

立教大学学術推進特別重点資金 (立教 S F R)
大学院生研究
2008年度研究成果報告書

研究科名	立教大学大学院	理学研究科	化学専攻
指導教員	所属・職名	氏名	
	立教大学理学部教授	山高 博 印	
自然・人文の別	自然・人文	個人・共同の別	個人・共同 2名
研究課題名	シュミット転位・断片化反応における反応経路解析		
研究代表者	在籍研究科・専攻・学年	氏名	
	理学研究科・化学専攻・2年	秋元 諒 印	
研究組織	在籍研究科・専攻・学年	氏名	
	理学研究科・化学専攻・2年	秋元 諒	
	理学研究科・化学専攻・2年	香取哲次	
研究期間	2008年度		
研究経費	500 千円		

研究の概要 (200~300字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

本研究の目的は、化学反応がどのようにして進むのかという有機化学反応の謎を、有機実験および理論計算により明らかにし、統一的な反応理論を確立することである。その一つとして、当研究室ではベックマン転位・断片化の反応経路に関する研究を行ってきた。ある反応物から二種の生成物が生成する際、一般的にはそれぞれが別個の遷移状態を通り反応が進むと考えられているが、理論計算の結果によると、転位と断片化は共通の遷移状態を通過して進むことが示唆された。本研究で扱うシュミット反応は、ベックマン転位の類似反応であり、二種の生成物が単一の遷移状態を通過して進行している可能性が大いに期待される。この反応系に対して、実験的、理論的手法を用いて反応経路解析を行う。

キーワード (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

[シュミット転位] [シュミット断片化] [遷移状態理論]

研究成果の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

・実験的研究

まず反応に用いる 7 種の 3-置換フェニル-2-ブタノン (*p*-MeO, *p*-Me, *m*-Me, H, *m*-Cl, *p*-Cl, *p*-CF₃) は、1-置換フェニル-2-プロパノンをヨウ化メチルと反応させ、メチル化することにより合成した。合成した置換ケトンは、2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを用いることでヒドラゾン誘導体にし、再結晶を行った。その後、酸加水分解により、ケトンに戻し、蒸留、カラムクロマトグラフィーにより純度 99% 以上に精製した。精製したケトンを用いたシュミット反応の転位段階における反応速度を、反応により脱離する窒素を定量するアゾトメトリーにより測定した。測定条件は、90% 水性 TFA 中、0 °C で、反応開始時のケトンの濃度 [ketone] = 0.05 M に対して、トリメチルシリルアジド (TMSA) の濃度 [TMSA] = 0.5 M の擬一次条件下で行った。反応で発生する窒素は、10 mL のガスビュレットを用いて定量した。

反応の結果、転位生成物として 2 種のアミドの他に、断片化生成物として、アジ化物、エステルの生成を NMR、MS を用いることにより確認した。7 種の置換ケトンの測定結果を見比べると、置換基が電子供与性になるにつれて断片化の割合が増えることがわかった。さらに置換基が電子供与性になるにつれて、反応時間に対する窒素の発生が速くなっていることがわかった。これは、ケトンを用いたシュミット反応が、電子供与性の置換基により加速されていることを示している。しかし、ケトンの純度を 99% 以上に精製したにもかかわらず、窒素の発生量が理論値から予想される値と異なる結果となった。今回用いたケトンから発生する窒素の体積量 (25 °C) は、気体の状態方程式からおよその量を計算したところ、約 7.3 mL であった。それに比べ、今回の測定では、全ての置換体の反応においてその発生量は 7.3 mL を超えた。しかも置換基が電子供与性になるにつれてその量が増えていることがわかった。この原因として、断片化生成物として一度できたアジ化物が酸性条件下において、さらに転位を起こすことにより発生した窒素の寄与が、アゾトメトリーの測定において含まれていることがわかった。実際に無置換体のアジ化物を合成し、TFA 中においたところ、反応により窒素が発生し、アニリンが主生成物として得られた。以上の結果から、アゾトメトリーを行う際、反応が進むにつれてケトンから発生する窒素だけでなく断片化生成物のアジ化物の反応による窒素の発生もあるため、速度プロットをとるためには、アジ化物からの寄与が少ない反応初期のプロットを取ることにした。さらに反応開始後は、窒素が発生せず反応が安定しないため、全ての置換体ケトンに対して、窒素の発生が 1~2 mL の部分のプロットを使って速度プロットを取ることに統一した。また反応時間での窒素の発生量は、理論値である 7.3 mL に統一した。得られた速度定数をハメット則に適用した結果、置換基定数 σ^0 で最も良い直線関係を示した。 σ^0 は、芳香環との直接共役のない系としてフェニル酢酸の解離定数を基準に定義された値であり、この反応における律速段階での遷移状態では、速度に対する置換基の共鳴効果がほとんど効いていないことが示唆される。一方、この反応の $\rho = -0.60$ のように比較的 ρ が小さくなっている原因は、シュミット反応が多段階機構であるためである。そこでより詳細の機構について調べるため、反応に用いる TMSA の速度に対する濃度依存性を調べた。その結果、すべての置換ケトンの反応において飽和したような形を示した。

濃度依存性プロットの結果と、ハメット則の結果を総合的に組み合わせて考えると、ケトンを用いたシュミット反応は、N₃ が反応に関与している段階がケトンと前平衡になっていることを推測される。ケトンと前平衡になっているものとしてアジドヒドリン (AH) と、シュミット反応の中間体とされているイミノジアゾニウムイオン (ID) が考えられるが、AH に比べ ID はカチオン種として芳香環との共鳴安定化の寄与があり、実質的にケトンよりも安定な反応原系であると推測される。そのため実質的な反応原系は、ID である可能性が高いことから、律速段階は ID から窒素が脱離する段階であると考えられる。この結果は、本研究の最大の目的である単一の遷移状態の存在を調べるにあたり重要な可能性を秘めている。ID から窒素が脱離する段階が律速段階とした場合、転位、断片化の経路は、共に ID を通っている可能性がある。これまでの一般的な有機反応論の場合、1 つの物質から 2 つ以上の生成物が出る際、それぞれが別個の遷移状態を通るような併発反応であると考えられる。そのため、今回のように 3-置換フェニル-2-ブタノンの反応により、転位と断片化が同時に起こり、その割合が置換基により大きく変化する場合には、ハメットプロットは直線関係を示さないはずである。しかし、今回の実験から得られたハメットプロットは、生成物比が置換基によって大きく変化するにもかかわらず良好な直線関係を示した。このことは、置換ケトンを用いたシュミット反応における転位と断片化が、それぞれ別個の遷移状態を通っているのではなく、単一の遷移状態を通っている可能性をわずかながらに示した結果であると予想できる。今後、より詳細な議論をするためには、TMSA の速度に対する濃度依存性プロットのプロット数を増やし、飽和現象について確認を行う必要がある。またより置換基を増やし、より広い範囲でのハメットプロットの直線性についても調べる必要がある。

研究成果の概要 つづき

・理論的研究

理論計算においては、置換ベンジルケトン ($X-C_6H_4-CH_2-(C=O)-CH_3$) を反応基質としたシュミット反応の計算化学的アプローチを試み、主に置換基効果、動力学効果を検討した。分子軌道 (MO) 計算、分子動力学 (MD) 計算は Gaussian98 および Gaussian03 プログラムを使用し、HF、B3LYP、MP2 (基底関数 6-31G*) の理論レベルで実行した。用いた置換基 X は *p*-NH₂、*p*-MeO、*p*-OH、*m,p*-Me₂、*p*-Me、*m,m'*-Me₂、*m*-Me、H、*p*-F、*p*-Cl、*m*-Cl、*p*-CHO、*p*-CN および *p*-NO₂ の 14 種類である。

ID は置換ベンジル基が脱離基に対し *anti* および *syn* に位置した 2 種類の構造が考えられ、それぞれの異性体に対してベンジル基転位、メチル基転位の遷移状態構造が求まった (1~4)。この中には *syn* 脱離とも見られる珍しい反応の遷移状態も含まれていた (2)。これら 4 種類の構造の中で熱力学的に安定な方の異性体 (1、2) を用いてハメットプロットによる置換基効果の解析を行った。

ID を反応原系としたハメットプロットは、*anti* 体の場合ばらつきが大きく緩やかな右上がりの直線になり、*syn* 体の場合ではベンジル基転位からメチル基転位へと反応機構が変化することによる、併発反応型の下に凸のプロットが得られた。シュミット反応はカチオン性の反応であるため、本来ハメットプロットは右下がりの直線関係を示すはずである。シュミット反応と、以前理論計算を行ったベックマン反応の最適化構造を比較することで、反応原系として ID を用いることに問題があるという結論に至った。そこで AH を反応原系としてハメットプロットを作成したところ、*anti*、*syn* ともに傾きが負のきれいな直線関係を示した。AH → 生成物での置換基効果よりも、AH → ID に対する置換基効果の方が大きいために、ID を原系としたハメットプロットがばらついた傾き正のプロットになったと結論した。

次にシュミット転位・断片化が、ベックマン転位・断片化と同様に単一の遷移状態を経由して反応が進行する可能性を議論するため、*anti* 体のそれぞれの置換体に対して intrinsic reaction coordinate (IRC) 計算を行った。MP2/6-31G*レベルにおいて、X = *p*-NH₂、*p*-MeO、*p*-OH では断片化生成物を与える反応経路、残りの置換体に対しては転位生成物を与える反応経路が得られた。反応座標に対して転位または断片化を起こすベンジル基のベンジル炭素と、イミン窒素間距離をプロットすると、反応経路が置換基の電子効果を反映して連続的に変化する様子が見られた。これはベックマン反応の時に見られた特徴と同じである。加えて遷移状態構造、ハメットプロットからもベックマン反応との共通点が見られ、シュミット転位・断片化反応の遷移状態が単一である可能性が示唆された。

さらに MD により、反応の動力学効果についての検討を行った。HF/6-31G*レベルでは X = *p*-MeO、*p*-Me、H、*p*-Cl、*p*-CN、*p*-NO₂ の 6 つの置換体に対して、また MP2/6-31G*レベルでは X = *p*-MeO、H、*p*-NO₂ の 3 つの置換体に対する遷移状態から MD シミュレーションを行った。HF/6-31G*レベルにおける *p*-MeO、*p*-NO₂ に対する MD 計算から得られた反応トラジェクトリーは、IRC での予想と一致した生成物のみを与えた (*p*-MeO : 断片化生成物、*p*-NO₂ : 転位生成物)。一方残りの置換体に対しては転位生成物、断片化生成物の両方が得られた。その生成比は置換基の電子的効果を反映した、すなわち電子求引性が強まるにつれて転位生成物の割合が増える結果となった。また 2 種類の生成物が得られる置換体に対して、それぞれの生成物を与える反応経路の分岐は、遷移状態領域を越えた後に起こっていることがわかった。さらにこの経路分岐は、転位生成物領域と断片化生成物領域間に存在する高ポテンシャルエネルギー領域によって引き起こされる可能性が示唆された。MP2/6-31G*レベルでは計算資源の問題から、反応トラジェクトリーの数は少ないものの、定性的には HF/6-31G*レベルと概ね似通った結果が得られた。

IRC による反応経路解析では、置換基の電子的性質によってシュミット転位・断片化の反応機構が連続的に変化する、単一の生成物のみが与えられた。また計算結果から作成したハメットプロットの解析はきれいな直線関係を示し、置換基によって反応機構に変化はないという結果が得られた。これらの MO の結果はシュミット転位・断片化が単一の遷移状態を経由して進行する可能性を示している。この結果を受けて MD 計算は、単一の遷移状態から 2 種類の生成物が与えられることを示し、さらに生成物の経路分岐は遷移状態領域を過ぎた後に起こっていることを示した。以上の MO、MD の結果から重要な考察が導かれる。すなわち一般的によく用いられる速度同位体効果や湯川・都野式などによる反応解析は、反応原系と遷移状態に対する電子効果の差異を調べているに過ぎないため、シュミット転位・断片化のように遷移状態を経由した後に分岐が起こっている場合、注意して用いる必要がある。

以上の実験的・理論的アプローチにより、シュミット反応が、ベックマン転位・断片化反応と同様に、二種の生成物が単一の遷移状態を経由して反応が進行する、特異的な反応の代表例の一つとなる可能性が示唆された。これらの結果は、新規の有機反応論の創出に向けた大きな一歩であると言える。

※ この (様式 2) に記入の成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調書 (A 4 縦型横書き 1 枚・自由様式) を添付すること。