

有機反応の系統的な理解と設計へ向けた 反応経路自動探索法の開発

北海道大学 理学研究院

前田 理

1. はじめに

理論、計算ソフトウェア、および、コンピュータ技術、これら三つの発展により、量子化学計算は化学研究において欠かせないツールの一つになりつつある。反応機構研究においても、量子化学計算の貢献は少なくない。例えば、複数の想定反応機構に対するエネルギープロファイルを計算し、それらを比較することによって、最も有利な反応経路を議論した研究が数多く報告されている。また、遷移状態の構造において反応性を支配する相互作用を解析し、選択性の決定因子を特定することも可能である。

しかしながら、現状の反応機構に関する理論解析には大きな困難が存在する。すなわち、反応経路を見つけ出す際に想定反応機構が必要になる。このため、反応機構が全く分からない反応に対して理論解析を実行することは難しい。また、想定反応機構が正しくないと、間違った結果が得られてしまう。得られた結果が実際の反応経路に対応するのかどうかの検証も難しい。さらに踏み込んで、未知反応の「予測」を目指すならば、この問題は避けては通れない。

その解決には、反応経路自動探索法が不可欠である。すなわち、想定反応機構を用いず、反応経路を自動探索できる理論手法が必要である。本研究では反応経路自動探索法の開発を進めてきた¹⁻⁴。中でも、2010年から開発を進めている人工力誘起反応法は^{3,4}、有機合成反応へも適用し得る汎用性の高い反応経路自動探索法である。本講演では、人工力誘起反応法の概要といくつかの応用例を示す。

2. 反応経路自動探索法の開発

本研究で開発した反応経路自動探索法は大別して二つある¹。その一つである非調和下方歪み追跡法は、大気反応などの気相反応への応用において顕著な成果を上げているが²、その紹介は割愛する。一方、近年特に力を入れて開発を進めている人工力誘起反応法により、有機合成反応を含む幅広い対象への応用が可能となった^{3,4}。

人工力誘起反応法のアイデアは極めて単純である。すなわち、反応物同士を仮想的な力で押し付ける。「押し付ける」という操作は、反応物間の距離に正比例する関数をポテンシャルエネルギー曲面に追加し、構造最適化（関数の極小点求める）計算を行うことに対応する。図1に、原子Aと原子Bの間の反応に関する模式図を示す。図1(a)に示すポテンシャル曲線E上では、AとBは障壁に押し戻されてなかなか反応できない。一方、A-B間距離 r_{AB} に正比例する人工力項 αr_{AB} （ α は定数）を追加した関数F上には障壁が存在しないため、F上では関数極小化の手続きによって簡単に生成物ABへと到達できる。また、関数極小化の際に辿った経路上のエネルギー極大点から、遷移状態の位置も推定可能である。多原子分子の場合の人工力項は少し複雑だが、図1の例と同様に、簡便な関数極小化の手続きで生成物へと至る経路を与える。その人工力項は、人工力で引き起こされる反応の経路が、実際の反

応経路と出来るだけよく対応するよう工夫されている．これにより，「押し付ける」という一見乱暴にも思える操作によって，反応経路を自動探索することができる．詳細については最近の総説論文を参照いただきたい⁴．

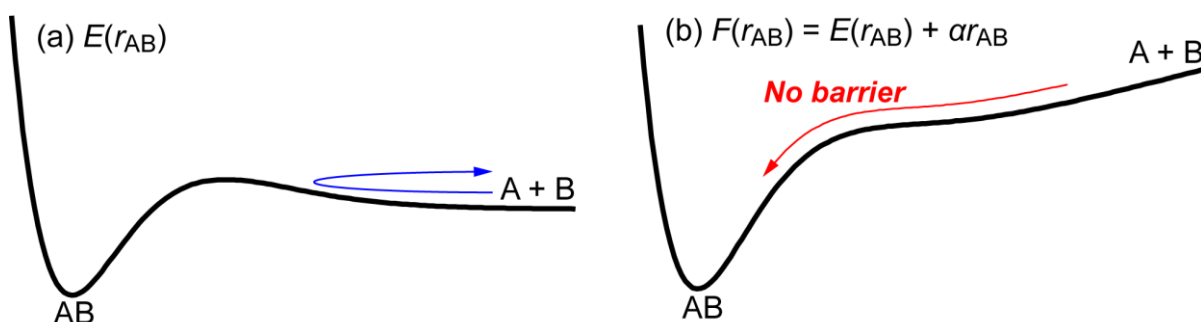


図1．ポテンシャルエネルギー曲面 E (左図)，および， E に A-B 間距離 r_{AB} に比例する項 ar_{AB} (a は定数) を追加した人工力関数 (右図)．

3. 反応経路自動探索法の応用

人工力誘起反応法は，多成分連結反応の解析を目指して開発された．多成分連結反応の一つであるパッセリーニ反応は，アルデヒド（またはケトン），カルボン酸，およびイソニトリルの収束的な反応により， α -アシルオキシアミドを与える．複数の分子が収束的に反応する際の遷移状態はその構造推定が難しく，同反応についても反応機構に関する理論的知見は不足していた．人工力誘起反応法を適用したところ，3分子が収束的に反応する遷移状態を容易に得ることができた．一方，得られた中間体からの異性化経路をいくら調べても，実験の速やかな反応を説明することはできなかった．そこで，4成分目としてカルボン酸もう一分子を加えて反応経路自動探索を実施した．その結果，実験を良く説明する低障壁の経路を得ることができた．すなわち，3成分反応として知られているパッセリーニ反応が，実は図2に示す4成分反応であるということを明らかにした⁵．

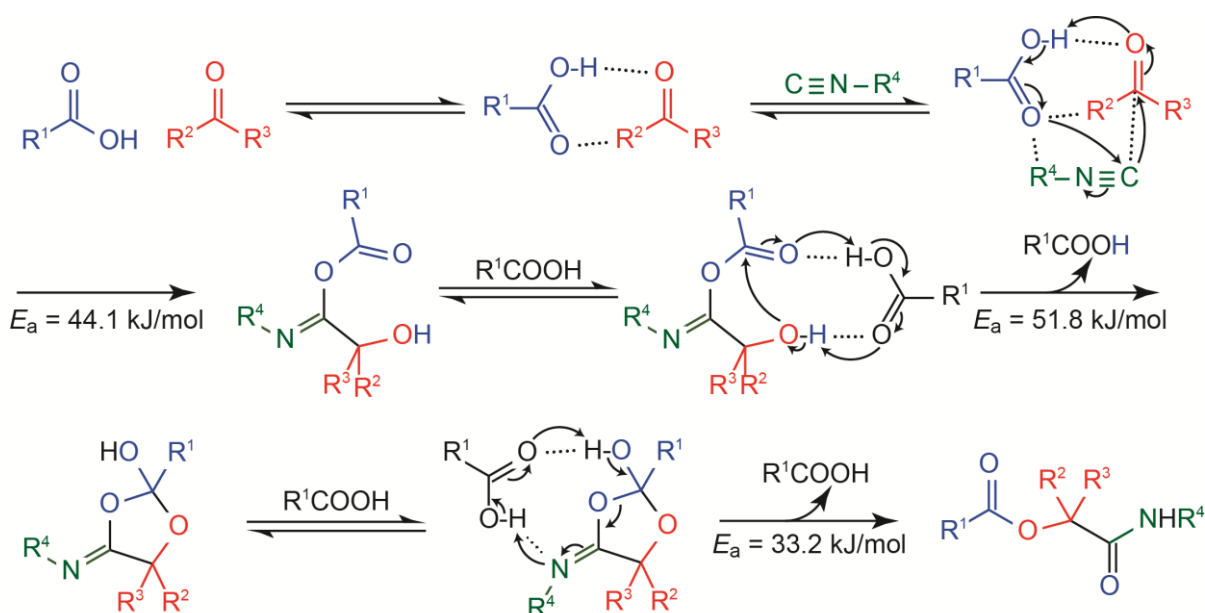


図2．パッセリーニ3成分連結反応に対する4成分反応機構

単純な有機金属触媒への応用として、コバルト錯体によるヒドロホルミル化の反応機構の自動解明を行った⁶。このとき、有機金属錯体内での結合組換経路を探索するために、錯体内にフラグメントを定義し、それらの間に人工力誘起反応法を応用する手順を導入した。この手順を用い、同反応の反応物である水素分子、一酸化炭素分子、および、エチレン分子を金属錯体と機械的に反応させた。このとき、各反応物が反応する順番や反応部位など、実験的な知見は一切排除して探索を行った。得られた反応経路の中で最もエネルギー的に有利であったものを図3に示す。図3には、得られた反応経路を元にして描いた触媒サイクルも併せて示されている。この触媒サイクルは、様々な教科書に出てくるヒドロホルミル化の触媒サイクルと完全に一致している。計算では、ケトンやアルコールが生成する副反応の経路も得られた。この応用において用いた手順は、フラグメント自動定義アルゴリズムを導入することによって一般化され、単成分アルゴリズムとして確立された⁷。

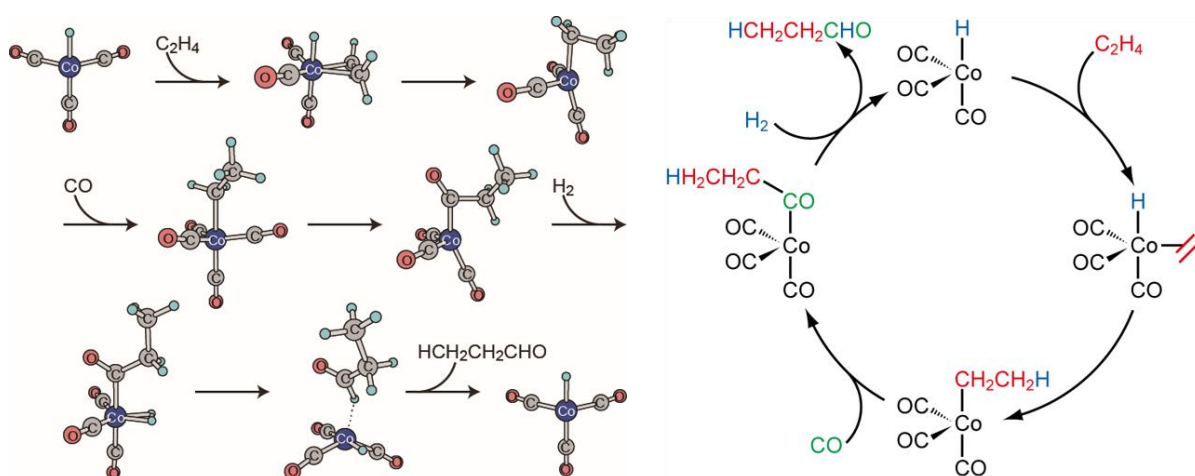


図3. 人工力誘起反応法による系統探索で得られた触媒反応経路（左図），および、それを元にして描いた触媒サイクル（右図）

選択性の理論解析は、有機合成化学において特に重要な課題の一つである。ここでは、 Eu^{3+} を触媒とする水中向山アルドール反応への応用例を示す⁸。 Eu^{3+} には水分子が8または9個配位することができる。反応物であるアルデヒド分子が配位した場合、それ以外に水8個が配位した構造が自由エネルギー的に安定である。この反応では *syn* 体および *anti* 体が生成するが、アルデヒド分子ともう一つの反応物との間で C-C 結合が生成する段階において選択性が決定する。そこで、この C-C 結合生成段階の経路を探索した結果、164 個もの異なる遷移状態が得られた。これら 164 個の内、91 個は *syn* 体を与え、74 個は *anti* 体を与える。図4に、*syn* 体および *anti* 体、それぞれを与える遷移状態のエネルギー値の、図中に示す二面角 ϕ に対する依存性を示す。これら 164 経路は素過程としては同一であるが、各々の遷移状態において二面角 ϕ や水の配位構造が異なっている。得られた全ての遷移状態を考慮した統計解析によって、*syn* 体と *anti* 体の生成比が 75:25 であると予測された。この結果は、実験の生成比 77:23 を非常によく再現している⁹。得られた遷移状態の構造の比較から、選択性の起源は水分子の配位構造の違いであることが明らかになった。このことは、同反応の選択性が水の添加によって逆転する、という実験事実とも対応している。

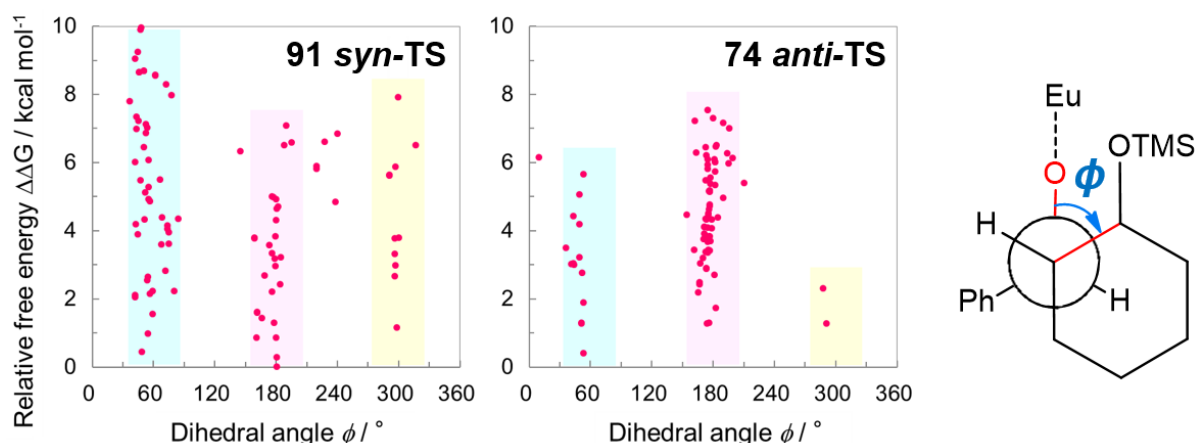


図4. *syn* 体および *anti* 体、それぞれを与える遷移状態のエネルギー値の二面角 ϕ に対するプロット．縦方向の分布は、 Eu^{3+} に対する水分子の配位構造の違いによる．

最近の応用例の一つとして、シリルボランによる有機ハロゲン化物のホウ素化反応について示す¹⁰．本反応では、一般的なシリルボランの反応性とは逆に、シリル化ではなくボリル化が進行する（図5上段）¹¹．この反応は、計算を開始した当初は反応機構がほとんど分かっていなかった．この特異な反応性について、人工力誘起反応法によって反応機構の特定を試みた．結果として様々な反応機構が得られたが、それらの中からエネルギー的に有利な経路を抽出することで、図5下段の反応機構を得た．同反応機構では、非常に不安定なカルバニオン種が発生するが、これは瞬間的な中間体であり、B または Si と迅速かつ選択的に反応する．シリル化の障壁はボリル化と比べて高いため、ボリル化が優先的に進行する．また、ボリル化体とシリル化体の生成比についても実験結果を定性的に再現できた．

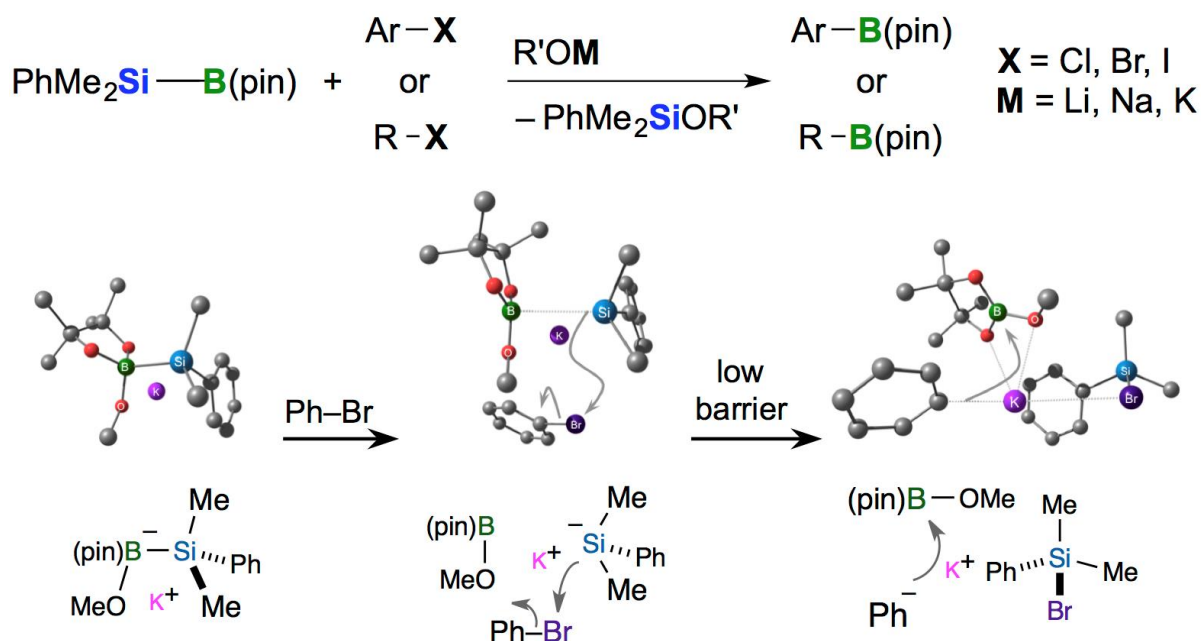


図5. シリルボラン法¹¹の反応スキーム（上段）と反応機構（下段）

最後に、光反応の解析について示す．光反応の解析では、電子励起状態のポテンシャルエネルギー曲面を調べる必要がある．また、異なる電子状態に対するポテンシャルエネルギー曲面同士の交差が、非断熱遷移を取り扱う際には重要になる．同

じスピン状態同士の交差は円錐交差と呼ばれ、円錐交差領域内エネルギー極小点 (Minimum Energy Conical Intersection: MECI) の分子構造とエネルギーを求めることによって非断熱遷移の効率を議論できる。最近、任意の電子状態間の MECI 構造を人工力誘起反応法によって自動探索する方法を開発した¹²。

ここでは、多環芳香族炭化水素への応用例を示す¹³。図6は、人工力誘起反応法で得た MECI 構造へ至る最も障壁の低い経路の障壁 (横軸) と実測の蛍光量子収率 (縦軸) との相関を示している。この相関は、人工力誘起反応法で MECI 構造へ至る最も障壁の低い経路を特定することで、蛍光量子収率の分子依存性を予測できることを示している。このとき、最も障壁の低い経路を特定するために、フランク・コンドン構造近傍の全ての MECI 構造を求めていることを強調したい。例えば、ピレンについては17個の独立な MECI 構造を得ている。このような系統的な探索によって最も障壁の低い無輻射失活経路を特定することにより、蛍光量子収率の予測が実現した。現在、光触媒の機構解明など、様々な光反応へと応用を行っている。

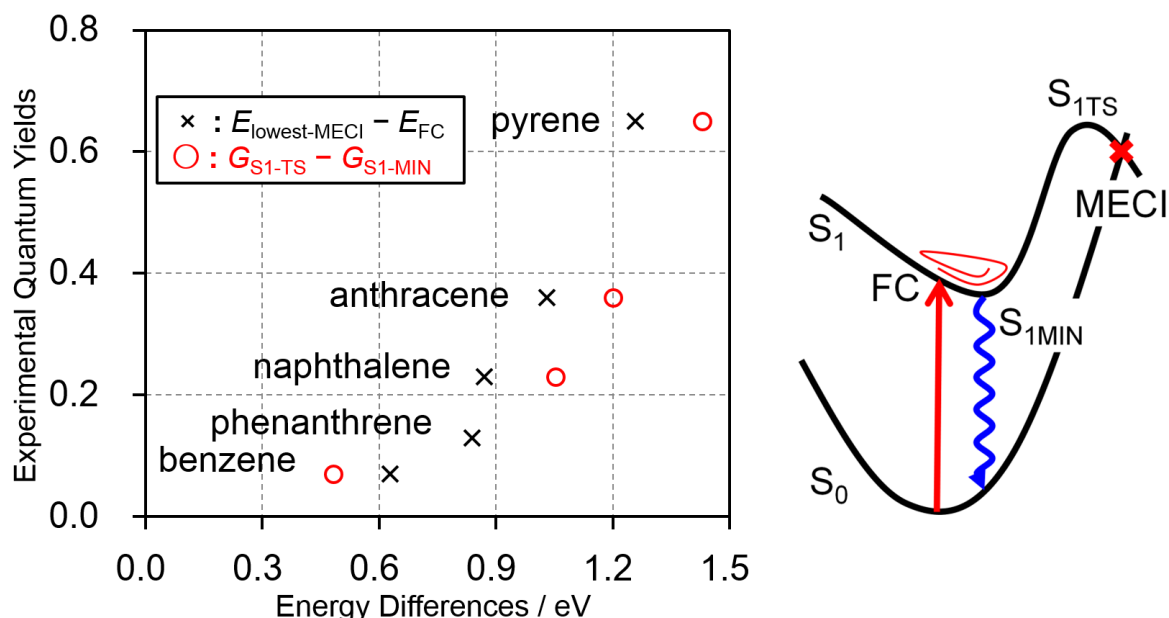


図6. 無輻射失活経路の障壁と実測の蛍光量子収率との相関 (左図), および、一重項基底状態 S_0 、一重項第一励起状態 S_1 、フランク・コンドン構造 FC、および、MECI 構造の関係に関する模式図 (右図)。

3. おわりに

人工力誘起反応法は、最先端の有機合成反応にも適用し得る汎用性の高い反応経路自動探索法である。当初の目的は多成分連結反応の解析であったため、複数の反応物の間に新たな結合が生成する反応に特化した手法として開発された (多成分アルゴリズム)。一方、分子内や有機金属錯体内での反応経路にも対応した単成分アルゴリズムも開発されている。単成分アルゴリズムは、酵素反応¹⁴や金属クラスター触媒¹⁵などへも応用が行われている。このとき、探索で得られる膨大な反応経路情報を用いて速度論解析を行うツールの開発も併せて行われている¹⁶。また、分子が電子励起状態から無輻射失活する非断熱遷移経路の探索にも対応しているため^{12,13}、光還元触媒の反応機構解析などへも応用することができる。さらに、結晶構造予測、相転移経路探索、表面反応の経路探索など、固体系への応用も可能になりつつある。

人工力誘起反応法は，反応機構解析，選択性予測，機能性分子設計などにおいて，非常に強力なツールとなると期待できる。

参考文献

1. Maeda, S.; Ohno, K.; Morokuma, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 3683-3701.
2. Maeda, S.; Taketsugu, T.; Morokuma, K.; Ohno, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 1315-1334.
3. Maeda, S.; Hatanaka, M.; Uematsu, R.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2014**, *72*, 567-579.
4. Maeda, S.; Takagi, M.; Harabuchi, Y.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. *Chem. Rec.* **2016**, submitted.
5. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
6. Maeda, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 380-385.
7. Maeda, S.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 166-173.
8. Hatanaka, M.; Maeda, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2882-2886.
9. Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227-2302.
10. Uematsu, R.; Yamamoto, E.; Maeda, S.; Ito, H.; Taketsugu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4090-4099.
11. Yamamoto, E.; Izumi, K.; Horita, Y.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19997-20000.
12. Maeda, S.; Harabuchi, Y.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 12050-12058.
13. Harabuchi, Y.; Taketsugu, T.; Maeda, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 22561-22565.
14. Maeda, S.; Abe, E.; Hatanaka, M.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 5058-5063.
15. Gao, M.; Lyalin, A.; Maeda, S.; Taketsugu, T. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1623-1630.
16. Sumiya, Y.; Nagahata, Y.; Komatsuzaki, T.; Taketsugu, T.; Maeda, S. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 11641-11649.