

# 1, 2, 3, 4, 5-ペンタカルボキシシクロペンタジエン (PCCP) による 不斉Mannich反応の理論的研究

<sup>1</sup>福工大工, <sup>2</sup>九大先導研  
○蒲池高志<sup>1</sup>, 齋藤雅史<sup>2</sup>, 吉澤一成<sup>2</sup>

## Theoretical Study on Asymmetric Mannich Reaction by 1,2,3,4,5-Pentacarboxycyclopentadiene (PCCP)

○Takashi Kamachi<sup>1</sup>, Masashi Saito<sup>2</sup>, Kazunari Yoshizawa<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Faculty of Engineering, Fukuoka Institute of Technology, Japan  
<sup>2</sup> Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University, Japan

**【Abstract】** Chiral Brønsted acid catalysts are useful for a wide variety of enantioselective transformations. Among them, a chiral phosphoric acid (CPA) derived from binaphthol (BINOL) is the most frequently used catalyst for a number of enantioselective reactions. The major drawback of CPA is the lengthy, laborious, and expensive protocol required for its synthesis. Recently, a fundamentally new strategy on the design of chiral Brønsted acid catalysts was reported by Lambert and co-workers. The new catalyst class is based on 1,2,3,4,5-pentacarboxycyclopentadiene **1** (PCCP), which is readily prepared in one step using naturally occurring (–)-menthol as a chiral pool compound. PCCP catalyzes the addition of silyl ketene acetal **4** to imine **3** in ethyl acetate at –78°C in 1 hour to give an optically active product **5** in 97% yield and 97% enantiomeric excess. In this study, we performed a systematic conformational search of the stereo-controlling transition states for the reaction to uncover the origin of the enantioselectivity.

### 【序】

1,2,3,4,5-ペンタカルボキシシクロペンタジエン **1** (Fig. 1, PCCP) はブレンステッド酸有機分子触媒のひとつであり、PCCP 1 mol%の添加により 97% ee の高いエナンチオ選択性でマンニッヒ反応を触媒する<sup>[1]</sup>。本研究では PCCP を用いた不斉マンニッヒ反応における高いエナンチオ選択性の起源を明らかにするため理論的な検討を行った。PCCP は比較的大きな分子である上、本反応が 3 分子系であるために多数の配座が考えられる。そこで、系統的な配座解析を行った後に遷移状態探索を行うことにより、エナンチオ選択性の発現に関わる最安定な遷移構造を決定した。

### 【計算手法】

我々が独自に開発している配座解析ソフトウェア ConFinder<sup>[2]</sup>を用いて主生成物、副生成物を与える配座(以下 major、minor とする)をそれぞれ 9357、6253 個得た後、それら全てについて DFT 法で一点計算を行った。この ConFinder プログラムは水素結合やファンデルワールス力を低い計算コストで正確に記述できる PM6-DH+法に基づいた配座解析を行うので、これら弱い相互作用を含む有機分子触媒の系に適している。それぞれの安定な 50 配座について、結合が生成する炭素間距離を 2.0 Å で固定した上で B97-D 法により構造最適化を行った。さらに安定な 30 個ずつの配座について、PBEh-3c 法により同様の方法で構造最適化を行った。基底関数には TZVP を用いた。最後に安定な 20 個ずつの配座について遷移状態探索を行った。

## 【結果・考察】

major と minor の最安定な配座のエネルギー差 3.79 kcal/mol により、高いエナンチオ選択性を説明できる。このエネルギー差の原因を明らかにするために、各配座の遷移状態について、触媒および基質のみを抜き出しそれぞれ一点計算を行った。また基質と触媒の相互作用エネルギーの値を配座 1 を基準にして評価した。配座の安定性は、触媒、基質及びそれらの相互作用により複合的に定まっている (Table 1)。特に触媒部分のエネルギーの影響が系全体のエネルギーに寄与することが判明した。この結果から、安定な遷移状態においては、触媒がより安定な配座を有していることが明らかとなった。

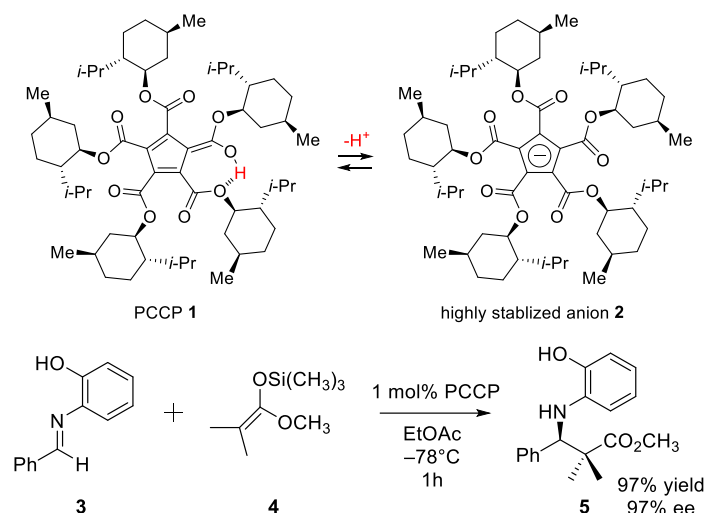


Fig. 1. Enantioselective Mukaiyama–Mannich Reaction Catalyzed by PCCP.

Table 1. Low energy conformations for enantioselective Mukaiyama–Mannich reaction catalyzed by PCCP

Conf.	major/minor	energy of catalyst		energy of substrate		interaction
		total energy	part	part	energy	
1	major	0.00	0.00	0.00	0.00	
2	major	1.61	-1.02	-0.53	3.16	
3	major	1.85	-0.88	-0.73	3.45	
4	major	2.43	2.69	-0.45	0.19	
5	minor	3.79	3.71	-1.00	1.08	
6	minor	3.86	1.73	-0.62	2.76	
7	major	4.01	2.76	-0.66	1.91	
8	minor	4.01	4.70	-0.31	-0.38	

## 【参考文献】

- [1] Chirag D. Gheewala, Bridget E. Collins, and Tristan H. Lambert, *Science* **2016**, 351, 961-965  
[2] T. Kamachi, K. Yoshizawa, *J.Chem. Inf. Model.* **2016**, 56, 347-353