

審査結果の要旨

氏名 平尾 一

平尾一は、「反応性混成軌道法の開発とそれを用いた分子の反応性に関する研究」と題し、以下の研究を行った。

1. 反応性軌道の重要性

有機反応をはじめ生体反応の反応性や選択性の理論的な定量化は予測や解釈を与え、基礎化学はもとより応用化学において大きな意義を持つ。フロンティア軌道論は実験化学者に大きな影響を与えたものの、分子軌道の持つ特性、すなわち分子軌道には分子全体に非局在化する傾向がある点、また分子が大きくなれば分子軌道間のエネルギー差が小さくなるためエネルギー面から見た軌道のフロンティア性があいまいになる点、などにより応用可能性の限界が認識されている。すなわち分子軌道相互作用には、分子サイズが大きい場合には、ある反応中心に適切な位相関係を満たす軌道分布を持つ、エネルギー的に接近した複数の軌道が相互作用に寄与することが予測される。

一方、混成軌道として表現される反応性軌道（混成軌道とはLinear Combination of Molecular Orbitals (LCMO)近似で得られる分子軌道である）を定義するための従来法である射影反応軌道 (Projected Reactive Orbital, PRO)法では参照関数（最小単位の反応系に主として関与する軌道）の定義が必要であるが、参照関数の選択には任意性が含まれ、単位反応を規定できない反応も多数存在する。したがってもし参照関数の決定作業での任意性が排除できれば、反応性軌道の実用性が増す。そこで (Method 1) 反応性軌道のエネルギーを極値にする方法、(Method 2) 局在化率を最大にする方法、(Method 3) 反応性指数、 $-[\text{局在化率}] / [\text{反応性軌道エネルギー}]$ を最大にする方法を調べた。その結果、Method 1と2にはいくつかの問題点があることが明らかになり、Method 3がエネルギー、軌道の広がり、両方の点で、最もバランスの良い反応軌道を与えることが判明した。Method 3で得られる反応性軌道による理論値は、アミンの塩基性の実験値(pK_a)と、最も良い相関を示すことがわかった。

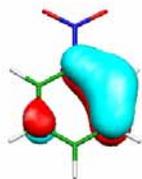
これらの検討によって、反応性指数を最大にする手法が実験値とよい相関を示すバランスの良い反応性軌道を与えることが明らかになった。つまり、被占軌道（空軌道）の関与する反応においては、反応中心領域に局在化して、しかも軌道エネルギーの高い（低い）軌道を得るといふ方針は、反応性軌道を得るための手段として妥当である。よって反応性混成軌道を定義するには、参照関数という概念を導入し段階的に行う必要がなく、以下の直接的な定義によって得られるという提案に至った。

2. 反応性混成軌道法の新定義と芳香族求電子置換反応の選択性・選択性での検証

そこで、反応性を現す新しい局在化軌道は、 $-[\text{反応軌道密度}] / [\text{反応性軌道エネルギー}]$ （反応性指数 ρ_{oc} と呼ぶ）という値を最大にするように定義した。すなわちこの反応性指数が最大になるような分子軌道の足し合わせ軌道（LCMO）を得ることを試みた。これにより、（被占軌道では）

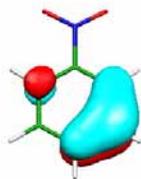
エネルギーが高くかつ局在化した混成軌道を得ることができる。このように定義した軌道を Reactive Hybrid Orbital (RHO) と名付け、芳香族求電子置換反応の選択性・反応性に適用した。アニソール、ニトロベンゼンの求電子反応の位置選択性やその他の芳香族化合物間の部分速度定数(反応性)とそのRHO軌道のもつ性質(例えば、反応性軌道エネルギー)がよい相関を示した。特に、フロンティア軌道で予測不能なニトロベンゼンの反応の位置選択性に正しい予測を与えた。

ortho



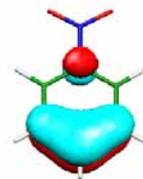
$$\begin{aligned}\lambda_{oc} &= -0.403 \\ f_{oc} &= 0.454 \\ \rho_{oc} &= 1.127\end{aligned}$$

meta



$$\begin{aligned}\lambda_{oc} &= -0.398 \\ f_{oc} &= 0.495 \\ \rho_{oc} &= 1.243\end{aligned}$$

para



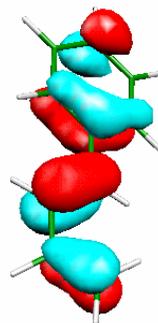
$$\begin{aligned}\lambda_{oc} &= -0.404 \\ f_{oc} &= 0.462 \\ \rho_{oc} &= 1.142\end{aligned}$$

さらに、本手法を他の単置換ベンゼンにも適用したところ、反応性とよく相関を示すことがわかった。多環式芳香族炭化水素中の炭素原子に関する RHO 値も、部分速度比の実験値とよく一致することがわかった。RHO にはフロンティア軌道以外の多数の軌道が相互作用に関わっていること、ある場合には下位の MO の寄与がフロンティア軌道の寄与を上回ることが判明し、フロンティア軌道では説明できない事例も矛盾を示さなかった。

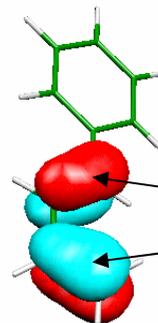
3. 多中心反反応性混成軌道法の開発と Diels-Alder 反応の位置選択性への適用

一原子上の反応性を評価するように開発した RHO 法を、Diels-Alder 反応のような多中心反応へ拡張した。分子 X のトータルでの反応性が、反応点 k における反応性の和で表されると仮定し、その仮定の下での反応性指数を最大にすることで多中心版 RHO を得た。これを Diels-Alder 反応の位置選択性に適用した。その結果、置換基によらず、反応部位に局在化した反応性軌道が得られることがわかった。Hoffmann らが指摘したように、Diels-Alder 反応のような多中心反応において、反応分子の間での位相のマッチした軌道の重なりは、反応性を決める重要な因子である。反応性の議論を電子密度(軌道を2乗して積分した形)の観点からなされることがあるがその場合軌道の位相の情報は消えてしまう。RHO 法では MO を足すだけであるから位相の情報に残り、新たな軌道相互作用論が展開できる可能性がある。解析の結果、フロンティア軌道では例えば phenyl 基のついた butadiene の反応の位置選択性の予測に失敗するが、RHO 法では正しい予測をすることがわかった。

1-Phenyl substituted butadiene (X)



HOMO



RHO (occupied)

$k=1$
 $k=2$

以上のように、平尾一は予測能を持つ反応性指数を開発し、軌道相互作用に新たな描像を与え、分子の化学反応性評価を理論的・簡便に解析するための道を開いた。本研究の成果は医薬品化学のみならず化学の基礎分野にも有意に貢献するものであり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。