

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K05787

研究課題名(和文) 溶媒種による反応性や選択性の変化を予測できる新規溶媒効果計算プログラムの開発

研究課題名(英文) Development of a new solvent effect estimation program capable of predicting reactivity and selectivity

研究代表者

金野 大助 (Kaneno, Daisuke)

高知大学・教育研究部自然科学系理工学部門・教授

研究者番号：00361593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：溶媒の極性効果と立体効果をパラメータ化した新しい溶媒効果計算プログラムを作成し、その有効性の検証を行った。溶媒種の違いが反応選択性に大きく影響する例として、ピロール類の位置選択的トリシアノビニル化反応および位に不斉中心を有するケトンのジアステレオ選択的ヒドリド還元を取り上げ、実験および分子軌道計算の両面から解析を行なったところ、いずれの反応でも溶媒種の違いによって選択性の反転や反応速度の顕著な変化が観測された。これらの反応について本研究で作成した溶媒効果計算プログラムを適応した結果、基質や試薬と相互作用した溶媒分子の立体効果が反応性や選択性に影響を与えている可能性が高いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題で作成した溶媒効果計算プログラムでは、溶媒分子の立体効果の重要性に着目し、極性効果と立体効果の2つのパラメータで高精度かつ高速に溶媒効果計算を行うことができる。特に溶媒の立体効果については、溶媒和のし易さ、溶媒の方向、溶媒和による反応阻害、の3つのパラメータという、これまでにない視点からの計算を行っている。有機化学反応の反応条件に用いる溶媒の最適化は多くの場合、経験に基づいたランダムスクリーニングによって行なわれているが、本プログラムを用いることにより、各種反応に適切な溶媒選択を理論的に行なうことが可能となり、反応予測や新規反応開発を行なう際の有力なツールになり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A new solvent effect calculation program was developed to parameterize the polarity and steric effects of solvents, and its validity was verified. The regioselective tricyanovinylolation of pyrroles and the diastereoselective hydride reduction of ketones having a chiral center at the  $\alpha$ -position were taken up as examples of reactions in which the difference in solvent species significantly affects the reaction selectivity, and were analyzed both experimentally and by molecular orbital calculations. In both reactions, a significant change in selectivity reversal and reaction rate was observed depending on the solvent species. The solvent effect calculation program developed in this study was applied to these reactions, and it was found that the steric effects of solvent molecules interacting with substrates and reagents are likely to affect the reactivity and selectivity of the reactions.

研究分野：有機化学

キーワード：立体選択性 分子軌道計算

### 1. 研究開始当初の背景

有機化学反応における溶媒効果は、一般的に溶媒の極性が主要因と考えられており、反応に用いる溶媒は極性を軸にして選択されることが多い。一方で、有機化学反応の反応機構については近年、量子化学計算によって理論的に解明することが一般的になってきており、溶媒効果が反応速度に与える影響や、立体選択性に与える影響などについても、量子化学計算を用いた理論解析が行なわれている<sup>1</sup>。Gaussian や Gamess などの量子化学計算ソフトウェアには、PCM 法や COSMO 法などによる溶媒効果計算プログラムが内蔵されており、溶媒中での遷移状態のエネルギー計算などに用いられている。これらのプログラムでは、溶媒の極性効果の値として誘電率を用いており、『溶媒』 = 『誘電率に満たされた空間』と置き換えて計算を簡略化している。しかしこれらの方法は、溶媒分子が持つもう一つの因子である立体効果が十分に考慮されていないため、金属試薬を用いた立体選択的反応などでは、必ずしも実験結果に対応する結果を与えない場合も多い<sup>2</sup>。溶媒分子の立体を考慮した計算方法としては、分子動力学シミュレーションや統計力学シミュレーションなどがあるが、これらの方法は主に水溶液中における生体内巨大分子の構造計算を目的として開発されてきたという経緯から、利用できる溶媒種が限られている点や、量子化学計算と比べてエネルギー精度が低い点など、有機反応機構の理論解析に用いるには十分とは言えない。

### 2. 研究の目的

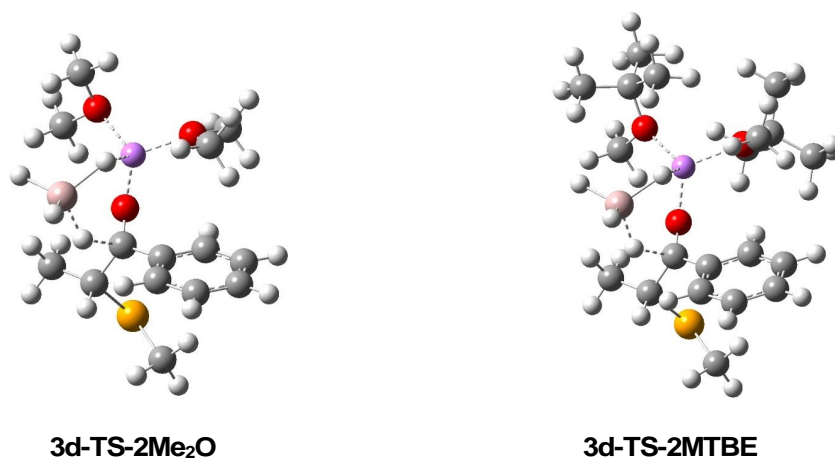
本研究では、溶媒の立体効果をパラメータ化することで、溶媒の極性効果だけでなく、溶媒の立体効果についても考慮した溶媒効果理論を構築し、さらにこの理論に基づいた、新しい溶媒効果計算プログラムを作成することを目的とした。加えて、溶媒種によって反応性や選択性が変化するような実験を様々に行った上で、この実験結果に対して構築した理論を適用することで、新しい溶媒効果理論の有用性を検証することも目的とした。

### 3. 研究の方法

分子の立体効果計算については友田らが、反応基質の試薬接近可能空間を高速かつ高精度に算出する『EFOE プログラム』を開発しており<sup>3</sup>、申請者はこれまでにこのプログラムを用いて、カルベン挿入反応やカルボニル還元反応の面選択性発現機構を解明している<sup>4</sup>。『EFOE プログラム』は、基質の反応点周辺の『試薬接近可能空間』の大きさを計算することで、試薬の接近しやすさ(反応性)を定量的に評価するプログラムであるが、この原理を溶媒分子に応用すれば、試薬に対する溶媒の接近しやすさ(= 溶媒和のしやすさ)をパラメータ化することが可能になると考えられる。また有機反応における溶媒効果には他に、溶媒和した溶媒分子がどちらを向いているか(分子方向)や、溶媒和した溶媒分子による立体効果(立体反発)も考えられるため、これらも併せて定量評価する溶媒効果理論を構築し、それらをパラメータ化した溶媒効果計算プログラムを作成することとした。また並行して、溶媒種によって反応性や選択性(面選択性、位置選択性など)が変化するような実験を様々に行った上で、この実験結果に対して構築した理論を適用することで、新しい溶媒効果理論の有用性を検証することとした。

### 4. 研究成果

溶媒種によって選択性が変化する有機反応として最初に、 $\alpha$  位に様々なヘテロ置換基を有するプロピオフェノンの  $\text{LiAlH}_4$  還元を取り上げ、本反応で一般的に用いられる THF,  $\text{Et}_2\text{O}$  などの有機溶媒に加えて、立体的にかさ高いエーテルである methyl *tert*-butyl ether (MTBE) や cyclopentyl methyl ether (CPME) などの溶媒を用いることで、溶媒の立体効果が選択性に及ぼす影響を実験的に検証した。一方で、分子軌道計算を用いて、本反応における基底状態や遷移状態の構造最適化およびエネルギー計算を行った。いずれの対象化合物においても多数の配座異性体が存在するため、すべての配座異性体について網羅的に構造最適化計算を行った。得られた構造について、CPCM 法による溶媒効果計算を行うことで各構造異性体の存在比を検討し反応機構解析に用いた。MTBE または CPME を溶媒として用いた場合の実験結果は、 $\text{Et}_2\text{O}$  溶媒中での選択性と大きく変化せず、溶媒分子のサイズによる変化は観測されなかった。またこれまでの研究結果により、この系ではヒドリド試薬由来の金属に溶媒分子が 2 分子配位した状態で反応が進行していると考えられたため、今回の計算においても同様に、溶媒分子を 2 分子配位させた状態で各反応の遷移状態を求めた。ジエチルエーテルのモデル化合物としてジメチルエーテルを代用し、分子軌道計算を用いて立体選択性シミュレーションを行ったところ、溶媒分子がキレート形成を阻害した構造が最も安定な配座であったが、各遷移状態エネルギーから算出された理論的な立体選択性はジエチルエーテルを用いた際の実験結果とはあまり良い一致は見られなかった一方で、テトラヒドロフランの実験結果と非常に良い一致が見られた。この結果より、溶媒分子による立体効果は、単純な分子サイズではなく、溶媒分子の形状が重要であることが示唆された。また、溶媒種をジメチルエーテル (THF のモデル分子として代用) から MTBE や CPME に置き換えても、*t*-butyl 基や cyclopentyl 基などの大きな置換基をうまく配置することで、遷移状態構造には大きな変化が起こらないため、選択性が変化しない可能性が示唆された (Figure 1)。



**Figure 1.** Most stable transition state structures of  $\text{LiAlH}_4$  reduction of 2-selenomethylpropiophenone with dimethyl ether coordination (**3d-TS-2Me<sub>2</sub>O**) and with methyl *tert*-butyl ether (**3d-TS-2MTBE**) optimized at M06/6-31+G(d,p) level.

次に溶媒種の違いが反応選択性に大きく影響する顕著な例として、ピロール類の位置選択的トリシアノビニル化反応を取り上げ、同様に実験および分子軌道計算の両面から解析を行なった。実験の結果、本反応は N 上の置換基及び溶媒種の組み合わせによって選択性や反応性が大きく変化し、置換基がアルキル基の場合には、溶媒種を変えるだけで位置選択性が反転することや、置換基が芳香族の場合では溶媒の種類によって反応速度が極端に低下することが明らかとなった。また理論計算によって本反応の反応機構の解析を試みた結果、本反応は単純な芳香族求電子置換反応とは異なり、比較的安定なテトラシアノエチル中間体を経由する多段階反応であることや、ピロール環からエチル末端への水素転位段階、およびシアノ化水素の脱離段階において、反応系中に微量に混在している水が触媒の役割を果たしていること、反応初期段階に起きる C-C 結合形成段階の反応性に、溶媒効果が強く影響していることなどが示唆された。また反応置換基が芳香族の場合では、初期段階に TCNE が芳香族置換基と相互作用することにより、C-C 結合形成を阻害している可能性も示唆された。

上記の有機化学実験と並行して、有機化学反応で頻繁に用いられる有機溶媒のうち、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシドなどの比較的構造が単純な溶媒について、それら溶媒分子の立体効果についてパラメータ化による定量評価を行った。パラメータ化の際には、立体効果を (a) 接近可能空間、(b) 分子方向、(c) 立体反発体積、の 3 つの因子によって評価することとした。(a) 接近可能空間については、溶媒の配位原子を中心とした半径 5 a.u. の球のうち溶媒分子自体が占めている部分以外の空間をブロック状に分割し、各ブロックについて、溶媒分子を構成している原子のうち最も近い原子にそれぞれ帰属していくことで、接近可能空間として数値化した。(b) 分子方向については、構造最適化計算で得られた溶媒の HOMO を解析し、配位原子の中心から最大に広がっている方向を配位原子のローンペアの方向と考え、溶媒和の分子方向として定義した。(c) の立体反発体積については、各原子の Van der Waals 半径を用いて溶媒分子の体積を算出し、そのうち配位原子に帰属される部分を取り除いたものを立体反発体積として定義した。各パラメータを算出するプログラムは Gaussian プログラムとの親和性を考慮して fortran によって作成した。定量評価に用いる有機溶媒分子には、Gaussian16 を使用して MP2/6-31+G(d,p) レベルで最適化した構造を用いた。作成したプログラムをプロピオフェノンの  $\text{LiAlH}_4$  還元反応に用いたエーテル溶媒分子について適用し、溶媒効果因子の定量評価を試みた。その結果、上記のヒドリド還元を用いた各種エーテル溶媒は、単純な分子量が大きくなっても、立体選択性に影響を及ぼす「立体効果因子」はあまり変化していないことが示された。また、溶媒分子評価プログラムによって算出された「軌道相互作用」因子の値は、実験によって得られた選択性と良い相関を示し、このプログラムの有効性を裏付ける結果となった。

#### < 引用文献 >

- 1) (a) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14012, (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14039
- 2) (a) *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, 28, 47, (b) *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4223 *J. Phys. Chem. A.* **2009**, 113, 2578
- 3) *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1243
- 4) (a) *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 1340, (b) *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 329

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inoue Kazuki, Kawakami Ryosuke, Murakami Masamoto, Nakayama Taku, Yamamoto Shinkuro, Inoue Keiji, Tsuda Teruko, Sayama Koji, Imamura Takeshi, Kaneno Daisuke, Hadano Shingo, Watanabe Shigeru, Niko Yosuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Synthesis and photophysical properties of a new push/pull pyrene dye with green-to-far-red emission and its application to human cellular and skin tissue imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 1641 ~ 1649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1TB02728J	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 Ichikawa Yoshiyasu, Kaneno Daisuke, Saeki Nobuyoshi, Minami Takahiro, Masuda Toshiya, Yoshida Kumi, Kondo Tadao, Ochi Rika	4. 巻 -
2. 論文標題 Protecting group-free method for synthesis of N-glycosyl carbamates and an assessment of the anomeric effect of nitrogen in the carbamate group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carbohydrate Research	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) 10.1016/j.carres.2021.108280	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 Fukami Kimio, Takagi Fumika, Sonoda Kohei, Okamoto Hiroshi, Kaneno Daisuke, Horikawa Takao, Takita Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of the Monomeric Components of Poly-hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate on the Growth of <i>Vibrio penaeicida</i> In Vitro and on the Survival of Infected Kuruma Shrimp ( <i>Marsupenaeus japonicus</i> )	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 567 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani11020567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Seki Hitomi, Onishi Shozo, Asamura Naoya, Suzuki Yasutaka, Kawamata Jun, Kaneno Daisuke, Hadano Shingo, Watanabe Shigeru, Niko Yosuke	4. 巻 6
2. 論文標題 Bright and two-photon active red fluorescent dyes that selectively move back and forth between the mitochondria and nucleus upon changing the mitochondrial membrane potential	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 7396 ~ 7401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8TB02415D	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26件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 昌本麗, 吉永有佑, 金野大助
2. 発表標題 チオ尿素誘導体を用いた環境調和型スルフィド合成反応
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石建舞美, 西郷ひかり, 田部井優, 前田江遼, 金野大助, 繁原みのり
2. 発表標題 ケトンのジアステレオ選択的ヒドリド還元における溶媒効果の影響 "
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石建舞美, 西郷ひかり, 田部井優, 前田江遼, 繁原みのり, 山崎智咲子, 金野大助
2. 発表標題 ケトンのジアステレオ選択的ヒドリド還元における隣接置換基と溶媒効果の影響
3. 学会等名 第31回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Ishitate, H. Saigo, M. Tabei, M. Shigehara, C. Yamasaki, K. Maeda, D. Kaneno
2. 発表標題 Solvent Effect on the Diastereoselection in Hydride Reduction of $\alpha$ -Substituted Ketones
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉永有佑, 金野大助
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた新規環形成反応の開発
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助
2. 発表標題 N-置換ピロールのトリシアノビニル化における位置選択性
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石建舞美, 西郷ひかり, 田部井優, 前田江遼, 金野大助
2. 発表標題 -置換プロピオフェノンのジアステレオ選択的ヒドリド還元における溶媒効果
3. 学会等名 2020年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石建舞美, 西郷ひかり, 田部井優, 前田江遼, 金野大助
2. 発表標題 -置換ケトンのジアステレオ選択的ヒドリド還元における溶媒効果
3. 学会等名 第47回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石建舞美, 西郷ひかり, 田部井優, 前田江遼, 繁原みのり, 山崎智咲子, 金野大助
2. 発表標題 -置換ケトンのヒドリド還元における溶媒効果と立体選択性
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 D. Kaneno, S. Tomoda
2. 発表標題 Diastereoselectivity on Hydride Reduction of 1,3-diheteran-5-ones
3. 学会等名 14th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉永有佑, 金野大助
2. 発表標題 環境調和型環状スルフィド合成法の開発
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉永有佑, 金野大助
2. 発表標題 チオ尿素を用いた環境調和型環状スルフィド合成反応
3. 学会等名 第46回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助
2. 発表標題 ピロールの位置選択的トリシアノビニル化反応
3. 学会等名 第46回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 D. Kaneno, S. Takahashi, S. Arisawa, R. Tani, M. Tsuda
2. 発表標題 Regioselectivity and Reaction Mechanism on Tricyanovinylolation of Pyrrole Derivatives
3. 学会等名 24th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Maeda, M. Shigehara, H. Saigo, M. Tabei, C. Yamasaki, M. Tsuda, D. Kaneno
2. 発表標題 Diastereoselective Hydride Reduction of $\alpha$ -Heteroatom-Substituted Propiophenone
3. 学会等名 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田江遼, 西郷ひかり, 田部井優, 繁原みのり, 山崎智咲子, 金野大助, 津田正史
2. 発表標題 $\alpha$ -置換ケトンのジアステレオ選択的ヒドリド還元における溶媒効果
3. 学会等名 第29回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 金野大助, 西郷ひかり, 田部井優, 繁原みのり, 前田江遼, 山崎智咲子
2. 発表標題 -置換ケトンのヒドリド還元におけるジアステレオ選択性発現機構
3. 学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉永有佑, 金野大助
2. 発表標題 チオ尿素を用いた環状スルフィド合成の検討と反応機構解析
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助
2. 発表標題 N-置換ピロールのトリシアノビニル化における反応機構
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金野大助, 有澤佐織, 高橋大空, 谷涼太
2. 発表標題 ピロールのトリシアノビニル化反応における配向性と反応機構
3. 学会等名 第28回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村祐太, 金野大助
2. 発表標題 チオ尿素を用いた環状スルフィドの合成と反応機構解析
3. 学会等名 2017年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田江遼, 繁原みのり, 西郷ひかり, 田部井優, 山崎智咲子, 金野大助
2. 発表標題 -ヘテロ置換プロピオフェノンのジアステレオ選択的ヒドリド還元反応
3. 学会等名 第44回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田江遼, 繁原みのり, 西郷ひかり, 田部井優, 山崎智咲子, 金野大助
2. 発表標題 ケトンのヒドリド還元におけるジアステレオ選択性についての理論研究
3. 学会等名 スーパーコンピュータワークショップ2017
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助, 津田正史
2. 発表標題 ピロールのトリシアノビニル化における位置選択性と反応機構解析
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田江遼, 西郷ひかり, 田部井優, 繁原みのり, 山崎智咲子, 金野大助, 津田正史
2. 発表標題 -置換プロピオフェノンのジアステレオ選択的ヒドリド還元における溶媒効果
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関仁望, 浅村直哉, 大西省三, 鈴木康孝, 川俣純, 金野大助, 波多野慎悟, 渡辺茂, 仁子陽輔
2. 発表標題 ピレンを基盤としたミトコンドリア二光子蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------