榎山 儀 恵 (准教授) (2014年6月1日着任)

大塚 尚哉 (助教)
藤波 武 (特任研究員)
堀 達暁 (大学院生)
大石 峻也 (大学院生)
加藤 雅之 (大学院生)
小谷 駿輔 (大学院生)
西岡 雪奈 (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nstेट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nstेट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投稿し、編集長から論文改訂依頼を受けた。追加実験および追加計算、論文改訂作業を概ね完了し、現在、改訂論文の投稿の段階に進んでいる。
- 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。次年度内の掲載決定に向け、追加実験をもとに論文改訂作業を進めている。
- 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。

- 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ジドの合成と単結晶X線回折に成功した。合成した錯体が、向山アルドール反応や細見-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。これらの成果を2報の学術論文にまとめ、論文を投稿した。論文審査コメントにおいて、提案した反応機構の追加実験を求められ、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。追加実験および追加計算、論文改訂作業が概ね完了し、現在、改訂論文の投稿直前の段階に進んでいる。
- 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、メタ位をヨウ素置換した全フッ素ヨウ化ペリレンの合成および単結晶X線構造解析に成功した。全フッ素ヨウ化ペリレンおよびその誘導体が、市販の全フッ素ヨウ化ベンゼンとは異なる分子配列を形成し、従来よりも強力なハロゲン結合供与能を有することを明らかにした。現在、合成と構造に関する論文とハロゲン結合供与能に関する論文を執筆中である。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、論文を執筆予定である。
- 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の迅速化を目的として、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に着手した。具体的には、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、開発したハロニウム錯体触媒の適用範囲の拡充に向けて、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。構築したモデルにより Mayr の求核性パラメータ N 値を予測することが可能になった。現在、触媒化学空間の可視化にもとづき、求核剤の拡充を進めている。

B-1) 学術論文

N. MOMIYAMA, Y. HONDA, T. SUZUKI and C. JONGWOHAN, “Computational Studies on Reaction Mechanisms and Origin of Stereoselectivity in the [1,3]-Rearrangement of Ene-Aldimines,” *Asian J. Org. Chem.* **10**, 2205–2212 (2021). [Special Collection on the Topic of Organocatalysis, invitation only] DOI: 10.1002/ajoc.202100302

N. MOMIYAMA, A. IZUMISEKI, N. OHTSUKA and T. SUZUKI, “Correlations between Substituent Effects and Catalytic Activities: A Quantitative Approach for the Development of Halogen-Bonding-Driven Anion-Binding Catalysts,” *ChemPlusChem* **86**, 913–919 (2021). [Special Issue for ISXB-4, invitation only] DOI: 10.1002/cplu.202100147

K. TAKAHASHI, S. IZAWA, N. OHTSUKA, A. IZUMISEKI, R. TSURUTA, R. TAKEUCHI, Y. GUNJO, Y. NAKANISHI, K. MASE, T. KOGANEZAWA, N. MOMIYAMA, M. HIRAMOTO and Y. NAKAYAMA, “Quasi-Homoepitaxial Junction of Organic Semiconductors: A Structurally Seamless but Electronically Abrupt Interface between Rubrene and Bis(trifluoromethyl) dimethylrubrene,” *J. Phys. Chem. Lett.* **12(46)**, 11430–11437 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcclett.1c03094

K. TANAKA, M. KISHIMOTO, Y. TANAKA, Y. KAMIYAMA, Y. ASADA, M. SUKEGAWA, N. OHTSUKA, T. SUZUKI, N. MOMIYAMA, K. HONDA and Y. HOSHINO, “Moderately Oxidizing Thioxanthylum Organophotoredox Catalysts for Radical-Cation Diels–Alder Reactions,” *J. Org. Chem.* **87**, 3319–3328 (2022). DOI: 10.1021/acs.orglett.1c02972

B-6) 受賞, 表彰

加藤雅之, 第 24 回ヨウ素学会シンポジウム優秀ポスター賞 (2021).

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).

有機合成化学協会将来計画検討ワーキンググループ (2021).

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).

学会誌編集委員

有機合成化学協会編集協力委員 (2020, 2021).

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–2025 年).

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–2025 年).

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。2020 年度後期から 2021 年度前期にかけて, 投稿した論文の審査コメントをもとに追加実験を実施し, 論文 2 報が学術誌に掲載された。また, 2021 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。引き続き, 修正および追加実験を依頼されている論文 4 報の改訂作業を行い, 2022 年度中の論文掲載を目指す。さらに, これら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、有機フッ素ハロゲン分子建築の学理を確立する。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。