

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19018

研究課題名（和文）量子化学計算が先導するデマンド・ドリブンに基づく有機分子触媒の精密反応場設計

研究課題名（英文）Precision Reaction Field Design of Organocatalysts Based on Demand-driven Quantum Chemical Calculations

研究代表者

寺田 眞浩（Terada, Masahiro）

東北大学・理学研究科・教授

研究者番号：50217428

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：近年、不斉触媒反応において「C-H...O非古典的水素結合、C-H...π、スタッキング」といった「分散力を主とする弱い相互作用」を介して有機分子触媒あるいは不斉配位子と反応基質が相互作用し、遷移状態の安定化が図られていることが明らかになってきた。「分子間相互作用による遷移状態の安定化」が選択性を決定づける極めて重要な因子となっていることを受け、「分子間相互作用の最大化」という最適触媒に「要求される」条件を「駆動力」とするデマンド・ドリブン（要求駆動）に基づいて立体選択的な触媒反応系の探索を行った。この方法論の実証系として代表者が豊富な経験を有するキラルリン酸触媒を用いた反応系を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

物質の製造時における廃棄物を減らし、欲しい有用物質を選択的に得る、いわゆる環境負荷の軽減を目的とした有機合成手法の開発が急務となっている。こうした社会要請に応えるべく、高機能な触媒の設計開発や新たな戦略に基づく有機合成手法が確立され、多くの有機合成反応の高効率化が図られてきた。研究代表者はこうした高機能触媒の開発のなかでも、医薬品などの多様化によって需要が高まっている光学活性化合物を効率的かつ選択的に得る不斉触媒反応の開発研究に取り組んできた。本研究は選択的な反応を開発する上で従来の試行錯誤法によらずに、計算科学を活用することで合理的かつ効率的に行う方法論を提供することを目指している。

研究成果の概要（英文）：In recent years, in asymmetric catalytic reactions, it has become clear that the reaction substrate interacts with organocatalysts or asymmetric ligands through "weak interactions mainly due to dispersion forces" such as "C-H...O non-classical hydrogen bonds, C-H...π interaction, and π-stacking, etc." to stabilize the transition state. Since "stabilization of transition states by intermolecular interactions" is an extremely important factor in determining selectivity, we develop a selective catalytic reaction system based on demand-driven, in which the structure "required" for the optimal catalyst of "maximization of intermolecular interactions" is the "driving force". As a demonstration system for this methodology, we examined a reaction system using a chiral phosphate catalyst, in which the representative has a wealth of experience.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 データ駆動 デマンド・ドリブン 量子化学計算 不斉反応場

1. 研究開始当初の背景

物質の製造時における廃棄物を減らし、欲しい有用物質を選択的に得る、いわゆる環境負荷の軽減を目的とした有機合成手法の開発が急務となっている。こうした社会要請に応えるべく、現在までに高機能な触媒の設計開発や新たな戦略に基づく有機合成手法が確立され、多くの有機合成反応の高効率化が図られてきた。研究代表者はこうした高機能触媒の開発のなかでも、医薬品などの多様化によって需要が高まっている光学活性化化合物を効率的かつ選択的に得る不斉触媒反応の開発研究に取り組んできた。特に、有機合成反応において汎用されるブレンステッド酸ならびに塩基に不斉認識や分子認識などの基質認識機能を付与したキラルブレンステッド酸としてキラルリン酸触媒を、さらにはキラル超強塩基性有機分子触媒の設計開発に世界に先駆けて成功し、その後もこれらの不斉触媒としての機能開拓を強力に推進するとともに、量子化学計算によるアプローチを含め立体選択性の発現機構の解明に努めてきた。しかしながら、こうしたキラルリン酸触媒などの不斉触媒を用いた反応系を開発する際の最大の課題は、高選択性を実現するための最適触媒構造の探索が研究者の経験と直観による試行錯誤によってなされて来たことにある。その結果、最適触媒に至るまでにリソース(資源、時間、人手など)の浪費を招くことが問題となっていた。

データ科学に基づく触媒探索は、近年の計算機の飛躍的な性能向上によって盛んに試みられるようになった。Denmarkらは実験化学によって得られる教師データをもとに機械学習によってキラルリン酸触媒の構造を最適化する方法論を開発した(S. Denmark, *Science*, 2019, 363, eaau5631)。データ科学を活用した触媒設計として先駆的だが、この報告で用いている機械学習法では高精度な予測ができるのは解析に用いた教師データの範囲内に限られるため、教師データ収集に膨大な実験を必要とする。一方、Gaussian16など計算ソフトが充実化され手軽なツールとなった量子化学計算を活用して、活性中間体や遷移状態の解析結果を教師データとする「分子場解析法」も報告されるなど(S. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2019, 92, 1701)、データ科学に基づく触媒構造の最適化は大きな進展を見せるようになってきた。しかし、これらの機械学習に基づくデータ・ドリブン(データ駆動)では、実験化学的に得た結果を教師データとした場合はもちろん、量子化学計算による解析結果を用いた際も触媒の3次元構造情報のみを抽出して最適化構造を探索する手法が取られている。そのため、遷移状態の安定性に深く関係する「立体歪」や「分子間相互作用」といった化学的に意味のある情報を全く利用せずに探索することになり、この欠点を膨大な教師データを機械学習することによって補ってきた。

2. 研究の目的

本研究はこうした状況を打開し最適触媒の合理的な探索法を開発することによって実験化学的な検討を最小限にとどめてリソースの浪費を抑え、高活性かつ高選択的な触媒を理論的に分子設計することを目標としている。本研究で提案するデマンド・ドリブン(要求駆動)に基づく方法論は、これら遷移状態を安定化するうえで重要情報となる「立体歪」と「分子間相互作用」を考慮して最適触媒を探索することが特徴となっている。最終的には最適触媒を最短ルートで設計開発することを念頭に、その実現に向け量子化学計算による遷移状態の解析結果を主たる評価データとするデマンド・ドリブン(要求駆動)に基づく方法論を開拓し、有機分子触媒をはじめ不斉触媒が構築する不斉反応場を理論的に精密設計することを目的とする。本研究で提案するデマンド・ドリブンによる触媒探索は従来の機械学習に基づくデータ・ドリブンとは一線を画する探索法であり、データ科学に基づく触媒構造の最適化に深化をもたらす挑戦的な研究と位置付けることができる。

3. 研究の方法

(Hetero-)Diels-Alder反応は六員環骨格を有する化合物群の合成法として非常に優れた反応であり、これまで不斉触媒反応への展開が積極的に試みられてきた。研究代表者はこれまでキラルリン酸触媒を用いた触媒反応系の開拓に長年取り組んできたが、キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉(Hetero-)Diels-Alder反応の開発研究を行っている。本反応の有用性を最大限まで高めるために、更なる基質一般性の拡充が求められている。

一方、これまでの不斉触媒反応の開発研究は、有機化学者の経験と直感に基づく試行錯誤に基づいて実施されてきた。このような研究アプローチは広く受け入れられてはいるが、しばしば効率が悪く、満足のいく検討結果が得られないことも多い。一方で、この間に量子化学計算による遷移状態解析を通じて立体化学制御機構の解明も大きく進展し、いくつかの重要な報告がなされ、近年では、反応を計算機上でシミュレーションし、合理的分子設計を行うことで新規反応開発の効率化が図られるようになってきた。しかしながら、不斉触媒反応の合理的設計に向けた戦略は未だ少なく、成功例も限られている。本研究で実施するデマンド・ドリブンに基づく立体化学制御を指向した反応開発では、触媒や反応基質を修飾した際の化学的な意味を明確にしながら最適化を進めることとした。

4. 研究成果

以下、デマンド・ドリブンにより反応基質を修飾することでキラルリン酸触媒を用いた反応における「エナンチオ選択性の改善」ならびに「異なる立体異性体を得る反応開発」を行った成果を報告する。

(1) 水素結合の強化を基盤戦略とする合理的分子設計: ビニルキノリンとアミドジエンの *endo* 付加選択的の不斉 Diels-Alder 反応

「立体歪/分子間相互作用」解析の考え方によれば、不斉触媒反応の合理的開発に向けた分子設計戦略は、大きく二通りに分類できる。一つ目は、「立体障害によってマイナーエナンチオマーを与える遷移状態を不安定化する戦略」であり、最も広く利用されている。この戦略は視覚的、直感的に分かりやすいことや大きなエネルギー変化を期待しやすい利点があるが、遷移状態構造の大きな構造変化はしばしば計算による予測を難しくする。そして二つ目は、「相互作用エネルギーによってメジャーエナンチオマーを与える遷移状態を安定化する戦略」がある。これは前者の戦略と比較すると、遷移状態構造の大きな変化を引き起こしにくい他、反応速度の向上が期待できる利点がある一方で、視覚的、直感的に理解しづらいため、これまで不斉触媒反応の合理的開発を指向した分子設計戦略としてはほとんど採用されていなかった。

本研究では、キラルリン酸触媒を用いた 2-ビニルキノリンとアミドジエンの不斉 Diels-Alder 反応の開発および、水素結合相互作用の強化に基づくエナンチオ選択性および反応速度の向上を試みた(図 1)。その結果、遷移状態解析から合理的に設計した Cbz^{NO2} 基を用いると、主要遷移状態における水素結合相互作用が選択的に強化され、エナンチオ選択性および反応速度が改善できることを見出した。今回の反応基質の修飾位置は反応点と大きく離れており、実験的な試行錯誤では到底見出すことはできない修飾位置であり、計算科学による予測があってこそ実現することができた好例といえることができる。

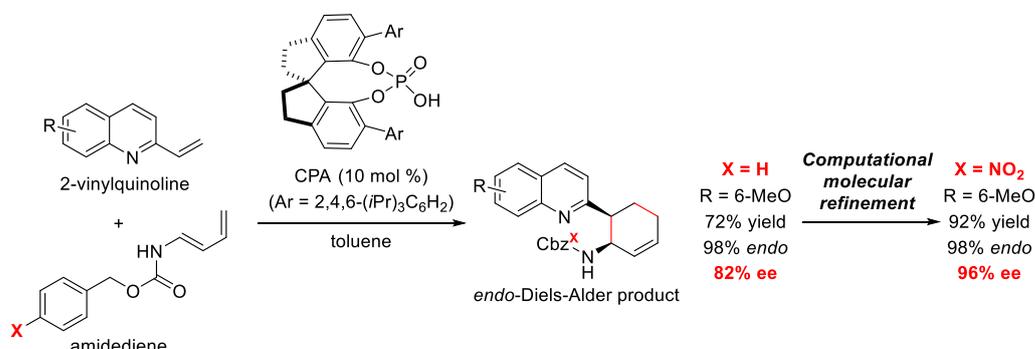


図 1. 計算科学に基づく基質分子の精緻化による Diels-Alder 反応の立体選択性の改善

(2) Diels-Alder 反応における特異な *exo* 選択性の予測と実証: プレンステッド酸の二官能基性が可能にする新規制御機構

分子間 Diels-Alder 反応では、多くの場合で *endo* 付加選択的に進行し、対応する立体化学を有する生成物を与える。したがって、これとは異なる立体化学を有する生成物を与える *exo* 付加選択的な分子間 Diels-Alder 反応の開発は、挑戦的な研究課題として合成化学者の間で認知されている。現在までに、*exo* 付加選択的な Diels-Alder を達成するための様々な方法論が研究されてきたが、その多くは嵩高い基質-基質間もしくは嵩高い触媒-基質間の立体反発を利用して基質同士の接近方向を制御する方法論であった。

本研究では、プレンステッド酸触媒の二官能基性によって基質同士の接近方向を制御できれば、これまでの立体反発に基づく立体制御機構とは異なる機構で *exo* 付加選択性が実現できると期待し検討を行った。その結果、ビニルキノリンとアミドジエンの Diels-Alder 反応をモデル反応として、計算による網羅的な解析を行った結果、*exo* 付加選択性を発現するための新規制御機構を予測するとともに、得られた計算結果を実験的に実証することにも成功した(図 2)。二官能性プレンステッド酸触媒との水素結合相互作用によってジェノフィルと非環状ジエンの相対配向が強固に規定される *exo*-Diels-Alder 反応の実現に必要な因子を、対応する遷移状態の徹底的な計算解析によって抽出することで、実験的な試行錯誤をすることなく成果を挙げることに成功した。このように、触媒、ジェノフィル(ビニルキノリン)、非環状ジエン(ジエニルカルバメート)のいずれにも立体障害のある置換基を導入することなく、非環状ジエンの *exo*-Diels-Alder 反応を確立する新しいアプローチを計算科学に基づき示した。



図 2. 計算科学に基づく *exo* 選択的 Diels-Alder 反応の反応設計

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakanishi Taishi、Terada Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Intermolecular exo-selective Diels-Alder reaction catalysed by dual-functional Bronsted acid: conformational restriction of transition states by hydrogen bonds as the key interaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 36293 ~ 36300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3RA07688A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi Taishi、Terada Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Computational molecular refinement to enhance enantioselectivity by reinforcing hydrogen bonding interactions in major reaction pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5712 ~ 5721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3SC01637D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Masahiro Terada
2. 発表標題 Chiral Phosphoric Acids as Versatile Enantioselective Catalysts
3. 学会等名 The 80th Anniversary International Symposium, The Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Terada
2. 発表標題 Stereoselectivity Enhancement/Reversal Based on Computational Prediction: A Case Study of the Diels-Alder Reaction Catalyzed by Dual Functional (Chiral) Bronsted Acid
3. 学会等名 Department Seminar in The University of Bologna (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Terada
2. 発表標題 Stereoselectivity Enhancement/Reversal Based on Computational Prediction: A Case Study of the Diels-Alder Reaction Catalyzed by Dual Functional (Chiral) Bronsted Acid
3. 学会等名 Department Seminar in Shanghai Jiao Tong University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Terada
2. 発表標題 Development of Chiral Bronsted Acid Catalysts and Beyond
3. 学会等名 Department Seminar in Xi ' an Jiao Tong University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学 大学院理学研究科 化学専攻 反応有機化学研究室ホームページ
<https://orgreact.sakura.ne.jp/>

東北大学 大学院理学研究科 化学専攻ホームページ
<http://www.chem.tohoku.ac.jp/>

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------