

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22350023

研究課題名(和文)有機反応ダイナミクス支配現象の微視的解析

研究課題名(英文)Microscopic Analysis of Dynamics-Controlled Organic Reactions

研究代表者

山高 博(YAMATAKA, Hiroshi)

立教大学・理学部・特定課題研究員

研究者番号：60029907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：有機化学反応の機構や生成物が必ずしも遷移状態の性質や構造によって規定されることがないことを理論化学計算と物理有機化学実験によって明らかにした。理論計算法として、フラグメント分子軌道法を援用した量子分子動力学シミュレーション法(FMO-MD法)を開発し、水中の有機化学反応における水分子の動的役割についてシミュレーションによって検討した。また、種々の転位反応、脱離反応、付加反応や置換反応のシミュレーションを実施した。さらに、転位反応、付加/置換反応については有機化学実験によって検証した。これらの結果から、有機反応におけるダイナミクス効果が伝統的な反応理論の枠を超えて重要であることを示した。

研究成果の概要(英文)：A combined computational-experimental study was carried out to examine dynamics effects in organic reactions. A fragment molecular orbital-molecular dynamics method (FMO-MD) was developed and used to analyze microscopic reaction mechanisms, in particular the active role of solvent molecules, in amination and hydration reactions of aldehyde in water. Ab initio MD simulations were performed for selected organic reactions, such as molecular rearrangement, elimination, addition, and substitution reactions. These computational studies revealed that the reaction products were determined through path bifurcation after the rate-determining transition state. Experimental studies using kinetic measurements and product analyses gave the results that supported the conclusion on the basis of the MD simulations. These results demonstrated that reaction dynamics play important role in determining the reaction mechanism and may require modification of the traditional transition state theory.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機化学反応 量子化学 シミュレーション 遷移状態 溶媒効果

1. 研究開始当初の背景

伝統的な化学反応理論(遷移状態理論)によれば、化学反応はエネルギー曲面上の遷移状態を経る最小エネルギー経路を通じて進行し、遷移状態のエネルギーや構造が反応速度や反応生成物を決定する。本研究代表者は、最新の量子力学シミュレーションを用いて幾つかの代表的な有機反応の経路を調べ、反応は必ずしもエネルギー曲面上に存在する最安定の経路や遷移状態を経ることなく、より高エネルギーの経路で進行する場合があることを示してきた。我々がダイナミクス支配反応経路と呼んでいるこの現象は、遷移状態の構造や安定性ではなく反応ダイナミクスが反応を支配するという、これまでの有機反応理論の範疇を超えた新しい現象、概念であり、有機化学者が信じて疑わない遷移状態理論の大きな修正を要請するものである。

本研究のような有機化学実験と理論計算による有機反応理論の解析は、我が国よりも欧米で活発に行われているが、これらの研究は主として個別の反応機構の詳細な解明を意図したもので、新しい反応概念の提唱を目指したのではない。また、有機反応ダイナミクスという観点からの研究は、我が国はもちろん国際的にも多くない。

2. 研究の目的

本研究は、反応機構研究の中心テーマとして近年急速にその重要性が認識されつつある有機反応におけるダイナミクス支配現象を詳細に検討し、その重要性を明らかにすることを目的とする。この目的のためには、物理有機化学の精緻な実験に加えて、理論化学分野での新規な高精度大規模量子化学計算法の開発と、それに基づく反応シミュレーションによるデータ解析が不可欠である。本研究は、長い伝統を有する研究分野である有機化学反応解析と急速に発展しつつある理論量子化学の二つの独立した分野の学際的共同研究であり、成熟した有機反応機構分野に未完で伸び盛りの理論化学の成果を持ち込み、新たなパラダイムを開拓する。

3. 研究の方法

(1) 溶媒も含めた全量子化学的解析を可能にするフラグメント分子軌道法-分子力学(FMO-MD)法の発展的開発をおこなう。化学反応の様子を分子レベルで解析する方法として分子力学(MD)シミュレーション法が知られているが、量子化学計算部分として従来から用いられているQM/MM法等では、計算速度は速いものの溶媒分子も含めた反応系全体の動的挙動を精度よく解析することは困難である。FMO法は、フラグメント近似を効果的に使うことによって計算精度と計算時間との二律背反のジレンマを克服した次世代の計算法であり、MD法と連携させることにより、溶液中の有機化学反応の進み方と反応ダイナミクスを解析すること

を可能とする。また、MP2微分計算エンジンや自動フラグメント法等の導入により、高速で汎用性の高いMD法を開発する。

(2) 溶媒の動的関与が重要な反応の代表例としてホルムアルデヒドのアミノ化反応と水和反応をとりあげ、FMO-MD法による溶液反応シミュレーションを実施し、反応ダイナミクス解析を行うとともに、次世代の国産シミュレーション法(FMO-MD)の有用性を例示する。

(3) 反応ダイナミクスの重要性が示唆されるベックマン転位やシュミット転位をはじめ、有機反応の基本型である置換反応、付加反応、脱離反応等の種々の有機化学反応について、FMO-MDシミュレーションによる検討を行い、ダイナミクス支配現象の一般性を検討する。

(4) ベックマン転位、シュミット転位や付加/置換反応などの反応機構上の境界領域反応について、一連の反応基質の化学合成、それらの反応についてのkineticsや生成物分析などの物理有機化学実験を行うことにより反応機構を解明し、ダイナミクス支配現象の実験的検証を実施する。

4. 研究成果

(1) FMO-MD法の開発拡充については、計画通りFMO法にその発展として3体フラグメント補正項を含むFMO3を実装した。さらに、MP2の微分計算エンジンの開発を行い、ベンチマーク計算を実施した。その上で、高次の電子相関を含むFMO計算法を実装し、4体までの補正を含むFMO4-MP2法を開発して、ベンチマーク計算を実施した。また、応用計算としてランタニドイオン種の水中シミュレーションに成功した。ABINIT-MP(X)における4体フラグメント分子軌道(FMO4)計算を、2次摂動相関補正のエネルギー微分にまで拡張し、水分子のクラスターで系統的に検証した。

FMO-MDを安定に長時間実行するために必要な、MDの各ステップでフラグメント情報を適切に更新する「動的フラグメント分割」のアルゴリズムを整え、水和されたタンパク質のように溶質側も内部構造を持つ場合でも対応が出来るように拡張し、水和グリシン5量体で動作確認を行った。

FMO-MDは従来、古明地作成のMD部分のPEACHと望月作成のFMOエネルギーと力を計算するABINIT-MPXをスクリプト・システムコールをベースに連結して走らせていたが、移植性やスパコンセンターでの利用性などを考慮し、PEACHのMD機能のカーネルの移植など、ABINIT-MPXにFMO-MDを担う機能を内蔵した。その上で、これまでに作成・改良してきたFMO-MD導入ABINIT-MPの統一版のスーパーコンピュ

ータ京へ移植するとともに、コンソーシアム内での普及を行い、その有用性を確かめた。また、FMO-MD 法を、従来の溶液中の低分子だけでなく、タンパク質などの高分子に適用できるように、アルゴリズムを改良した。応用計算としては、FMO 法を用いて DNA 断片の電子状態計算を行い、今後の計算の指標となる結果を得た。

(2) FMO-MD による水溶液中での有機反応の微視的挙動の研究に関して、最初にアミンのカルボニル化合物への付加反応について検討した。具体的には、水溶液のモデルとして、約 200 個の水分子からなる液滴を用い、FMO-HF/6-31G**レベルでの計算を行った。気相での TS 構造の決定と反応エネルギーの評価をした後、ホルムアルデヒド炭素とアンモニア窒素間の原子間距離等を反応座標としたブルームーン法による FMO-MD シミュレーションを繰り返し行うことにより、More O'Ferrall diagram 上の反応経路を構築した。その結果、アミノ化反応では安定な双性イオン中間体を含む、段階的機構で反応が進行することが示された。また、反応の進行に伴う溶媒分子の配座変化の様子を明らかにすることができた。中でも、複数の溶媒水分子を介したプロトンリレーの存在が明確に観察され、このプロトンリレーが協奏的反応を可能にしている様子が明らかとなった。

先に実施したアミンのカルボニル化合物への付加反応との比較のため、カルボニル化合物への水和反応（水の付加反応）についても FMO-MD シミュレーション法による検討を行った。その結果、水和反応においてもアミノ化反応と同様に、反応の進行に伴う溶媒分子の配座変化の様子が観測された。しかし、アミノ化反応が双性イオン中間体を経る段階的機構で進行するのに対し、水和反応は協奏的機構で進行することがわかった。この機構の違いはアンモニアと水の求核性の違いに由来するものと結論された。これらの結果により、FMO-MD 法の有効性を明示することができた。

(3) 有機反応のダイナミクス支配による経路分岐現象の検討に関しては、ベックマン転位のモデル反応について気相での分子動力学シミュレーションを行って検討した。置換ベンジルメチルケトンのオキシム誘導体の反応について HF/6-31G* および MP2/6-31G*レベルで構造最適化計算を行ない、反応経路について解析した。各置換体の活性化エンタルピーを用いて相対反応性を算出し、ハメット則により解析した結果、一連の化合物の反応機構は置換基によって変化しないことが示された。これに対し、固有反応座標 (IRC) 計算の結果では、*p*-NO₂ や *p*-CN などの強い電子求引基を有する置換体の IRC は、最終的に転位生成物を与えるのに

対し、*p*-NH₂ や *p*-OMe などの強い電子供与性置換体の IRC は断片化生成物を与えた。この IRC の結果は、反応生成物、すなわち反応機構が置換基の電子の性質によって変化するという意味している。これらの結果は、反応機構や生成物が遷移状態を経た後に規定されていることを意味しており、伝統的な反応機構研究の考え方に修正が必要であることを示している。一方、post-遷移状態の反応経路が生成物を決定する新規現象をさらに詳細に検討するため、分子動力学シミュレーションによる解析を行った。その結果、反応原系、遷移状態、生成系が 1 本の経路で結ばれているのではなく、遷移状態を経た後に経路分岐を起こして 2 種類の生成物に至ることが明確に示された。このような反応では、伝統的な遷移状態理論で想定されているように遷移状態の構造やエネルギーが生成物の構造や反応の起こりやすさを支配しているのではなく、post-遷移状態のダイナミクスが反応の性質を決定していることを意味している。また、ベックマン転位に用いた手法を類似の転位反応であるシュミット転位反応についても適用し、同様の結果を得た。

転位反応以外の基本有機反応にダイナミクス支配現象が存在するか否かを検討するために、E2/E1cb 脱離反応や α -ハロケトンの付加-置換反応、およびビニルジアゾニウムイオンのイオン化反応についても気相での分子動力学シミュレーション計算を行い、これらの反応でも単一の遷移状態を経た後に経路分岐によって付加生成物と置換生成物を与えることを見いだした。これらの結果は、有機反応のダイナミクス支配が一般の予想を超えて広く起こっていることを示唆している。

(4) 気相での分子動力学シミュレーションによってベックマン転位のモデル反応において経路分岐現象を見いだしたことに対応して、有機化学実験による検討を行った。まず、9 種類の置換 1-phenyl-2-propanone, 3-phenyl-2-butanone, および 3-methyl-3-phenyl-2-butanone のオキシム誘導体を合成し、これらの水性アセトニトリル中での反応における反応速度と生成物分布に対する置換基効果を解析して、反応における経路分岐現象に関する実験的証左を得た。シュミット反応における経路分岐現象の実験的検討に関しては、置換 3-phenyl-2-butanone 類とシリルアジドの水性トリフルオロ酢酸中における反応の速度測定と生成物分析を行った。その結果、シュミット反応の律速段階が窒素分子の脱離段階であること、またこの律速段階での経路分岐現象の可能性があることを明確にすることができた。この結果は既に報告した分子動力学シミュレーションの結果と一致しており、経路分岐現象を実験的に実証できた。

理論計算によって反応ダイナミクス的重要性が示唆された α -ハロケトン類の付加/S_N2置換反応の反応機構境界領域反応について、各種置換フェナシルクロリドの無水メタノール中、ナトリウムメトキシドとの反応における速度測定と生成物分布に対するメトキシドイオンの濃度効果を詳細に検討した。その結果、反応は置換と付加の2種類の生成物を与え、その速度はフェナシル基の置換基が電子求引性になるにつれて増大することがわかった。また、生成物の割合は置換基の電子的性質によって変化し、電子求引性置換基で付加生成物が増大した。得られた結果を既に報告した分子動力学シミュレーションの結果と比較し、溶液中でのシミュレーションの必要性を指摘した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計40件)

S. Tanaka, Y. Mochizuki, Y. Komeiji, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, Electron-Correlated Fragment-Molecular-Orbital Calculations for Biomolecular and Nano Systems, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 査読有, 16, 2014, 10310-10344

DOI: 10.1039/c4cp00316k

佐藤 真、山高 博、分子シミュレーションによる有機反応機構解析：動力学的效果の検討、*有機合成化学協会誌*、査読有、Vol. 72, No. 4, 2014、393-404

M. Karino, D. Kubouchi, K. Hamaoka, S. Umeyama, H. Yamataka, Mechanism of α -Ketol-Type Rearrangement of Benzoin Derivatives under Basic Conditions, *J. Org. Chem.*, 査読有, 78, 2013, 7194-7198

DOI: 10.1021/jo401156h

R. Akimoto, T. Tokugawa, Y. Yamamoto, H. Yamataka, Reaction Pathway and Rate-Determining Step of the Schmidt Rearrangement/Fragmentation: A Kinetic Study, *J. Org. Chem.*, 査読有, 77, 2012, 4073-4078

DOI: 10.1021/jo300419c

M. Sato, H. Yamataka, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, FMO-MD Simulations on Hydration of Formaldehyde in Water Solution with Constraint Dynamics. *Chem. Eur. J.*, 査読有, 2012, 18, 9714-9721
DOI: 10.1002/chem.201200874.

Y. Mochizuki, K. Yamashita, T. Nakano, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, N. Taguchi, S. Tanaka, Higher-order Correlated Calculations Based on Fragment Molecular Orbital Scheme, *Theor. Chem. Acc.*, 査読有, 130, 2011, 515-530

DOI: 10.1007/s00214-011-1036-3

Y. Yamamoto, H. Hasegawa, H. Yamataka, Dynamic Path Bifurcation in the Beckmann Reaction: Support from Kinetic Analyses, *J. Org. Chem.*, 査読有,

76, 2011, 4652-4660

DOI: 10.1021/jo200728t

S. Itoh, H. Yamataka, Dynamics Effects on E2/E1cb Borderline Mechanism. Unimolecular Elimination of 2-Aryl-3-chloro-2-R-propanols, *Chem. Eur. J.*, 査読有, 17, 2011, 1230-1237

DOI: 10.1002/chem.201001926

T. Katori, S. Itoh, M. Sato, H. Yamataka, Reaction Pathways and Possible Path Bifurcation for the Schmidt Reaction, 査読有, *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 2010, 3413-3422

DOI: 10.1021/ja908899u

〔学会発表〕(計76件)

K. Fukuzawa, I. Kurisaki, C. Watanabe, Y. Okiyama, Y. Mochizuki, S. Tanaka, Y. Komeiji, Explicit Solvation Modulates Intra- and Inter-Molecular Interactions Within DNA: Electronic Aspects Revealed by the Ab Initio Fragment Molecular Orbital (FMO) Method, 58th Annual Meeting of Biophysical Society, Feb. 15, 2014, San Francisco, USA

R. Akimoto, T. Tokugawa, Y. Yamamoto, and H. Yamataka, Reaction Pathway, Rate-Determining Step, and Possible Path Bifurcation of the Schmidt Reaction, 21th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, Sep. 9, 2012, Durham, UK

S. Itoh, M. Katayama, K. Sasagawa, N. Yoshimura, M. Sato, H. Yamataka, Combined Experimental-Computational Study on the Reaction Pathway of α -Haloacetophenones with Nucleophiles: Possible Path Bifurcation in Addition/Substitution Mechanism, 13th European Symposium on Organic Reactivity, Sept, 12, 2011, Tallinn, Estonia

S. Itoh H. Yamataka, A Theoretical Study of Borderline Mechanism of Nucleophilic Addition/Substitution Reaction of α -bromoacetophenone, International Conference on Physical Organic Chemistry, Aug. 28, 2010, Pusan, South Korea

〔図書〕(計1件)

望月祐志、古明地勇人、フラグメント分子軌道法と分子動力学シミュレーション レアメタル・希少金属リサイクル技術の最先端、フロンティア出版、2011、313 (187-204)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山高 博 (YAMATAKA, Hiroshi)

立教大学・理学部・特定課題研究員

研究者番号：60029907

(2)研究分担者

望月 祐志 (MOCHIZUKI, Yuji)
立教大学・理学部・教授
研究者番号：00434209

古明地 勇人 (KOMEIJI, Yuto)
独立行政法人産業技術総合研究所・ナノシ
ステム研究部門・主任研究員
研究者番号：30357032

佐藤 真 (SATO, Makoto)
立教大学・理学部・ポスドクトラルフェ
ロー
研究者番号：10634347