見い出している。これらの発見は、実験的に観測することが困難な不安定な中間体を予測したり、今後の新規反応開発に繋げたりすることを可能にすると期待できる。

以上のように、本論文は密度汎関数法を用いることにより、炭素－水素結合活性化反応の反応機構の解明を行っている。元々提案されていた反応機構ではない新しい反応機構を提案している。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。