

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05434

研究課題名(和文) 溶媒和ダイナミクスの非同期性を考慮した有機反応機構の解析

研究課題名(英文) Study of organic reaction mechanism in consideration of asynchronous solvation dynamics

研究代表者

重光 保博 (SHIGEMITSU, Yasuhiro)

長崎大学・工学研究科・准教授

研究者番号：50432969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：溶液中で生起する有機化学反応の速度定数は、一般的には遷移状態理論(TST)に従うことが知られている。しかし、励起状態の高速反応や高圧力下での反応は、この一般的原則から外れる例外的な挙動が観測される。本研究では、この興味深い挙動の原因を明らかにするため、分子シミュレーション手法と高圧反応速度測定実験の両面から解析を行った。その結果、溶媒と溶質の間の化学平衡が破綻する度合いが重要な役割を果たしていることを明らかにした。

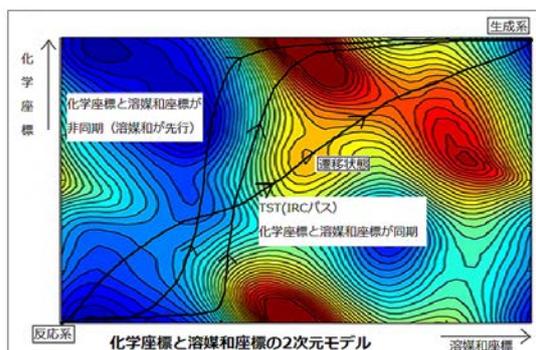
研究成果の概要(英文)：Solute-solvent interactions often play essential roles in solution reaction kinetics not only statistically but dynamically. Under extremely high pressure, reaction rate constants does not obey Transition State Theory invoked by strong solute-solvent friction in viscous solvent; for example, Z/E isomerization reaction of nitroazobenzene and benzyldeneanilines or thermally backward cyclization reaction of hexadienone to naphthopyran. Although this pressure-dependent rate anomaly has been phenomenology interpreted by macroscopic models, the detailed mechanism at molecular level remain unresolved. In this study, the anomaly were computationally studied by means of experimental evaluation of reaction rate constant under high pressure and molecular dynamics simulations.

研究分野：物理有機化学

キーワード：反応速度理論 溶媒効果 非平衡状態 分子動力学法 分子軌道法 自由エネルギー面

1. 研究開始当初の背景

今日、溶液反応研究の最前線は、溶質+溶媒の全系が一体的に化学平衡を保って進行する平衡反応から、溶質-溶媒間の化学平衡が破綻した状態で進行する非平衡反応へと移りつつある。遷移状態理論 (TST) で解釈できない特異的な反応・立体選択性を示す非平衡反応は、有機合成化学において極めて重要であるだけでなく、プロトンリレーや光合成電子移動など基礎生化学的過程においても本質的な役割を果たしている。しかしながら、非平衡反応機構の分子論的解明、すなわち非平衡反応の **driving force** である「動的溶媒効果」(溶質化学反応と溶媒和揺らぎとの非同期性が反応速度に及ぼす効果) の本質解明は遅れている。この「動的溶媒効果」に関して、代表者(理論計算)と分担者(実験)は共同研究を推進してきた。理論計算では、加速法を取り入れた分子シミュレーションによって、アゾベンゼン誘導体の Z/E 異性化反応速度定数を算出し、その非 TST 挙動を計算で再現した。実験では、高圧反応速度測定を精緻化して置換基レベルでのマイクロ動的溶媒効果を見出した。非平衡反応機構研究の将来展望として、現象論的マクロモデルを脱皮して、分子間相互作用に遡って動的溶媒効果の微視的起源を解明し、さらには非平衡反応の制御という応用展開へと向かうと思われる。これらの共同成果をさらに発展させ、分子レベル知見から非平衡反応速度定数を予測することができれば、動的溶媒効果の本質的解明・非平衡反応の制御・さらには工業化学展開への道が拓けると期待される。



2. 研究の目的

本研究では、理論計算(分子シミュレーション)と、実験解析(高圧下での反応速度測定)との連携により、「動的溶媒効果」の本質的解明を目指す。その成果は、非平衡反応の分子レベルでの理解、さらには非平衡系下で生起する特異的化学反応の制御への足掛かりとなる。生物化学分野への展開として、タンパク質の揺らぎが律速となる酵素-基質非平衡反応に適用することで、創薬分野等においても新たな指針を提供することにつながる。

具体的には、理論計算と実験の連携の下で、動的溶媒効果の本質解明を目指し、研究期間内に以下の(1, 2)に取り組んだ。

(1) 「先行溶媒和再配列状態」の分子シミュレーション

理論計算アプローチ
溶媒和揺らぎが化学反応に先んじて生起している「先行溶媒和再配列状態」を、分子シミュレーションとメタダイナミクス加速法によって計算機上に再現し、実験では捕捉困難な非平衡状態のマイクロ様相を理論計算で解明する。さらに、非平衡系の現象論的マクロモデル(住・Marcus理論; H.Sumii, J.Phys.Chem., 95 3334 (1991))から得られた反応速度定数と、理論計算で得られた反応速度定数を比較し、現象論的マクロモデルの限界を明らかにする。

(2) 高圧反応速度測定による動的溶媒効果の

微視的解明: 実験アプローチ

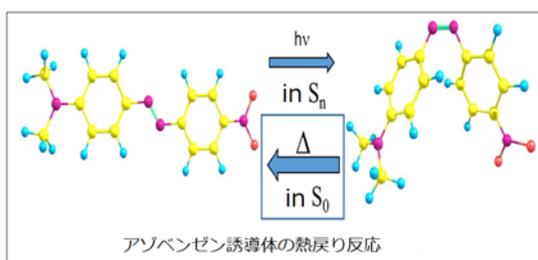
動的溶媒効果を置換基レベルまで微視的に解析し、マクロ量として定義される溶媒粘性とそのマイクロ起源である分子間相互作用の関係を実験的に解明する。また、イオン液体の動的溶媒効果について新知見を見出す。先行溶媒和状態の自由エネルギーを現象論的マクロモデルと実験値から求め、理論計算アプローチと対比解析・考察を行う。

3. 研究の方法

(1) 理論・計算アプローチ

先行溶媒和自由エネルギーの算出：

アゾベンゼン誘導体の Z/E 異性化反応に対して、「先行溶媒和再配列状態」を、分子シミュレーションとメタダイナミクス加速法によって構築し、その自由エネルギー変化を算出する。化学反応座標（溶質）と、溶媒和揺らぎ座標（溶媒）を分離して、それぞれの自由エネルギー寄与を求め、先行溶媒和エネルギーを算出する。アゾベンゼン誘導体の Z/E 異性化反応速度定数の抑制効果（Kramers 反転）のシミュレーション再現に既に成功している。この成果を出発点として、Kramers 反転の分子論的根拠を解明する。次に、QM/MM-MD 法への拡張を行い、化学結合の生滅を伴うクロメン誘導体の先行自由エネルギーを算出する。



(2) 実験アプローチ

溶媒和再配列の規模と置換基効果：

クロメン誘導体の「再配列の規模」の影響は、先行論文において置換基の嵩高いものほど、大きな動的溶媒効果が現れることを報告している。これらに加えて溶質分子の運動自由度を制限したものや主たる溶媒和再配列部位が異なる可能性の期待されるものの反応速度定数の圧力・粘度・温度依存性を測定し、理論モデル・分子シミュレーションの妥当性の検証に供する。

イオン液体の動的溶媒効果：

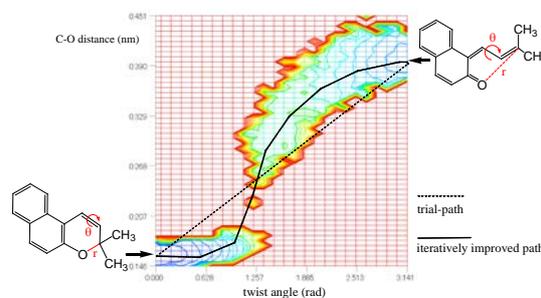
溶媒としてイオン液体を用いた場合、溶質-溶媒間および溶媒-溶媒間に強い静電相互作用が働いたため、通常の有機溶媒とは異なった動的溶媒効果が期待される。数種類のイオン液体中でクロメン誘導体の反応速度定数を測定し、その溶媒粘性依存性が有機溶媒と異

なる挙動について解析する。

4. 研究成果

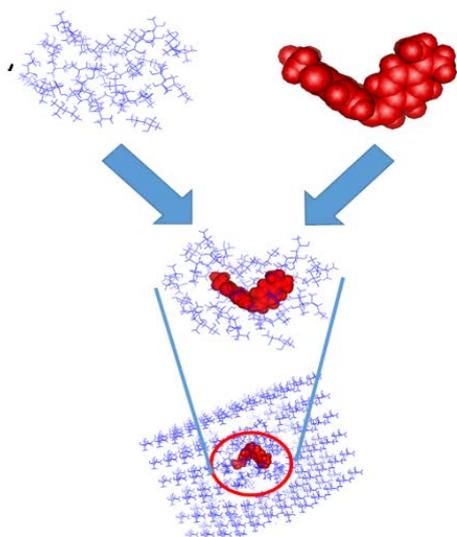
(1) 理論・計算アプローチ

アゾベンゼン誘導体の Z/E 異性化反応に対して、MD シミュレーションとメタダイナミクス加速サンプリング法を組み合わせる動的溶媒効果を解析した。Z/E 異性化経路座標をバイアスパラメータ (path-CV) にとり、繰り返し掃引 MD 計算 (iterative Steered MD) によって path-CV を最適化し、得られた path-CV に沿ったメタダイナミクス計算を実行して FES を構築した。同様な MD+メタダイナミクス+path-CV アプローチを、化学結合の生滅を伴うクロメン誘導体に適用するため、特殊力場 REAX が使える MD ソフトウェア「LAMMPS」および第一原理 MD ソフトウェア「CP2K」を用いて、クロメン誘導体の FES 構築を行った。化学反応座標（溶質）と溶媒和揺らぎ座標（溶媒）を分離して、それぞれの自由エネルギー寄与を求め、先行溶媒和エネルギーを算出することに成功した。



次に、2次元モデルに基づき、凍結溶媒和シェルを用いた MD シミュレーションによって先行溶媒和エネルギーを算出することを試みた。Dhaliwal らは、反応座標と溶媒和座標を分離した非平衡溶媒和 PES の構築スキームを報告しているが、対応する FES は monoatomic 近似に基づく定性的な熱力学積分で求めている (M.Dhaliwal et al, J.Chem.Phys., 126 234505 (2007))。本研究では、溶質、溶媒とも実分子を用い、realistic な MD シミュレーションから非平衡溶媒和

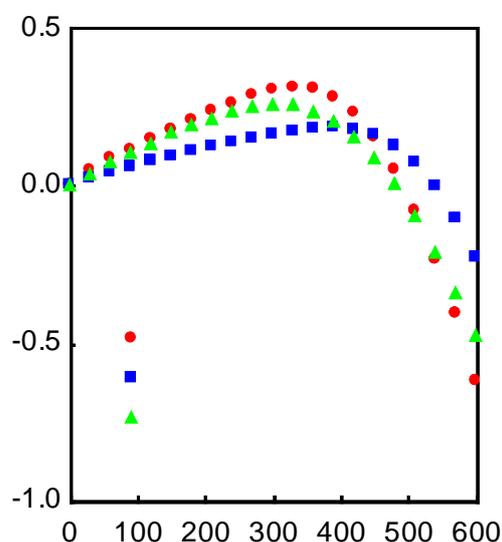
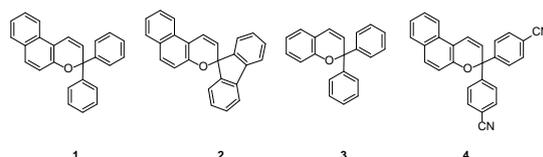
FES を決定した。(Y. Shigemitsu, Y. Ohga, J.Sol.Chem.,Vol. 47 No.1, 2018, 127-139)。



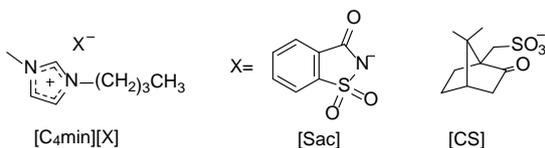
(2) 実験アプローチ

クロメン誘導体の光照射により生成する開環体の閉環反応速度の動的溶媒効果を調べて、置換基の運動自由度の制限や溶媒再配列部位の違いが動的溶媒効果に及ぼす影響を調べた。動的溶媒効果を評価するために高压で著しく粘度が高くなる溶媒（高粘性溶媒）として、プロトン性溶媒である 2-methylpentane-2,4-diol, 非プロトン性極性溶媒として glycerol triacetate (GTA), 無極性溶媒として 2,4-dicyclohexyl-2-methylpentane を、反応の圧力効果を評価するために、高压でも粘度が高くないプロトン性溶媒の ethanol, 非プロトン性溶媒の methyl acetate (AcOMe), 無極性溶媒の methylcyclohexane を用いた。反応速度は、0.1 MPa から 600 MPa まで 30 MPa 毎に、1~3 への光照射により生成する開環体の閉環反応速度定数の圧力依存性を調べた。1 と 2 を比較すると、反応抑制は 1 の方がやや低い圧力で反応抑制が始まっている。分子の嵩はほぼ同じと考えられるが、反応の活性化体積は 1 の方がやや大きく (1: $-6.1 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, 2: $-4.5 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$; in AcOMe), このことは置換基の運動自由度が高い 1 の方が溶媒和殻の体積が大きいため

に、閉環反応過程でより大きな溶媒再配列を必要としていることを示唆していると考えられる。1 と 3 は、活性化体積 (1: $-6.1 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, 3: $-6.7 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$; in AcOMe) と、動的溶媒効果の現れ方がほぼ同じであったことから、これらは同じ部位（ジフェニル基周囲）で溶媒再配列が起こって反応が進行していると考えられる。



イオン液体を溶媒として用いると、溶媒-基質間に強い静電相互作用が働くために、通常の分子性有機溶媒と異なる溶媒効果が期待される。そこでクロメン誘導体の閉環反応において、高压で動的溶媒効果が観測されるイオン液体の探索を行い、[C4min][Sac]と[C4min][CS]で観測されることが分かった。これらのイオン液体中で 1 と 4 の反応速度定数の圧力依存性を比較したところ、いずれのイオン液体中でも、極性置換基を有する 4 のほうが低い圧力で反応抑制が見られた。これは溶媒-基質相互作用が強いために、溶媒再配列が起こりにくくなっていると考えられることができるが、嵩高さの効果とも考えられ、現時点では断言できない。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Y. Shigemitsu, Y. Ohga, Computational Analysis of Solute-Solvent Coupling Magnitude in the Z/E Isomerization Reaction of Nitroazobenzene and Benzylideneanilines, *J.Sol.Chem.*, 査読有, Vol. 47 No.1, 2018, 127-139. DOI: <https://doi.org/10/1007/s10953-018-0711-6>.
 - ② M. Hagimori, Y. Shigemitsu, R. Murakami, K. Yokota, Y. Nishimura, N. Mizuyama, B.-C. Wang, C.-K. Tai, S.-L. Wang, T.-L. Shih, K.-D. Wu, Z.-S. Huang, S.-C. Tseng, J.-W. Lu, H.-H. Wei, J. Nagaoka, T. Mukai, S. Kawashima, K. Kawashima, Y. Tominaga, 2-Pyridone-based Fluorophores Containing 4-Dialkylamino-phenyl Group: Synthesis and Fluorescence Properties in Solutions and in Solid State, *Dyes and Pigments*, 査読有, Vol.124,2016,196-202.DOI:10.1016/j.dyepig.2015.09.17
 - ③ S. Kitaoka, K. Nobuoka, J. Miura, Y. Ohga, Y. Ishikawa, First Observation for Dynamics Solvent Effect in Ionic Liquids, *Chemistry Letters*, 査読有, Vol.45 No.4, 2016, 385-387. DOI: <https://dx.doi.org/10.1246/cl.151169>
- [学会発表] (計 18 件)
- ① 重光保博, 大賀恭, 液相反応ダイナミクスにおける反応-溶媒和カップリング解析, 日本化学会第 98 回春季大会、2018. 3. 21, (日本大学理工学部船橋キャンパス, 船橋市)
 - ② 重光保博, 大賀恭, 非平衡溶媒和系に対する反応-溶媒和座標カップリング解析、第 40 回溶液化学シンポジウム、2017.10.18, (イーグレ姫路, 姫路市)
 - ③ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, MD Simulation Analysis on Asynchronous Solute-Solvent Coupling Magnitude in Ring Closing Reaction of Chromene, 11th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, 2017.8.28 (Gasteig, Munich, Germany)
 - ④ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Metadynamics Free Energy Surface Exploration of Thermal Cyclization reaction of 3,3-Dimethyl-3H-naphtha[2,1-b]pyran, 53th Symposium on Theoretical Chemistry, 2017.8.25 (University of Basel, Basel, Switzerland)
 - ⑤ 重光保博, 大賀恭, クロメン誘導体の反応座標自由エネルギーと動的溶媒効果: 分子シミュレーション解析、第 54 回化学関連支部合同九州大会、2017.7.3 (北九州国際会議場, 北九州市)
 - ⑥ 伊藤夏輝, 古市健二, 野々村千里, 香山晴彦, 重光保博, アンブレラサンプリング法による透析膜用素材のシミュレーション解析、日本膜学会第 39 回年会、2017.5.26 (早稲田大学, 東京都)
 - ⑦ 重光保博, 大賀恭, 加速サンプリング法と分子動力学法による反応-溶媒和二次元自由エネルギー解析、日本化学会第 97 回春季大会、2017.3.16, (慶応義塾大学日吉キャンパス, 横浜市)
 - ⑧ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Slow dynamic solvation effects on thermal cyclization reaction of naphthopyrane : metadynamics simulation analysis, 5th International Symposium on Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions, 2017.1.21 (University of Tokyo, Tokyo)
 - ⑨ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Free Energy Investigation along Thermally Backward Cyclization Path of Hexadinenone to

- Naphthopyran, Stereodynamics Conference 2016, 2016.11.8, (Taiwan National University, Taipei, Taiwan)
- ⑩ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Metadynamics Calculations on Nonequilibrium Coupling of Chemical Reaction and Solvation Fluctuation: Z/E Isomerization as a Case Study, Japan-France-Spain Joint-Symposium on Theoretical and Computational Science of Complex Systems, 2016.10.26 (Fukui Chemistry Institute, Kyoto)
- ⑪ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Enhanced Sampling Analysis for the Free Energy Surface using Reax Force Field : Weak Solute and Solvent Coupling Cases, 23rd IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, 2016.7.7 (University of New South Wales, Sydney, Australia)
- ⑫ 重光保博, 大賀恭, レプリカ交換メタダイナミクス法によるアゾベンゼン類の自由エネルギー評価、第53回化学関連支部合同九州大会、2016.7.2 (北九州国際会議場, 北九州市)
- ⑬ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Free energy landscape and Cis-Trans isomerization reaction rate of azobenzenes : weak solute-solvent coupling cases, 日本化学会第96回春季大会、2016.3.24, (立命館大学、京田辺市)
- ⑭ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Molecular Dynamics Study of Dynamic Solvent Effect using Umbrella Sampling and Metadynamics, 7th Asia-Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry, 2016.1.25, (Ambassador Hotel Kaoshuing, Kaoshuing, Taiwan)
- ⑮ Y. Shigemitsu, T.Mutai, H.Houjou, K. Araki, Aggregation Effects on the Electronic and Fluorescent Spectra of 2-(2'-Hydroxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine Derivatives: Computational Investigations, 7th East Asia Symposium on Functional Dyes and Advanced Materials (EAS-7), 2015.9.2, (Osaka Prefectural University, Sakai, Osaka)
- ⑯ Y. Shigemitsu and Y. Ohga, Molecular Dynamics Study on Water Fluctuation roles in Z/E Isomerization : Weak Solute-Solvent Coupling Cases, International Symposium on Fluctuation and Structure out of Equilibrium 2015, 2015.8.20 (Shiran-Kaikan, Kyoto)
- ⑰ Y. Shigemitsu, M. Hagimori, Y. Tominaga, Computational Studies on Photochemical Properties of Pyrrolo[3,4-b]quinolizines : DFT and QM/MM-MD Simulations, 27th International Conference on Photochemistry, 2015.6.30, (Jeju International Congress Center, Jeju, Korea)
- ⑱ 重光保博、吉川功、北條博彦、シッフ塩基化合物の固体相変化に伴う UV 吸収スペクトル変化: 計算化学解析、第52回化学関連支部合同九州大会、2015.6.27 (北九州国際会議場、北九州市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

重光 保博 (SHIGEMITSU, Yasuhiro)
長崎大学・工学研究科・准教授
研究者番号 : 50432969

(2) 研究分担者

大賀 恭 (OHGA, Yasushi)
大分大学・理工学部・教授
研究者番号 : 60252508