

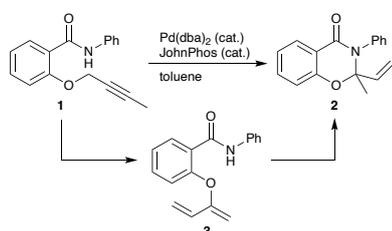
人工力誘起反応法とグラフ理論を用いた 反応機構に関する計算化学的研究

Computational study on reaction mechanisms using the artificial force induced reaction method and the graph theory

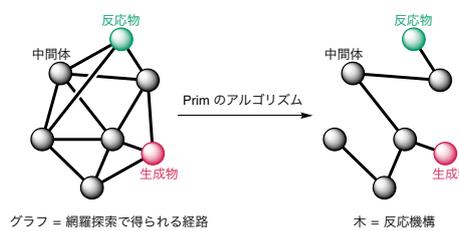
慶大理工
吉村 誠慶

アルキンアミドの環化反応は、生理活性を持つ分子の中核構造モチーフである含窒素複素環式化合物の合成法として期待されている。この分野では、ビニル基を持つ四級炭素を環系に導入することが重要な課題となっている。このような化合物を合成するルートとして、Pd(II) 触媒と酸化剤を用いる Aza-Wacker 反応[1]や、塩基存在下で Pd(0) を触媒に用いたアリル位アミノ化反応(辻-Trost 反応)[2]、同様に塩基存在下で Pd(0) を触媒に用いる Aza-溝呂木-Heck 反応(奈良坂-Heck 反応)[3]などがある。複雑な含窒素複素環式化合物を合成するための基質の汎用性や反応の多様性の観点から、異なる出発物質から同じモチーフを生成する代替手法の開発が望まれている。これに対し、荻原らは、JohnPhos を配位子に持つ Pd(0)触媒を用いることで、アルキンアミド **1** の環化反応により、窒素複素環式化合物 **2** を高収率に得ることを報告している (Scheme 1)[4]。この反応は、上記の反応と異なり、酸化剤の利用や塩基性条件を必要としないという利点がある。本反応の機構を探る手がかりとして、中間体ジエン **3** の存在が実験的に確認されているが、詳細な機構は明らかにされていない。

本研究では、Scheme 1 の反応について、素反応の網羅探索を行うことで、反応機構の詳細を明らかにする。反応経路の網羅探索には、前田らによって提案されている反応経路自動探索の一つである人工力誘起反応法 (AFIR 法)[5] を用いた。AFIR 法は原子間に人工力を加えることで反応物と生成物を結ぶ近似経路を与える方法で、遷移状態の予備知識無しに反応経路を探索することができる。このため、反応機構が不明な場合でもさまざまな反応経路を見つけ出し、多くの手がかりを与えてくれる。最適な反応経路の選択はグラフ理論の最小全域木を解くことで行う。より具体的には、AFIR 法で得られた反応中間体を点、遷移状態を辺としたグラフ構造について、遷移状態のエネルギーを辺の重みとして付加し、Prim のアルゴリズム[6]を用いて反応経路の木を作成する。この木の中でアルキンアミド **1** と含窒素複素環式化合物 **2** を結ぶ経路を決めることで、最も有利な反応経路を抽出した。



Scheme 1. アルキンアミドの環化反応



Scheme 2. 反応経路のグラフと木

- [1] Kotov, Y. *et al. Inorg. Chem.* **46**, 1920 (2007).; Beccalli, E. M. *et al. Chem. Rev.* **107**, 5318 (2007).
[2] Johannsen, M. *et al. Chem. Rev.* **98**, 1689 (1998).; Trost, B. M. *et al. Chem. Rev.* **103**, 2921 (2003).
[3] Huang, H. *et al. Org. Biomol. Chem.* **14**, 1519 (2016).; Race, N. J. *et al. Chem. Sci.* **8**, 5248 (2017).
[4] Ogiwara, Y. *et al. Org. Lett.* **20**, 6965 (2018).
[5] Maeda, S. *et al. J. Chem. Phys.* **132**, 241102 (2010).; Maeda, S. *et al. J. Chem. Theory Comput.* **7**, 2335 (2011).
[6] Yoshimura, T. *et al. Chem. Sci.* **8**, 4475 (2017).