

課題名 (タイトル) :

## 理論化学と合成化学のインテグレーション反応開発

利用者氏名 : ○内山 真伸, 村中 厚哉, 滝田 良, 平野 圭一, 斉藤 竜男, 已上 幸一郎,  
王 超, 吉田 健吾, 佐藤 玄, 永島 佑貴, 村田 亮, 北沢 裕, 横田 裕基,  
中 裕之, 加藤 久乃, 倉内 大介, 下條 弘平, 鳥海 尚之, 南 宏樹,  
大塚 麻衣, 小川 博之, 原田 康平, 水越 祥英, 首藤 健一, 安池 修之,  
松本 洋太郎, 中 寛史, 高石 和人, 駒川 晋輔, 古山 溪行, 吉川 晶子

所属 : 内山元素化学研究室 環境資源科学研究センター 先進機能元素化学研究チーム

<p>1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係</p> <p>近年の高度な医薬化学・材料化学の要求に伴い、分子変換には高い反応効率とともに高選択性が求められる。通常、目的の反応を実現させるためには基質、試薬（金属錯体など）をデザインし、反応条件（反応溶媒、温度、時間など）の選択を行う。時には反応活性種の結晶構造解析を行ったり、スペクトルの経時変化の追跡、速度論的な実験を行うこともある。これらは反応経路における試薬や中間体の構造、あわよくば反応遷移状態に関する情報を得る事を目的としている。遷移状態は、選択的な化学変換の実現に決定的な役割を果たすものである。しかしながら、実験的手法では遷移構造を直接『見る』ことはできない。唯一その姿を直接『覗く』ことができる方法が『計算化学・理論化学』である。</p> <p>最近、申請者は諸熊教授（米国・エモリー大、京都大学）、前田助教（北海道大学）、大野名誉教授（東北大学）らと共同で「反応経路自動探索法の開発」に成功している。本プログラムの特徴は、「<b>反応経路探索の自動化</b>」である。これまでの計算化学では化学的な直観から遷移構造に極めて近い（と考えられる）構造を手作業により座標を作成し、計算機に導入し遷移構造探索を行ってきた。したがって、多成分が一段階で連結するような反応や連続反応、触媒反応が進行する系では化学的直観ならびに手作業による座標導入が大変困難であり、機構解析が遅れていた。</p> <p>そこで、本申請では、これまで未解明であった「多成分連結反応」「連続反応」「金属錯体反応」「有</p>	<p>機触媒反応」の網羅的解析と本プログラムを用いて長年の課題であった「理論計算支援による逆合成解析」へと応用し、新たな反応論・合成論を確立することを目的とする。また、当チームで知見のある機能性大環状芳香族化合物において、その性質や機能発現の起源を電子構造・励起状態等の解析より明らかとする。</p> <p>2. 具体的な利用内容、計算方法</p> <p>Gaussian 社の Gaussian 09 や NBO 5.9 等を用い、各メンバーが研究室で平行して行っている反応を中心として、アート錯体の構造的特徴を中心とした反応のメカニズムの解明、および、遷移構造探索を含めた反応解析を行う。また、反応経路自動探索プログラム (Global reaction route mapping (GRRM) program) を用い、多成分連結反応や連続反応、金属錯体反応等の反応遷移状態を含めた反応経路探索を行う。</p> <p>さらに、Gaussian 09 や ADF 等を用い、ポルフィリンやフタロシアニンを中心とした機能性金属錯体、および複素環について、その電子構造、励起状態等を詳細に解析し、機能発現の起源を明らかにする。また、これまでの理論的、実践的な知見と新たに得られた知見、さらに平行して研究室で行っている物理化学的な解析とを融合することで、新規金属錯体および新規複素環デザインの指針を確立する。</p>
--	--

## 3. 結果

本研究課題は、反応の未解明機構解析、有機化合物の機能解析を目指した「理論化学」「実験化学」からのアプローチである。各メンバーがおこなっている反応解析や合成した新規化合物の機能解析を中心に、詳細な反応機構が知られていない既知反応の解析や、共同研究も積極的におこなった。以下、具体例を示す。

これまでにその不安定さのため利用例がほとんど無かったボリルアニオンを発生させ、利用する手法を実験化学、計算化学を駆使して開発した。開発したアート錯体を利用したアリアルホウ素化合物の合成反応について、遷移構造を含めた詳細な反応経路解析を行った。

(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18730-18733.)

ニッケル触媒による[3+2+2]型環化反応について、反応中間体、遷移構造などを詳細に解析することにより、その化学選択性、立体選択性の起源を明らかにした。

(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14508-14511.)

2つのカリックスアミドによって固定された $\pi$ 共役系色素がヘリックス構造をとることを見だし、そのねじれの向き、化合物の構造を分光学、理論化学、計算化学を駆使して明らかとした。

(*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11853-11857.)

dipyrrin 骨格を有する $\pi$ 共役系化合物が亜鉛やニッケルと錯体を形成し、それらの構造について計算化学を用いて詳細な解析を行った。その結果、[2+2]型や[3+3]型の錯形成をしており、多角形型の構造を取っていることを明らかにした。

(*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11676-11685.)

ピロール骨格を有する $\pi$ 共役系化合物について、キラルなアミノ酸からなるアニオン種と錯形成することにより $\pi$ 共役リガンドがキラルな配置を取り、その立体構造の解析を行った。

(*Org. Lett.* **2013**, *15*, 6006-6009.)

ジカチオン性 $\pi$ 電子系化合物とハライドアニオンの

会合体に注目し、アニオン性レセプター-アニオン会合体とカチオン性レセプター-アニオン会合体からなるイオンペア集合体について、その構造や特性を明らかにした。

(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14797-14805.)

トリチル（カチオン部位）とフェノキシド（アニオン部位）を有する双性イオンをモノマーユニットとしたポリマー、オリゴマーを創製し、オリゴマーの立体構造解析を行った。

(*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6956-6960.)

キラル側鎖を有するアニオン応答性 $\pi$ 電子系化合物の集合体について、 $\pi$ 電子系部位がらせん状に集積することがわかり、その向きを分光学的手法、計算化学を用いて詳細に解析した。

(*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16263-16271.)

キラルなピナフチルを基盤とする様々なサイズの macrocyclophane について、その構造やキラル配置を分光学、計算化学により明らかにした。

(*Tetrahedron* **2014**, *70*, 730-734.)

## 4. まとめ

これまでに当研究チームで開発してきた反応のいくつかについてその詳細な反応機構を示すことができた。この他にもいくつかの反応について、その反応機構や新しい活性種を見だしつつある。実験化学へのフィードバックもおこなっているところである。

また、複雑系機能性錯体の解析の解析や機能性分子の解析をおこない、その機能発現のメカニズムを明らかにすることができた。

## 5. 今後の計画・展望

現在までに、諸熊教授、前田助教、大野名誉教授らと共同で開発した「反応経路自動探索法」が、これまでその遷移構造が複雑で解析が困難であった多成分連結反応のみならず、連続反応など他の反応に於いても適応可能であるということを見だしつつある。

## 平成 25 年度 RICC 利用報告書

次年度も引き続き、未だ反応経路が明らかとなっていない反応の反応経路探索や、各メンバーが平行して行っている反応について、遷移構造探索も含めた反応解析を行い、これを用いた新規反応開発を目指す。

同時に、機能性有機化合物のデザイン指針を確立する事を目的とし、機能性分子骨格に広く見られる大環状芳香族化合物や複素環をベースに、その機能性を発現する起源を、計算化学的手法を駆使して明らかにする。

平成 25 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

Design, Generation, and Synthetic Application of Borylzincate: Borylation of Aryl Halides and Borylzincation of Benzyne/Terminal Alkyne

Yuki Nagashima, Ryo Takita, Kengo Yoshida, Keiichi Hirano and Masanobu Uchiyama

*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18730-18733.

Mechanistic Origin of Chemo- and Regioselectivity of Nickel-Catalyzed [3+2+2] Cyclization Reaction

Shinsuke Komagawa, Chao Wang, Keiji Morokuma, Shinichi Saito, and Masanobu Uchiyama

*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14508-14511.

Helicity Induction in Three  $\pi$ -conjugated Chromophores by Planar Chirality of Calixamide

Ryohei Yamakado, Koichiro Mikami, Koji Takagi, Isao Azumaya, Shinri Sugimoto, Shin-ichi Matsuoka, Masato Suzuki, Kosuke Katagiri, Masanobu Uchiyama, Atsuya Muranaka

*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11853-11857.

Formation and Geometrical Control of Polygon-Like Metal-Coordination Assemblies

Hiromitsu Maeda, Ryo Akuta, Yuya Bando, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, Atsuya Muranaka, Norimitsu Tohnai, and Shu Seki

*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11676-11685.

Chiroptical Control in Helical Receptor–Anion Complexes

Hiromitsu Maeda, Tomohiro Shirai, Yuya Bando, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, Atsuya Muranaka, Tsuyoshi Kawai and Masanobu Naito

*Org. Lett.* **2013**, *15*, 6006-6009.

Ion-Based Materials Derived from Positively and Negatively Charged Chloride Complexes of  $\pi$ -Conjugated Molecules

Bin Dong, Tsuneaki Sakurai, Yuya Bando, Shu Seki, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, Atsuya Muranaka, and Hiromitsu Maeda

*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14797-14805.

Formation of Cyclic and Polymeric Structures from Zwitterions

Harunobu Komatsu, Wataru Oi, Kazumasa Naritani, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, Atsuya Muranaka, and Hiromitsu Maeda

*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6956-6960.

Chirality Induction by Formation of Assembled Structures Based on Anion- Responsive  $\pi$ -Conjugated Molecules

Hiromitsu Maeda, Wataru Hane, Yuya Bando, Yoshitaka Terashima, Yohei Haketa, Hiroshi Shibaguchi, Tsuyoshi Kawai, Masanobu Naito, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, and Atsuya Muranaka

*Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16263-16271.

Binaphthyl-based Chiral Macrocyclophanes with Various Sized Cavities: D<sub>n</sub>-Symmetrical Structure Constructed from Unidirectionally-Inclined Rod Segments

Kazuto Takaishi, Tatsuya Yabe, Masanobu Uchiyama and Akihiro Yokoyama

*Tetrahedron* **2014**, *70*, 730-734.