

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：32686

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23105005

研究課題名(和文)キラルブレンステッド酸触媒による制御システムの理論的検討

研究課題名(英文)Theoretical Studies on Controlling System in Chiral Bronsted Acid Catalyzed Reactions

研究代表者

山中 正浩(YAMANAKA, Masahiro)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：60343167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、有機分子触媒の適用可能な合成反応の拡充や新反応の開発が活発に行われている。本研究では、反応機構や立体制御機構に関わる分子間相互作用(基質/触媒間の相互作用や活性化など)の本質的理解を目指して、理論的検討を行った。リン酸触媒系、二官能性触媒系、求核触媒系を中心に、多くの実験研究との緊密な連携による融合的な研究活動を通して、有機分子触媒反応における制御システムの鍵が、多点水素結合と引力的相互作用の集積による精緻な相互作用ネットワークの構築であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Recent development of computational chemistry has now made theoretical approach a powerful tool to gain deep insights into the origins of chemo-, regio-, and stereoselectivities in asymmetric organocatalysis. Toward the rational design and development of high-performance organocatalysts, controlling systems in various asymmetric organocatalysis has been continuously investigated together with great collaborators. We herein elucidated that the major factors in controlling selectivities of asymmetric organocatalysis are the precised networks of multiple hydrogen bonds and attractive dispersion interactions between organocatalyst and substrates.

研究分野：有機化学・計算化学

キーワード：有機分子触媒 計算化学 反応機構 リン酸触媒 グアニジン触媒 求核触媒 ハロゲン結合

1. 研究開始当初の背景

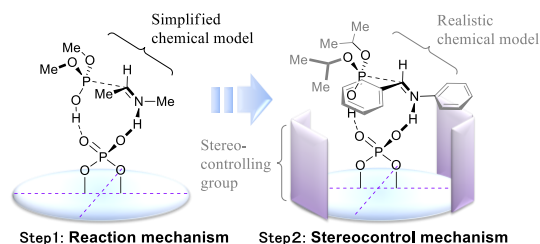
光学活性物質を高純度で効率的に合成する触媒的不斉合成反応の開発は、医薬品、農薬から機能性材料にいたるまで現代社会の基盤技術として重要である。近年、実践的な不斉合成プロセスを指向して、有機分子触媒の適用可能な合成反応の拡充や新反応の開発が活発に行われている。安定な錯体構造から不安定な反応遷移状態まで、その幾何構造や電子構造について同等のレベルで解析可能な量子化学計算は、実在系を現実的な精度と速度で計算可能となって現在、不斉有機触媒反応の解析から合理的設計に対して強力なツールとなり得る。しかしながら、一般に触媒設計開発は、実験化学者の経験に基づいて試行錯誤のもとに進められることがほとんどであり、計算研究と実験研究の相互連携に基づく触媒設計開発は、未だに発展途上の段階といえる。

2. 研究の目的

環境負荷の軽減や有機変換反応の高効率化と高選択性を実現する“効率的・革新的な不斉有機触媒反応(未来型分子変換)”の開発には、反応機構や立体制御機構に関わる分子間相互作用(基質/触媒間の相互作用や活性化など)の本質的理解に基づいて、合理的で洗練された触媒設計が必要になると考えられる。このような要請に対して、本研究では、計算研究と実験研究の緊密な連携によって、様々な不斉有機触媒反応の制御システムを分子レベルで理解すると同時に、得られた知見に基づく合理的・革新的な有機分子触媒の設計開発を検討した。

3. 研究の方法

不斉有機触媒反応の立体制御機構について詳細に検討するためには、実在系そのもの(もしくはそれに類似した分子系)を高精度で扱う必要がある。本研究では、まず単純モデルとして反応中心部位を切り出して反応機構を精査し、立体制御に関わる適切な遷移状態構造を絞り込んだ後に、実在系モデルに拡張して立体制御機構を探索する二段階の理論的解析を実施した。これにより、反応中心モデルによる“構築(電子的制御)”から実在系モデルによる“修飾(立体的制御)”までを段階的に解明することができる。

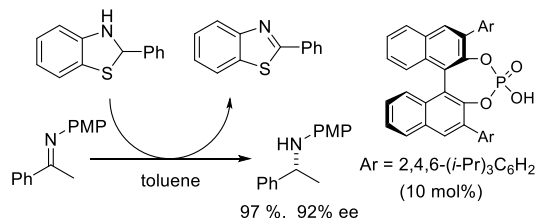


4. 研究成果

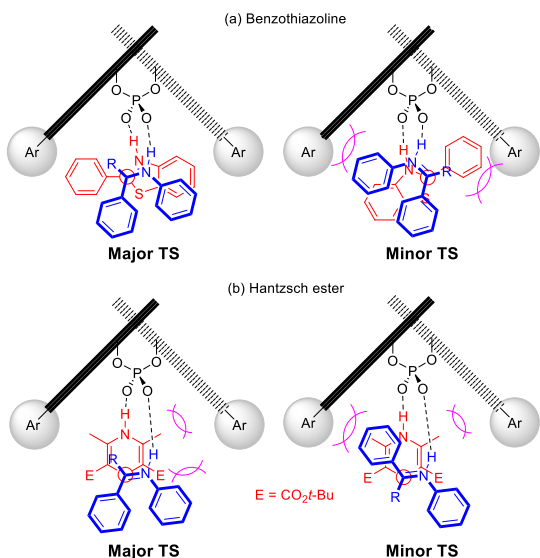
本研究では、多くの実験研究との緊密な連携による融合的な研究活動を通して、不斉有機触媒反応における制御システムの鍵が、多点水素結合と引力的相互作用の集積による精緻な相互作用ネットワークの構築であることを解明した。具体的には、(1)リン酸触媒、(2)4-ピロリジノピリジン(4-PPY)触媒、(3)グアニジン-ビスウレア(GBU)触媒、(4)P-スピロイミノホスホラン触媒を中心に、その反応機構や立体制御機構について理論的解析を行うとともに、(5)ハロゲン結合を中心とした弱い分子間相互作用の理論的解析を行い、それぞれの不斉有機触媒反応における制御システムの全容を分子レベルで解明した。

(1) リン酸触媒による不斉反応の解析

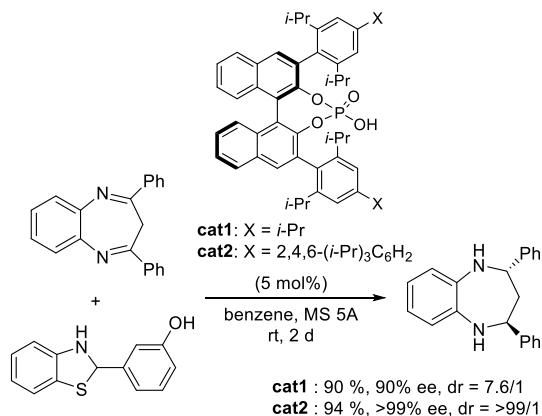
① イミンの不斉移動水素化反応



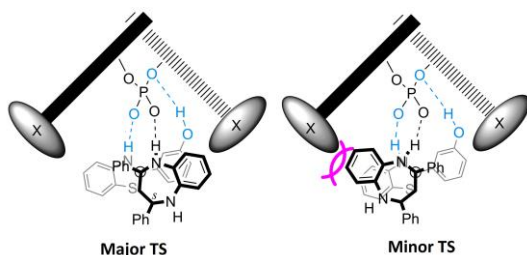
BINOL-リン酸触媒が、ベンズチアゾリンを還元剤に用いたイミンの不斉移動水素化反応に対して高い不斉触媒能を示すことが、秋山らによって報告されている。理論的検討を行ったところ、プレステット酸部位(プロトン)がイミンに配位し、ルイス塩基部位(ホスホリル酸素)がチアゾリン環のNH部位に配位して、キラルリン酸触媒が両反応基質を協働的に活性化する2点配位経路が、エネルギー的に最も安定な反応経路であることが分かった。さらに2点配位経路に基づき、立体制御機構の検討を行ったところ、基質とリン酸触媒上の3,3'-位置換基の立体反発によって立体制御されていることを見出した。また、同様の不斉移動水素化反応において汎用されているHantzshエステルとベンズチアゾリンの立体制御機構の違いについて比較を行った。特に、プロピオフェノン由来のケトイミンに対しては、Hantzshエステルよりもベンズチアゾリンの方が高い不斉触媒能を示すことを見出されている。非対称構造のベンズチアゾリンとは異なり、対称構造のHantzshエステルでは、基質/基質間または基質/触媒間に複数の立体反発が生じており、3,3'-位置換基によって構築される不斉反応場に適合しないことが分かった。



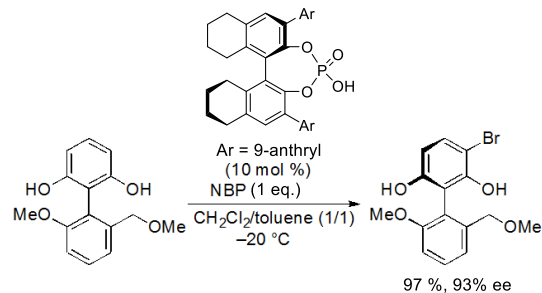
② 1,5-ベンゾジアゼピンの不斉移動水素化反応



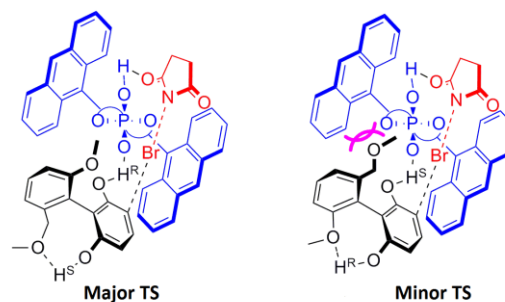
BINOL-リン酸触媒による不斉移動水素化反応では、1,5-ベンゾジアゼピンに対して、2位に 3-HOC₆H₄ 基を有するベンゾチアゾリンを用いることで、高エナンチオ・高ジアステレオ選択的に(*S,S*)-生成物を与える。立体選択性決定段階である二段階目の還元反応について理論的検討を行ったところ、ベンゾチアゾリンの OH 基がリン酸部位と水素結合して(*S,S*)-生成物を与える遷移状態を安定化するとともに、基質を配向制御することで高エナンチオ選択性を発現することを見出した。また、3,3'-位に嵩高いビアリール置換基を導入して深い不斉反応場を構築することにより、一還元体のベンゼン環部位との立体反発に基づく遠隔位の立体制御が達成され、高ジアステレオ選択性が発現することを見出した。



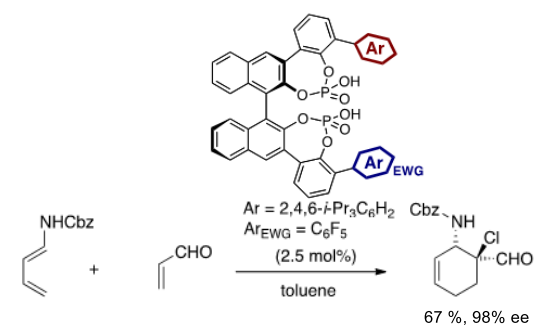
③ ビアリール化合物の不斉臭素化反応



(*R*)-[H]₈-BINOL-リン酸触媒が対称ビアリール化合物の不斉臭素化による非対称化反応を促進することが、秋山らによって見出されている。本研究では、反応機構および立体制御機構を解明し、ビアリール化合物の置換基効果について理論的検討を行った。ビアリール化合物の OH 部位とアルコキシ基の酸素原子との間の分子内水素結合によってビアリール骨格の配向が制御され、キラルリン酸触媒の 3,3'-位置置換基との立体反発によってエナンチオ選択性が発現することを見出した。

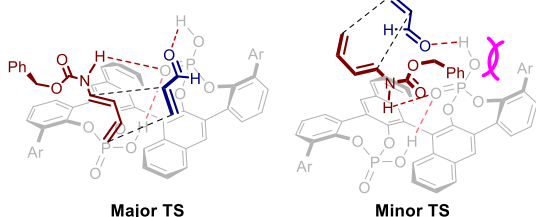


④ キラルビスリン酸触媒による不斉 Diels-Alder 反応



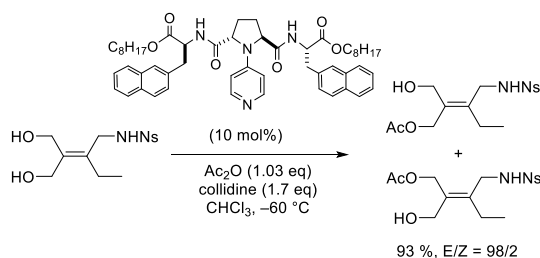
擬 C₂ 対称性キラルビスリン酸触媒が、アミドジェンとアクロレインの Diels-Alder 反応に対して高い不斉触媒能を示し、高立体選択的に(1*S*,6*R*)-シクロアルケン生成物を与えることが、寺田、椋山らによって報告されている。反応制御及び立体制御機構について理論的検討を行ったところ、一方のリン酸部位に基質が相互作用した遷移状態が最も安定であることを見出した。また、2つのリン酸部位の水素結合架橋は動的な不斉軸が固定化することで独特の不斉反応場を構築し、アミ

ドジェンの Bn 基と触媒の Ar 基の間の立体反発によって高エナンチオ選択性が発現することを見出した。

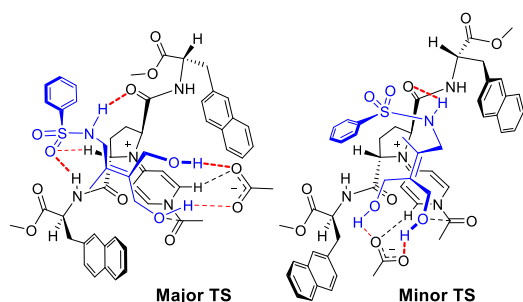


(2) 4-PPY 触媒による不斉反応

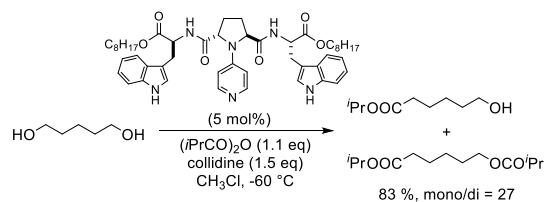
① アルケンジオールの幾何異性選択的アシル化反応



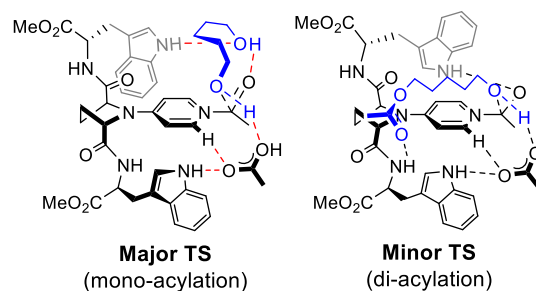
4-PPY 触媒は、柔軟なアミド側鎖による基質認識部位と求核触媒部位から構成されており、四置換アルケンジオールに対して *E*-選択的にアシル化することが、川端らによって報告されている。幾何異性の識別機構について理論的検討を行ったところ、*E*-生成物を与える遷移状態と *Z*-生成物を与える遷移状態に共通な安定化相互作用として、基質の NH 部位と触媒のアミド基の CO 部位、基質の OH 基とアセテートアニオンの間に水素結合ネットワークが構築されることを見出した。*E*-生成物を与える遷移状態では、これらの水素結合に加えて触媒のアミド基の NH 部位と基質の SO₂ 部位の間に水素結合が存在するため、より安定となることが分かった。即ち、C₂ 対称な 4-PPY 触媒は 2 つのアミド側鎖が協働的に作用して基質を認識することにより高い幾何異性選択性を発現していることを明らかにした。



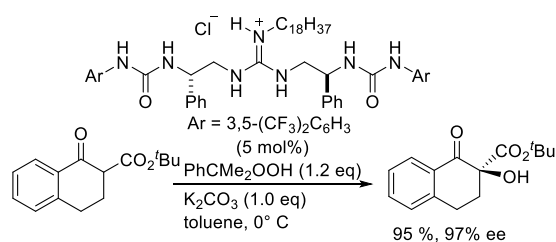
② 1,5-ジオールの化学選択的アシル化反応



4-PPY 触媒が、直鎖 1,5-ジオールのアシル化反応に対してモノアシル化体を優先的に与えることが、川端らによって報告されている。1,5-ジオールに対して達成されている高い化学選択性から C₂ 対称構造の重要性までを解明するため、理論的検討を行ったところ、モノアシル化の遷移状態では、2 つのインドリル基が協働的に作用することで、2 つの OH 基、アシルピリジニウム部位、アセテートアニオンとの間に効果的な OH/O、NH/O 水素結合ネットワークを構築し、安定化に大きく寄与していることを見出した。一方、ジアシル化の遷移状態における基質のアシル基は、触媒に対して OH 基よりも相対的に弱い相互作用しか形成できないため、不安定化することが分かった。このように、4-PPY 触媒の柔軟な構造に起因する多様な水素結合ネットワークの構築により、高い化学選択性が発現していることを解明した。

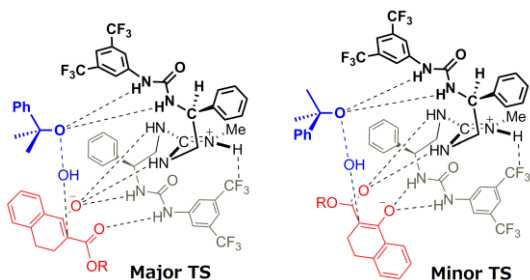


(3) GBU 触媒による不斉酸化反応

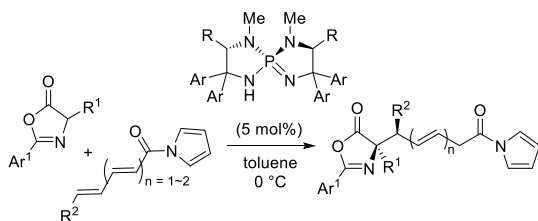


GBU 触媒は、グアニジンとウレアの 2 つの官能基を柔軟なキラルスペーサーで架橋した構造を有している。GBU 触媒がクメンヒドロペルオキシド(CHP)を用いたテトラロン型 β-ケトエステルの不斉酸化反応を促進し、その α 位に OH 基を高立体選択的に導入可能であることが、長澤らによって報告されている。反応制御及び立体制御機構について理論的検討を行ったところ、擬 C₂ 対称性の不斉反応場を構築した GBU 触媒において、グアニジニウム とウレアの NH 部位がエノラート

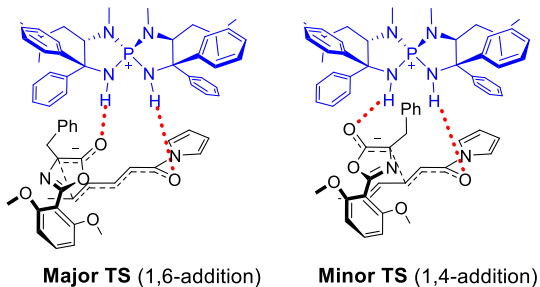
と、もう一方のウレアの NH 部位が CHP とそれぞれ多点相互作用する遷移状態が安定であることを見出した。基質が *t*-ブチルエステルの時に触媒の Ar 基との立体反発によって高エナンチオ選択性が発現することを見出した。



(4) *P*-スピロイミノホスホラン触媒による不斉 1,6-付加反応



P-スピロイミノホスホラン触媒は、アズラクトンと *N*-アシルピロールを用いた不斉 1,6-付加反応に対して、高い位置選択性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性を達成することが、大井、浦口によって報告されている。反応機構の全容とともに位置選択性及び立体選択性の発現要因について理論的検討を行ったところ、C-C 結合形成が律速段階かつ立体選択性決定段階であり、続くエノラート中間体のプロトン化では、 α 位炭素での C^{α} -プロトン化が O -プロトン化・ C^{β} -プロトン化に比べて、熱力学的・速度論的に優先することが分かった。さらに C-C 結合形成段階には、触媒の剛直で狭い不斉反応場に加えて、触媒と基質との間に構築される NH/O, CH/O 水素結合や CH/ π 相互作用が、立体制御発現に重要な役割を担っていることを解明した。また、*N*-アシルピロールの π 共役系が崩れることによる不安定化が、高い位置選択性の発現要因であることが分かった。



(5) ハロゲン結合の理論的解析

ハロゲン原子とルイス塩基の間に働く引力相互作用量はハロゲン結合とよばれている。高精度量子化学計算を用いて、ハロベンゼン、ペンタフルオロハロベンゼンとピリジンのハロゲン結合の解析を行い、相互作用の強さや静電力、分散力などの引力への寄与について解析した。その結果、 $Cl < Br < I$ の順で引力が強くなること、相互作用の強い Br、I の場合には引力の大部分は静電力であり、分散力も引力に大きく寄与していること、ハロゲン結合は水素結合よりも強い方向性を持つことを解明した。また、ハロゲン結合における置換基効果について詳細に検討し、電子求引性の置換基を導入するとハロゲン結合の引力が増すことや、静電力と全相互作用エネルギーには強い相関があり、静電力の変化が置換基効果の主な原因になっていることを明らかにした。

以上の主要な成果で示したように、我々は多くの実験研究との緊密な連携による融合的な研究活動を通して、不斉有機触媒反応における制御システム設計の確立を推進してきた。計算化学的なアプローチによって、不斉有機触媒反応における制御システムの鍵が、多点水素結合と引力的相互作用の集積による精緻な相互作用ネットワークの構築であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 101 件)

- ① Yamanaka, M.; Yoshida, U.; Sato, M.; Shigeta, T.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. “Origin of High E-Selectivity in 4-Pyrrolidinopyridine-Catalyzed Tetra-substituted α,α' -Alkene-diol: A Computational and Experimental Study” *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3075-3082. 査読有
DOI: 10.1021/jo5029453
- ② Odagi, M.; Furukori, K.; Yamamoto, Y.; Sato, M.; Iida, K.; Yamanaka, M.; Nagasawa, K. “Origin of stereocontrol in guanidine-bisurea bifunctional organocatalyst that promotes α -hydroxylation of tetralone-derived β -ketoesters: Asymmetric synthesis of β - or γ -substituted tetralone derivatives via organocatalytic oxidative kinetic resolution” *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1909-1915. 査読有
DOI: 10.1021/ja511149y
- ③ Kanomata, K.; Toda, Y.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Tsuzuki, S.; Gridneva, I. D.; Terada, M. “Secondary Stereocontrolling Interactions in Chiral Brønsted Acid Catalysis: Study of A Pétasis-Ferrier-type

Rearrangement Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids” *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3515-3523. 査読有
DOI: 10.1039/C4SC00611A

- ④ Shibata, Y.; Yamanaka, M. “DFT Study of Mechanism and Origin of Enantioselectivity in Chiral BINOL-Phosphoric Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketimine and α -Imino Ester Using Benzothiazoline” *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3731-3736. 査読有
DOI: 10.1021/jo4002195
- ⑤ Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. “Enantioselective Synthesis of Multisubstituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization/Kinetic Resolution Sequence” *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964-3970. 査読有
DOI: 10.1021/ja311902f

[学会発表] (計 135 件)

- ① M. Yamanaka, Transition-state stabilization through multiple attractive non-covalent interactions in organocatalysis: A computational study, PACIFICHEM 2015, Dec. 15-20, 2015, Honolulu (USA)
- ② 山中正浩, 分子触媒反応における立体制御機構に関する理論的研究、平成 27 年度後期 (秋季) 有機合成化学講習会、2015 年 11 月 16 日、日本薬学会長井記念館長井記念ホール (東京都渋谷区)
- ③ 山中正浩, 有機分子触媒反応における立体制御機構に関する理論的研究、第 116 回触媒討論会、2015 年 9 月 16~18 日、三重大学 (三重県津市)
- ④ S. Tsuzuki, Origin of attraction and directionality of hydrogen bond and halogen bond: Analysis by ab initio MO calculations, ICCMSE 2015, 2015, Mar. 23, Athens (Greece)
- ⑤ 内丸忠文、都築誠二、有機分子触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いる不斉反応におけるケイ素原子上置換基の置換基効果：計算化学的解析と実験結果の比較検討、シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2014」、2014 年 09 月 20 日、広島大学学生会館 (広島県東広島市)
- ⑥ 山中正浩、キラルリン酸触媒の反応制御・立体制御機構の解明、日本化学会第 94 回春季年会、2014 年 3 月 27~30 日、名古屋大 (愛知県名古屋市)
- ⑦ 山中正浩、The Origin of Enantio-

selectivity in Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Imines、第 1 回国際会議 (兼) 第 6 回有機触媒シンポジウム、2013 年 5 月 27~28 日、大津プリンスホテル (滋賀県大津市)

[図書] (計 2 件)

- ① S. Tsuzuki et al., Analysis of intermolecular interactions by ab initio molecular orbital calculations: Importance for studying organic crystals in *Advances in Organic Crystal Chemistry: Comprehensive Reviews* 2015, Springer 2016, pp.187-200
- ② 都築誠二、有機分子の分子間力：Ab initio 分子軌道法による分子間相互作用エネルギーの解析、東京大学出版会、2015、pp. 286

[その他]

ホームページ等

<http://www2.rikkyo.ac.jp/web/myamanak/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山中 正浩 (YAMANAKA, Masahiro)
立教大学・理学部化学科・教授
研究者番号：60343167

(2) 研究分担者

都築 誠二 (TSUZUKI, Seiji)
国立研究開発法人産業技術総合研究所・機能材料コンピューテーショナルデザイン研究センター・上級主任研究員
研究者番号：10357527

(3) 研究協力者

内丸 忠文 (UCHIMARU, Tadafumi)