

課題名 (タイトル) :

理論計算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*, 佐藤 玄*, 北沢 裕*, 白崎 良尚*, 鳥海 尚之*, 大塚 麻衣**, 小川 博之**, 原田 康平**, 水越 祥英**, 首藤 健一*, 安池 修之*, 中 寛史*, 高石 和人*, 駒川 晋輔*, 古山 溪行*, 吉川 晶子*, 宮本 和範*, Dongyu Wang*, 増本 優衣**, 岡田 侑己**, 川角 亮介**, 久保田 美央**, 手塚 則亨**, 柳 俊佑**, 大井 未来**, 金井 美紗衣**, 秋本 楽**, 岡本 悠汰**, 成田 将大**, 野上摩利菜**, 金澤 純一朗*

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

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

分子の電子状態や反応遷移状態は、直接「見る」ことはできないが、物性や反応の選択性の発現に重要な情報を有している。これらをかか合理的にデザインするかが物質創製、合成化学、機能創出にとって非常に重要である。

一般に、目的の新反応を実現させるためには、試薬・基質をデザインし、反応条件 (反応温度・時間・溶媒) を実験により最適化する。時には、各種スペクトルによる反応の経時変化の追跡や速度論的な実験、反応活性種や中間体の結晶構造解析を行うこともある。これらは、反応経路に関する情報、あわよくば反応の遷移状態に関する情報を“実験的に”得ることを目的としている。遷移状態 (あるいは遷移構造) は、選択的な化学変換の実現に決定的な役割を果たすからである。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「目にする」ことができる方法が『理論化学・計算化学』である。実験と理論計算を組み合わせることで、その姿を「理解・設計」する。

近年の飛躍的な計算機の進歩によって、複雑な有機化合物、金属錯体、機能解析に理論計算が適用できるようになってきた。理論計算は、実験結果の後付の説明だけでなく、新しい分子の立体構造や反応のデザイン、選択性の予測にも有効である。いずれも、鍵となるのは遷移構造の直接観測である。

本研究課題では、理論計算支援による新たな反応論・合成論を確立する事を目的とする。また、機能性芳香属化合物において、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し、これら

をフィードバックする事で、新規化合物設計の指針を得る事を目的とする。

2. 具体的な利用内容、計算方法

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。

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内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。

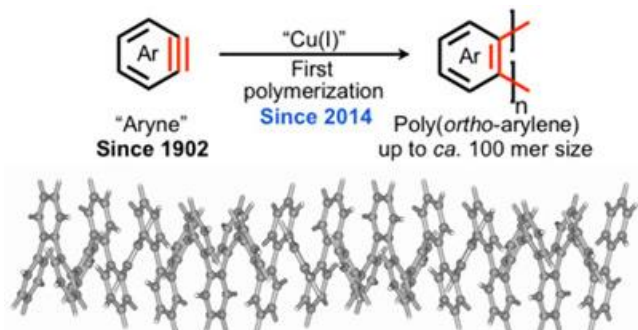
3. 結果

各メンバーが行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、いくつかの具体例を示す。

(1) アラインの重合反応

芳香環に三重結合を有する「アライン」は 1902 年の発見以来、様々な合成に用いられてきたが、重合法だけは開発されてこなかった。本研究では、フッ素源、

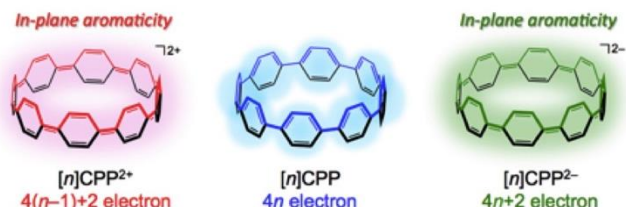
触媒量の銅塩 (I) 存在下、アラインを経由した、芳香環をオルト位で連結させる新たな重合法を開発した。密度汎関数 (DFT) 法と GRRM 法による理論計算を駆使することで、配位挿入機構によって重合が進行していることを明らかにした。



(*J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 74-77.)

(2) 面内芳香族

従来法の環内 p (または π) 軌道数を数える芳香族性の有無の判別法には限界があることを見出し、その代替法として理論計算を利用した分子軌道解析法を提唱した。本解析法を利用して、カーボンナノチューブの部分構造 (CPP) が有する「面内芳香族」というユニークな芳香族性と分子物性の関係を明らかにした。



(*J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 82-85.)

(3) 遷移金属を用いないクロスカップリング反応

通常は遷移金属触媒存在下、有機金属試薬とハロゲン化アリールを反応させることでカップリング生成体を得るが、本研究では遷移金属触媒非存在下にて有機アルミニウムを用いた化学/立体/官能基選択的クロスカップリング反応の開発に成功した。高い反応性と高度な官能基許容性を獲得した。



(*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 4665-4668.)

(4) アート錯体を基軸とした新反応開発

空軌道 (Lewis 酸性) を有する金属錯体は、アニオン

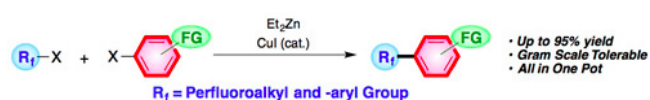
種と結合してアート錯体と呼ばれる有機金属塩を形成する。アート錯体は構造的な特徴として、金属の種類・配位子の数や種類など、反応性を制御し得る要因を数多く有する。実験と理論計算を組み合わせることによってアート型金属錯体を効率的かつ合理的に設計し、芳香環上での直接的・化学選択的メタル化 (脱プロトン化およびハロゲン-メタル交換) 反応とそれに続く官能基化反応を開拓した。



(*Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 10993-10996.)

(5) 芳香族ハライドのパーフルオロアルキル化

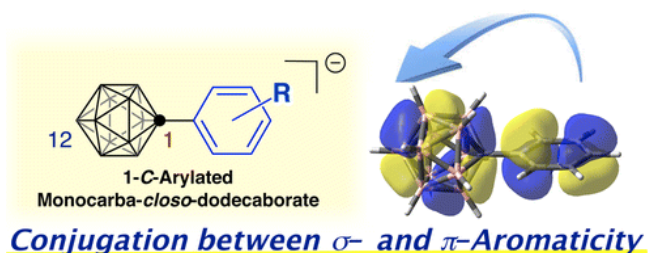
一般に、パーフルオロアルキル金属種は極めて不安定であり、従来用いられてきたパーフルオロアルキルリチウム/マグネシウム試薬を用いる反応には、極低温下条件が要求されてきた。本研究では、ジアルキル亜鉛とハロゲン化パーフルオロアルキルのハロゲン-亜鉛交換反応により調製したパーフルオロアルキル亜鉛錯体が非常に安定であることを見出し、汎用性の高いカップリング反応の開発に成功した。この錯体の安定性は DFT 計算によって裏付けることができた。



(*Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 3895-3890.)

(6) C1 カルボランの芳香族性と σ - π 共役

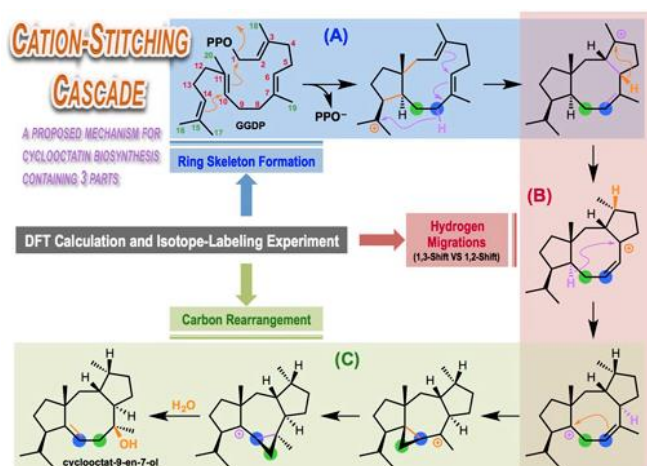
炭素頂点クロスカップリングを利用した C1 カルボランの修飾化反応の開発に成功した。また、反応速度解析および DFT 計算による反応機構解析と軌道相互作用解析によって σ - π 共役の存在を明らかにした。



(*J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 15082-15085.)

(7) 天然物生合成経路機構の解明

DFT 法と GRRM 法による理論計算によって、イソプレノイド生合成における中心的課題の一つであるテルペン環化酵素によるカスケード型環化反応の解明に取り組んだ。



(*Sci. Rep.*, 2015, 5, 18471-18476.)

4. まとめ

「理論化学」「実験化学」のアプローチから、様々な反応の未解明機構解析、有機化合物の機能解析の達成に成功した。また、芳香族有機分子の電子構造の解析においても多くの知見を得ることができた。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。また、反応経路探索プログラムを用いることで、理論的に天然物の生合成経路を明らかにすることができた。

5. 今後の計画・展望

今後も引き続き、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 27 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

- Hajime Sato, Kazuya Teramoto, Yui Masumoto, Noriyuki Tezuka, Kenta Sakai, Shota Ueda, Yusuke Totsuka, Tetsuro Shinada, Makoto Nishiyama, Chao Wang, Tomohisa Kuzuyama,* and Masanobu Uchiyama*
“Cation-Stitching Cascade”: exquisite control of terpene cyclization in cyclooctatin biosynthesis
Sci. Rep., **2015**, *5*, 18471-18476.
- Mai Otsuka, Ryo Takita,* Junichiro Kanazawa, Kazunori Miyamoto, Atsuya Muranaka, Masanobu Uchiyama*
Conjugation between *sigma*- and *pi*-Aromaticity in 1-*C*-Arylated Monocarba-*closa*-dodecaborate Anions
J. Am. Chem. Soc., **2015**, *137*, 15082-15085.
- Dong-Yu Wang, Chao Wang,* and Masanobu Uchiyama*
Stannyl-Lithium: A Facile and Efficient Synthesis Facilitating Further Applications
J. Am. Chem. Soc., **2015**, *137*, 10488-10491.
- Shinsuke Komagawa,* Chao Wang, Keiji Morokuma, Shinichi Saito, and Masanobu Uchiyama*
Mechanistic Origin of Chemo- and Regioselectivity of Nickel-Catalyzed [3+2+2] Cyclization Reaction
J. Am. Chem. Soc., **2013**, *135*, 14508-14511.
- N. Toriumi, A. Muranaka, * E. Kayahara, S. Yamago, and M. Uchiyama*
In-plane Aromaticity in Cycloparaphenylene Dications: A Magnetic Circular Dichroism and Theoretical Study
J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 82-85.
- Hiroki Minami, Chao Wang,* Xuan Wang and Masanobu Uchiyama*
Direct C-C Bond Construction from Arylzinc Reagent and Aryl Halide Without an External Catalyst
Eur. J. Org. Chem., **2013**, *35*, 7891-7894.
- Hiroyuki Ogawa, Hiroki Minami, Takashi Ozaki, Shinsuke Komagawa, Chao Wang,* and Masanobu Uchiyama*
How and Why Does Ni(0) Promote Smooth Etheric C-O Bond Cleavage and C-C Bond Formation? A Theoretical Study
Chem. Eur. J., **2015**, *21*, 13904-13908.
- Xuan Wang, Keiichi Hirano,* Daisuke Kurauchi, Hisano Kato, Naoyuki Toriumi, Ryo Takita, and Masanobu Uchiyama*
Perfluoroalkyl and -aryl Zinc Ate Complexes: Generation, Reactivity, and Synthetic Application
Chem. Eur. J., **2015**, *21*, 10993-10996.
- Hisano Kato, Keiichi Hirano,* Daisuke Kurauchi, Naoyuki Toriumi, and Masanobu Uchiyama*

Dialkylzinc-mediated Cross-coupling Reaction of Perfluoroalkyl/-aryl Halides with Aryl Halides
Chem. Eur. J., **2015**, *21*, 3895-3890.

- Ryo Murata, Keiichi Hirano* and Masanobu Uchiyama*
Highly Chemoselective and Versatile Method for Direct Conversion of Carboxylic Acids to Ketones Utilizing Zinc Ate Complexes
Chem. Asian J., **2015**, *10*, 1286-1290.
- Jean-Charles Ribierre,* Li Zhao, Seiichi Furukawa, Kikitsu Tomoka, Daishi Inoue, Atsuya Muranaka, Kazuto Takaishi, Tsuyoshi Muto, Shinya Matsumoto, Daisuke Hashizume, Masanobu Uchiyama, Pascal Andre, Chihaya Adachi,* and Tetsuya Aoyama*
Ambipolar organic field-effect transistors based on solution-processed single crystal microwires of a quinoidal oligothiophene derivative
Chem. Commun., **2015**, *51*, 5836-5839.
- Kazuto Takaishi,* Jun Suzuki, Tatsuya Yabe, Hikaru Asano, Michihiro Nishikawa, Daisuke Hashizume, Atsuya Muranaka, Masanobu Uchiyama, Akihiro Yokoyama*
Conformational and Optical Characteristics of Unidirectionally Twisted Binaphthyl-Bipyridyl Cyclic Dyads
Org. Lett., **2015**, *17*, 4098-4101.
- Kosuke Katagiri,* Shinsuke Komagawa, Masanobu Uchiyama, Kentaro Yamaguchi, and Isao Azumaya*
Control of a Chiral Property of a Calix[3]aramide: The Racemization Suppressed by Intramolecular Cyclic Hydrogen Bonds and DMSO-H₂O System-Induced Spontaneous Resolution
Org. Lett., **2015**, *17*, 3650-3653.
- Dong-Yu Wang, Hiroki Minami, Chao Wang,* and Masanobu Uchiyama,*
A DFT Study on the Mechanism of Nitrogen-Directed Intramolecular Aromatic Borylation: C-H Bond Activation or Friedel-Crafts Reaction?
Chem. Lett., **2015**, *44*, 1380-1382.
- Daisuke Kurauchi, Keiichi Hirano,* Hisano Kato, Tatsuo Saito, Kazunori Miyamoto and Masanobu Uchiyama*
Dialkylzinc-Mediated Allylic Polyfluoroarylation Reaction
Tetrahedron, **2015**, *71*, 5849-5857.
- Yu Kitazawa, Mai Otsuka, Junichiro Kanazawa, Ryo Takita,* and Masanobu Uchiyama*
Pd-catalyzed Cross-coupling Reaction of Lithiated Monocarbocloso-dodecaborate at the Carbon Vertex
Synlett, **2015**, *26*, 2403-2407.
- Jian Sun, Chong Ou, Chao Wang,* Masanobu Uchiyama, and Liang Deng*
Silane-Functionalized N-Heterocyclic Carbene-Cobalt Complexes Containing a Five-Coordinate Silicon

with a Covalent Co–Si Bond

Organometallics, **2015**, *34*, 1546-1551.

- Mio Matsumura, Atsuya Muranaka, Naoki Kakusawa, Jyoji Kurita, Daisuke Hashizume, Masanobu Uchiyama* and Shuji Yasuike*
Synthesis and Structure of novel Dinaphtho[2,3-b;2',3'-d]-Tellurophene
HETEROCYCLES, **2015**, *90*, 121-125.