

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,
高石 和人, 王 軒, 吉田 健吾, 尾崎 孝爾, 金澤 純一朗, 村田 亮,
永島 佑貴, 中 裕之, 首藤 健一, 安池 修之, 中 寛史, 前田 理,
松本 洋太郎, 古山 溪行, 吉川 晶子, 前田 直明, 林 真弓, 郭 向宇,
已上 幸一郎, 北沢 裕, 加藤 久乃, 倉内 大介, 下條 弘平, 鳥海 尚之,
南 宏樹, 横田 裕基

所属 : 和光研究所 基幹研究所 グリーン未来物質創成研究領域 先進機能物質創製研究グループ
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

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(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、「**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

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。

塩化物イオン、臭化物イオンを認識し、らせん構造をとるピロールオリゴマーについて、キラルなカウンターカチオンにより誘起されたらせんの向きの決定を各種スペクトルと計算化学との比較によりおこなった。*(Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 7967-7971.)*

キラルな糖ユニットを持つフェロセン誘導体の、ジアステレオ選択的な亜鉛化反応について、その選択性の起源を計算化学により解明した。*(RCS Adv. 2012, 2, 7030-7032.)*

アルキンへのホウ素-ハロゲン化反応について、その位置選択性や立体選択性について、他の金属ハロゲン化反応との比較とも併せて詳細に解析した。*(Eur. J. Org. Chem. 2012, 6548-6554.)*

アミド配位子を有する銅アート錯体を用いた直接的オルト位銅化反応について、その活性種及び反応遷移状態を詳細に議論した。*(Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 12081-12085.)*

溶液と固体の両方の状態で蛍光を発する有機蛍光色素「アミノベンゾピラノキサテン系(ABPX)色素」について、pH などにより分子構造が変化することを見だし、その発光メカニズムを明らかにした。*(Phys. Chem. Chem. Phys. 2013, 15, 2131-2140.)*

二重らせん構造を持つジピリン誘導体と亜鉛の二核錯体について、その絶対構造や、温度変化に伴う構造変化等の機能を各種スペクトルを詳細に解析することにより明らかにした。*(Chem. Sci. 2013, 4, 1204-1211.)*

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続反応のみならず、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。

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 24 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. Yohei Haketa, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, Atsuya Muranaka, Masanobu Naito, Hiroshi Shibaguchi, Tsuyoshi Kawai, and Hiromitsu Maeda
Chirality Induction by Ion-Pair Formation between Helical Receptor–Anion Complexes and Chiral Cations
Angew. Chem. Int. Ed., **2012**, *51*, 7967-7971.
2. Aare Sreeshailam, Gandrath Dayaker, D. Venkata Ramana, Floris Chevallier, Thierry Roisnel, Shinsuke Komagawa, Ryo Takita, Masanobu Uchiyama, Palakodety Radha Krishna and Florence Mongin
Synthesis of both enantiomers of ferrocene[1,2-c]1H-quinolin-2-one by diastereoselective deprotonation of sugar-derived ferrocene esters
RSC Adv., **2012**, *2*, 7030-7032.
3. Chao Wang, Masanobu Uchiyama
Mechanistic Understanding of Alkyne Haloboration: an Ab Initio Study
Eur. J. Org. Chem., **2012**, *33*, 6548-6554.
4. Shinsuke Komagawa, Shinya Usui, Joanna Haywood, Philip J. Harford, Andrew E. H. Wheatley, Yotaro Matsumoto, Keiichi Hirano, Ryo Takita, and Masanobu Uchiyama
Amidocuprates for Directed *ortho* Cupration (DoC): Structural Study, Mechanistic Investigation, and Chemical Requirements
Angew. Chem. Int. Ed., **2012**, *51*, 12081-12085.
5. Shinichiro Kamino, Atsuya Muranaka, Miho Murakami, Asana Tatsumi, Noriyuki Nagaoka, Yoshinao Shirasaki, Keiko Watanabe, Kengo Yoshida, Jun Horigome, Seiji Komeda, Masanobu Uchiyama, Shuichi Enomoto
A Red-Emissive Aminobenzopyrano-xanthene Dye: Elucidation of Fluorescence Emission Mechanism in Solution and Aggregate State
Phys. Chem. Chem. Phys., **2013**, *15*, 2131-2140.
6. Hiromitsu Maeda, Takuma Nishimura, Ryo Akuta, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, and Atsuya Muranaka
Two Double Helical Modes of Bidipyrrin–ZnII Complexes
Chemical Science, **2013**, *4*, 1204-1211.