

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2017～2019

課題番号：17KT0096

研究課題名(和文) 計算化学的スクリーニングを利用した有機分子触媒反応の設計および開発

研究課題名(英文) Design and development of the reactions using organocatalyst by computational screening

研究代表者

菅 博幸 (Suga, Hiroyuki)

信州大学・学術研究院工学系・教授

研究者番号：60211299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：キラルなアミン-ウレア存在下における芳香族ニトリルオキシドと2-ヒドロキシスチレン類との高エナンチオ選択的付加環化において、DFT計算により、アミン-ウレアがanti-open型のコンホメーションをとる遷移状態が好ましいことを見出した。本方法論は、系中発生した脂肪族ニトリルオキシド、環状ニトロソ、C,N-ジアリールニトロソおよびN,N'-環状アゾメチンイミンに対しても適用できることを明らかにした。また、エポキシドを用いる二酸化炭素固定化反応において、メトキシ基の置換がテトラアリールホスホニウムヨードの有機触媒としての触媒能を向上させることを見出し、DFT計算によりその理由を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、計算化学的アプローチをベースとした反応開発を行うことにより、従来とは方向性の異なる有機分子触媒反応開発の方法論を導き出すという発想に基づいている。本研究の成果として、本アプローチは、付加環化反応や二酸化炭素固定化反応における有機触媒の設計に効力を発揮することを明らかにした。既存の有機分子触媒分野の枠を超えた、計算化学・合成化学・触媒化学からの複合的アプローチによる反応開発は、それぞれの分野の進歩に必須であり、学術的に大きな意義がある。また、時間的および金銭的成本を削減した効率的プロセスの開発に貢献できると考えられ、産業界に対しても大きな波及効果を及ぼすものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The transition state with anti-open type conformation of a chiral amine-urea catalyst was found to be favored for highly enantioselective cycloaddition reactions between aromatic nitrile oxides and 2-hydroxystyrene derivatives by DFT calculations. This methodology could be applicable to cycloadditions of in situ generated aliphatic nitrile oxides, cyclic nitroso, C,N-diaryl nitroso, and N,N'-cyclic azomethine imines with 2-hydroxy-3-methoxystyrene in the presence of a chiral amine-urea derived from quinine with high to good enantioselectivities.

In the carbon dioxide fixation using epoxides catalyzed by tetraarylphosphonium salts (TAPS) as an organocatalyst, intriguing substituent effects of TAPS were observed, in which electron-donating methoxy groups enhanced their reactivity. In addition, the mechanism was thoroughly investigated by undertaking theoretical studies, suggesting that the electronic properties of TAPS affect carbon dioxide insertion into halohydrin intermediates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉付加環化 二酸化炭素固定化 有機触媒 計算化学 遷移状態 反応機構

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機分子触媒の利用は金属触媒に頼らない精密有機合成を実現するアプローチの一つである。しかし、従来、反応開発における触媒構造ならびに反応基質の最適化には、試行錯誤を繰り返す膨大な数のスクリーニングが必要であった。有機分子触媒反応では、遷移状態の制御に水素結合などの分子間相互作用が関与しており、実験的手法だけでこれら相互作用を明らかにするのは難しい。ところが、近年の計算化学の発展に伴い、比較的容易に分子間相互作用の情報が得られるようになり、有機分子触媒の分野においても計算的手法が導入されるようになった。

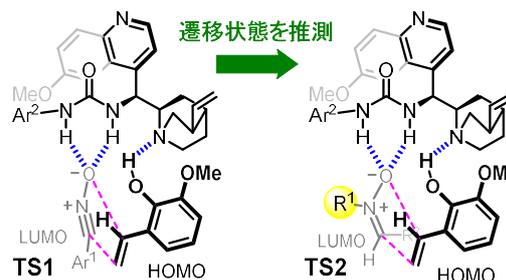
現在の有機分子触媒反応開発において、計算化学は実験結果を説明するサポート的な役割を果たしている場合が多く、計算系と実験系の双方向性アプローチは行われていないのが現状である。もし計算化学を主体として反応系を設計することが可能になれば、時間的コストと金銭的コスト、実験者の負担が大幅に削減され、より効率的な反応開発を実現できるであろう。

2. 研究の目的

我々は長年に渡り不斉 1,3-双極性付加環化反応の開発を行っており、その研究の一環として有機分子触媒系の不斉反応も検討している。最近の研究成果では、ニトリルオキシドと 2-ヒドロキシスチレン類との付加環化において、シンコナアルカロイドより誘導したアミン-ウレアを添加すると高レベルの不斉誘起が可能であることを見出している。同反応はニトリルオキシドが LUMO、スチレンが HOMO の相互作用に基づく逆電子要請型付加環化であると考えられる。したがってアミン-ウレア触媒系では、水素結合ドナーのウレア部位がニトリルオキシドの LUMO を活性化し、ブレンステッド塩基のアミン部位がスチレンの HOMO を活性化していると想定できる。申請者はアミン-ウレア触媒系を用いた不斉 1,3-双極性付加環化反応の開発を確立すべく、本反応系は計算化学的アプローチを利用した反応探索を試みる上で恰好の研究対象であろうと考えた。

一方、我々は最近、新規ホスホニウム塩触媒の開発に取り組んでおり、独自に設計したホスホニウム塩により、エポキシドと二酸化炭素の反応が効果的に促進されることを見出している (*ACS Catal.*, **6**, 6906 (2016))。同反応では、触媒の構造的な要件が実験的には示されているが、その要件が“なぜ必要なのか”については明らかではない。そこで、反応の遷移状態構造を求めることにより触媒の構造的な要件を計算化学的に考察し、構造的な要件を明確にできると考えた。

我々は上記反応の開発における新手法として「計算化学的スクリーニング」の導入による新規有機分子触媒反応の開発を考案した。本研究の目的は、計算的手法と実験的手法の双方向性アプローチによる新規有機分子触媒反応系の開発を通して、これら反応系の遷移状態制御と機構解析すなわち「立体選択性の獲得と不斉誘起のメカニズムの解明」である。具体的には、有機分子触媒系での不斉付加環化に関しては、ニトリルオキシドの系における遷移状態構造を基本モデルとして確立し、ニトリルオキシド以外の 1,3-双極子を用いる付加環化反応についての計算化学的スクリーニングを検討し、その有効性を明らかにしたい。また、ホスホニウム塩触媒の設計開発に関しては、ホスホニウム触媒系をさらに高活性な触媒へと発展させるため、計算化学による反応機構解析をもとに、計算化学的な設計とスクリーニングを重点的に行い、本手法の有効性を検証したい。



3. 研究の方法

ニトリルオキシドの系における遷移状態構造を基本モデルとして確立し、他の 1,3-双極子を用いる付加環化反応についての計算化学的スクリーニングを検討する。提案する新手法を確立すれば、従来多くの時間を要していた反応探索の省力化が期待される。具体的な研究方法は下記の通りである。

- 1) 半経験的分子軌道法により妥当な計算結果を与えたものから順に DFT 計算と実験結果の収集を行う。
- 2) 実験系では、実際の基質の反応性・選択性、生成物の絶対配置と相対配置などが計算結果と一致するかを確認する。
- 3) これら計算と実験による相補的な検討を繰り返し、最終的に基質適用範囲を拡充していく。
- 4) 触媒量ならびに反応時間、立体選択性を改善する上で他の 1,3-双極子の置換基などを種々検討する必要があり、この置換基検討を計算化学主導で行い、効率的な反応開発のプロセスを確立する。

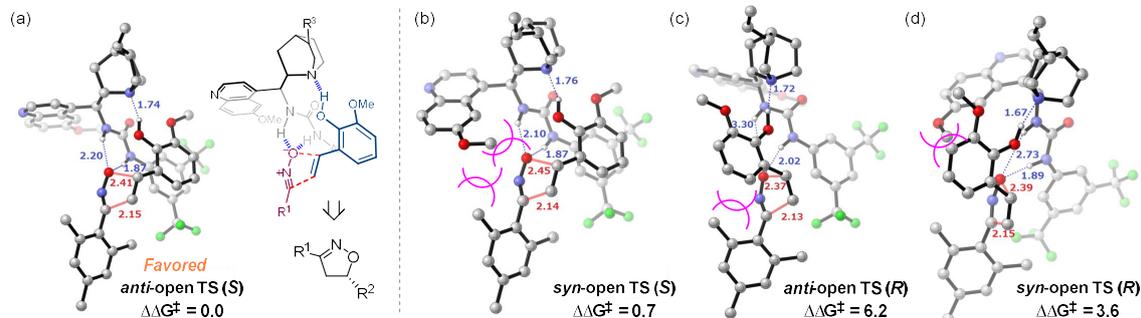
4. 研究成果

1) キラルなアミン-ウレア存在下の芳香族ニトリルオキシドと 2-ヒドロキシスチレン類との付加環化における遷移状態

キニーネ由来のキラルなアミン-ウレアを触媒として、メシトニトリルオキシドと 2-ヒドロキシ-3-メトキシスチレンとの付加環化反応における遷移状態を DFT 計算 (M06-2X/def2-TZVPP-

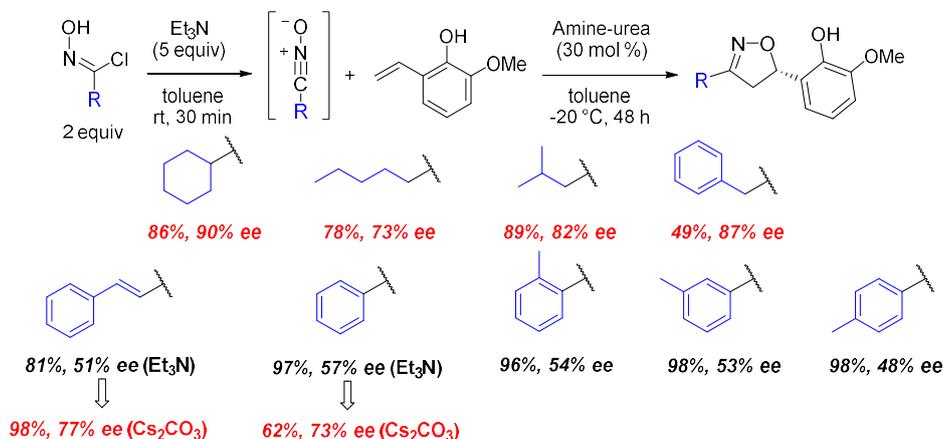
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

IEFPCM (toluene)//M06-2X/6-31G(d)-IEFPCM (toluene)) により求めた。キラルなアミン-ウレアに関する安定コンホメーションに基づいて、anti-open 型と syn-open 型の遷移状態 ((a)~(d)) を求めたところ、*S* 体の付加環化体を与える anti-open 型遷移状態が最もエネルギー的に好ましく、*R* 体の付加環化体を与える anti-open 型遷移状態より、6.2 kcal/mol 安定であることが明らかとなった。また、2,6-ジクロロベンズニトリルオキシドと 2-ヒドロキシスチレンとの付加環化体の絶対配置を X 線結晶構造解析により決定したところ、*S* 配置であることがわかり、計算結果と一致した。



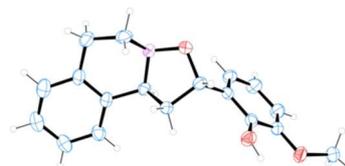
2) 系中発生した脂肪族ニトリルオキシドの不斉付加環化反応

上記のように、メシニトリルオキシドや 2,6-ジクロロベンズニトリルオキシドなどの単離可能なニトリルオキシドの付加環化では、キニーネ由来のキラルなアミン-ウレア存在下、実験系において高エナンチオ選択的に反応が進行することを明らかにし、DFT 計算により有利な遷移状態を求めることができた。一方、ニトリルオキシドは、嵩高く単離可能なものを除いて、一般的には対応するヒドロキシモイクロリドから塩基により反応系中で発生させ反応に用いられている。系中発生したより反応性の高いニトリルオキシドに対しても、本系において同様に良好なエナンチオ選択性を獲得できるかについて検討した。トルエン中、トリエチルアミンを用いて発生させた場合、30 mol%のキラルアミン-ウレア存在下、脂肪族ニトリルオキシドは 2-ヒドロキシ-3-メトキシスチレンとの付加環化反応において、良好なエナンチオ選択性を示したが、シンナモイルおよび芳香族のニトリルオキシドのエナンチオ選択性は、中程度であった。芳香族ニトリルオキシドに関しては、塩基として炭酸セシウムを用いると、エナンチオ選択性は改善した。

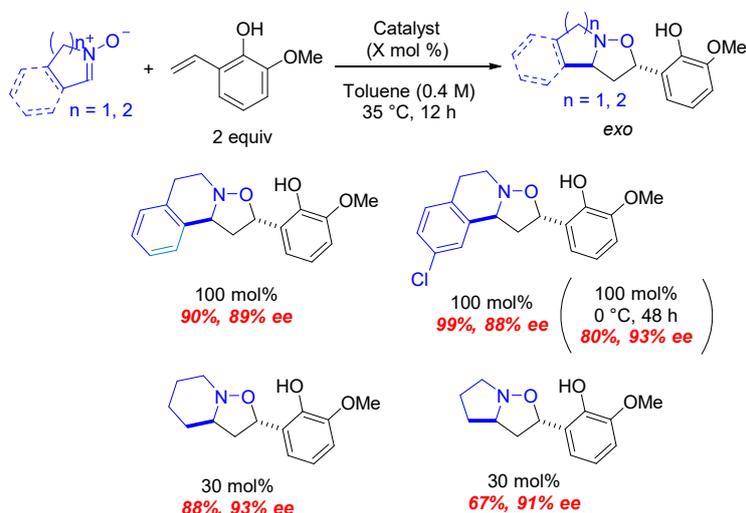


3) 環状ニトロンとの不斉付加環化反応

DFT 計算により得られた知見に基づき、初期検討として、イソキノリン由来の環状ニトロンを用い、100 mol%のキラルアミン-ウレア存在下、35 °C で反応させた。反応は 12 時間で完結し、収率 90%、エナンチオ選択性 89% ee で単一のジアステレオマーが得られた。0 °C、48 時間の条件では、回収率 29% (NMR) でニトロンが回収され、反応は完結しなかったが、65%の収率で付加環化体を得られ、エナンチオ選択性は、94% ee であった。30 mol%のキラルアミン-ウレア存在下、35 °C の条件では、エナンチオ選択性は 84% ee と若干低下した。なお、絶対配置の決定には至らなかったが、相対配置は X 線結晶解析により決定でき、*exo* 接近による単一のジアステレオマーが生成していることがわかった。イソキノリン環上に塩素原子が置換した誘導体やピペリジンおよびピロリジン由来の環状ニトロンにおいても高エナンチオ選択性を示した。

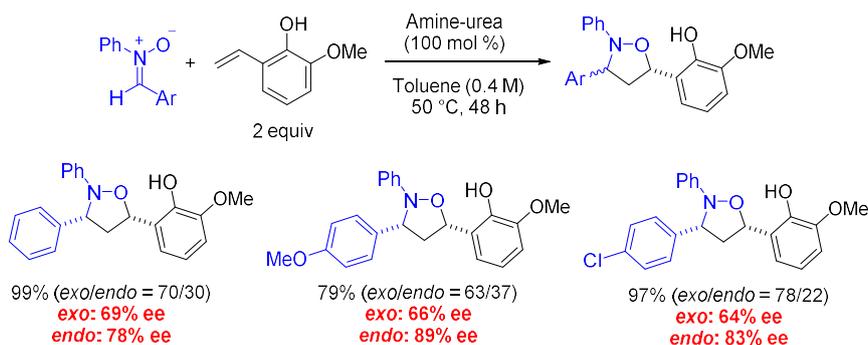


様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)



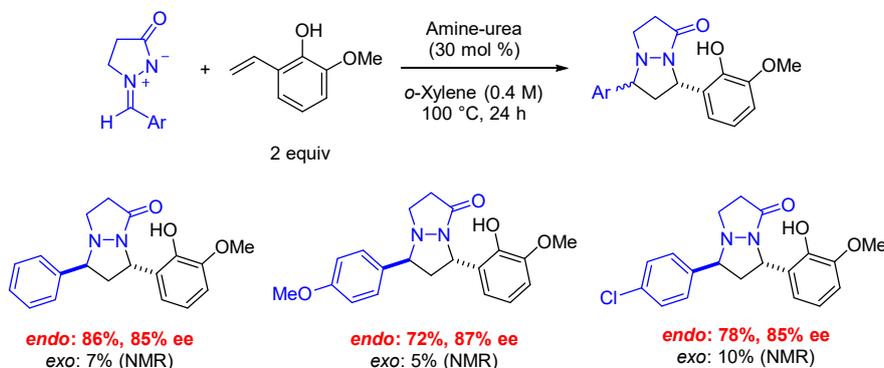
4) *C, N*-ジアリールニトロンの不斉付加環化

次に、*C, N*-ジアリールニトロンを用いる不斉付加環化反応の検討を行った。100 mol%のアミンウレア存在下、トルエン中、50°Cで48時間攪拌する条件下で反応させたところ、炭素原子上にフェニル、*p*-メトキシフェニル、*p*-クロロフェニルの置換した3つのニトロンにおいて、付加環化体としてジアステレオマーの混合物が得られ、それらのエナンチオ選択性は中程度から良好であった。なお、ジアステレオマーの相対配置については、NOESY スペクトルにおいて、3位と5位のメチンプロトン間にNOEが観測されるジアステレオマーを *exo* 体と決定した。



5) *N, N'*-環状アゾメチンイミンの不斉付加環化反応

N, N'-環状アゾメチンイミンの場合は、付加環化が進行するのに σ -キシレン中、100°Cのより高温を必要としたが、30 mol %のアミンウレア存在下、24時間加熱攪拌すると、*endo* 体がジアステレオ選択的に得られ、そのエナンチオ選択性も良好であることが明らかとなった。なお、ジアステレオマーの相対配置は、minor 付加環化体において、3位と5位のメチンプロトン間にNOEが観測されることより、major 付加環化体は *endo* 体と決定した。

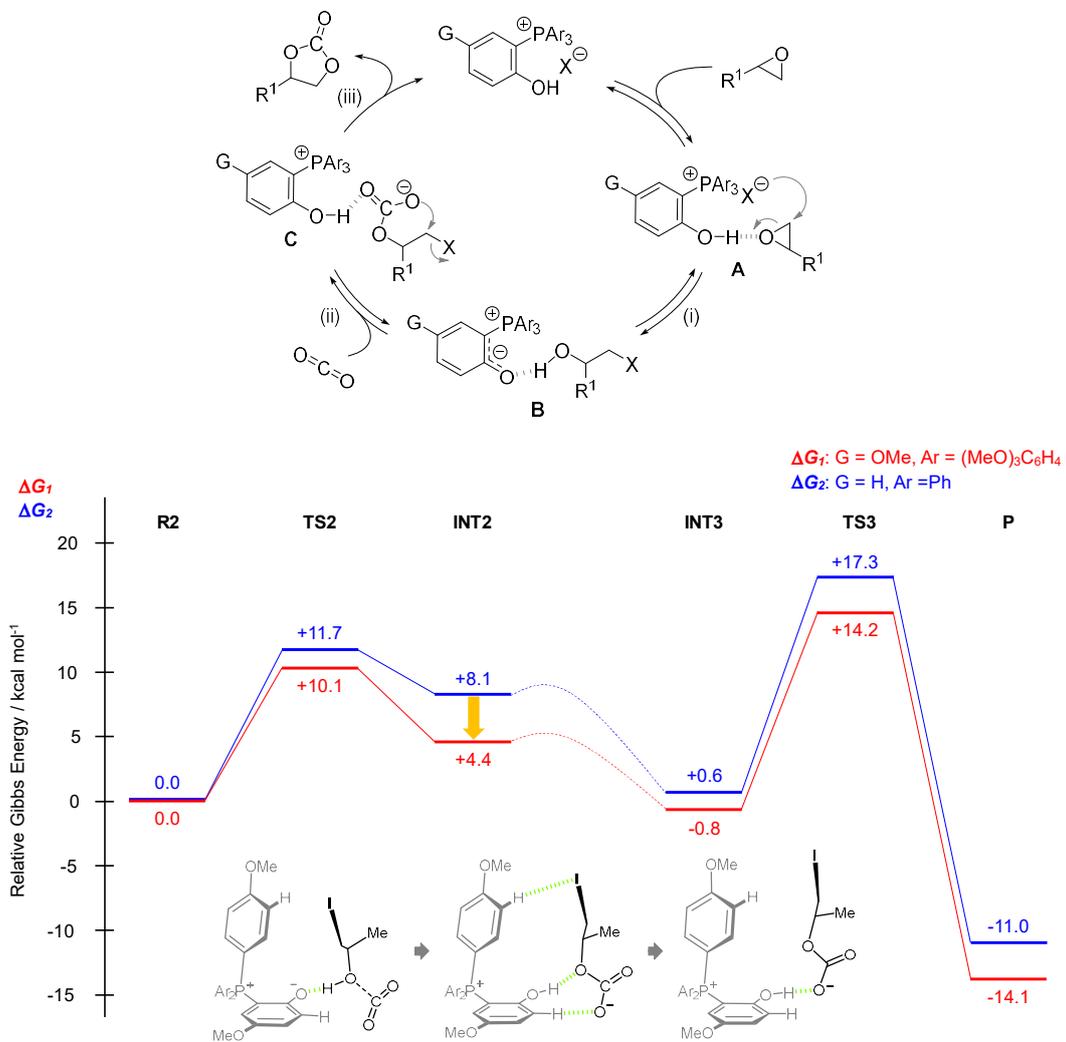
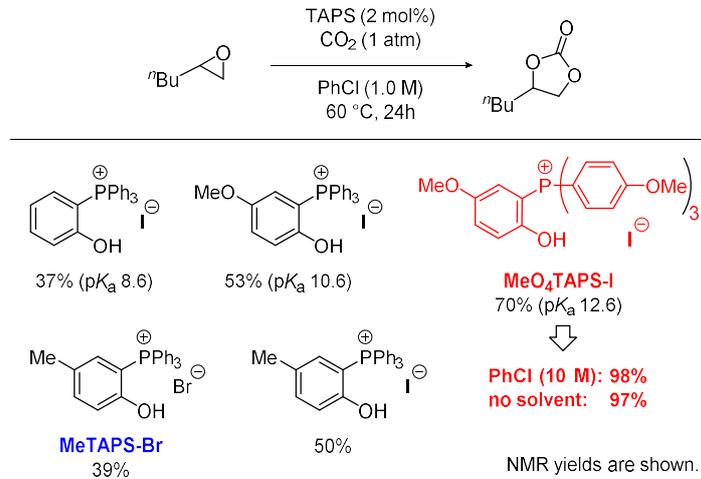


6) テトラアリールホスホニウム塩 (TAPS) を用いるエポキシドと二酸化炭素との反応

我々は、新規ホスホニウム塩触媒の開発に取り組んでおり、独自に設計したホスホニウム塩 **MeTAPS-Br** により、エポキシドと二酸化炭素の反応が効果的に進行し、1気圧の二酸化炭素雰囲気下でカーボネートを与えることを見出している。しかし、触媒量や反応温度などの条件には改善の余地を残していた。そこで、TAPS の置換基を精査することにより、さらに高活性な触媒の開発をめざした。驚くべきことに、メトキシ基の導入による酸性度の低下に伴い収率が向上し、**MeO4TAPS-I** を用いれば、2 mol%の触媒量で60°Cの加熱攪拌条件下でも反応が進行することを

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

見出した。さらに、10 Mのクロロベンゼン中あるいは無溶媒条件で反応を行うことにより、高収率でカーボネートが得られることを明らかにした。また、DFT 計算を用いて反応機構の解析を行い、メトキシ基の導入による触媒活性の向上が、反応機構において炭酸中間体 **C** の安定化に起因することを明らかにした。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yasunori Toda, Masato Koyama, Hiroyoshi Esaki, Kazuaki Fukushima, Hiroyuki Suga	4. 巻 97
2. 論文標題 Enantioselective Cycloadditions between Aliphatic Nitrile Oxides and 2-Hydroxystyrenes Catalyzed by Chiral Amine-Urea	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 147-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.3987/COM-17-S(T)7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasunori Toda, Masahiro Shimizu, Taichi Iwai, Hiroyuki Suga	4. 巻 360
2. 論文標題 Triethylamine Enables Catalytic Generation of Oxidopyrylium Ylides for [5+2] Cycloadditions with Alkenes: An Efficient Entry to 8-Oxabicyclo[3.2.1]octane Frameworks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 2377-2381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1002/adsc.201800290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasunori Toda, Wakatake Kaku, Makoto Tsuruoka, Sho Shinogaki, Tomoka Abe, Hideaki Kamiya, Ayaka Kikuchi, Hiroyuki Suga	4. 巻 20
2. 論文標題 Three-Component Reactions of Diazoesters, Aldehydes, and Imines Using a Dual Catalytic System Consisting of a Rhodium(II) Complex and a Lewis Acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2659-2662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroyuki Suga, Masahiro Yoshiwara, Takaaki Yamaguchi, Takashi Bando, Mizuki Taguchi, Ayano Inaba, Yuichi Goto, Ayaka Kikuchi, Kennosuke Itoh, Yasunori Toda	4. 巻 55
2. 論文標題 Enantioselective synthesis of 8-azabicyclo[3.2.1]octanes via asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of cyclic azomethine ylides using a dual catalytic system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1552-1555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1039/c8cc09224a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroyuki Suga, Yohei Hashimoto, Yasunori Toda, Kazuaki Fukushima, Hiroyoshi Esaki, Ayaka Kikuchi	4. 巻 56
2. 論文標題 Amine-Urea-Mediated Asymmetric Cycloadditions between Nitrile Oxides and o-Hydroxystyrenes by Dual Activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 11936-11939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201705662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroyuki Suga, Yasunori Toda	4. 巻 77
2. 論文標題 Catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions based on ylide formation reactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Synth. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1014-1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.1014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasunori Toda, Yutaka Komiyama, Hiroyoshi Esaki, Kazuaki Fukushima, Hiroyuki Suga	4. 巻 84
2. 論文標題 Methoxy groups increase reactivity of bifunctional tetraarylphosphonium salt catalysts for carbon dioxide fixation: A mechanistic study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 15578-15589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02581	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鶴岡信, 伊藤謙之介, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 ロジウム錯体とルイス酸の二成分触媒によるカルボニルイリドとイミンの1,3-双極性付加環化反応
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸田泰徳, 小見山裕崇, 江崎啓祥, 福島和明, 菅 博幸
2. 発表標題 二官能性ホスホニウム塩触媒による二酸化炭素とエポキシドのカップリング反応の反応機構解析
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山將人, 江崎啓祥, 福島和明, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 芳香族ニトリルオキシドと2-ヒドロキスチレン類の不斉付加環化反応の反応機構解析と脂肪族ニトリルオキシドへの応用
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山將人, 江崎啓祥, 福島和明, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 ニトリルオキシドと2-ヒドロキスチレン類の不斉付加環化反応を基盤とする1,3-双極子の探索
3. 学会等名 第49回中部化学関係協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長崎一真, 佐藤建輔, 中嶋紘崇, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 キラルルイス酸触媒によるカルボニルイリドとアルデヒドの不斉付加環化反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Suga, Yohei Hashimoto, Yasunori Toda, Kazuaki Fukushima, Hiroyoshi Esaki
2. 発表標題 Chiral Amine-urea Mediated Asymmetric Cycloadditions of Nitrile Oxides with o-Hydroxystyrenes and their Computational Studies for Asymmetric Induction
3. 学会等名 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山 將人, 江崎 啓祥, 福島 和明, 戸田 泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 キラルアミン-ウレア触媒を用いる脂肪族ニトリルオキシドと2-ヒドロキシスチレン類の不斉付加環化反応
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Yoshida, Kaoru Arisue, Hiroyoshi Esaki, Kazuaki Fukushima, Yasunori Toda, Hiroyuki Suga
2. 発表標題 Lewis acid-catalyzed alcohol addition reactions to cyclic carbonyl ylides generated from diazoacyloxazolidinones
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤建輔, 長崎一真, 中嶋紘崇, 戸田泰徳, 菅 博幸
2. 発表標題 ルイス酸触媒による非環状カルボニルイリドとアルデヒドの不斉付加環化反応
3. 学会等名 第50回中部化学関係協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/engineering/chair/chem002/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	戸田 泰徳 (Toda Yasunori) (60758978)	信州大学・学術研究院工学系・准教授 (13601)	
連携研究者	福島 和明 (Fukushima Kazuaki) (00273730)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
連携研究者	江崎 啓祥 (Esaki Hiroyoshi) (40454889)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	