

課題名 (タイトル) :

理論計算と実験化学を用いた反応／機能解析

利用者氏名：○内山 真伸***, 村中 厚哉*, 滝田 良**, 平野 圭一*, 斉藤 竜男*, 王 超*, 佐藤 玄*, 北沢 裕*, 鳥海 尚之*, 首藤 健一*, 安池 修之*, 高石 和人*, 駒川 晋輔*, 古山 溪行*, 宮本 和範*, 増本 優衣*, 手塚 則亨*, 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*, 小島 玖美子*, 近藤 正樹*, 三浦 悠月*, 森本 弘毅*, 中島 美涼*, 渡辺 歩実*, YANG ZE-KUN*, 中島 誠也*, 永島 佑貴*, 浅野 規仁*, 田中 裕介*, 森本 賢介*, 行森 大貴*, 渡部 衛*, 大塚 麻衣*, 三橋 隆章*

理研での所属研究室名：*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。これらをいかに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、試薬と基質をデザインし、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。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。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した。また、機能性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・励起状態等の解析により明らかとし、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した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

Gaussian 社の Gaussian 16 および 09 や NBO 6.0 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、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った。また、反応経路自動探索プログラム(Global reaction route mapping (GRRM) program) を用い、金属錯体反応や天然物の生合成経路などの反応経路探索を行った。

さらに、Gaussian 16 および 09 を用い、ポルフィリンやフタロシアン類縁体を中心とした含窒素複素環式化合物および色素・発光物質について、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した。新規金属錯体および新規複素環デザインの指針を得ることに成功し、目的の機能性分子を効率的に創出することが可能となった。

3. 結果

各メンバーが行っている研究課題に関して、反応機構解析や合成した新規化合物の機能解析を中心に行った。生合成経路の探索やヘテロ環化合物の物性解明などの共同研究も積極的に行った。以下、一部の具体例を示す。

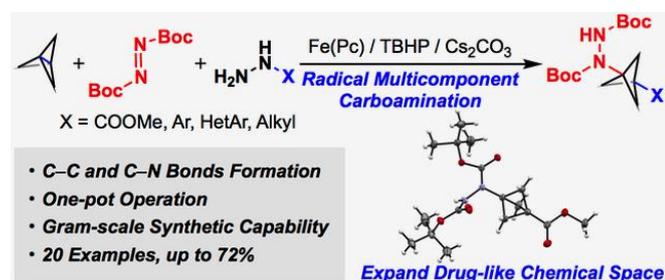
(1) プロペラン分子の多成分連結反応の開発

近年の創薬化学において、未開拓のケミカルスペースの探索、選択性向上、物性の改善などの様々な理由で、複雑な三次元的構造を有する医薬品候補化合物が増えている。その中でも、ビシクロ [1.1.1] ペンタン

は特に注目されている部分構造であり、実際の開発候補化合物に使用されている。しかし、修飾化反応の開発が未発達であったために、限られた置換パターンのビシクロ [1.1.1] ペンタンしか利用できない状況にあり、その多様な誘導体の開発は喫緊の課題であった。

そこで [1.1.1] プロペラン (BCP) を原料として、多成分ラジカル連結反応の開発に取り組みました。BCP の中心の「電荷シフト結合」という弱い単結合を活用することで、ラジカル反応による多成分連結反応を設計した。反応の設計にあたっては、競合が予想される重合反応 (副反応) の抑制が課題であった。理論計算の活用により、アゾジカルボキシレートラジカル受容体として用いることで、望みの多成分反応が実現できる可能性を見いだした。

上述の設計指針を基に実際に検討を行ったところ、鉄フタロシアニン錯体を触媒とし、適切な酸化剤存在下、炭素ラジカル前駆体、BCP、アゾジカルボキシレートの三成分ラジカル連結反応が進行することを見いだした。炭素骨格としてカルボニル基、(ヘテロ) 芳香環、フルオロアルキル基など広い適用範囲を示し、幅広い置換パターンの非対称二置換化されたビシクロ [1.1.1] ペンタン誘導体を効率的に合成することに初めて成功した。得られる生成物は、合成化学的に非常に有用であるアミン、ヒドラジンに容易に変換可能であり、医薬品のみならず機能性材料など幅広い産業への応用が期待される。さらに、反応の触媒サイクルの全貌について実験および理論計算でその詳細を明らかにし、さらなる反応設計の指針が得られた。



(*J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, 17791.)

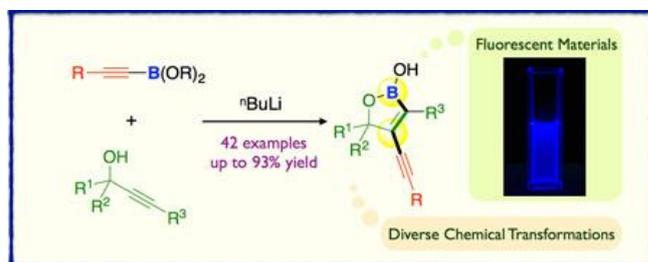
(2) 炭素-炭素三重結合のアルキニルホウ素化反応

有機ホウ素化合物は合成試薬として極めて有用であるだけでなく、近年有機エレクトロニクスや医薬品等の基盤骨格として用いられ、またホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の素子としての利用など医薬化学・材料化学分野での需要は高い。したがって、有機ホウ素化合

物のより多様な選択的・効率的合成法の確立が望まれている。

炭素-炭素三重結合は有機化合物中で多様な構造変換に用いることができる有用最小ユニットの一つである。近年、特にその π 結合を遷移金属触媒によって活性化することで、その有用性が高められてきた。一方、ごく最近当研究チームでは、プロパルギルアルコールに対し、遷移金属触媒を用いないジボリル化反応を開発している。その鍵はホウ素試薬の「擬分子内活性化」であり、*trans*-ジボリル化体を与える。

さらに新たなターゲットとして、炭素-炭素三重結合に一举に炭素およびホウ素官能基の導入を計画し、位置・立体選択的な三重結合へのアルキニルホウ素化反応を開発した。理論計算により、アルキニルホウ素試薬が適していること、さらにやはり反応の鍵は「擬分子内活性化」手法であることが示された。得られる生成物は新たなファーマコフォアとして注目されているオキサボロール骨格を有するだけでなく、強い青色蛍光発光を示すなど新規医薬品および色素創製への応用が期待される。



(*J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, 12358.)

(3) 大環状 18 π 芳香族における *N*-オキシドの化学

ピリジンなどのヘテロ芳香環の *N*-オキシド化は一般に、芳香環の求電子性、求核性を両方とも向上させるため、反応性を制御し官能基を導入する手段として汎用されてきた。一方、機能性色素として用いられる大環状ヘテロ芳香族分子の光物性に与える効果は全く謎であった。

そこで、代表的な 18 π ヘテロ芳香族分子であるテトラアザポルフィリン (TAP) に着目し、その *N*-オキシド体を初めて合成し、特徴的な物性・機能を探求した。NMR 解析と理論計算から、*N*-オキシド化により 18 π 芳香族性がやや弱まることが判明した。さらに光学特性は大きく変化した。すなわち、アザポルフィリンの特徴を示さなくなり、ポルフィリン様の弱い Q 帯、

および強い Soret 帯吸収を示し、蛍光量子収率は大きく減少した。これは分子起動解析によりフロンティア軌道が二重縮退に近い状態になるためと示唆された。一重項酸素量子収率はほぼ定量的にまで増大し、近赤外光照射下では酸化反応における光増感剤として機能することを見いだした。*N*-オキシド部位のプロトン化による光物性スイッチングも可能である。この様に、*N*-オキシドの化学を大環状 π 共役系に適用することで、特異な機能を有する芳香族色素を創製することができた。

Meso-*N*-Substitution of TAPs

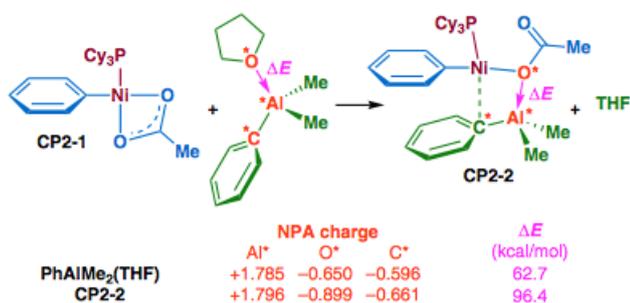


(*Chem. Eur. J.*, 2017, 23, 8309.)

(4) C-O 結合切断を介したクロスカップリング反応

芳香族性の炭素-酸素結合を有するフェノール構造は天然・非天然の炭素資源に豊富に存在する。この炭素-酸素結合切断を介したクロスカップリング反応の開発は、ハロゲン化物を用いない新規アプローチとして注目されている。当研究チームでは、精力的に炭素-酸素結合切断型クロスカップリング反応を開発してきた。

中でもニッケル触媒による有機アルミニウム試薬を用いる C-O 結合切断型クロスカップリング反応は有用であり、その全貌を DFT 計算で明らかにした。有機アルミニウム試薬は高い Lewis 酸性を有しており、これは C-O 結合を切断する酸化的付加段階に寄与していると想定されていた。しかしながら、触媒サイクル全体および各段階の詳細な NBO 解析などから、実はこの高い Lewis 酸性はむしろトランスメタル化段階に



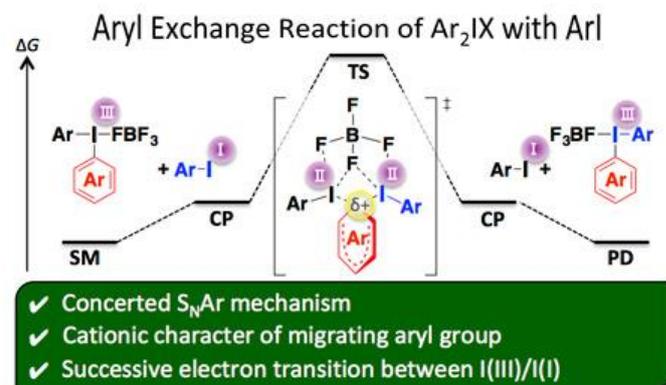
寄与していることが明らかとなった。理論計算により、実験の背後に隠れた新たな機構を見いだしたことを示しており、さらなる反応設計における重要な指針を与える。

(*Synlett*, 2017, 28, 2565.)

(5) 超原子価ヨウ素試薬のアリール基交換反応

ジアリール- λ^3 -ヨウダン化合物は、ヨウ素中心の超原子価構造に起因する高い脱離能や酸化力などを活用し、ユニークな有機合成試薬として活用されてきた。近年では、PET 診断薬の迅速な合成法にも活用されている。中でも [^{18}F]FDA の合成は、原料のヨードアレーンからアリール基交換反応により重要中間体のジアリール- λ^3 -ヨウダン化合物が合成できれば、格段に合成スキームが改良される。

本研究ではアリール基交換反応の詳細について明らかにした。実験的に、ラジカル機構や一電子機構等の可能性を排除し、さらなる詳細を理論計算によって解明すべく取り組んだ。その結果、本反応は協奏的芳香族求核置換反応機構で進行し、転位するアリール基はカチオン性を帯びていること、さらに反応に関与するヨウ素原子は酸化数が $1 \rightleftharpoons 3$ 価の間で連続的に変化させていることなどが明らかになった。これらの知見はアリール基交換反応のみならず、弱い求核剤との特異な反応など、近年活発に研究が行われている超原子価ヨウ素試薬の新たな化学を切り拓く礎となる。



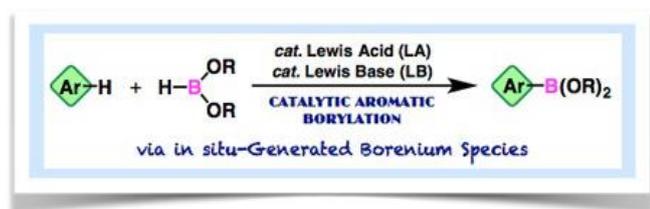
(*J. Org. Chem.*, 2018, 83, 289.)

(6) 触媒的芳香族ホウ素化反応の開発

系中で発生するホウ素カチオン種 (ボレニウム種) を活用することで、芳香族化合物の触媒的かつ直接的ホウ素化反応を設計・開発した。ボレニウム種は不安

定かつ高反応性の活性種であり、これを系中で触媒的に発生させる反応設計が鍵である。

用いるホウ素試薬（カテコールボラン）を活性化するための Lewis 塩基触媒の選択が反応性と触媒回転に大きな影響を与えた。実験と理論計算を駆使した検討により、Lewis 塩基として硫黄原子をもつテトラヒドロチオフェンを用いることで本反応を実現できることを見いだした。多様なアニリン誘導体やヘテロ芳香族化合物において、位置選択的に直接ホウ素化反応が進行し、高効率的に芳香族ホウ素化合物を与える。

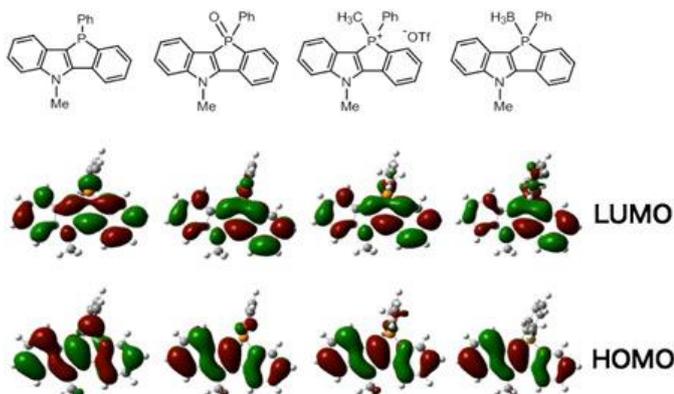


(*Heterocycles (special issue)*, 2017, 95, 158.)

(7) インドール縮環型ホスホール誘導体の開発

多様な元素を導入したヘテロ芳香族化合物の開発は、通常の有機化合物には見られないその元素に特有な物性を与え、特に有機材料などで注目されてきた。リン原子を導入した5員環芳香環のホスホールもその一つで、合成法の確立とともに数々のユニークな物性が示されてきた。

新たなホスホール誘導体として、インドール環が縮環したベンゾホスホールの合成法を開発した。さらにリン原子中心について酸化や硫黄原子の導入、アルキル化、金属の配位等の化学修飾によって、物性がどのように変化するか系統的な検討を行った。分子構造として、窒素原子は完全に sp^2 混成に由来する構造を有するが、リン原子はピラミダルまたはテトラヘドラル構造を有する。またそのリン原子の化学修飾によって光物性も変化し、酸化、アルキル化、ボラン錯体化す



ることにより大きな蛍光量子収率を示すことが明らかとなった。さらに理論計算により、これらの分子において HOMO および LUMO のエネルギーが元の分子に比べて大きく下がっていることがわかった。多様な元素の導入によってヘテロ芳香族化合物の化学は進展してきたが、その元素中心の電子的・立体的摂動によってさらなるチューニングが可能であることを示した。

(*Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, 13, 2304.)

4. まとめ

「理論化学」および「実験化学」の両輪によるアプローチによって、様々な反応系の設計、反応機構解析、有機化合物の機能解析を実現してきた。また、芳香族性や分光の解析においても多くの知見を得ることができた。その他にも多様な反応や化合物群について、新たな反応機構や活性種、ユニークな物性などを見いだしつつある。

5. 今後の計画・展望

ここに一部の例を示したように、当研究チームにユニークな「理論化学」および「実験化学」の両輪によるアプローチによって、様々な新たな化学を見いだしてきた。今後も引き続き、反応開発および分子機能創製においてこれらをさらに強力に推進する。

前者においては、反応設計における新たな指針を提示すべく、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・遷移構造探索も含めた反応解析を行い、これをフィードバックしながら新規反応開発を目指す。特に元素の特性を最大限に引き出すべく分子メカニズムの詳細に着目する。

後者においては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。同時に、機能性有機化合物のデザイン指針を確立し、効率的に新規物性および方法論の提案を行っていくことを計画している。

平成 29 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】

Radical Multicomponent Carboamination of [1.1.1]Propellane
Junichiro Kanazawa,* Katsuya Maeda, and Masanobu Uchiyama*
J. Am. Chem. Soc., **2017**, *139*, 17791–17794.

Transition Metal-Free *trans*-Selective Alkynylboration of Alkynes
Marina Nogami, Keiichi Hirano,* Misae Kanai, Chao Wang, Tatsuo Saito, Kazunori Miyamoto,
Atsuya Muranaka, and Masanobu Uchiyama*
J. Am. Chem. Soc., **2017**, *139*, 12358-12361.

Naked d-Orbital in a Centrochiral Ni(II) Complex as a Catalyst for Asymmetric [3+2] Cycloaddition
Yoshihiro Sohtome,* Genta Nakamura, Atsuya Muranaka, Daisuke Hashizume,*
Sylvain Lectard, Teruhisa Tsuchimoto, Masanobu Uchiyama, and Mikiko Sodeoka*
Nature Commun., **2017**, *8*, 14785.

Discovery and Mechanistic Characterization of Selective Inhibitors of H₂S-producing Enzyme:
3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST) Targeting Active-site Cysteine Persulfide
Kenjiro Hanaoka,* Kiyoshi Sasakura, Yusuke Suwanai, Sachiko Toma-Fukai, Kazuhito Shimamoto,
Yoko Takano, Norihiro Shibuya, Takuya Terai, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Yuki Ogasawara,
Yukihiro Tsuchiya, Yasuo Watanabe, Hideo Kimura, Chao Wang, Masanobu Uchiyama, Hirotsu
Kojima, Takayoshi Okabe, Yasuteru Urano, Toshiyuki Shimizu, and Tetsuo Nagano*
Sci. Rep., **2017**, *7*, 40277.

Nucleophilic Amination of Methoxy Arenes by a Sodium Hydride-Iodide Composite
Atsushi Kaga, Hirohito Hayashi, Hiroyuki Hakamata, Miku Oi, Masanobu Uchiyama, Ryo Takita*
and Shunsuke Chiba*
Angew. Chem. Int. Ed., **2017**, *56*, 11807-11811.

Effects of *N*-Oxidation on Heteroaromatic Macrocycles: Synthesis, Electronic Structures, Spectral
Properties, and Reactivities of Tetraazaporphyrin *meso-N*-Oxides
Naoyuki Toriumi,* Shunsuke Yanagi, Atsuya Muranaka,* Daisuke Hashizume, and Masanobu
Uchiyama*
Chem. Eur. J., **2017**, *23*, 8309-8314.

Mechanistic Study on Aryl Exchange Reaction of Diaryl-λ³-iodane with Aryl Iodide
Yui Masumoto, Kazunori Miyamoto,* Takuto Iuchi, Masahito Ochiai, Keiichi Hirano, Tatsuo Saito,
Chao Wang, and Masanobu Uchiyama*
J. Org. Chem., **2018**, *83*, 289-295.

Focused Genome Mining of Structurally Related Sesterterpenes: Enzymatic Formation of Enantiomeric and Diastereomeric Products

Koji Narita, Hajime Sato, Atsushi Minami,* Kosei Kudo, Lei Gao, Chengwei Liu, Taro Ozaki, Motoichiro Kodama, Xiaoguang Lei, Tohru Taniguchi, Kenji Monde, Mami Yamazaki, Chao Wang, Masanobu Uchiyama, and Hideaki Oikawa*

Org. Lett., **2017**, *29*, 6696–6699.

Hitoyol A and B, Two Norsesquiterpenoids from the Basidiomycete *Coprinopsis cinerea*

Junnosuke Otaka, Daisuke Hashizume, Yui Masumoto, Atsuya Muranaka, Masanobu Uchiyama, Hiroyuki Koshino, Yushi Futamura, Hiroyuki Osada*

Org. Lett., **2017**, *19*, 4030-4033.

Monomeric Octahedral Ruthenium(II) Complex Enabled meta C-H Nitration of Arenes with Removable Auxiliaries

Zhoulong Fan, Jie Li, Heng Lu, Dong-Yu Wang, Chao Wang, Masanobu Uchiyama, and Ao Zhang*

Org. Lett., **2017**, *19*, 3199-3202.

Synthesis and Photophysical Properties of Novel Benzophospholo[3,2-*b*]indole Derivatives

Mio Matsumura, Mizuki Yamada, Atsuya Muranaka*, Misae Kanai, Naoki Kakusawa, Daisuke Hashizume, Masanobu Uchiyama, Shuji Yasuike*

Beilstein J. Org. Chem., **2017**, *13*, 2304-2309.

Water-Tunable Solvatochromic and Nanoaggregate Fluorescence: Dual Colour Visualisation and Quantification of Trace Water in Tetrahydrofuran

Masaru Tanioka, Shinichiro Kamino,* Atsuya Muranaka, Yoshinao Shirasaki, Yousuke Ooyama, Masashi Ueda, Masanobu Uchiyama, Shuichi Enomoto, and Daisuke Sawada*

Phys. Chem. Chem. Phys., **2017**, *19*, 1209-1216.

Mechanistic Insight into Ni-Catalyzed Cross-Coupling Involving Organoaluminum-Mediated C–O Bond Cleavage. A DFT Study

Ze-Kun Yang, Chao Wang* Masanobu Uchiyama*

Synlett, **2017**, *28*, 6696–6699 (SYNLETT Cluster on C–O Activation).

Ethereal C–O Bond Cleavage Mediated by Ni(0)-Ate Complex: A DFT Study

Kumiko Kojima, Ze-Kun Yang, Chao Wang, * Masanobu Uchiyama*

Chem. Pharm. Bull., **2017**, *65*, 862-868.

Unexpected Formation of Benzophthalocyanine Dimer: An Easily Synthesizable Dimer of Phthalocyanine Analogue

Naoyuki Toriumi, Atsuya Muranaka,* Daisuke Hashizume and Masanobu Uchiyama*

Tetrahedron Lett., **2017**, *58*, 2267–2271.

Catalytic Aromatic Borylation via *in situ*-generated Borenium Species

Fumiya Kitani, Ryo Takita,* Tatsushi Imahori, and Masanobu Uchiyama*

HETEROCYCLES, **2017**, *95*, 158-166.

Catalyst-Dependent Intrinsic Ring-Walking Behavior on π -Face of Conjugated Polymers

Koichiro Mikami,* Masataka Nojima, Yui Masumoto, Yoshihide Mizukoshi, Ryo Takita, Tsutomu Yokozawa,* and Masanobu Uchiyama*

Polymer Chemistry, **2017**, *8*, 1708-1713.