

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19550047
 研究課題名 (和文) キラルリン酸触媒を用いる不斉反応の立体制御因子の解明と遷移状態のデータベース化
 研究課題名 (英文) Theoretical study on the stereoselectivity of the chiral phosphoric acids catalyzed reaction and making database of the transition structures
 研究代表者
 安藤 香織 (ANDO KAORI)
 岐阜大学・工学部・教授
 研究者番号：70211018

研究成果の概要 (和文)：キラルリン酸触媒を用いるイミンとアセチルアセトンの Mannich 反応について、遷移状態構造を計算により求めた。しかし、高い選択性の得られるキラルリン酸には多数の配座異性体が存在し多数の遷移状態構造があることが分かった。実際そのほとんどを計算したが、立体制御因子の解明には至らなかった。そこで、触媒構造の自由度の小さい系での研究を行なうこととし、キラルロジウム2核錯体を用いる α -アルキル- α -ジアゾエステルとフェニルアセチレンの不斉シクロプロペン化反応の立体選択性に関する研究を行なった。触媒はハロゲン結合のために唯一つの形に固定されていることが分かった。触媒と α -アルキル- α -ジアゾエステルから得られるカルベン錯体とフェニルアセチレンとの反応の遷移状態を計算し4つの遷移状態構造を得た。不斉炭素のため触媒はらせん構造をとり、アセチレンの近づく向きにより大きなエステル部分との立体障害により立体が決まっていることが分かった。

研究成果の概要 (英文)：The transition structures for the reaction between the imine and acetyl acetone in the presence of the chiral phosphoric acid catalyst were located at the B3LYP/6-31G* level. Since there are many conformations for the chiral catalyst, we could not identify the factors of the chiral recognition. Next, we studied the conformationally rigid catalyst, dirhodium tetracarboxylate. The pathway for the cyclopropanation reaction of phenylacetylene with α -methyl- α -diazooesters was studied by density functional calculations. The conformation of the chiral catalyst have the all up conformation because of halogen bonds between the phthaloyl oxygens and the phthaloyl bromines. The four transition structures were located and the TS giving S-cyclopropane are less stable because of the steric repulsion between the catalyst and the big ester moiety.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：理論有機化学

科研費の分科・細目：基礎化学、有機化学

キーワード：分子軌道計算、立体選択性、遷移状態構造

1. 研究開始当初の背景

不斉合成は医薬品などの生理活性物質や液晶材料の合成だけでなく、ライフサイエンス研究のための重要な手段として年々その重要性を増している。これまで不斉合成のために多くのキラル触媒が開発されてきたが、触媒開発は今もなお試行錯誤で行われている。

2. 研究の目的

本研究ではこのような触媒開発を論理的にデザインする方法論を探ることを最終目標とし、そのための基礎情報の蓄積を行なうこととした。

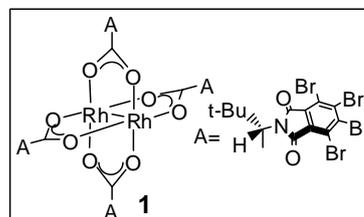
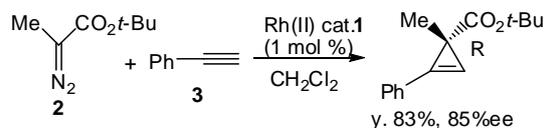
3. 研究の方法

具体的には最近注目されているキラルリン酸触媒を用いる不斉反応について分子軌道計算を用いて反応機構を明らかにし、律速段階での反応の遷移状態構造から立体制御因子を明らかにする。触媒の構造によって立体選択性がどのように変化するかを明らかにし、実際の触媒のデザインを行なう方法論の開拓を行なう。

4. 研究成果

3,3'-ジアリールピナフトールから得られるキラルリン酸触媒を用いるイミンとアセチルアセトンの Mannich 反応について、遷移状態構造を計算により求めた。しかし、イミンには2つの配座が存在し、また、キラルイミンにも3,3'部分の配座が4種類、アセチルアセトンの位置が2種類、最低でも16個の遷移状態構造が存在している。さらに、実験で高い選択性の得られる3,3'-ビスビフェニルピナフトールから得られるリン酸では多くの配座異性体が存在し、実際62個の遷移状態構造を得た。得られるエネルギー差からは実験結果と良い一致が得られたが、立体制御因子の解明には至らなかった。

そこで、触媒構造の自由度の小さい系での研究を行なうこととした。最近キラルロジウム2核錯体を用いる不斉反応が注目されているため、そのカルボキシレート触媒 **1** を用いる α -アルキル- α -ジアゾエステルとフェニルアセチレンのシクロプロペン化反応の立体選択性に関する研究を行なうこととした。まず、触媒構造について調べたところ4つのフタロイルアミド部分が all up のものが1つだけ down のものに比べ7.03 kcal/mol 安定で、その安定性は4つのハロゲン結合 (Br とアミド酸素との Br...O) のためであることが分かった。触媒と α -アルキル- α -ジアゾエステルから得られるカルベン錯体と



フェニルアセチレンとの反応の遷移状態を計算したところ、4つの遷移状態構造が得られた。結合する炭素の不斉のためにフタロイルアミド基は傾いた形をしており、4つのフタロイルアミド基はゆるいながらもらせん形をしている。そのため、アセチレンの近く向きにより大きな t-Bu 基がフタロイル基と接近してしまうため R 体プロペンが生成することが分かった。また、分子軌道計算に基づいて、オレフィンの E, Z 選択性についても検討し、選択的に Z オレフィン合成する方法に関する研究も行なった。

当初、予定していたキラルリン酸触媒を用いる反応の立体制御因子については、まだ明らかにできていないが、その後行なったキラルロジウム2核錯体を用いる反応など、触媒反応の立体制御因子について知見の蓄積を行なうことができ、大きな成果を挙げることができたと考える。自由度の極めて高い分子触媒の反応は困難であるため、比較的自由度のない系での知識の蓄積と遷移状態構造のデータベース化を今後進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- 1) Ando, K.; Yamada, K.; Solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons reaction using DBU *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3297-3299.
- 2) Ando, K.; Narumiya, K.; Takada, H.; Teruya, T. Z-selective Intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons Reaction for the Synthesis of Macrocyclic Lactones. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1460-1463.
- 3) Ando, K.; Suzuki, Y.; New polymer-supported phosphonate reagents for the synthesis of Z- α,β -unsaturated esters. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2323-2325.

- 4) Matsukawa, S.; Yamamichi, H.; Yamamoto, Y.; Ando, K.; Pentacoordinate Organoantimony Compounds that isomerizes by Trunstile Rotation; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3418-3419.
- 5) Lei, M.-Y.; Xiao, Y.-J.; Liu, W.-M.; Fukamizu, K.; Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K. Nucleophilic substitution reaction at an sp^2 carbon of vinyl halides with an intramolecular thiol moiety: synthesis of thio-heterocycles. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6888-6902.
- 6) Ando, K.; Nagaya, S.; Tarumi, Y.; Bis(2-*t*-butylphenyl)phosphonoacetates for the highly cis-selective synthesis of α,β -unsaturated amides. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5689-5691.
- 7) Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K.; Concerted nucleophilic substitution reactions at vinylic carbons; *Synlett* **2009**, 2549-2564.
- 8) Lei, M.-Y.; Fukamizu, K.; Xiao, Y.-J.; Liu, W.-M.; Twiddy, S.; Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K.; Nucleophilic Substitution at an sp^2 Carbon of Vinyl Halides with an Intramolecular Thiolate Moieties: Synthesis of 2-Alkylidene-thietanes; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4125-4129.
- 9) Seio, K.; Sasami, T.; Ohkubo, A.; Ando, K.; Sekine, M.; Highly Selective Recognition of Cytosine over Uracil and Adenine by a Guanine Analog, 2-N-Acetyl-3-deazaguanine, in 2'-O-Methyl-RNA/RNA Duplexes, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (5), 1026-1027.
- 10) Miyauchi, H.; Shunsuke Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K.; Synthesis of Hetero- and Carbocycles by Nucleophilic Substitution at sp^2 Carbon, *Tetrahedron*, **2007**, *63* (26), 5940-5953.
- 11) Saneyoshi, H.; Ando, K.; Seio, K.; Sekine, M.; New Aspects of the Cyanoethyl Group at the Smallest-Sized Protecting Group of the 2'-Hydroxyl Function Capable of Smooth Condensation and Easy Protection-Deprotection under Mild Conditions in the Chemical Synthesis of RNA; *Tetrahedron*, **2007**, *63*(45), 11195-11203.

[学会発表] (計32件)

- 1) 平成22年1月7-9日 'International Symposium on Molecular Theory for Real Systems', Kyoto Kaori Ando, "Theoretical study on the stereoselectivity of chiral phosphoric acid-catalyzed Mannich reaction" (poster).
- 2) 平成21年12月10-12日、第36回有機典型元素化学討論会、鳥取、鈴木雄策、安藤香織、「ポリマー担持 γ 選択的HWE試薬の開発」口頭発表
- 3) 平成21年11月7-8日、第40回中部地化

学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜、山田恭平、鈴木雄策、安藤香織、「Solvent-free Horner-Wadsworth-Emmons 反応」口頭発表

- 4) 平成21年11月7-8日、第40回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜、鈴木雄策、安藤香織、「ポリマー担持 γ 選択的HWE試薬の開発」ポスター
- 5) 平成21年11月7-8日、第40回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜、長屋茂朗、樽見裕子、安藤香織、「高 γ 選択的HWEアミド試薬の開発」ポスター
- 6) 平成21年11月7-8日、第40回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜、佐藤歌小里、安藤香織、「 γ 選択的分子内HWE反応の立体選択性に関する研究」poster
- 7) 平成21年11月7-8日、第40回中部地化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜成宮健次、高田和宏、照屋太司、安藤香織、「高 γ 選択的分子内HWE反応による大環状ラクトンの合成」ポスター
- 8) 平成21年11月5-6日、有機合成化学シンポジウム、東京、長屋茂朗、樽見裕子、安藤香織、「高 γ 選択的HWEアミド試薬の開発」(口頭発表)
- 9) 平成21年10月7-9日、第51回天然有機化合物討論会、名古屋、成宮健次、高田和宏、照屋太司、安藤香織、「 γ 選択的分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いる大環状ラクトンの合成」(oral+poster)
- 10) 平成21年7月20日、International Symposium on theory of molecular structure, function and reactivity, Kyoto; Kaori Ando, "Theoretical Study on the Gold-catalyzed C-S Bond Formation of α -Thioallenes. (poster).
- 11) 平成21年7月10日、有機反応若手の会(上尾)、安藤香織、「理論計算で何が分かるのか、どう利用する?」特別講演
- 12) 平成21年5月30日、「実在系の分子理論」平成21年度第1回公開シンポジウム、東京、安藤香織、『 α -チオアレンの2,5-ジヒドロチオフェンへの金触媒環化反応に関する理論研究』
- 13) 平成20年12月16-18日、特定領域研究「実在系の分子理論」成果報告会、札幌 安藤香織「キラルリン酸による分子認識と反応制御機構の解明」
- 14) 平成20年12月11-13日、有機典型元素化学討論会、東京、山道秀映、諏沢宏、松川史郎、山本陽介、安藤香織、『5配位アンチモン化合物の Turnstile Rotation 機構による異性化における溶媒および配位子サイズの影響』
- 15) 平成20年11月14日、特定領域研究「実在系の分子理論」A01, A03 班合同研究交流会、安藤香織、『キラルリン酸による

- カルボン酸のキラル識別における立体制御因子の解明』
- 16) 平成20年11月8日、中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋、長屋茂朗、樽見裕子、安藤香織、『高Z選択的HWEアミド試薬の開発』口頭発表
 - 17) 平成20年11月8日、中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋、成宮健次、高田和宏、照屋太司、安藤香織、『高Z選択的分子内HWE反応による大環状ラク톤の合成』口頭発表
 - 18) 平成20年11月8日、中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋、鈴木雄策、安藤香織、『Z選択的ポリマー担持HWE試薬の開発』口頭発表
 - 19) 平成20年10月25日、機能性分子ミニシンポジウム（筑波大学学際物質科学研究センター）、安藤香織、「理論計算から始まる有機合成への挑戦」招待講演
 - 20) 平成20年8月4-6日、The 2nd International Symposium on “Molecular Theory for Real Systems”, Okazaki; Kaori Ando, ‘Theoretical Study on the Mechanism of the Cleavage Reaction of Cyanoethyl Group from Cyanoethyl Ether Derivatives Using Bu₄NF’ (poster)
 - 21) 平成20年8月1日、筑波大学先端学際領域研究センター主催、つくば講演会 安藤香織、「シス選択的HWE試薬の開発」招待講演
 - 22) 平成20年7月28-30日、The First International Symposium on Process Chemistry, Kyoto, Kaori Ando, Yuko Tarumi; ‘Highly cis-selective synthesis of α,β -unsaturated amides by Horner-Wadsworth-Emmons reaction’ (poster)
 - 23) Houk65 Symposium: Computational Chemistry: Orgo, Bio, Nano, Jun 27-28, 2008, Loss Angeles, Kaori Ando, ‘Turnstile stereomutation of pentacoordinate organoantimony compounds bearing a rigid tridentate ligand’ (invited lecture)
 - 24) 平成20年6月16-17日 特定領域研究「炭素資源の高度分子変換」第5回公開シンポジウム、仙台、安藤香織「HWE反応によるオレフィンのEZ立体制御法の確立」
 - 25) 平成20年5月26-27日、The 3rd International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, Ohtsu; Kaori Ando, Yuko Tarumi, ‘Highly cis-selective synthesis of α,β -unsaturated amides by Horner-Wadsworth-Emmons reaction’ (poster)
 - 26) 平成20年3月27日日本化学会第88春季年会(2008)東京、山道秀映、松川史郎、山本陽介、安藤香織、『強固な三座配位子を有する5配位アンチモン化合物の異性化

- 機構の解明』口頭発表
- 27) 平成19年12月第34回有機典型元素化学討論会、大阪、安藤香織、山道秀映、松川史郎、山本陽介『3座配位子で固定された5配位アンチモン化合物の立体異性化機構に関する研究』口頭発表
 - 28) 平成19年12月第34回有機典型元素化学討論会、大阪、山道秀映、松川史郎、山本陽介、安藤香織、『新規三座配位子を有する5配位アンチモン化合物の合成とその異性化』ポスター
 - 29) 平成19年11月11日 第38回中部化学関係学協会支部連合秋季大会特別討論会 安藤香織「理論計算から始まる有機合成への挑戦」(依頼講演)
 - 30) 平成19年8月12日—16日 8th International Conference on Heteroatom Chemistry, Riverside, U.S.A.; Hideaki Yamamichi, Shiro Matsukawa, Yohsuke Yamamoto, Kaori Ando; ‘Synthesis of a Rigid Tridentate Ligand and Construction of Pentacoordinate Organoantimony Compounds’ (poster)
 - 31) 平成19年8月12日—16日 8th International Conference on Heteroatom Chemistry, Riverside, U.S.A.; Shiro Matsukawa, Hideaki Yamamichi, Yohsuke Yamamoto, Kaori Ando; ‘Stereomutation of Pentacoordinate Organoantimony Compounds Bearing a Rigid Tridentate Ligand’ (poster)
 - 32) 平成19年5月29日、International Conference on Asymmetric Organocatalysis Kaori Ando, ‘Theoretical study on the stereoselectivity of chiral phosphoric acid-catalyzed Mannich reaction’ (poster)

[図書] (計1件)
「使える！有機合成反応 241 実践ガイド」丸岡啓二ら編、化学同人、
(安藤香織 136-141 頁を執筆)

[産業財産権]
○出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)

[その他]
安藤研究室ホームページ
<http://apchem.gifu-u.ac.jp/~kinou1/index.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
安藤 香織 (KAORI ANDO)
岐阜大学・工学部・教授
研究者番号：70211018

(2) 研究分担者 なし
(3) 連携研究者 なし