

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05789

研究課題名(和文) 液相有機反応における溶媒ダイナミクスの実験および計算化学的解明

研究課題名(英文) Experimental and computational studies of solvent dynamics in organic liquid-phase reactions

研究代表者

大賀 恭 (Ohga, Yasushi)

大分大学・理工学部・教授

研究者番号：60252508

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)：溶液反応における基質分子の構造変化と溶媒分子の動的相互作用を、様々な極性置換基を有する一連のクロメン誘導体を用いて、実験的な動的溶媒効果の観測と計算化学的な考察により明らかにした。特に水素結合が可能な溶質と溶媒の組み合わせでは、強い静電相互作用のためが顕著な動的溶媒効果を示すことを明らかにした。計算化学的考察では、分子動力学法を用いて、非IRC経路における有効溶媒和殻と基質間の余剰反発効果を示すパラメータの評価に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の有機反応機構論では、反応物がどのように構造変化して生成物に至るかを明らかにすることに主眼が置かれてきた。反応に対する溶媒効果は、溶媒の静的な作用として理解され、反応の途中経路において溶媒が反応にどのように関与しているかについては明らかになっていない。本研究では反応物構造変化と溶媒和構造変化の2つの座標に分けて解析することにより、反応に対する溶媒の動的な役割を実験および計算科学の両面から評価することができることを示し、動的作用に影響を与える因子について検討した。

研究成果の概要(英文)：The dynamic solvent effect of cyclization reaction of chromene derivatives having several polar substituents was studied by experimental and computational methods. Larger dynamic solvent effect in protic solvent might be indicated the hydrogen bonding interaction would be a large microscopic friction. In computationally studies, the non-equilibrium solvation effect was analyzed by molecular dynamics simulation. The solute-solvent coupling parameter was successfully estimated by the ratio of the solvent fluctuation Gibbs energy over the corresponding isomerization activation Gibbs energy.

研究分野：物理有機化学

キーワード：動的溶媒効果 溶媒和 水素結合 シミュレーション

誘導体1は、対応する置換基を有する benzophenone に対するアセチリドの付加反応の後、ナフトールとのカップリング反応により合成した。

(2) 計算

計算化学アプローチでは、古典力場計算から出発して徐々に量子的な諸効果を取り入れ、有効溶媒和外殻の変位様相を計算する。溶質-溶媒相互作用の強い系であるスピロナフトオキサジンを対象にして、先ず、IRC 経路における溶媒和状態を検証するために、まず遷移状態構造と厳密な IRC 計算経路の決定を行った。次いで、遷移状態構造と IRC 経路に対する溶媒和状態を、マクロナ連続媒体近似法 (PCM 法) で解析を行い、溶媒和状態に対する圧力効果の検討を行った。次いで、分子動力学法を用いて、非 IRC 経路における有効溶媒和殻と基質間の余剰反発効果を示すパラメータの評価を行い、分子動力学法を用いて溶質-溶媒相互作用の連動の規模を評価した。

4. 研究成果

(1) 極性置換基と極性溶媒の相互作用の検知

メトキシ基 ($X = \text{OCH}_3$) とジメチルアミノ基 ($X = \text{N}(\text{CH}_3)_2$)、および比較対象として無置換 ($X = \text{H}$) の反応速度定数の溶媒粘度依存性のグラフを示す。溶媒は、MPD と GTA である

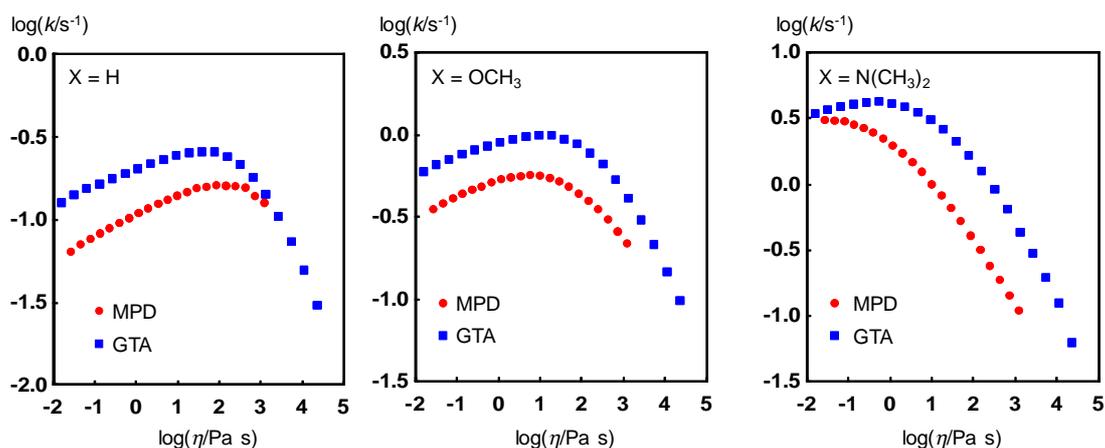


図2. 2($X = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2$)の開環反応速度定数の粘度依存性

反応抑制が始まる粘度を比較した。無置換体では MPD 中では \log が約 2.5, GTA 中では約 1.5 とやや GTA 中の方が低い粘度で反応抑制が始まっている。動的溶媒効果は、反応基質の反応速度と溶媒再配列速度の相対関係で決まる。すなわち、反応速度に対して溶媒再配列速度が十分に速ければ、動的溶媒効果は観測されない。しかし、溶媒再配列速度が遅くなって反応の進行に溶媒の動きの影響を受ける、すなわち溶媒再配列が起こらないと反応が進行できないようになると、動的溶媒効果が観測される。粘度は溶媒再配列速度を反映するパラメータと見なすと、溶媒粘度が高いほど動的溶媒効果が現れることになる。また、速い反応ほど、溶媒再配列速度の影響を大きく受ける(すなわち低い粘度で動的溶媒効果が観測される)と考えられる。従って、無置換体の動的溶媒効果が現れる粘度の違いは合理的であると考えられる。一方、メトキシ体とジメチルアミノ体では、MPD 中の方がより低い粘度で反応抑制が始まっている。反応速度の遅い MPD 中の方が、より低い粘度で反応抑制が始まっていることは、溶媒粘度以外に動的溶媒効果の発現に影響を与える要因があることを示唆している。

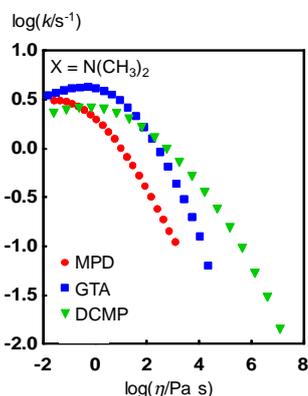


図3. 2($X = \text{N}(\text{CH}_3)_2$)の開環反応速度定数の粘度依存性

特にジメチルアミノ体は加圧初期 (0.1 ~ 30 MPa) 付近からすでに反応抑制が始まっているように見える。無極性溶媒である 2,4-dicyclohexyl-2-methylpentane(DCMP)中での測定結果を重ねて

比較すると(図3), GTA 中と DCMP 中では, 抑制が始まる粘度は, GTA 中がやや低く, 特に異常性は見られない。MPD 中での異常に強い反応抑制は, 溶媒極性も関係しているかもしれないが, 水素結合による強い相互作用が主な原因であると考えられる。溶媒同士の水素結合の影響は, 溶媒粘度に反映されているため, 粘度から予測されるよりも, より強く粘度効果を受けているように見える本例の場合は, 溶媒(MPD)の水酸基とジメチルアミノ基が水素結合によって強く相互作用して溶媒再配列がより妨げられたためと考えられる。以上から, 溶媒粘度以外に, 溶質-溶媒相互作用も溶媒再配列を支配している因子であることを実験的に示すことができた。

(2) ニトロ基とシアノ基に対する極性溶媒の効果

ニトロ基とシアノ基に対する極性溶媒の静電相互作用を評価するために, ニトロ体($X = \text{NO}_2$)とシアノ体($X = \text{CN}$)について, MPD 中と GTA 中での動的溶媒効果の現れ方を比較した。

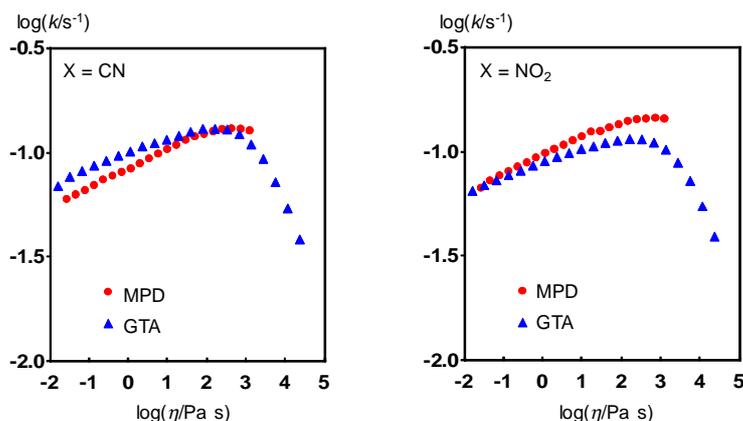


図4. 2($X = \text{CN}, \text{NO}_2$)の開環反応速度定数の粘度依存性

ジメチルアミノ基やメトキシ基で見られたようなMPD中においてより低粘度で反応抑制が現れる現象は, シアノ体とニトロ体では見られなかった。従って, ニトロ基とシアノ基に対する極性溶媒の静電相互作用, 特に水素結合相互作用は, 動的溶媒効果の発現には重要ではないと結論できる。

(3) 電子求引性置換基の反応速度の異常性

置換基を変えて測定すると, 置換基の電子効果によって反応速度定数は変化する。図1の開環体2の極限構造式の反応中心の炭素原子には正電荷が局在するので, Xに電子供与性置換基を導入すると反応は速くなる。図5に示すHammettプロットが, エタノール中と酢酸メチル中のいずれの溶媒中においても σ^+ に対して良好な直線関係を示すことはこのことを支持している。

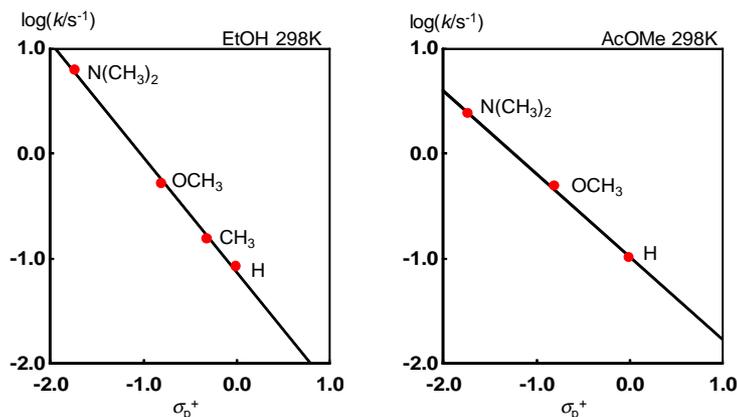


図5. 電子供与性置換基のHammettプロット

しかし, 電子求引性置換基であるニトロ基およびシアノ基を有するクロメン誘導体の反応速度は, 電子供与性置換基であるメトキシ基, ジメチルアミノ基, メチル基を有する基質の反応速度から, Hammett 則に基づいて予測したものよりも2~4倍加速されていることが分かった(図6)。さらにクロロ基を有する基質についても同様に予測よりも加速されていることが分かった。

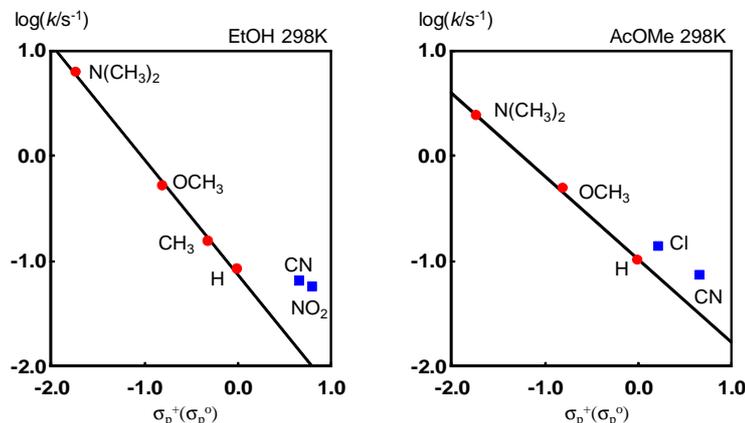


図6．電子求引性置換基を含む Hammett プロット

この原因を検討するために分子科学計算 (B3LYP/6-31G**) により, **2** と閉環反応の遷移状態のエネルギー差を縦軸に Hammett プロットを作ったところ, 図7左に示すように実験結果(図6)と同様の傾向を示した。

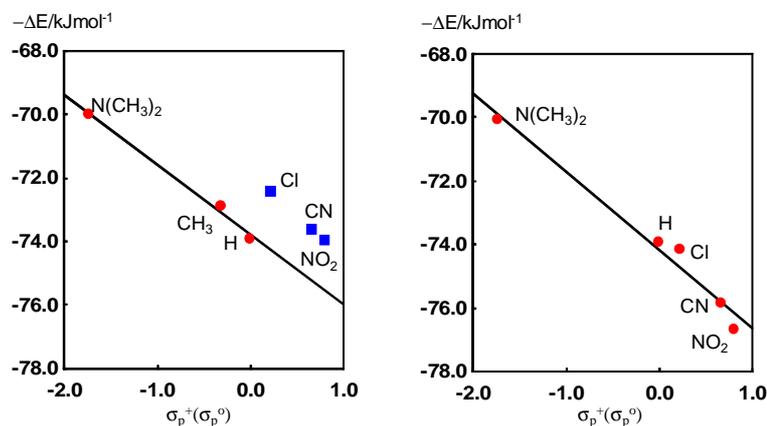


図7．分子科学計算に基づく Hammett プロット (左は2置換体, 右は1置換体)

これは, 電子求引性置換基を有する基質に特異の電子効果である geminal group 相互作用によるものと考えている。置換基をフェニル基の1つのみにすると, 分子科学計算に基づく Hammett プロットは直線関係を与えた(図7右)。従って, 電子求引性置換基が2つある場合に特有の現象で, いわゆる geminal group 相互作用による可能性が高い。これを実験的に証明するためには, 置換基が1つの反応速度を調べればよい。現在, 一連の1置換体基質を合成して反応速度測定を行い, 反応挙動の詳細を検討中である。

(4) 計算科学的アプローチ

IRC 経路における溶媒和状態を検証するために, 4-nitroazobenzene と3種の benzylideneaniline 類に対して, 遷移状態構造と厳密な IRC 計算経路の決定を行い, 次いで, 遷移状態構造と IRC 経路に対する溶媒和状態を, マクロな連続媒体近似法 (PCM 法) で解析を行い, 溶媒和状態に対する圧力効果の検討を行った。実験結果を再現することができた。

次いで遷移状態経路を通らない非 IRC 経路に帯する溶媒和状態の解明を行った。スピロナフトオキサジンを対象にして実験的には, 高粘度環境下で発現する非 IRC 経路を計算化学的に再現し, 分子動力学法を用いて, 反応経路上における有効溶媒和殻と反応基質分子の間の余剰反発効果を示すパラメータの評価を行い, 実験結果を再現することができた。

< 引用文献 >

Yoshitaka Goto, Keijiro Sugita, Toru Takahashi, Yasushi Ohga, and Tsutomu Asano, An Experimental Attempt to Identify a Moving Molecular Moiety in a Solvent Matrix, *Chem. Lett.*, Vol. 32, **2003**, 618-619.

Keijiro Sugita, Yoshitaka Goto, Mikiko Ono, Kazumi Yamashita, Kayoko Hayase, Toru Takahashi, Yasushi Ohga, and Tsutomu Asano, A New Application of High-Viscosity Kinetics. An Attempt to Identify a Site of Solvent Reorganizations around a Reactant, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 77, **2004**, 1803-1806.

Yasuhiro Shigemitsu, Yasushi Ohga, Accelerated Molecular Dynamics Study of Z/E Isomerization of Azobenzene: Kramers' Theory Validation, *J. Solution Chem.*, Vol 43, **2014**, 1746-1754.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yasuhiro Shigemitsu, Yasushi Ohga	4. 巻 -
2. 論文標題 Numerical Analysis of Solute-Solvent Coupling Magnitude in the Thermally Backward Ring Closing Reaction of Spirooxazines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Solution Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10953-020-00986-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigemitsu Yasuhiro, Ohga Yasushi	4. 巻 47
2. 論文標題 Computational Analysis of Solute - Solvent Coupling Magnitude in the Z/E Isomerization Reaction of Nitroazobenzene and Benzylideneanilines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Solution Chemistry	6. 最初と最後の頁 127 ~ 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10953-018-0711-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 重光保博, 大賀 恭
2. 発表標題 反応速度活性化過程の多次元化に関する理論研究
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Shigemitsu, Yasushi Ohga
2. 発表標題 SIMULATION-BASED EVALUATION OF NON-EQUILIBRIUM SOLVATION FREE ENERGY IN ORGANIC SOLUTION REACTION
3. 学会等名 17th European Symposium on Organic Reactivity (ESOR 2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯瑠美, 平尾翔太郎, 高橋徹, 原田拓典, 西脇永敏, 大賀恭
2. 発表標題 トリアジニル基による活性化を利用した非対称ケトンのワンポット合成
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安部雄太, 高橋徹, 鈴木絢子, 信岡かおる, 大賀恭, 石川雄一
2. 発表標題 合成二分子膜の流動性に与える高圧効果
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯瑠美, 平尾翔太郎, 高橋徹, 原田拓典, 西脇永敏, 大賀恭
2. 発表標題 トリアジニル基による活性化を利用した非対称ケトンのワンポット合成
3. 学会等名 第31回若手研究者のためのセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾 翔太郎・佐伯 瑠美・高橋 徹・原田 拓典・西脇 永敏・大賀 恭
2. 発表標題 新規なカルボニルジカチオン等価体-N-トリアジニルウレア誘導体-の開発：非対称ケトンのワンポット合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安部雄太, 鈴木絢子, 信岡かおる, 大賀恭, 石川雄一
2. 発表標題 合成二分子膜に与える加圧効果
3. 学会等名 化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Shigemitsu, Yasushi Ohga
2. 発表標題 Numerical analysis of solute-solvent coupling magnitude in the thermally backward ring closing reaction of spirooxazines
3. 学会等名 Joint Conference of EMLG/JMLG (European/Japanese Molecular Liquids Group) Meeting and 41st Symposium of Solution Chemistry of Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平尾 翔太郎・柳井 唯菜・富高 美晴・高橋 徹・原田 拓典・西脇 永敏・大賀 恭
2. 発表標題 トリアジニル基の特性を利用したカルボン酸誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田 拓典・成田 貴人・早川 広志・渡辺 正行・平尾 翔太郎・大賀 恭・高橋 徹
2. 発表標題 二重偏光変調の固体キラリティ計測への適応の可能性
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島駿斗, 大賀 恭
2. 発表標題 クロメン誘導体の閉環反応過程に対する置換基効果
3. 学会等名 2017年有機反応機構研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重光保博, 大賀 恭
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第54回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大賀 弘貴, 鈴木 絢子, 信岡 かおる, 大武 利沙, 大賀 恭, 石川 雄一
2. 発表標題 不斉誘導を意識した非対称型クロメン誘導体の光応答に与えるキラル/アキラル溶媒効果
3. 学会等名 第27回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重光保博, 大賀 恭
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	重光 保博 (Shigemitsu Yasuhiro) (50432969)	長崎大学・工学研究科・教授 (17301)	