

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05064

研究課題名(和文) 計算化学を駆使した単純ケトンの高選択的不斉水素化を実現するメタルフリー触媒の開発

研究課題名(英文) Development of metal-free catalyst for the reduction of simple ketones using computational chemistry.

研究代表者

是永 敏伸 (Korenaga, Toshinobu)

岩手大学・理工学部・教授

研究者番号：70335579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：計算機と実験を融合させたインタープレイ型触媒開発により、メタルフリーな不斉FLP触媒による単純ケトンの不斉水素化反応を目指した。キラルルイス塩基の量子化学計算に基づいた設計を行い、実際に10種類の触媒を合成して不斉収率を見たところ、予想値よりも大きく選択性が低下した結果しか得られなかった。実験と計算によりこの結果を精査したところ、溶媒効果を効かせた計算による遷移状態と実際の反応中の遷移状態の間に解離が生じたため、正確性に欠ける予測となった事が示唆された。この解離の原因は、計算では考慮されない、実溶媒分子の影響であると考えられた。そのため、実溶媒分子を評価した計算システムの開発を開始している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インタープレイ型触媒開発は新触媒を効率的に開発するための強力な手法となり得るが、まだ黎明期であり、実験化学者が容易に利用できる手法ではない。そこで研究代表者は、将来におけるインタープレイ法利用の一般化を目指し、この手法を用いた計算化学主導型の触媒開発を実施した。対象とする不斉FLP触媒はメタルフリーな水素化触媒として注目されているが、単純ケトンを用いた不斉水素化の難易度は非常に高い。そこで、本研究では単純ケトンの不斉水素化で95% ee越えを達成できる新規不斉FLP触媒を世界に先駆けて開発することを目的とした。以上のように、研究の進め方と研究結果、両方で学術的意味を有する。

研究成果の概要(英文)：Interplay-type catalyst development combining computational and experimental methods was used to achieve metal-free asymmetric FLP-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketones. We designed the chiral Lewis bases as the catalysts based on quantum chemical calculations, and actually synthesized 10 different catalysts and observed their selectivities, but only obtained results with much lower selectivities than expected. A close examination of the results, both experimentally and computationally, suggested that the predictions were inaccurate due to a dissociation between the calculated transition states with solvent effects and the actual transition state during the actual reaction. The cause of this dissociation was considered to be the influence of real solvent molecules, which were not taken into account in the calculations. Therefore, we have started to develop a calculation system that evaluates real solvent molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：計算化学主導型触媒開発 FLP触媒 水素化反応 遷移状態 溶媒効果

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 製造プロセスの効率化や低環境負荷の実現のために新触媒の開発は必須であるが、その開発では多くの実験を繰り返し行うため、長い開発期間・多額の開発費・人的資源が必要となる。これに対し、量子化学計算を用いた精密分子設計による開発の効率化が期待されるが、量子化学計算では手法依存性・計算結果の多様性という問題が生じるため、実験結果による検証で計算結果を担保する必要がある。そのため、実験結果の解釈は得意だが実験前の正確な予測 (= 設計) は極めて困難である。それに対し、計算と実験を相補的に行うインタープレイ型触媒開発が世界で用いられ始めていたが、触媒反応の本質を計算化学で正確に捉え議論する必要があるインタープレイ法の実施は難易度が高く、少数の報告例を除いて実験化学者が手軽に利用できる手法ではなかった。

(2) FLP (Frustrated Lewis Pairs) とは高高いルイス酸 (LA) と高高いルイス塩基 (LB) が立体障害のため結合できずに近接している状態で、水素分子を円滑に不均一開裂させる事ができる。生じた FLP-水素活性化体のうち、 $LB^+H$  が酸、 $LA^-H$  がヒドリド還元剤として働くため、遷移金属を用いないメタルフリー触媒による水素化反応が可能になる。研究開始前までに不斉 FLP 触媒を用いて、イミン、エノールエーテル、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンなどに対する高エナンチオ選択的の不斉水素化反応が実現されていたが、単純ケトンの不斉水素化反応の難易度は高く、わずかに一例しか報告されていなかった。しかもその不斉収率は 87% ee が上限であり、単純ケトンの不斉水素化反応におけるリファレンス化合物とも言えるアセトフェノンの場合には 68% ee の選択性しか得られていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、計算と実験のインタープレイ型触媒開発の一環として、単純ケトンの高エナンチオ選択的水素化を可能にする新規不斉 FLP 触媒を開発する事を目的とした。

インタープレイ型触媒開発は、新触媒を効率的に開発するための強力な手法となり得るが、まだ黎明期であり、実験化学者が容易に利用できる手法ではない。そこで研究代表者は、将来におけるインタープレイ法利用の一般化を目指し、この手法を用いた計算化学主導型の触媒開発を実施する。対象とする不斉 FLP 触媒はメタルフリーな水素化触媒として注目されているが、単純ケトンを用いた不斉水素化の難易度は非常に高い。そこで、本研究では単純ケトンの不斉水素化で高い不斉収率を達成できる新規不斉 FLP 触媒の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

まず、キラル LB の初期設計を行う。設計したキラル LB と LA である  $B(C_6F_5)_3$  とを組み合わせた FLP 触媒を想定し、アセトフェノンの不斉水素化の遷移状態を計算し、不斉収率を予測する。この際、キラル LB の骨格構造を変え、複数の触媒による不斉収率を予測する。次に設計したキラル LB を実際に合成し、アセトフェノンの不斉水素化の実験的な不斉収率を得る。これらのデータを再考し、実際に高い性能を示すと考えられるキラル LB 構造を計算的に追い求める。その後、実際に触媒の合成、計算結果との比較、再設計というプロセスを繰り返し、高い不斉収率を示す触媒の開発を目指す。

第一の候補分子として、酸素をルイス塩基とする、不斉ピナフチル骨格の触媒を想定して研究を開始する。

## 4. 研究成果

下記に示す骨格を有する不斉ルイス塩基 (LB) を考案し、この骨格とルイス酸 (LA) である  $B(C_6F_5)_3$  を組み合わせ、水素を付加させた構造 ( $LB^+H$ ,  $LA^-H$ ) を触媒活性化体とし、これがアセトフェノンを還元する遷移状態を計算化学で求めた。一つの触媒系に対し多くの遷移状態構造が考えられたが、最もエネルギーの低いコンフォメーションを探索した。また、計算手法の検討、溶媒効果の検討を実施し、SMD 溶媒補正を加味した B3LYP-D3/6-31G(d) レベルの計算手法で以降の検討を行う事にした。得られた遷移状態構造の一つを図 1 に示す。これは S 体の触媒から R 体のアルコールが生成する遷移状態であるが、触媒構造一つあたりに複数の R 体及び S 体のアルコール生成物が得られる遷移状態が計算できるので、得られたエネルギーのボルツマン分布から、R 体もしくは S 体のアルコール生成物の優先度及び不斉収率を計算した。ピナフチルの 3,3' 位の置換基を変えた三種類の触媒を計算し、それぞれの触媒の場合の不斉収率を計算した。

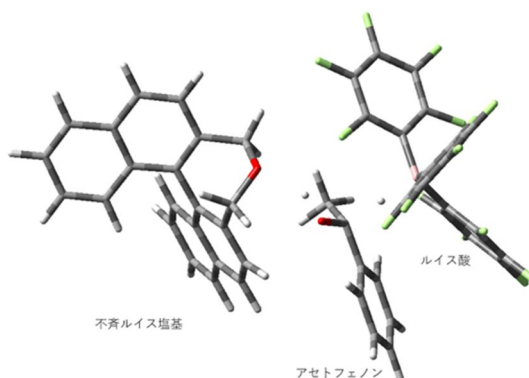
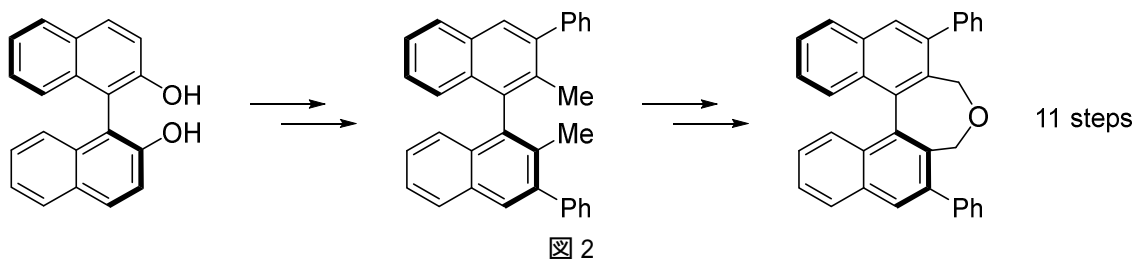


図 1

次に、計算したルイス塩基の合成に取りかかった。まず最も単純な3,3'位に置換基を持たないピナフチルを有するルイス塩基の合成を行った。この構造は既知構造であり、問題なく合成できたが、3,3'位に置換基のあるルイス塩基の合成は新規構造であり、立体的にかさ高くなることで合成の難易度が上がり時間を要したが、3,3'位にフェニル基を有するルイス塩基の合成に成功した(図2)。



次にこれらの触媒を用いて、アセトフェノンの水素化反応を行った。水素化反応では水素圧が重要で、50気圧の水素を用いるとケトンの還元が進行した。不斉収率は3,3'位がR=Hの時に10% ee、R=Phの時に60% eeであった。このことから、3,3'位の置換基が不斉収率に大きく影響する事が示唆された。この結果を受け、現在、より高い置換基を有するルイス塩基の合成を行っている。

また、これらの触媒の計算値は、それぞれ35% ee、89% eeと計算値の方が大きく、実験値と計算値には大きな解離があることが分かった(図3)。そこで計算手法や溶媒効果について検討を行ったが、どの場合も、計算値の方が高く出る事がわかった。

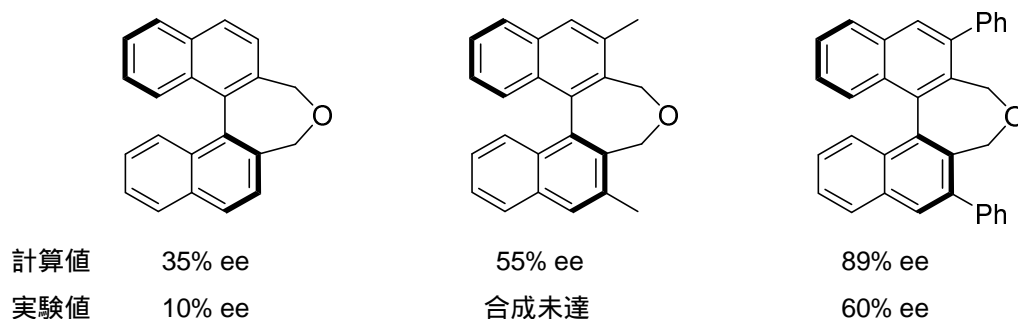


図3

そこで、比較対象のために、ルイス塩基をより塩基性の強いホスフィン化合物に変更し、計算による予測、および、実験による不斉収率を求めてみたところ、やはり計算値の方が高く出る事がわかった(なお、ここで使用したホスフィン化合物は、クロスカップリング反応に有用であることがわかり、特許を取得した)。

そこで溶媒効果に着目した。Gaussianでの計算は基本的に真空中の計算であり、溶媒効果を考慮する場合には、溶液全体を連続体と考え、その連続体の空孔の中に溶質分子が置かれているものとして、溶媒効果を取り入れている。そのため、実溶媒分子が遷移状態に分子間相互作用をして選択性に影響する場合、正確な選択性が計算できないことになる。今回利用しているルイス酸やルイス塩基は溶媒による相互作用を受けやすい分子であるため、実溶媒分子が遷移状態に関与していると仮定した。そこで、試行的に実溶媒分子を一分子を任意に遷移状態構造にかませしてみたところ、連続体モデルでの溶媒効果で35% eeであった計算値が、任意の実溶媒分子をかませた場合には22% eeまで低下し、実験値に近い計算値となった。この試行では、溶媒は任意に一個のみ設置しており、溶媒の設置場所や設置する溶媒の個数は実際の実験系を反映しているわけではないため、こうした実溶媒分子が実際にどのように配置されるか、という事を正確に見極める方法が必要となる。そこで、それに向けた取り組みを開始している。

以上のように、強い溶媒和を形成する触媒を計算化学で予想する場合、実溶媒分子の存在が大きく影響する可能性があることを見出すことができ、今後この仮説を検証するための研究指針が得られた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Horino Yoshikazu, Ishibashi Mayo, Sakamoto Juri, Murakami Miki, Korenaga Toshinobu	4. 巻 363
2. 論文標題 Palladium Catalyzed Diastereoselective Synthesis of (Z) Conjugated Enynyl Homoallylic Alcohols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3592 ~ 3599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202100206	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 Toda Yasunori, Korenaga Toshinobu, Obayashi Ren, Kikuchi Jun, Terada Masahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Dynamic parallel kinetic resolution of $\alpha$ -ferrocenyl cation initiated by chiral Bronsted acid catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 10306 ~ 10312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC02122B	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 Horino Yoshikazu, Korenaga Toshinobu	4. 巻 21
2. 論文標題 Versatile Reactivity of Metalloid Substituted Allylpalladium Species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 3911 ~ 3924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202100203	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 是永敏伸, 郡宏翔, 岡本岳, 平原英俊, 白井誠之
2. 発表標題 均一系ロジウム触媒を用いた固体状態での無溶媒不斉1,4-付加反応
3. 学会等名 日本プロセス化学会2022サマーシンポジウム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ホスフィン化合物、配位子、金属錯体、及び、合成触媒	発明者 是永敏伸	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-142889	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

是永研究室webページ 業績 <a href="http://www.chem.iwate-u.ac.jp/labo_web/org_synthesis/HP/publication.html">http://www.chem.iwate-u.ac.jp/labo_web/org_synthesis/HP/publication.html</a>
---

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	岡崎 雅明  (Okazaki Masaaki)  (20292203)	弘前大学・理工学研究科・教授   (11101)	

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