

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, 駒川 晋輔, 王 超, 大平 詩野, 高石 和人, 王 軒, 吉田 健吾, 井上 悟, 横田 ユディット, 斎藤 麻美, 吉川 晶子, 尾崎 孝爾, 金澤 純一郎, 村田 亮, 永島 佑貴, 中 裕之, 首藤 健一, 安池 修之, 中 寛史, 前田 理, 古山 溪行, 前田 直明, 林 真弓, 松本 洋太郎, 郭 向宇

所属 : 和光研究所 基幹研究所 先進機能元素化学研究チーム, 東京大学大学院薬学系研究科, 東京理科大学大学院薬学研究科, 横浜国立大学大学院工学研究院, 北陸大学薬学部, 名古屋大学物質科学国際研究センター, 京都大学次世代研究者育成センター 東北大学大学院理学研究科, (株)住友化学, McGill Univ.

### 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

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。

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(京都大学)、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、「**反応経路探索の自動化**」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。

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。

### 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。

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

これまで計算化学での解析が難しかった多成分連結

反応への応用として、まず、Passerini 三成分反応の解析をおこなった。ここでは、これまで提唱されてきた三成分が関与する反応機構ではなく、反応遷移状態においても一成分が反応に寄与することで活性化エネルギーを減少させるという四成分反応である事を明らかにした。

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.)

光応答性を示す機能性有機分子としてアゾベンゼンが古くから知られている。当研究チームではキラリティーを持つ分子に対し、このアゾベンゼン骨格を導入する事で、光によるキラリティーの制御を行う事を可能とし、その機能性の起源を計算化学により明らかにした。

(*Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1778-1782.)

(*J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7623-7628.)

(*Org. Lett.* **2012**, *14*, 276-279.)

当研究チームで蓄積したフタロシアニン誘導体の知見をもとに、アズレンが縮環した誘導体を合成し、縮環による電子構造の変化を物理化学的性質と計算化学により明らかにした。

(*Chem. Lett.* **2011**, *40*, 714-716.)

更に、フタロシアニンから骨格を変化させた、ヘミボルフィラジン誘導体を合成し、この分子が酸化/還元により  $\pi$  電子構造の可逆的な変化を起こすことを明らかにした。

(*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 190-193.)

複素環の一つとして知られるケイ素含有五員環 (Silol) について、その開環反応の反応機構、反応選択性を計算化学より明らかにした。

(*Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2271-2274.)

また、新規な複素環としてアルミニウム含有七員環 (Aluminepin) を合成し、その電子構造をアルミニウムと同族のホウ素、ガリウム含有七員環と比較しながら詳細に解析した。

(*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 729-732.)

#### 4. まとめ

本研究課題の目的の一つであった多成分連結反応において、開発したプログラムが有用である事を見いだ

す事ができた。また、当研究チームにおいて知見のある機能性有機化合物、金属錯体について、その機能発現のメカニズム等を明らかにする事ができた。

#### 5. 今後の計画・展望

本課題は、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。これまで研究者の勘と経験に頼ってきた反応開発、機能性分子の設計を新しい方面から考え直そうというものである。当研究チームでは実験化学を中心に研究を行っているが、計算化学から得られる三次元構造や反応機構は我々実験化学者の直感を刺激し、時には思いがけない反応や構造に出会うこともある。今後も実験化学と理論化学の融合を目指し、反応開発や分子の構造、機能性の探索を行っていく。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容

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いだしつつある。

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も、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 23 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】

1. Finding Reaction Pathways for Multicomponent Reactions: The Passerini Reaction is a Four-Component Reaction  
S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, and K. Morokuma  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
2. Helical Chirality of Azobenzenes Induced by an Intermolecular Chiral Axis and Potential as Chiroptical Switches  
K. Takaishi, M. Kawamoto, K. Tsubaki, T. Furuyama, A. Muranaka, and M. Uchiyama  
*Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1778-1782.
3. Planar Chirality of Twisted trans-Azobenzene Structure Induced by Chiral Transfer from Binaphthyls  
K. Takaishi, A. Muranaka, M. Kawamoto, and M. Uchiyama  
*J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7623-7628.
4. Photoinversion of Cisoid/transoid Binaphthyls  
K. Takaishi, A. Muranaka, M. Kawamoto, and M. Uchiyama  
*Org. Lett.* **2012**, *14*, 276-279.
5. Synthesis and Electronic Properties of an Azulene-fused Tribenzotetraazaporphyrin  
A. Muranaka, M. Yonehara, M. Hirayama, A. Saito, N. Kobayashi, and M. Uchiyama  
*Chem. Lett.* **2011**, *40*, 714-716.
6. [18]/[20] $\pi$  Hemiporphyrazine: A Redox Switchable Near-infrared Dye  
A. Muranaka, S. Ohira, D. Hashizume, H. Koshino, F. Kyotani, M. Hirayama, and M. Uchiyama  
*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 190-193.
7. Opening the Silole Ring: Efficient and Specific Cleavage of the endo-C(sp<sup>2</sup>)-Si Bond with AcOH/ROH System  
Q. Luo, C. Wang, Y. Li, K. Ouyang, L. Gu, M. Uchiyama, and Z. Xi  
*Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2271-2274.
8. Aluminepin: Aluminum Analogues of Borepin and Gallepin  
K. Yoshida, T. Furuyama, C. Wang, A. Muranaka, D. Hashizume, and M. Uchiyama  
*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 729-732.