

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790004

研究課題名(和文)芳香族求核置換反応(SNAr)の理論的解明

研究課題名(英文)A Theoretical Study of p-Deficient System Aromatic Nucleophilic Substitution (SNAr)

研究代表者

松本 洋太郎(Matsumoto, Yotaro)

帝京大学・薬学部・講師

研究者番号：90420041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：電子欠如系芳香環上での芳香族求核置換反応(SNAr)について詳細な反応機構や選択性を合理的に説明するため、高精度量子化学計算を用いて反応経路の解析、マイゼンハイマー型中間体ならびに反応遷移状態の解析を行った。これまでマイゼンハイマー型中間体はSNAr反応の重要な中間体として考えられてきたが、今回の検討によって中間体として存在しないことが判明した。従って、本中間体の安定性が位置選択性を決定するという古典的な解釈は否定される。そこで、SNArの反応経路解析を行ったところ、遷移構造において対カチオンの存在が重要であること、活性化エネルギーの比較によって選択性が予測しうることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：Theoretical calculations have been employed to elucidate pi-deficient system Aromatic Nucleophilic Substitution and Meisenheimer Complexes. The computations suggest that the Meisenheimer complexes don't exist as intermediate structures except for the case that it was special. As a result of the reaction pathway analysis, it was found that SNAr proceeds via a transition structure, not via Meisenheimer complexes. Thus, the classical interpretation to determine the reactivity and regioselectivity by the stability of intermediates is denied, and it is thought that an argument is necessary for transition structure and activation energy to clarify reactivity and regioselectivity of SNAr.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

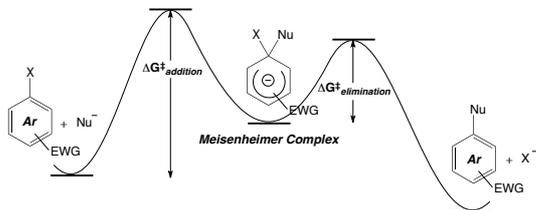
キーワード：芳香族求核置換反応 量子化学計算 マイゼンハイマー型中間体 構造最適化 位置選択性 SNAr 反応機構解析 遷移構造

様式 C-19、F-19、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

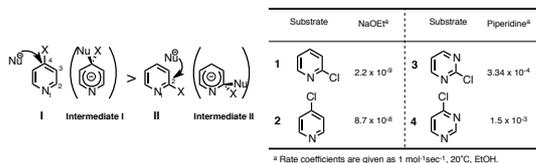
芳香族求核置換反応 (S_NAr) は芳香環への置換基導入において最も基本的かつ重要な反応の一つである (Figure 1)。特に、 π 電子欠如系芳香環では Friedel-Crafts 型の求電子置換反応は困難であるため、置換基導入反応は S_NAr が重要な位置を占めている。

Figure 1. S_NAr (Aromatic Nucleophilic Substitution Reaction)



一般に芳香環に対して付加反応は進行しないが、 S_NAr は芳香環にニトロ基のような電子吸引性基が多数存在する場合に進行する。反応は付加-脱離の機構で進行し、中間体として σ -錯体であるマイゼンハイマー型中間体を経由すると考えられている (Figure 1)。 S_NAr においては、反応中間体であるマイゼンハイマー型中間体が反応性および選択性を決定する重要な中間体として理解されている。一方、 π 電子欠如系芳香環上での S_NAr は、一般的な芳香環上での S_NAr と同様の機構で理解されてきているが、反応位置 (オルト・パラ) 選択性の起源をはじめとする様々な現象についてほとんど明らかにされていないのが現状である。例えば、複素環化学の分野において、ハロピリジンやハロピリミジン等の S_NAr は、2位よりも4位が優先することが古くより知られている (Figure 2)(Shepherd, R. G.; Fedrick, J. L. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1965, 4, 145.)。この事実は矢印電子論からは説明できず、マイゼンハイマー型中間体の安定性の違いによるものではないかと推測されているだけである (Brower, K. R.; Way, J. W.; Samueels, W. P.; Amstutz, E. D. *J. Org. Chem.* 1953, 18, 1830.)。複素環は医薬品や機能性分子の基本骨格となっているものが多く、この違いについて合理的に説明・予測できる理論が求められている。

Figure 2. Reaction rate of S_NAr on halopyridine and halopyrimidine



2. 研究の目的

本研究は、これまで説明のつかなかった S_NAr の位置選択性や反応機構を、理論的に明らかにしようとするものである。本研究では、 S_NAr の反応選択性を決定すると考えられてきたマイゼンハイマー型中間体の存在や S_NAr の反応遷移構造について、高精度量

子化学計算を用いて解析を行い、有機反応の (位置) 選択性についてその違いを合理的に説明・予測できる理論を作ることが本研究の構想である。

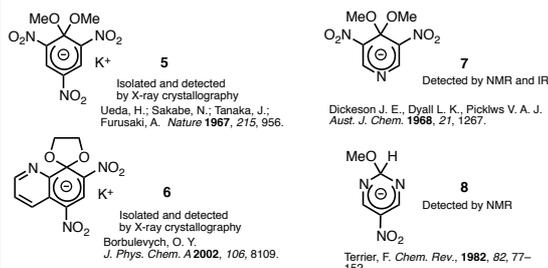
3. 研究の方法

本研究においては、 S_NAr の反応機構ならびに選択性発現の要因を解明するために、高精度量子化学計算を用いて詳細な反応経路の解析、マイゼンハイマー型中間体ならびに反応遷移状態の解析を行った。計算方法は密度汎関数法(B3LYP/6-31+G*)を選択し、計算プログラムは Gaussian09 パッケージを用いた。

4. 研究成果

まず筆者は、マイゼンハイマー型中間体の詳細な検証を行った。まず、存在が確認されている対称性の高いマイゼンハイマー型中間体に関して、構造最適化を行ったところ、安定な構造として収束し、実験事実と一致した (Figure 3)。すなわちニトロ基でアニオンを高度に安定化し、かつ対称性の高いまたは脱離能の低い置換基をもつ基質においては

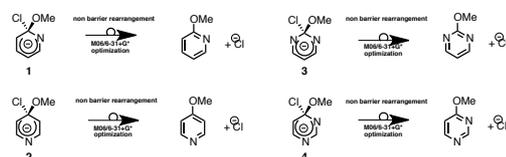
Figure 3. Meisenheimer complexes characterized by X-ray crystallography, NMR, IR, and UV/Vis spectroscopy



中間体として安定に存在することを示している。

次に、 S_NAr の反応性や選択性について理解するために、実際の反応報告例である chloropyridine と Methoxide との S_NAr (Figure 2) で生成するマイゼンハイマー型中間体を検討したところ、半経験的手法である AM1 法では安定構造として確認できたものの、計算のレベルを上げて最適化を行う

Figure 4. Optimization of MCs derived from chloropyridine

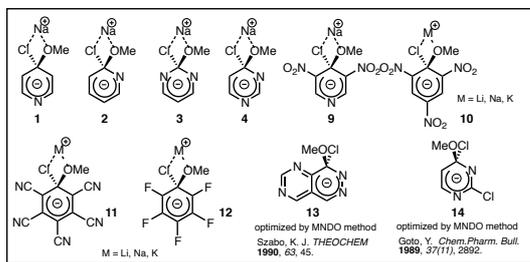


とエネルギー障壁無く反応系あるいは生成系に向かうことが判明した (Figure 4)。

また、半経験的手法による過去の報告例についても計算レベルを上げるとマイゼンハイマー型中間体として収束しなかった (Figure 5)。これは、マイゼンハイマー型中間体を経由せずに反応が進行することを示唆する。

が存在しないことを示した。マイゼンハイマー型中間体の理論計算を用いた先行研究では、計算レベルが低かったことに加え、マイゼンハイマー型中間体のカウンターカチオンが考慮されていなかったことが問題点として挙げられる (Szabo, K. J.; Csaszar, J. *THEOCHEM* 1990, 63, 45.; Yukawa, M.; Niiya, T.; Goto, Y.; Sakamoto, T.;

Figure 5. 様々な Meisenheimer 型中間体の構造最適化



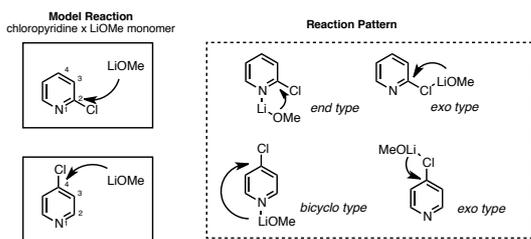
中間体構造として得られず、脱離してしまう(B3LYP/6-31G*)

Yoshizawa, H.; Watanabe, A.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1989, 37(11), 2892.). 筆者はこれらの問題を改善することで、高い精度で検証することができた。

これらの結果から、マイゼンハイマー型中間体の安定性が位置選択性を決定するというこれまでの古典的な解釈は疑問がもたれた。したがって、 S_NAr の真の理解には、反応機構を明らかにし反応性を決定する要因を理論的に解明する必要がある。

そこで次に S_NAr の反応機構解析を行った。反応モデルとして、2-Chloro または 4-Chloropyridine を基質として用い、LiOMe との S_NAr 反応について、反応系、生成系、ならびに遷移状態の構造最適化を行った。すべての構造について同レベルで振動解析を行い、安定構造では虚の振動数が 0、遷移状態では虚の振動数が 1 であることを確認した。反応座標は IRC (intrinsic reaction coordinate) 解析より求めた。

Figure 6. Model Reaction and Reaction Pattern of S_NAr



<ピリジンの 2 位における S_NAr 反応>

有機金属試薬の反応ではカウンターカチオンの配位が反応推進に重要であることが知られている。Li⁺ が反応点から見てオルト位の N(TS1, endo[2+2] 型)または 脱離する Cl(TS2, exo[2+2] 型)に配位し、活性化する反応経路が考えられる(Figure 6)。

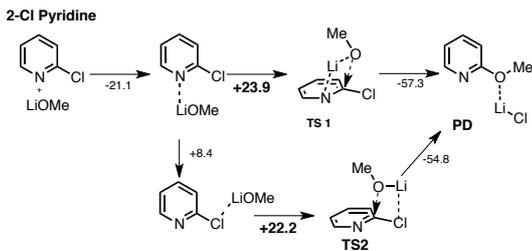
<ピリジンの 4 位における S_NAr 反応>

4-Chloropyridine に対しては Li⁺ が反応点から見てパラ位の N(TS3, [2.2.2]bicyclo 型)または Cl(TS4, exo[2+2] 型)に配位し、活性化する反応経路が考えられる(Figure 6)。

以上の遷移状態を考慮し、反応経路解析を

2 位における S_NAr について、出発物質から生成系(PD)までのエネルギーダイアグラムを Figure 7 に示す。

Figure 7. 2-Chloropyridine との反応

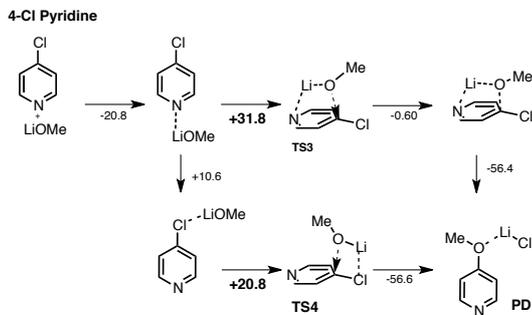


基質である 2-Chloropyridine と LiOMe は静電的相互作用により Chloropyridine の窒素原子または塩素原子に LiOMe の Li イオンが近づき、endo 型と exo 型はそれぞれ 21.1 kcal/mol, 12.7 kcal/mol の安定化エネルギーが得られ、中間体を得る。ここから LiOMe が配位しながら酸素原子が 塩素原子のイプソ位に近づき TS-1, TS-2 の遷移状態に到達する。このときの活性化エネルギーは、それぞれ 23.9 kcal/mol, 22.2 kcal/mol であった。また、反応メカニズムから、Li イオン が基質の近傍に存在し、遷移状態の安定化および反応の活性化に寄与していると考えられる。続いて、マイゼンハイマー型中間体を経由せずにそのまま生成物に至った。

基質 2-Chloropyridine と LiOMe との反応によって生成物を得るまでの過程で、系全体で 54.5 kcal/mol の安定化が得られた。

次に、4 位における S_NAr について、出発物質から生成系(PD)までのエネルギーダイアグラムを Figure 8 に示す。

Figure 8. 4-Chloropyridine との反応



先の 2 位の場合と同様に、基質 4-Chloropyridine と LiOMe は静電的相互作用により、Li イオンが近づき、bicyclo 型と exo 型はそれぞれ 20.8 kcal/mol, 10.4 kcal/mol の安定化エネルギーが得られ、中間体を得る。ここからそれぞれ TS-3, TS-4 の遷移状態(活性化エネルギーは、それぞれ 31.8 kcal/mol, 20.8 kcal/mol)に到達する。続いて、マイゼンハイマー型中間体を経由せずにそのまま生成物に至った。基質 4-Chloropyridine と LiOMe との反応によって生成物を得るまでの過程で、系全体で bicyclo 型と exo 型いずれも 46.0 kcal/mol の安定化が得られた。

これまでマイゼンハイマー型中間体を経由する反応経路が考えられてきたが、密度汎関数法を用いた中間体の構造解析ならびに反応解析からもマイゼンハイマー型中間体は經由せず、生成物に進行することが明らかとなった。これは、ポリニトロ化された基質を用いた S_NAr ではマイゼンハイマー型中間体を確認できるのに対してニトロ基がない基質の場合では分光学的にも確認できないという実験事実とも一致する。したがって、マイゼンハイマー型中間体は選択性発現の要因にならないことが判明した。

2位と4位の反応経路解析の結果、LiOMeが配位した中間体の安定性は窒素原子に配位する end 型や bicyclo 型のほうが exo 型より高いものの、そこに至る遷移状態への活性化エネルギーにおいては exo 型のほうが安定であった。また、exo 型の2位攻撃と4位攻撃の活性化エネルギーを比べると、4位のほうが 1.4 kcal/mol 安定であった。さらに、得られた構造に対して、さらに零点補正を行い、活性化エネルギーを比較すると、2位攻撃と4位攻撃の活性化エネルギーの差はさらに広がった。exo 型の2位攻撃の場合における中間体から遷移状態への活性化エネルギーは、22.3 kcal/mol であり、exo 型4位攻撃の活性化エネルギーの 20.5 kcal/mol と比較した場合 1.8 kcal/mol とエネルギー差が大きくなり、4位が優先することを示唆した。

[結論]

S_NAr 反応では一般にマイゼンハイマー型中間体を経由すると考えられてきたが、今回の高精度理論計算の結果からマイゼンハイマー型中間体は高度にアニオンが安定化された特殊な系を除いて、安定に存在できず、反応の選択性に関与しないことが判明した。

求核試薬 (LiOMe) が攻撃する際、金属カチオンの配位が遷移構造安定化に重要であり、反応経路を決定する要因になりうるということが明らかとなった。

2位と4位の選択性についても得られた反応経路の活性化エネルギーを比較することで合理的に説明できることが判明した。すなわち、静電的な相互作用によって生じた中間体から遷移状態 (TS) に至る活性化エネルギーの違い (1.8 kcal/mol) によるものと説明できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 件)

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 洋太郎 (MATSUMOTO, Yotaro)

帝京大学薬学部・講師

研究者番号: 90420041

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: