

榎山 儀 恵 (准教授) (2014年6月1日着任)

大塚 尚哉 (助教)

MOHD ARIS, Muhammad Zhafran Bin (インターンシップ)

堀 達暁 (大学院生)

大石 峻也 (大学院生)

加藤 雅之 (大学院生)

西岡 雪奈 (技術支援員 (派遣))

原田 晋子 (技術支援員 (派遣))

柿沼 秀哉 (技術支援員 (派遣))

丸山 莉央 (技術支援員 (派遣))

牛田 妃菜乃 (事務支援員 (派遣))

A-1) 専門領域：有機合成化学

A-2) 研究課題：

- a) キラルなプロトンを開始剤とする触媒的不斉連鎖反応の開発
- b) ペルフルオロハロゲン化ベンゼンを基盤とする触媒機能の体系化
- c) ハロゲン結合を活用する高分子触媒反応場の開発
- d) 三中心四電子ハロゲン結合を活用するハロニウム錯体触媒の開発
- e) 全フッ素ハロゲン化リレン化合物の精密合成と多機能性材料への応用
- f) 全データ駆動型反応開発システムの構築

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 触媒量のキラルプレnstetド酸を開始剤として用い、触媒的不斉連鎖反応に成功した。エナンチオ選択性の発現機構を計算化学的に検証するため、鈴木敏泰チームリーダーと共同研究を実施した。その結果、本触媒反応におけるエナンチオ選択性が、キラルプレnstetド酸触媒の対アニオンと反応系中で発生したカチオン種との非共有結合性相互作用により制御されていることを見出した。本研究は、キラルな有機アニオンによる選択性制御機構の詳細に言及する世界初の例となる。さらに、得られた生成物をβ-アミノ酸誘導体へと変換して、本触媒反応の有用性を示した。これらの研究成果を学術論文としてまとめ学術誌に発表した。
- b) 種々のペルフルオロヨードベンゼンが、ピリジンとアリルシラトランとのアリル化反応、クロチル化反応、プレニル化反応の触媒として機能することを見出した。江原グループとの共同研究、岡山大自然生命科学研究支援センターでのHOESY測定により、本反応の触媒作用機構を明らかにした。触媒母骨格の立体的影響ならびに電子的影響を詳細に調査し、鈴木敏泰チームリーダーとの共同研究により、反応の駆動力と推測される分子間の静電相互作用を計算化学的に示すことに成功した。現在、ペルフルオロハロゲン化ベンゼンを基盤とする触媒機能の体系化を試みている。本年度内の掲載決定に向け、追加実験をもとに論文の改訂と実験項の作成を進めている。
- c) ハロゲン結合供与部位を有する高分子とDMAPから調製した高分子触媒が、水中でのアシル基転移反応に有効であることを見出した。産総研触媒化学融合研究センター中島チーム長および田中主任研究員と共同研究を実施し、固体DNP-NMR測定により高分子触媒中のDMAPとそのハロゲン結合供与能を検証した。分光学的に触媒活性中心

- となる DMAP を同定することに初めて成功した。共同研究の成果について、現在、論文を執筆中である。さらに、反応操作を見直すことにより、本触媒反応システムは、ppm レベルの触媒反応へと展開することに成功した。岐阜医療科学大学の萬代准教授と共同研究において ppm レベルでの不斉触媒化に挑戦し、開発した不斉高分子触媒がエナンチオ選択性の発現に有効であることを明らかにした。本年度中の論文発表を目指し、現在、論文執筆中である。
- d) エチルビスピリジン配位子とするヨードニウム錯体やジアリールヨードニウムトリヨードの合成と構造解析に成功した。合成した錯体が、向山型反応や細見-櫻井反応において、極めて高い触媒活性を示すことを見出した。NMR や CSI-MS 測定により本錯体触媒の反応駆動力を実験化学的に検証した。開発したハロニウム錯体触媒反応では、触媒の一価ヨウ素と反応基質の電子豊富な化学種との三中心四電子ハロゲン結合の形成が反応駆動力となっていることを見出した。向山型反応については、追加実験および追加計算、論文改訂作業を完了して、2 報の学術論文として掲載に至った。細見-櫻井反応については、データ整理を行い、論文の改訂作業を行っている。
- e) 全フッ素ハロゲン化ベンゼンでは達成できない新規機能の探究を目的として、全フッ素ハロゲン化ペリレン化合物の精密合成を実施した。構成素子となる部分フッ素化ナフタレンの位置選択的フッ素化法を確立し、メタ位をヨウ素、臭素、塩素で置換した全フッ素ハロゲン化ペリレンの合成に成功した。全フッ素ハロゲン化ペリレンおよびその誘導体が、市販の全フッ素ハロゲン化ベンゼンとは異なる分子配列を形成し、ハロゲン元素の違いに伴う発光特性を有することを見出した。現在、合成と構造に関する論文を執筆中である。また、全フッ素ハロゲン化ペリレン化合物の合成にあたり、その最小骨格である F7 ナフタレンへのハロゲン化反応の開発を行った。安定で取り扱いが容易な $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiBr}$ が本反応の脱プロトン化に有効であることを見出した。市販で入手可能なハロゲン化剤を用いることで、ヨウ素化、臭素化、塩素化、F7 ナフタレンに対する全てのハロゲン化に成功した。本成果についても、論文を執筆中である。
- f) 化学反応の開発は、新規有機分子の精密合成を実現するうえで重要な鍵となる。合成研究から機能創成研究への展開を目的として、これまで取り組んできた新規有機分子の合成と機能開拓に、情報科学手法を活用する開発システムの構築を進めている。静岡大武田准教授、山手機器センター鈴木敏泰チームリーダーと共同研究を実施し、全フッ素ハロゲン化ペリレン化合物の合成に、機械学習と量子化学計算の融合による反応開発を行った。その結果、定量的な解析にもとづく反応条件の最適化が可能になり、反応収率の飛躍的な向上に成功した。また、有機低分子の反応性の理解と定量化を進めるため、機械学習モデルの開発に成功した。アプリケーションとしての実装に向けて、マテリアルインフォマティクス企業との共同研究に着手した。現在、触媒化学空間を可視化しながら、触媒反応開発を進めている。

B-1) 学術論文

N. MOMIYAMA, C. JONGWOHAN, N. OHTSUKA, P. CHAIBUTH, T. FUJINAMI, K. ADACHI and T. SUZUKI, “Chiral Counteranion-Directed Catalytic Asymmetric Methylene Migration Reaction of Ene-Aldimines,” *J. Org. Chem.* **87**(14), 9399–9407 (2022). DOI: 10.1021/acs.joc.2c00742

S. OISHI, T. FUJINAMI, Y. MASUI, T. SUZUKI, M. KATO, N. OHTSUKA and N. MOMIYAMA, “Three-Center-Four-Electron Halogen Bond Enables Non-Metallic Complex Catalysis for Mukaiyama–Mannich-Type Reaction,” *iScience* **25**(10), 105220 (2022). DOI: 10.1016/j.isci.2022.105220

S. OISHI, T. FUJINAMI, Y. MASUI, T. SUZUKI, M. KATO, N. OHTSUKA and N. MOMIYAMA, "Protocol for Efficient Dearomatization of *N*-Heteroaromatics with Halogen(I) Complex Catalyst," *STAR Protoc.* **4**, 102140 (2023). DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102140

B-3) 総説, 著書

榎山儀恵, 「三中心ハロゲン結合を基盤とする分子性触媒の創成」, *日本薬学会「ファルマシア」*, **58(10)**, 948 (2022).

B-4) 招待講演

榎山儀恵, 「Challenge toward Halogen Bond-Driven Molecular Catalysis」, 令和4年度化学系学協会東北大会有機化学コロキウム, 盛岡市, 2022年9月.

榎山儀恵, 「ハロゲン結合の触媒科学——触媒反応空間の構築に向けて——」, 第8回電子状態理論シンポジウム, 東京, 2022年11月.

榎山儀恵, 「精密合成のデジタル化——反応性の規格化に向けて——」, 日本プロセス化学会ウィンターシンポジウム, 京都市, 2022年12月.

榎山儀恵, 「有機合成のデジタル化——これまでの有機合成・これからの有機合成——」, 第5回発動分子科学サロン「発動分子とAI」, 横浜市, 2023年2月.

N. MOMIYAMA, "Non-Metallic Complex Catalysis Enabled by Three-Center-Four-Electron Halogen Bond," 5th International Symposium on Halogen Bonding, Kazusa, Chiba (Japan), November 2022.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本化学会東海支部常任幹事 (2021–2023).

学会の組織委員等

日本プロセス化学会東海地区フォーラム幹事 (2021–).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (2022).

B-10) 競争的資金

科研費学術変革領域研究(A) (計画研究), 「精密合成を迅速に実現する全データ駆動型反応開発システムの構築」, 榎山儀恵 (2021年度–2025年度).

科研費学術変革領域研究(A), 「デジタル化による高度精密有機合成の新展開」総括班(代表: 大嶋孝志), 榎山儀恵(研究支援) (2021年度–2025年度).

C) 研究活動の課題と展望

当グループでは, 精密合成化学を基盤として, 有機機能性分子の設計・合成・機能化を進めている。これまでに, 種々の新規ハロゲン分子の精密合成に取り組み, これらの分子が, 触媒分子として機能することを見出してきた。特に, 所内外の研究グループと共同研究を実施することで, ハロゲン原子を起点とする様々な分子間相互作用を詳細に考

察し、これらの分子間相互作用が開発した触媒の機能発現に重要な役割を果たしていることを実証している。2021年度後期から2022年度前期にかけて、投稿論文の審査コメントをもとに追加実験を実施し、論文3報が学術誌に掲載された。また、2022年度後期は、所内外研究者との共同研究成果がまとまり、学術誌2報に掲載された。その内1報は、プレスリリースを行った。引き続き、修正および追加実験を依頼されている論文2報の改訂作業を行い、2023年度中の論文掲載を目指す。また、8報の論文を執筆中であり、2023年度はこれらの論文投稿に注力する。従来法による反応および触媒の開発に加え、インフォマティクスを活用した次世代精密有機合成システムの構築に尽力し、有機ハロゲン分子の精密合成から機能創成への研究展開を加速する。

今後は、有機合成のデジタル化を推進しながら、新たな分子性触媒・分子変換反応を開発する。さらに、機能性有機分子材料の開発へと研究を展開することで、精密合成情報科学の学理構築を目指す。近い将来、本研究の成果が、新機能性物質創成の有力な手段として汎用されることを目標に、引き続き研究を遂行する。