

## パラジウム(0)触媒を用いた分子内環化反応に関する理論的研究

<sup>1</sup>奈良先端大・研究推進, <sup>2</sup>東理大・理, <sup>3</sup>JSTさきがけ  
 ○吉村誠慶<sup>1</sup>, 荻原陽平<sup>2</sup>, 坂井教郎<sup>2</sup>, 畑中美穂<sup>1,3</sup>

## Theoretical Study on Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization

○Takayoshi Yoshimura<sup>1</sup>, Yohei Ogiwara<sup>2</sup>, Norio Sakai<sup>2</sup>, Miho Hatanaka<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institute for Research Initiatives, Nara Institute of Science and Technology, 8916-5, Takayama-cho, Ikoma, Nara 630-0192, Japan

<sup>2</sup> Department of Pure and Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science, 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan

<sup>3</sup> PRESTO, Japan Science and Technology Agency (JST), 4-1-8 Honcho, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

**【Abstract】** Catalytic intramolecular cyclization of alkynoic acids (**1**) have been extensively investigated. Generally, the products of these reactions are seven- or eight-membered rings (**2** and **3**, respectively), which can be explained by the Baldwin's rule.[1] Recently, however, the cyclization affording unexpected products were reported.[2-3] One of the examples is the palladium-catalyzed cyclization of alkynoic acids (**1**) to form vinyl dioxanones (**4**) (Scheme. 1).

Though several control experiments indicated that the C-X bond on the propargylic position was cleaved during the reaction,[2] the overall mechanism is still unclear. Therefore, to understand the mechanism, a comprehensive reaction path search was examined via the global reaction route mapping (GRRM) strategy[4] and density functional theory (DFT).

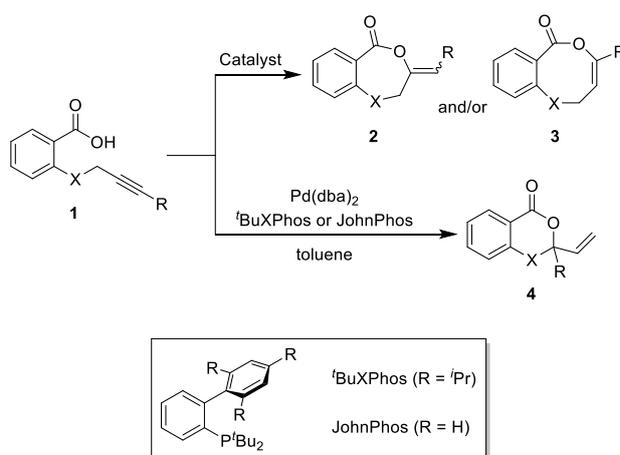
The artificial force induced reaction (AFIR), one of the efficient reaction path search method in the GRRM strategy, found 2244 local minima (LMs) and 2637 transition states (TSs). In this poster, we will discuss the whole picture of the reaction mechanism.

## 【序】

金属触媒を用いたアルキン酸の分子内環化反応の研究が進められている。この反応はヘテロ原子を含む環状化合物を生成するため、有機合成上有用な反応である。

Baldwin 則に従えば、この反応は化合物 **1** から 7 員環化合物 **2** もしくは 8 員環化合物 **3** を生成する[1]。しかし、近年、Breit らや荻原らによって 6 員環化合物 **4** を生成する、Pd(0)触媒を用いたアルキン酸の分子内環化反応が報告された[2-3] (Scheme. 1)。

プロパルギル位の C-X 結合が反応の途中で切断されていることが実験的に分かっている。このような事実はあるものの、これらの情報から反応機構を予測する



**Scheme. 1.** Pd-catalyzed intramolecular cyclization.

ことは困難である。

そこで我々は GRRM 戦略に則り、反応経路自動探索を行うことで網羅的反應経路の検討を行い、反応機構の予測を試みた[4]。さらに、自動探索によって得られた中間体を解析するために、クラス分類やグラフ理論を用いた反応経路の解析を行った[5]。

### 【方法】

本研究では反応経路自動探索法の一つである SC-AFIR 法を用いて反応中間体 (LM) や遷移状態 (TS) を探索した。LM と TS のエネルギー計算と構造最適化には B3LYP+D3 法を用いた。反応経路探索の段階では、Pd に LANL2DZ、他の原子には 6-31G 基底関数系をそれぞれ用いた。

いくつかの LM と TS に対しては計算レベルを上げて、Pd には SDD、その他の原子には 6-31+G(d,p)基底関数系をそれぞれ用いて、構造最適化とエネルギーの再評価を行った。この段階では PCM 法を用いて溶媒効果も考慮に加えた。

得られた LM は重原子間の結合の有無と重原子上の水素原子の数の違いによってクラス分類を行った。クラス間を結ぶ TS を解析することで、反応経路の検討を行った。

また、得られた全反応経路をグラフ表現し、Prim のアルゴリズムを用いて最適な経路を選択することで、計算上安定な経路を決定した。

### 【結果・考察】

SC-AFIR 法を用いることによって、2244 個の LM と 2637 個の TS が発見された。これらの LM の中には主生成物 **4** だけでなく、実験的に観測されない 7 員環化合物 **2** もしくは 8 員環化合物 **3** も含まれていた。

反応経路のグラフ表現と Prim のアルゴリズムを用いた経路の最適化によって、反応物 **1** から主生成物 **4** への経路を特定した。特定された経路は基質のプロパルギル位の C-X 結合が開裂することによって始まることが分かった。この結果は実験結果とも一致している。興味深いことに、この C-X 結合開裂が S<sub>N</sub>2' 反応によって進行することが分かった(Fig. 1)。つまり、プロパルギル基部分とフェノレート部分が一時的に分離される。フェノレートの酸素は Pd にすぐに配位する。酸化的付加による C-X 結合開裂の経路も反応経路自動探索によって見つかったが、こちらはエネルギー的に不安定であった。

本発表では反応経路全体について議論を行う。また、実験的には観測されない 7 員環化合物 **2** もしくは 8 員環化合物 **3** の生成経路についても検討する。

### 【参考文献】

- [1] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **18**, 734 (1976)
- [2] Y. Ogiwara, K. Sato and N. Sakai *Org. Lett.* **19**, 5296 (2017).
- [3] B. Breit, *et al. Chem. Sci.* **3**, 789 (2012)
- [4] S. Maeda, K. Ohno and K. Morokuma *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 3683 (2013)
- [5] T. Yoshimura, S. Maeda, T. Taketsugu, M. Sawamura, K. morokuma and S. Mori *Chem. Sci.* **8**, 4475 (2017)

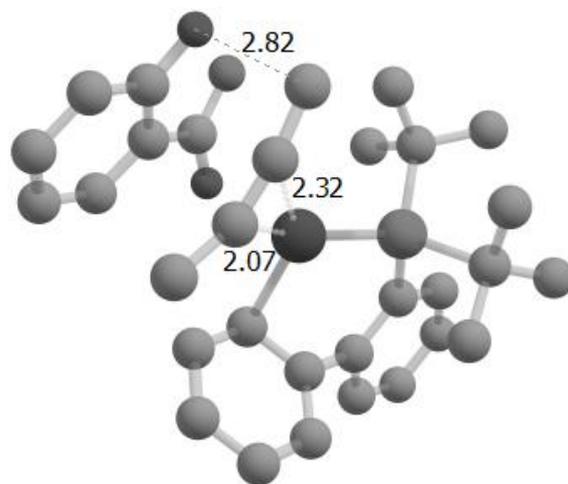


Fig. 1. Structure of TS of S<sub>N</sub>2' reaction.