

楳山 儀恵（准教授）（2014 年 6 月 1 日着任）

大塚 尚哉（助教）
加藤 雅之（大学院生）
寺島 悠人（大学院生）
西岡 雪奈（技術支援員）
中井 愛里（技術支援員）
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レニウム錯体触媒の創成と触媒機能の開拓
- 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) 化学反応空間の構築と有機合成反応開発への応用
- f) 自動有機合成システムの構築と有機合成への応用

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。次年度の掲載決定に向け、機械学習によるデータ解析結果を加え、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、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。
- c) エチ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。これらの成果をもとに、新たなハレニウム錯体触媒を設計・開発した。様々な求電子剤に対して、多くのケイ素系求核剤を反応させることができることを見出した。

- 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。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。
- f) バッチ型有機合成の自動化は、実験操作の多様性から、材料化学や生命化学分野に比べて大きく遅れをとっている。ハイスループット合成装置の導入が代表的な自動化手法として知られているが、導入コストと取得データ量の多さから、十分に活用されていない。榎山グループでは、自動有機合成システムとしてCole-Parmer社のIntegrity-10を導入した。本システムは、10本のリアクターを独立制御でき、並列合成が可能である。各リアクターの温度、攪拌速度、反応時間を精密に設定できるため、反応条件の最適化が効率的に行える。さらに、システムはコンパクトな設計であり、ラボ内での柔軟な運用が可能である。現在、分離と評価の自動化システムを構築しながら、データ駆動型研究と本装置の融合研究を推進している。

B-1) 学術論文

K. TAKEDA, N. OHTSUKA, T. SUZUKI and N. MOMIYAMA, “Prediction Method for Reaction Yield of Deuteration of Polyfluoroperylene Using Generative AI Techniques,” *Comput.-Aided Chem. Eng.* **53**, 2689–2694 (2024). DOI: 10.1016/b978-0-443-28824-1.50449-x

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

B-4) 招待講演

榎山儀恵, 「有機合成化学者のためのケミカルスペースを考える：化学反応性の定量化と有機合成への応用」, IRCCSフォーラム産学共創ワークショップ, 名古屋市, 2025年3月.

榎山儀恵, 「暗黙知から形式知へ 有機合成のデジタル化を考える」, フロー・マイクロ合成研究会in加賀, 加賀市, 2025年1月.

榎山儀恵, 「全フッ素ハロゲン化多環芳香族の科学——デジタル有機合成からAI有機合成への挑戦——」, 第97回白鷺セミナー, 堺市, 2024年12月.

榎山儀恵, 「ハロゲンによる元素置換戦略：新たな機能性有機分子の創成をめざして」, 第55回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 名古屋市, 2024年11月.

楳山儀恵,「有機合成のデジタル化に基づく分子性ハロゲンの精密合成科学」,第1回東海ハロゲン科学研究会,静岡市,2024年9月.

楳山儀恵,「デジタル有機合成から有機合成DXへ」,日本化学会関東支部2024年度講演会「有機合成とDX——基礎／探索から製造プロセスまで——」,オンライン開催,2024年9月.

楳山儀恵,「ハレニウム錯体触媒の創成:化学反応の地図づくりから低分子医薬品類縁体合成への展開」,第182回創薬科学セミナー／GTRセミナー,名古屋市,2024年6月.

楳山儀恵,「全フッ素ハロゲン化多環芳香族化合物の科学:合成・構造・相互作用」,第20回フッ素相模セミナー,綾瀬市,2024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-).

B-8) 大学等での講義,客員

九州大学,集中講義講師,2025年1月.

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:楳山儀恵),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),楳山儀恵(研究分担者)(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),楳山儀恵(研究分担者)(2023年度-2025年度).

科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業(受託研究),「人と融和して知の創造・越境をするAIロボット」(代表者:牛久祥孝),「汎用型有機合成ロボットの活用による反応条件予測AI」,楳山儀恵(研究分担者)(2024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。2024年度は,これまで取り組んできた研究成果を学術論文としてまとめ,現在,2報の論文を*ChemRxiv*で公開中であり,2025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,2025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用いられることを目標に,引き続き研究を遂行する。