

檜 山 儀 恵 (准教授) (2014 年 6 月 1 日着任)

大塚 尚哉 (助教)

LEE, Jia Yen (インターンシップ)

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))

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) 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
- b) ハロゲン結合を活用する高分子触媒反応場の開発
- c) 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
- d) 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
- e) 化学反応性空間の構築と有機合成反応開発への応用

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 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。
- b) 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。機能性モノマーの合成について、反応実験の詳細と実験結果の相関分析を学術誌に報告した。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、ハロゲン結合供与部位を有する高分子を溶媒の代替として用いることで、本触媒反応システムを 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、追加実験を実施中である。
- c) エチニルビスピリジンを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、論文を執筆中である。

- d) 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多環芳香族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た。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。ナフタレンに関して合成と構造に関する論文の執筆を完了し、学術誌に投稿間近である。ペリレンについては、論文投稿に向けて、現在、物性データの収集中である。
- e) 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迅速展開を目的として、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反応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、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。本共同研究の成果について、学術誌に論文投稿中である。また、有機低分子の反応性の理解と定量化を実現する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共同研究を実施し、アプリ開発を行った。さらに、市販試薬約40,000個の反応性パラメータを推算し、得られた推算値をもとに低分子医薬品の類縁体の合成に成功した。

B-1) 学術論文

N. OHTSUKA, H. OTA, S. SUGIURA, S. KAKINUMA, H. SUGIYAMA, T. SUZUKI and N. MOMIYAMA, “Perfluorohalogenated Naphthalenes: Synthesis, Crystal Structure, and Intermolecular Interaction,” *CrystEngComm* **26**, 764–772 (2024). DOI: 10.1039/D3CE01124K

T. HORI, S. KAKINUMA, N. OHTSUKA, T. FUJINAMI, T. SUZUKI and N. MOMIYAMA, “Synthesis of Halogen-Bond-Donor-Site-Introduced Functional Monomers through Wittig Reaction of Perfluorohalogenated Benzaldehydes: Toward Digitalization as Reliable Strategy in Small-Molecule Synthesis,” *Synlett* **34(20)**, 2455–2460 (2023). DOI: 10.1055/a-2118-6813

M. HIRANYAKORN, M. YAGI-UTSUMI, S. YANAKA, N. OHTSUKA, N. MOMIYAMA, T. SATOH and K. KATO, “Mutational and Environmental Effects on the Dynamic Conformational Distributions of Lys48-Linked Ubiquitin Chains,” *Int. J. Mol. Sci.* **24(7)**, 6075 (2023). DOI: 10.3390/ijms24076075

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(1)**, 102140 (2023). DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102140

B-4) 招待講演

楢山儀恵, 「バッチ型自動反応実験装置の活用と化学反応空間の構築」, 日本化学会第104春季年会(2024)化学における情報・AIの活用, 船橋市, 2024年3月.

楢山儀恵, 「ハレニウム錯体触媒の創成: デジタル有機合成による反応開発への挑戦」, 第9回千葉大学キラリティーネットワーク研究会(WCCU)シンポジウム, 千葉市, 2024年2月.

榎山儀恵,「有機合成のデジタル化に基づく分子性ハロゲンの科学——有機合成DX への挑戦——」, セミナー “化学千一夜” 「あすの科学への夢を語ろう」, 徳島市, 2023 年 6 月.

B-7) 学会および社会的活動

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–).

東海コンファレンス 2023 in 岡崎 (2024 年 1 月 10 日 (水) 13:30~18:00 日本化学会東海支部主催) 開催担当 (2023–2024).
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 (2023).

理科教育活動

職場体験学習, 岡崎市立岩津中学校, 豊田市立益富中学校 (2023).

その他

2023 年度分子研異分野交流技術セミナー (第 6 回) ~有機合成 DX への期待~ (2023 年 11 月 2 日 (木) 13:00~17:00)
講師 (2023).

豊田理化学研究所審査委員会委員 (2019–2024).

B-9) 学位授与

堀 達暁,「ヨウ化テトラフルオロポリスチレン誘導体の合成と不均一系求核触媒反応への応用: 4- アミノピリジンペンダント型高分子触媒の開発」, 2023 年 12 月, 博士 (理学).

大石峻也,「三中心四電子ハロゲン結合を基盤とする非金属錯体触媒の設計と Mannich 型反応への応用」, 2024 年 3 月, 博士 (理学).

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」 (代表: 榎山儀恵), 大塚尚哉 (研究分担者) (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).

科研費基盤研究 (C),「フッ素化ペリレン化合物の合成とデバイスへの応用」 (代表: 鈴木敏泰), 榎山儀恵 (研究分担者) (2023 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。2022 年度前期から 2023 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。尚、現在、3報の論文を *ChemRxiv* で公開中である。引き続き、修正および追加実験を依頼されている論文の改訂作業を行い、2023年度中の論文掲載を目指す。また、執筆途中の論文が6報あり、2024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、ハロゲン元素の触媒科学から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。