

# 反応機構解析における 理論計算の役割

住友化学株式会社

有機合成研究所

田 中 章 夫  
前 川 健 典  
鈴 木 机 倫

## Theoretical Calculations in Reaction Mechanism Studies

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Organic Synthesis Research Laboratory

Akio TANAKA

Kensuke MAEKAWA

Kimichi SUZUKI

In recent decades, quantum chemistry calculations have been used for various chemical fields such as reaction pathway analysis and spectroscopic assignments due to the theoretical developments, especially accuracy improvement of functionals in density functional theory (DFT), and high-speed parallel computers. However, the functionals in DFT should be appropriately employed for a target system or phenomenon because its reproducibility depends on the functionals used. Therefore comparison among obtained results with available experimental data or high-level computations is necessary to avoid misleading. In this review, we report the DFT-based mechanistic studies and spectroscopic analyses on reaction intermediates of catalytic reactions.

### はじめに

遷移金属を有した均一系の錯体触媒はポリオレフィン、基礎化学品、医薬関連化合物、情報電子材料の合成に広く利用されている。触媒を用いることで多種多様な化合物を合成し、新しい機能を持つ材料を作り出している。また錯体触媒の反応は生体内でも起きており、生命維持のためにも重要な役割を担っている。錯体触媒を用いた反応は通常いくつかの中間体を經由して反応が進行することが知られており、反応を制御するためにはその機構と中間体構造を正しく理解する必要がある。反応機構を理解し、より高活性な触媒を開発することは、遷移金属の使用量を減らすことで環境に優しく、製造コスト削減も可能にすることから産業としての意義がとても大きい。

#### 1. 理論計算の役割

様々な化学現象を分子論的に考えると、多くの場合分子を形成する電子状態が変化することによって発現する。これは分析実験と比較すると容易に理解できる。例えばUVやXPSでは特定の光を照射することによって

占有軌道の電子が非占有軌道へ励起することに対応する。化学反応もまた、触媒と反応物の電子状態が変化することで結合の生成や開裂が起こる化学現象である。錯体金属が引き起こす多種多様な触媒性能の発現は、遷移金属のd軌道の電子が配位子によって多様な電子状態（配置）をとり様々な酸化状態やスピン状態を持つためと考えられる。高活性な錯体触媒を開発するためには電子状態に基づいた分析および理解が必要となっており、その電子状態を特定するために理論計算による解析は有効な方法である。

#### 2. 理論計算手法

近年、分析実験のスペクトルの帰属や触媒反応における電子状態、構造や反応機構を理論計算で解析する報告例が増加している。この背景には、計算機の処理速度の向上および分子理論の発展が挙げられる。

Table 1に、汎用計算プログラムで使用できる主な理論計算手法を載せている。非経験的分子軌道法における主な手法の基礎理論は、80年代までにほぼ確立されており数十原子程度の系であれば、精度良く分光定数を算出することができる。その中でも理論計算の普及

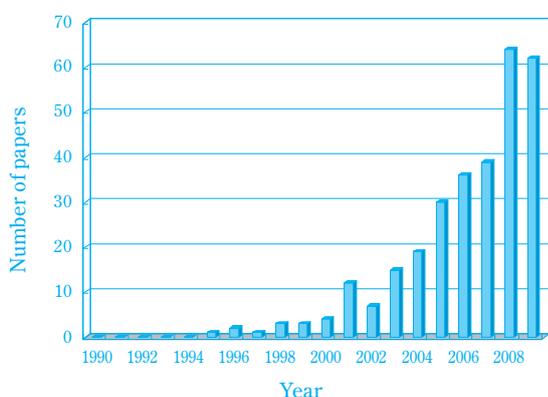
**Table 1** List of major theoretical calculation methods

Method	Scaling factor for Basis set	Content
HF	$N^4$	The simplest <i>ab-initio</i> method
DFT	$N^{3-4}$	The DFT reproduces a high level <i>ab-initio</i> MO with reasonable computational costs, but depends on the accuracy of functional.
MP2	$N^5$	The MP2 is the simplest method to take account of dynamical electron correlation and describe the weak interaction energy such as van der waals.
CASSCF	$N^5$	The CASSCF is the one of the multi-configurational method and used for the analyzing the reaction pathway.
MRMP2	$N^6$	The MRMP2 is quantitatively multi-reference method to take account to statical and dynamical electron correlations.
CCSD	$N^6$	The CCSD utilizes the exponential cluster operator to efficient take account an electron correlation with single and double excitations.
CISD	$N^6$	The CISD is a popular multi-configurational method including electron correlation and its procedure is very simple.
CCSD(T)	$N^7$	The CCSD(T), added perturbative triple excitation term to CCSD, is current gold standard of <i>ab-initio</i> MO method.

\*)  $N$  refers to the number of basis functions. For example, the computational cost of HF method is proportional to the fourth power of the  $N$ .

に大きく貢献した一つには90年以降に急速に発展した密度汎関数理論 (Density Functional Theory, DFT) に依るところが大きい。電子密度の汎関数によって化合物の電子状態を表現するDFT法は、その汎関数の精度に依存するが、低い計算コストで高い精度の非経験的分子軌道法の結果と肩を並べるに至っている。DFT法の特筆すべき点は、分光スペクトルの帰属などと伴に反応機構解析に広く用いられていることである。合成実験化学者の熟成された経験的な考察を理論的に補足、触媒の設計指針を与える報告例も少なくない。DFT法の計算負荷の少なさと汎用プログラムで様々な汎関数が整備されたことにより、手軽に計算を行うことが可能となっている。

実際に、錯体触媒を用いたカップリング反応のDFT計算が記載されている論文は2000年以降急激に増えている (Fig. 1)。また、錯体化合物を取り扱うアメリカ化学会が編集している学術誌Organometallicsの2007年

**Fig. 1** Number of papers involving DFT studies on organometallic-catalyzed coupling reactions

に投稿された論文の中で25%が理論計算を取り扱った論文であったとの報告がある<sup>1)</sup>。このように理論計算による触媒反応機構の解析は現在盛んに行われているが、理論計算で求めた反応機構の妥当性を実験データに基づいて十分に議論されている論文は限られている。

DFT法を用いる際には注意しなければならない点がある。DFT法の電子状態を表現する汎関数には計算精度を高めるための様々な補正 (パラメータ) が加えられており、その補正方法により様々な汎関数が提唱されている。適切な汎関数を選択して用いなければ正確な計算値が得られない可能性があり、対象とする化合物や化学反応に適切な汎関数と基底関数を選択する必要がある。

本総説では、触媒反応の中でも均一系 (溶液系) の錯体触媒反応に限定している。DFT計算の種々の汎関数の精度の比較について述べ、錯体触媒の反応機構への活用と中間体構造を分光学的に測定する方法について紹介する。短寿命な反応中間体の錯体構造を同定するために使用できる分析手法は限られており、その中で汎用性の高いStopped Flow UVスペクトル測定を検討した。測定する前に推定している中間体のUVスペクトルを理論計算で推算し、予想通り経時的に変化する中間体由来のスペクトルを観測した事例を報告する。

## 理論計算と分析

材料や触媒の開発段階では、分析実験と比較もしくは相補的に理論計算が使用される。分光スペクトルと比較することが多く、例えば、IR、Raman、UV、ESR、NMRスペクトル等は汎用の計算プログラムで標準的に算出できる。一般的な中性の有機分子の振動スペクトルは約10%以内の誤差で実験値を再現することが知ら

されている<sup>2)</sup>。そのため、実験で得られたスペクトルを帰属する上で有効な手段となっている。常磁性核種のESRのg値 (gテンソル) と超微細結合定数 (Aテンソル) や不対電子を持たない化合物のNMRの化学シフトスピнкаッピング定数からは磁氣的パラメータが実験的に得られれば、観測種の化学構造に関する情報が得られる。しかしながら、ポリマー構造などではその立体構造の影響で単純な化学構造から推定されるスペクトルよりも複雑になる場合がある<sup>3)</sup>。そのため、DFT計算により実験データをサポートする例も見受けられる<sup>4)</sup>。炭水素系では、B3LYPレベルでDZVPやTZVP基底系が多く用いられ、実験値をよく再現すると報告されている<sup>5)</sup>。またスピラベリング剤や触媒に用いられるニトロキシドラジカルの超微細結合定数は汎関数BHandHLYPで6-31+G(3df, 3pd) 基底関数を用いて溶媒効果を考慮すれば、実験値と一致を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。

一方、遷移金属錯体のような相対論的な効果が顕著化する重原子を含んだ系における、NMRの化学シフトやESRの超微細結合定数の定量的評価に推算値を用いることは困難である<sup>7)</sup>。

物性や分光学的なスペクトルの種類、対象化合物の構造によってDFT法で精度良く計算できる汎関数が異なる場合があり慎重に見極める必要がある。ここでは、色素化合物のUVスペクトルの吸収極大値について、DFT法の汎関数による推算値の再現性の差異を検証した結果を紹介する。

Grätzelらが検討した5種類の色素<sup>8)~13)</sup> (Fig. 2) について様々な汎関数で推算した結果をTable 2に示す。半経験的な手法であるZINDOや最も簡便な非経験的励起

状態の計算法であるCIS (一電子励起配置間相互作用) 法では、1 eV程度、過大評価された。ZINDO、CIS以外の計算手法はTD-DFT (Time-dependent DFT) 計算によりUVスペクトルを推算した。TD-DFT計算では汎関数によってかなり実験値に対する再現性が異なることがわかる。気相中の計算では、BLYP等のHF交換項が含まれていない汎関数の結果はほぼ同じ値を示した。これらの汎関数に長距離補正 (Long range-corrected, LC-) した結果は、一様に高エネルギー側 (短波長側) ヘシフトした値となった。一定の比率でHF交換項の寄与を含めたhybrid functionalのB3LYP (HFが20%) は

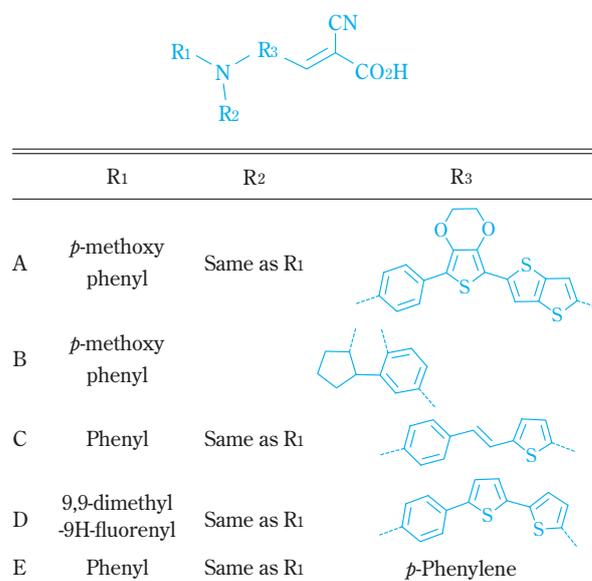


Fig. 2 Dye structures, A to E

Table 2 The calculated excitation energies in eV for lowest excited state of A, B, C, D, and E using various functionals

Method	Dye					MAE <sup>*c)</sup> (%)
	A	B	C	D	E	
ZINDO	2.93	4.13	3.39	3.20	4.24	11.7
CIS	2.87	3.87	3.03	3.03	3.96	8.7
MPWB1K <sup>*a)</sup>	2.50	3.46	2.70	2.60	3.40	3.6
CAM-B3LYP <sup>*a)</sup>	2.64	3.48	2.97	2.78	3.45	4.4
BLYP <sup>*b)</sup>	2.08	2.44	1.60	2.22	2.45	11.8
BPBE <sup>*b)</sup>	2.08	2.43	1.61	2.24	2.46	11.7
BPW91 <sup>*b)</sup>	2.08	2.43	1.61	2.24	2.45	11.7
LC-BLYP <sup>*b)</sup>	2.78	3.44	2.90	2.93	3.56	5.5
LC-BPW91 <sup>*b)</sup>	2.80	3.45	2.92	2.96	3.57	5.7
L-BPBE <sup>*b)</sup>	2.80	3.45	2.92	2.96	3.57	5.8
B3LYP <sup>*b)</sup>	1.79	2.85	2.01	2.64	2.82	7.8
BHandHLYP <sup>*b)</sup>	2.41	3.30	2.54	2.53	3.32	3.4
(Experimental)	2.25	3.18	2.81	2.84	3.21	—

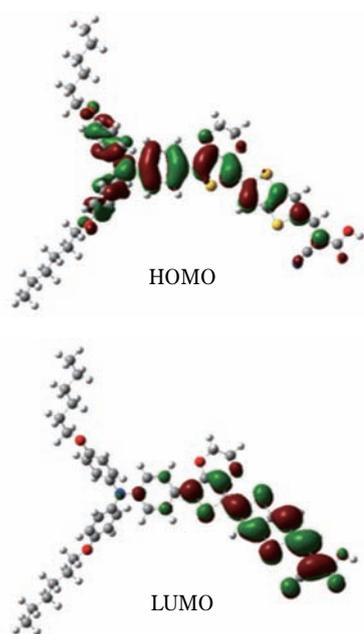
\*a) Calculated by Grätzel group with 6-31G\* basis set in vacuum<sup>13)</sup>.

\*b) Our results calculated with 6-31G\*\* basis set in vacuum.

\*c) The percentage of the mean absolute errors.

過小評価するが、BHandHLYP (HFが50%) は約0.3 eV以内の誤差で推算された。

色素の吸収極大波長に由来する励起の軌道はフロンティア軌道の $\pi$ - $\pi^*$ 遷移である (Fig. 3)。溶媒効果と励起状態を基底状態からの線形応答で取り扱う (Linear Response : LR) 方法<sup>14), 15)</sup>と電子状態ごとに自己無矛盾に扱う (State Specific : SS) 方法<sup>16), 17)</sup>を検討したところ、LRモデルではどの手法においても真空中に比べ低エネルギー側 (長波長側) ヘシフトする傾向を示し、SSモデルでは電子励起状態に伴う溶媒の電子状態の緩和が考慮されたため絶対誤差が改善する傾向が認められた。いずれの場合もhybrid functionalのBHandHLYPが実験値と良い一致を示した。



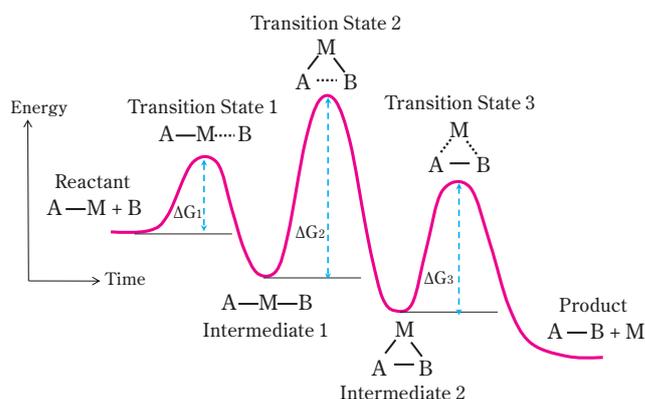
**Fig. 3** Frontier orbitals of A estimated by BHandHLYP/6-31G\*\*

## 理論計算と反応

### 1. エネルギーダイアグラム

理論計算で錯体触媒の反応機構を解析すると、Fig. 4に示すように出発化合物から複数の中間体と遷移状態を経て生成物に到達するエネルギーダイアグラムが描かれる。Fig. 4では3つの山が描かれており、その山を越えるために必要なエネルギー $\Delta G_1$ ,  $\Delta G_2$ ,  $\Delta G_3$ を活性化エネルギーと呼ぶ。

活性化エネルギー値は電子的な効果や立体的な効果の全てが考慮されており、この値を比較することで反応性の大小が定量的に議論できる。絶対反応速度理論から活性化エネルギー $\Delta G^*$ と反応速度定数 $k$ は式(1)の関



$\Delta G_1$ ,  $\Delta G_2$ ,  $\Delta G_3$ : Activation Energy

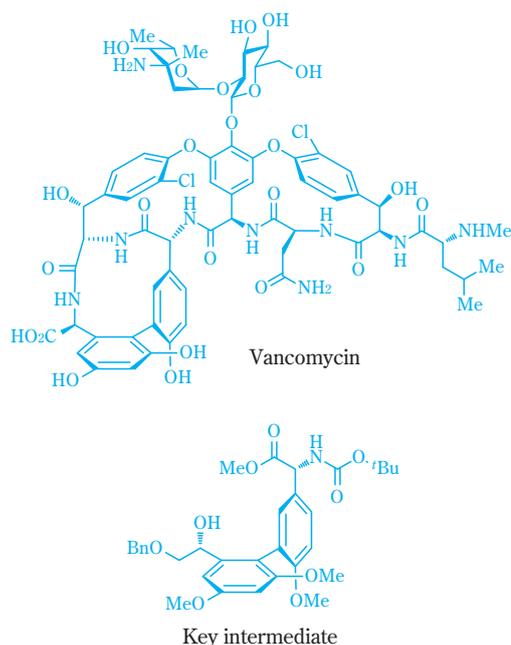
**Fig. 4** Reaction energy diagram

係にある。 $\Delta G^*$ が小さいほど反応速度は大きく (反応が速く) なり、大きいほど反応速度が小さく (反応が遅く) なることを意味している。

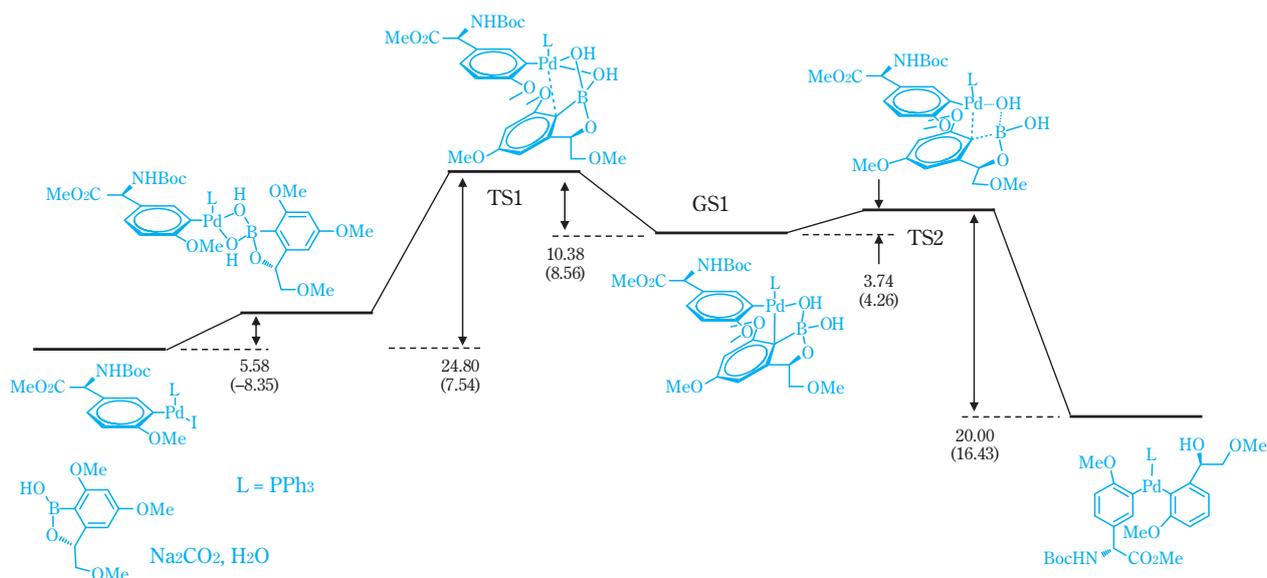
$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}} \quad (1)$$

式(1)の $k_B$ はボルツマン定数 ( $1.38 \times 10^{-23}$  J/K)、 $h$ はプランク定数 ( $6.62 \times 10^{-34}$  Js)、 $T$ は温度 (K)、 $\Delta G^*$ は活性化自由エネルギー (J/mol)、 $R$ は気体定数 ( $8.31$  J/molK) を表している。

例えば、バンコマイシンの鍵中間体 (Fig. 5) 合成に芳香環同士の鈴木カップリング反応が利用されているが<sup>18a)</sup>、このようなサイズ (原子数) の基質については、DFT計算を用いればモデル化することなく反応機構解



**Fig. 5** Vancomycin and key intermediate



**Fig. 6** Energy diagram of transmetalation step in kcal/mol

析が可能である。Fig. 6には配位子にPPh<sub>3</sub>を用いた鈴木木村反応のトランスメタル化のステップのエネルギーダイアグラムを示している<sup>18b)</sup>。理論計算により酸化的付加体から2つの遷移状態構造を経て還元的脱離前の構造へと導かれて、その活性化Gibbsエネルギーが24.8 kcal/molであることが分かった。活性化エネルギーがこの値より低くなる配位子が、より活性の高い配位子であることを意味する。同程度のサイズの有機分子を均一系錯体触媒により合成する場合には、同様に配位子構造による反応性の差異や反応基質の影響を数値化し比較できるため、触媒設計に理論計算は大いに貢献することができる。

## 2. 理論計算による反応機構解析の現状

フラスコ内で起きている触媒反応を計算機の中で自動的に合理的な時間内で再現させることは“現時点では”不可能である。反応機構を理論計算で解析するためには、経由すると考えられる反応中間体とその中間体へ構造変化するための反応遷移状態を研究者が想定し、計算機で構造最適化して得られた構造およびエネルギー値で機構の妥当性を慎重に検討する必要がある。

現状の理論計算プログラムでは計算開始時の入力構造に最も近い反応中間体あるいは遷移状態構造にしかたどり着くことが出来ず、反応系全体の最もエネルギーの低い遷移状態構造を自動的に見つけることは出来ない。解析結果は研究者によって用意された初期構造に依存しているため中間体や遷移状態構造を決めていく上で、触媒反応の知見がなければ理論計算による反応解析は不可能である。考える全ての反応機構の

中間体および遷移状態を理論計算で決めて、最もエネルギー的に低い経路をその触媒反応の機構として取り扱う。

このような膨大な作業を経て得られた推定反応機構でも、正しいかどうかを実験データと比較検証することが必要である。

次に理論計算の解析結果を分析的に検証する手法について紹介する。

## 3. 理論計算による反応機構の妥当性

理論計算から導いた反応機構の妥当性を検証する際に、複数の触媒違いや基質違いの反応性（反応収率、選択性）に関するデータが存在するのであれば、理論計算から得られる活性化エネルギー値と相関を調べる方法が先ず検討される。しかし相関を調べるための十分な実験データ数がない場合や、活性化エネルギー値と良好な相関が認められない場合には、理論計算で示唆されている反応中間体を観測する方法が最も有効である。

反応機構を解明する上で、実験的に反応中間体を観測することは非常に大切であるが容易ではない。錯体の反応中間体が単離されてX線結晶構造解析で構造が決定されることはまれであり、複数の中間体を経由する錯体触媒反応において、全ての中間体構造を分析的に同定することはほぼ不可能である。その中で最も観測できる可能性の高い中間体は、活性化エネルギー値が最も高い反応律速のステップ直前の反応中間体である。つまり触媒サイクル全体の反応性を決める律速段階の様子が反応中間体を分光学的に観測することで推察できる。これは理論計算で触媒反応機構を解析す

るためにはとても重要な情報である。理論計算から導いた反応機構が分析的に観測できた中間体を経ることがない場合には、その機構を再考する必要があると言える。

## 反応中間体の同定

### 1. 反応中間体の観測手法

錯体触媒反応の機構解明を目的として反応中間体を分析化学的に観測するためには反応速度を測定できるまで下げるか、短時間測定できる分析装置を選択する必要がある。反応速度を下げるためには、式(1)から反応温度を下げるのが有効であることが分かる。一方、短時間で測定できる代表的な分析手法をTable 3に示す。NMRでの中間体捕捉が理想的であり、観測できれば比較的容易に構造同定できる。ただし、常磁性核種の錯体や、濃度が低い場合には感度があまり高くないため測定が困難になる。

UVスペクトルは単調な吸収で構造の同定に用いることはあまり多くないが、錯体由来の特徴的な吸収（d軌道電子由来の励起）は、有機物（反応基質や生成物、反応溶媒）とは異なる吸収波長を示し金属錯体と有機物の識別が容易になる場合が多い。そして理論計算により精度良く再現されるため、実測のUVスペクトルから理論計算で構造を同定されることが期待できる。NMR測定では困難な反応中間体の捕捉にはUVスペクトルが有望である。

理論計算で推定される機構が正しいことを確認するために、理論計算で推測される短寿命な反応中間体を

捕捉した分析例として、当社で開発している不斉シクロプロパン化触媒の短寿命反応中間体Cu(I)-カルベン錯体をUVスペクトル測定で構造同定した事例を次に紹介する。分析手法は常磁性核種のCu(II)を用いる錯体触媒であるため、Stopped Flow UVスペクトル測定を実施した。

### 2. 不斉シクロプロパン化反応触媒

光学活性なシクロプロパンカルボン酸エステルは、医薬分野で重要な化合物であり、当社ではピレスロイド系殺虫剤（Fig. 7）の構成要素となっている。シクロプロパン環骨格は2つの不斉炭素を有し、4種類の異性体が存在し、殺虫効力を発現する異性体は活性の高い順にd-トランス、d-シス体の2種類に限定されているため、効率的な触媒の不斉合成法の開発が求められた。当社ではキラルなサリチルアルジミンを配位子として用いた銅触媒を見出し、活性および選択性を向上することで、光学分割法よりも有利な触媒による工業的な合成プロセスの開発を続けた<sup>28)</sup>。

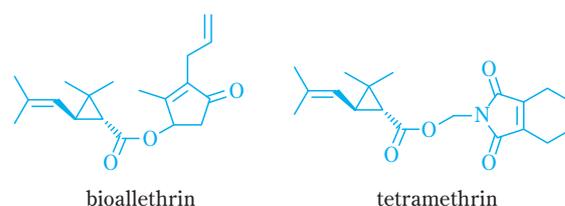
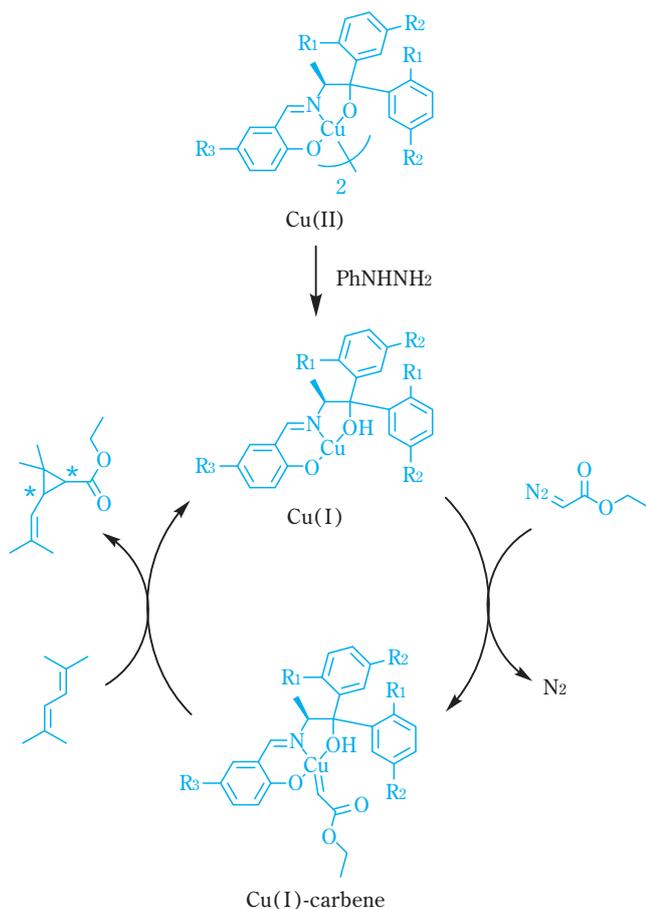


Fig. 7 Synthetic pyrethroids with chrysanthemate moiety

Table 3 List of major analytical methods for observation of reaction intermediates

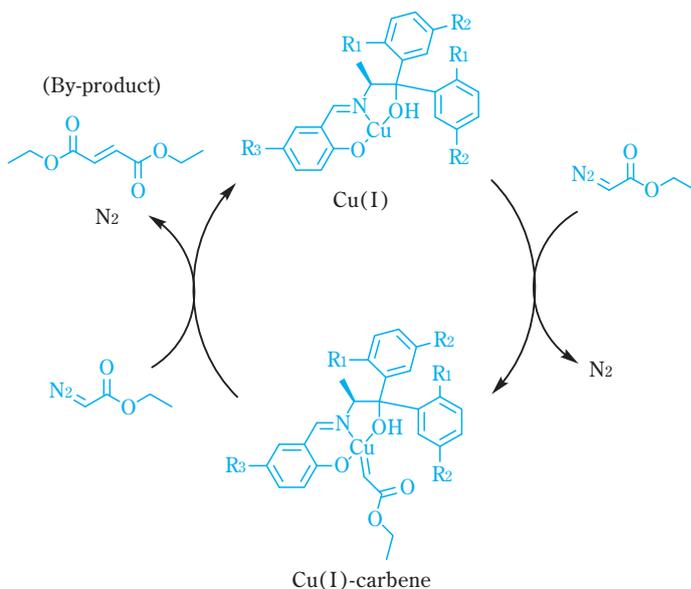
Method	Content
Flow NMR	Flow NMR techniques are superior for determination of chemical structures without paramagnetic substances. The measurement needs a certain level of concentration, and the time is on the second time scale. Example of application: chlorination of thioamide derivatives <sup>19)</sup> , the synthesis of imidazole rings <sup>20)</sup> , and the metallocene-catalyzed polymerization of alkene <sup>21)</sup> .
Stopped Flow UV	Stopped flow UV techniques are wide-range application of intermediate observation in homogeneous reactions, however the spectrum is simple with little structure information. The measurement time is on the millisecond time scale. Example of application: synthesis reaction of Cu complexes with active oxygens <sup>22)</sup> , oxidation reactions with Iron binuclear complexes <sup>23)</sup> , and Diels-Alder reactions of tetradines <sup>24)</sup> .
Stopped Flow ESR	Stopped flow ESR (Electron Spin Resonance) is technique only for observation of paramagnetic chemicals. The sensitivity of chemical concentration is better than NMR. Example of application: ligand exchange reactions of Cu complexes <sup>25)</sup> , degradation of active oxygen species <sup>26)</sup> , and Fenton reaction <sup>27)</sup> .
React IR	React IR (Infrared spectroscopy) technique is one of the most popular ones, however the spectrum is sometimes too complicate to assign the intermediates.
Direct ESI-MS	Direct ESI-MS (Electrospray Ionization Mass Spectrometry) needs ionization of reaction intermediates, and the measurement of time-dependent change is difficult. The measuring objects are sometimes affected by ionizations.
Pulse Laser	The low-molecular-weight intermediates are observed with ultrashort laser pulse and gas phase-molecular beam on the femtosecond time scale, which is equal to 10 <sup>-15</sup> of a second time scale.

理論計算による反応解析で、シクロプロパン化反応は、先ず①ジアゾ酢酸エチルの窒素がCu(I)に配位し、②N<sub>2</sub>が脱離しながらジアゾ酢酸エチルがCu(I)と反応してCu(I)-カルベン錯体を形成し、③Cu(I)-カルベン炭素がオレフィンと反応することでシクロプロパン骨格を形成しながらCu(I)から炭素が解離し、④Cu(I)が再生するサイクルであることが報告されている (Fig. 8)<sup>29)</sup>。そして反応律速段階はCu(I)-カルベン錯体とオレフィンが環化反応するステップで、不斉中心が形成される段階に相当する。



**Fig. 8** Reaction mechanism of asymmetric cyclopropagation using Salicylaldehyde-Copper catalyst

主な副生成物として、マレイン酸ジエチルあるいはフマル酸ジエチルが知られている。副反応の反応機構は、Cu(I)-カルベン錯体がオレフィンと反応する反応律速段階で、オレフィンの代わりにジアゾ酢酸エチルとCu(I)-カルベン錯体で進行する反応である。そしてシクロプロパン化反応同様に、Cu(I)の錯体が再生する (Fig. 9)。主・副反応の触媒サイクルの中でCu(I)-カルベン錯体が中間体として最も観測しやすい構造である



**Fig. 9** Side reaction mechanism of cyclopropagation

ことが理論計算から推測される。

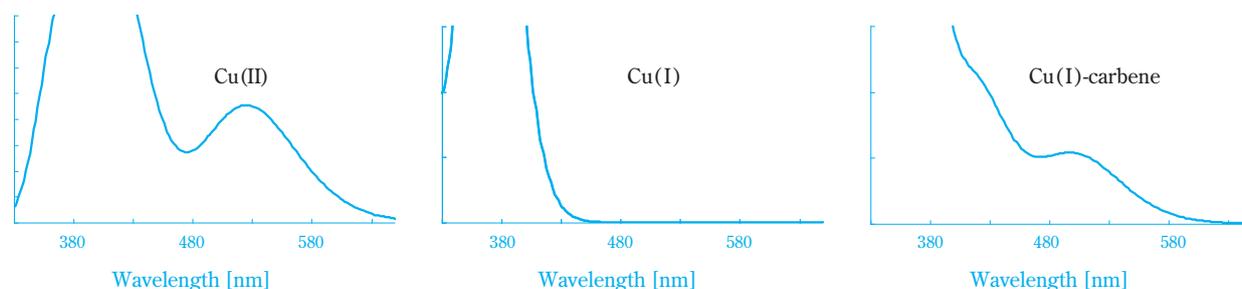
Cu(I)-カルベン錯体は非常に不安定であり、特殊な配位子を用いた場合を除いて<sup>30)</sup>、通常の不斉シクロプロパン化で用いられる配位子でCu(I)-カルベン構造が観測された報告はない。そこで本触媒系で実際にCu(I)-カルベン錯体が形成しているのかStopped-flow UV<sup>31)</sup>スペクトル測定で中間体の観測を試みた。

### 3. 短寿命な反応中間体Cu(I)-カルベン錯体の観測

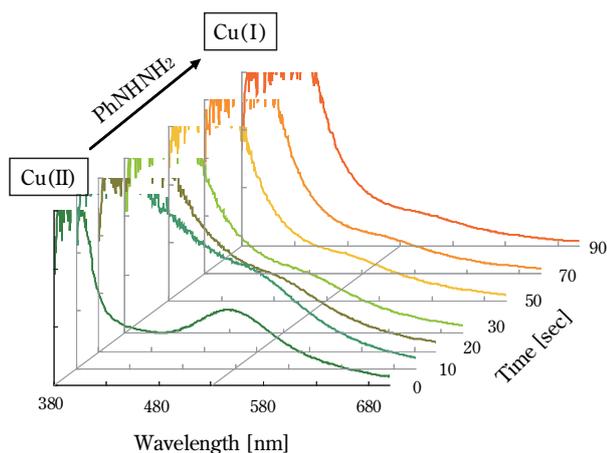
配位子に当社で開発したサルチラルジミン配位子を用いて、Cu(I)に配位した錯体にジアゾ酢酸エチルが反応しCu(I)-カルベン錯体を形成するときのUVスペクトルの経時変化を追跡した。Stopped-flow UVスペクトル測定は、Cu錯体のトルエン溶媒とジアゾ酢酸エチルのトルエン溶媒をN<sub>2</sub>で噴射し混合させた状態についての変化を測定した。

UV測定を実施する前に、TD-DFT計算で各反応中間体および溶媒トルエンやジアゾ酢酸エチル、ジアゾ酢酸エチルの2量体であるマレイン酸ジエチルおよびフマル酸ジエチルの励起スペクトルを推算した。推算に際しては、溶媒であるトルエンの効果を考慮した計算を実施した。計算手法は汎関数にB3PW91、基底関数にCuはm6-31G\*と他の原子は6-31G\*を用いて、溶媒効果を考慮したトルエン中でのTD-DFT計算を実施した (Fig. 10)。

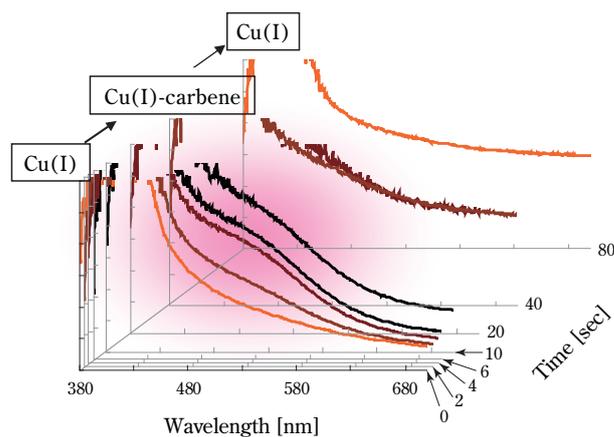
Cu(II)とCu(I)-カルベン錯体に500 nm付近に大きな吸収が推算されたが、Cu(I)錯体では500 nm付近に吸収がない推算結果となった。Cu(II)をCu(I)に還元した後に触媒サイクルが始まるため、Cu(II)とCu(I)-カルベ



**Fig. 10** Calculated UV spectra of Cu(II), Cu(I), and Cu(I)-carbene complexes



**Fig. 11** UV spectral shift of Cu(II) reduced into Cu(I) complex by phenylhydrazine



**Fig. 12** UV spectral shift of Cu(I) reacting with diazoacetate to appearance of Cu(I)-carbene complex

ンが共存することなく、反応中間体のCu(I)-カルベン錯体が生成した場合にのみ500 nm付近に吸収が観測されることが予想された。

Stopped Flow UVスペクトルでCu(I)-カルベン錯体中間体由来のスペクトル測定を実施した。まずはCu(II)の2量体の錯体をフェニルヒドラジンで還元する際のUVスペクトル変化を理論計算値と比較したところ、矛盾のない変化であることを確認した (Fig. 11)。Cu(II)錯体には500 nm付近に吸収があり還元後にはその吸収が消失する変化を示した。次に、Cu(I)錯体とジアゾ酢酸エチルを反応させたところ、反応直後から数十秒間にわたり500 nm付近に吸収が現れ消失するスペクトルの経時変化を観測することができた (Fig. 12)。500 nm付近の吸収は理論計算から推算されたCu(I)-カルベン錯体由来し、そのカルベン錯体はジアゾ酢酸エチルと反応しマレイン酸ジエチルやフマル酸ジエチルを生成しながらCu(I)錯体が再生され、すべてのジアゾ酢酸ジエチルが消費されることで、Cu(I)-カルベン錯体の吸収が消失したことを示している。

不安定な反応中間体錯体をUVスペクトルで観測し、理論計算でその構造を確認することができることを示

した例であり、UVスペクトルの中間体捕捉が有効であることを理論計算により実証できた。

### おわりに

理論計算で反応機構を解析する目的の一つとして、反応触媒の設計・探索が挙げられる。反応機構が分かれば新規触媒の反応性を定量的に予測することが可能になり、活性な触媒を探索することが出来る。正確に反応機構を解析することが出来れば予測の精度が高まり、触媒のバーチャルスクリーニングが現実味を帯びてくる。計算機の性能が飛躍的に向上し、その勢いが衰える気配がない現状で、触媒探索の強力な手法になることは事実といえる。

一方で、理論計算のみで反応機構を解析することは時間がかかり、従来の反応遷移状態と反応中間体を探索する法では正しい解が得られるかどうか不安が残るが、最近になり、反応経路を自動的に探索する新しい理論的手法が開発されつつあり注目されている<sup>32)</sup>。このような手法を用いることによって、計算値および分光スペクトルとの帰属精度を向上させることが期待

される。分析化学と合成化学に理論化学を取り入れることによって短期間で正しい反応機構を明らかにし、新しい触媒を開発することが期待される。

## 引用文献

- 1) S. Sakaki, Y. Ohnishi and H. Sato, *Chem. Rec.*, **10**, 29 (2010).
- 2) "Introduction to Computational Chemistry", Edit by F. Jansen, John Wiley & Sons, New York (1999).
- 3) B. Randy and J. F. Rabek, "ESR Spectroscopy in Polymer Research", Springer-Verlag (1977).
- 4) (a) A. Ueda, K. Ogasawara, S. Nishida, T. Ise, T. Yoshino, S. Nakazawa, K. Sato, T. Takui, K. Nakasuji and Y. Morita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **122**, 6333 (2010). (b) T. Kubo, Y. Katada, A. Shimizu, Y. Hirao, K. Sato, T. Takui, M. Uruichi, K. Yakushi and R. C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 14240 (2011).
- 5) M. Kaupp, M. Bühl and V. G. Malkin, "Calculation of NMR and EPR parameters: Theory and Applications", Wiley-VCH (2004).
- 6) A. Tanaka and K. Nakashima, *Magn. Reson. Chem.*, **49**, 603 (2011).
- 7) "実験化学講座第五版「NMR・ESR」", 日本化学会編, 丸善 (2004).
- 8) G. Zhang, H. Bala, Y. Cheng, D. Shi, X. Lv, Q. Yu and P. Wang, *Chem. Commun.*, **2009**, 2198.
- 9) T. Horiuchi, H. Miura and S. Uchida, *Chem. Commun.*, **2003**, 3036.
- 10) D. P. Hagberg, J.-H. Yum, H. Lee, F. De Angelis, T. Marinado, K. M. Karlsson, R. Humphry-Baker, L. Sun, A. Hagfeldt, M. Grätzel and M. K. Nazeeruddin, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 6259 (2008).
- 11) T. Horiuchi, H. Miura, K. Sumioka and S. Uchida, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12218 (2004).
- 12) T. Kitamura, M. Ikeda, K. Shigaki, T. Inoue, N. A. Anderson, X. Ai, T. Lian and S. Yanagida, *Chem. Mater.*, **16**, 1806 (2004).
- 13) M. Pastore, E. Mosconi, F. De Angelis and M. Grätzel, *J. Phys. Chem. C*, **114**, 7205 (2010).
- 14) R. Cammi, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A*, **104**, 5631 (2000).
- 15) R. Cammi, C. Cappelli, S. Corni and J. Tomasi, *J. Phys. Chem. A*, **104**, 9874 (2000).
- 16) R. Improta, V. Barone, G. Scalmani and M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, **125**, 054103 (2006).
- 17) R. Improta, G. Scalmani, M. J. Frisch and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **127**, 074504 (2007).
- 18) a) K. C. Nicolaou, "Classics in Total Synthesis II", Wiley (2003), p.239. b) 田中 章夫, 先導研究施設共用促進事業「みんなのスパコン」TSUBAMEによるペタスケールの飛翔共用促進シンポジウム(東京), (2011).
- 19) D. A. Foley, C. W. Doeckke, J. Y. Buser, J. M. Merritt, L. Murphy, M. Kissane, S. G. Collins, A. R. Maguire and A. Kaerner, *J. Org. Chem.*, **76**, 9630 (2011).
- 20) A. C. B. Sosa, R. T. Williamson, R. Conway, A. Shankar, R. Sumpter and T. Cleary, *Org. Process Res. Dev.*, **15**, 449 (2011).
- 21) M. D. Christianson, E. H. P. Tan and C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11461 (2010).
- 22) T. Osako, S. Nagatomo, Y. Tachi, T. Kitagawa and S. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4325 (2002).
- 23) G. T. Rowe, E. V. Rybak-Akimova and J. P. Caradonna, *Inorg. Chem.*, **46**, 10594, (2007).
- 24) D. V. Sadasivam, E. Prasad, R. A. Flowers II and D. M. Birney, *J. Phys. Chem. A*, **110**, 1288 (2006).
- 25) N. D. Yordanov and A. Dimitrova, *Inorg. Chem. Commun.*, **8**, 113 (2005).
- 26) Y. Sakurai, H. Sanuki, R. Komatsu-Watanabe, T. Ideguchi, N. Yanagi, K. Kawai, K. Kanaori and K. Tajima, *Chem. Lett.*, **37**, 1270 (2008).
- 27) J. Jiang, J. F. Bank and C. P. Scholes, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4742 (1993).
- 28) M. Itagaki and K. Suenobu, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **64**, 1261 (2006).
- 29) K. Suenobu, M. Itagaki and E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7271 (2004).
- 30) B. F. Straub and P. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1288 (2001).
- 31) <http://www.unisoku.co.jp/products/spectro/index.html>
- 32) (a) S. Maeda and K. Ohno, *Chem. Phys. Lett.*, **381**, 177 (2003), (b) S. Maeda and K. Ohno, *Chem. Phys. Lett.*, **384**, 277 (2004), (c) S. Maeda, K. Ohno and K. Morokuma, *J. Chem. Theory Comput.*, **5**, 2734 (2009).



**田中 章夫**

*Akio TANAKA*

住友化学株式会社  
有機合成研究所  
主席研究員  
博士 (工学)



**鈴木 机倫**

*Kimichi SUZUKI*

住友化学株式会社  
有機合成研究所  
研究員  
博士 (理学)



**前川 健典**

*Kensuke MAEKAWA*

住友化学株式会社  
有機合成研究所  
研究員  
博士 (理学)