

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

密度汎関数法を用いた弱い分子間相互作用の解析 A01 班 都築誠二 (産総研)

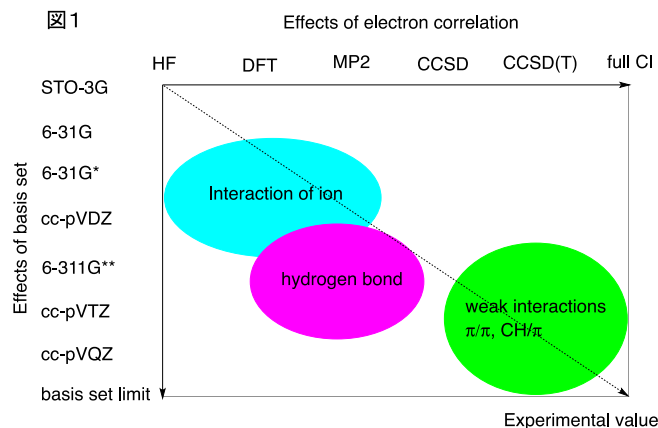
分子間相互作用(非結合相互作用)は分子集合体(液体、分子結晶、高分子、生体分子)の構造や物性に影響を与えるだけでなく、有機分子の反応選択性にも影響を与える。このため反応の選択性を理解するには分子間相互作用に関する詳細な情報が必要となるのが少なくない。

実験手法だけで分子間相互作用の詳細(相互作用の強さ、方向性、引力の原因)を明らかにすることは難しいが、*ab initio* 分子軌道法や密度汎関数法を用いれば比較的容易に分子間相互作用の詳細な情報が得られる。

反応の選択性には水素結合だけでなく、 π/π 相互作用などの弱い分子間相互作用も重要なことが指摘されている。本稿では *ab initio* 法や密度汎関数法を用いた弱い分子間相互作用の解析法について解説したい。

Ab initio 分子軌道法は実験データに基づくパラメータを用いない第一原理計算だが、近似計算である。*Ab initio* 分子軌道法計算の精度は主に計算に用いる基底関数系と電子相関の補正法によって決まる。分子間相互作用を精度良く計算するには適切な計算手法を選ぶことが必要になる¹。

図1の縦軸は基底関数系を示し、下にゆくほど精密になる。横軸は電子相関の補正法を示し、右にゆくほど精密になる。*Ab initio* 分子軌道法の計算精度は図の左上から右下に向かうほど精密になるが計算時間も急激に増大する。

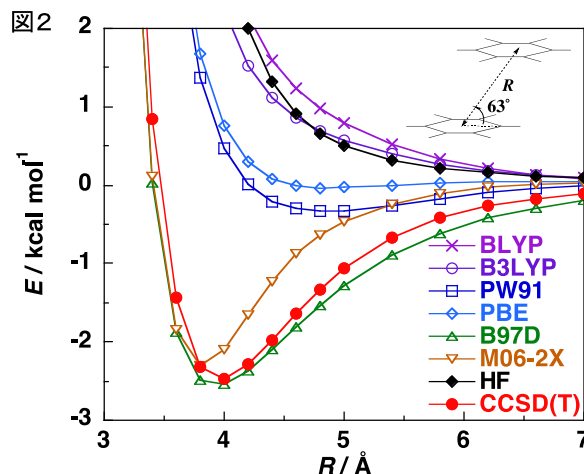


イオンの相互作用のように引力の大部分が静電力の場合は図1に示すように 6-31G* などの分極関数を含む基底関数系を使い、密度汎関数(DFT)計算や MP2 計算を行えばほぼ正確に分子間相互作用を評価できる。

一方、 π/π 相互作用²や CH/π 相互作用³のように引力の大部分が分散力である弱い分子間相互作用を正確に計算するには十分に大きな基底関数系を用い、CCSD(T)法で電子相関を補正することが必要となる。CCSD(T)法を使えば分子間相互作用エネルギーを精度よく計算できるが、計算時間が基底関数の数の7乗に比例して増加するので、大きな分子の計算は難しい。

密度汎関数法の計算時間は基底関数の3乗に比例する。このため、大きな分子の計算には密度汎関数法がしばしば用いられるが、密度汎関数法では分散力を正確に計算できない。図2に aug-cc-pVTZ 基底関数系を用い種々の functional を使って密度汎関数法で計算したベンゼン二量体の分子間相互作用エネルギーを示し、HF 法や CCSD(T) 法での計算と比較する。

分子の計算には BLYP, B3LYP functional がよく用いられるがこれらの functional では分散力による引力は計算されない。計算されたポテンシャルは分散力が計算できない HF 法で計算したポテンシャルに近い。また、PW91, PBE functional を用いると若干の引力が計算されるが、分子間に働く引力は大幅に過小評価される。



密度汎関数法では分散力が評価できないので、ポテンシャル関数を用いて分散力の寄与を補正する方法が提案されている。B97D は代表的な分散力補正を行った functional の一つである⁴。図2に示すように B97D functional を用いて計算したベンゼン二量体の分子間相互作用エネルギーは CCSD(T) 法で計算した basis set limit (基底関数系の大きさを無限大にした極限)での相互作用エネルギーの推定値と良く一致している。 CH/π 相互作用などの他の弱い分子間相互作用の計算でも同様の結果がえられている。

分散力補正を行った密度汎関数法で計算される分散

力の大きさはポテンシャル関数に使われるパラメータに依存するが、パラメータの改良は継続して行われている。分散力補正を行った functional を用いた密度汎関数法は大きな分子の弱い分子間相互作用を解析する有力な手法になりつつある。

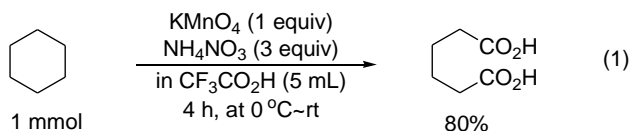
- (1) 都築誠二, 有機分子の分子間力, *Ab initio* 分子軌道法による分子間相互作用エネルギーの解析, 東京大学出版会, 2015.
- (2) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 104.
- (3) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *122*, 3746.
- (4) Grimme, S. *J. Comp. Chem.*, **2006**, *27*, 1787.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

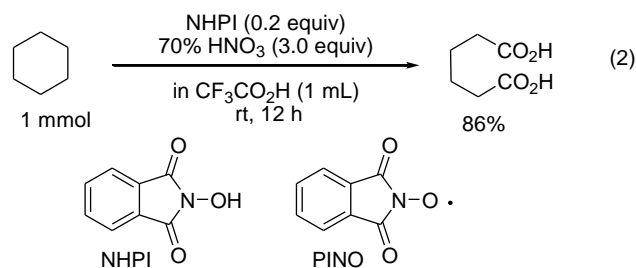
有機分子触媒を用いるアルカンの高効率酸化 A02 班 尾野村治 (長崎大院医歯薬)

アジピン酸は世界で年間 300 万トン以上生産されているが、その製造にはシクロヘキサンをいったん K/A オイル(シクロヘキサノールとシクロヘキサノンの混合物)に酸化し、これを硝酸で酸化する二段階法(DuPont 法)が採用されている。金属触媒を用い加熱下に行い、選択性の制御が難しく、大量の窒素酸化物が発生するこの方法の代替法の開発が求められている。

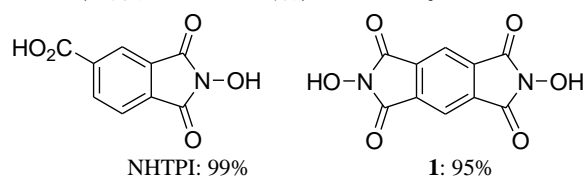
我々はこれまでにトリフルオロ酢酸(TFA)と(亜)硝酸ナトリウムから発生させた“NO ラジカル”や“NO カチオン”による水素ラジカル引き抜きや電子移動に着目し、特徴のある反応を見出している。アダマンタンから 1-アダマンタノールの合成¹、環状アミン類の酸化的切断²、シクロヘキサノールのアジピン酸への変換³等である。更に反応系に過マンガン酸塩を添加すれば、シクロヘキサンからアジピン酸が得られることがわかった(式1)⁴。この方法は穏和な条件下に進行するが、当量の過マンガン酸塩、過剰量の硝酸塩及び大量のトリフルオロ酢酸(TFA)を必要とし、収率も不満足であった。



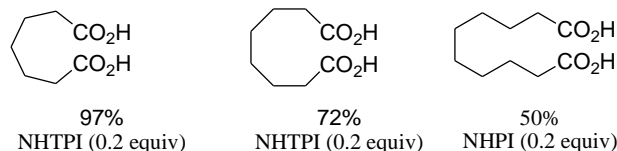
今回、*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)のような有機分子触媒を用いることによって、シクロヘキサンを高効率にアジピン酸に変換する反応の開発に成功した(式2)⁵。この反応は金属不要、高選択的、反応条件が穏和、生産性が高い等の特長を有している。その詳細を 1-5 に記す。



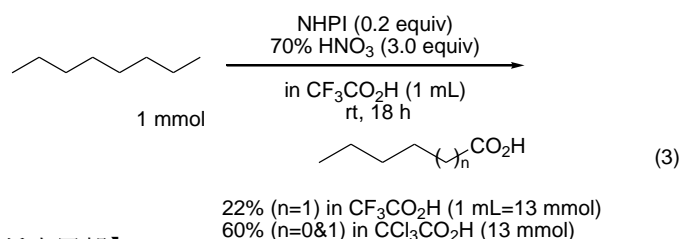
1. 酸化剤として汎用の 70% 硝酸が最適であった。
2. *pKa* 値が 0-2 (CF₃CF₂CO₂H~CCl₂HCO₂H) の酸性溶媒が使用可能であった。酸性が強過ぎると NHPI が分解し、酸性が弱いと活性種となる PINO が発生しないため、目的の酸化が進行しない。
3. NHTPI や化合物 **1** は更に有効であった。



4. 環の大きさが反応速度や収率に影響した。

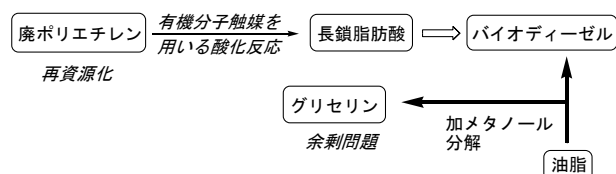


5. 本反応は、不活性な水素ラジカル引き抜きから開始される広範な基質の酸化に利用可能である。鎖状アルカンでは低収率ではあるが、ほぼ単一の生成物として 2 個減炭したカルボン酸が得られた。TFA に代えてトリクロロ酢酸を用いると位置選択性は低下したが、収率は改善された(式3)。



【将来展望】

本反応を直鎖あるいは分岐鎖のポリエチレンに適用できれば、バイオディーゼル原料として利用可能な長鎖脂肪酸(ジ)酸が得られる。その成果は廃ポリエチレンの再資源化に繋がるだけでなく、国家的課題であるグリセリン余剰問題の解決にも貢献できる。



- (1) Onomura, O.; Yamamoto, Y.; Moriyama, N.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Synlett* **2006**, 2415.
- (2) Onomura, O.; Moriyama, A.; Fukae, K.; Yamamoto, Y.; Maki, T.; Matsumura, Y.; Demizu, Y. *Tetrahedron Lett.*

2008, 49, 6728.

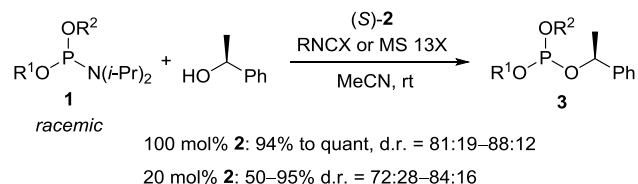
- (3) Matsumura, Y.; Yamamoto, Y.; Moriyama, N.; Furukubo, S.; Iwasaki, F.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8221. 松村功啓、尾野村治、岩崎史哲: 特許第 4677402 号&米国特許第 7312357 号.
- (4) 尾野村治、出水庸介、岩崎史哲: 特許第 5052362 号.
- (5) 尾野村治、松本洋平、竹本祐樹、岩崎史哲: 特願 2012-241502.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

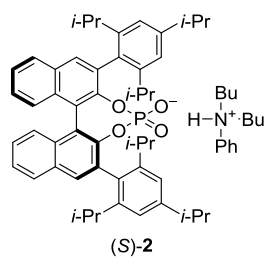
キラルプレステッド酸触媒を用いる 不斉ホスホロアミダイト法の開発 A03 班 岡夏央 (岐阜大工)

ホスホロアミダイト法は、ホスホロアミダイト誘導体をモノマーとする DNA 合成法であり、より広い意味で、ホスホロアミダイトとアルコールから亜リン酸トリエステルを得る反応のことを指す場合もある。本研究では、光学活性ピナフチルリン酸塩触媒によってホスホロアミダイトを活性化し、アルコールと反応させることによって *P*-キラル亜リン酸トリエステルを立体選択的に得る反応の開発を試みている。光学活性 *P*-キラル亜リン酸トリエステルは、不斉配位子、有機分子触媒、生物活性リン酸トリエステルの前駆体などとして有用であるが、幅広く研究がなされている軸不斉、及び *C*-キラル亜リン酸トリエステルとは異なり、その効率的な不斉合成法は開発されていない。

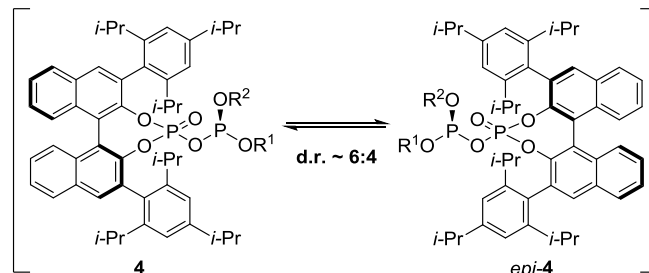
はじめに、異なる 2 つのアルコール R^1OH , R^2OH から誘導したラセミ体のホスホロアミダイト **1** と 1-phenylethanol を用いて亜リン酸トリエステル **3** を得る反応を行った。100 mol% のピナフチルリン酸塩 (*S*)-**2** を用いると反応はほぼ定量的に進行し、81:19–88:12 のジアステレオ選択性で **3** が得られた。なお、(*R*)-**2** を用いると、リン原子の立体が逆の異性体が同様の収率と立体選択性で得られたことから、反応の立体選択性は **2** のキラリティによって制御されていることが分かった。



また、 ^{31}P NMR による反応解析によって、**1** と (*S*)-**2** から P-P coupling を有する 2 つの活性中間体が生成していることが分かった。これらは化合物 **4** とその立体異性体 *epi*-**4** であると考えられる。化合物 **4** と *epi*-**4** の比は約 6:4 であり、これに 1 当量の 1-phenylethanol を添加すると収率 93%, d.r. = 88:12 で亜リン酸トリエステル **3** が生成した ($R^1, R^2 = 1\text{-adamantyl, Me}$)。このことは、

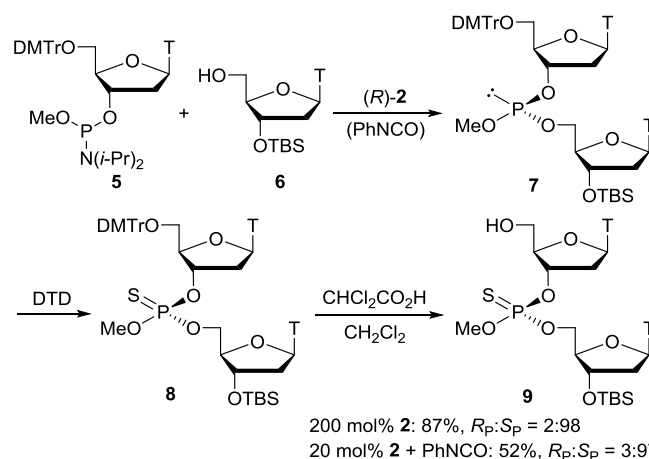


活性中間体 **4** と *epi*-**4** の間に交換反応が存在し、一方が優先的にアルコールと反応したため、動的速度論分割を伴って **3** が立体選択的に得られたことを示している。



次に、触媒量 (20 mol%) の (*S*)-**2** を用いる **1** と 1-phenylethanol の反応を試みた。**1** から脱離する diisopropylamine による触媒 (*S*)-**2** の失活を防ぐために、diisopropylamine の捕捉剤として知られるイソシアナート誘導体 **1**、MS 13X² を添加して反応を行ったところ、イソシアナート誘導体を添加した場合には収率、立体選択性の低下が見られた (up to 50% yield, d.r. = 83:17) が、MS 13X を捕捉剤とすると、収率、立体選択性の低下は抑制され、より効率的に反応が進行することを見出した ($R^1, R^2 = 1\text{-adamantyl, Me}$; 76% yield, d.r. = 84:16)。

最後に、本反応を用いてホスホロチオエート DNA (PS-DNA) 二量体の不斉合成を試みた。PS-DNA を始めとする *P*-キラル核酸は核酸医薬の基本骨格として広く用いられているが、不斉リン原子の絶対立体配置によってその性質が大きく異なるため、立体選択的合成法の開発が望まれている^{3,4}。まず、200 mol% の (*R*)-**2** を用いて、ホスホロアミダイトモノマー **5** とスクレオシド **6** から亜リン酸トリエステル **7** を経由して PS-DNA 二量体 **9** を合成したところ、収率、立体選択性共に良好な結果が得られた (87%, d.r. = 98:2)。次に、20 mol% の (*R*)-**2** と phenylisocyanate を用いた触媒反応を行ったところ、収率は 52% とあまり高くはないものの、立体選択性は 97:3 と良好な結果であった。なお、phenylisocyanate を添加しない場合、**9** の収率は 8% であったことから、diisopropylamine の捕捉剤である phenylisocyanate の添加が触媒反応に不可欠であることが分かった。現在は、反応効率、立体選択性、及び基質適用範囲の向上を目指し、ピナフチルリン酸塩の分子構造などの検討を行っている。



T = thymine-1-yl; DTD = *N,N*-dimethylthiuram disulfide

- (1) Brady, P. B.; Morris, E. M.; Fenton, O. S.; Sculimbrene, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 975-978.
- (2) Hayakawa, Y.; Kataoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11758-11762.
- (3) For a review: Oka, N.; Wada, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5829-5843.
- (4) Nukaga, Y.; Takemura, T.; Iwamoto, N.; Oka, N.; Wada, T. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 2392-2395.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①雨夜 徹 助教 (A02 班) が「ポリアニリンに基づくレドックス機能システム」の業績により有機電子移動化学奨励賞を受賞されました

②雨夜 徹 助教 (A02 班) が当領域における 研究活動の業績により大阪大学総長奨励賞 (研究部門) を受賞されました。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

「有機分子触媒による未来型分子変換」 第4回有機分子触媒 若手セミナー (非公開)

主催：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

日時：平成 27 年 10 月 3 日(土)14 時~4 日(日)13 時 30 分

会場：名古屋金山研修センター・ゼミナールプラザ/
金山プラザホテル (<http://www.seminar-plaza.com/>,
<http://www.kanayama-plaza.co.jp/>)

参加費：無料

参加申込締切：8 月 31 日 (月)

懇親会：5,000 円

参加申込：HP (<http://www.organocatalysis.jp/event/>)より
お申し込み下さい。

連絡先：東北大学・理学研究科 領域代表 寺田眞浩
電話/FAX(022)795-6602

E-mail: [organocatalysis\[at\]m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis[at]m.tohoku.ac.jp)

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦 (学習院大学・理学部・教授)
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp