

創薬合成化学特論

2005. 10

広島大学大学院医歯薬学総合研究科薬学専攻
創薬合成化学研究室

© 武田 敬

2001年度

現代有機合成化学における立体化学制御と選択性の発現

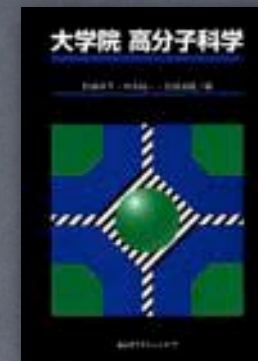
— 炭素-炭素結合形成反応を中心に —

- ① エノレートの化学
- ② HSAB 理論 (The Hard and Soft Acids and Bases)
- ③ アルドール反応の化学
- ④ 環状化合物の反応における立体制御
- ⑤ 鎖状化合物の反応における立体制御
- ⑥ 炭素-炭素二重結合の形成

大学院 有機化学 (上,中,下)

岩村 秀, 野依 良治, 中井 武, 北川 勲

1988年, 講談社



大学院 無機化学 (上)

岩本 振武, 金丸 文一, 富永 健, 柳田 博明

1992年, 講談社

大学院講義 物理化学

近藤 保, 小谷 正博, 幸田 清一郎, 染田 清彦

1997年, 東京化学同人

大学院 高分子化学

野瀬 卓平, 中浜 精一, 宮田 清蔵

1997年, 講談社

大学院講義 反応量子化学—時間依存系の理解のために

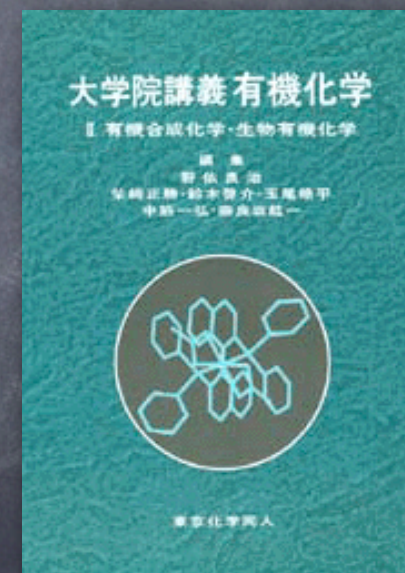
G.C. Schatz, M.A. Ratner, 佐藤 伸, 山下 晃一

1998年, 化学同人

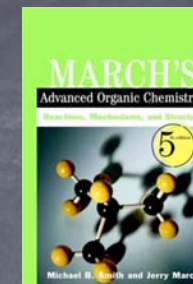
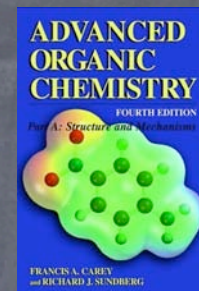
大学院講義 有機化学 I, II

野依良治 柴崎正勝 鈴木啓介 玉尾皓平 中筋一弘 奈良坂紘一

1999年, 東京化学同人

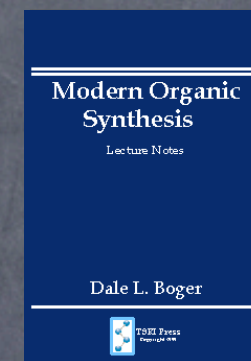
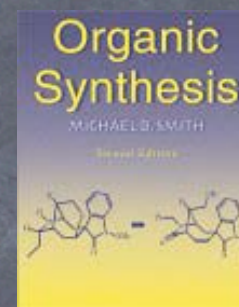


**Advanced Organic Chemistry:
Structure and Mechanisms, Part A, B**
Francis A. Carey, Richard J. Sundberg



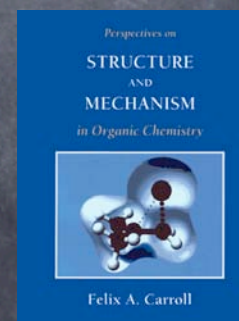
**March's Advanced Organic Chemistry:
Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition**
Michael B. Smith, Jerry March

Organic Synthesis, 2nd Edition
Michael Smith

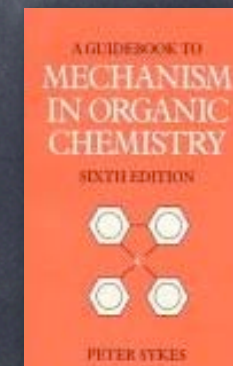


Modern Organic Synthesis: Lecture Notes
Dale L. Boger

**Perspective on Structure and Mechanism
in Organic Chemistry**
Felix A. Carroll



A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry
Peter Sykes



創薬合成化学特論2005

反応性中間体

カルボカチオン, カルバニオン, ラジカル, カルベン

反応性に対する構造の効果

静電的效果, 立体効果, 立体電子的効果

反応性に対する構造の効果の定量的取り扱い

置換基効果と直線的自由エネルギー関係 (Hammett 則)

反応機構の決定法

反応生成物・中間体の同定, 交差実験, 同位体標識, 溶媒効果, 反応速度
遷移状態理論, 速度論的同位体効果

各論

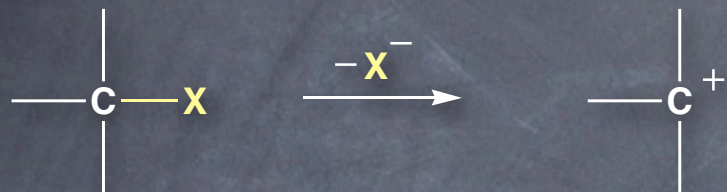
置換反応, 付加反応, 脱離反応, 転位反応

有機金属化学 (鈴木一郎助教授)

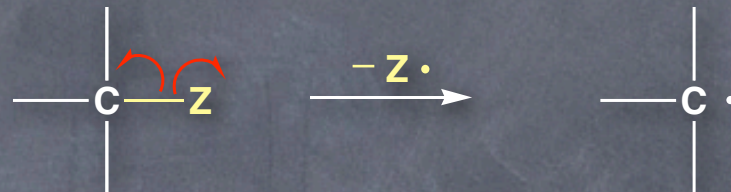
外来講師

Reactive Intermediates

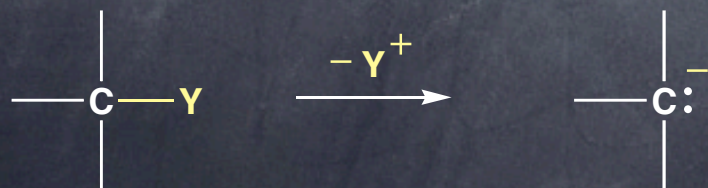
carbocation



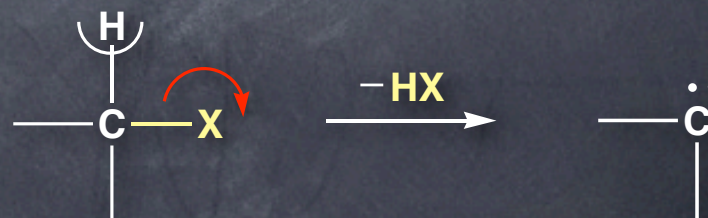
radical



carbanion



carbene

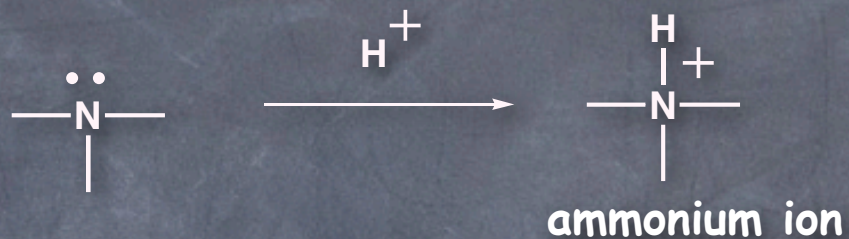


carbocation

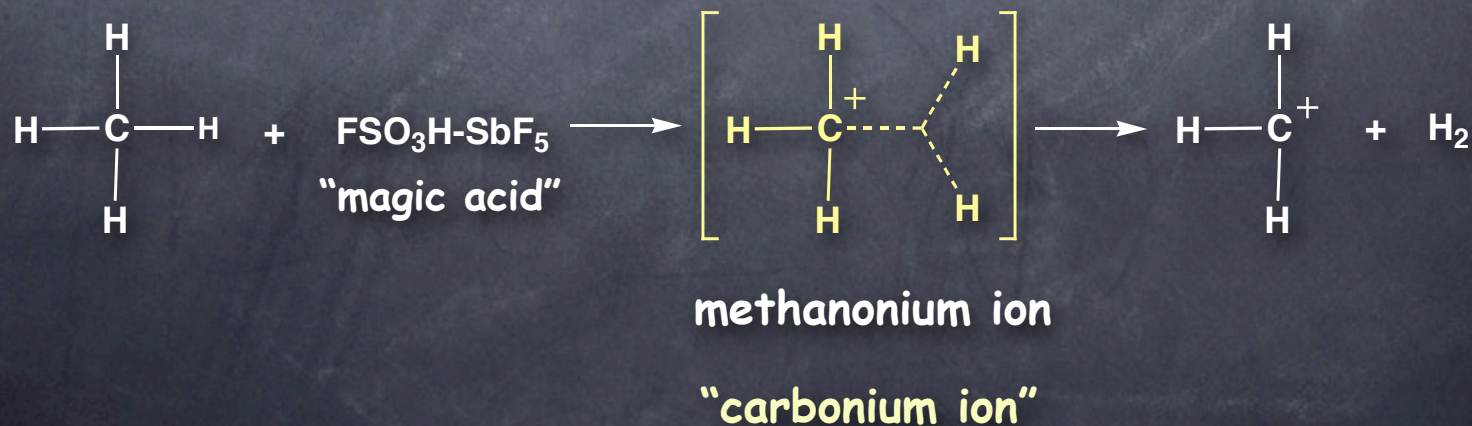
Nomenclature

carbonium ions \Rightarrow carbenium ions

-onium

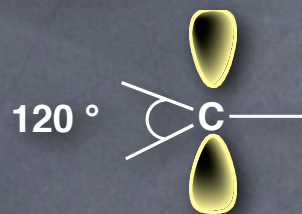


G. A. Olah (1971)

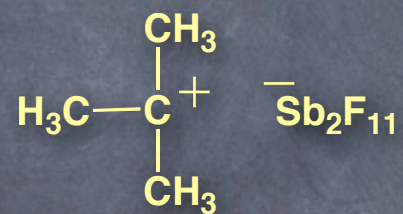


Structure

planar (sp^2)

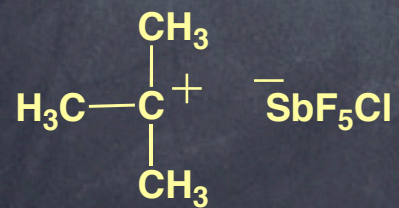


● X-ray



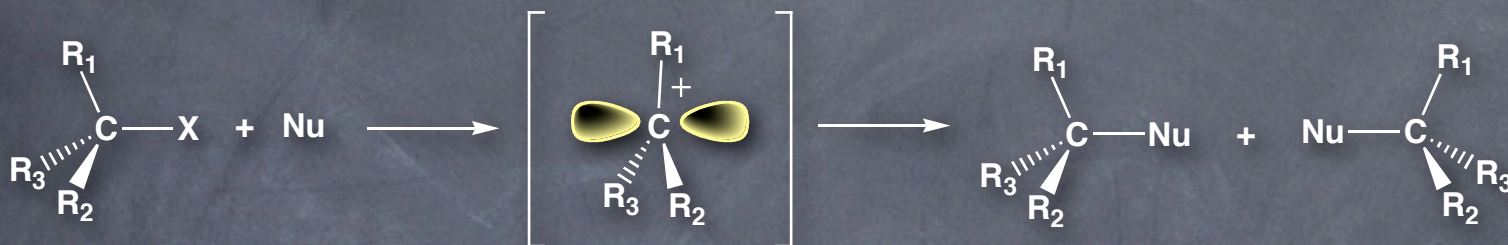
Laube T. et al *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7240.

● NMR

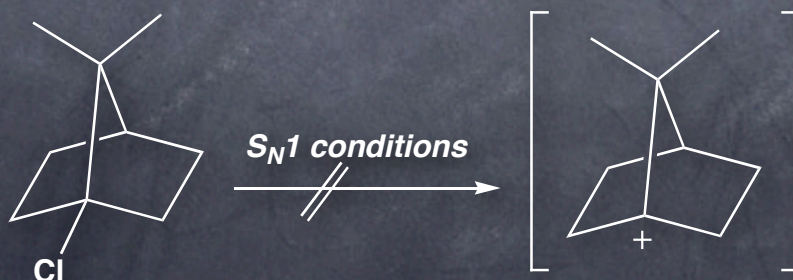


Yannoni, C. S. et al *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6440.

- racemization of chiral alkyl halides under solvolytic conditions



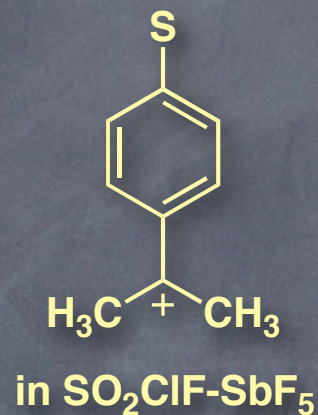
- decreased solvolysis rate constants with increasing angle strain



Stability of a Carbocation

気相中の結合解離エネルギー (イオン開裂)

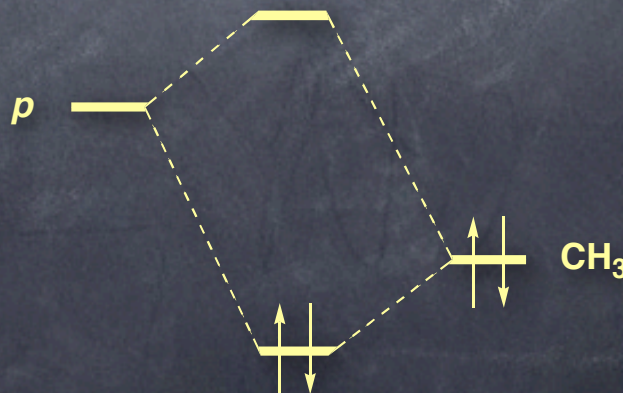
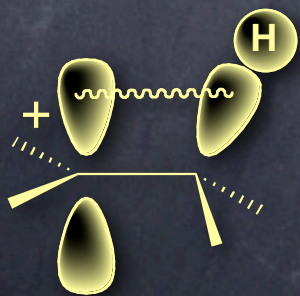
Ion	$D(R^+ - H^-)$ (kcal/mol)
CH_3^+	314.6
$CH_3CH_2^+$	276.7
$(CH_3)_2CH^+$	249.2
$(CH_3)_3C^+$	231.9
$CH_2=CHCH_2^+$	256
$CH_2=CH^+$	287
$PhCH_2^+$	238



S	δ (ppm) ^{13}C NMR
OCH ₃	219
CH ₃	243
H	255
CF ₃	269

3級 > ベンジル > 2級 > アリル > 1級 > ビニル (気相)

Inductive Effects
Hyperconjugation



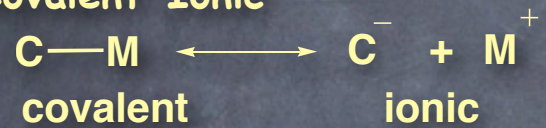
Carbanions

Structure

sp^3 hybridization



Covalent-Ionic



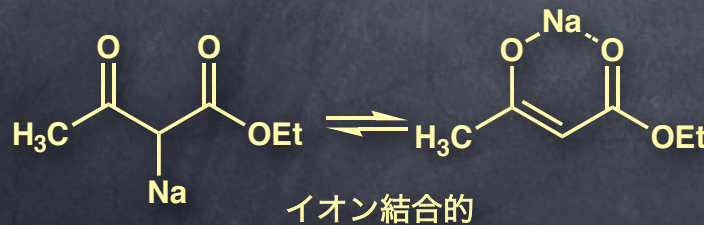
depending on the nature of the metal, the medium, and the substituents

対イオン（電気陰性度）

Mg (1.2) > Li (1.0) > Na (0.9) > K (0.8)

← 共有結合的 イオン結合的 →

カルバニオンの安定性



$\text{H}_3\text{C}-\text{Na}$

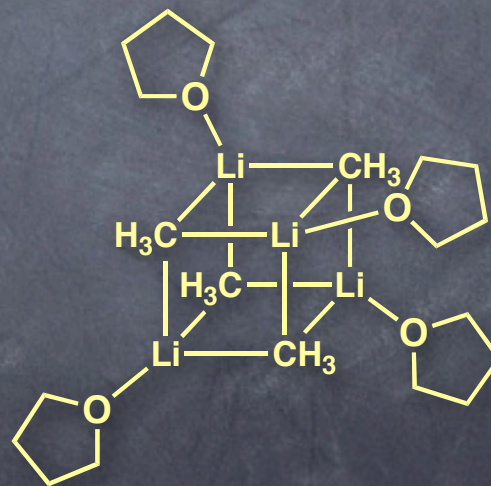
共有結合的

会合 (aggregation)

アルキルリチウムは炭化水素，エーテル系溶媒中で会合している。

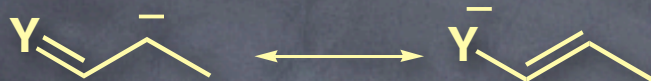
凝固点降下，沸点上昇，NMR (^{13}C - ^6Li カップリング)，X-ray

MeLi は THF 中で，4量体



カルバニオンの安定性に影響を及ぼす因子

1. 不飽和結合との共役



Y = C: allylic, benzylic carbanion

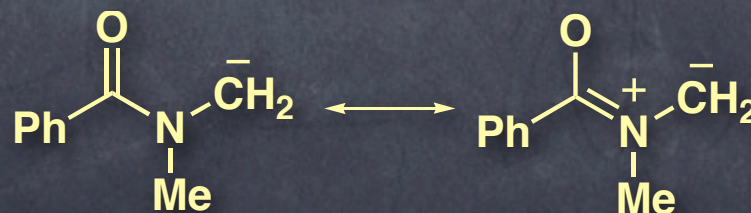
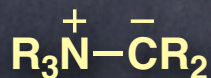
Y = O: enolate

Y = N: metalloenamine

2. 炭素の混成

	$\text{RC}\equiv\text{C}^-$	$>$	$\text{RC}=\text{CH}^-$	$>$	$\text{RCH}_2-\text{CH}_2^-$
pKa	25		44		50
s-character	sp (50%)		sp ² (33%)		sp ³ (25%)

3. Inductive and Field Effect



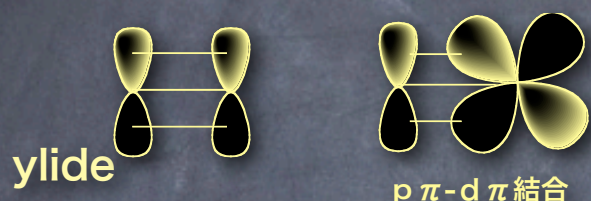
4. S, P などのヘテロ原子による安定化

pπ-dπ結合

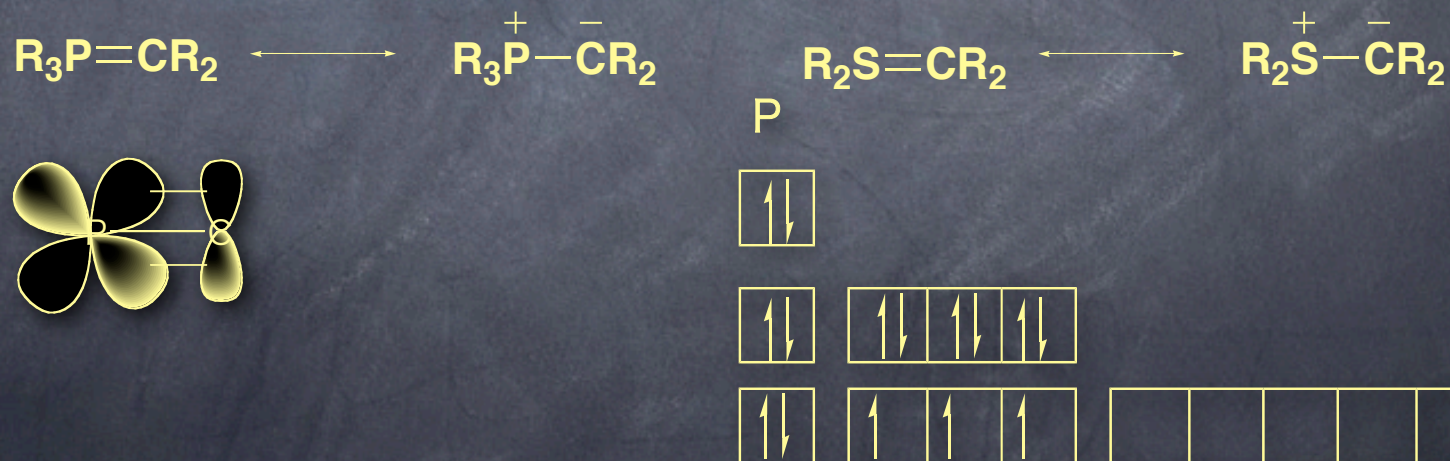
一般に、第三周期の原子は、p軌道間の重なりが小さいため安定な二重結合を作らない。
しかし、第三周期の原子に特有な別種の二重結合がある。

普通のπ結合：1個の電子が入った（半充填）p軌道同士の間による結合

pπ-dπ結合：2個の電子が入ったp軌道と空のd軌道の重なりによる結合



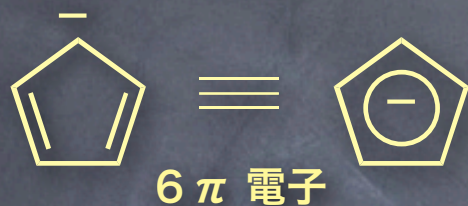
不対電子対を持つ炭素原子の隣に正電荷をもつ15および16族原子結合した化合物



高精度の ab initio 計算から、現在では pπ-dπ 相互作用はあまり重要ではないとされている。
他に、polarizability, negative hyperconjugation による安定化機構が提唱されている。

5. 芳香族性

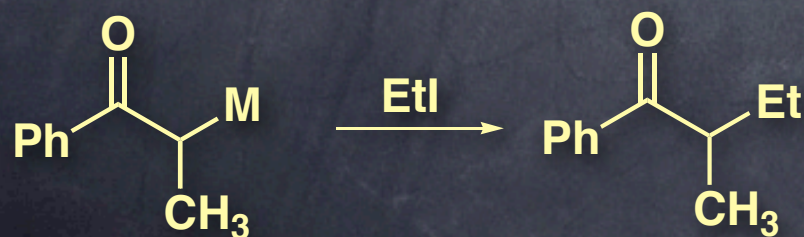
$4n + 2\pi$ 電子則



官能基の α -カルバニオン安定化能



対カチオンの効果

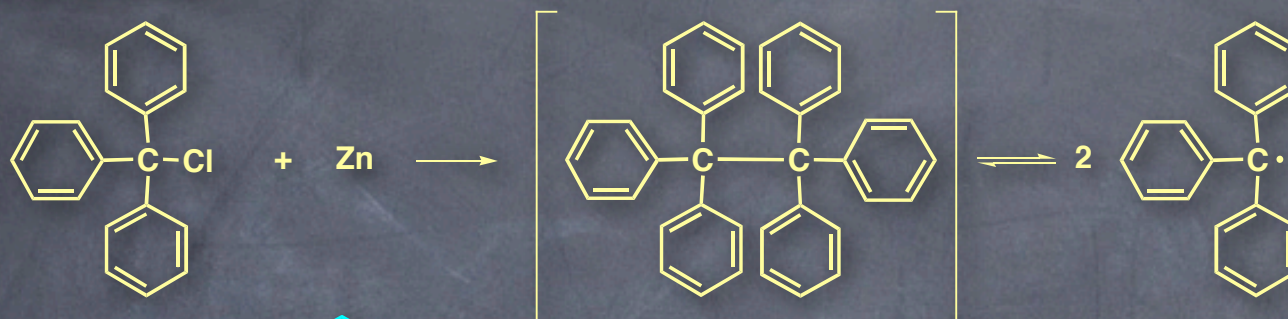


M	$t_{1/2} (\times 10^{-6})$
Li	31
Na	0.39
K	0.0045

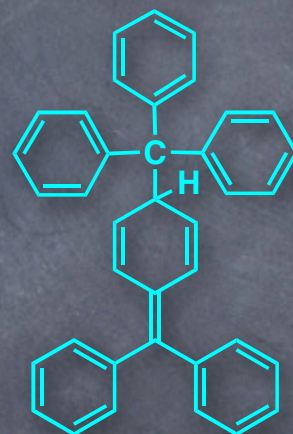
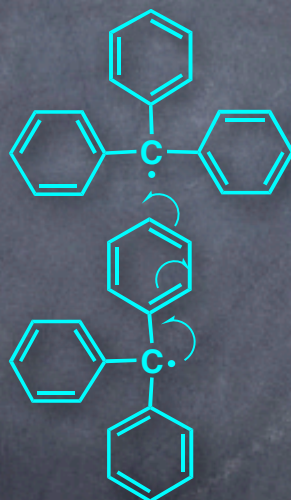
Radicals

Early Evidence for the Existence of Radicals

Gomberg (1900)

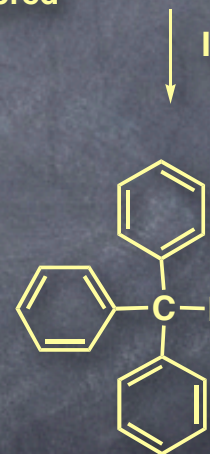
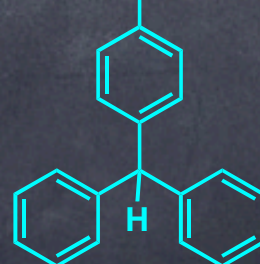


colored



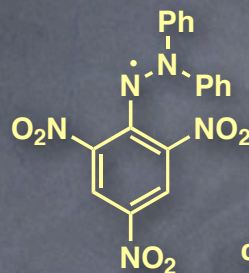
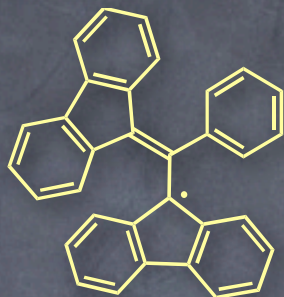
t-BuOK

CPh₃



Lankamp, Nauta, and MacLean (1968)

Stable Radicals



comercially available

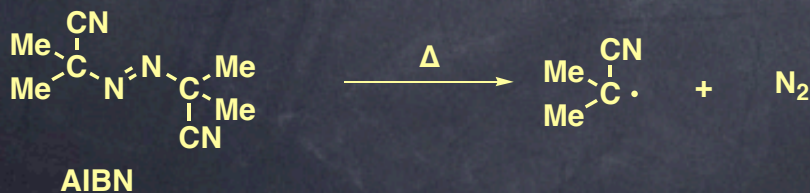
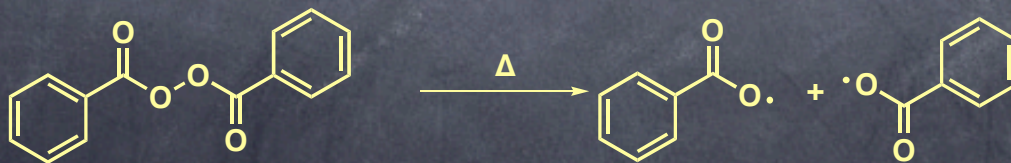
Detection of Radicals

EPR (Electron Paramagnetic Resonance) (ESR: Electron Spin Resonance)

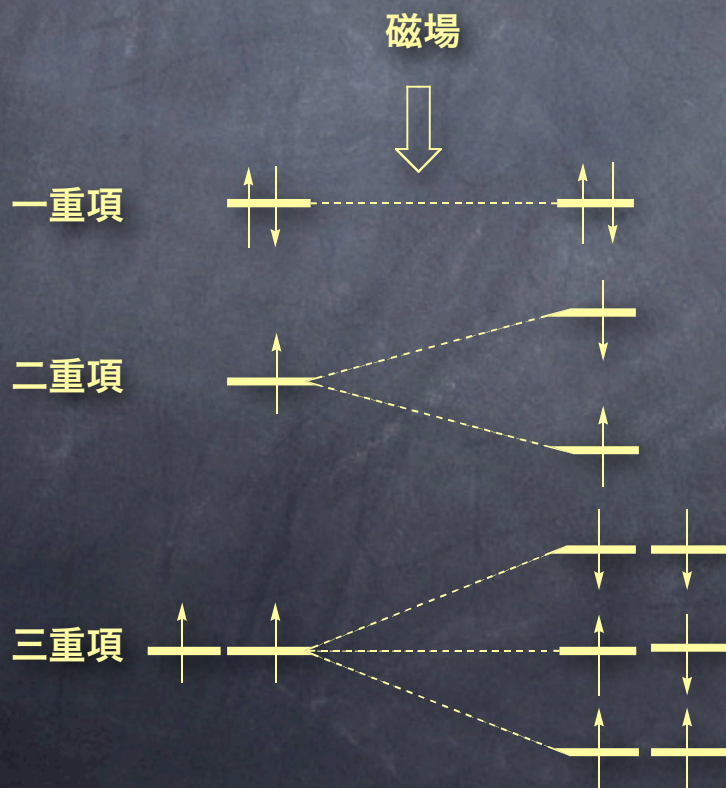
Structure of Radicals

planar

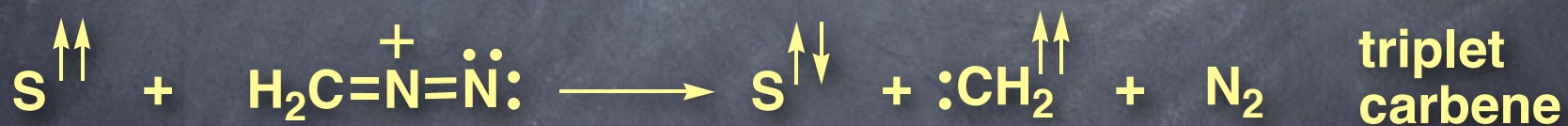
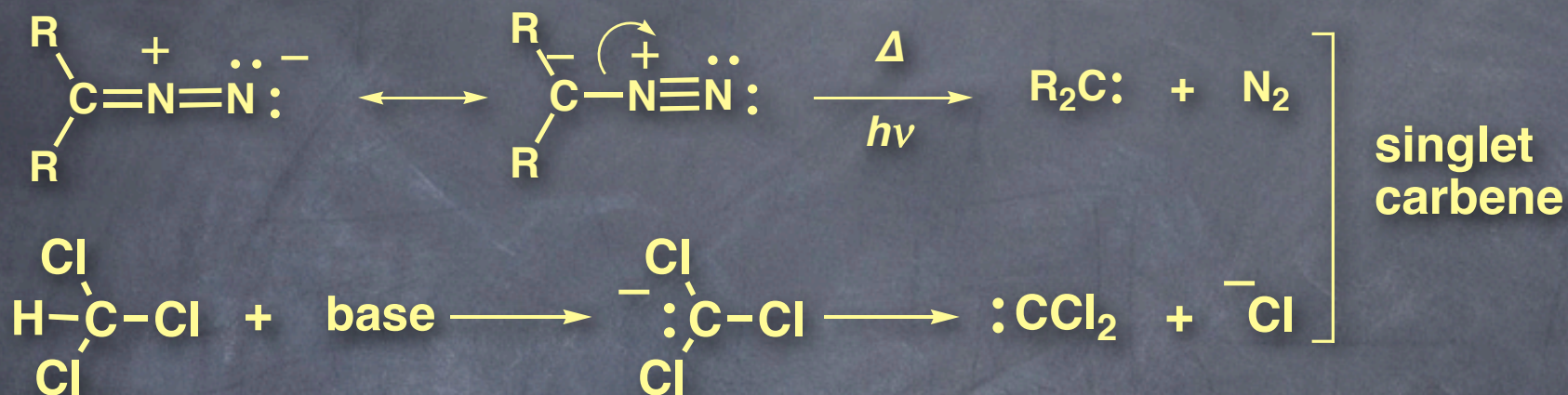
Generation of Radicals



Carbenes



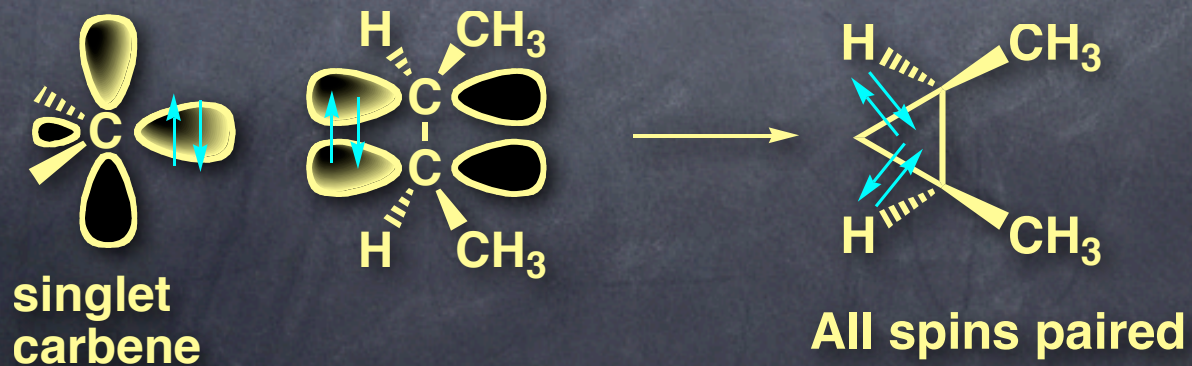
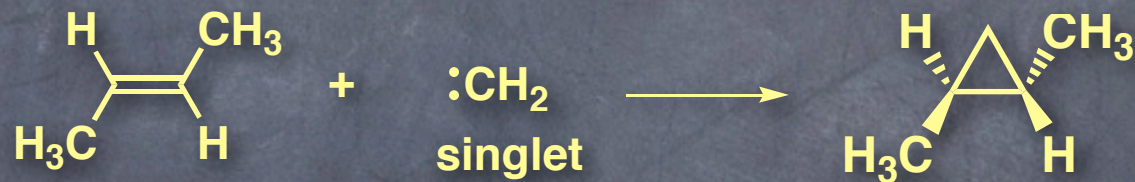
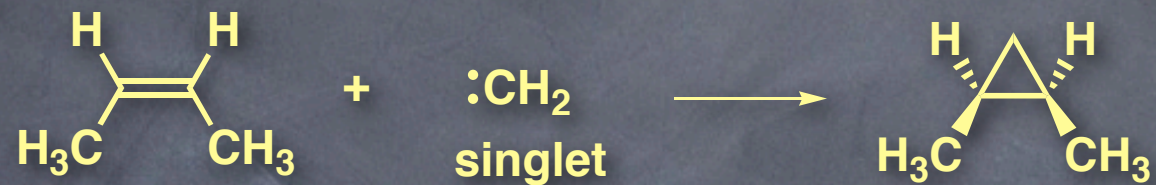
Generation of Carbenes

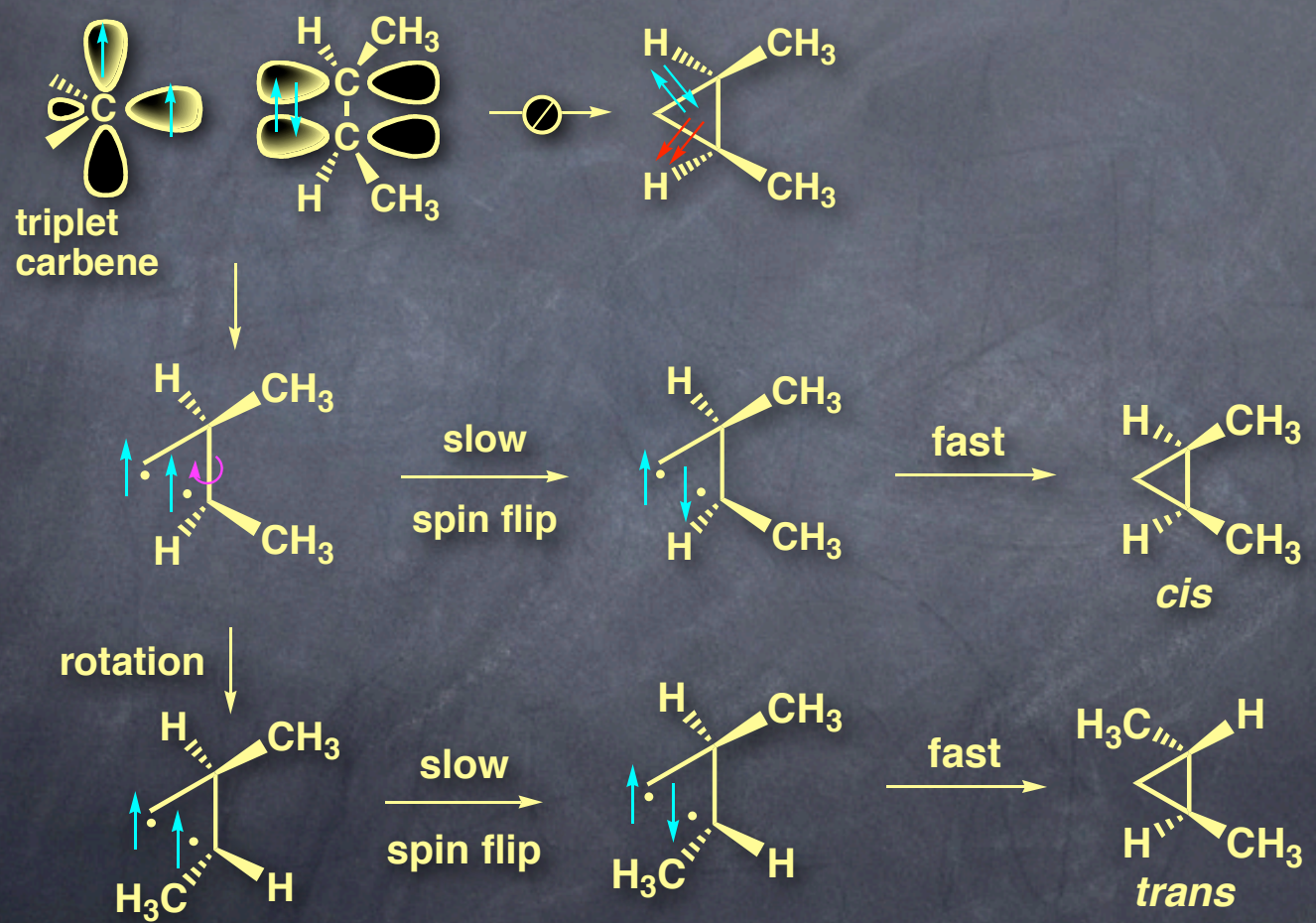
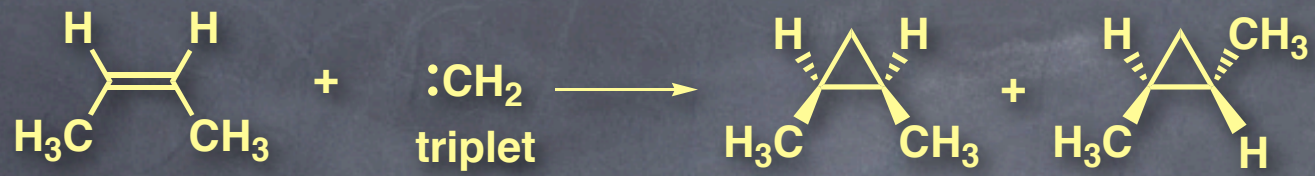


S: photosensitizer

Reactions of Carbenes

Stereospecific





Effects of Structures on Reactivity

- Electronic Effect
inductive, field, resonance
- Steric Effect
- Stereoelectronic Effect

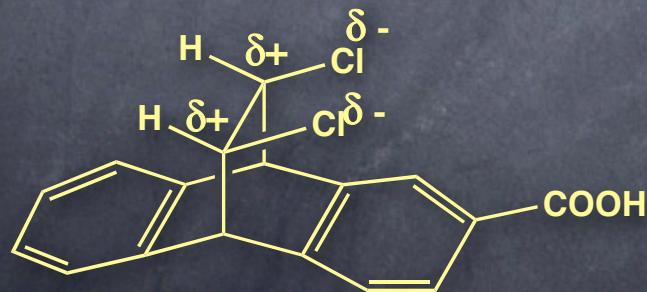
Inductive and Field Effect

- Inductive Effect

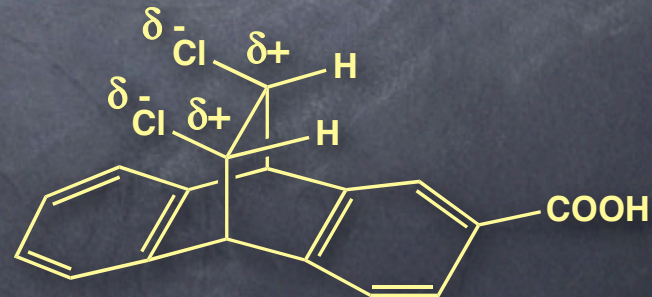
Electronic effects transmitted through the sigma bonds

- Field Effect

Electronic effects transmitted through space or solvent molecules



$pK_a = 6.07$



$pK_a = 5.67$

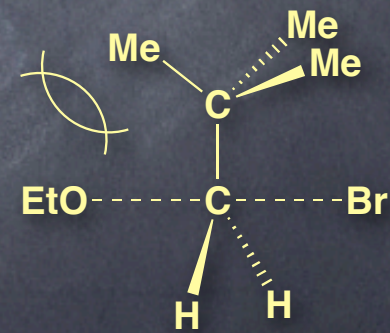
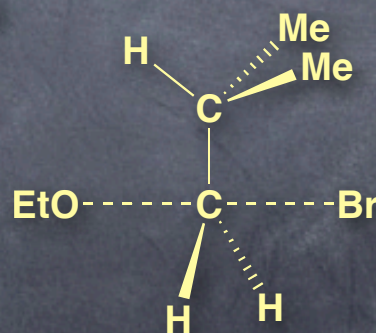
Steric Effect (1)

- In the cases that a reaction proceeds much faster or much slower than expected on the basis of electrical effects alone

An example in which steric effects decrease reaction rates

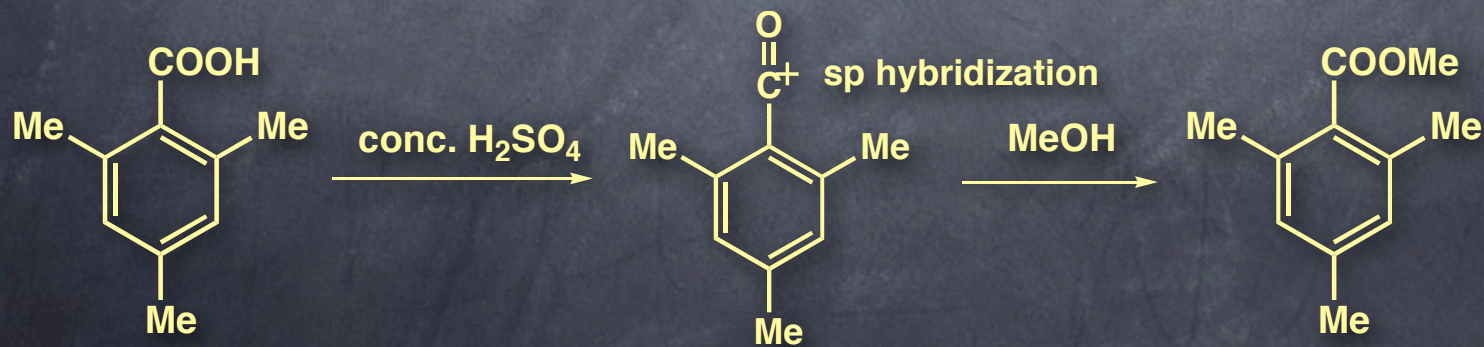
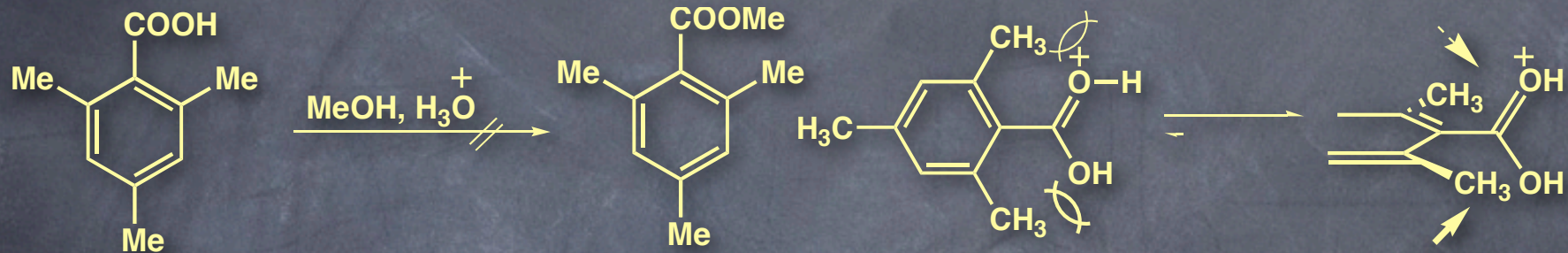


R	relative rate
CH_3	17.6
CH_3CH_2	1
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	0.28
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	0.03
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	4.2×10^{-6}



Steric Effect (2)

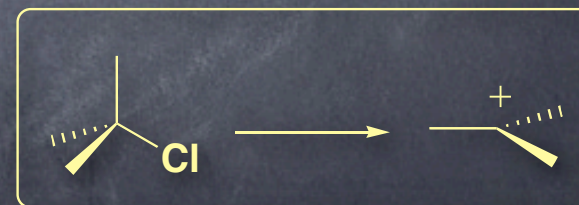
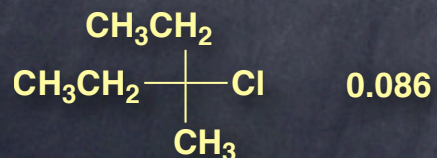
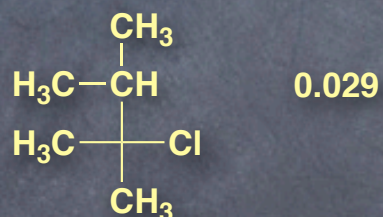
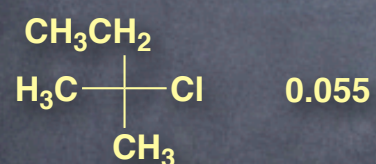
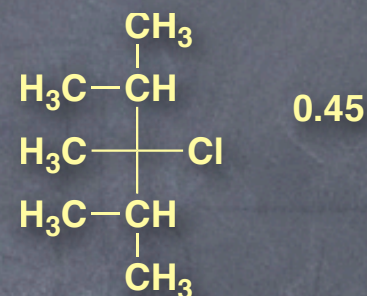
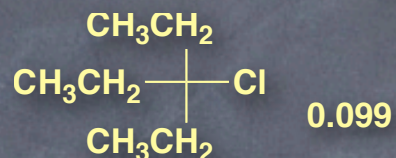
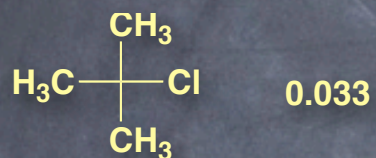
• Esterification of 2,4,6-trimethylbenzoate



Steric Effect (3)

An example in which steric effects increase reaction rates

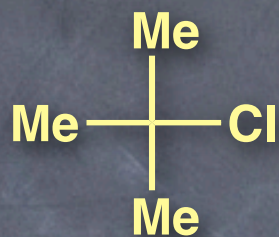
Hydrolysis of RCl by an S_N1 mechanism



relief of steric congestion resulting from sp^3 (109.5°) from sp^2 (120°)

"B-strain" (back strain)

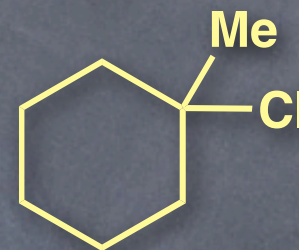
I-Strain (Internal strain)



1.0



43.7



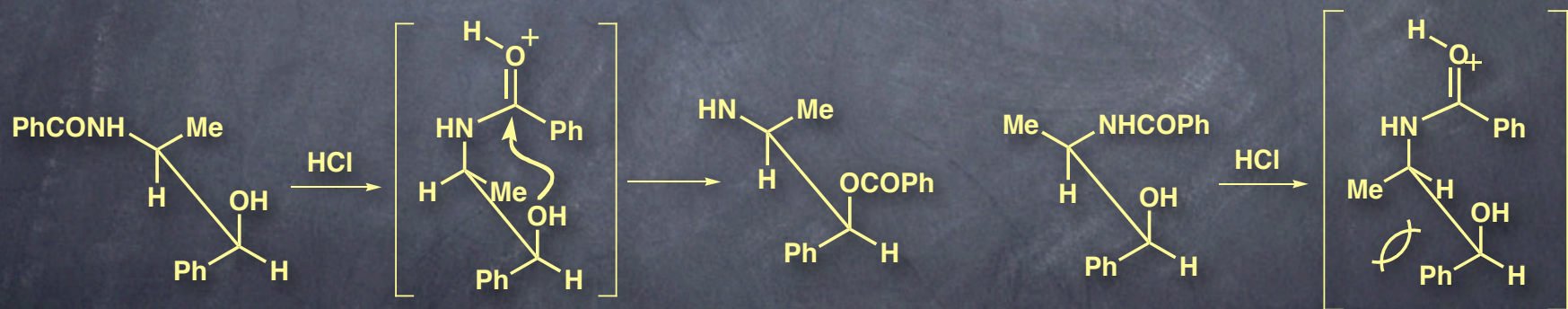
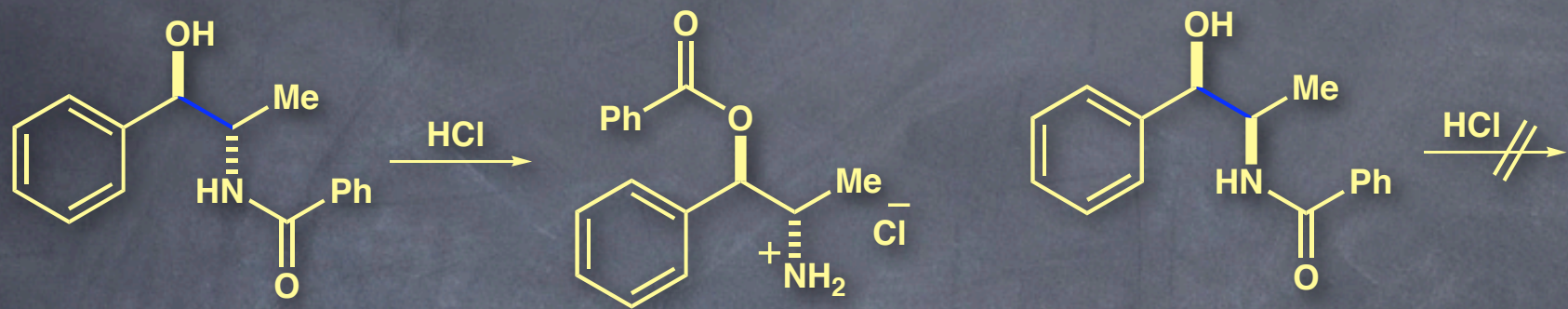
0.35

relative rate
for S_N1 reaction



relief of torsional strain

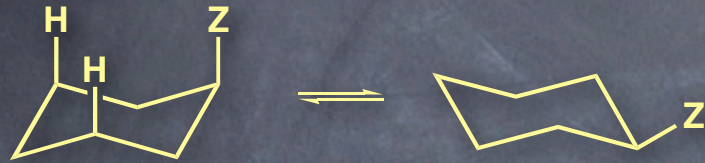
Conformational Effects



A-Value

立体的かさ高さの指標

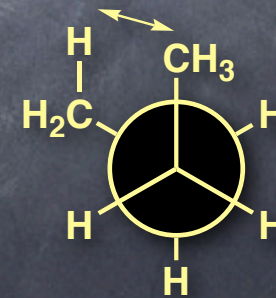
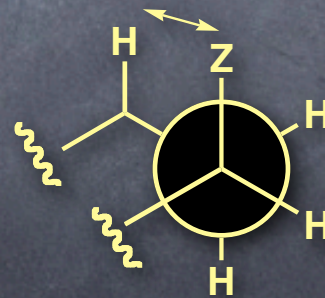
シクロヘキサン環上の ax, eq 間の自由エネルギーの差



$$A = \Delta G = -RT \ln K = -RT \ln [\text{eq}]/[\text{ax}]$$

嵩高くなればなるほど eq の方が安定となり、
A の値は大きくなる。

H	0
Me	1.74
Et	1.79
i-Pr	2.21
t-Bu	4.9
F	0.25
Cl	0.53
Br	0.48
I	0.47
OH	0.6
COOH	1.4
NH ₂	1.23
CN	0.20



gauche 相互作用

Stereoelectronic Effect (立体電子効果)

結合している、あるいは結合していない電子対の立体化学から生ずる効果

- S_N2 反応

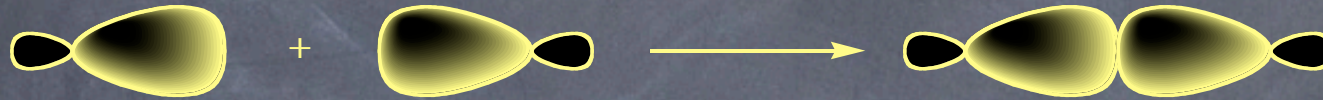
- S_E 反応

- アノマー効果 (Anomeric Effects)

軌道相互作用 (1)

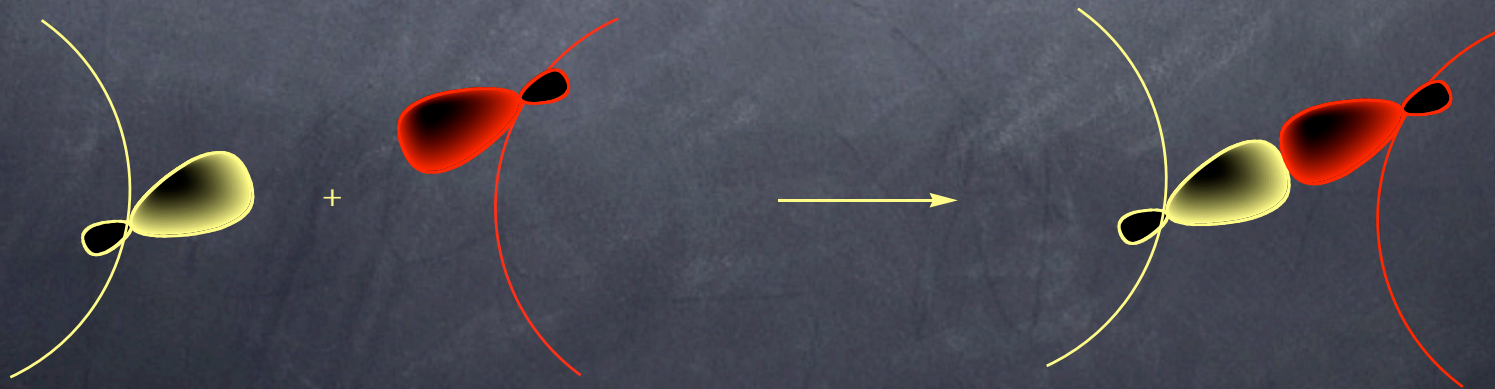
原子軌道から分子軌道ができる場合

原子1の原子軌道 + 原子2の原子軌道 → 二つの分子軌道



分子間の相互作用 (実際に反応が起こる場合)

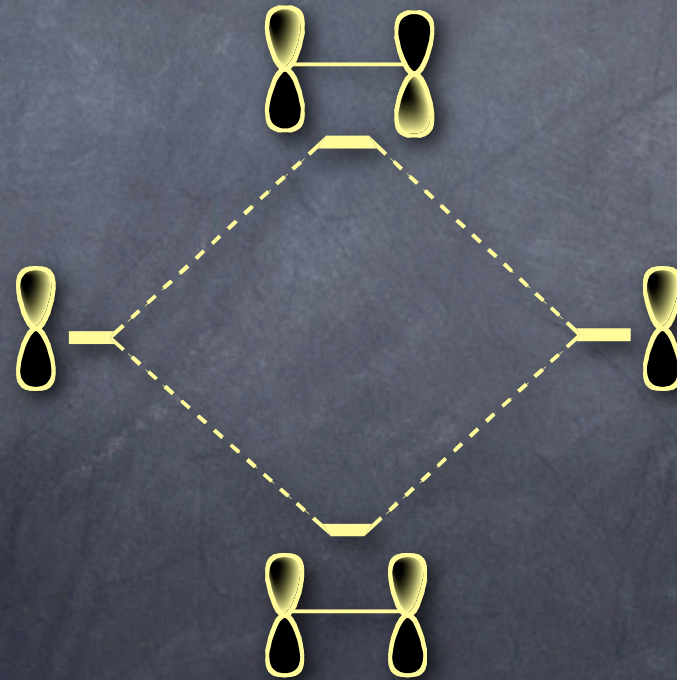
分子1の HOMO + 分子2の LUMO = 二つの新しい分子軌道



軌道相互作用 (2)

二つの軌道が相互作用すると、同位相で結合した軌道と逆位相で結合した軌道の二つができる。

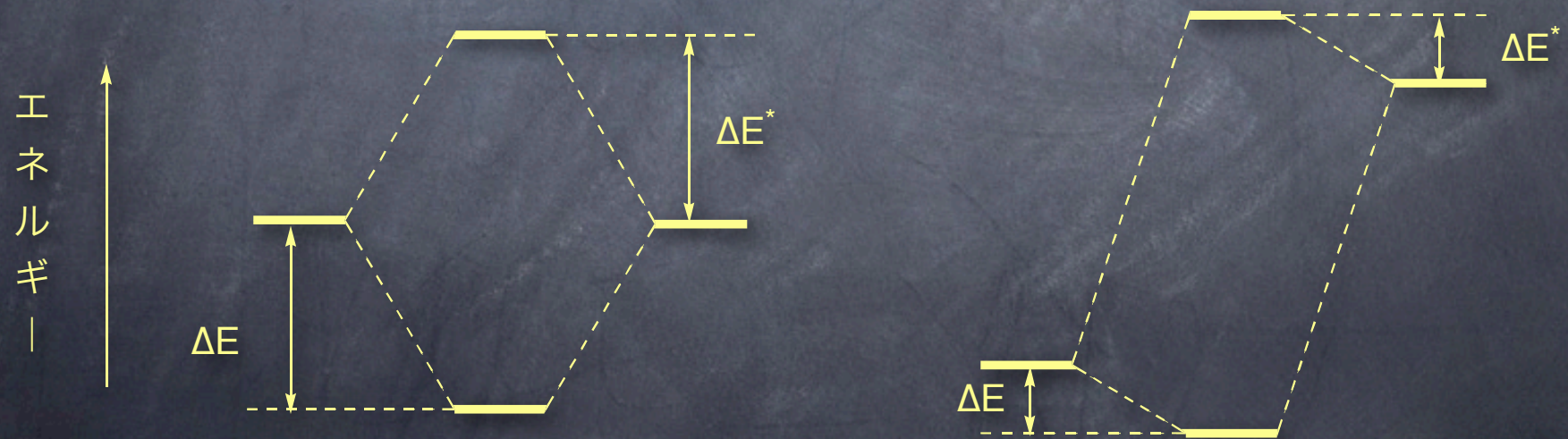
同位相の軌道 (結合性軌道) のエネルギーは低く、逆位相の軌道 (反結合性軌道) のエネルギーは高い。



軌道相互作用 (3)

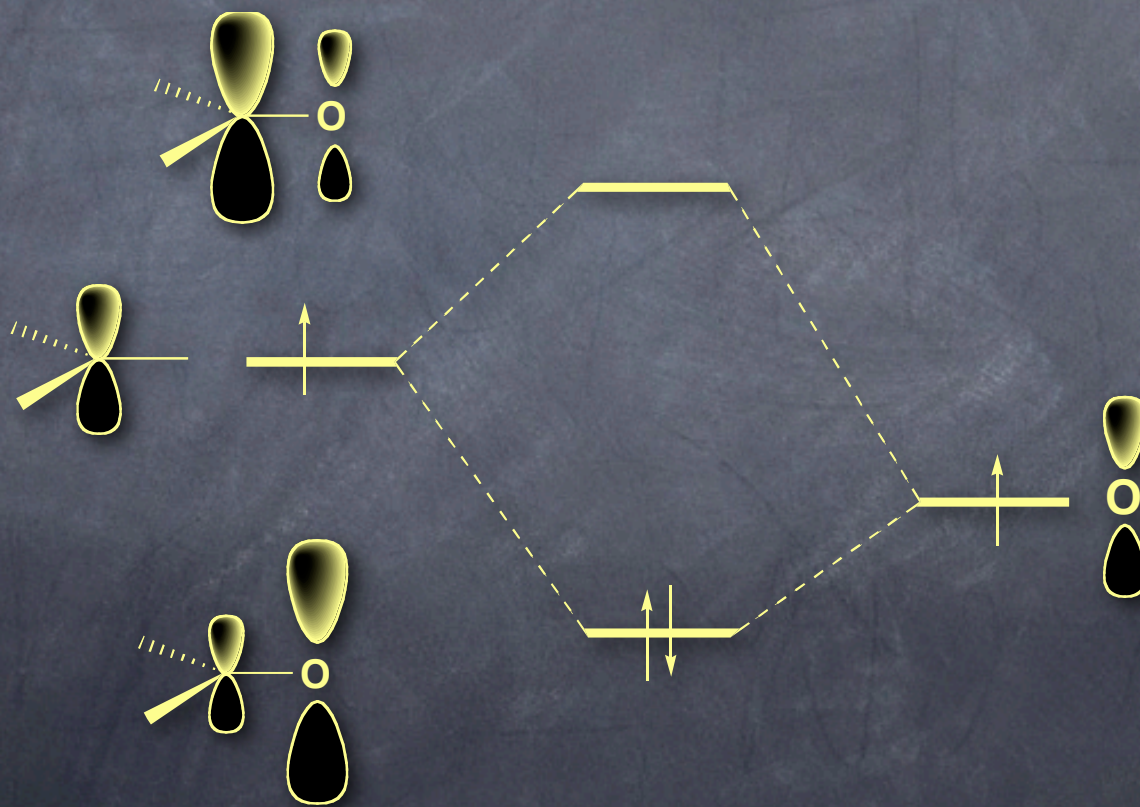
二つの軌道が相互作用するとき、

- 1) エネルギー差が小さければ小さいほど、
- 2) 重なりが大きければ大きいほど、相互作用は強くなる (安定化, 不安定化の度合いが大きくなる) .



軌道相互作用 (4)

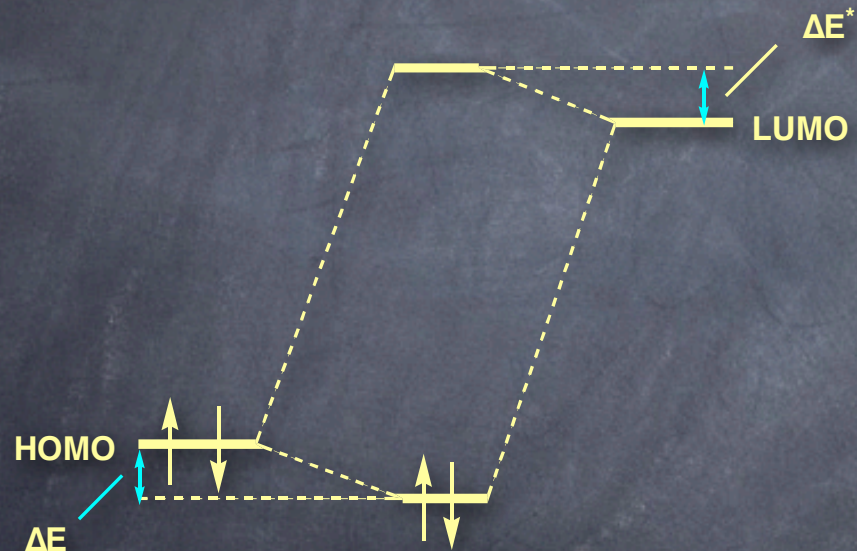
エネルギーの異なる軌道が相互作用した場合、同位相の軌道はもとの軌道のうち低い方の軌道よりエネルギーが低く、逆位相の軌道はもとの高いほうの軌道よりエネルギーが高い。同位相の軌道は低い方の軌道を主成分に持ち、逆位相の軌道は高い方の軌道を主成分とする。



C=O π-bond

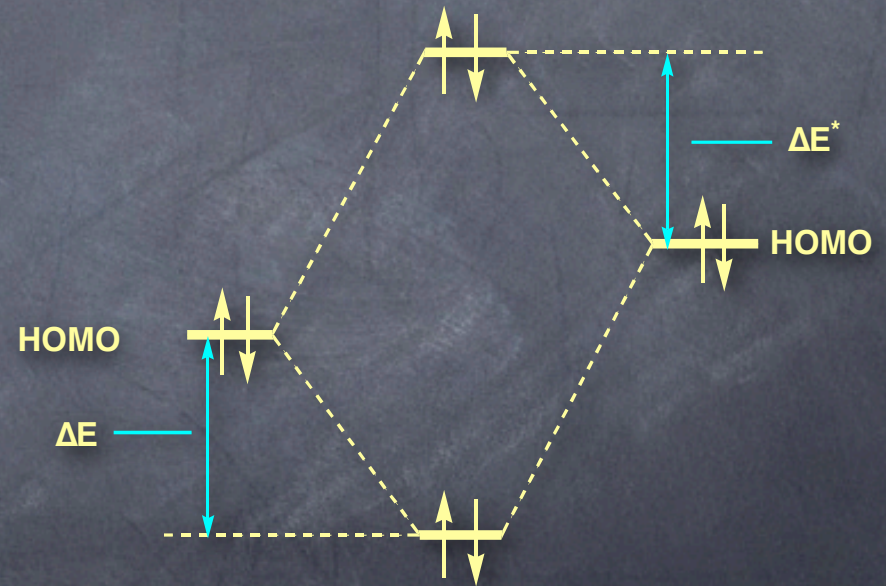
HOMO-LUMO and HOMO-HOMO Interaction

HOMO-LUMO Interaction



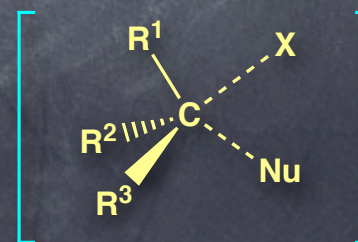
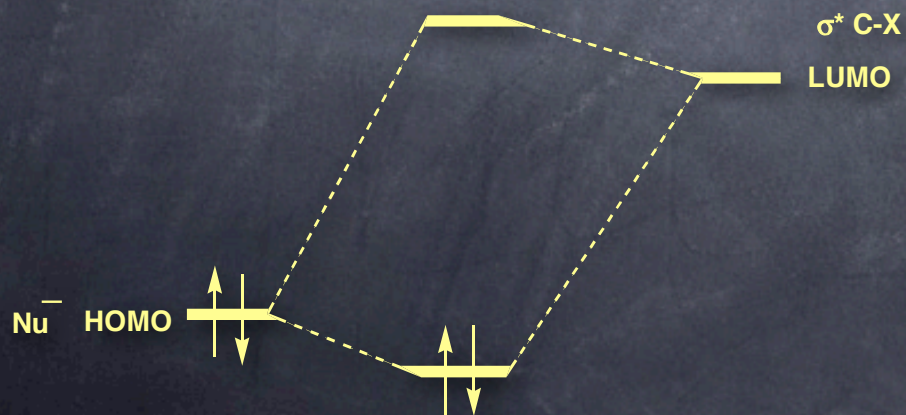
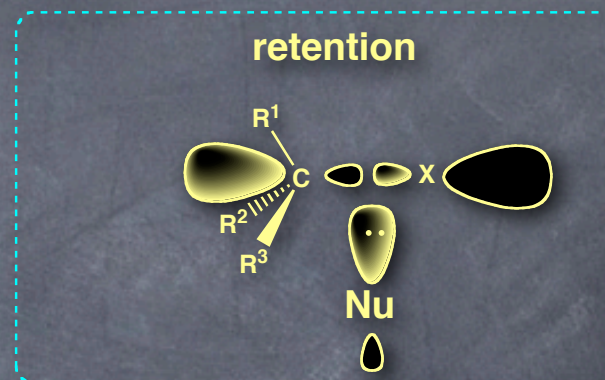
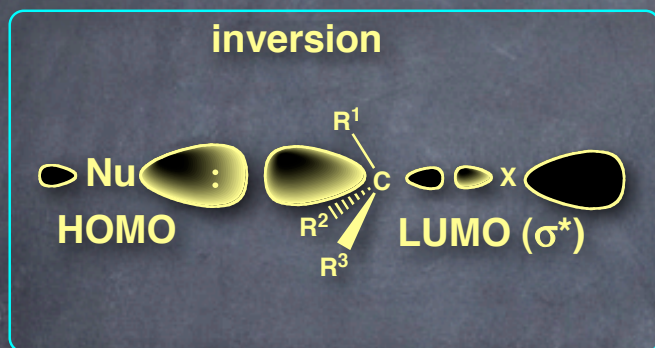
$$\text{安定化エネルギー} = 2 \times \Delta E > 0$$

HOMO-HOMO Interaction

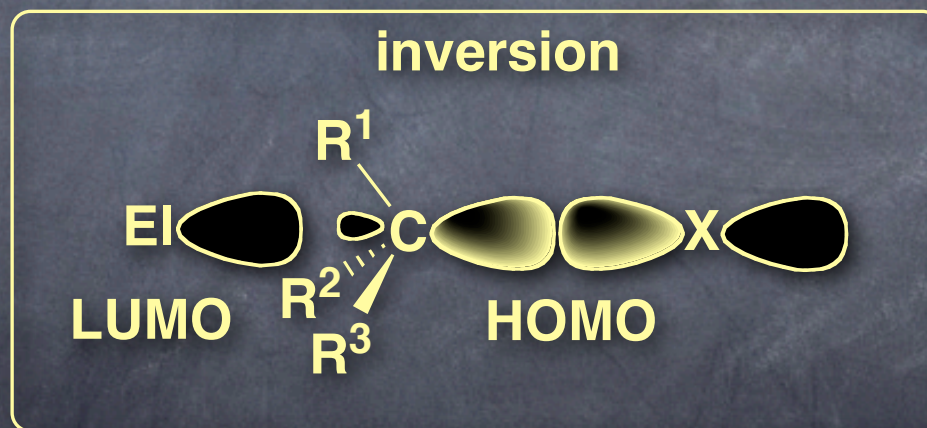
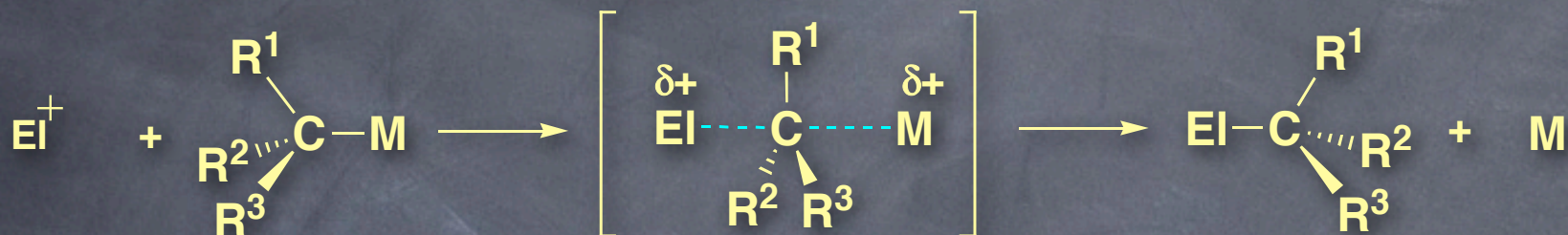


$$\text{安定化エネルギー} = 2 \times \Delta E - 2 \times \Delta E^* < 0$$

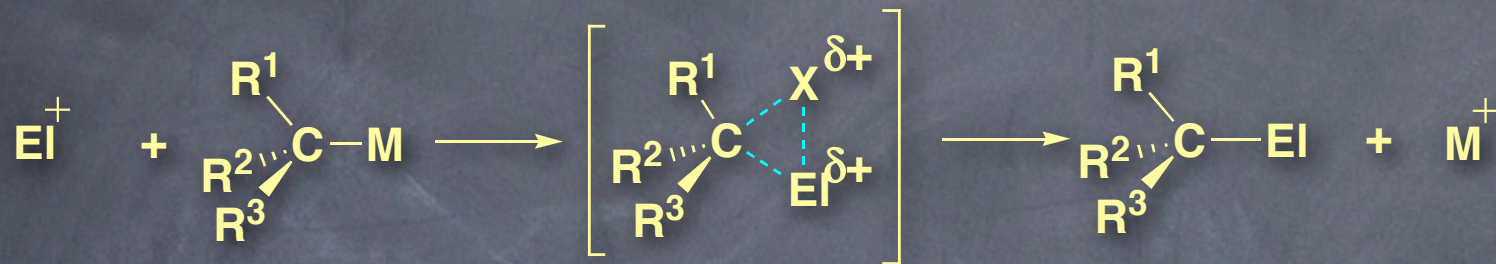
S_N2 反応 (back-side attack, 立体化学：反転)



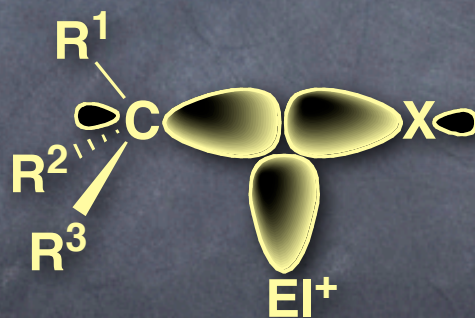
S_E 反応 (back-side or front-side attack, 立体化学 : 反転, 保持) (1)



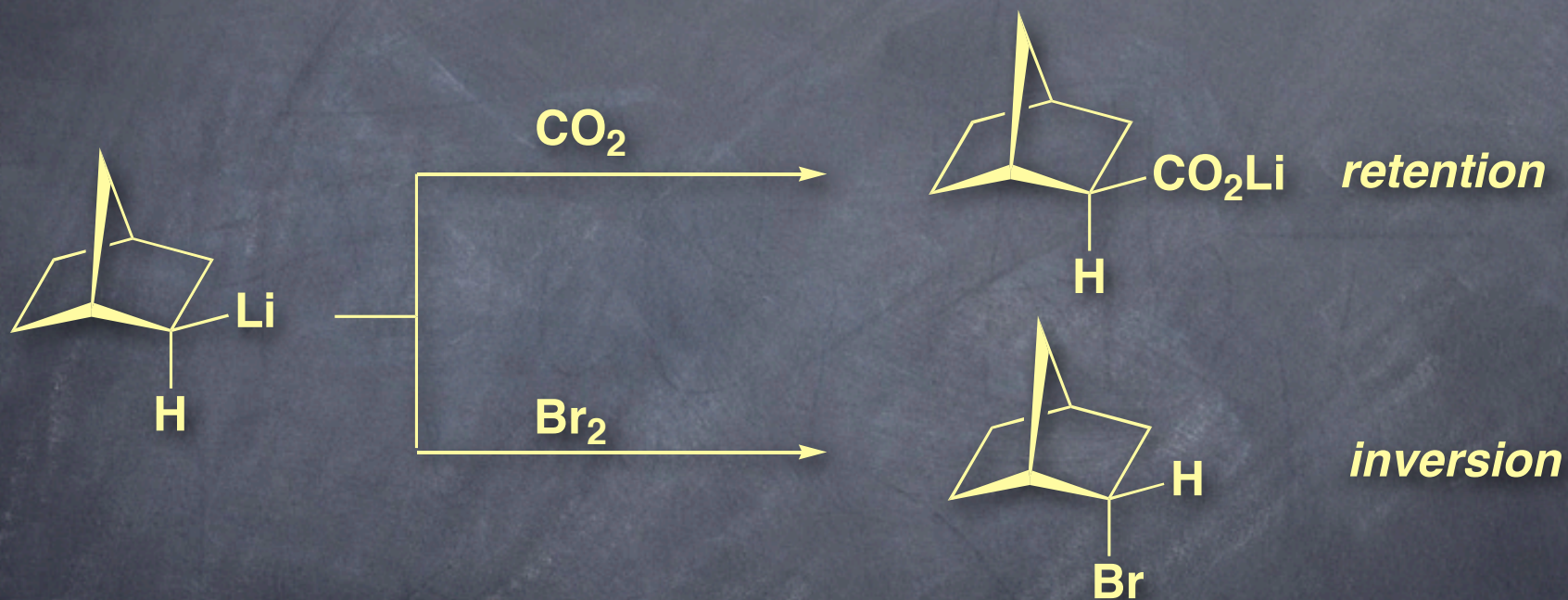
S_E 反応 (back-side or front-side attack, 立体化学: 反転, 保持) (2)



retention

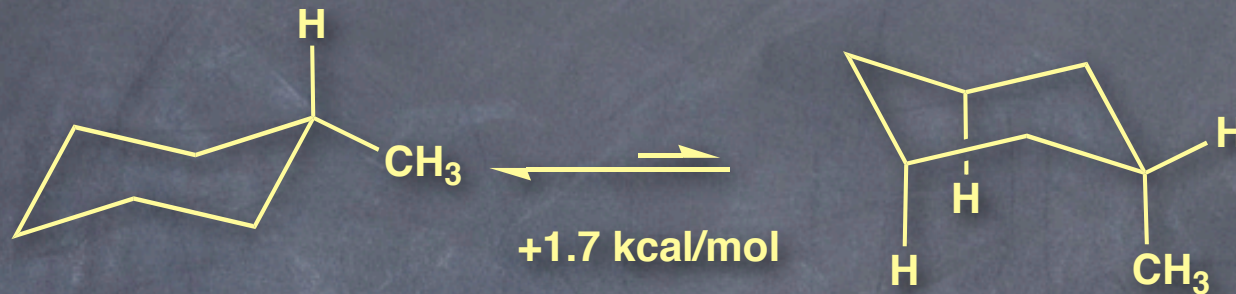


S_E 反応 (back-side or front-side attack, 立体化学 : 反転, 保持) (3)

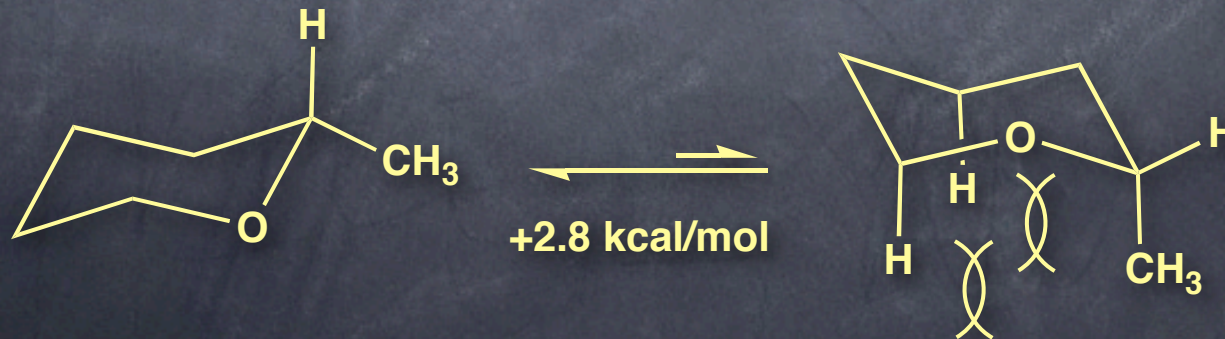


アノマー効果 (The Anomeric Effect)(1)

シクロヘキサン上の置換基は、1,3-ジアキシャル相互作用により、一般にエクアトリアル配座の方が安定。



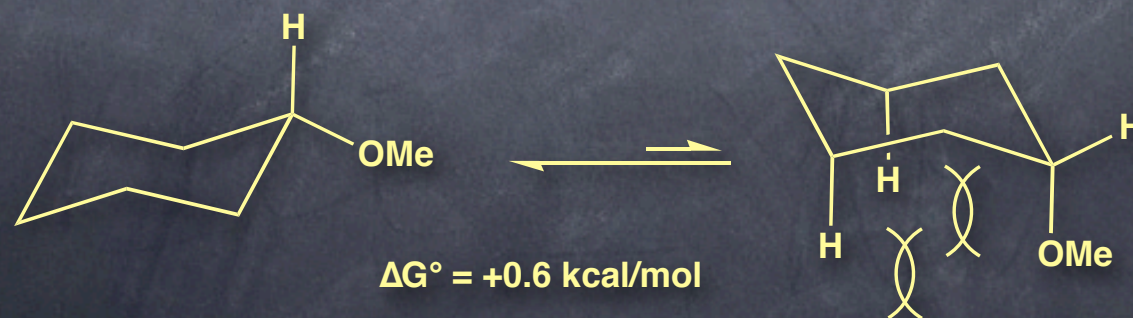
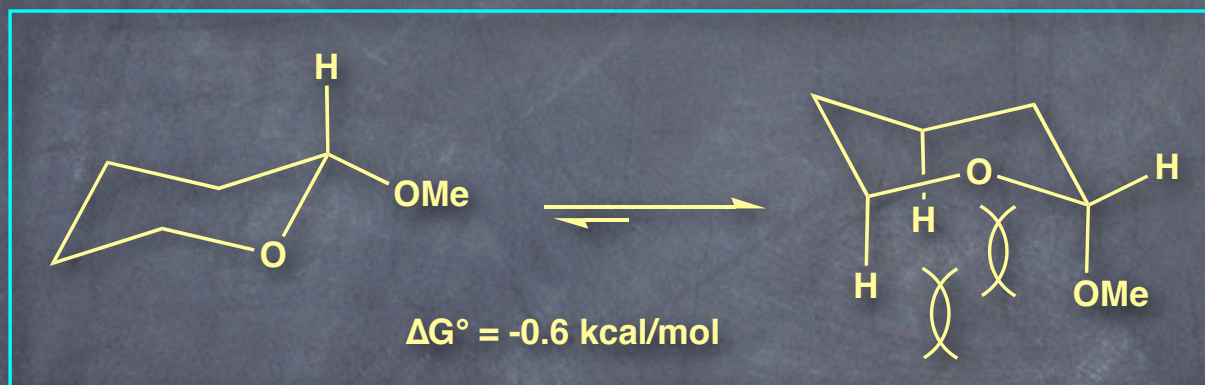
環に1個酸素原子が導入されると、C-O結合がC-C結合より短いため、1,3-ジアキシャル相互作用が増大し、安定性の差はより大きくなる。



C-O 結合長 < C-C 結合長

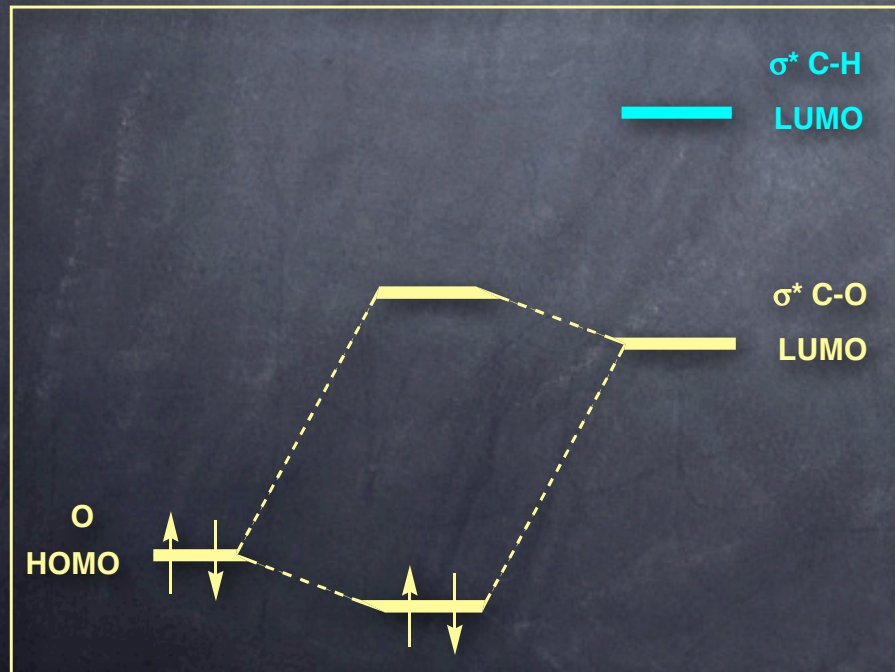
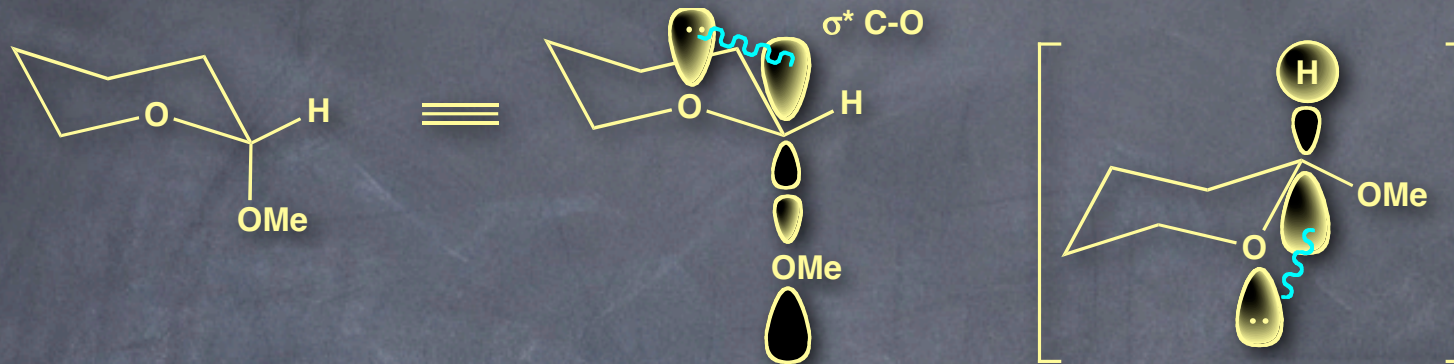
アノマー効果 (The Anomeric Effect) (2)

しかし、テトラヒドロピラン上の置換基が酸素原子のような電気陰性度の大きな原子の場合、逆にアキシャル配座がより優位になる。
これをアノマー効果という。



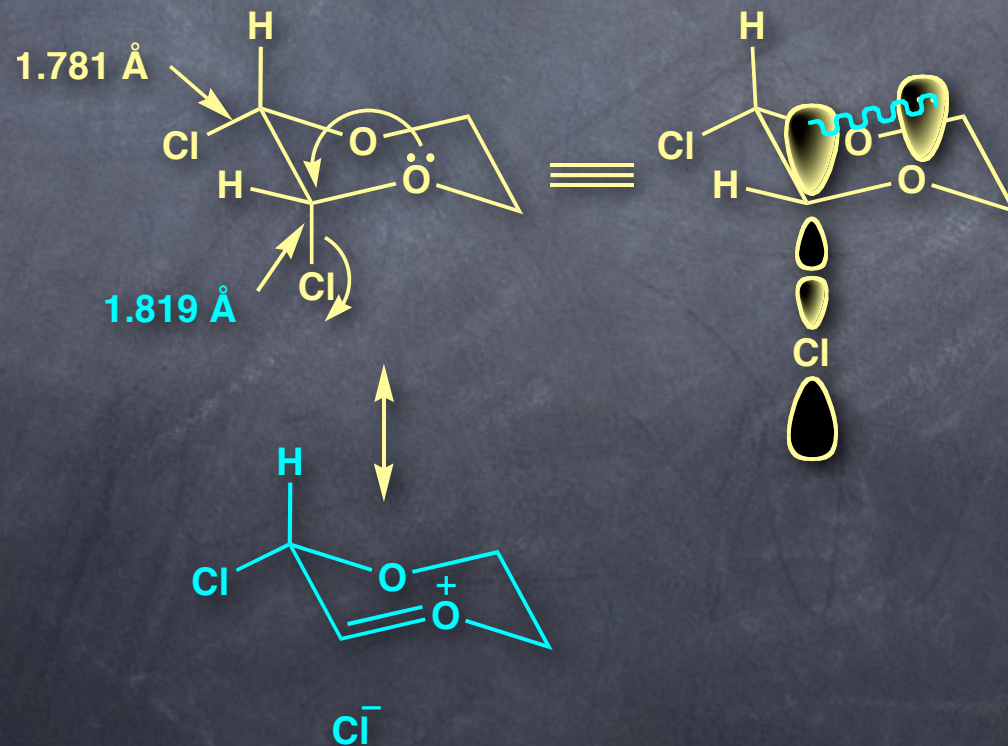
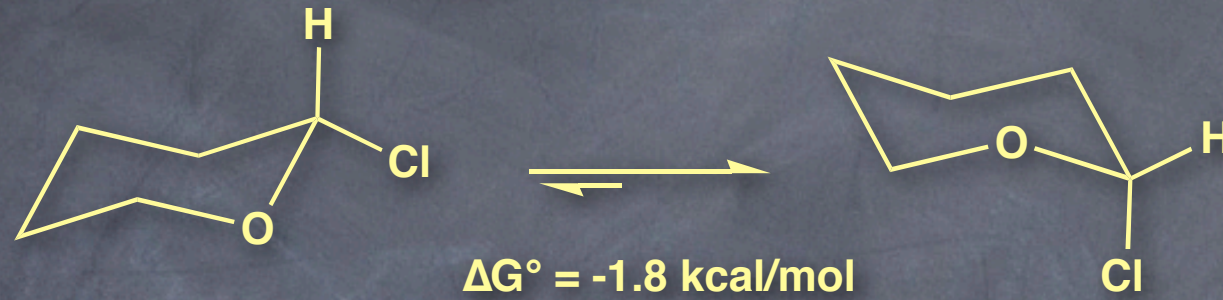
アノマー効果 (The Anomeric Effect) (3)

アノマー効果は立体電子効果によって説明されている。



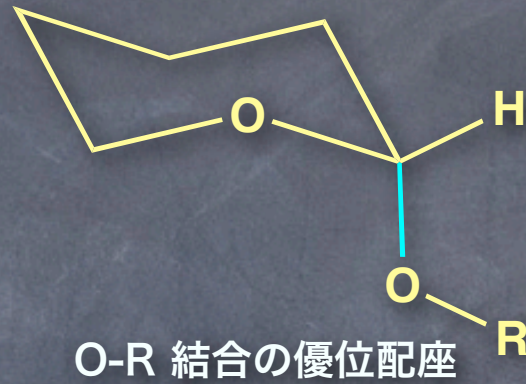
σ^* (C-O) と σ^* (C-H) では、電気陰性度の大きな原子が結合している、前者の方がエネルギーが低く、酸素のローンペア (HOMO) との相互作用が大きくなる。

アノマー効果 (The Anomeric Effect) (4)



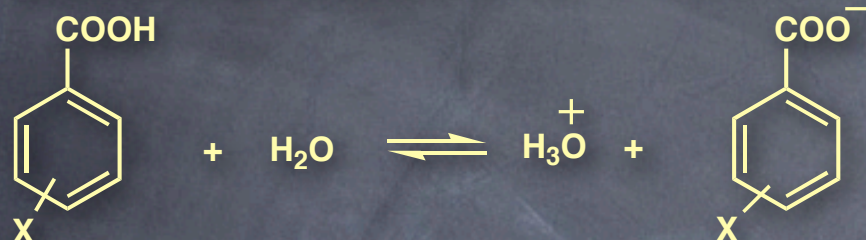
アノマー効果 (The Anomeric Effect) (5)

エキソアノマー効果

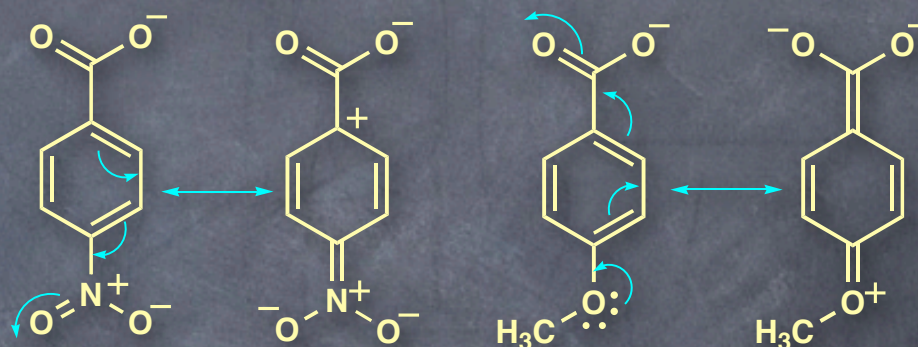


反応性に対する構造の効果の定量的取り扱い

置換安息香酸の酸性度を考える



X	pKa	σ
H	4.20	0
<i>p</i> -CH ₃	4.37	-0.17
<i>m</i> -CH ₃	4.27	-0.07
<i>p</i> -NH ₂	4.86	-0.66
<i>m</i> -NH ₂	4.36	-0.16
<i>p</i> -CH ₃ O	4.47	-0.27
<i>m</i> -CH ₃ O	4.08	+0.12
<i>p</i> -Cl	3.97	+0.23
<i>m</i> -Cl	3.83	+0.37
<i>p</i> -CN	3.54	+0.66
<i>m</i> -CN	3.64	+0.56
<i>p</i> -NO ₂	3.42	+0.78
<i>m</i> -NO ₂	3.49	+0.71

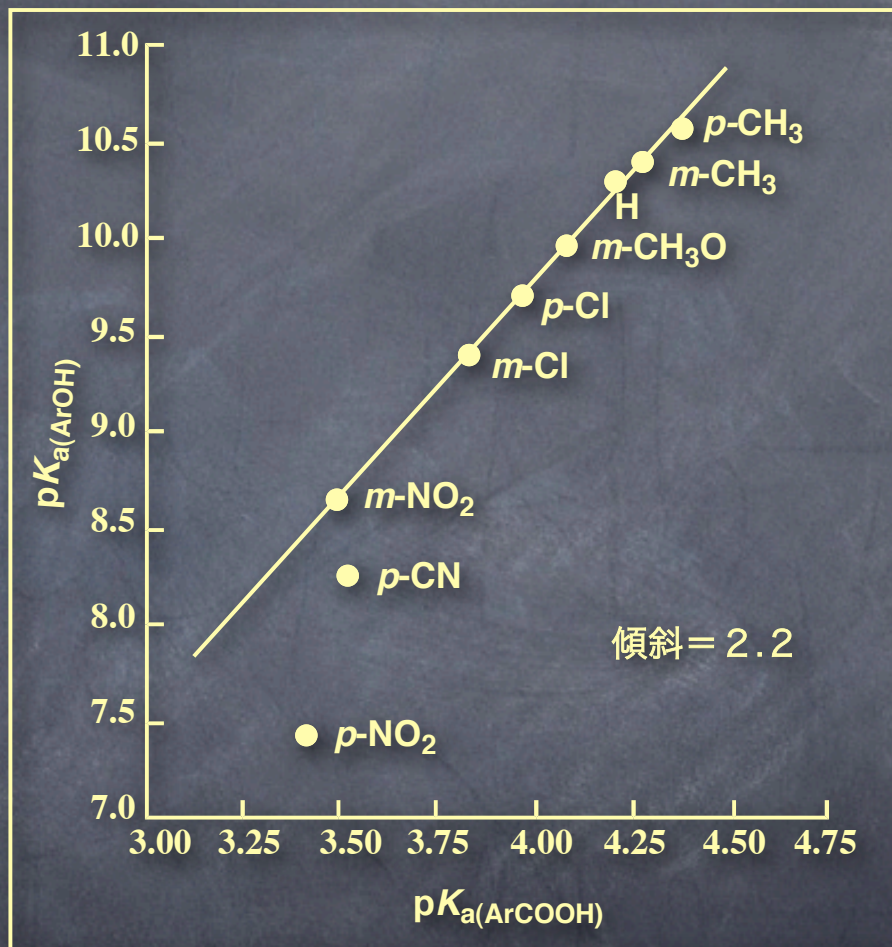
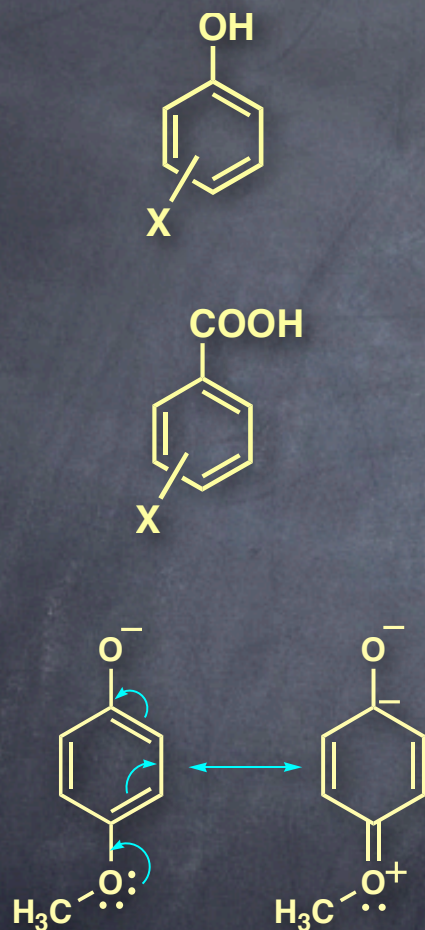


$$\sigma \text{ 値} : \text{pKa} (\text{X} = \text{H}) - \text{pKa} (\text{X})$$

電子吸引性の置換基があると、共役塩基の電荷の分散を促進するので、酸性が大きくなる。

同様の効果は、置換フェノールでも観察されるはずである。

置換安息香酸の pKa に対する置換フェノールの pKa のプロット

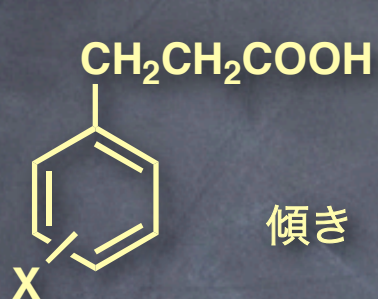


ほぼ直線にのるということは、カルボキシル基と水酸基に対しこれらの置換基が同じ種類の影響を及ぼしている。

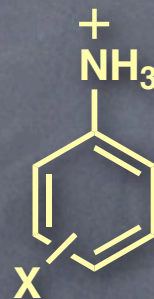
直線の傾斜が 2.2 ということ、フェノールの方が置換基に対する感受性が高いことを示している。

これは phenolate ion の方が 1 原子だけベンゼン環に近いためである。

他の芳香族系の平衡定数を $pK_{a(\text{ArCOOH})}$ に対してプロットすると、直線関係が得られる。



傾き +0.21



傾き +2.77

この直線関係は以下の式のように表すことができる。

$$\log K_a = \rho \log K_{a(\text{ArCOOH})} + \text{定数}$$

ρ は傾斜, 反応定数 ; ArCOOH : 置換安息香酸

$\rho > 1$: その反応の平衡が安息香酸のイオン化より置換基の影響を受けやすい。

$\rho < 1$: その反応の平衡が安息香酸のイオン化より置換基の影響を受けにくい。

$$\log K_a = \rho \log K_{a(\text{ArCOOH})} + \text{定数}$$

$\log K_{a(\text{ArCOOH})}$ の代わりに

$$\sigma = \log K_{a(\text{ArCOOH})} - \log K_{a(\text{PhCOOH})} = \text{p}K_{a(\text{PhCOOH})} - \text{p}K_{a(\text{ArCOOH})} \text{ を導入する}$$

$$\log K_a = \rho \sigma + \text{定数} \text{ となる}$$

置換基が無い場合 $\sigma = 0$ になり, その場合の $\log K$ を, $\log K_0$ とすると

$$\log K_a/K_0 = \rho \sigma \text{ ----- Hammett 式}$$

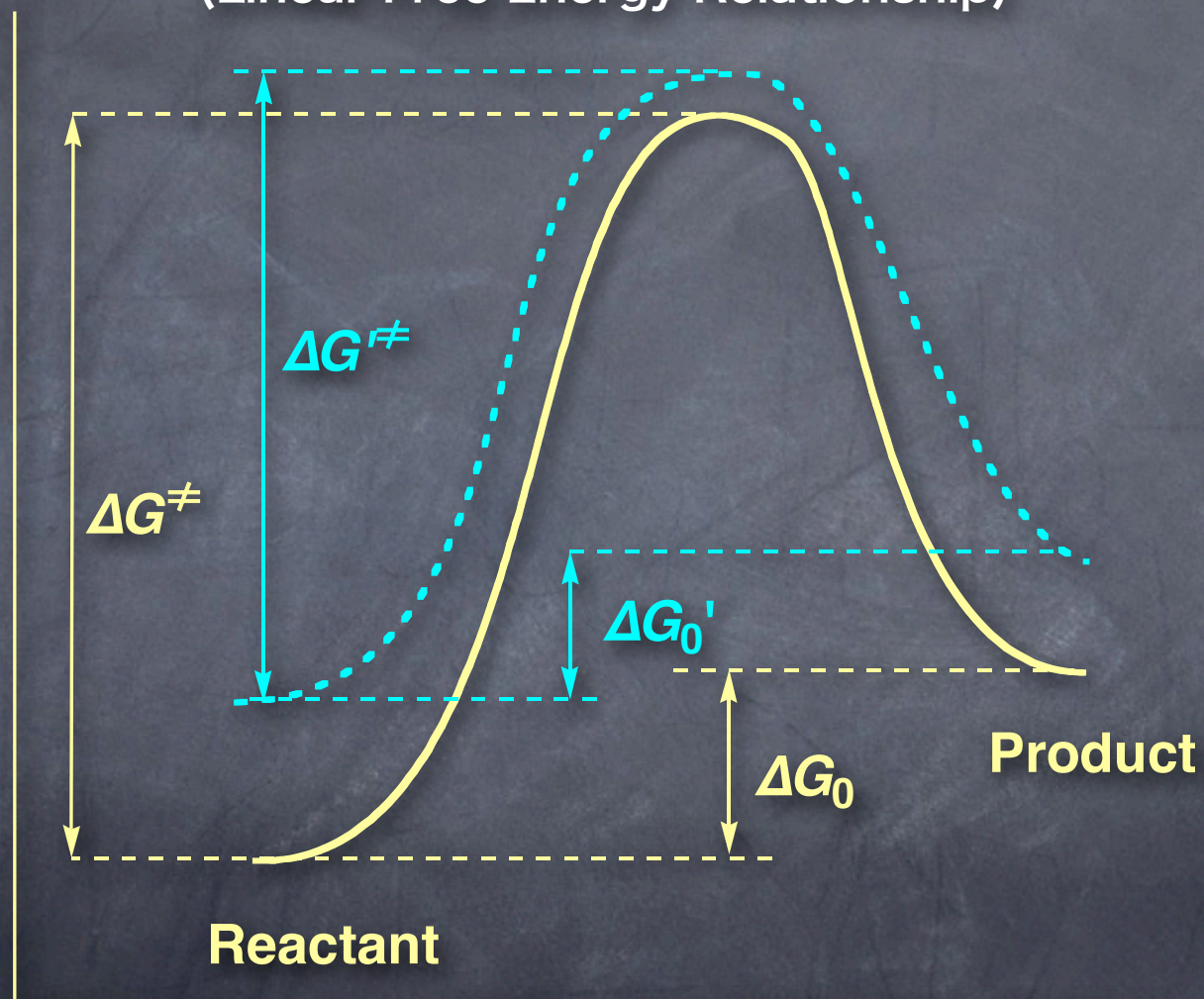
$\rho =$ 反応定数 (置換基に対する反応の感度)

$\sigma =$ 置換基定数

この関係は, 酸性度のような平衡に関わるものだけではなく, 速度定数にも適用できることがわかった.

$$\log k/k_0 = \rho \sigma$$

直線的自由エネルギー関係 (Linear Free Energy Relationship)



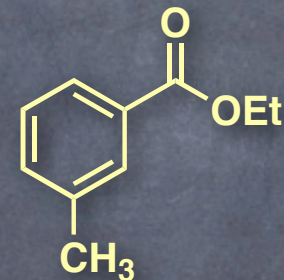
$$\Delta G^{\ddagger} - \Delta G'^{\ddagger} \propto \Delta G_0 - \Delta G_0'$$

ρ と σ の意味

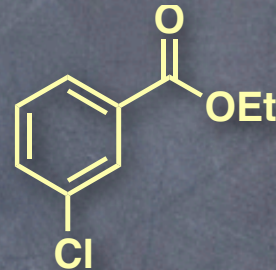
σ : 置換基定数

置換基によって引き起こされる全極性効果

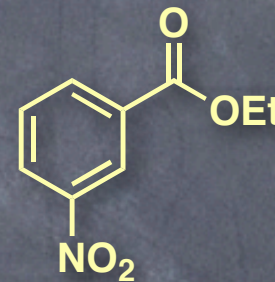
水素と比較して電子吸引性である場合正となり、電子供与性の場合負になる。大きさは極性の効果の大きさである。



$$\sigma_m = -0.07$$



$$\sigma_m = 0.37$$



$$\sigma_m = 0.71$$

ρ : 反応定数

反応の極性的な要求の大きさ。置換基の電子供与、電子吸引性に対する感度。

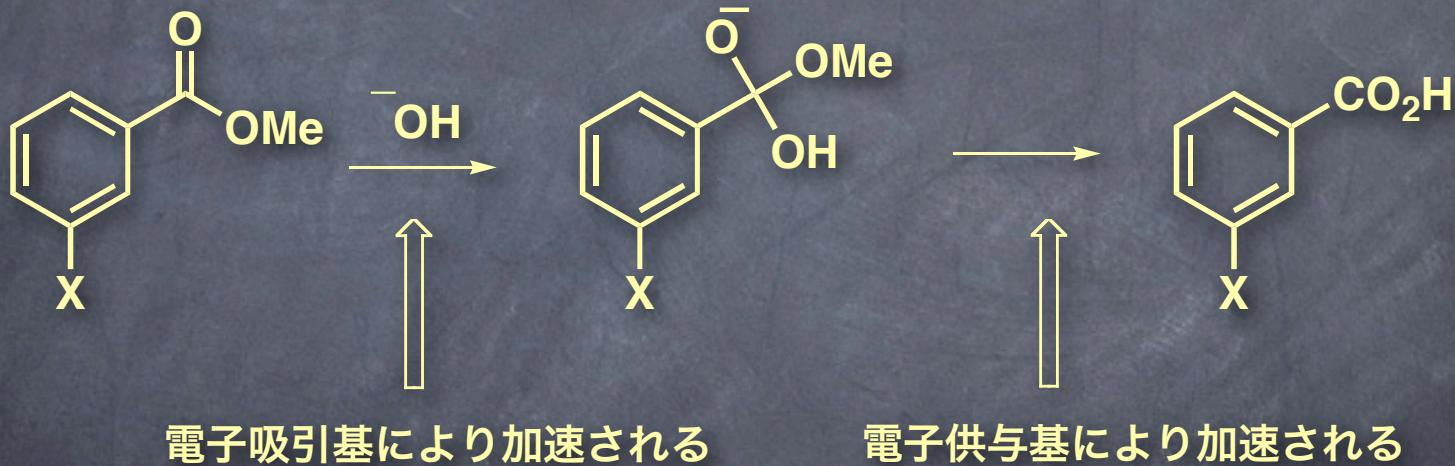
電子吸引性基によって促進される反応は、 ρ が正になり、電子供与性基によって促進される反応は、 ρ は負になる。

基本となる反応より極性効果に敏感な反応は、1より大きくなる。

Hammett プロットの利用 (1)

律速段階の遷移状態における電子要求性を見ることができる。

置換安息香酸メチルのアルカリ加水分解

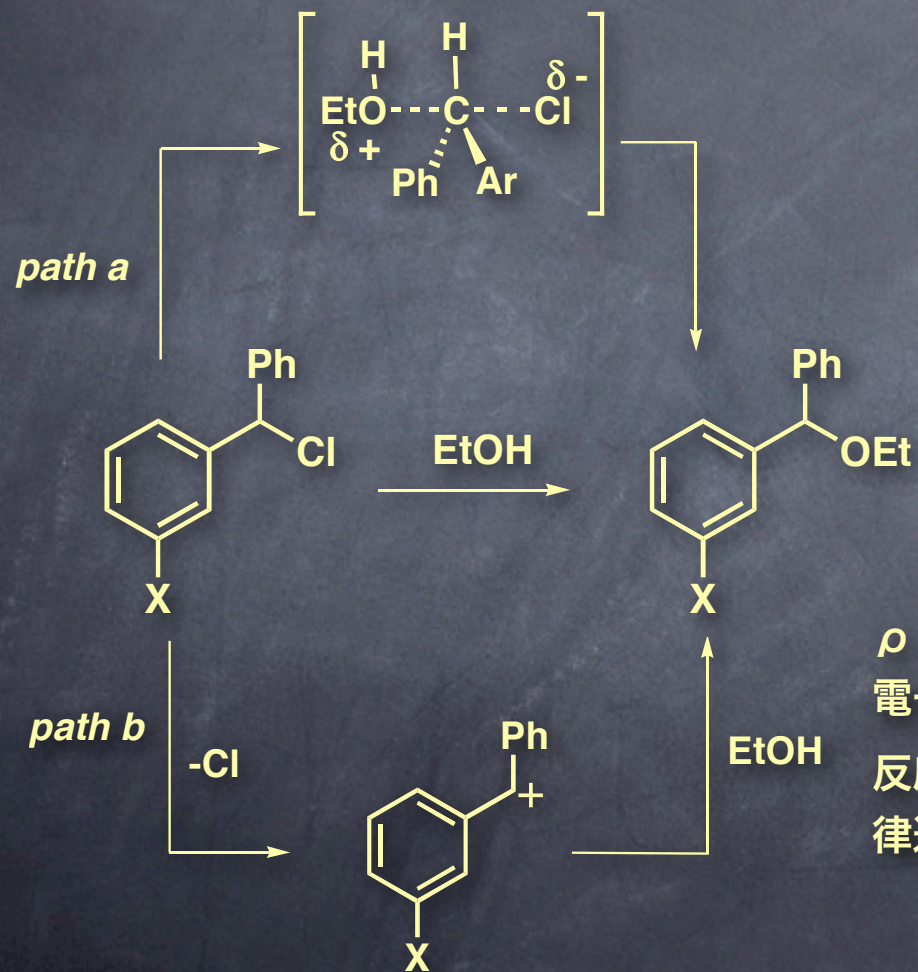


ρ 値 : +2.38

電子吸引基により反応が促進される
したがって、第一段階が律速

Hammett プロットの利用 (2)

arylmethyl chloride の加溶媒分解



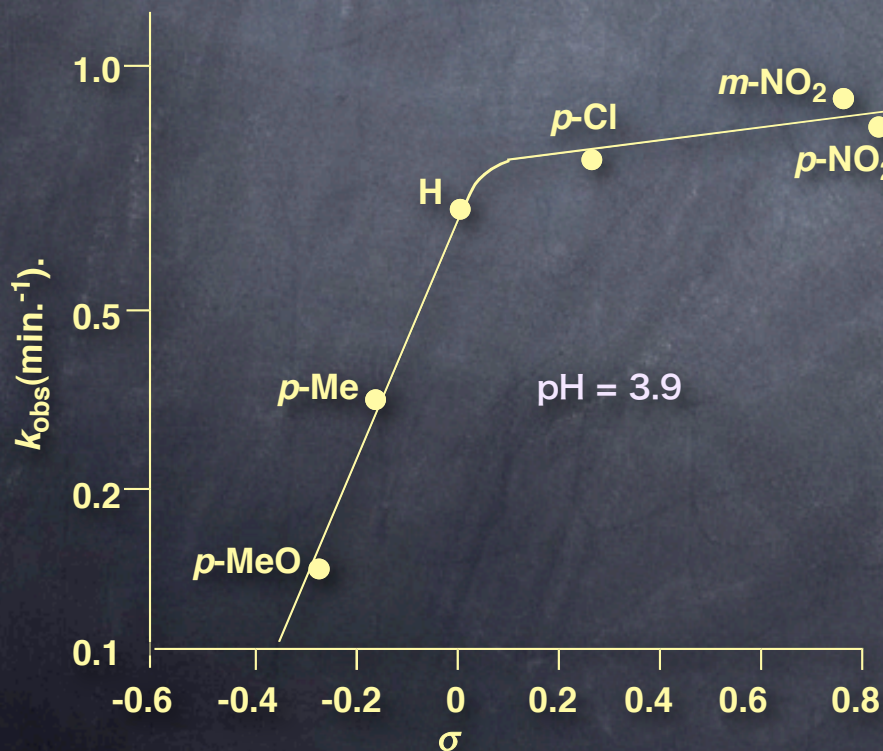
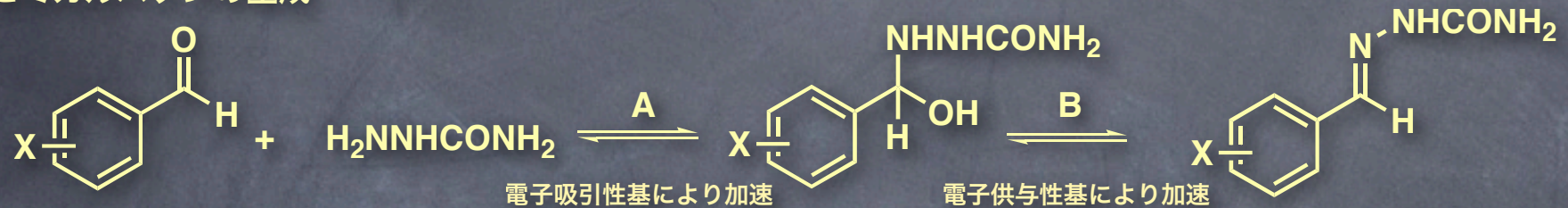
ρ 値: -5.0

電子供与基により反応が促進される $\text{S}_{\text{N}}1$
反応 (path b) で, カルボカチオンの生成が
律速

Hammett プロットの利用 (3)

Hammett プロットが直線になるためには、置換基が変わってもメカニズムは変化しないという前提がある。反応機構あるいは律速段階が変化する場合、直線にならない。

セミカルバゾンの生成



pH = 1.75 $\rho = +0.91$

セミカルバジドがプロトとネートされるので A が律速となり、電子吸引基により加速される。

pH = 7.0 $\rho = -0.07$

中性付近では置換基の極性効果は相殺されるので置換基の影響をあまり受けない。

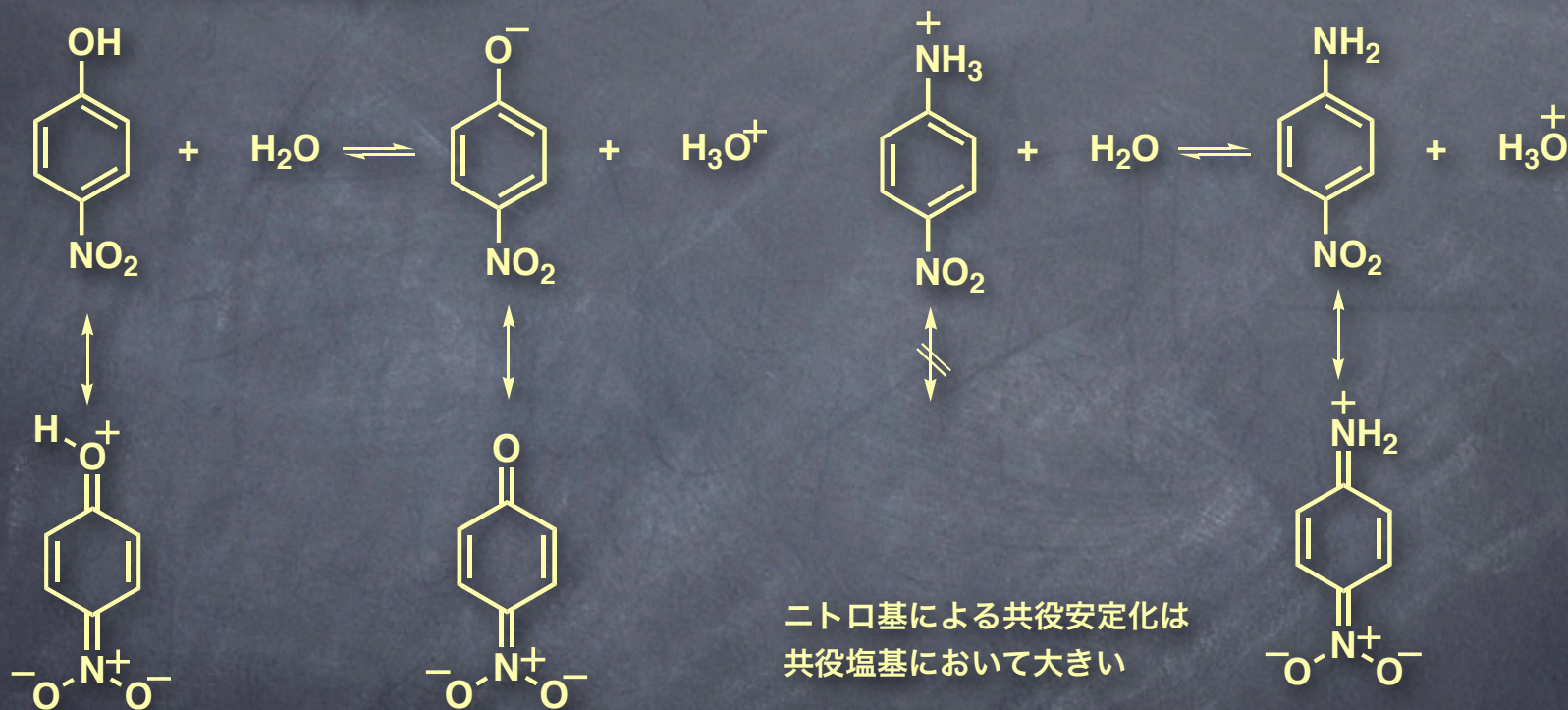
pH = 3.9 直線性を示さない

電子吸引性基は A を加速するので B が律速段階になるが、弱酸性である程度プロトとネートしているため電子吸引性基による速度の変化は少ない。したがって、 $\rho \approx 0$ 。

一方、電子供与性基は A を減速するので、A が律速段階になり、 $\rho \approx 1$ になる。

Hammett プロットからのズレ (1)

o-置換体は立体効果が生ずるので適用できない。ある種の *p*-誘導体でも直線からずれる場合がある。



両者には共役的な相互作用が存在するため、直線からズれる。

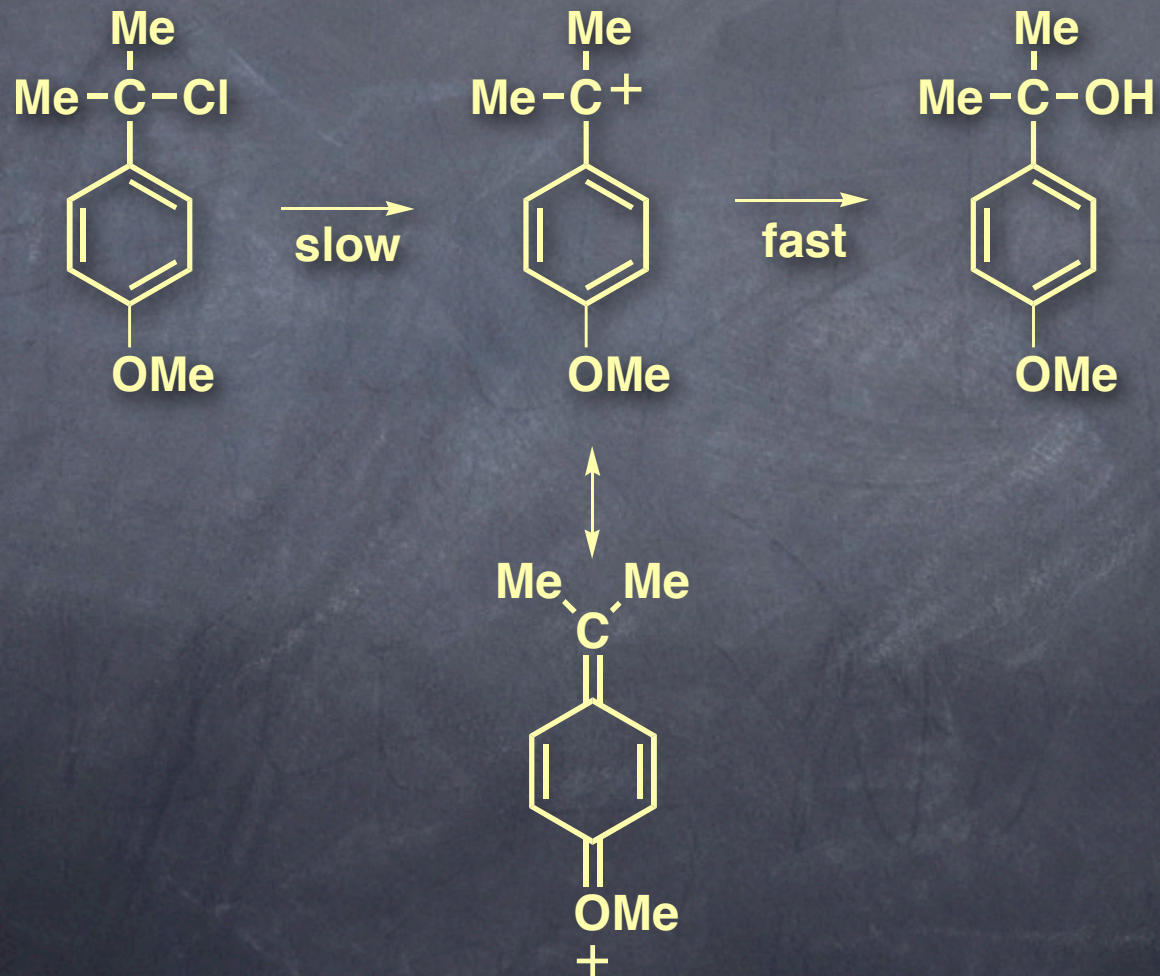
既知の効果から予想するよりはるかに強い酸である。

この作用は、*m*-置換体にはなく、また σ 値を決めた置換安息香酸にも存在しない。

したがって、別の σ 値の導入が必要となる。

Hammett プロットからのズレ (2)

電子供与性置換基と相互作用がある場合



σ^- , σ^+ の導入

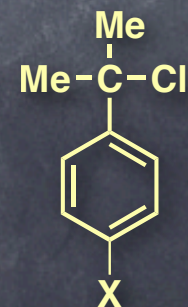
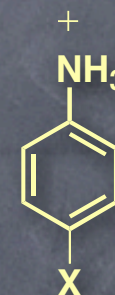
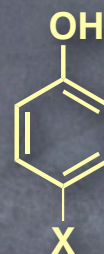
σ^- : 負電荷が生ずる反応部位と電子吸引基

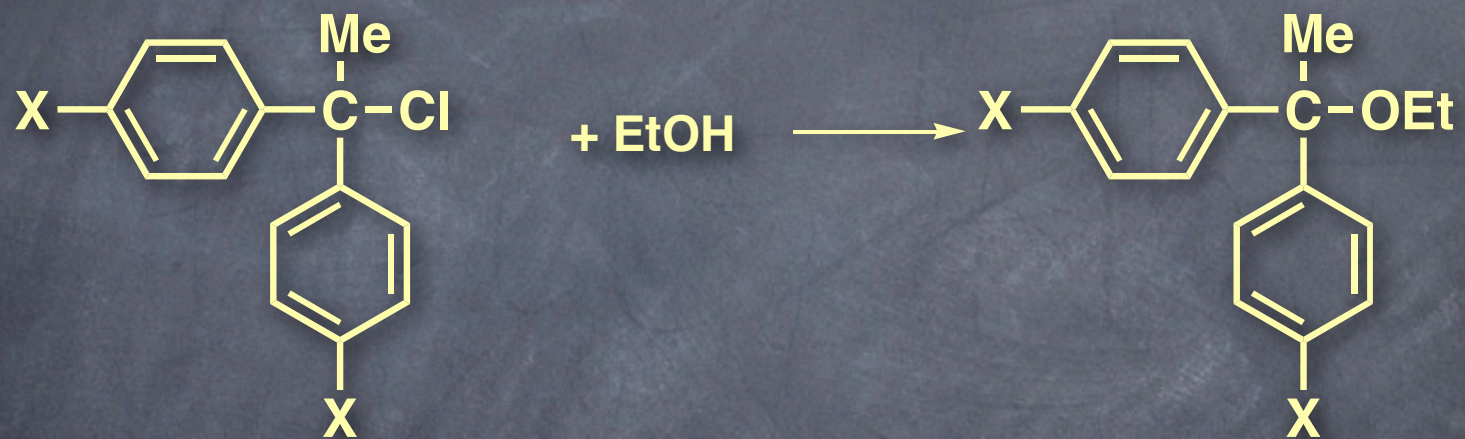
基準となる反応は *p*-置換フェノールおよび *p*-置換アニリニウム塩のイオン化

σ^+ : 正電荷が生ずる反応部位と電子供与基

基準となる反応は *p*-置換クミルクロリドの加水分解

X	σ	σ^+	σ^-
NMe ₂	-0.21	-1.7	-
NH ₂	-0.16	-1.3	-
CH ₃	-0.07	-0.31	-
OH	-0.12	-0.92	-
Ph	-0.06	-0.17	-
CH ₃ O	0.12	-0.78	-0.2
F	0.34	-0.07	-0.02
I	0.35	0.13	-
CO ₂ H	0.37	0.48	0.68
Cl	0.37	0.11	-
COCH ₃	0.38	-	0.87
Br	0.39	0.15	-
CO ₂ R	0.37	0.48	0.68
CF ₃	0.43	-	-
CN	0.56	0.66	0.90
NO ₂	0.71	0.79	1.24





$$\rho = -4.05$$

反応機構の決定法

反応機構 (Reaction Mechanism)

- ・ どのようにして反応が起こるか？
- ・ 反応における結合の切断，形成の具体的な順序
- ・ 原料から生成物にいたる経路（中間体，遷移状態）の構造とエネルギー変化
- ・ 反応機構を決定するのに用いられる方法はたくさんあるが，多くの場合一つの方法だけで十分ということはない。
- ・ 反応機構は“反証”はできても，けして“証明”はできない。
- ・ 既に確立されている反応機構でも，新しい実験事実により変わる可能性がある。

1. 生成物の同定

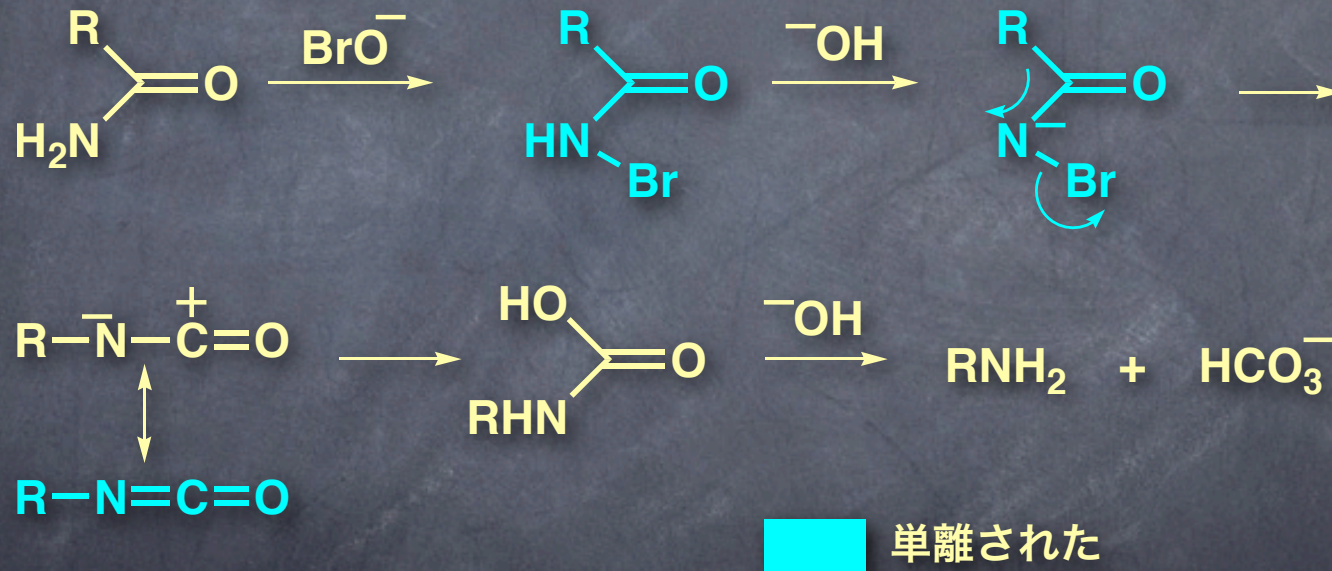
- 反応におけるすべての生成物, そしてそれらの生成比がわからなければ, 反応機構を決定することはできない.
- 反応機構はすべての生成物の生成を説明できなければならない.

2. 中間体の存在の確認 (1)

a. 中間体の単離

反応を初期の段階で止めたり, 非常に緩和な条件で反応を行う.

Hofmann 転位



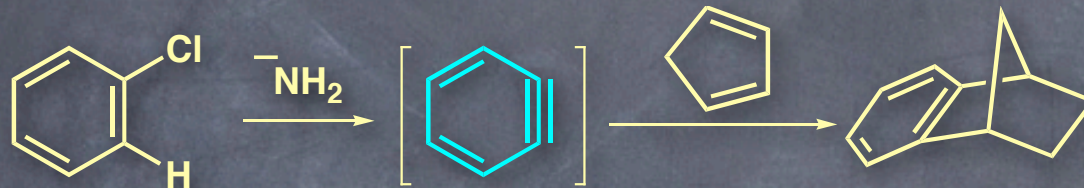
単離された化合物がその反応の中間体であるためには, 同条件下, 原料より遅くない速度で生成物に変換されなければならない.

2. 中間体の存在の確認 (2)

b. 中間体の捕捉

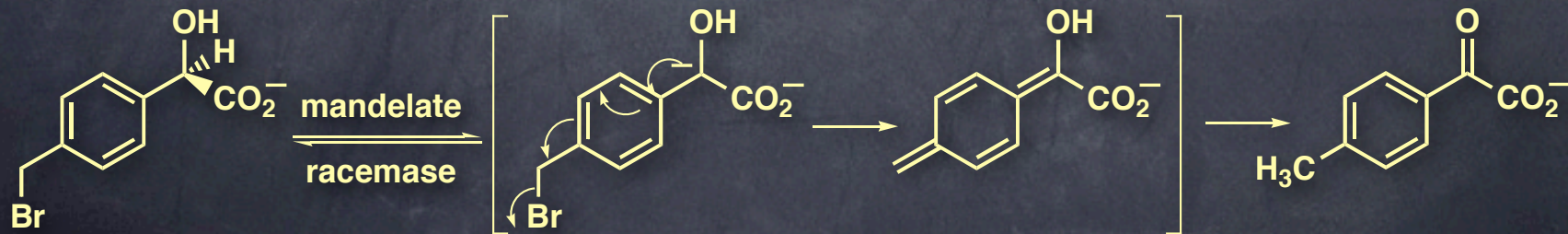
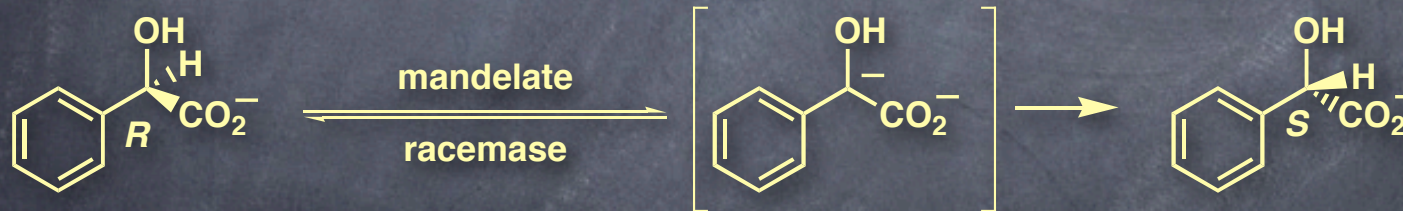
中間体と想定している化合物が非常に不安定と予想される場合、
この中間体と速やかに反応して安定な化合物を与える化合物を加える

ベンザイン中間体の捕捉



benzyne

マンデル酸塩の mandelate racemase によるラセミ化の機構

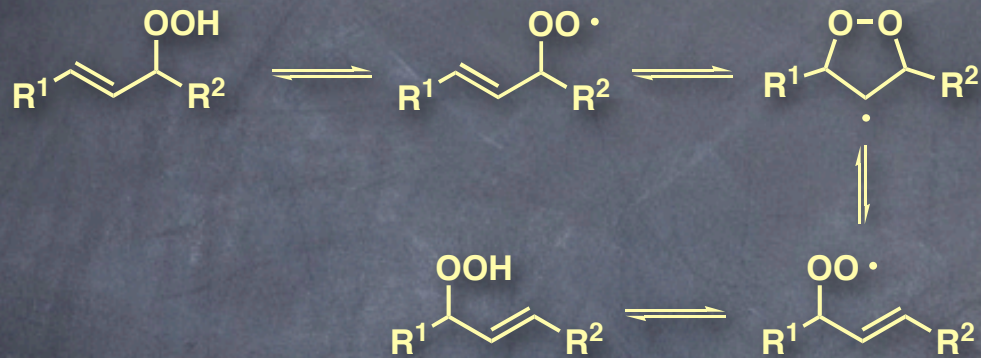


2. 中間体の存在の確認 (2)

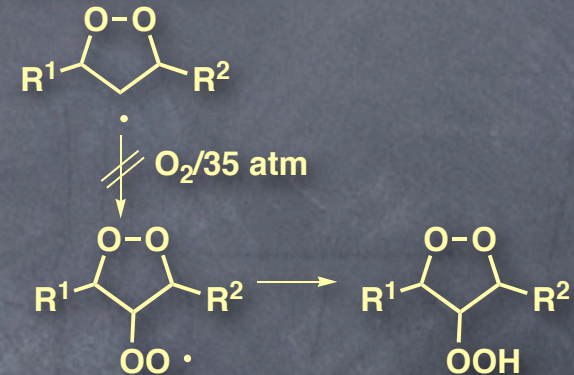
c. 中間体の別途合成

Allylic peroxide の転位反応

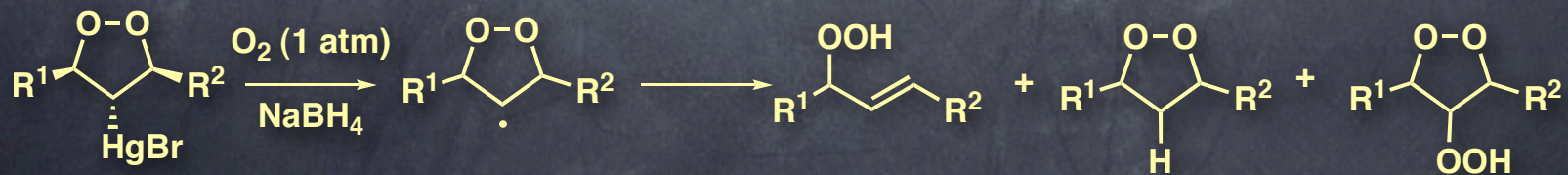
提出反応機構



中間体捕捉の試み

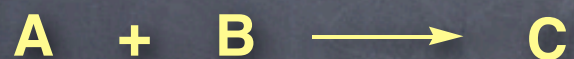


中間体の別経路による合成と酸素による捕捉実験



3. 反応速度

- 反応速度定数を求めることにより、遷移状態の分子組成すなわち遷移状態に何個の分子が含まれているかがわかる。
- 複数の温度での反応速度定数を求めることにより、活性化自由エネルギー、活性化エンタルピー、活性化エントロピーを算出することができる。



この反応の速度と A, B の濃度との関係は数種類考えられるが、仮に速度が A の濃度のみ依存する場合と、A, B 両方の濃度に依存する場合を考え、それぞれの場合の濃度の経時変化を調べる。

A の濃度にもみ依存する場合

[A] の濃度を時間に対してプロットする
傾きが反応速度定数 k

$$\text{Rate} = -d[A]/dt = k[A]$$

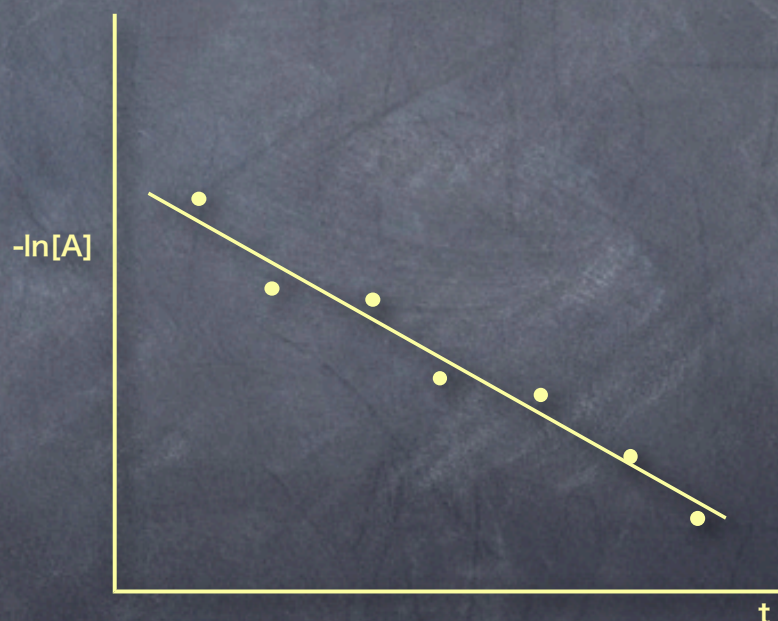
$$-\frac{1}{[A]} d[A] = k dt$$

積分すると

$$-\ln[A] = kt + C$$

t = 0 の時 A = A₀ とすると

$$\ln[A] = -kt + \ln[A_0]$$



もし、実験結果がこのグラフのようになれば、その反応は1次反応で、遷移状態には1分子の [A] しか存在しない。



A, B 両方の濃度に依存する場合
($[A] = [B]$ $[A_0] = [B_0]$ とする)

$$\text{Rate} = -d[A]/dt = -d[B]dt = k[A][B]$$

$$-d[A]/dt = k[A]^2$$

$$-\frac{1}{[A]^2}d[A] = kdt$$

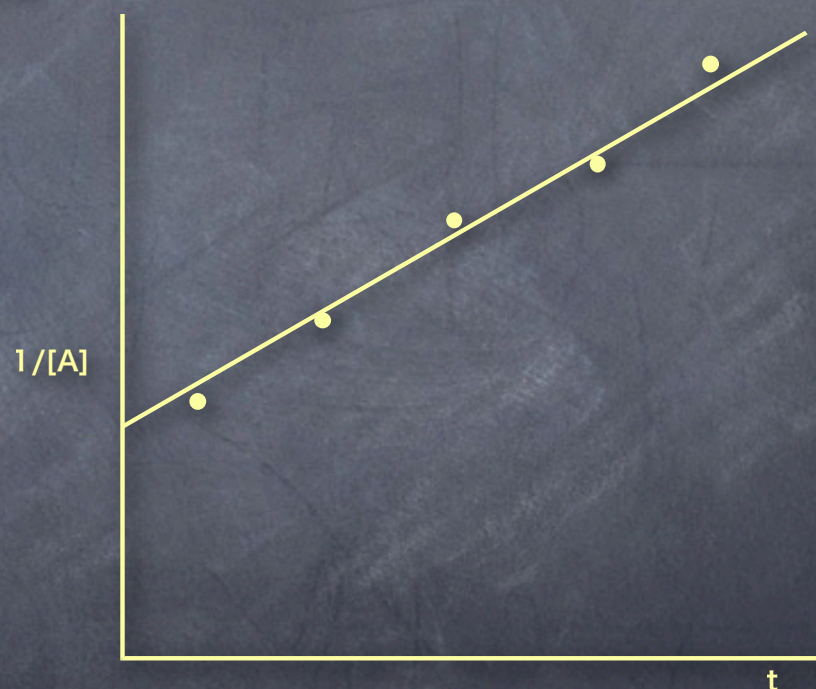
積分すると

$$1/[A] = kt + C$$

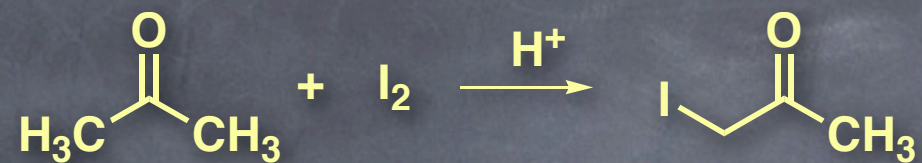
$$1/[A_0] = C$$

$$1/[A] = kt + 1/[A_0]$$

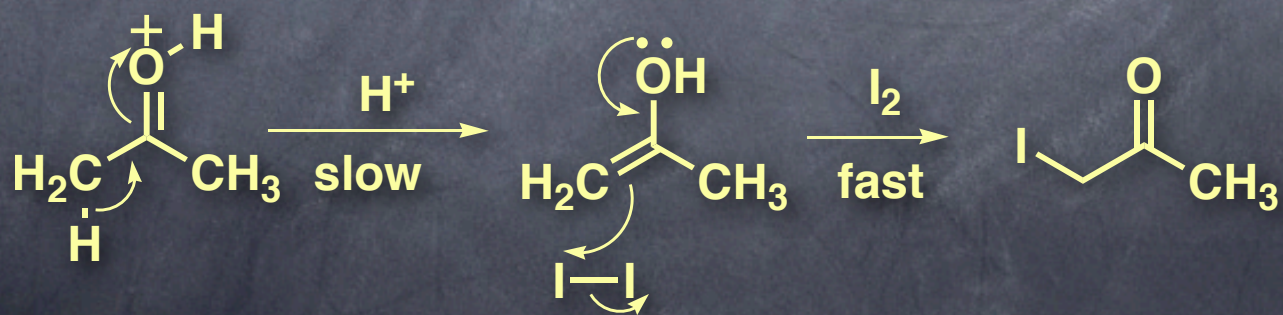
$1/[A]$ を時間に対してプロットする
傾きが反応速度定数 k



もし、実験結果がこのグラフのようになれば、その反応は A, B それぞれに対して1次の2次反応で、遷移状態には A, B の2分子が存在する2分子反応である。



反応速度式は $\text{Rate} = k[\text{MeCOMe}][\text{H}^+]$ でヨウ素は含まれない。
 したがって、この反応は少なくとも2段階の反応で、反応速度に影響があるステップ
 (遅い) にはヨウ素は含まれないということを示している。



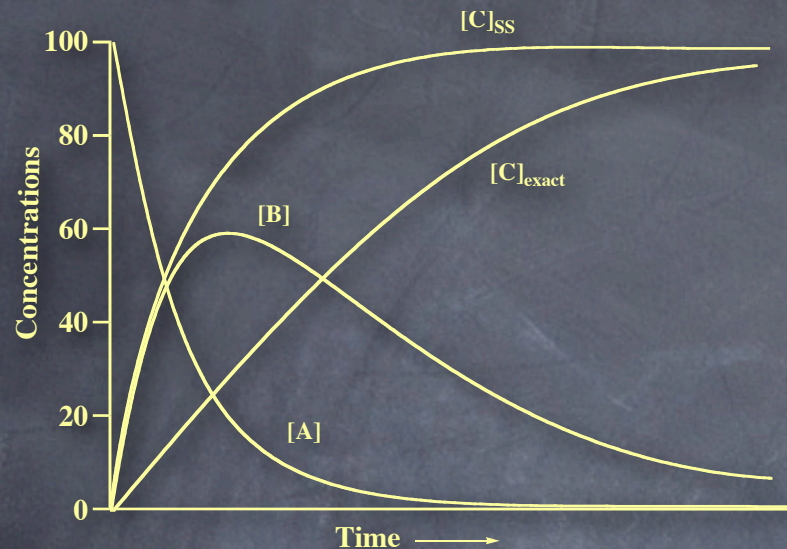


$$\text{Rate} = d[C]/dt = k_2[B]$$

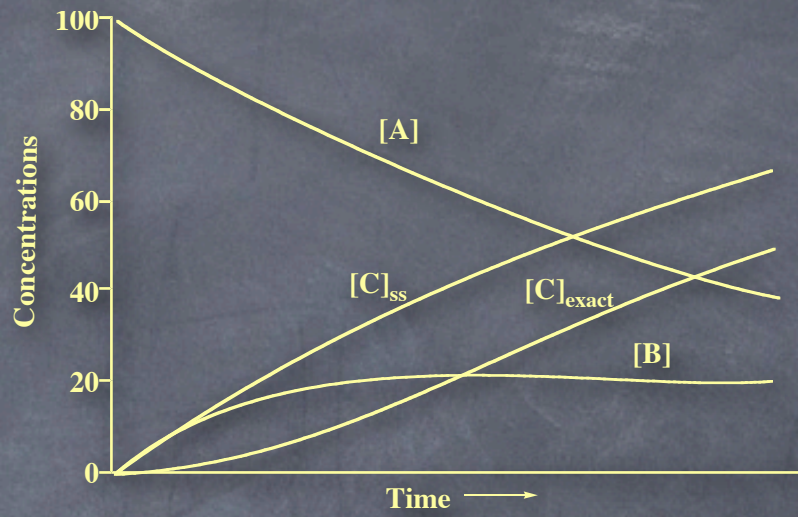
[B] は時間とともに変化する

$$d[B]/dt = k_1[A] - k_2[B]$$

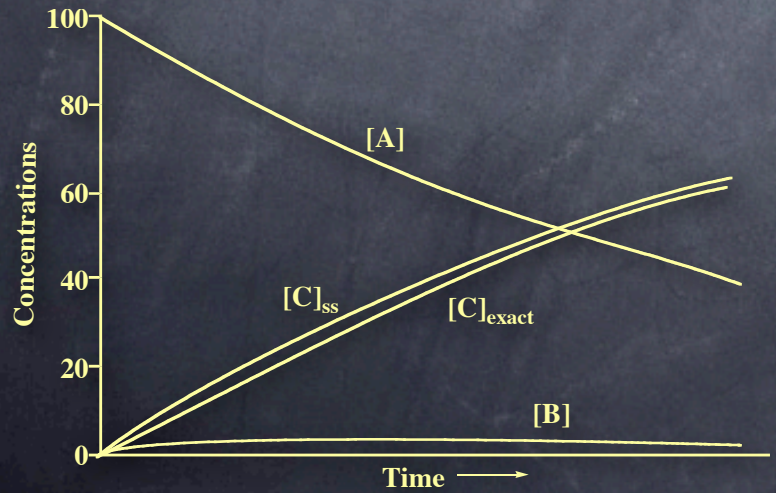
① $k_1/k_2 = 3.0$



② $k_1/k_2 = 0.33$



③ $k_1/k_2 = 0.033$



②, ③ の場合, [B] の濃度の変化は小さい



定常状態近似 (steady state approximation)

$$d[B]/dt = k_1[A] - k_2[B] \doteq 0$$

$$k_2[B] \doteq k_1[A]$$

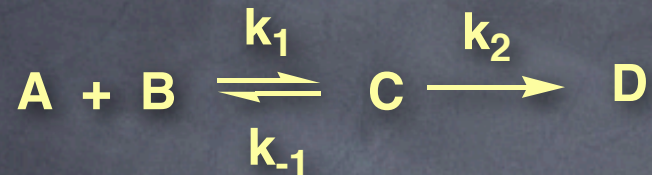
$$\text{Rate} = d[C]/dt = k_2[B] \doteq k_1[A]$$

全体の速度は最も遅い段階の速度に等しい

$$[C]_{ss} = [A]_0 - [A]$$

$[C]_{ss}$ 定常状態近似に基づく生成物の濃度

より複雑な系



$$\text{Rate} = d[D]/dt = k_2[C]$$

[C] に定常状態近似を適用

$$d[C]/dt = k_1[A][B] - k_2[C] - k_{-1}[C] = 0$$

$$[C] = (k_1[A][B]) / (k_2 + k_{-1})$$

$$d[D]/dt = \{k_2 k_1 / (k_2 + k_{-1})\} [A][B]$$

もし, $k_2 \ll k_{-1}$ なら $k_2 + k_{-1} \doteq k_{-1}$

$$d[D]/dt = (k_2 k_1 / k_{-1}) [A][B] = k_2 (k_1 / k_{-1}) [A][B] = k_2 K_{\text{eq}} [A][B]$$

もし, $k_2 \gg k_{-1}$ なら $k_2 + k_{-1} \doteq k_2$

$$d[D]/dt = k_1 [A][B]$$

Arrhenius の理論

反応温度と速度との関係

反応速度が温度について指数関数的に増加することを経験的に発見 (1889年)
($\ln k$ を $1/T$ に対してプロットすると直線が得られる)

$$\text{速度} = A \times (\text{Activated complex の数})$$

A : 比例定数

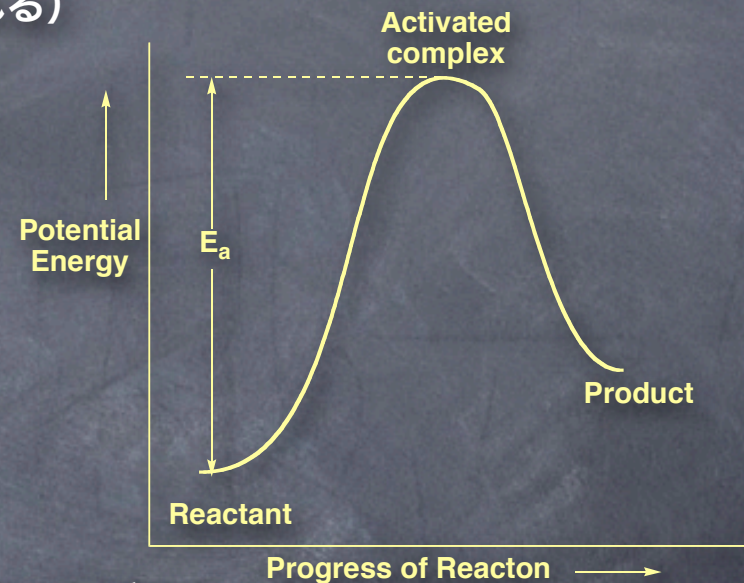
$$\frac{(\text{Activated complex の数})}{(\text{Reactant の数})} = \exp(-E/RT) \text{ ----- ボルツマンの分布式}$$

E: "Activated complex" と "Reactant" とのエネルギー差

$$\begin{aligned} & (\text{Activated complex の数}) \\ & = \exp(-E/RT) \times (\text{Reactant の数}) \end{aligned}$$

$$\text{速度} = A \times \exp(-E/RT) \times (\text{Reactant の数})$$

k



Arrhenius 理論 (2)

$$k = A \exp(-E_a/RT)$$

k : 反応速度定数

E_a : 活性化エネルギー

R : 気体定数

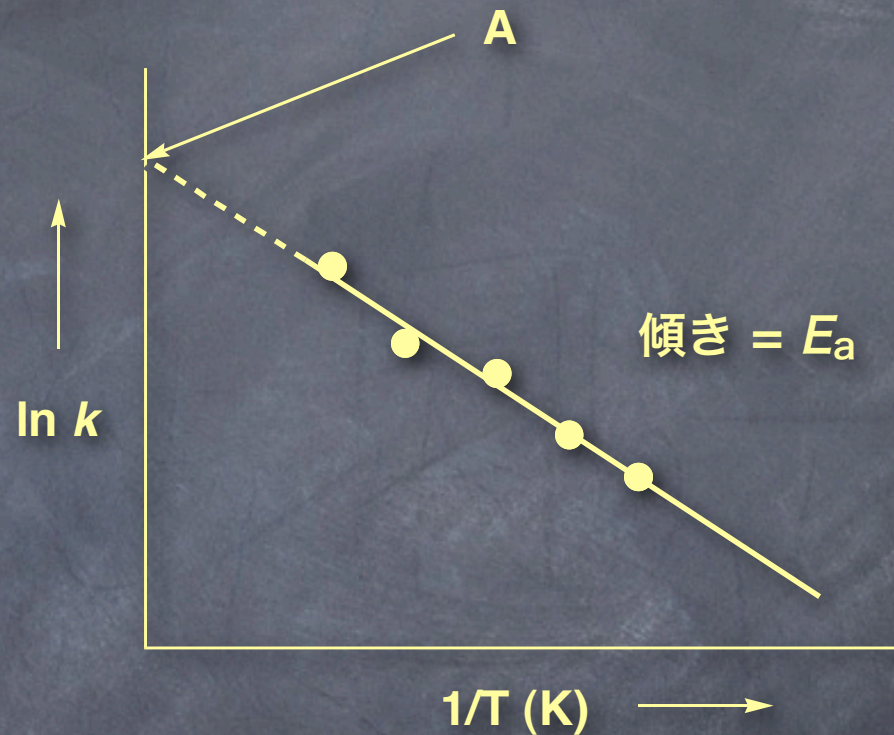
T : 絶対温度

A : 頻度因子

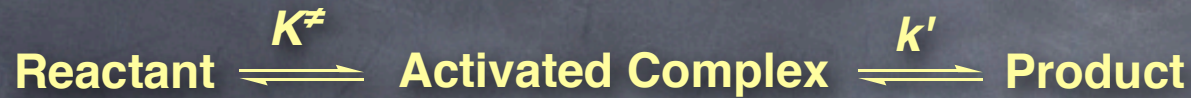
自然対数をとる

$$\ln k = -E_a/RT + \ln A$$

$\ln k$ を $1/T$ に対してプロットした直線の傾きが E_a になる。



遷移状態理論



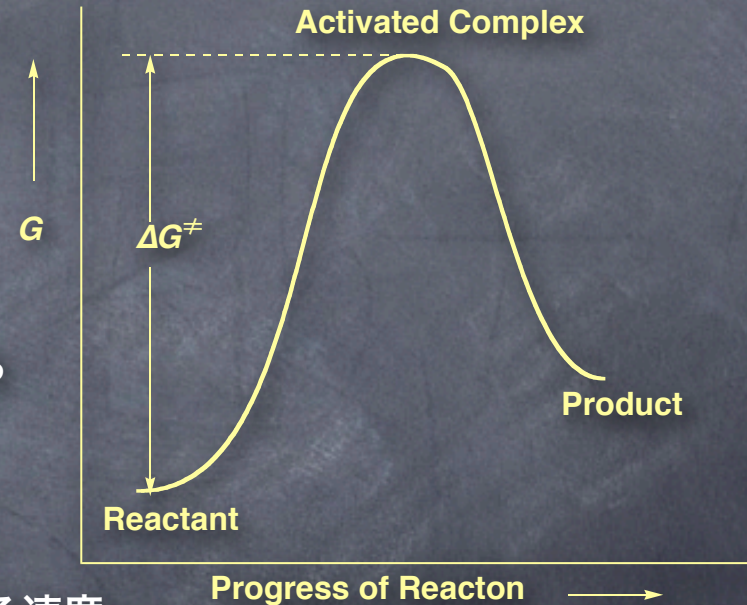
反応速度は ① activated complex の濃度, ② これが分解して product になる速度, の二つの因子によって決まる.

$$\text{速度} = k' \times [\text{activated complex}]$$

$$K^\ddagger = [\text{activated complex}] / [\text{reactant}]$$

$$[\text{activated complex}] = K^\ddagger \times [\text{reactant}]$$

activated complex が分解して product になる速度は全ての反応で同一



activated complex が分解して product になる速度

activated complex の適当な振動が activated complex を引き裂くのに充分大きな振動数を持つようになる時, Product になる.

この振動数が分解する速度に相当する.

その振動エネルギーは kT になる.

(k はボルツマン定数) したがって, 振動数は, $\nu = kT/h = k$

遷移状態理論 (2)

$$k = \kappa T/h$$

h : プランクの定数 (6.626×10^{-34} J · sec)

T : 絶対温度

κ : ボルツマン定数 (1.380×10^{-16})

$$\begin{aligned} \text{反応速度} &= k [\text{activated complex}] \\ &= \kappa T/h \times [\text{activated complex}] \end{aligned}$$

$$K^\ddagger = [\text{activated complex}]/[\text{reactant}]$$

$$\text{反応速度} = \kappa T/h \times K^\ddagger [\text{reactant}] = K^\ddagger \times kT/h \times [\text{reactant}]$$

$$k_r = (\kappa T/h) K^\ddagger$$

$$G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger$$

$$K^\ddagger = \exp(- G^\ddagger/RT)$$

$$k_r = (\kappa T/h) \exp(- G^\ddagger/RT)$$

遷移状態理論 (3)

$$k_r = (\kappa T/h) \exp(-G^\ddagger/RT)$$

$$G^\ddagger = H^\ddagger - T S^\ddagger$$

G^\ddagger : 活性化自由エネルギー

H^\ddagger : 活性化エンタルピー

S^\ddagger : 活性化エントロピー

$$k_r = (kT/h) \exp(S^\ddagger/R) \exp(-H^\ddagger/RT)$$

$$H^\ddagger \approx E_a$$

$$k = A \exp(-E_a/RT) \text{ ----- Arrhenius 式}$$

$\kappa T/h$ 項における T の変化が指数項の温度変化と比較すると小さいので Arrhenius 式と一致する。

$$A = \kappa T/h \exp(S^\ddagger/R)$$

頻度因子にエントロピー項が含まれる

遷移状態理論 (4)

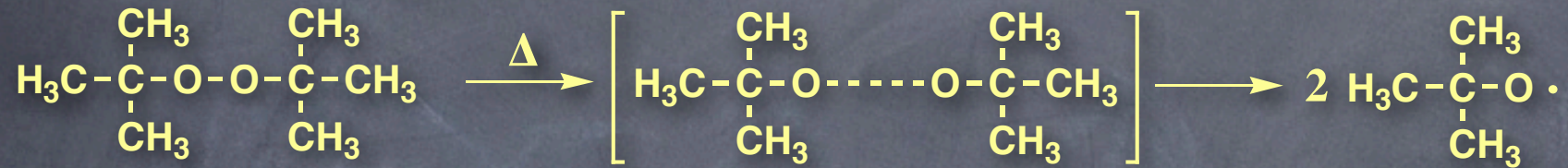
いくつかの温度条件で反応速度を測定することにより反応速度定数 k_r が求まり、 $\ln k_r$ を $1/T$ に対してプロットすると H (E_a) が求まる。その値に基づき S^\ddagger 、 G^\ddagger が求められる。

通常 G^\ddagger 、 H は正で、 G^\ddagger が小さければ小さいほど反応は速い。

S^\ddagger は、正、負両方の可能性があり、たとえば、遷移状態が原系より混み合っていれば負の値を、すいた状態（自由度の高い状態）であれば、正の値をとる。

活性化エントロピーの利用 (S^\ddagger)の利用

Cleavage of di-*t*-butyl peroxide



$$S^\ddagger = +13.8 \text{ eu}$$

Cope Rearrangement

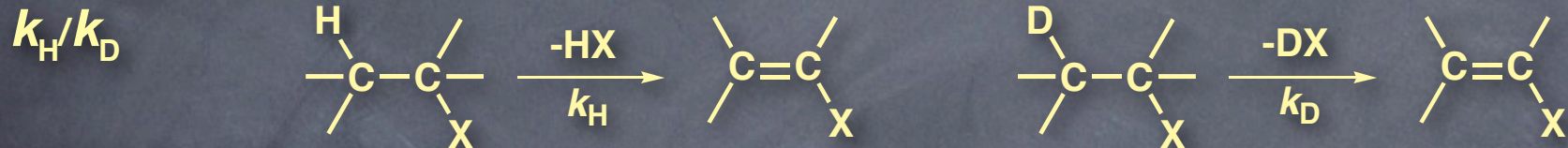


$$S^\ddagger = -11.7 \text{ eu}$$

4. 速度論的同位体効果

一次速度論的同位体効果 (Primary Kinetic Isotope Effects)

反応中に切断される原子を, その同位体にかえた場合の反応速度の変化



仮想的な単分子モデルを考える

$$E = h\nu(n + 1/2) \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$



k: 力の定数

μ : 換算質量 $\mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$

同位体への変換は, 電子構造は変わらない.

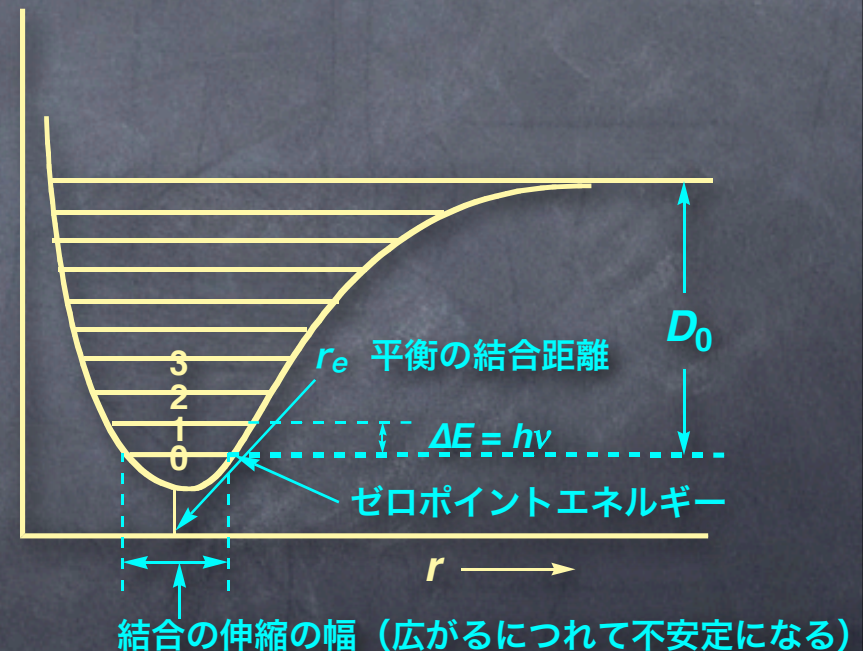
変化するのは "質量" である.

質量が異なると分子の振動の振動数が変わる.

質量が大きくなると振動数が小さくなり, ゼロポイントエネルギー (E_0) は小さくなる.

したがって基底状態では, C-H より C-D の方がエネルギーが低い.

$$\mu_D > \mu_H$$



k_H/k_D のおおよその値を見積もる

C-H と C-D のゼロポイントエネルギーの違いは赤外線吸収スペクトルから求めることができる。

$$E_0(\text{H}) = 1/2h\nu = 1/2 \times 3000 \text{ cm}^{-1} = 1500 \text{ cm}^{-1}$$

$$E_0(\text{D}) = 1/2h\nu = 1/2 \times 2200 \text{ cm}^{-1} = 1100 \text{ cm}^{-1}$$

$$E = 1500 \text{ cm}^{-1} - 1100 \text{ cm}^{-1} = 400 \text{ cm}^{-1} \cong 1.15 \text{ kcal/mol}$$

$$k_H = A_H \exp(-E_a(\text{H})/RT)$$

$$k_D = A_D \exp(-E_a(\text{D})/RT)$$

$E_a(\text{H})$, $E_a(\text{D})$ の違いが振動エネルギーに関する部分のみで、頻度因子 A_H , A_D が同一と仮定すると

$$k_H/k_D = \exp(1.15 \times 10^3 \text{ cal/mol}) / (1.98 \text{ cal/deg} \cdot \text{mol} \times 300 \text{ deg})$$

$$k_H/k_D = \exp(1.94) \cong 7$$

実際の有機化学反応において、原子 A が炭素原子から水素を引き抜く反応では、3つのケースが考えられる。

① early transition state (発熱反応)

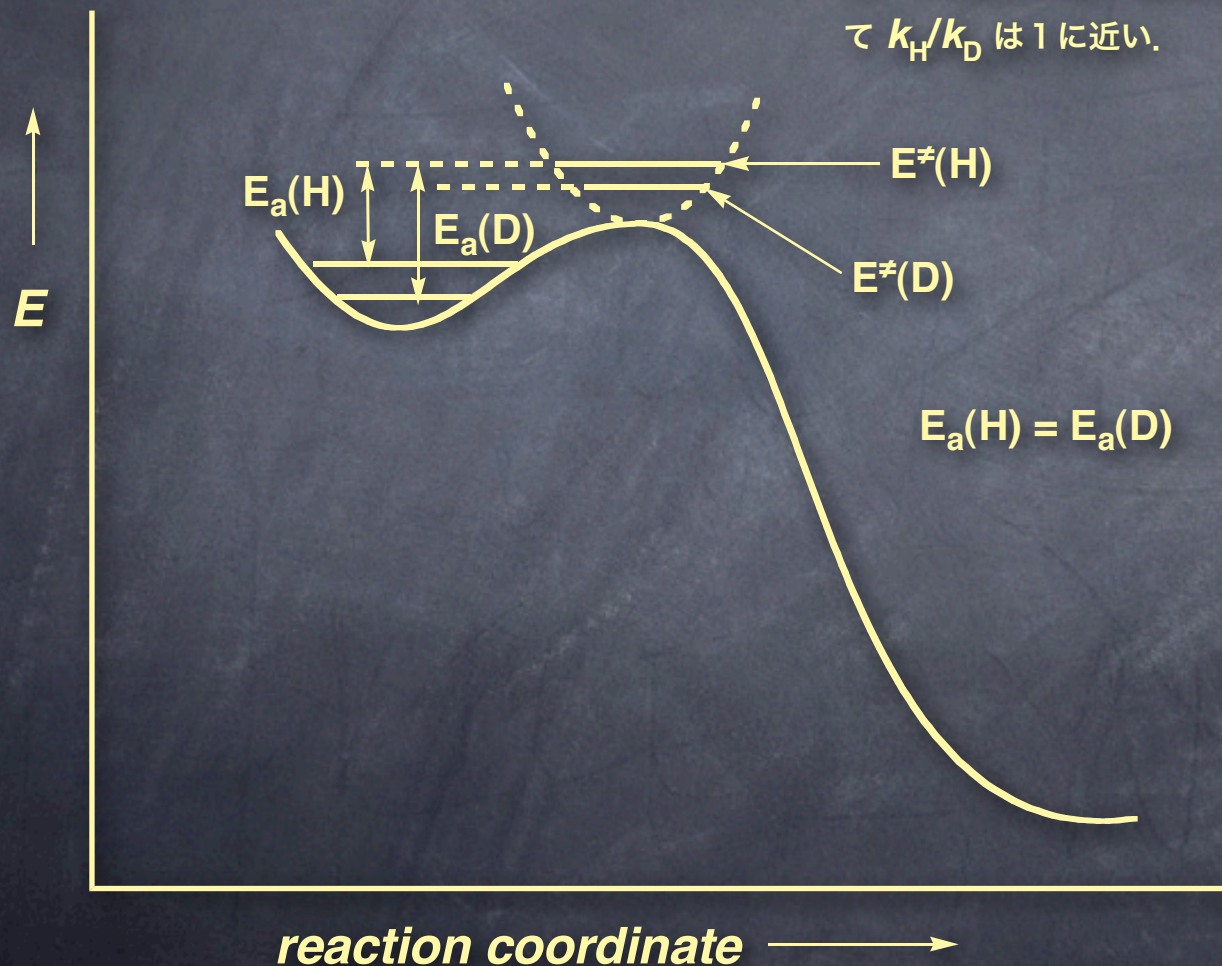
② late transition state (吸熱反応)

③ thermoneutral reaction

① early transition state (発熱反応)



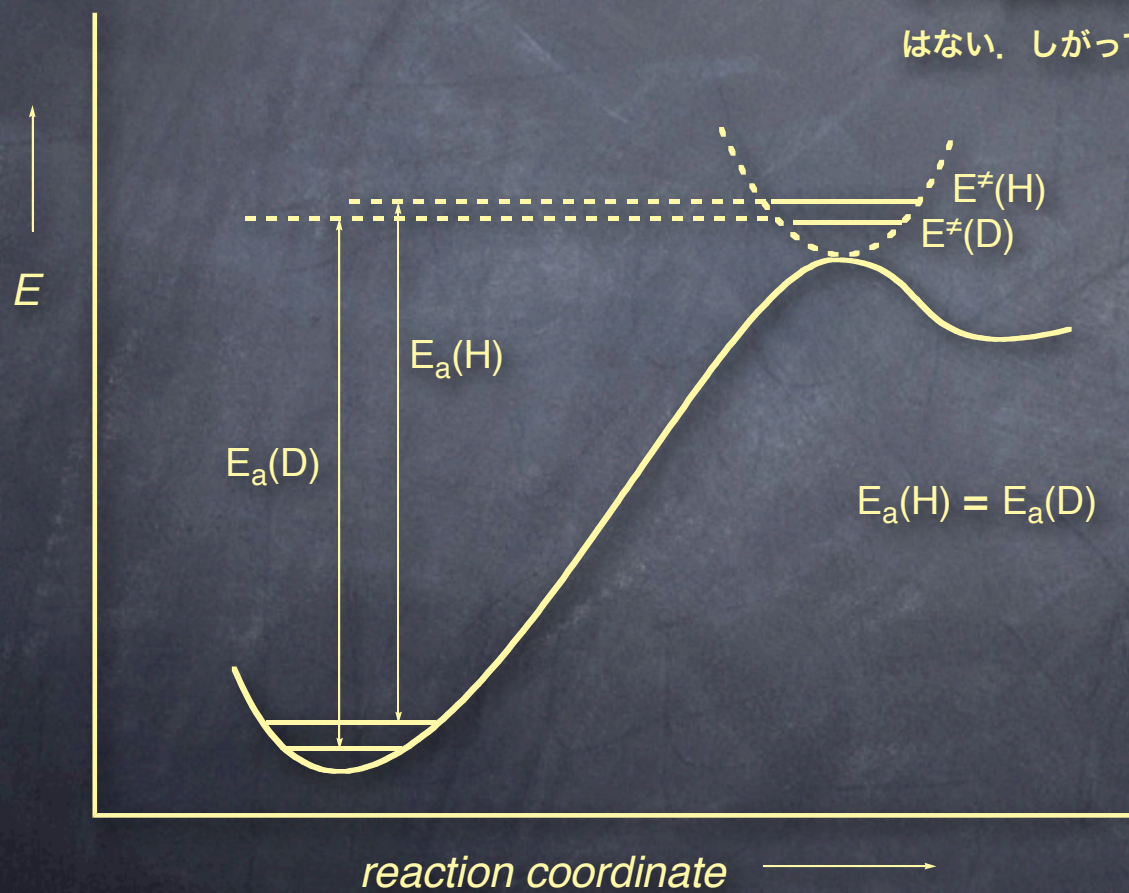
遷移状態において C-H (C-D) 結合はほとんど切れていない。したがって、振動エネルギーは原子の質量によって影響を受け、この度合いは、原系と比べて大きな違いはない。したがって $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ は 1 に近い。



② late transition state (吸熱反応)



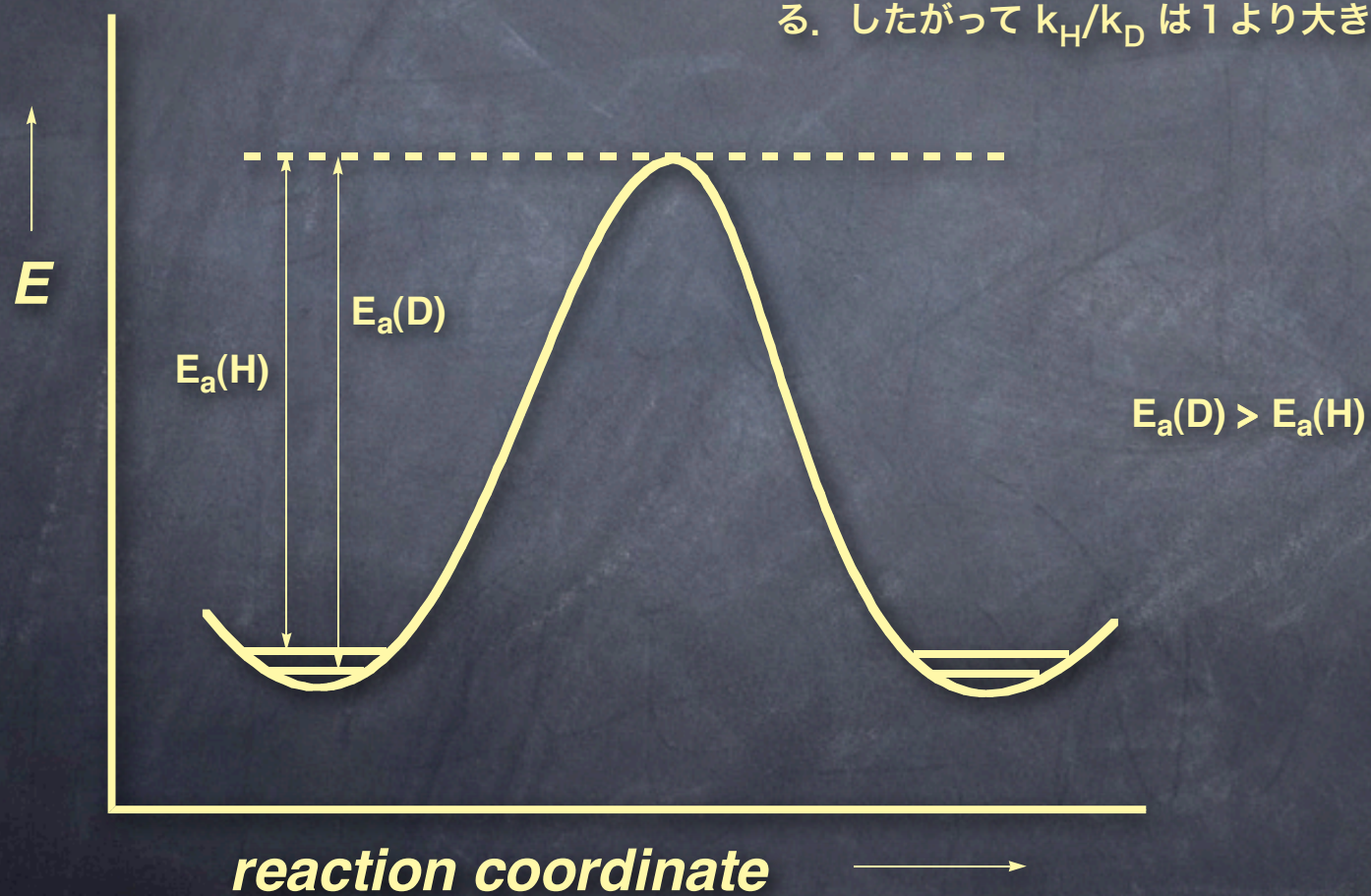
遷移状態において C-H (C-D) 結合はほとんど切れている。
したがって、振動エネルギーは原子の質量 (A, H, D) によって影響を受けこの度合いは、原系と比べて大きな違いはない。したがって k_H/k_D は 1 に近い。



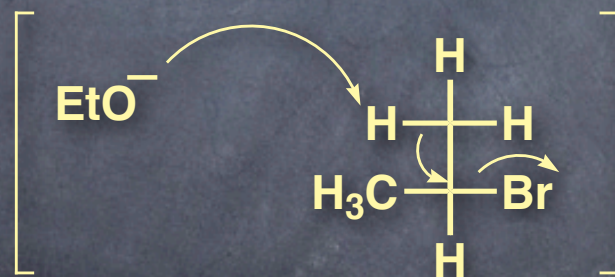
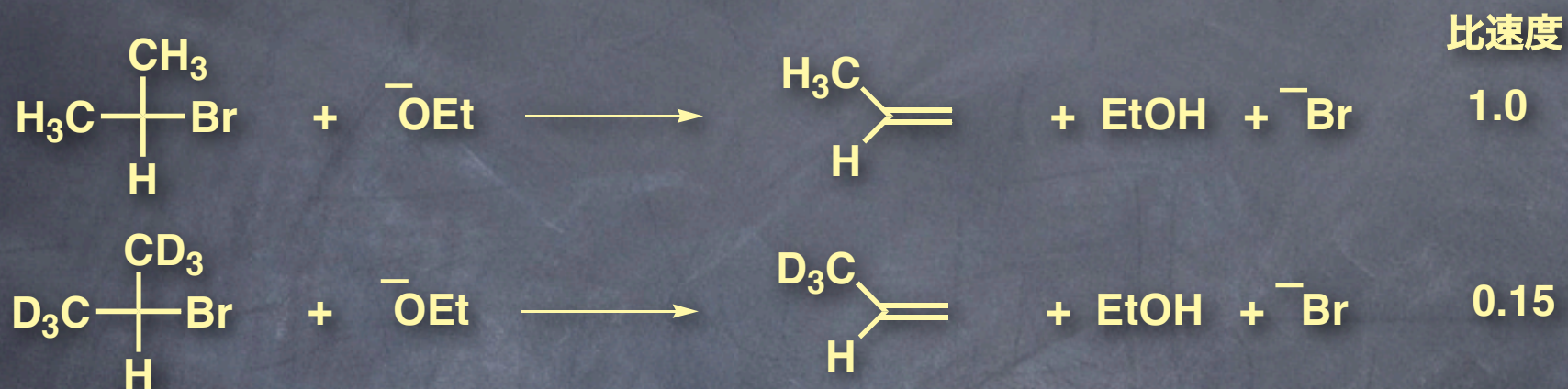
③ thermoneutral reaction



遷移状態において C-H-A 結合は対称的で、H (D) は動かない、振動エネルギーは原子の質量 (H, D) によって影響を受けない。H, D 引き抜きの活性化エネルギーは C-H, C-D のゼロポイントエネルギーの差に等しくなる。したがって k_H/k_D は 1 より大きくなる。



C-H 結合が反応中に切断される反応で、その切断が律速段階に含まれるかどうかは、切断される水素を重水素に置き換えたものとの反応速度を比較すればわかる。

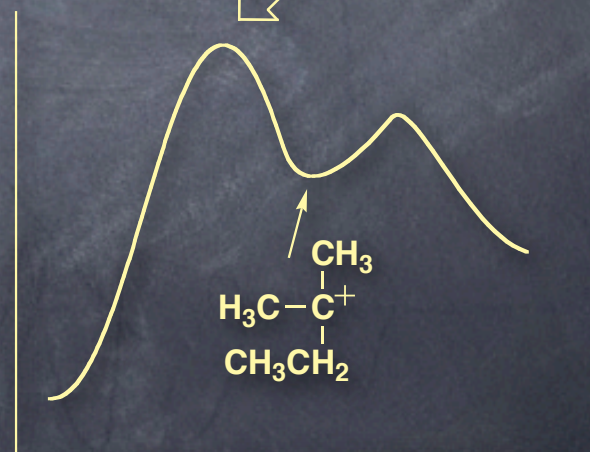
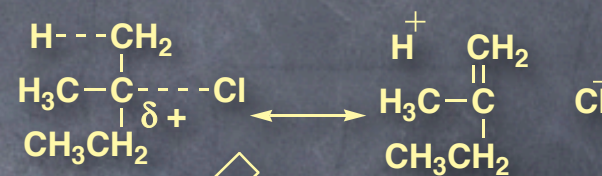
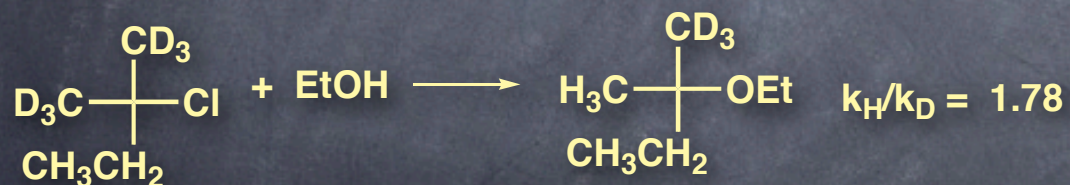
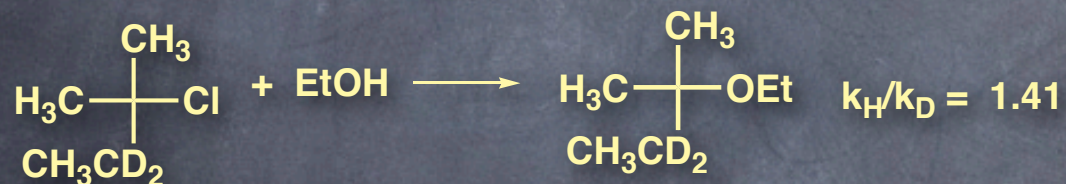


$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 6.67$$

C-H 結合が切れるところが律速段階であることを示している。

二次速度論的同位体効果 (Secondary Kinetic Isotope Effects)

切断を受ける結合に含まれない原子によって引き起こされる効果



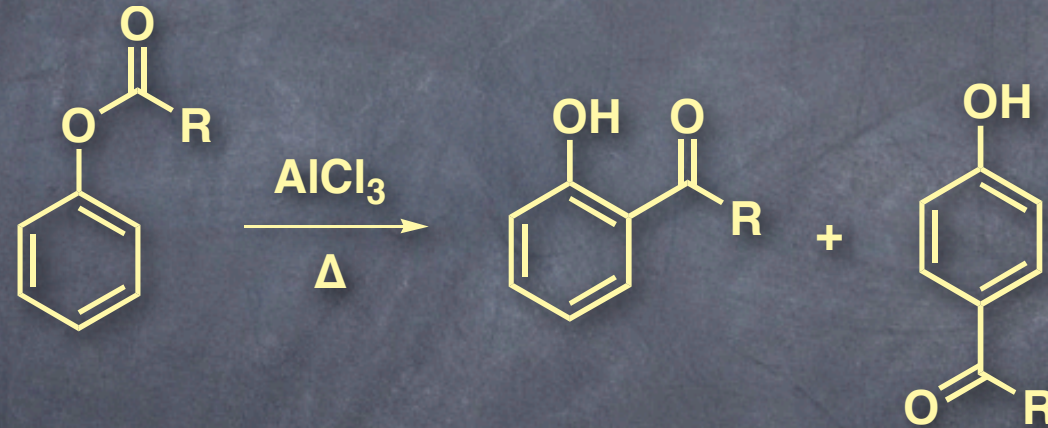
5. 交差 (crossover) 実験

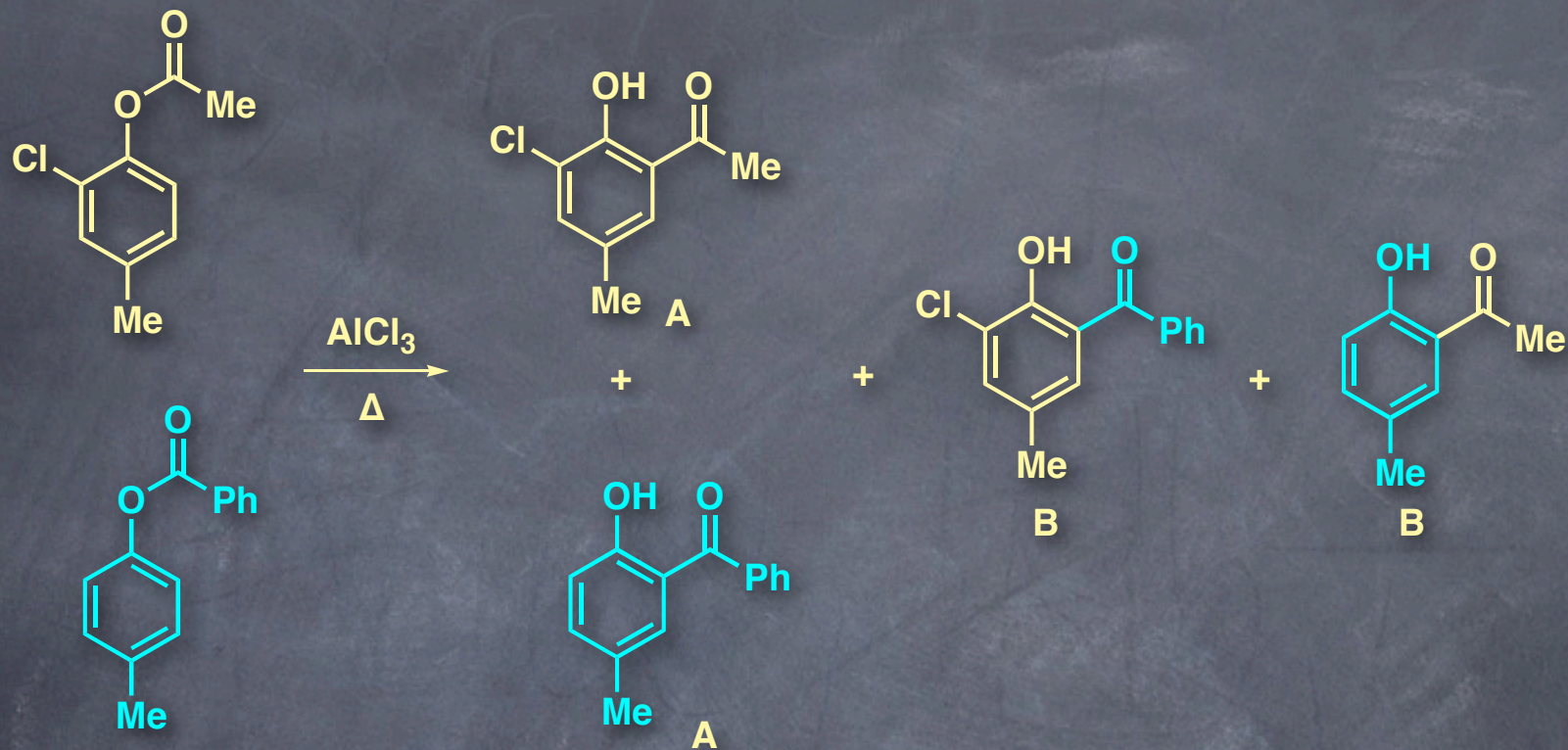
転位反応が分子内か分子間かを決定する.

同じような速度で転位する2種の異なっているが、非常に似ている化合物を同一溶液内で一緒に転位を行わせる.

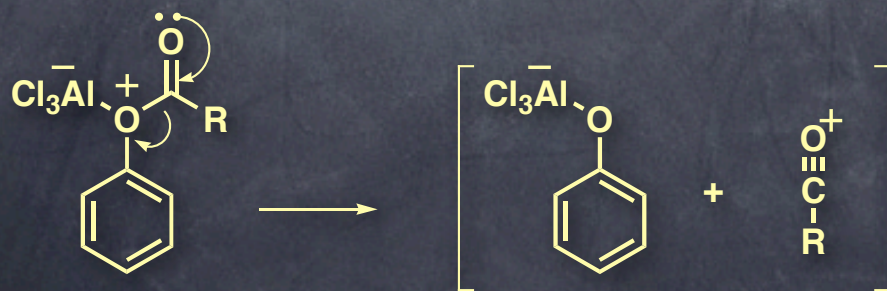
正常生成物以外に交差生成物が生成しているかどうかを調べる.

Fries 転位





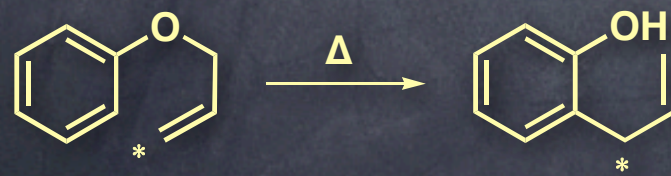
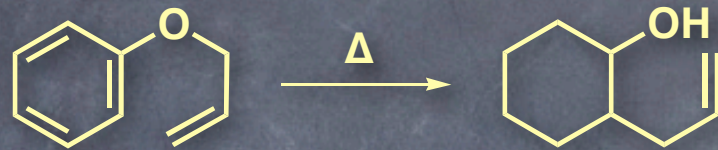
正常生成物 A 以外に、交差生成物 B が生成したので、分子間転位の可能性が高い。



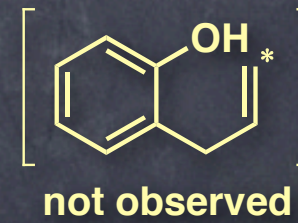
6. 同位体ラベル

交差実験においては、置換基の変化が反応経路を変えている可能性を排除できない。
同位体の使用は、反応経路への影響を最小限にできる。

Claisen 転位

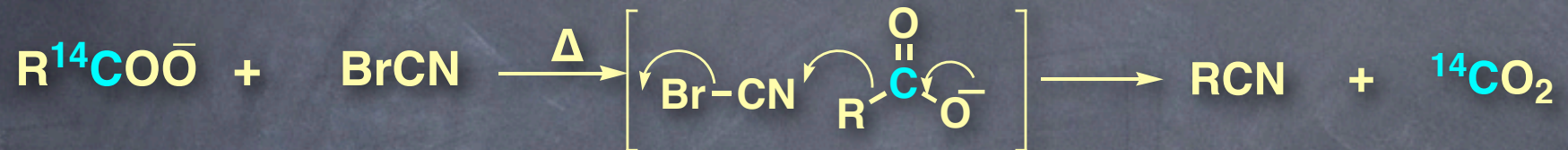


* = ^{14}C

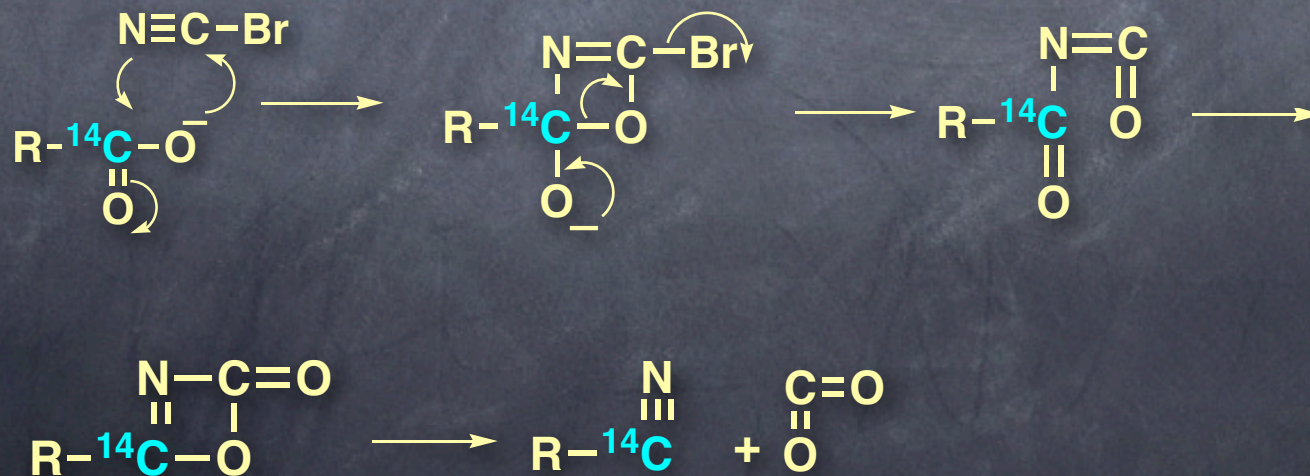




単純に考えると以下のような機構で進行すると考えられ、この場合カルボン酸の炭素をラベルすると、発生する二酸化炭素にラベルされた炭素原子が残るはずである。



実際にラベル実験を行うと、 ^{14}C はニトリル基の炭素原子に移った。この結果から以下のような機構が提出された。



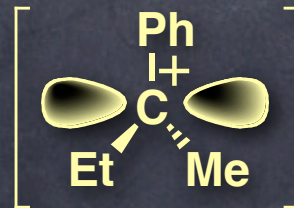
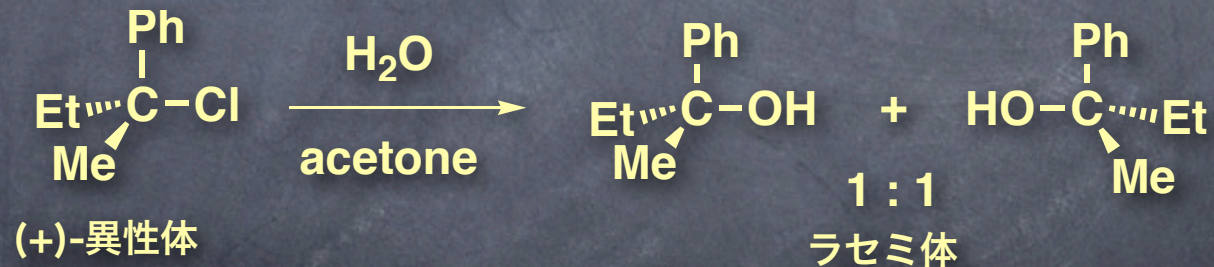
7. 立体化学

光学活性体がその不斉中心で反応するとき、生成物の光学活性に関する情報（ラセミ化、立体反転・保持）から反応機構を推定する。

ラセミ化

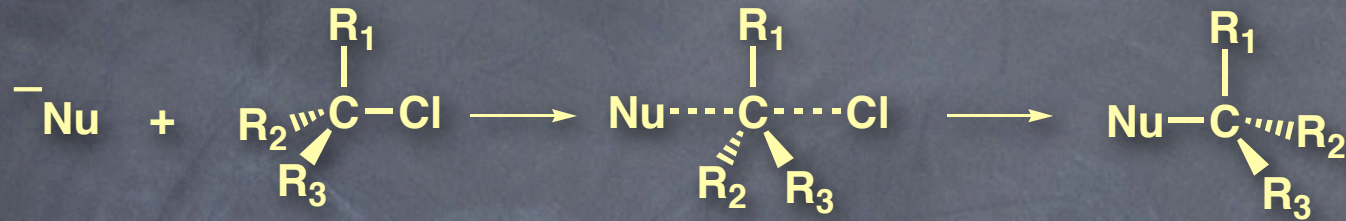
不斉中心で開裂がおきて、カルボカチオン、カルバニオン、ラジカルになる場合光学活性は消失する。

カルボカチオン、ラジカルは平面構造をとるため、またカルバニオンは反転が速いため。



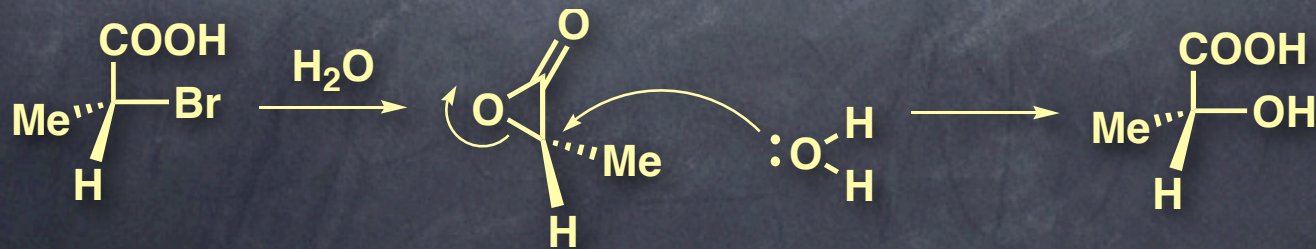
反転

炭素原子への直接 S_N2 反応はほとんどの場合、反転する。



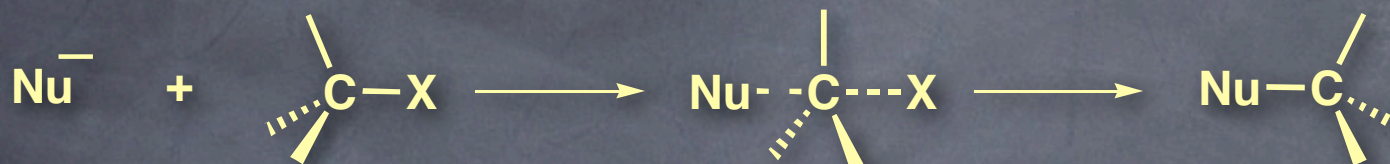
保持

偶数回の反転（隣接基関与）



置換反応

S_N2 反応 (Sustitution Nucleophilic Bimolecular)

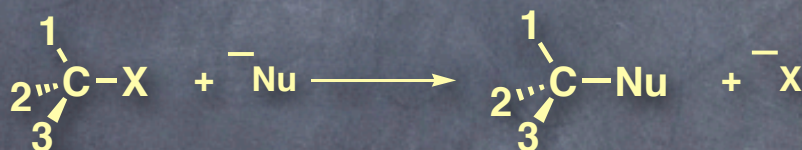


1. 速度論：基質と求核剤のそれぞれについての1次反応

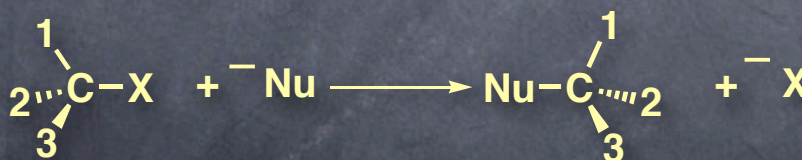
$$\text{rate} = k_2 [\text{Nu}^-][\text{R-X}]$$

2. 立体化学 (立体保持, 立体反転, ラセミ化)

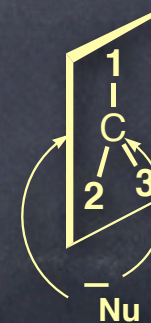
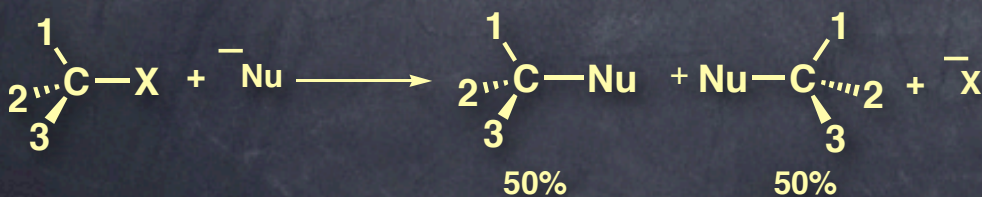
立体保持 (retention)



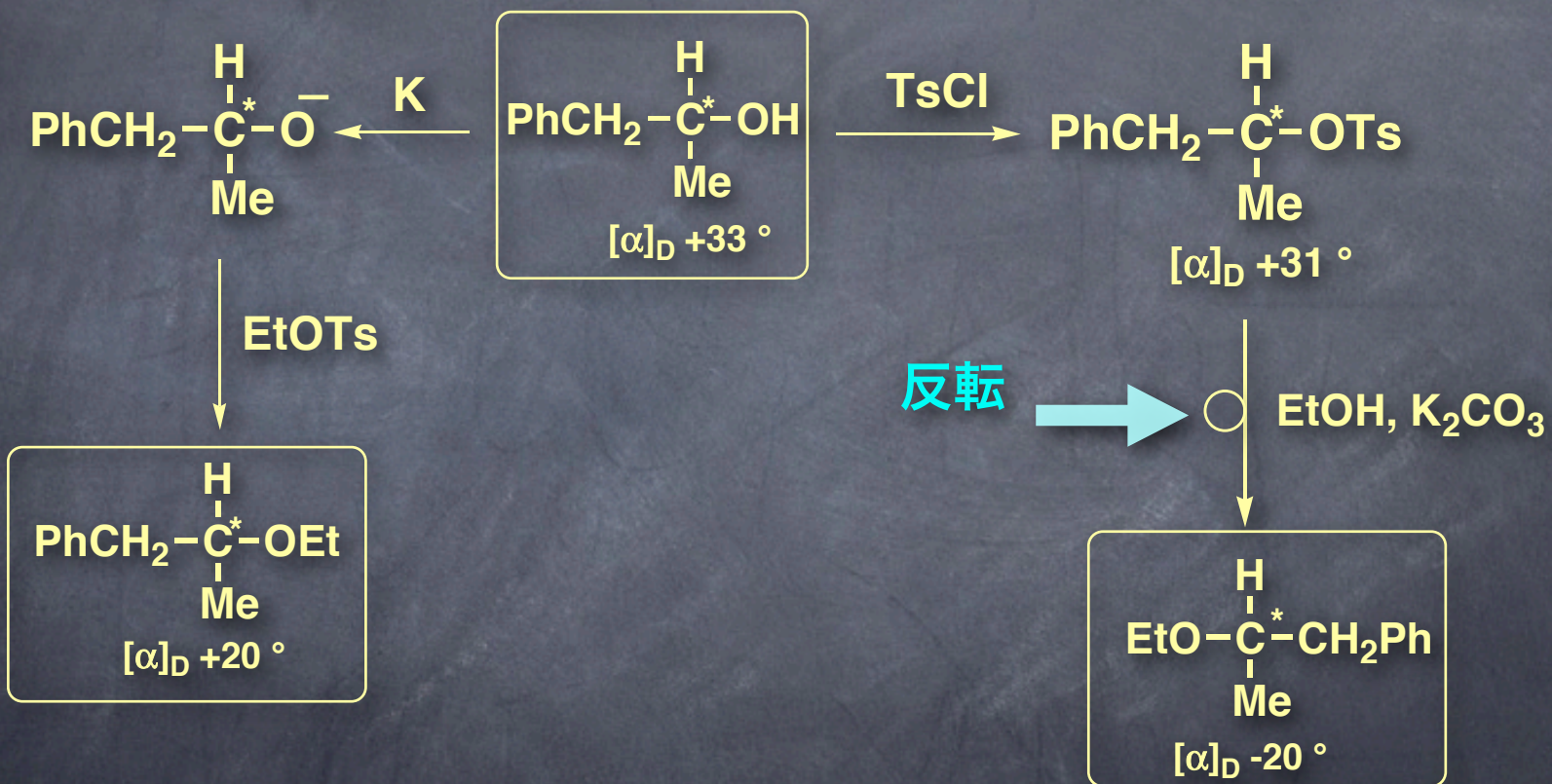
立体反転 (inversion)



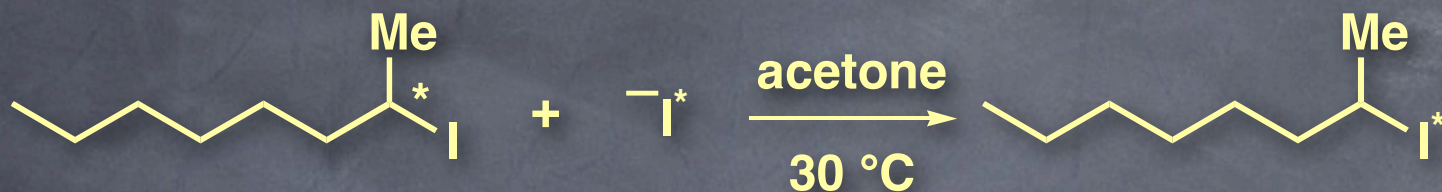
ラセミ化 (racemization)



Phillips (1923年)



Hughes (1935年)

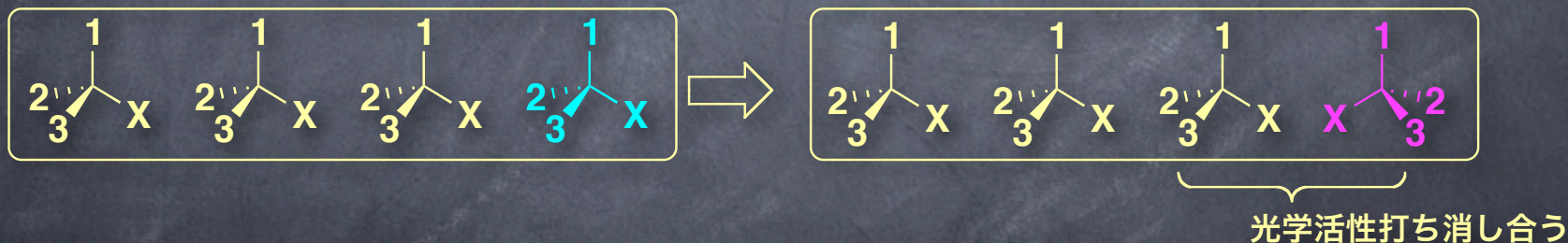


I* の取り込みの速度と旋光度の変化を追跡する。

もしこの反応が立体保持で進行するなら、旋光度の変化は無いはず。

反転だったらどうか？

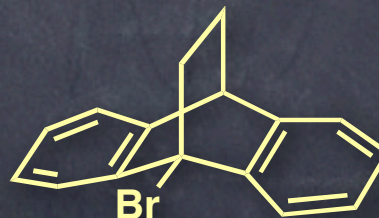
1つの分子が反転すると、もう一つの分子の旋光度を相殺し、二つの分子の旋光度が0になる。従って速度は取り込みの速度の倍になるので半分にしなければならない。



反転の速度： $1.31 \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

I* の取り込み速度： $1.36 \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

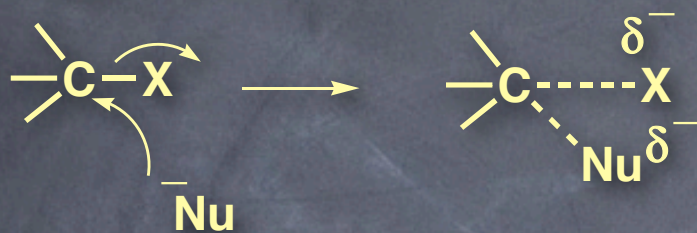
S_N2 反応においては立体化学は反転する



は全く反応しない

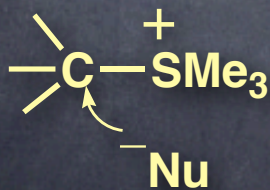
なぜ反転するのか？

最初の考え



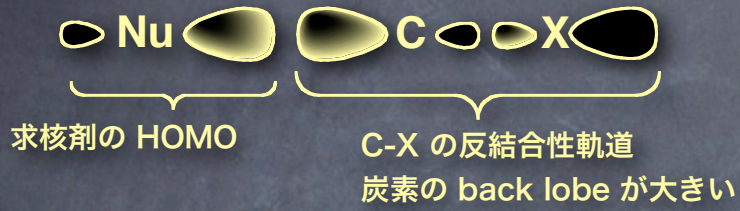
フロントサイドアタックの場合、求核剤と脱離基の静電反発が生ずる

しかし、正電荷をもつ脱離基の場合でも、反転するので、この考えは否定された。

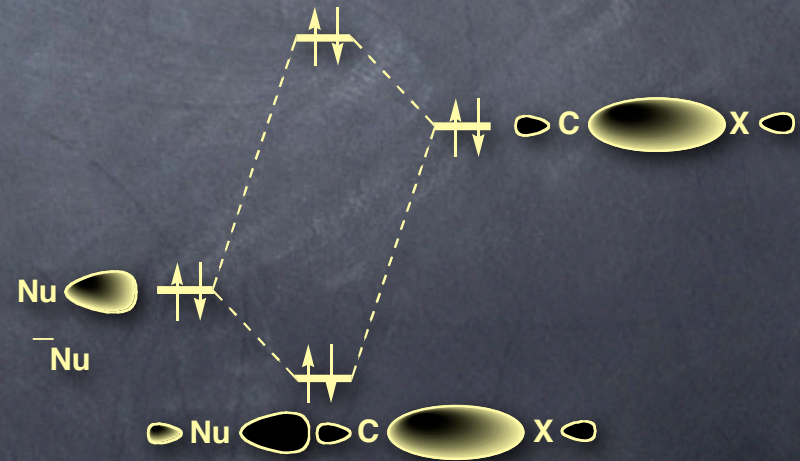
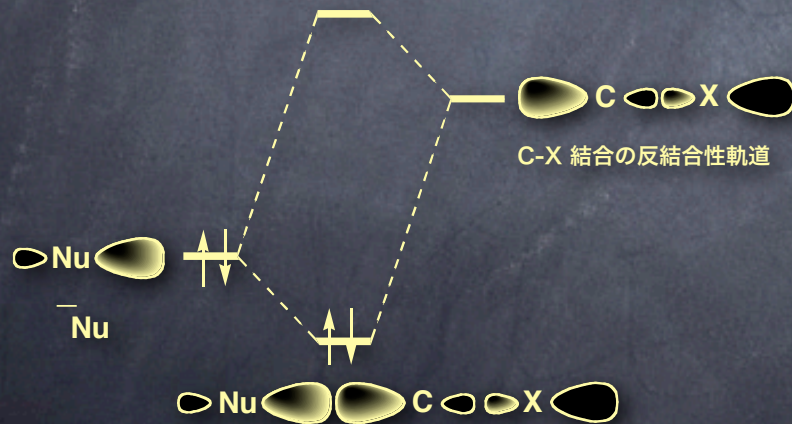
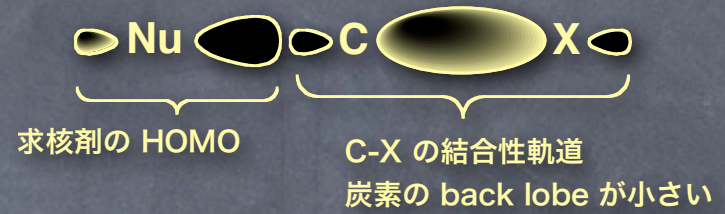


軌道相互作用で考える

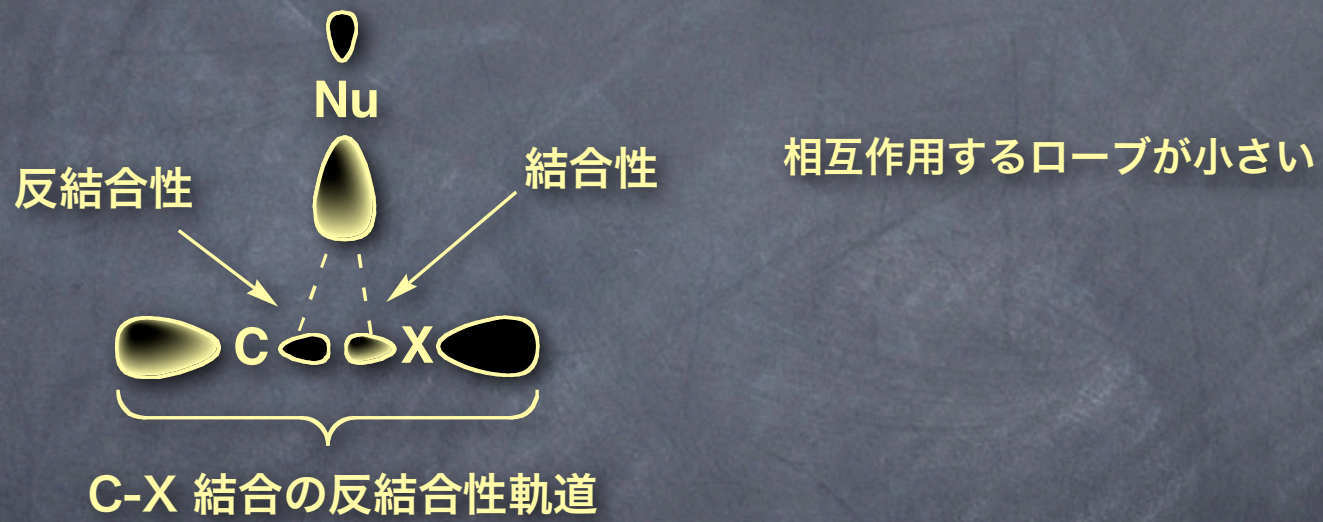
求核剤の HOMO と C-X 結合の LUMO の組み合わせ



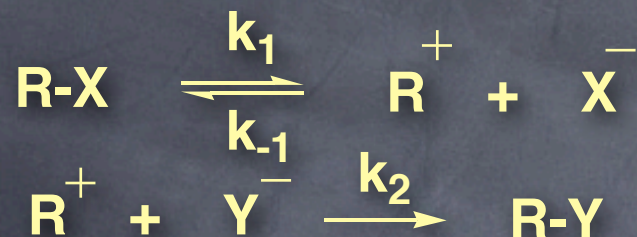
求核剤の HOMO と C-X 結合の HOMO の組み合わせ



フロントサイドアタックの場合の軌道相互作用



S_N1 反応 (Substitution Nucleophilic Uimolecular)



カルボカチオンの生成が律速
イオン化は溶媒和により促進
極性の高い溶媒中, カチオンを安定化する基質,
良い脱離基により加速される

$$\text{Rate} = \frac{-d[\text{RX}]}{dt} = k_1[\text{RX}] - k_{-1}[\text{R}^+][\text{X}^-]$$

$$\frac{-d[\text{R}^+]}{dt} = k_2[\text{R}^+][\text{Y}^-] + k_{-1}[\text{R}^+][\text{X}^-] - k_1[\text{RX}]$$

$$\frac{-d[\text{R}^+]}{dt} = 0 \quad [\text{R}^+](k_2[\text{Y}^-] + k_{-1}[\text{X}^-]) = k_1[\text{RX}]$$

$$[\text{R}^+] = \frac{k_1[\text{RX}]}{k_2[\text{Y}^-] + k_{-1}[\text{X}^-]}$$

$$\text{Rate} = k_1[\text{RX}] - \frac{k_1 k_{-1}[\text{RX}][\text{X}^-]}{k_2[\text{Y}^-] + k_{-1}[\text{X}^-]} = \frac{k_1 k_2[\text{RX}][\text{Y}^-] + k_1 k_{-1}[\text{RX}][\text{X}^-] - k_1 k_{-1}[\text{RX}][\text{X}^-]}{k_2[\text{Y}^-] + k_{-1}[\text{X}^-]}$$

$$\text{Rate} = \frac{k_1 k_2[\text{RX}][\text{Y}^-]}{k_2[\text{Y}^-] + k_{-1}[\text{X}^-]}$$

反応の初期の段階: $[\text{X}^-] \cong 0$
したがって $\text{Rate} = k_1[\text{RX}]$

S_N1 反応の機構に関する根拠

- 共通イオン効果 (common ion effect)

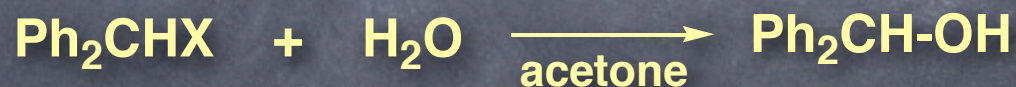
反応の初期には [X⁻] は小さいので Rate = k₁[RX] となり、反応速度は求核剤の性質、濃度には依存しない。

反応が進むにつれて [X⁻] が増大するので遅くなる。

$$\text{Rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{RX}] [\text{Y}^-]}{k_2 [\text{Y}^-] + k_{-1} [\text{X}^-]}$$

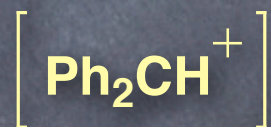
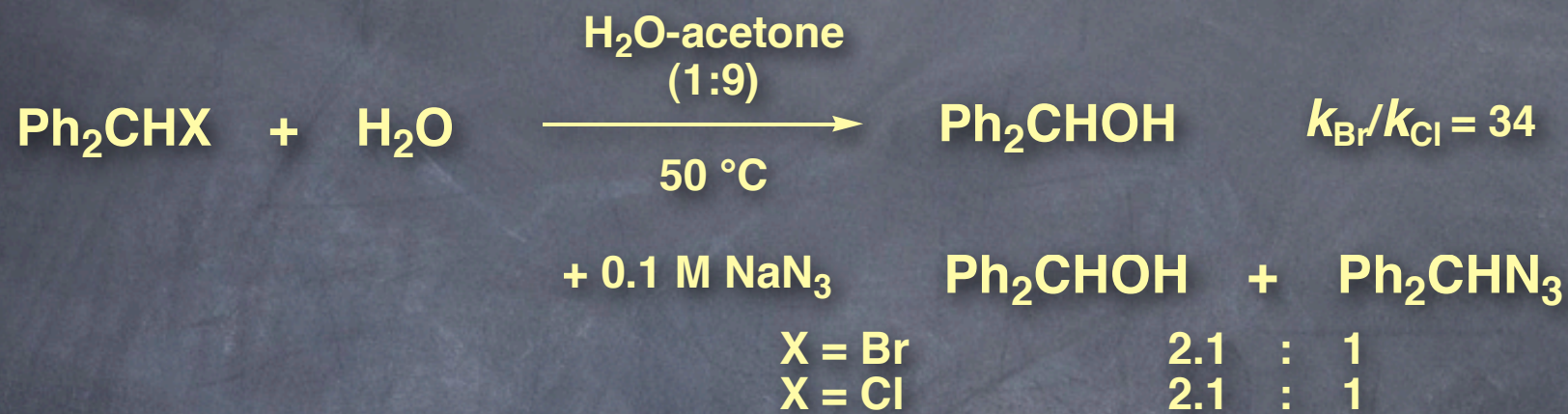
X⁻ を添加すると速度は減少する ----- 共通イオン効果

一般に塩を添加すると極性が高まるので S_N1 反応では加速されるが、共通イオンを加えた場合減速する。



	k ₁ x 10 ⁻⁵ s ⁻¹	
	X = Br	X = Cl
solvent only	153	7.00
+ 0.1 M LiBr	133	8.16
+ 0.1 M LiCl	194	6.09

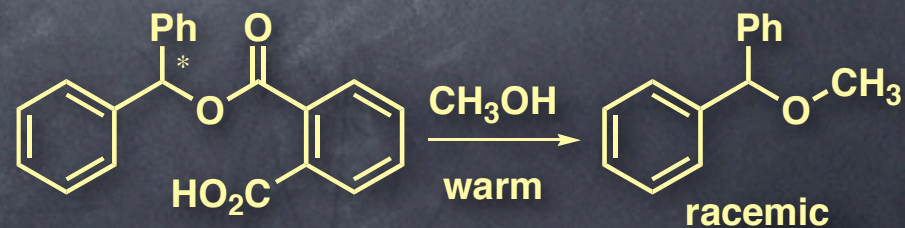
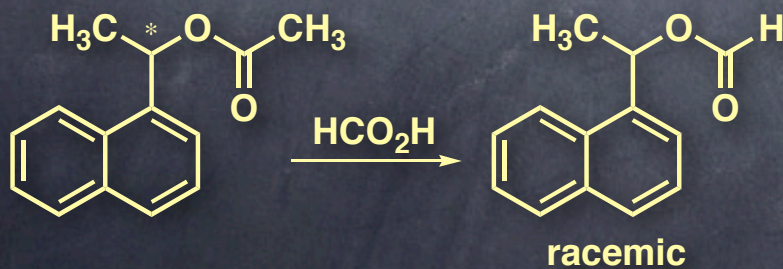
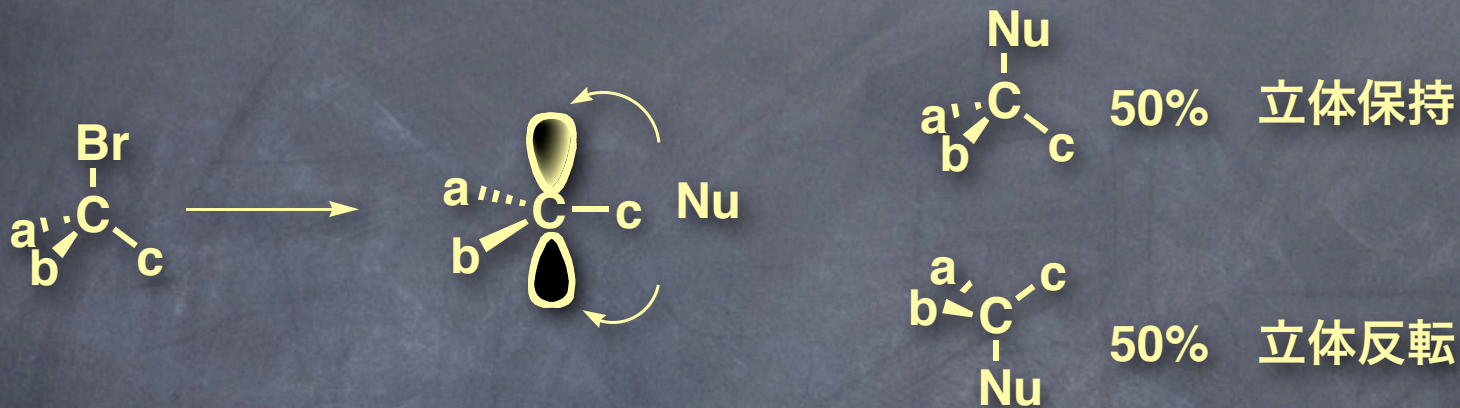
求核性の大きな非共通イオン (N_3^-) の添加



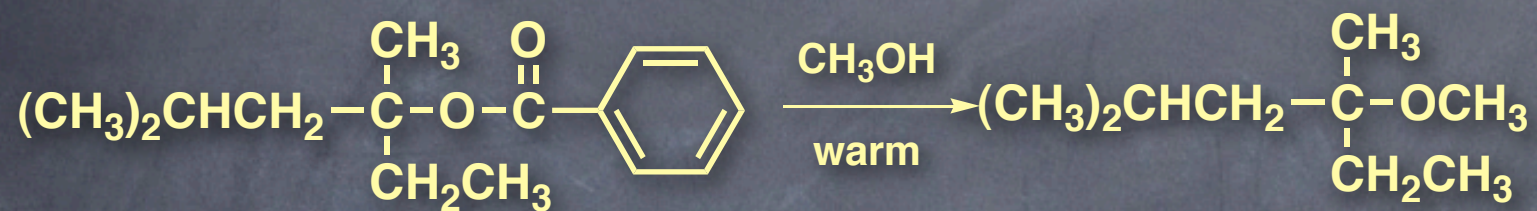
生成物の生成比が脱離基の脱離能に依存しないので
共通の中間体を経由していることを示唆している

立体化学

カルボカチオンは sp^2 混成軌道で平面構造をとっているため、achiral.
求核剤の攻撃は両方の面から同じ確率で起こる。したがってラセミ化する。



完全にラセミ化しない例も多い



54% inversion

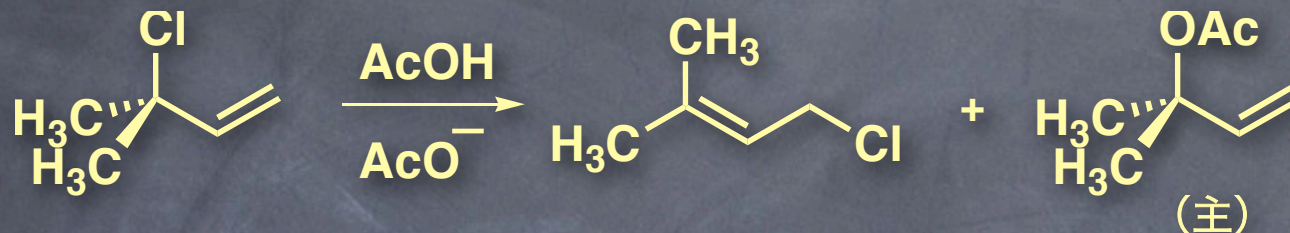
46% racemization

反応速度は完全な1次反応

この結果は, free carbocation が中間体ではないことを示唆している.

イオンペア (Ion Pairs)

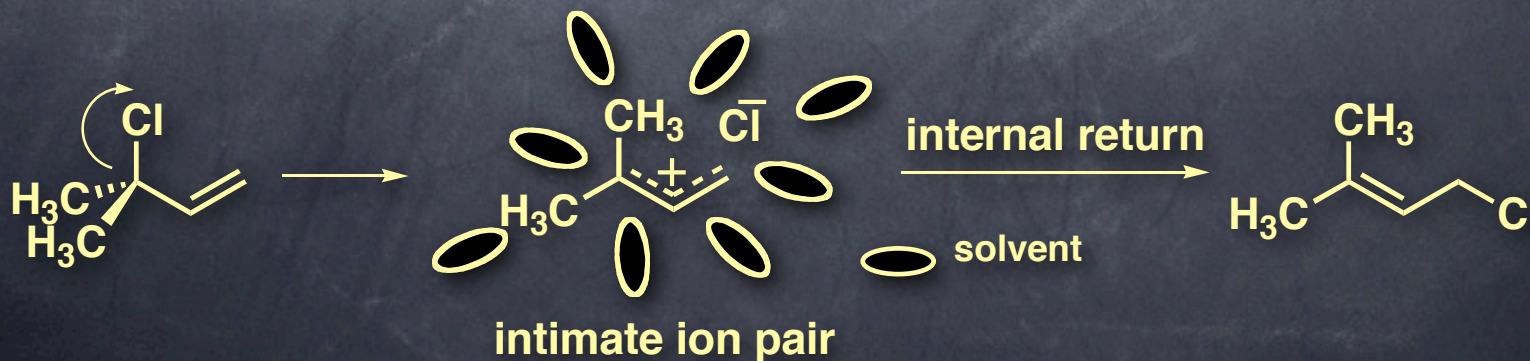
Winstein



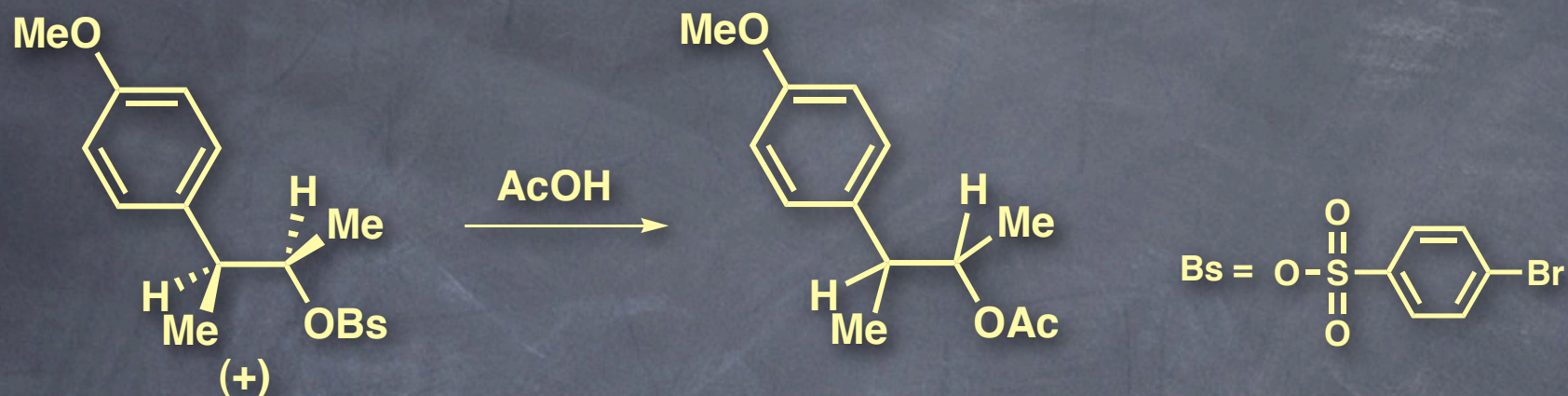
転位生成体の生成機構

- ① Cl^- が脱離しアリルカチオンが生成
- ② 溶媒と競合し、立体障害の小さい位置で求核攻撃が起こる

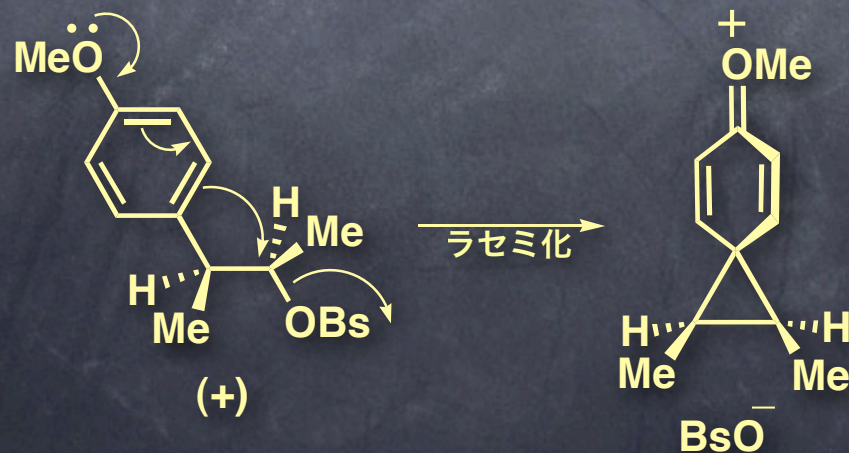
しかし、 Cl^- を添加しても反応速度はその濃度に依存しない。もし free carbocation を含んでいれば、共通イオン効果で速度が低下しなければならない。この結果は、 Cl^- は同一分子由来であることを示している。



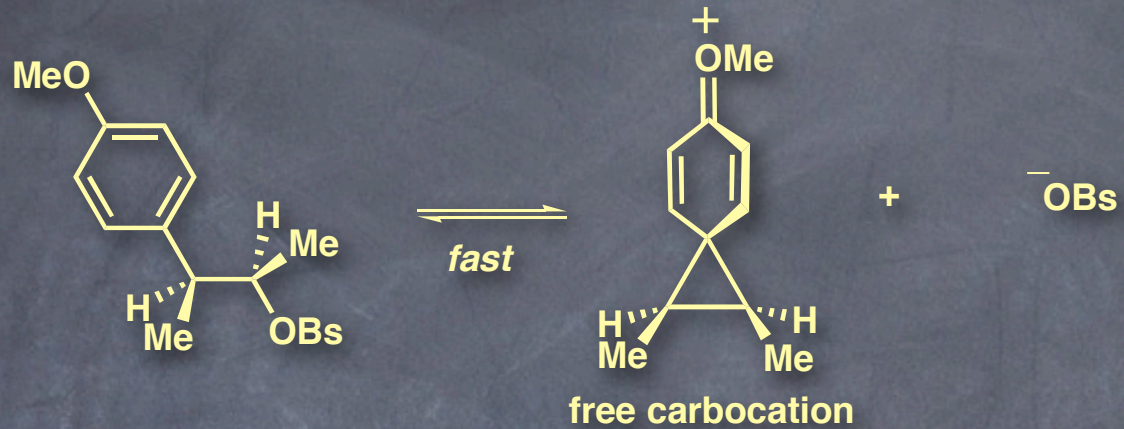
(+)-*threo*-3-anisylbut-2-yl brosylate のアセトリシス (酢酸中での加溶媒分解)



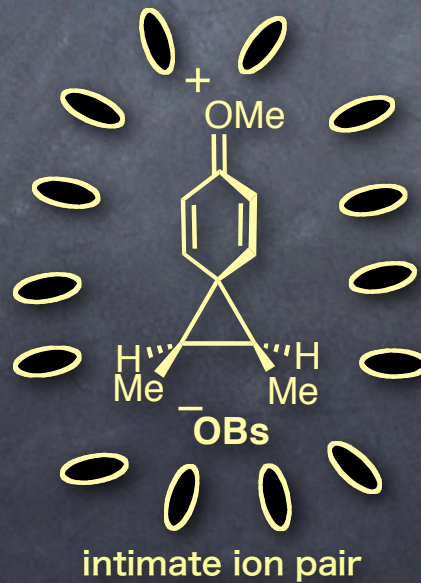
- ① ラセミ化の速度は加溶媒分解より速い.
- ② 加溶媒分解の反応速度は共通イオンの添加によって影響を受けない.
- ③ LiClO_4 を添加すると, ラセミ化, 加溶媒分解の両方が塩の濃度に比例して加速されるが, 加溶媒分解のみが, 低濃度での異常な反応速度の加速が観察される.



ラセミ化の速度が加溶媒分解の速度より速いという結果は、通常の S_N1 機構において、基質とカルボカチオンとの間に速い平衡がある、ということで説明ができそうだが、共通イオンを添加しても速度の低下が見られない結果と矛盾する。



したがって、ラセミ化はおこるが外部イオンとは反応しない中間体を考える必要がでてくる。



ClO_4^- を添加するとイオン強度が増大するので、ラセミ化、加溶媒分解の両方が加速される。

しかし、低濃度での加溶媒分解のみの異常な加速は、free cation, intimate ion pair では説明ができない。

Winstein は solvent-separated ion pair を考えた。

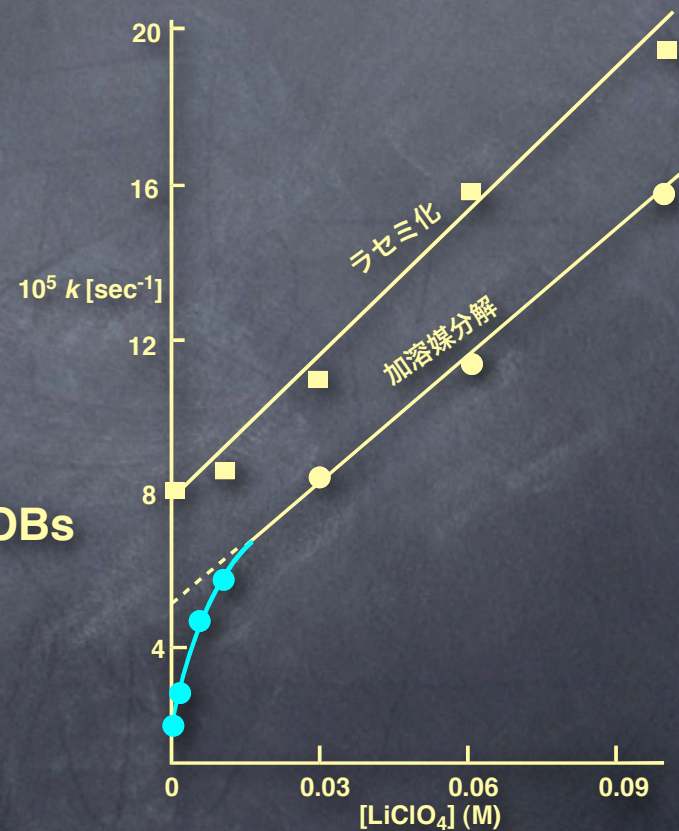
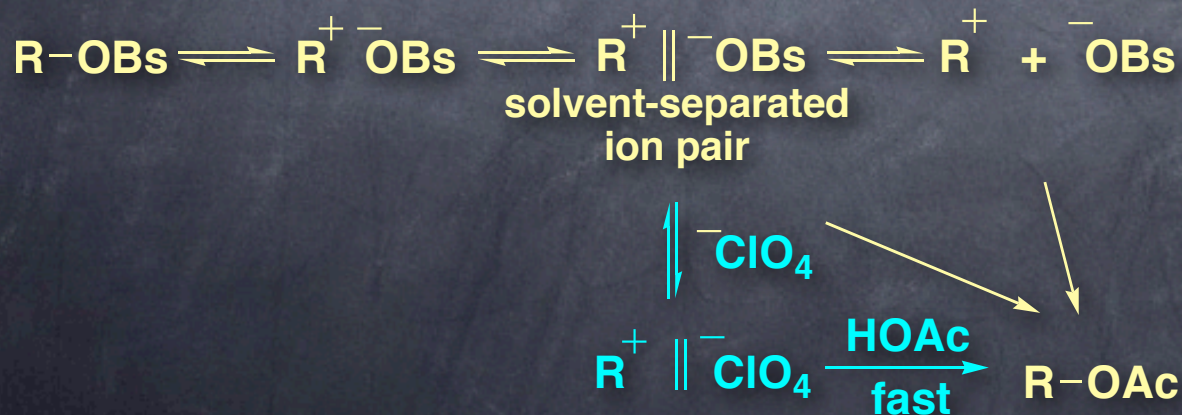
solvent-separated ion pair は外部イオンと反応することが

可能で、 ClO_4^- が存在すると OBs^- と置きかわる。

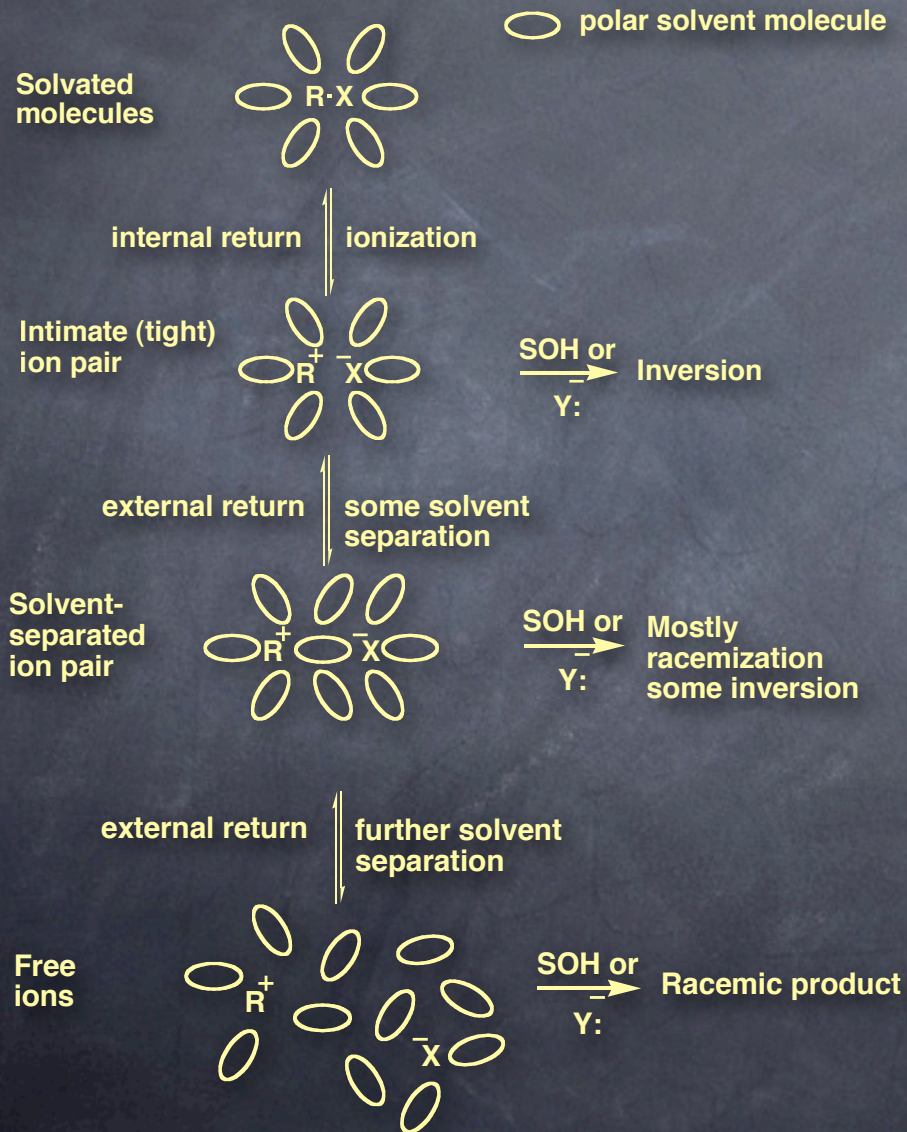
OBs^- の場合、intimate ion pair へ戻ることができるが、

ClO_4^- では求核性がないため戻ることができない。その結果、

加溶媒分解の速度が大きくなる。



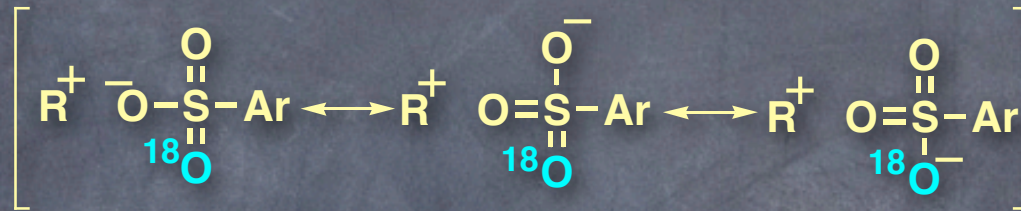
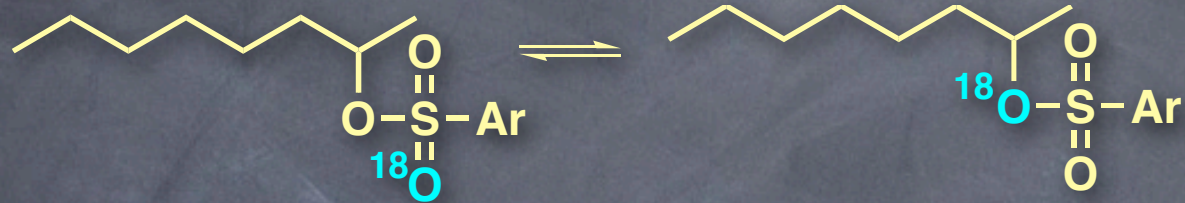
S_N1 反応における ion pair



intimate ion pair では X は chirality をまだ維持しているため求核剤は back-side から攻撃する。したがって、立体反転

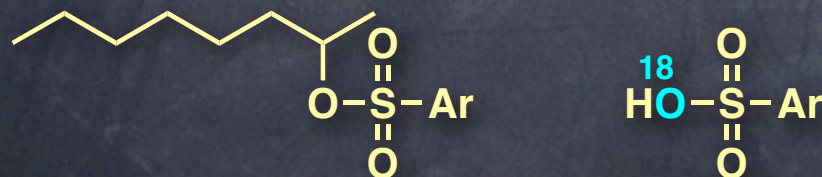
solvent-separated ion pair は X は chirality を維持していないのでラセミ化する。

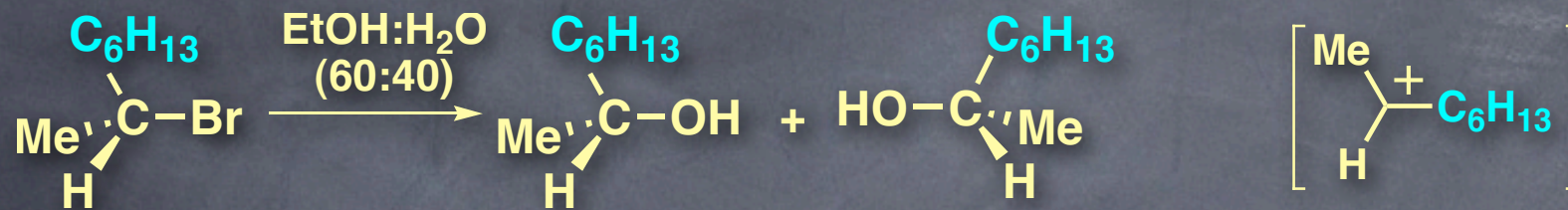
イオンペア存在の証拠



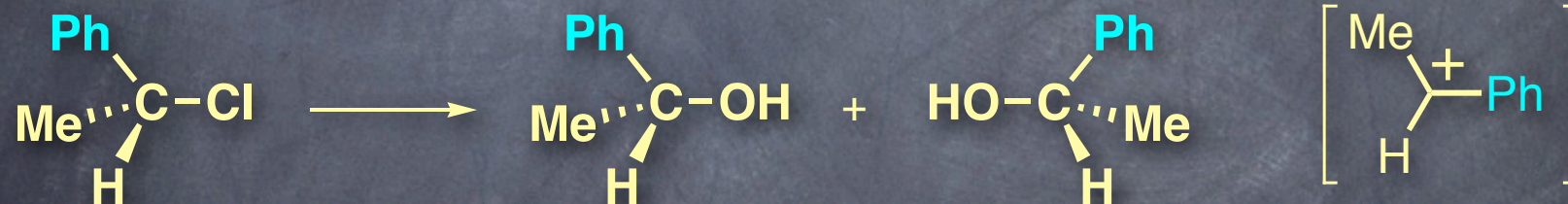
加溶媒分解反応を途中で停止すると ^{18}O がスクランブル

Free なカルボカチオンへの sulfonate の攻撃も考えられるが、ラベルされたスルホン酸の存在下、ラベルされていない基質を用いて反応を行った場合、若干ラベルされた化合物が得られたが、上記の反応のスクランブルを説明するのに十分ではない。





ラセミ化：反転
17:83



acetone:H₂O ラセミ化：反転

80:20

98:2

60:40

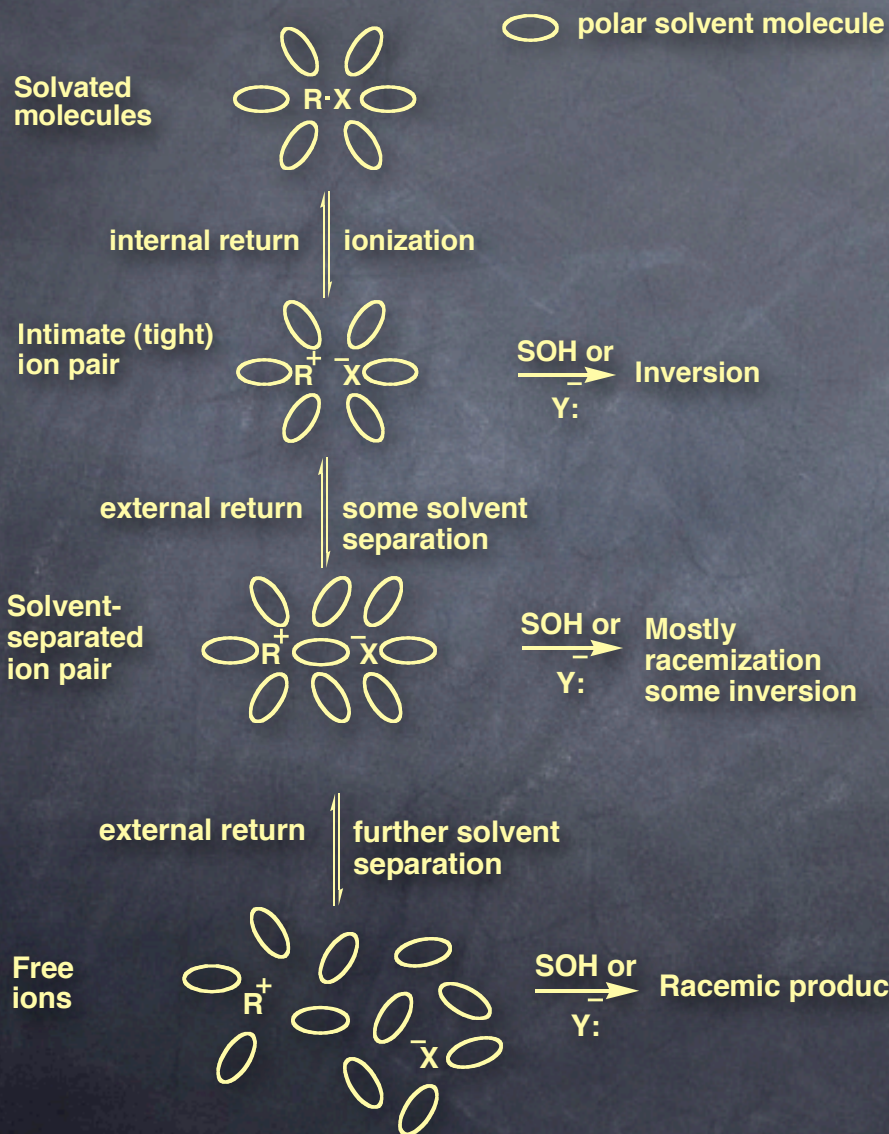
95:5

0:100

82:18

← 求核性が大きくなる結果、最初の段階での攻撃が増える

S_N1 反応における ion pair

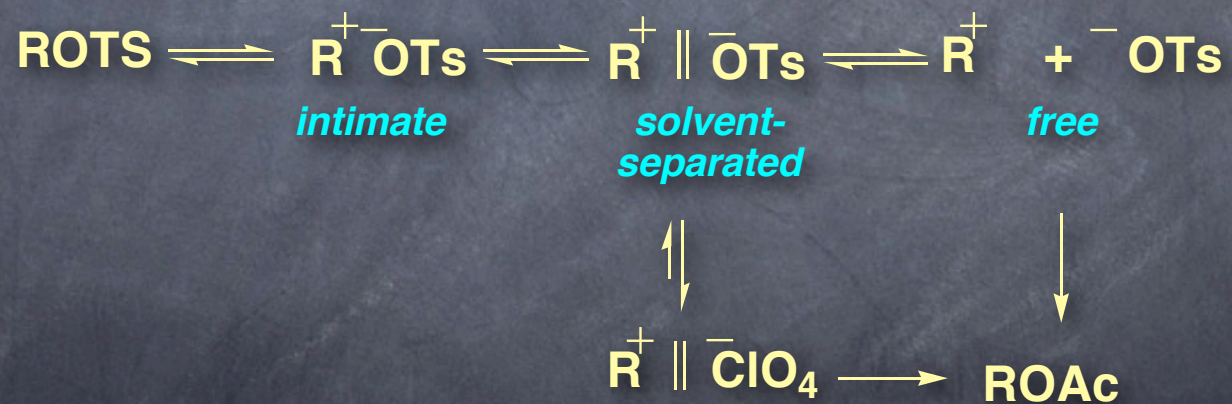


intimate ion pair では X は chirality をまだ維持しているため求核剤は back-side から攻撃する。したがって、立体反転

solvent-separated ion pair は X は chirality を維持していないのでラセミ化する。

Special salt effect

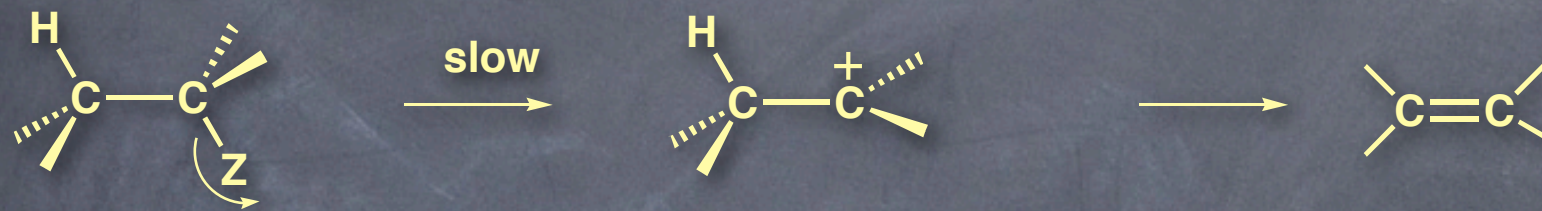
tosylate の acetolysis に LiClO_4 を添加すると、少量の場合反応が著しく加速されるが量が増えるにつれて通常の加速（イオン強度の増加）になる。



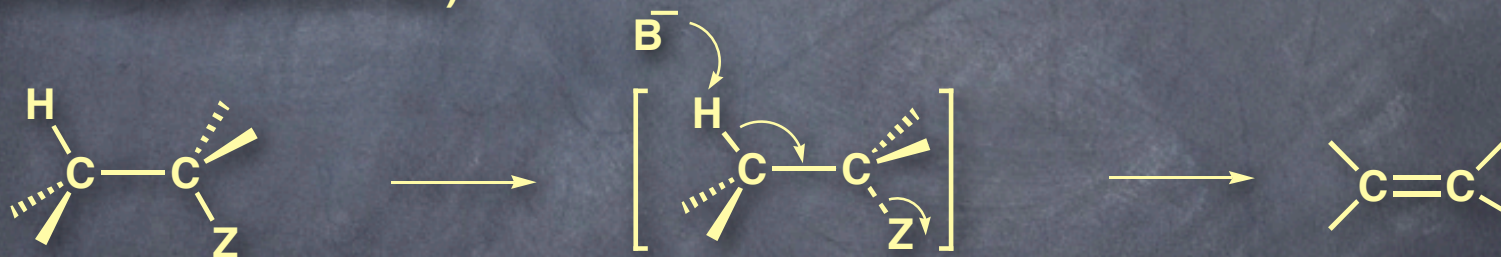
Elimination Reactions

Hughes and Ingold (1937, 1948)

E1 (elimination unimolecular)



E2 (elimination bimolecular)

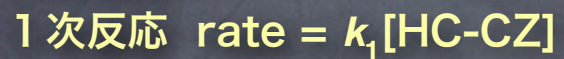


E1cb (elimination unimolecular conjugate base)



E1 機構

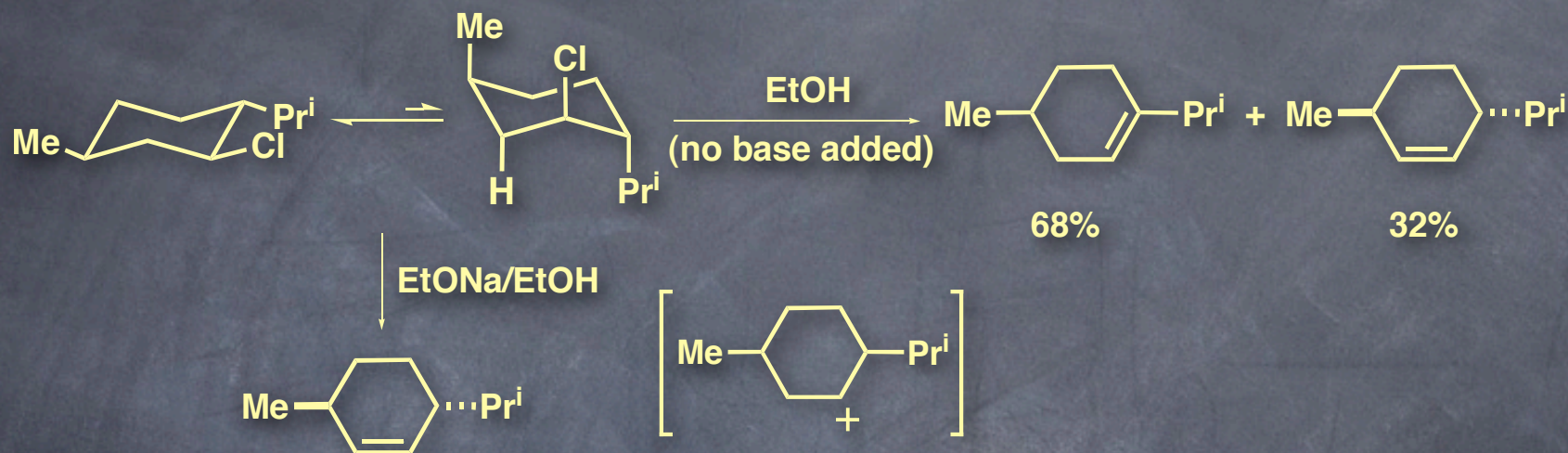
1. 反応速度



2. 脱離基のみが異なる基質での、反応速度および脱離反応と置換反応の生成物分布の比較



3. E2 において観察される脱離の選択性の消失

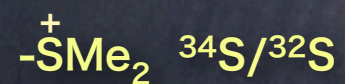


4. 速度論的同位体効果

H/D kinetic isotope effect:

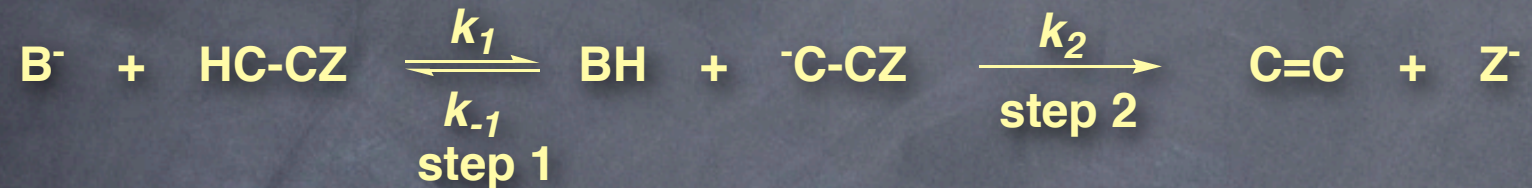
$$k_H/k_D = 1$$

脱離基の kinetic isotope effect



E1cb 機構 (elimination, unimolecular, conjugate base)

一般に、酸性の大きな水素原子と脱離能の低い脱離基の組み合わせで観察される



$$\text{rate} = d[\text{C=C}]/dt = k_2[\text{C}^-\text{-CZ}]$$

$$d[\text{C}^-\text{-CZ}]/dt = k_1[\text{B}^-][\text{HC-CZ}] - k_{-1}[\text{BH}][\text{C}^-\text{-CZ}] - k_2[\text{C}^-\text{-CZ}] = 0$$

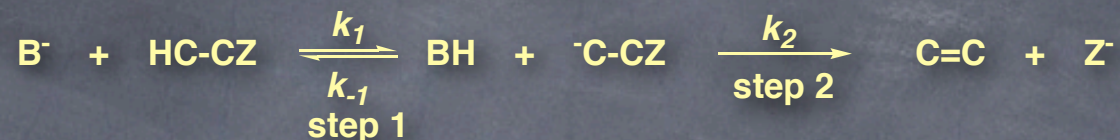
$$[\text{C}^-\text{-CZ}] (k_{-1}[\text{BH}] + k_2) = k_1[\text{B}^-][\text{HC-CZ}]$$

$$[\text{C}^-\text{-CZ}] = k_1[\text{B}^-][\text{HC-CZ}] / (k_{-1}[\text{BH}] + k_2)$$

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}^-][\text{HC-CZ}]}{k_{-1}[\text{BH}] + k_2}$$

① E1cb_R (elimination, unimolecular, conjugate base, reversible)

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}^-] [\text{HC-CZ}]}{k_{-1} [\text{BH}] + k_2}$$



基質とカルバニオンの間に速い平衡があれば $k_{-1} [\text{BH}] \gg k_2$

(カルバニオンは生成物になるより速く原料に戻る)

step 2 が slow

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}^-] [\text{HC-CZ}]}{k_{-1} [\text{BH}]}$$

BH が溶媒なら $[\text{BH}] = \text{一定}$

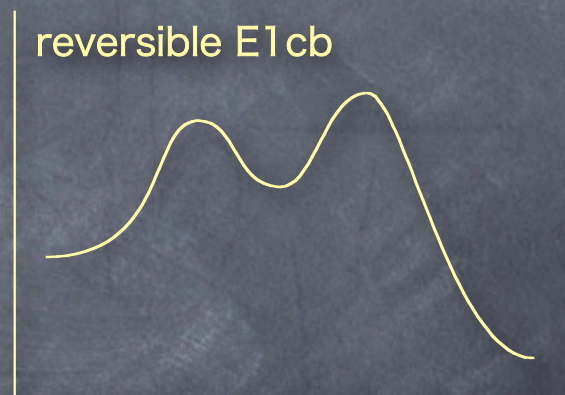
$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}^-] [\text{HC-CZ}]}{k_{-1}} = k_{\text{obs}} [\text{B}^-] [\text{HC-CZ}]$$

β -水素交換速度 > 脱離の速度

$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.0$$

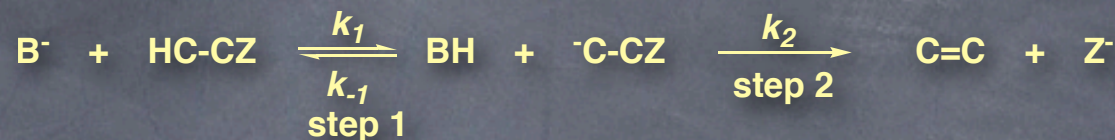
脱離基の kinetic isotope effects: 観察される

reversible E1cb



② E1cb₁ (elimination, unimolecular, conjugate base, irreversible)

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}^-][\text{HC-CZ}]}{k_{-1}[\text{BH}] + k_2}$$



イオン化が律速段階（脱離基の脱離が速い）なら $k_{-1}[\text{BH}] \ll k_2$

（カルバニオンは原料に戻るより速く生成物になる）

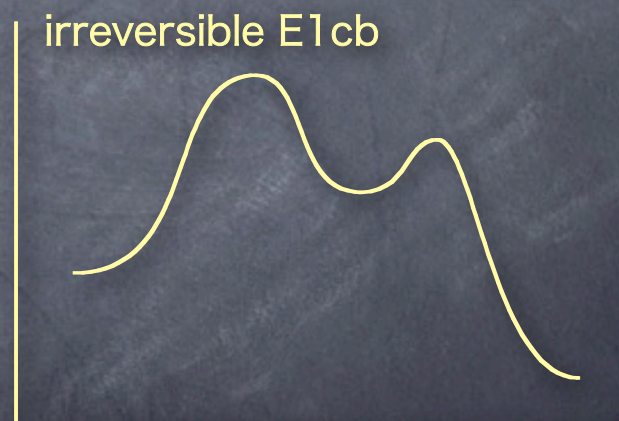
step 1 が slow

$$\text{rate} = k_1 [\text{B}^-][\text{HC-CZ}]$$

β -水素交換速度 < 脱離の速度

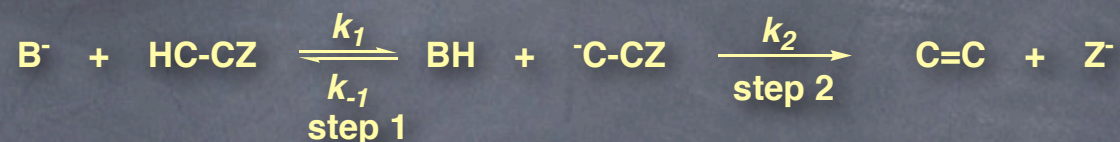
$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2\sim 8$$

脱離基の kinetic isotope effects: ほとんど観察されない



③ E1cb_(anion) (elimination, unimolecular, conjugate base, anion)

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2 [\text{B}^-] [\text{HC-CZ}]}{k_{-1} [\text{BH}] + k_2}$$



もし $k_1 \gg k_{-1}$, k_2 ; $[\text{B}^-] \gg [\text{HC-CZ}]$ なら,

ほとんどすべての $[\text{HC-CZ}]$ は, $[\text{C}^-\text{-CZ}]$ になる.

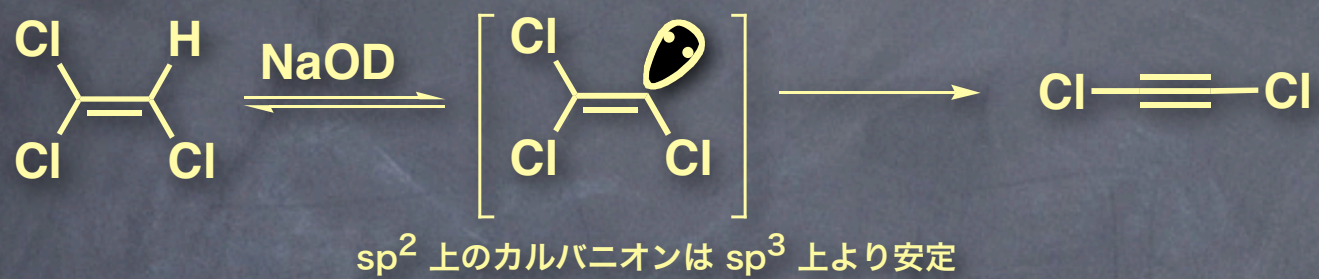
(カルバニオンの生成は速いが不可逆で, 生成物への変換は遅い.
最も安定なカルバニオンでおこる)

step 2 が slow

$$\text{rate} = k_{\text{exp}} [\text{HC-CZ}]$$

$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.0$$

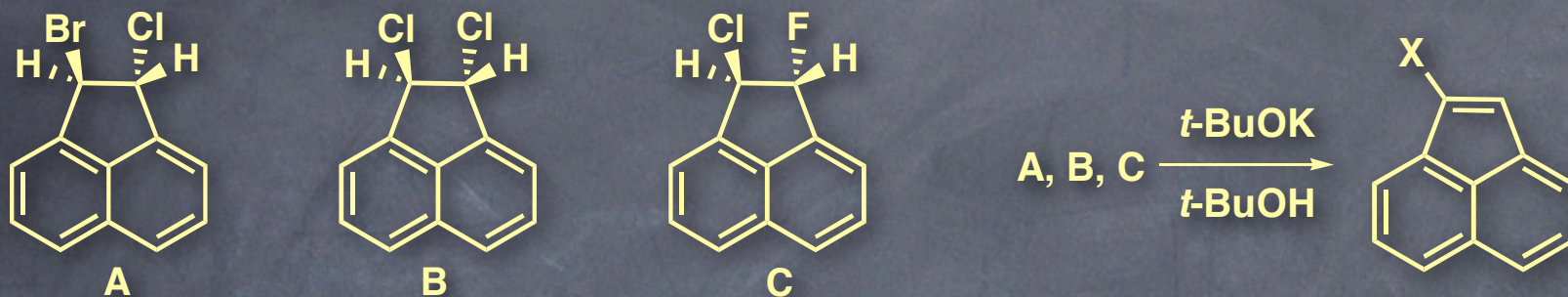
E1cb_R の例



完結前に反応を停止すると $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CDCl}$ が回収される。

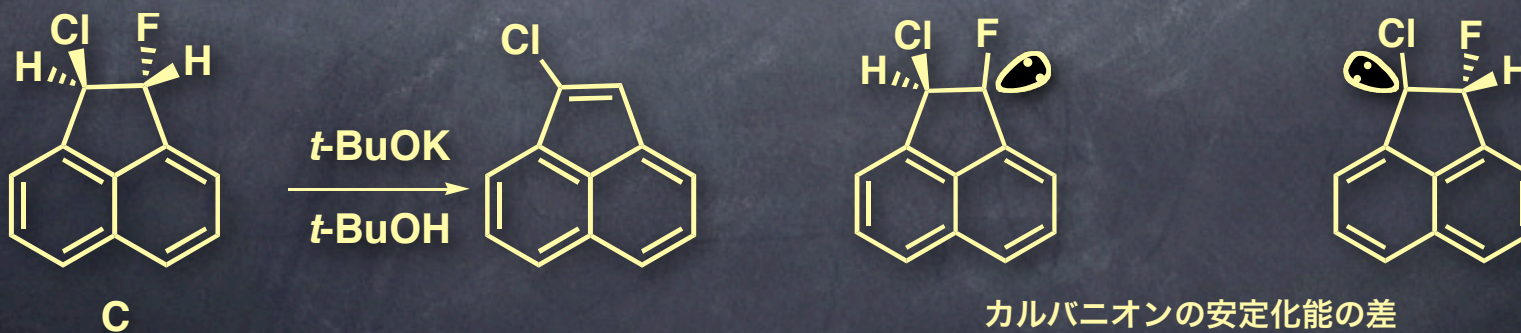
E1cb₁ の例

E2 と区別するのが最も難しい

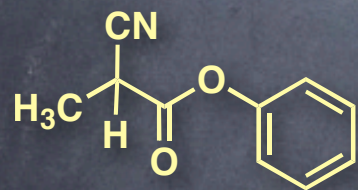
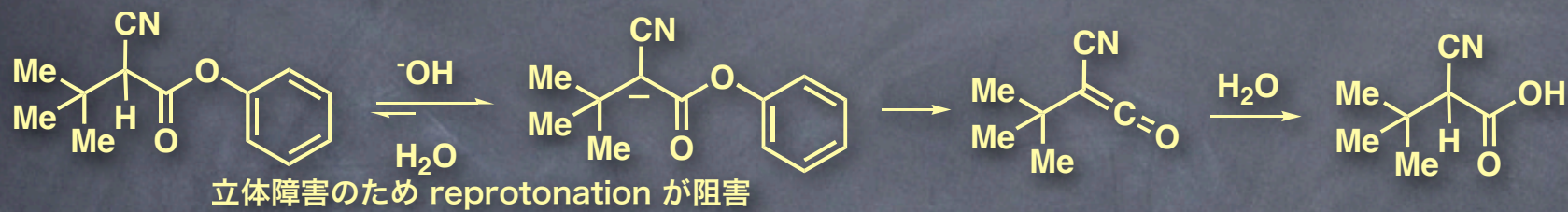


A, B, C の速度に大きな違いはない → 脱離基の脱離が律速段階に含まれない → E2 ではない

F が残ったものは単離されない → 脱離基の脱離が律速段階に含まれない → E2 ではない



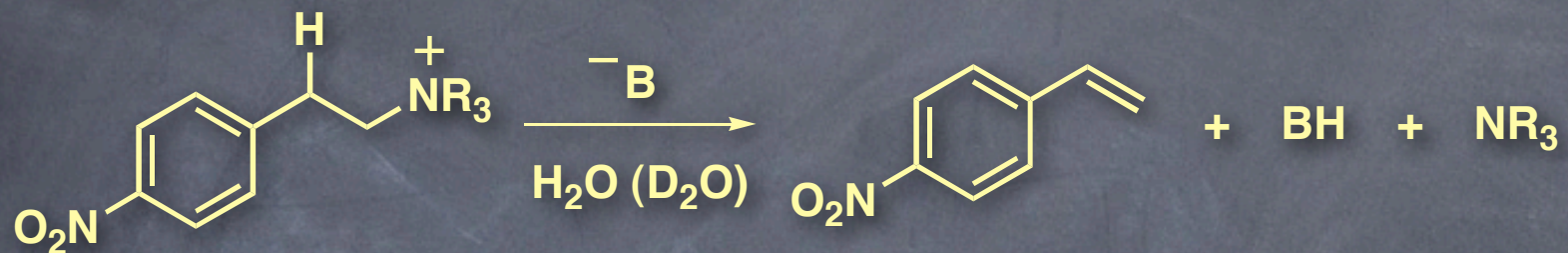
E1cb₁ の例



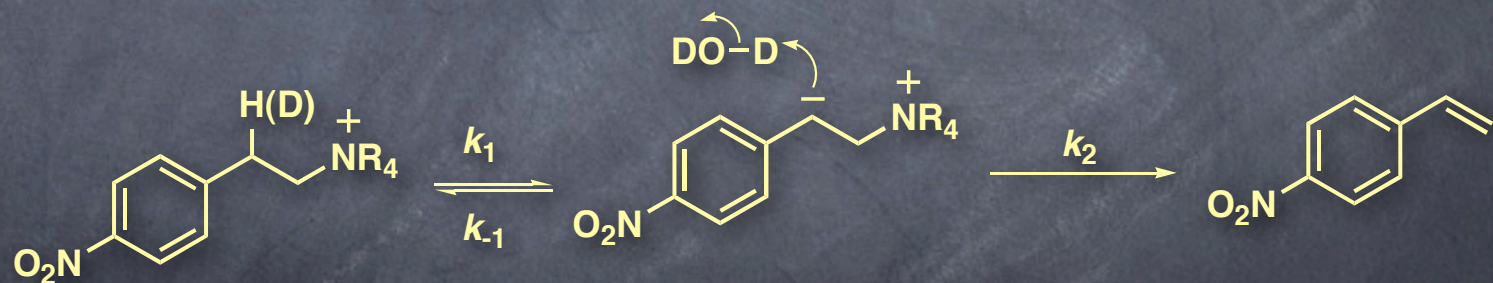
の場合, E1cbR

E1cb_I~E1cb_R の例

逆速度論的同位体効果

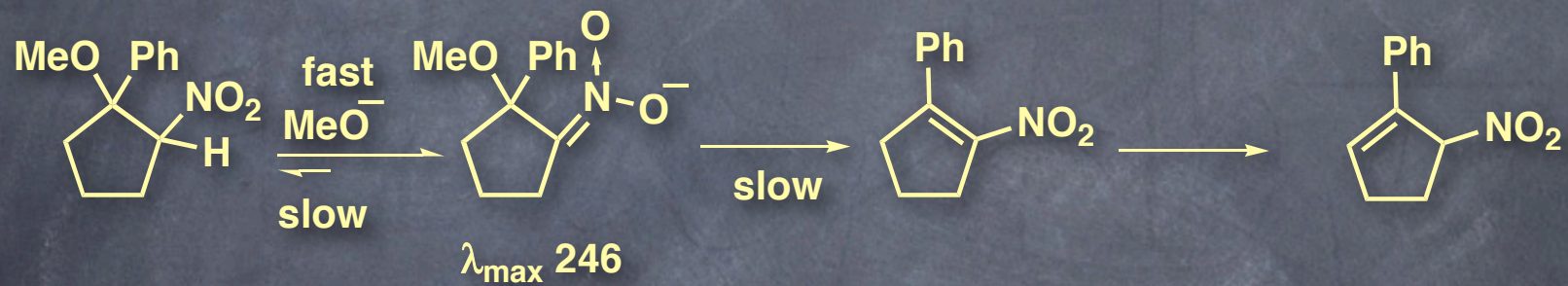


$$k \text{ (in D}_2\text{O)} / k \text{ (in H}_2\text{O)} = 7.7$$



H₂O 中より D₂O 中の方が k_1 が小さくなる (O-D と O-H では O-D の方が切れにくい) 従って、戻るより生成物になる方が優先するようになる。

E1cb_(anion) の例



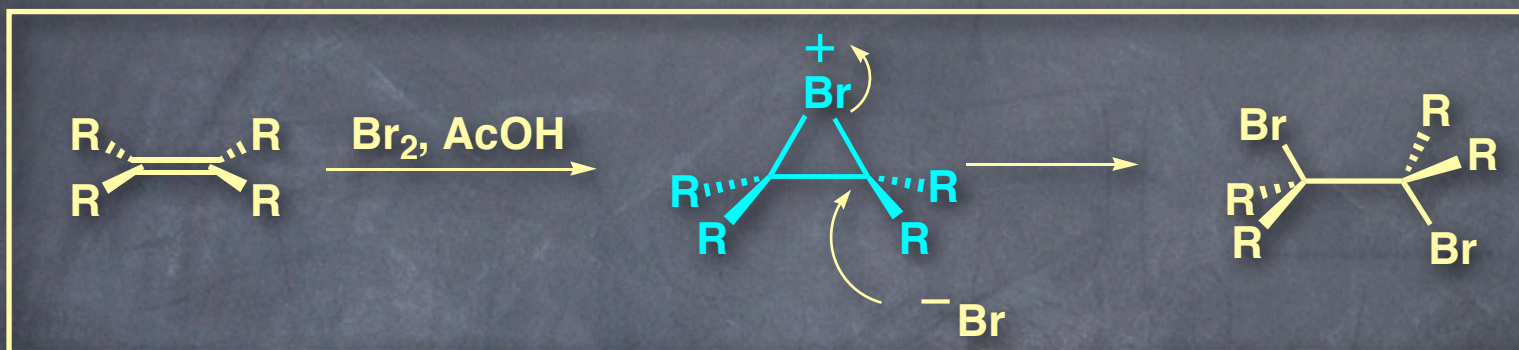
Addition Reactions

- Heterolytic
- Homolytic
- Cyclic

- Electrophilic
- Nucleophilic

Electrophilic Addition of Bromine to Alkenes

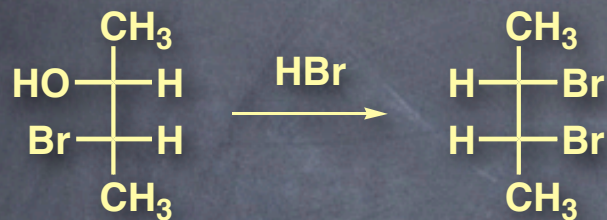
Roberts and Kimball (1937) and Winstein and Lucas (1939)



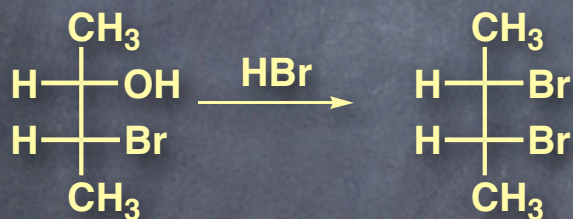
- bromonium ion (+1 charge) が中間体
- bromonium ion に対する bromide の S_N2 的な back-side attack

反応機構提出の基になった実験事実

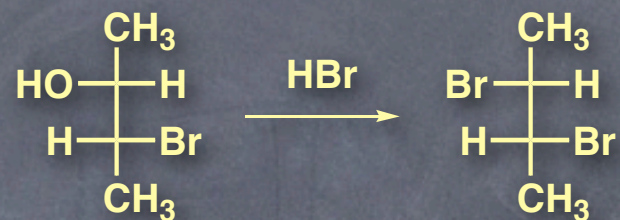
erythro



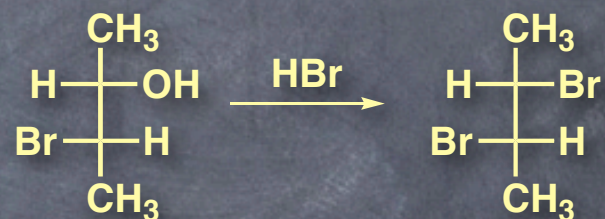
meso

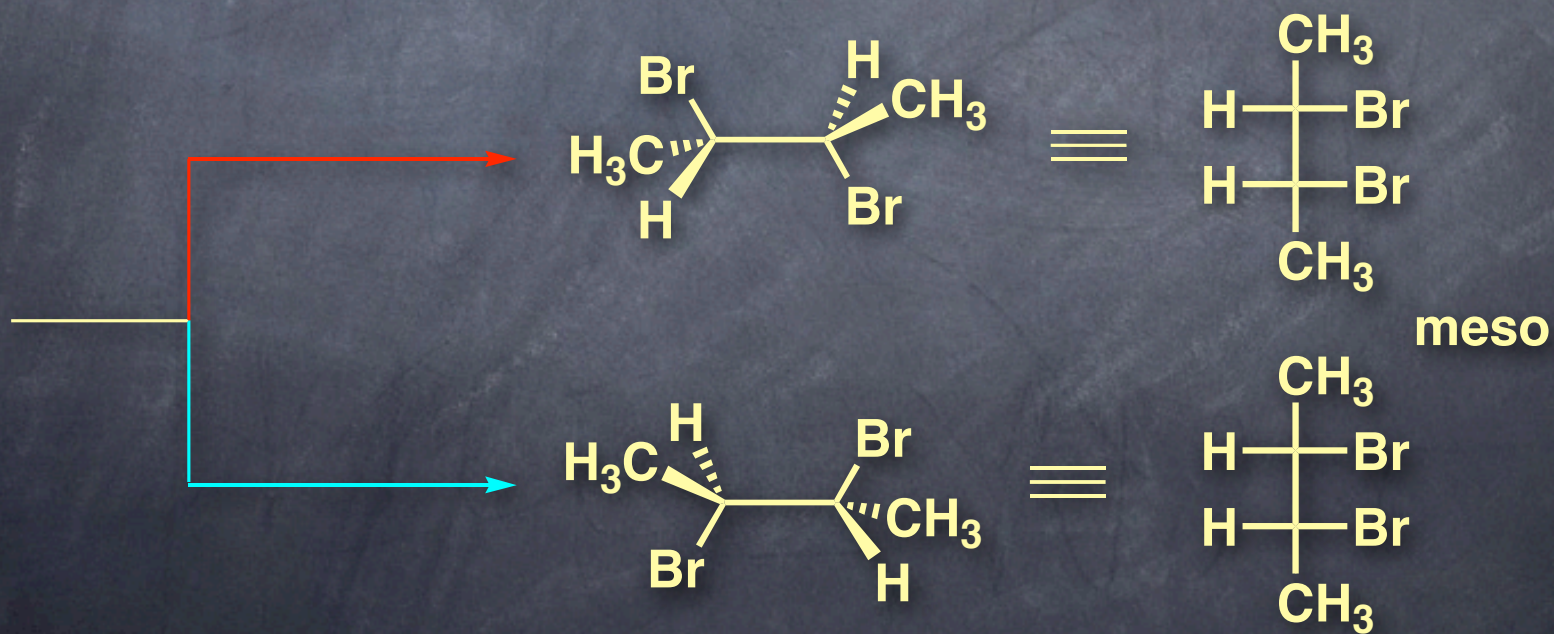
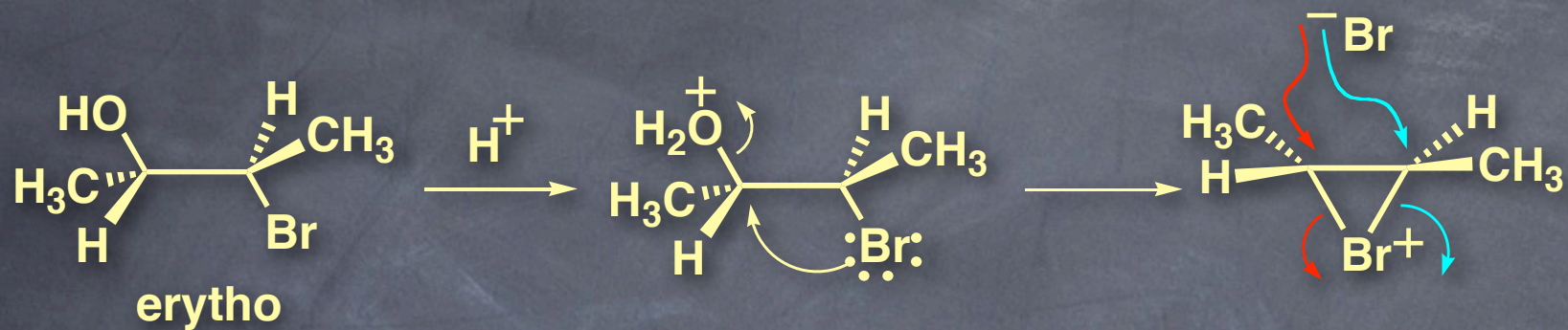


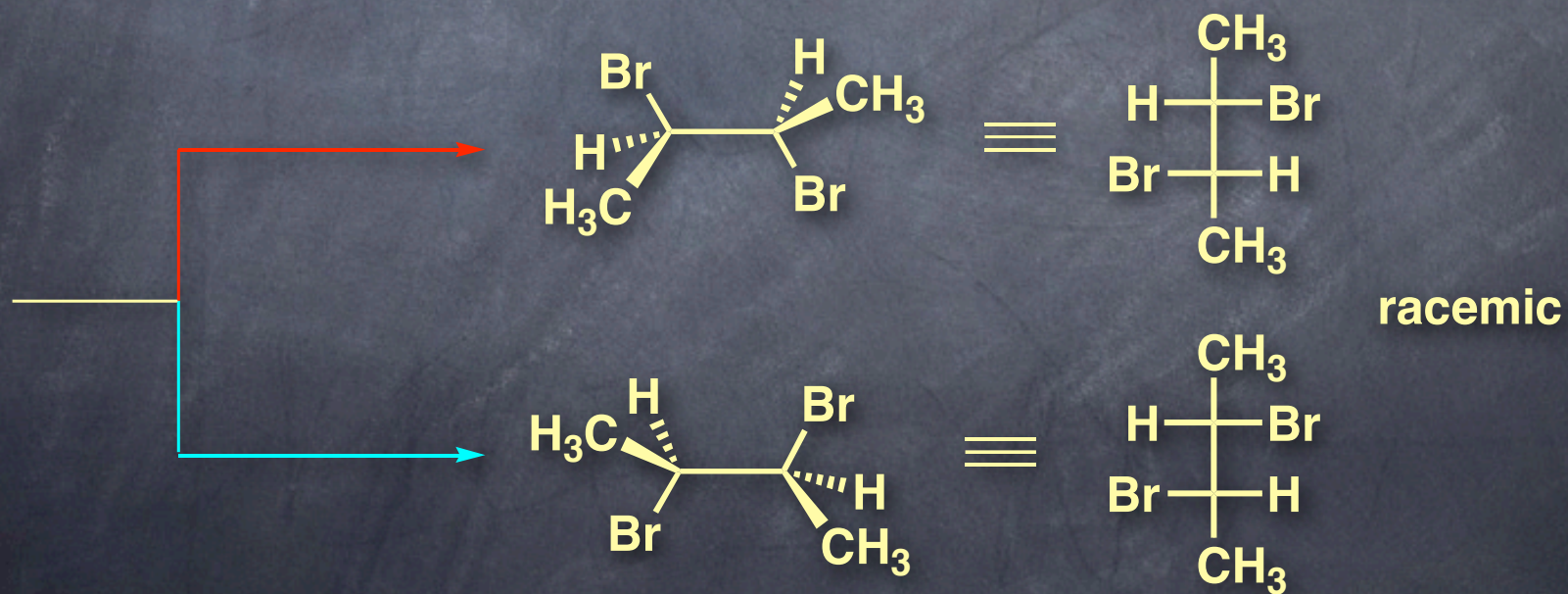
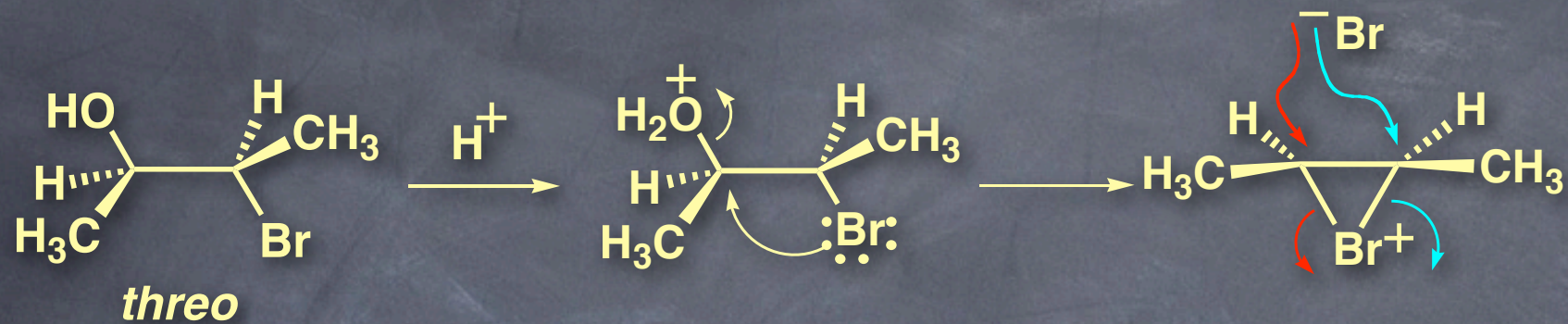
threo



racemic

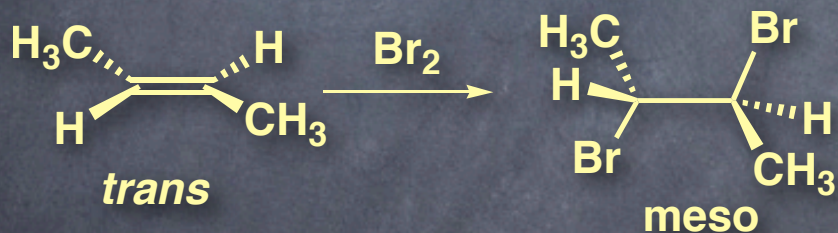
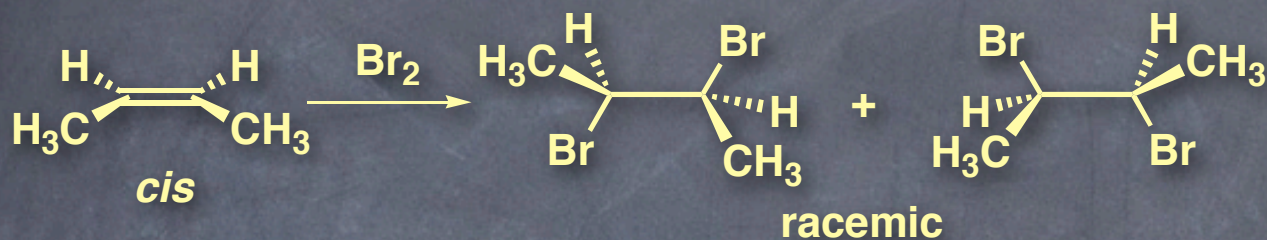




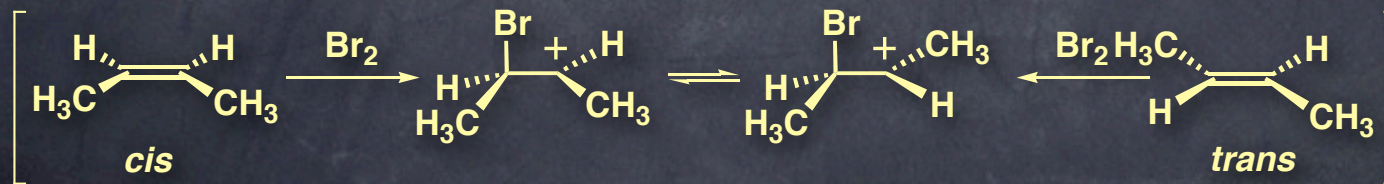


Bromonium ion 中間体機構を支持する実験

1. alkene への Br₂ の付加は立体特異的で anti 付加成績体を与える



カルボカチオン中間体を経る場合

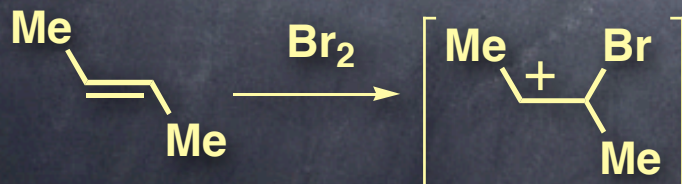


2. 電子豊富なアルケンの方が反応速度が大きい

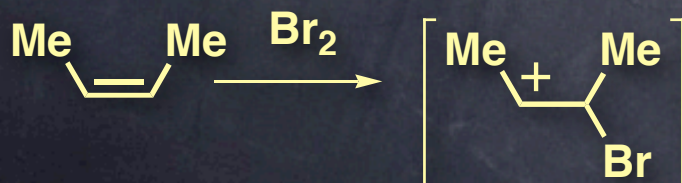
alkene	k_2	alkene	k_2
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	5.1×10^{-1}	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2$	2.7×10^3
$\text{MeCH}=\text{CH}_2$	3.1×10	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CHMe}$	6.7×10^4
<i>trans</i> - $\text{MeCH}=\text{CHMe}$	8.5×10^2	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$	9.2×10^5
<i>cis</i> - $\text{MeCH}=\text{CHMe}$	1.3×10^3		



3種の "dimethylethylene" との反応速度がほぼ等しいという結果は、架橋遷移状態の証拠になる。

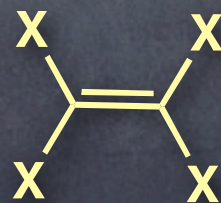


もし電荷が局在化しているのなら、速度が大きく異なるはず

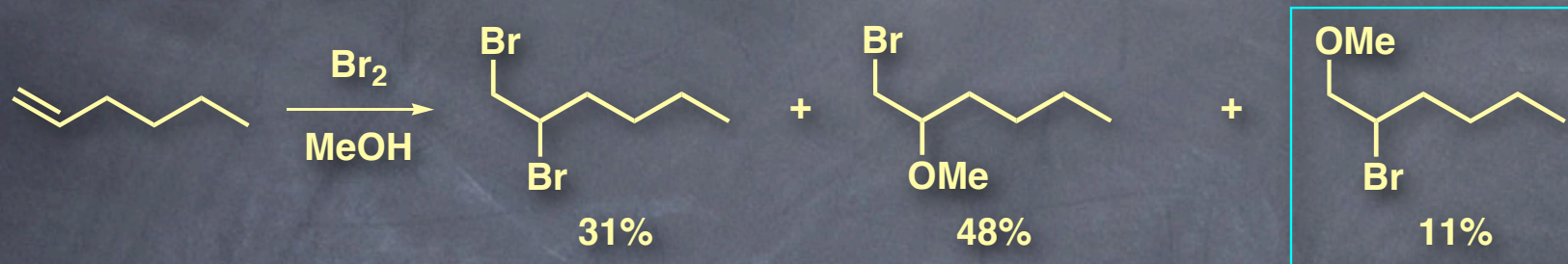


電子吸引基により速度が減少

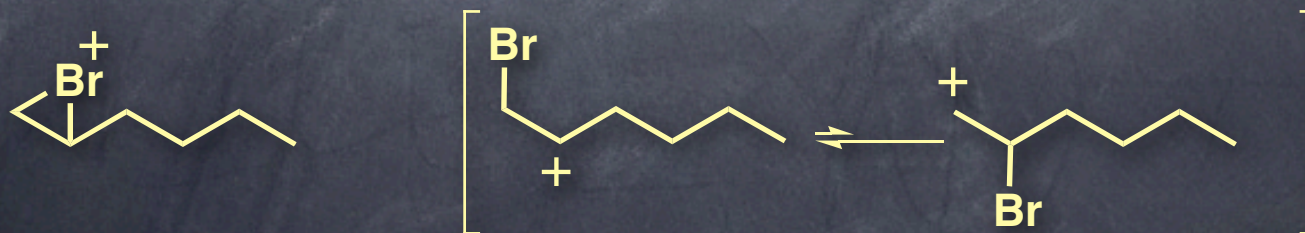
alkene	relative reactivity
ethene	1
allyl bromide	0.3
vinyl bromide	3.0×10^{-4}
cis-1,2-dichloroethene	1.0×10^{-7}
trichloroethene	3×10^{-10}
tetrachloroethene	too low to measure



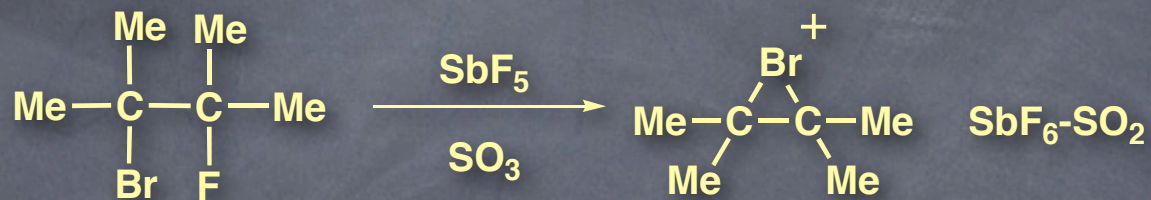
3. カチオン種の添加求核剤による捕捉



box 内の化合物の生成は、単純な2級カルボカチオンが中間体ではないことを示唆している



4. bromonium ion の検出

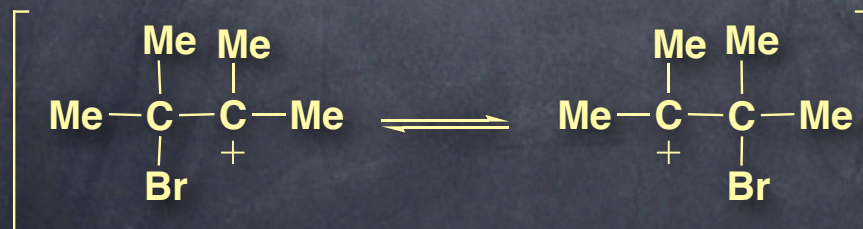


^1H NMR (CDCl_3 , TMS, -60°C)

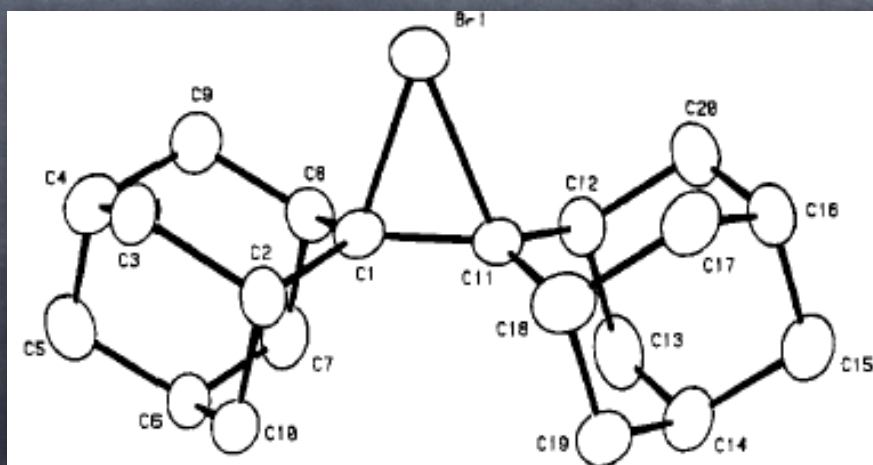
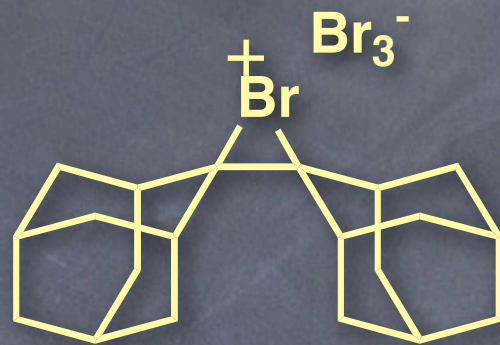
δ (ppm)
-1.52 (d)
-1.78 (d)

δ (ppm)
-2.86 (s)

温度を変えて NMR を測定してもスペクトルに変化はないこと、などの理由によりカルボカチオン間の速い平衡は除外される

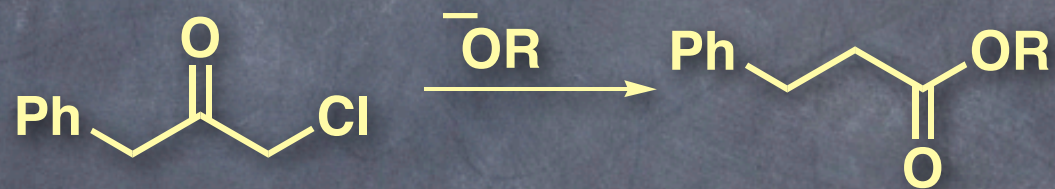


X線結晶解析

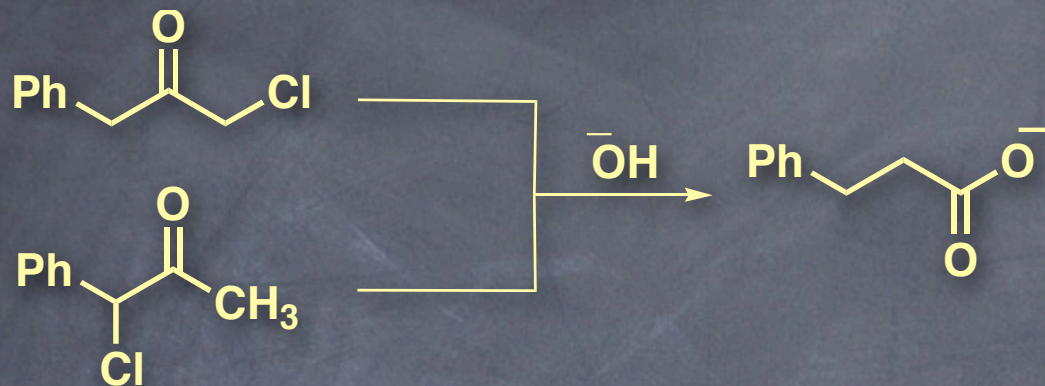


Rearrangement Reactions

Favorskii 転位

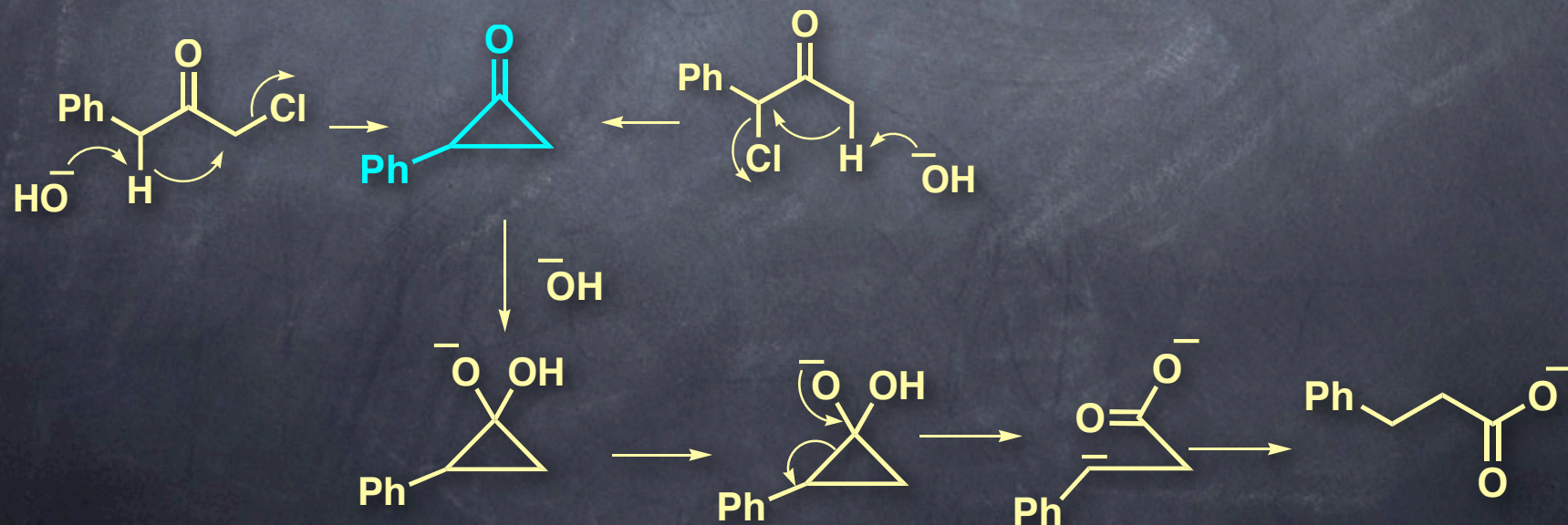


中間体に関する情報



両異性体から同一の生成物が得られる。

この結果は、両方から誘導可能な共通の中間体が含まれることを示唆する。

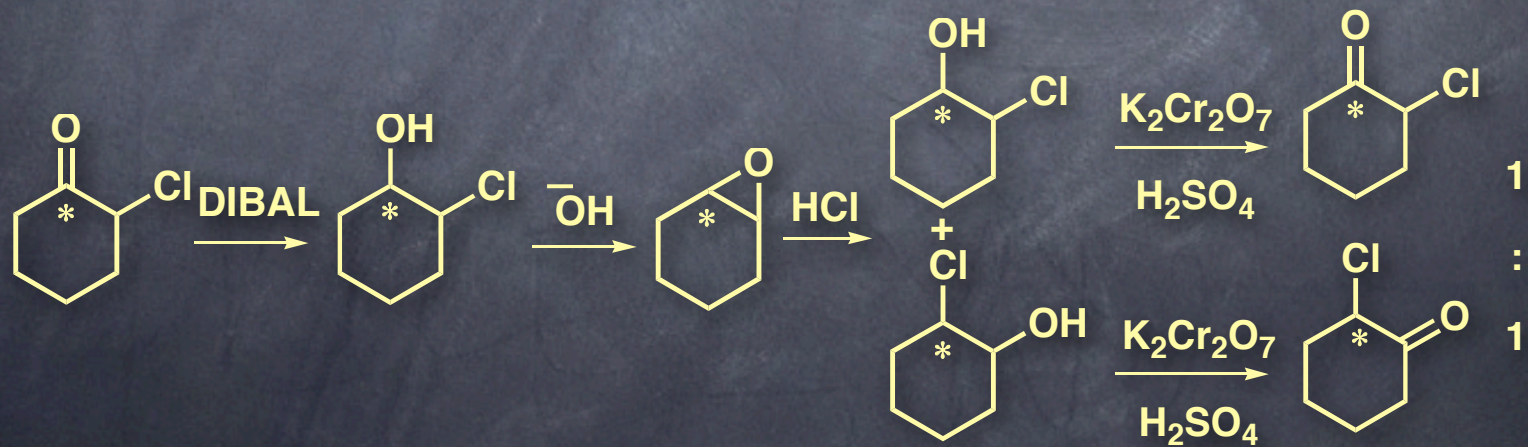


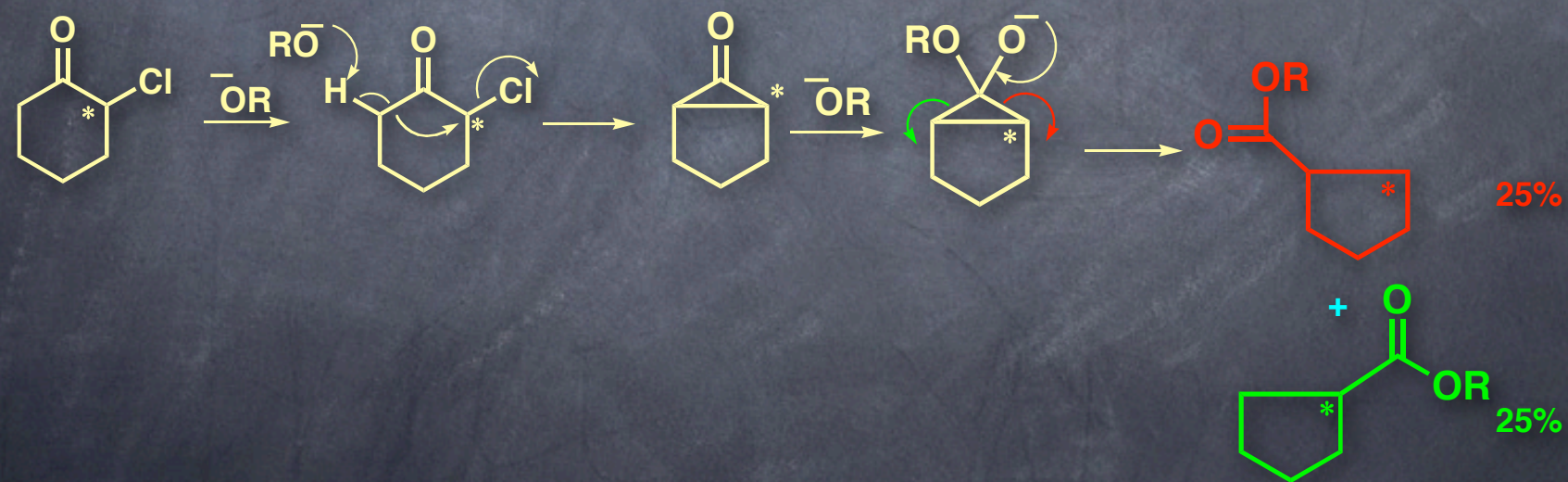
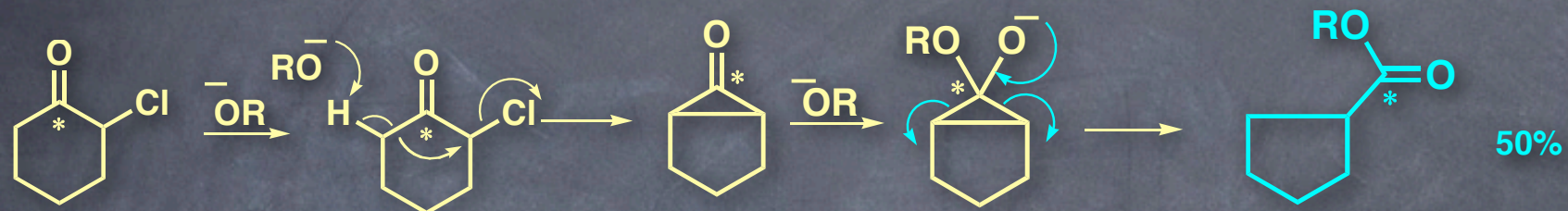
シクロプロパノン中間体が含まれている直接的証拠

^{14}C でラベルした 2-chlorocyclohexanone の転位の研究

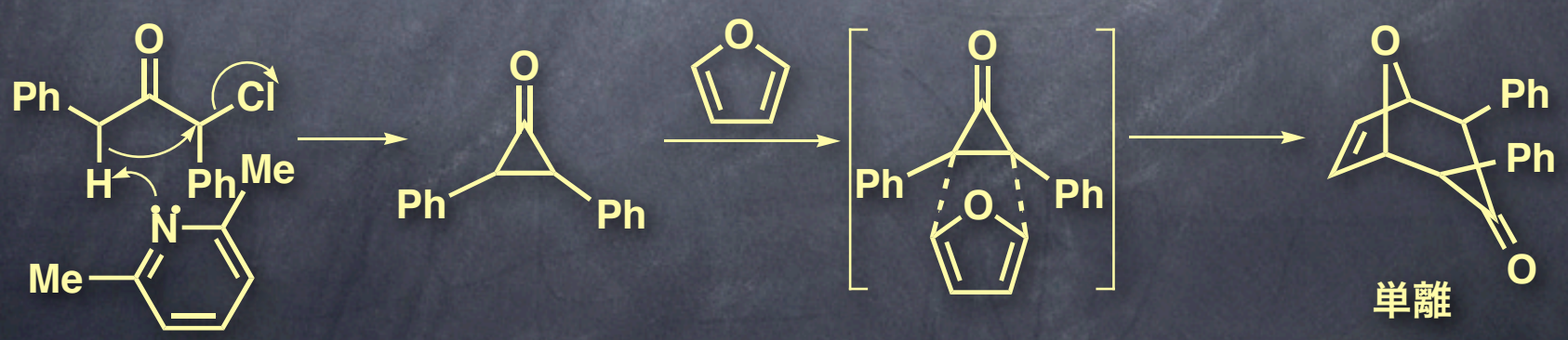
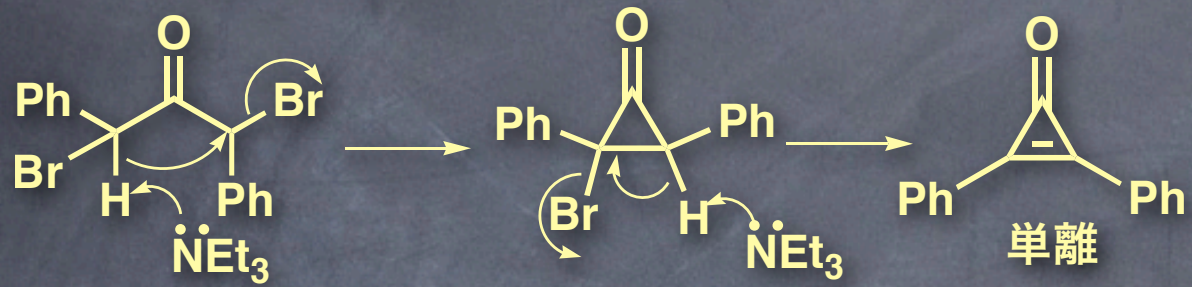


^{14}C -2-chlorocyclohexanone の合成





中間体の捕捉

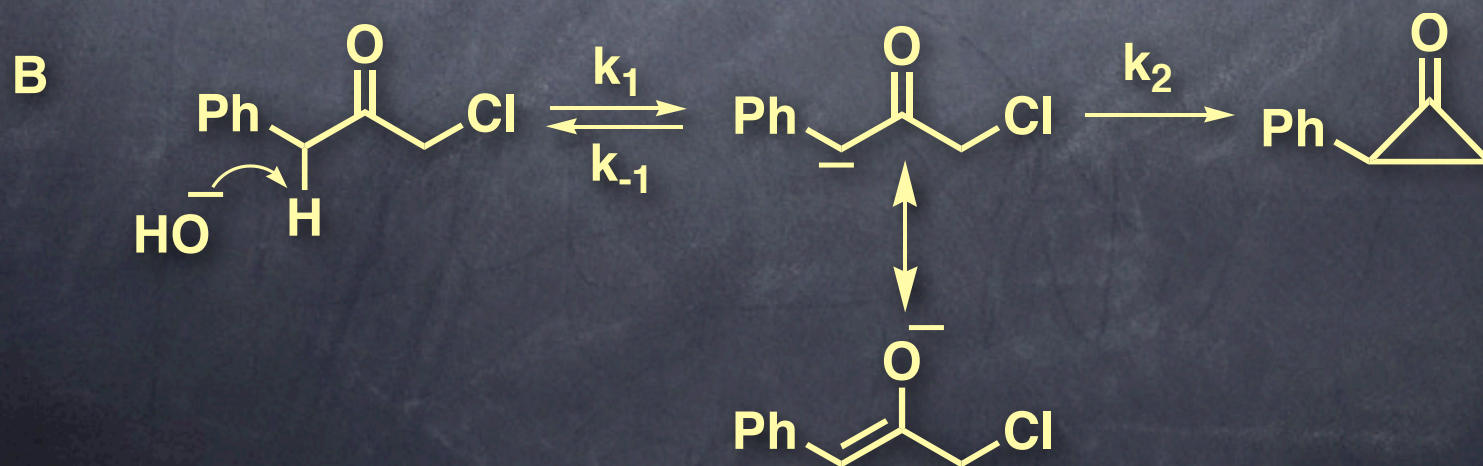
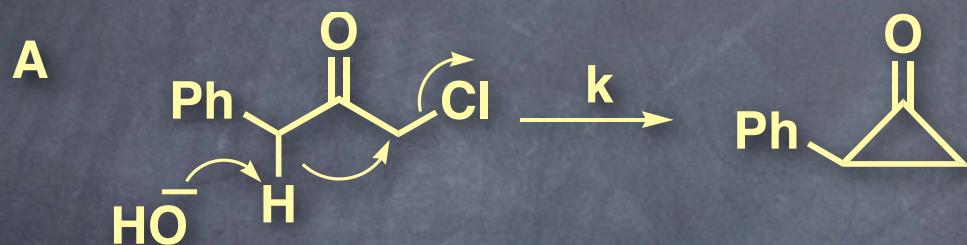


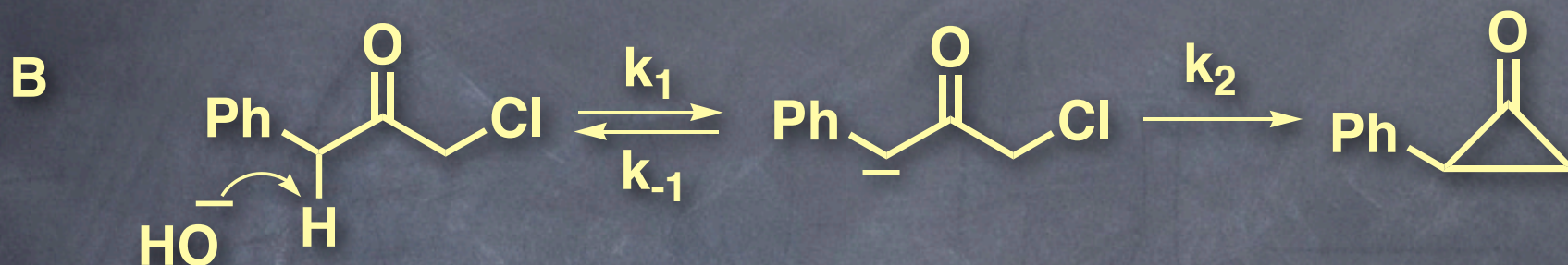
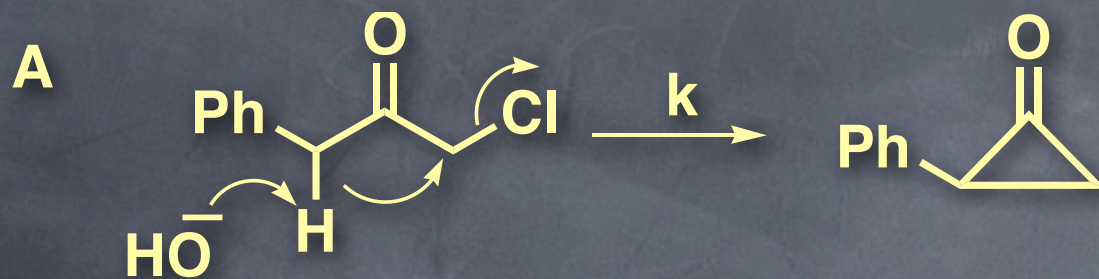
シクロプロパン誘導体の生成は競争反応か段階反応か

反応速度の研究

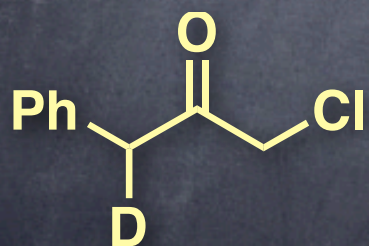
$$\text{rate} = k_2 [\text{haloketone}][\text{base}]$$

反応経路 A, B いずれでも矛盾しない





D_2O , MeOD 中で反応を行い，反応途中で停止するとベンジル位での重水素交換が起こった

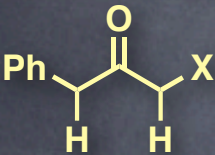
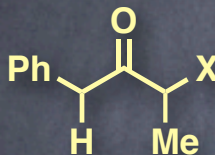


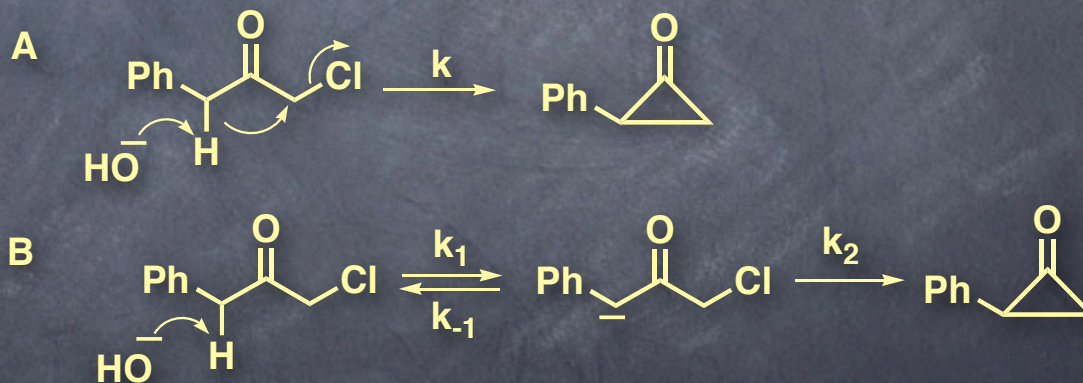
単離

k_{-1} の存在を示唆. したがって，経路 A の可能性は低い

しかし，カルバニオンの生成が主要な反応ではなく，協奏反応がいぜんとして主反応である可能性は除外することはできない.

脱離基の α 位に Me 基を導入した基質を用いた検討

	$k_{\text{Br}}/k_{\text{Cl}}$	反応途中単離した原料 への重水素の取り込み	Hammett plot ($X = \text{Cl}$)	溶媒効果 ($\text{MeOH} \rightarrow 50\% \text{ MeOH}/\text{H}_2\text{O}$)
	63.5	80%	$\rho = -5.0$	110 倍
	1	5%	$\rho = +1.36$	6 倍



$k_{\text{Br}}/k_{\text{Cl}}$, Hammett の ρ 値

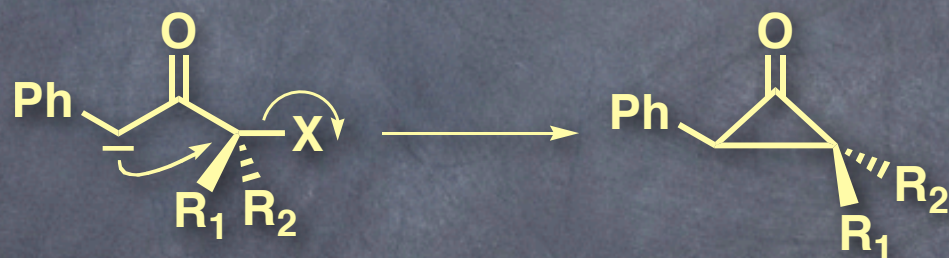
経路 A では説明できない。

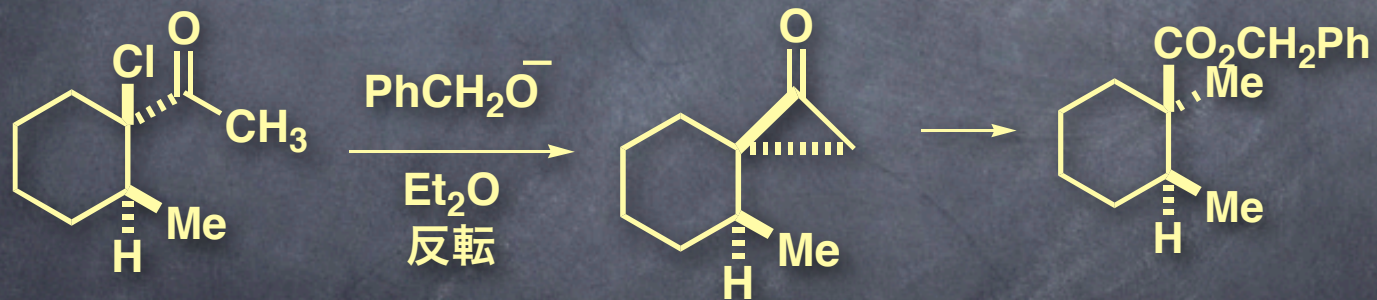
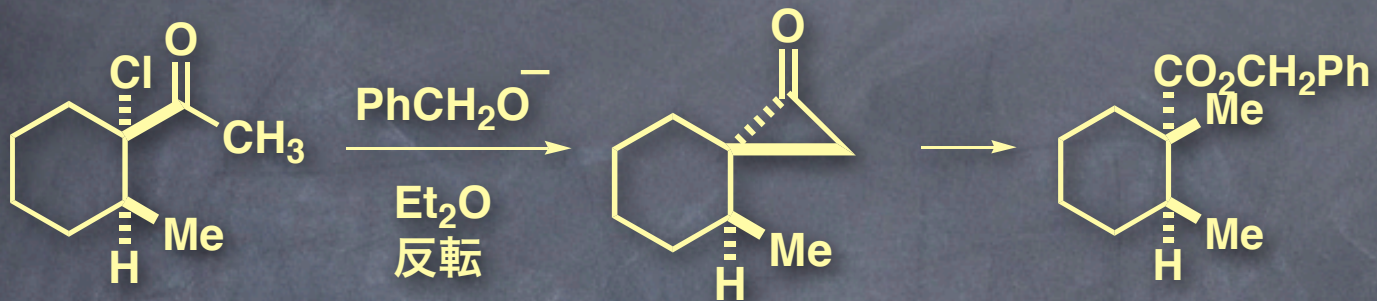
経路 B で Me 基が導入されたことによる律速段階の変化を示唆する。

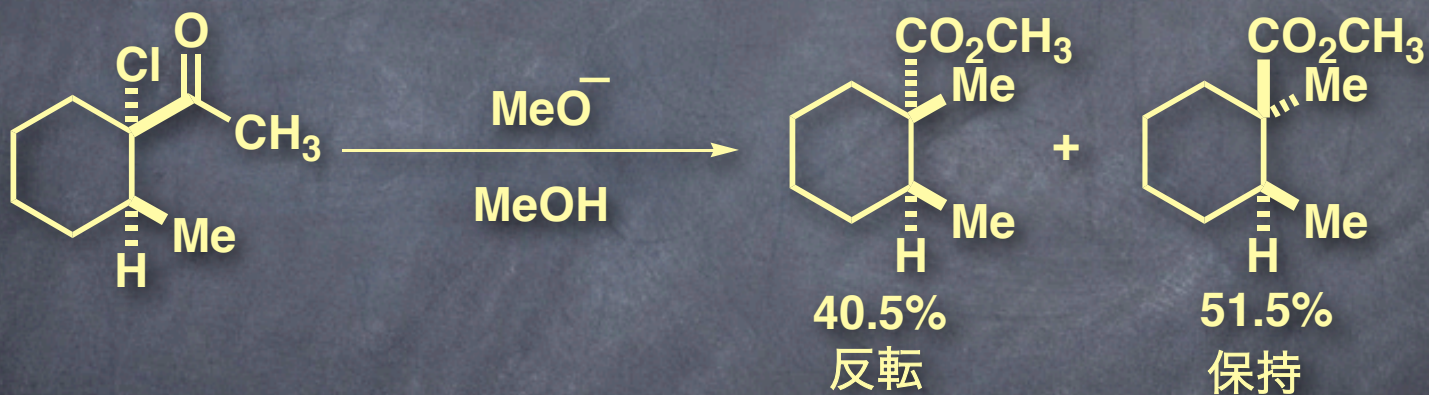
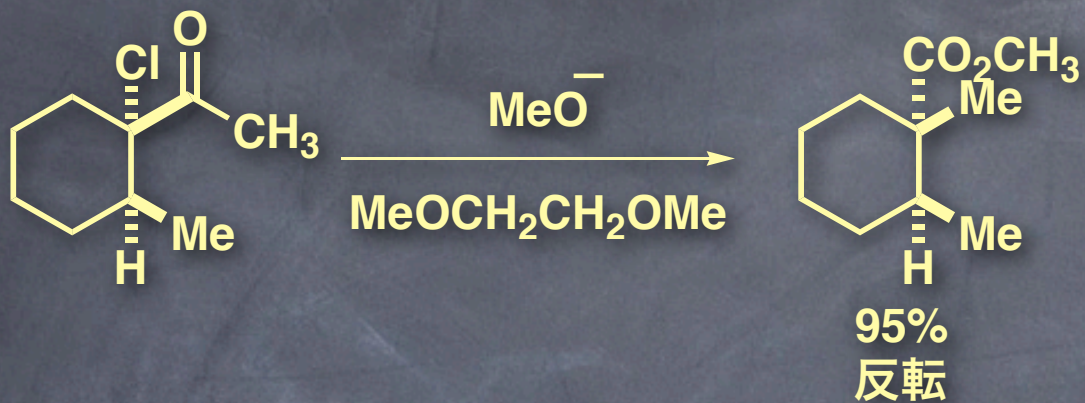
$R = \text{H}$ では 2 段階目が律速で ($k_{-1} > k_2$) , $R = \text{Me}$ ではハロゲン化物のイオン化が加速されるため (2 級) , 1 段階目が律速 ($k_2 > k_{-1}$) と考えれば説明できる。したがって, 経路 B が実験結果を良く説明する。

反応の立体化学

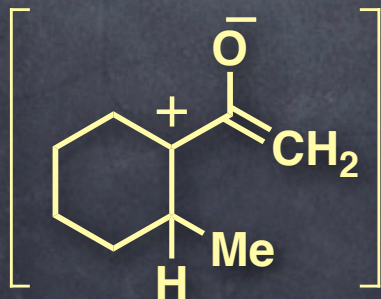
経路Bの第2段階は分子内の S_N2 タイプの反応なので、立体化学は反転するはずである。







高極性溶媒中では，双性イオンが発生する



有機合成化学とコンピュータ

分子力学計算

分子軌道法計算

合成デザイン

分子モデリング

構造式作成

パーソナルコンピュータ小史 (ハードウェア, CPU)

1969年 i4004 (Intel社-日本ビジコン) 世界初のマイクロプロセッサ (4ビット)

1972年 Xerox社 Altoを発表 (1979年発売, \$32,000)

(2.5 MB Hard Disk, 256 KB memory, keyboard, mouse)

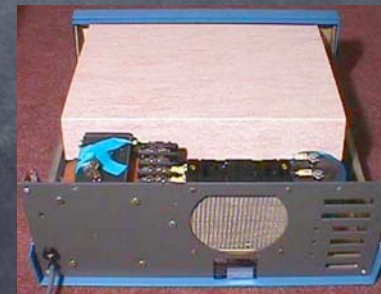
1974年 i8080 (Intel社, 8ビット)

MIT社 ALTAIR-8800発売 (CPU: i8080, \$420, 組み立て型)

MPU 6800 (Motorola社)



Alto



ALTAIR-8800

1975年 ALTAIR用BASICの開発 (Bill Gates, Paul Allen (Microsoft))

1976年 NEC TK-80を発売

アップル社 (Steve Jobs, Stephan Wozniak) Apple Iを発売 (\$666.66)

1977年 アップル社 Apple II を発売 (\$1,295)

1979年 MC 68000 (Motorola社, 16ビット)

NEC PC8001を発売



NEC TK-80



Apple II

1981年 米IBM社 IBM PCを発売 (i8080, \$1,565)

Xerox社 STARを発売

1982年 NEC PC9801を発売

1983年 アップル社, Lisa 発売 (MPU 68000, \$9,998)

1984年 アップル社, Macintosh 128Kを発売 (\$2,495)

米IBM社 IBM PC/ATを発売

(CPU: i80286, 40MBハードディスク付, \$8,000)

MC 68020 (Motorola社, 32ビット)

1985年 i80386 (Intel社, 32ビット)

Apple LaserWriter (レーザープリンター)

1986年 Apple LaserWriter Plus

Xerox社 STAR (1981)



XEROX 6085 Workstation

User-interface Design

To make it easy to compose text and graphics to do electronic filing, printing, and mailing all in the same workstation, requires a revolutionary user interface design.

Bit-map display - Each of the pixels on the 29" screen is mapped to a bit in memory; thus, arbitrarily complex images can be displayed. The 6085 displays all fonts and graphics as they will be printed. In addition, familiar office objects such as documents, folders, file drawers and in-baskets are portrayed as recognizable images.

The mouse - A unique pointing device that allows the user to quickly select any text, graphic or office object on the display.

See and Point

All functions are visible to the user on the keyboard or on the screen. The user does filing and retrieval by selecting them with the mouse and issuing the move, copy, delete or rename commands keys. Text and graphics are edited with the alphanumeric keys.

Shorter Production Time

Experience at Xerox with prototype work stations has shown shorter production times and that lower costs, as a function of the percentage of use of the workstations. The following equation can be used to express this:

Text and Graphics

To replace typesetting, the 6085 offers a choice of type fonts and sizes from 9 point to 36 point:

9-point text.
12-point text.
18-point text.
24-point text.
36-point text.

Year	Non 6085	6085
1979	15.3	15.8
1980	41.1	39.3
1982	45	55
1984	30	70
1988	10	90
1989	5	95

Table 1: Percentages of use of methods.

Year	Production Time	Cost
1978	100%	100%
1980	80%	80%
1982	60%	60%
1984	40%	40%
1986	20%	20%
1988	10%	10%

Figure 2: Data from Table 1 drive

NAME	EXTENSION	SIZE	DATE
COMMAND	COM	22677	15-11
ANSI	SYS	2556	18-11
ASSIGN	COM	984	20-11
ATTRIB	EXE	15091	14-11
BACKUP	COM	17024	20-11
CHKDSK	COM	2435	24-11
CHMOD	COM	6528	27-11
COMP	COM	3018	19-11
DEBUG	EXE	15364	15-11

Figure 3: Data from Table 1 drive



Lisa (1983)



Macintosh 128K (1984)

Xerox (Palo Alto Research Center)

- ・ ウィンドウシステムとマウス (Alan Kay)
- ・ オブジェクト指向の考え方とsmalltalk (Alan Kay)



Steven Jobs, Bill Atkinson (Apple)らが
PARC を見学 (1979 年)



Lisa (Apple, 1983)



- ・ ページ記述言語とベクトル・フォント (John Warnock)

Macintosh (Apple, 1984)



John Warnock
Adobe 社を設立
(Postscript)



True Type
(Apple-Microsoft)



Windows

- ・ ネットワークとLAN (Robert Metcalfe)

Aloha-net



Ethernet (Xerox-DEC-Intel)

パーソナルコンピュータ用OS (Operating System) と構造式作図 分子モデリングソフトウェア (ChemDraw, Chem3D)

- 1974年 CP/M-86 (ControlProgram for MicroComputer) i8080用OS
- 1975年 ALTAIR用BASICの開発 (Bill Gates, Paul Allen (Microsoft))
Apple DOS 3 (Apple Disk Operating System 3)
- 1970年 IBM パーソナルコンピュータ事業に参入決定
- 代後半 CPU (Intel), OS (Microsoft) に決定
- 1980年 86-DOS (Seattle Computer Products社製 (PC-DOSの元となったOS))
- 1981年 PC-DOS (IBM-PC用のOSとして, Microsoft社が開発した最初のOS)
- 1983年 Apple Lisa Office System 1.0
(パーソナルコンピュータとしてはGUIを初搭載)
MS-DOS 2.0 (PC-DOSからMS-DOSに改名)

1985年 Windows 1.0

(MS-DOS上で動作するGUIを提供するためのソフトウェア)

ChemDraw Ver. 0.59 (Macintosh)

1986年 ChemDraw Ver. 1.0 (Macintosh)

1987年 Chem3D 1.0 (Macintosh)

1988年 Macintosh System 6.01

1992年 Windows 3.1

(MS-DOS上で動作する最後のWindows)

1994年 Windows 95

コンピュータ言語

1954年 IBM 社 FORTRAN (FORmula TRANslating)

1964年 BASIC

(Beginner's All-purpose Symbolic Instruction Code)

John G. Kemeny, Tomas Kurtz (Dartmouth College)

初めての一般人向けのコンピュータ言語

1975年 ALTAIR用BASICの開発

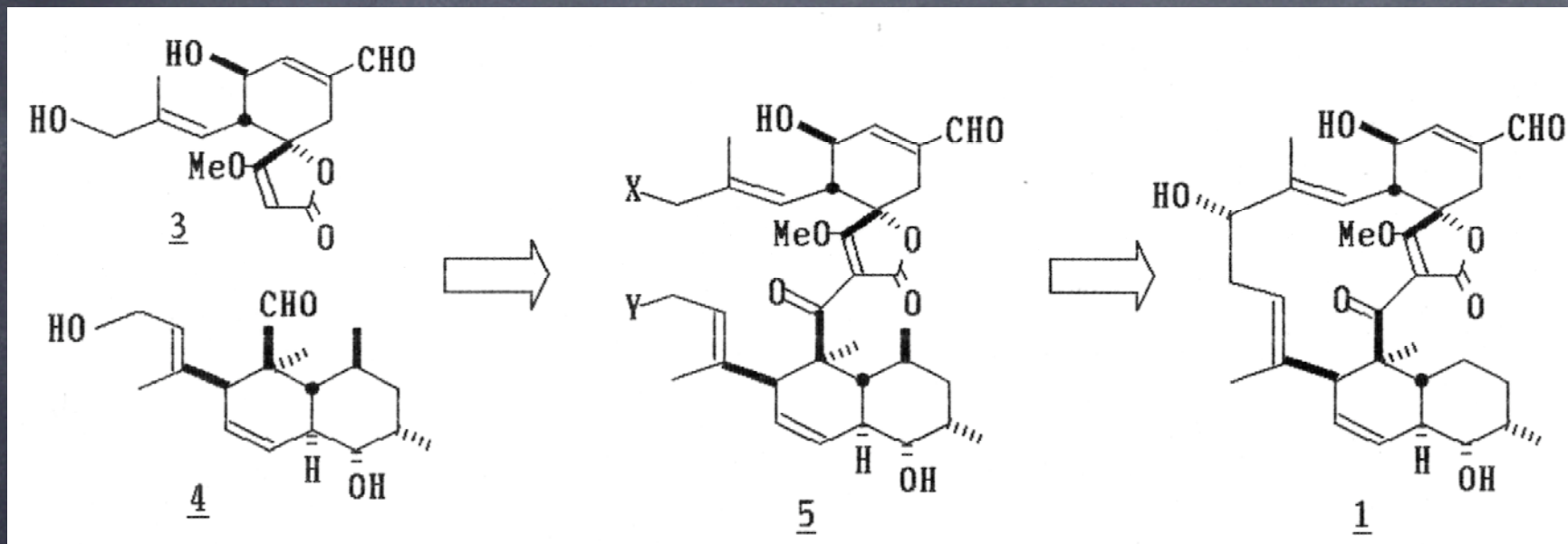
(Bill Gates, Paul Allen (Microsoft))

BASICで作成したプログラム例 (一部)

(1) 構造式作図, 武田, 1985)

```
4450 LINE (PARA1,PARA2)-(PARA3,PARA4),FC
4460 LINE -(PARA3-YY,PARA4+XX),FC
4470 LINE -(PARA1-YY,PARA2+XX),FC
4480 LINE -(PARA1,PARA2),FC
4485 IF PARA1>PARA3 AND PARA2>=PARA4 THEN PX=1:PY=-1 ELSE IF PARA1>=PARA3 AND PARA2<PARA4 THEN PX=-1:PY=-1
4487 IF PARA1<=PARA3 AND PARA2>PARA4 THEN PX=1:PY=1 ELSE IF PARA1<=PARA3 AND PARA2<=PARA4 THEN PX=-1:PY=1
4488 XC=(PARA1+PARA3)/2+PX:YC=(PARA2+PARA4)/2+PY
4489 PAINT (XC,YC),FC
4490 RETURN
4500 '
4510 *W.DLINE
4511 IF PARA1=PARA3 AND PARA2=PARA4 THEN PSET (PARA1,PARA2),FC:RETURN
4512 IF FLAG=1 THEN GOTO 4520 ELSE 4515
4515 INPUT "間隔のドット数を入力してください ";D:CLS
4520 IF PARA1=PARA3 AND PARA2=PARA4 THEN PSET (PARA1,PARA2),FC:RETURN
4530 A=CINT(((PARA3-PARA1)^2+(PARA4-PARA2)^2)^.5):YY=CINT(D*(PARA4-PARA2)/A):XX=CINT(D*(PARA3-PARA1)/A)
4540 LINE (PARA3-YY,PARA4+XX)-(PARA1-YY,PARA2+XX),FC
4550 FLAG=0:RETURN
4560 '
4570 END
6000 *W.BRLINE
6010 IF PARA1=PARA3 AND PARA2=PARA4 THEN PSET (PARA1,PARA2),FC:RETURN
6020 A=((PARA3-PARA1)^2+(PARA4-PARA2)^2)^.5:NN=ABS(INT(A/6))
6030 DIM A(NN+1),B(NN+1),C(NN+1),D(NN+1),NA(NN+1),NB(NN+1)
6040 FOR I=0 TO NN:NA(I)=PARA1+CINT(6*I*(PARA3-PARA1)/A):NEXT I
6050 FOR J=0 TO NN:NB(J)=PARA2+CINT(6*J*(PARA4-PARA2)/A):NEXT J
6060 FOR I=0 TO NN:A(I)=NA(I)+CINT(3*(PARA4-PARA2)/A):NEXT I
6070 FOR J=0 TO NN:B(J)=NB(J)-CINT(3*(PARA3-PARA1)/A):NEXT J
6072 FOR K=0 TO NN:C(K)=NA(K)-CINT(3*(PARA4-PARA2)/A):NEXT K
6075 FOR L=0 TO NN:D(L)=NB(L)+CINT(3*(PARA3-PARA1)/A):NEXT L
6077 E=PARA3-CINT(3*(PARA4-PARA2)/A):F=PARA4+CINT(3*(PARA3-PARA1)/A)
6078 LINE (A(0),B(0))-(E,F),0,BF
6081 FOR I=0 TO NN:LINE (A(I),B(I))-(C(I),D(I)),FC:NEXT I
6090 ERASE A,B,C,D,NA,NB
6100 RETURN
```

上記のプログラムで作成した構造式 (ドットマトリックスプリンター)



(2) 文献ファイリングシステム (武田, 1/8/84)

```
10 'PUBLICATION FILE PROGRAM
20 '1984 1/8
30 'file name ---- lit-1
40 'save "lit-1"
50 PRINT CHR$(12):CONSOLE 0,20,0,1:COLOR 4:WIDTH 80,20:CLEAR 1000:DEFINT A-Z:DIM
  Q$(24)
60 READ MENU:DIM M$(MENU)
70 FOR I=1 TO MENU:READ M$(I):NEXT
80 DATA 4
90 DATA APPLICATION ----- 1
100 DATA SEARCH ----- 2
110 DATA LIST ----- 3
120 DATA END ----- 4
130 LOCATE 23,3:PRINT "**** PUBLICATION FILE PROGRAM ****":FOR I=1 TO MENU:LOCAT
  E 19,5+I:PRINT M$(I):NEXT
140 LOCATE 20,11:INPUT"Input job number";NO:LOCATE 19,13:PRINT M$(NO):LOCATE 25,
  17:INPUT"Ok (y/n)";Y$
150 IF Y$="n" THEN PRINT CHR$(12):Y$="" :GOTO 130
160 ON NO GOTO 230,570,600,170
170 PRINT CHR$(12):LOCATE 30,7:PRINT "**** THE END ****":END
180 'file open
190 OPEN"2:litdata" AS #1:FIELD #1,118 AS T$,30 AS A$,40 AS L$,56 AS R$,12 AS C$
  :RETURN
200 N=0:K$="":K1$="":K2$="":K3$="":RETURN
210 'file close
220 CLOSE #1,#2:PRINT CHR$(12):GOTO 170
230 PRINT CHR$(12):LOCATE 26,5:PRINT "◆◆◆ テータ / ニウヨク ラ シマス ◆◆◆":FOR I=1 TO 25
  00:NEXT
240 'DATA WRITE
250 GOSUB 180:IF LOF(1)<>0 THEN GOSUB1280:GOTO 270
260 OPEN "2:INDEX" FOR OUTPUT AS #2:SEC=1:GOTO 280
270 OPEN "2:INDEX" FOR APPEND AS #2
280 '
290 FOR X=1 TO 24:READ Q$(X):NEXT
300 PRINT CHR$(12):INPUT"Title ヲ トウ" ( END=Z ) :":G0$:LE=LEN(G0$):IF LE<59 THE
  N G$=G0$+SPACE$(59-LE):PRINT:PRINT ELSE G$=G0$:PRINT:PRINT:GOTO 310
310 IF G0$="Z" THEN GOTO 50
320 INPUT"Author ヲ トウ";H$
330 PRINT CHR$(12):LOCATE 29,1:PRINT"■■■ LIST OF JOURNALS ■■■"
340 FOR I=1 TO 12:LOCATE 5,2+I:PRINT ;"[";I;"]";" ";Q$(I):NEXT
350 FOR J=13 TO 24:LOCATE 43,J-10:PRINT ;"[";J;"]";" ";Q$(J):NEXT
360 LINE (3,16)-(77,16),"-"
370 DATA "Acc.Chem.Res. ","Angew.Chem. ","Angew.Chem.Int.Ed. ","Ann. ","Bull.Che
  m.Soc.Jap. ","Can.J.Chem. ","Carbohydr.Res. ","Chem.Ber. ","Chem.Lett. ","Chem.I
  nd. ","Chem.Pharm.Bull. ","Chem.Rev. ","Helv.Chim.Acta "
380 DATA "Heterocycles ","J.Am.Chem.Soc. ","J.Chem.Soc.Chem.Commun. ","J.Chem.Soc
  c.Perkin I ","J.Chem.Soc.Perkin II ","J.Org.Chem. ","Org.Syn. ","Org.Reactions "
  ,"Synthesis ","Tetrahedron ","Tetrahedron Lett. "
390 LOCATE 4,17:INPUT "JOURNAL ( other JOURNAL => 0 )";B:IF B=0 THEN GOSUB 520:60
  TO 440
400 IF B<1 OR B>24 THEN BEEP:LOCATE 50,17:PRINT"That number is Unregistered !"EL
  SE LOCATE 42,17:PRINT"◆◆ ";Q$(B):PRINT:INPUT"
  OK ( y/n ) ";
  Y$
```

コンピュータによる合成デザイン

LHASA Group at Harvard University

LHASA (Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis) is among the first programs for retrosynthetic analysis. Also on this page, the DEREK system for toxicology prediction. Available for Silicon Graphics/Irix, and Linux.

1960's

Development of OCSS program
(Organic Chemical Simulation of Synthesis)

E. J. Corey and W. T. Wipke, Science 1969, 166, 178.

1969 - Birth of LHASA

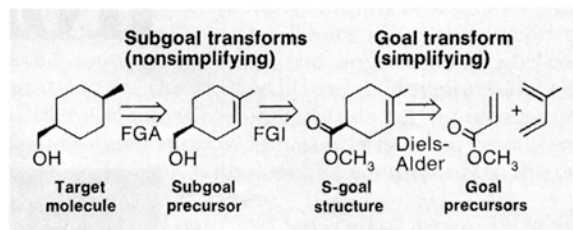
Professor E. J. Corey creates the LHASA program as a separate research project. LHASA became the first application to display drawings of skeletal chemical structures on a computer screen. It was originally developed for the DEC PDP-1.

A computer program for organic synthesis

Alan K. Long and Stewart D. Rubenstein
Harvard University
Leo J. Joncas, Oberlin College

Chemical & Engineering News 1983, 22-30.

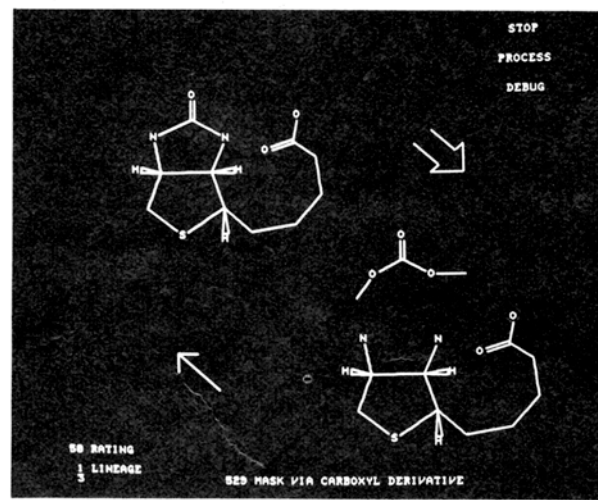
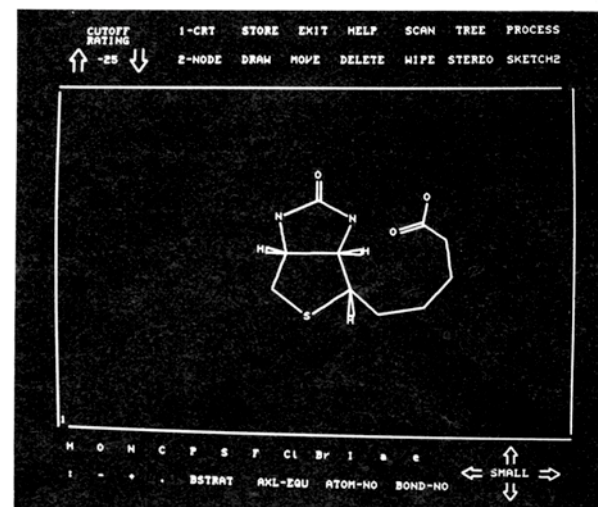
LHASA approach relies on retrosynthetic pathways to identify appropriate precursors



In this simple retrosynthetic route, the goal is to simplify the target structure, 4-methylhydroxymethylcyclohexane, by application of a Diels-Alder transform or retroreaction. The Diels-Alder transform is a desirable goal in that it can disconnect the six-membered ring into two smaller fragments, methyl acrylate and 2-methyl-1,3-butadiene, which are readily available chemicals. Unfortunately, it is not possible to apply the Diels-Alder transform directly to the target structure, because the corresponding synthetic reaction always results in a six-membered ring containing a double bond and often proceeds much more readily if there is an electron-withdrawing group on the dienophilic reactant. These substructural conditions define the essential elements of the structural goal, or "S-goal structure," for the Diels-Alder transform.

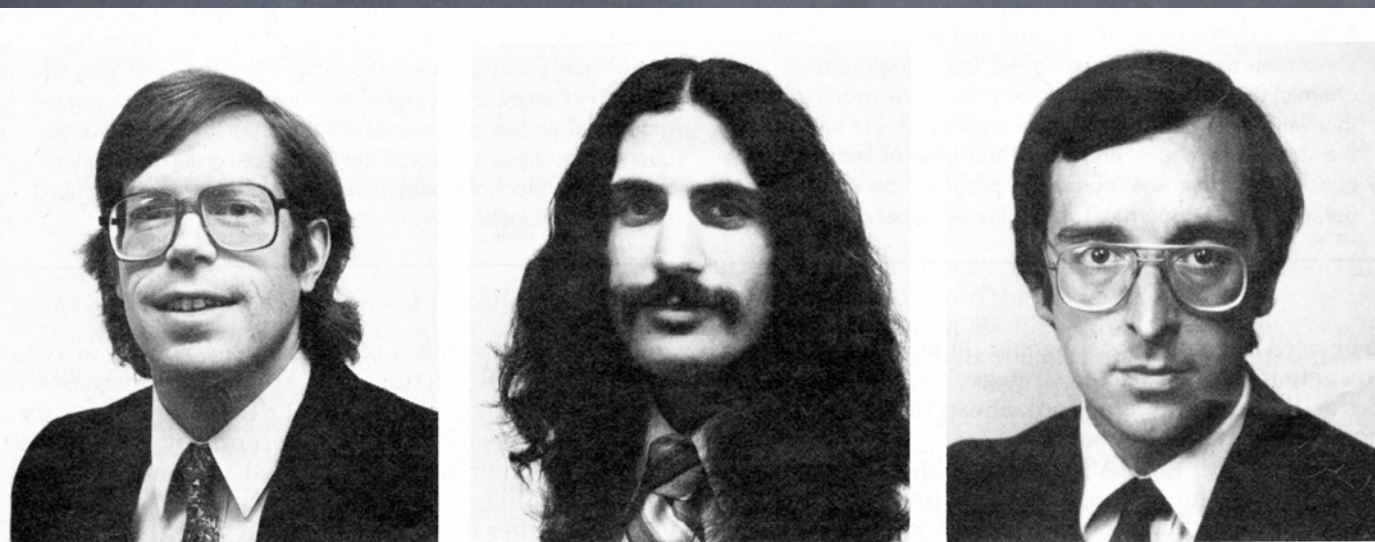
The first task in the retrosynthesis, then, is to convert the target (whose only functionality is a primary hydroxyl group) to a suitable S-goal structure. This can be done quite readily by two preliminary nonsimplifying, or "subgoal," steps. The first of these is a functional group addition (FGA) to introduce the double bond. The second is a functional interchange (FGI) of primary alcohol for methyl ester. Both of these steps obviously correspond to reductions in the synthetic direction. Having arrived at the S-goal structure, it is now possible to apply the Diels-Alder transform and achieve the desired simplification.

Group-oriented strategy synthesizes biotin



1986

Stewart Rubenstein founded Cambridge Scientific Computing
(ChemDraw)



Alan K. Long (left) is a research associate in the chemistry department at Harvard University and senior member of the LHASA research group. He received his B.S. in chemistry in 1971 from Yale, where he worked with Kenneth B. Wiberg on a computerized reaction calorimetry system. After three years of biochemical research for the Army Medical Research & Development Command, he obtained his M.S. (1976) and Ph.D. (1979) on the LHASA project at Harvard under E. J. Corey. His research interests include a variety of applications of computers to problems in organic chemistry.

Stewart D. Rubenstein (center) is a third-year graduate student in chemistry at Harvard. He obtained his B.S. in chemistry from Stanford University in 1980 and did part-time research at Hewlett-Packard for two years. He received an M.S. from Harvard in 1982 and now is pursuing his Ph.D. in

Corey's laboratories. His research interests include applications of artificial intelligence and calculation to problems of interest to the synthetic chemist.

Leo J. Joncas (right) is assistant professor of chemistry at Oberlin College. He earned an M.S. in physical organic chemistry at Tufts University, where he was introduced to the LHASA program by Robert D. Stolow. Adapting LHASA for use in computer-assisted teaching of organic synthesis formed the basis of his Ph.D. research, completed in 1980. He then spent two years in Corey's group at Harvard, improving the chemical sophistication of the LHASA program. Although still committed to research in computers and computer graphics, Joncas has renewed his involvement with physical organic chemistry at Oberlin, focusing on the structural factors affecting the magnitudes of geminal NMR coupling constants.

分子科学計算

分子軌道法

量子力学から導かれる基本方程式に従っている。分子内の電子は、原子軌道の1次結合で表現される“分子軌道”に収容されていると考える。分子の電子状態が計算できる。

- Hückel法

π 電子のみを対象として大胆な近似を導入する。コンピュータを使用しなくとも計算が可能。

- 半経験的分子軌道法

有機化合物の電子状態、最適化構造、生成熱、反応過程、振動解析、熱化学諸量などが計算できる。各種パラメータを用いることにより大幅な計算時間の短縮が可能で、結果的に大きな分子にも適用が可能である。MOPAC (という名前がつけられたプログラムパッケージ)が有名。MOPACにはMNDO,AM1,PM3の3つのプログラムが含まれており、PM3が最も新しい。

- 非経験的分子軌道法 (ab initio法)

全ての式を初めから計算するので膨大な時間を要するため、大きな分子には使用できないが、最も正確な値が得られる。Gaussianが有名。

分子力学計算 (Molecular Mechanics)

従来、分子の三次元構造を理解するためには、金属やプラスチックでできた分子模型（ドライディングモデルや CPK モデル）が使用されてきた。これらは、非常に手軽に分子の三次元構造をみることができ、極めて優れており、現在でも広く使われている。しかし、これらの分子模型には、あまり認識されてはいないが、いくつかの基本的な欠点がある。最も大きな点は、実際の分子は立体障害を避けるために分子が伸びたり縮んだり、すなわち、原子間の結合距離や結合角をある程度変化させているのにもかかわらず、分子模型ではこれらは完全に固定されていることである。

分子力学計算においては、分子中の原子はそれぞれバネで結合していて、このバネは互いに独立に変化し、常に結合の距離と角度に関する理想的（自然）な値を回復するように動くと考えられる。たとえば、立体反発がある場合、その反発を解消するような方向に結合距離、結合角、二面角などを変化させ、全体として最も安定な位置に原子を配置させる。

分子力学計算で得られるのは、立体エネルギー（Steric Energy）と呼ばれている量で（通常 kcal/mol）理想的な結合距離や結合角からのずれに対応し、この値が小さければ小さいほど安定と考えられる。これらの値は、X線ただし、この値に絶対的な意味はないので、異性体間の安定性の比較に用いられる。

良く用いられてきた力場として N. L. Allinger によって開発された MM2, MM3 などのプログラムがある。

1930年 D. H. Andrews

分子力学計算に関する基本的考え方の提出

1946年 T. L. Hill

立体エネルギーの算出にvan der Waals相互作用を加えることを提唱.

Dostrovsky, Hughes, Ingold

分子力学計算により S_N2 反応の相対速度求める試み.

Westheimer, Mayer

光学活性ハロ置換ビフェニルのラセミ化速度比の計算. 最初の成功.

コンピュータが登場していなかったため, すべて紙と鉛筆による計算.

1977年 N. L. Allinger

MM2力場

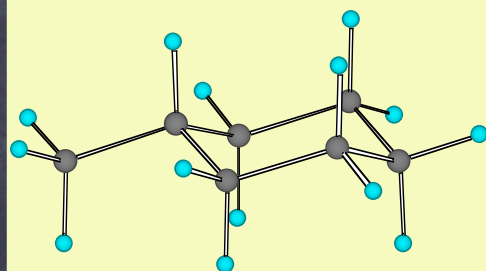
1984年 QCPE (Quantum Chemistry Program Exchange) からIBM-PC 用

MM2リリース

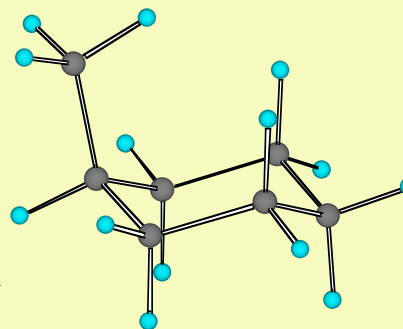
分子のポテンシャルエネルギーを次のような数種類の相互作用の和と考える

$$\begin{aligned} E = & \text{結合伸縮 (} E_s \text{)} \\ & + \text{変角 (} E_b \text{)} \\ & + \text{ねじれ (} E_t \text{)} \\ & + \text{伸縮-変角 (} E_{sb} \text{)} \\ & + \text{ねじれ-伸縮 (} E_{ts} \text{)} \\ & + \text{変角-変角 (} E_{bb'} \text{)} \\ & + \text{ファン・デル・ワールス相互作用 (} E_{vdw} \text{)} \\ & + \text{静電相互作用 (} E_{\text{dipole}} \text{)} \end{aligned}$$

Methylcyclohexaneのequatorial-axial間のエネルギー差



Stretch: 0.4385
Bend: 0.4711
Stretch-Bend: 0.1064
Torsion: 2.1440
Non-1,4 VDW: -1.4714
1,4 VDW: 5.2100
Total: 6.8985 kcal/mol



Stretch: 0.4724
Bend: 0.9634
Stretch-Bend: 0.1510
Torsion: 3.0911
Non-1,4 VDW: -1.3260
1,4 VDW: 5.3214
Total: 8.6733 kcal/mol

一般的な分子科学計算の手順

一般に、計算と入出力に関わるソフトウェアは異なる。

入力ファイルの作成

原子の種類、結合情報、原子の座標などの情報が要求される。

分子モデルから直接読み取ることも可能だが、現在では構造式作図ソフトウェアで書いた2次元構造から自動的に発生させるのが一般的。

計算

中心的に使用されるコンピュータが、大型計算機から、ミニコン、ワークステーション、パーソナルコンピュータと時代とともに変化

出力

最安定配座のカルテシアン座標など、その計算化学プログラムに応じた情報が数値データとして出力されるので、軌道図などを見るためには、可視化ソフトウェアが必要となる

種々の方法によるプロパンの計算所要時間の比較

	MM2	MNDO	Gaussian (3-21G)	Gaussian (6-31G)	実験値
計算時間	1	12.4	663	5665	
結合長 (Å)	1.534	1.530	1.541	1.528	1.526
結合角 (°)	111.7	115.4	111.6	112.7	112.4

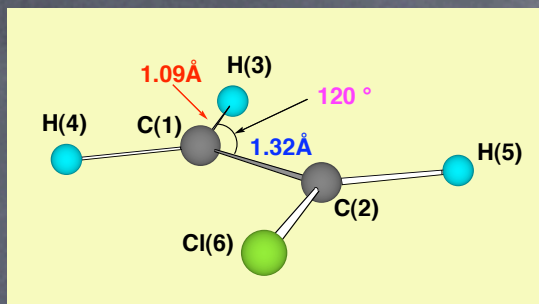
入力ファイルの例

入力ファイルの内容

- (1) 計算させる内容 (キーワード)
- (2) 分子の形 (原子の種類と座標 (カルテシアン, Z-マトリックス))
- (3) 付随するデータ ((3)は常に必要ではない).

計算させる内容は, 指定されたキーワードを記入することで指示する. 分子の形は構成する原子の空間配置を座標で指定する.

入力ファイルの例 (chloroethene)



PM3 EF PRECISE BONDS VECTORS

Demonstration

Chloroethene

キーワード入力行

← タイトル入力行

← コメント入力行

1 番目の原子 → C	0.	0	0.	0	0.	0	0	0	0	0
2 番目の原子 → C	1.32	1	0.	0	0.	0	1	0	0	0
3 番目の原子 → H	1.09	1	120.0	1	0.	0	1	2	0	0
4 番目の原子 → H	1.09	1	120.0	1	180.	1	1	2	3	0
5 番目の原子 → H	1.09	1	120.0	1	0.	1	2	1	3	0
6 番目の原子 → Cl	1.7	1	120.0	1	180.	1	2	1	3	0

Z-マトリックス
(Z-行列)

↑
原子記号

↑
結合長 (Å)

↑
結合角

↑
二面角

↑
結合相手

↑
結合角参照
原子

↑
二面角参照
原子

結合長を最適化するかどうか
1: する, 0: しない

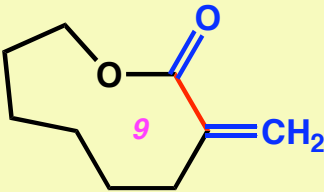
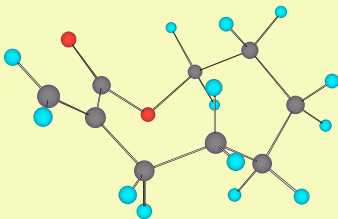
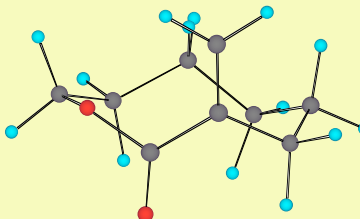
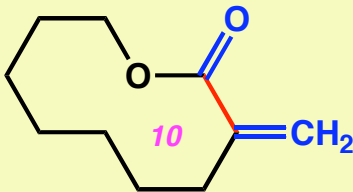
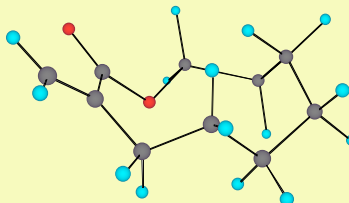
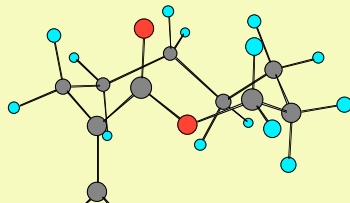
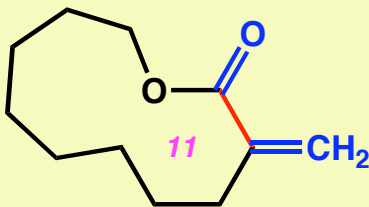
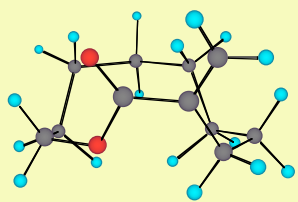
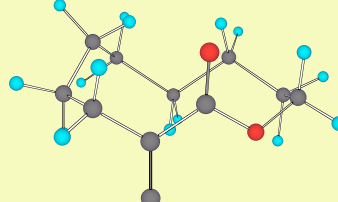
結合角を最適化するかどうか
1: する, 0: しない

C(1)-C(2)-C(3) を含平面と
C(1)-C(2)-C(4) を含む面の
なす角度

二面角を最適化するかどうか
1: する, 0: しない

実際の利用例 (武田, 1993年)

生成熱 (PM3)

	<i>s-cis</i>	<i>s-trans</i>	<i>Endo</i> : <i>Exo</i>
	 -76.61 kcal/mol	 -76.55 kcal/mol	55 : 45
	 -83.10 kcal/mol	 -79.74 kcal/mol	42 : 58
	 -90.46 kcal/mol	 -88.12 kcal/mol	48 : 52

参考文献

1. Perspective on Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Felix A. Carroll, 1998, Brooks/Cole.
2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith, Jerry March, 2001, Wiley.
3. Physical and Mechanistic Organic Chemistry, R. A. Y. Jones, 1979, Cambridge University Press.
4. Mechanism and Theory in Organic Chemistry, T. H. Lowry, K. S. Richardson, 1976, Harper & Row, New York.
5. 有機反応経路の調べ方, P. Sykes著, 久保田尚志訳, 1974, 東京化学同人
6. 大学院講義 有機化学 I, II, 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一, 1999, 東京化学同人.
7. 立体電子効果, A. J. Kirby著, 鈴木啓介訳, 1999, 化学同人.
8. 計算化学ガイドブック, T. Clark, 大澤映二他訳, 1988, 丸善.
9. 分子力学, U. Burkert, N. L. Allinger, 大澤映二, 竹内敬人訳, 1986, 啓学出版.
分子軌道法MOPACガイドブック, 平野恒夫, 田辺和俊編, 1994, 海文堂.