

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26810005

研究課題名(和文)希土類錯体を用いる重合反応の生成物選択性に関する理論的研究

研究課題名(英文)Theoretical study of the regioselectivity of polymerization catalyzed by rare earth complexes

研究代表者

畑中 美穂 (HATANAKA, Miho)

近畿大学・理工学部・助教

研究者番号：80616011

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)：希土類錯体を触媒とする炭素-炭素結合生成反応や、それによる重合化反応に着目し、その反応機構、及び立体・レジオ選択性について議論するため、自動反応経路探索(GRRM)の一つである人工力誘起反応(AFIR)法を用いて、遷移状態(TS)の網羅的探索を行った。Eu錯体を用いる炭素-炭素結合反応については、TSの網羅的探索によって、立体選択比を定量的に再現することができたが、Y錯体を用いる重合反応については、高い反応障壁を持つ経路しか得られず、レジオ選択性発現機構の説明には至らなかった。現段階では、計算コストを下げるためにONIOM法を用いているが、今後計算方法の検討も必要であると考えている。

研究成果の概要(英文)：The stereo- and regio-selectivities of the C-C bond formation and polymerization were focused on. To elucidate the origin of the selectivities, the artificial force induced reaction (AFIR) method, which is one of the methods in the Global Reaction Route Mapping (GRRM) strategy, was applied. For the C-C bond formation catalyzed by the Eu complex, the experimental stereoselective ratios were reproduced quantitatively. For the polymerization catalyzed by the Y complex, however, all the obtained reaction path ways had too high reaction barriers. One of the reasons could be the treatment of the ONIOM method where all the atoms in the ligands were included in the low-level region. To improve the accuracy, we need to examine the calculation methods as well as how to add the artificial force.

研究分野：理論化学

キーワード：希土類錯体触媒 自動反応経路探索

## 1. 研究開始当初の背景

希土類を含む錯体は、高い Lewis 酸性を持つため、炭素-炭素結合の生成反応をはじめとする様々な反応の触媒として用いられている。一般に、触媒反応の立体選択性や生成物選択性の機構を理解するために、各生成物を与える反応経路における遷移状態(TS)の解析が行われる。これまで、高い立体選択性を実現するためには、触媒自体の構造も、TS の構造も、非常に硬くなければならないという考えが常識であり、計算化学による立体選択性の研究でも、立体異性体毎に 1 つの TS だけを「決め打ち」で求めて、それらを比較するという方法で議論されてきた。

しかし、希土類錯体触媒を用いる反応の場合は、決め打ちで遷移状態を求める方法では、重要な遷移状態を見逃す可能性がある。なぜなら、 $\text{Sc}^{3+}$ と  $\text{Y}^{3+}$ は、希ガス電子配置を持ち、ランタノイド( $\text{Ln}^{3+}$ )は、開設 4f 電子が閉殻 5s・5p 電子に外側から遮蔽されるため、希土類三価陽イオンは、配位子と共有結合を結べず、希土類周りの配位構造が柔らかく揺らいでしまうという問題があるからである。柔らかい構造を持つにも関わらず、希土類を含む触媒は、高い生成物選択性・立体選択性を発現させることが知られている。ここで 2 つの疑問が生じる。(1) 柔軟な構造の希土類触媒を用いるにもかかわらず、高い立体・生成物選択性を与えるのは何故か？ (2) 柔軟な構造を含む反応系の選択性を調べるのに、「決め打ち」で 1 つの TS を求めるやり方は適しているのか？

この疑問に答えるため、申請者はこれまで、 $\text{Ln}^{3+}$ 触媒の一つである  $\text{Eu}^{3+}(\text{H}_2\text{O})_8$  触媒を用いる水中での向山アルドール反応に着目してきた。この反応では、(i)水存在下でのみ反応が進行すること、(ii)水の有無により立体選択性が逆転し、水添加量を増やすことで、*anti* 体から *syn* 体優勢になることが実験的に知られていた。まず、自動反応経路探索(GRRM)法<sup>[4]</sup>の一つである人工力誘起反応(AFIR)法を用いて、反応機構を調べることで、この反応が、C-C 結合生成、水からアルデヒドへのプロトン移動、水の求核付加によるトリメチルシリル基の脱離の順に段階的に起きており、(i)の理由が、無水条件下では、生成物が大幅に安定化するトリメチルシリル基の脱離過程が起きず、逆反応が速く進行してしまうためであることを明らかにした。

次に、(ii)の立体選択性を調べるため、生成物の立体を決定する C-C 結合生成段階の TS に着目した。前述の通り、 $\text{Ln}^{3+}$ の配位構造は柔らかく、決め打ちによる TS の決定では、重要な TS を見逃す危険性がある。そこで、申請者は、基質同士の配向・接近方向をランダムに変えた 400 個の初期構造(反応前の構造)を用意し、そこから、AFIR 法を用いて C-C 結合生成反応経路を探索し、それらの TS を求めてみた。その結果、C-C 結合生成段階の TS が *syn*、*anti* 体を合わせて 164 個得られ、

そのうち、安定な 17 個の TS が、*syn* : *anti* 比に影響していることが分かった。*syn*、*anti* 体を与える TS のうち最も安定なものだけを考慮すると、*syn* : *anti* 比は 64 : 37 で、実験値の 73 : 27 を定性的に再現したが、得られた全ての TS を考慮すると、*syn* : *anti* 比が 75 : 25 となり、定量的に再現できた。また、得られた TS の解析から、(ii)の水の有無で立体選択性が逆転する理由は、水中での最安定 *anti*-TS が、基質と  $\text{Eu}^{3+}$ の配位水の間で水素結合を形成するために、構造の柔軟性が失われ、不安定化するためであると説明することができた。以上のことから、(2)の疑問に対し、希土類触媒のような柔らかい系では、TS を「決め打ち」で求めることは不十分で、AFIR 法を用いる TS のサンプリングを行うことで、初めて定量的な議論が可能になることが明らかになった。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、上記の  $\text{Eu}^{3+}(\text{H}_2\text{O})_8$  のような小さい配位子ではなく、巨大な配位子を持つ希土類錯体触媒の場合でも、反応の中間体や TS の構造が揺らぐのか、揺らぐならば、どのように立体・生成物選択性が制御されるのかを明らかにすることを目的とした。ターゲットとする反応は、希土類錯体を触媒として用いる反応の中でも、立体選択性や生成物選択性のある下記の 2 種の炭素-炭素結合生成反応に絞った。まず、(1)のような炭素-炭素結合生成が一度だけ起こる反応において、選択性が定量的に再現できる計算方法を検討し、これに続く(2)の重合反応の選択性の議論に応用していくこととした。

## (1) 立体選択的な向山アルドール反応

研究代表者の先行研究( $\text{Eu}^{3+}(\text{H}_2\text{O})_8$  を用いる向山アルドール反応)の続きとして、不斉 DOTA 誘導体を配位子に持つ向山アルドール反応に着目した。反応経路は既知であるため、立体選択性発現機構の解明を目指した。

## (2) レジオ選択的なイソプレン重合反応

イソプレンは、結合部位の違いによって、複数の異性体得られるが、これらの生成物の選択性(レジオ選択性)を触媒によって変えることが可能であることが知られている。そこで、反応経路全体及び、レジオ選択性の発現機構を明らかにすることを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では主に、自動反応経路探索(Global Reaction Route Mapping: GRRM)を用いた。GRRM には、下方歪み追跡(ADDF)法と人工力誘起反応(AFIR)法の二種があり、探索するターゲットの種類に合わせて、どちらを用いるか、選択した。

## (1) 触媒自体のコンフォーマーの探索

触媒構造の探索には、ある局所安定構造をス

タートとし、他の局所安定構造を網羅的に探すことに適している ADDF 法を用いた。この方法は、計算コストが高いため、PM6 法などの半経験的計算法を用い、得られた構造を初期構造とする構造最適化を行った。

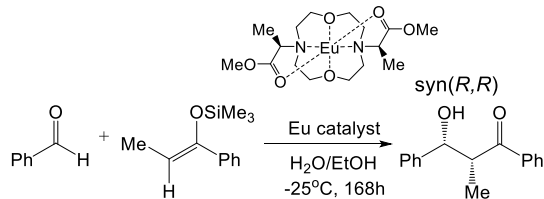
## (2) 反応中間体・TS の探索

複数の分子が(弱く)結合した構造の場合、ADDF を用いると、それらが解離する方向の探索が優先的に行われ、分子内のコンフォメーション変化の探索に時間がかかる傾向があった。そこで、系内に含まれる分子をランダムに配置した初期座標を作り、そこから「人工力」をかけることで、近似中間体や、そこに至る途中にある近似 TS を効率良く探す AFIR 法を用いた。特に、TS の探索に向けており、反応する二つの炭素間のみ人工力をかけることで、様々な配向の TS を網羅的に探索することが可能であった。

## 4. 研究成果

### (1) 立体選択的な向山アルドール反応

Scheme 1 に示す向山アルドール反応の立体選択性発現機構に着目した。



Scheme 1 : Eu<sup>3+</sup>錯体を触媒として用いる向山アルドール反応

まず、触媒の構造を調べるため、ADDF 法を用いた結果、24 種のコンフォマーが得られた。図 1 に安定な 4 種のコンフォマーを示す。

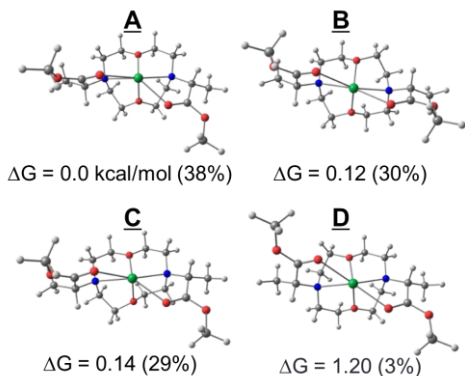


図 1 : 触媒の安定構造

図 1 にある通り、この 4 種のコンフォマーの違いは、中央の 12 員環の構造にある。このように 12 員環の構造が変化し得るのは、Eu<sup>3+</sup> の最外殻が閉殻になっており、尚且つ Eu<sup>3+</sup> のイオン半径が、12 員環に比べて小さいからだと考えられる。次に安定な 3 種のコンフォマ

ー(A, B, C)に対して、反応物のベンズアルデヒドを、AFIR 法を用いて配位させた反応中間体を得た。さらに、得られた中間体に対して、トリメチルシリルエノールエーテルをランダムに配置した初期座標を用意し、そこから、反応する炭素間のみ人工力をかける AFIR 法を用いることで、64 個の TS を得た。(計算方法は B3LYP-D3/ for Eu, cc-pVDZ for others in PCM(water))立体選択比を求めると、*syn* : *anti* = 97 : 3、91.5 % ee (*syn*)であり、実験値の *syn* : *anti* = 97 : 3、93 % ee (*syn*)を定量的に再現することに成功した。

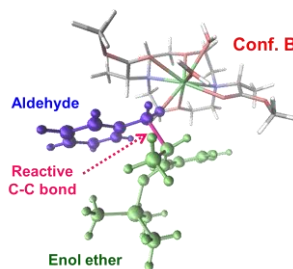
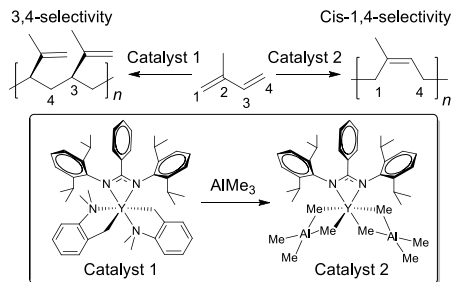


図 2 : 最安定遷移状態

図 2 にある通り、得られた最安定 TS は、図 1 のコンフォマー B から成る構造であった。これに対して、主生成物のエナンチオマーを与える TS の内最も安定なものは、コンフォマー C から成る構造を持っていた。つまり、触媒の構造揺らぎがエナンチオ選択性の低下の一因になっていることが分かった。また、構造揺らぎを抑えるためには、Ln<sup>3+</sup> のイオン半径を大きくする(前期ランタノイドを用いる)ことが有効であることも明らかになった。以上のように、AFIR 法を用いる TS の網羅的探索によって、立体選択性を定量的に議論することが可能であることが分かった。

### (2) レジオ選択的なイソプレン重合反応

上記の結果を踏まえ、AFIR 法を重合反応のレジオ選択性に応用した。Scheme 2 に示すように、イットリウム(Y<sup>3+</sup>)錯体触媒を用いるイソプレンの重合反応では、添加剤 AlMe<sub>3</sub> の有無により、反応する部位が異なることが知られている。



Scheme 2 : Y 錯体触媒を用いるイソプレンの重合反応

そこで、炭素-炭素結合生成段階の TS を、AFIR 法を用いて網羅的に探索し、レジオ選

択性の発現機構を説明することを試みた。反応はイソブレン(2分子目)の  $Y^{3+}$ への配位、イソブレン(1分子目)の  $Y^{3+}$ からの脱離、C-C結合生成の3ステップを含み、これらは協奏的に進行していた。主生成物である3,4-付加体だけでなく、副生成物を得る反応経路も得られたが、いずれの反応経路においても、反応障壁が30 kcal/mol以上あり、室温で進行する反応の障壁としては高すぎる結果であった。また、1,4-及び3,4-炭素以外が結合する反応経路の反応障壁は40 kcal/mol以上あり、明らかに反応が進まないと言えるが、1,4-と3,4-炭素の反応の障壁は非常に近く、優位な差が見られなかった。AlMe<sub>3</sub>を添加した場合についても、 $Y^{3+}$ 錯体にAlMe<sub>4</sub>を1または2分子配位させた構造を用いて同様の計算を行ったが、添加剤なしの場合と同様に、反応障壁が35 kcal/mol以上あり、室温で進行する反応の障壁としては高すぎる結果であった。

上記のように適切な結果が得られなかった原因の一つに、計算方法の選択があるのではないかと考えている。現段階では、配位子をlow-level (PM6)、それ以外の部分をhigh-level (B3LYP-D3)としたONIOM法を用いているが、 $Y^{3+}$ に直接配位している原子の一部がlow-levelになっていることが問題である可能性がある。AFIR法は反応経路の探索に非常に強力なツールであるが、計算量が多いため、適切に計算コストを下げる必要がある。この問題は今後、得られた構造を更に高い計算レベルで再度構造最適化することで、解決するのではないかと考えている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7件)

・原著論文

- 1) W.M.C. Sameera, M. Hatanaka, T. Kitanosono, S. Kobayashi, K. Morokuma\*  
“The Mechanism of Iron(II)-catalyzed Asymmetric Mukaiyama Aldol Reaction in Aqueous Media: Density Functional Theory and Artificial Force-Induced Reaction Study”, *J. Am. Chem. Soc.* (査読有) 137(34) 11085-11094 (2015).  
(DOI: 10.1021/jacs.5b05835)
- 2) M. Puripat, R. Ramozzi, M. Hatanaka, W. Parasuk, V. Parasuk, K. Morokuma\*  
“The Biginelli reaction is a urea-catalyzed organocatalytic multicomponent reaction”, *J. Org. Chem.* (査読有) 80(14) 6959-6967 (2015). (DOI: 10.1021/acs.joc.5b00407)
- 3) M. Hatanaka\*, K. Morokuma\*  
“How Can Fluctional Chiral Lanthanide (III) Complexes Achieve a High Stereoselectivity in Aqueous Mukaiyama-Aldol Reaction?”, *ACS Catal.* (査読有) 5(6), 3731-3739 (2015).  
(DOI: 10.1021/acscatal.5b00438)

- 4) M. Hatanaka\*, K. Morokuma\*  
“Exploring the Reaction Coordinates for f-f Emission and Quenching of Lanthanide Complexes – Thermosensitivity of Terbium(III) Luminescence”, *J. Chem. Theory Comput.* (査読有) 10(10), 4184-4188 (2014). (DOI: 10.1021/ct500668n)

- 5) M. Hatanaka, S. Yabushita\*  
“Mechanisms of f-f hypersensitive transition intensities of lanthanide trihalide molecules: a spin-orbit configuration interaction study”, *Theor. Chem. Acc.* (査読有) 133, 1517-1531 (2014). (DOI: 10.1007/s00214-014-1517-2)

・総説

- 6) L.W. Chung, W.M.C. Sameera, R. Ramozzi, A.J. Page, M. Hatanaka, G.P. Petrova, T. Harris, X. Li, Z. Ke, F. Liu, H.-B. Li, L. Ding, K. Morokuma\*  
“The ONIOM Method and its Applications”, *Chem. Rev.* (査読有) 115(12), 5678-5796 (2015). (DOI: 10.1021/cr5004419)
- 7) 前田理, 畑中美穂, 植松遼平, 武次徹也, 諸熊奎治  
“人工力誘起反応法による化学反応経路の自動探索: 有機合成化学への応用と展望”, *有機合成化学協会誌*, (査読有) **72**, 567-579 (2014).  
(<http://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.72.567>)

[学会発表] (計 12件)

・招待講演

- 1) Miho Hatanaka, “Computational study of the stereoselectivity of the Aldol reaction under hydrous condition”, 4th international Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, 2016/2/27-28, Tokyo University of Science, Noda campus (Chiba, Japan).
- 2) Miho Hatanaka, “Computational study of the thermosensitive luminescence of lanthanide materials”, The Seventh Asia-Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry, 2016/1/25-28, Kaohsiung (Taiwan).
- 3) Miho Hatanaka, “Theoretical study of the thermo-sensitive f-f emission and quenching in lanthanide compounds”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, 2015/12/15- 20, Honolulu (USA).
- 4) Miho Hatanaka, “Theoretical Study of Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formations in Aqueous Media”, ICIQ-FIFC Spain-Japan Joint Symposium on Theoretical and

Computational Chemistry of Complex Systems,  
2015/11/25-27, Tarragona (Spain).

5) Miho Hatanaka, “Theoretical study of lanthanide luminescence for thermo- and biosensors” Joint Spanish-Japanese Symposium on Computational Approaches for the Study of Chemical and Biological Systems, 2015/11/23, Madrid (Spain).

6) 畑中美穂, “Theoretical Study of Stereo selective C-C Bond Formations Catalyzed by Lanthanide Complexes”, 錯体化学会第 64 回 討論会, 2014/9/18-20, 中央大学後楽園キャンパス (東京).

・口頭発表

7) Miho Hatanaka, “Computational study of asymmetric C-C bond formation catalyzed by Lewis acid in aqueous media”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, 2015/12/15-20, Honolulu (USA).

8) 畑中美穂, 諸熊奎治, “発光色が温度に依存するランタノイド化合物：機構解明と分子設計”, 第 18 回理論化学討論会 2015, 2015/5/20-22, 大阪大学豊中キャンパス (大阪).

9) 畑中美穂, 諸熊奎治, “ランタノイドの発光を用いた感温センサーにおける励起エネルギー移動に関する理論的研究”, 第8回分子科学討論会 2014, 2014/9/21-24, 広島大学東広島キャンパス (広島).

・ポスター発表

10) Miho Hatanaka, “Theoretical study of the thermometer based on luminescent lanthanide compounds” 6<sup>th</sup> JCS International Symposium on Theoretical Chemistry, 2015/10/11-15, Bratislava (Slovakia).

11) 畑中美穂, “ランタノイド錯体の発光収率に関する理論的研究” 第9回分子科学討論会 2015, 2015/9/16-19, 東京工業大学大岡山キャンパス (東京).

12) 畑中美穂, 堀直也, 前田理, María Luisa Senent, Majdi Hochlaf, 諸熊奎治, “星間空間における炭化水素アニオンの生成機構に関する理論的研究”, 第17回理論化学討論会 2014, 2014/5/22-24, 名古屋大学東山キャンパス (名古屋).

〔図書〕 (計 0 件)  
該当なし

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計 0 件)  
該当なし

○取得状況 (計 0 件)  
該当なし

〔その他〕  
該当なし

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
畑中 美穂 (HATANAKA, Miho)  
近畿大学・理工学部・助教  
研究者番号：80616011