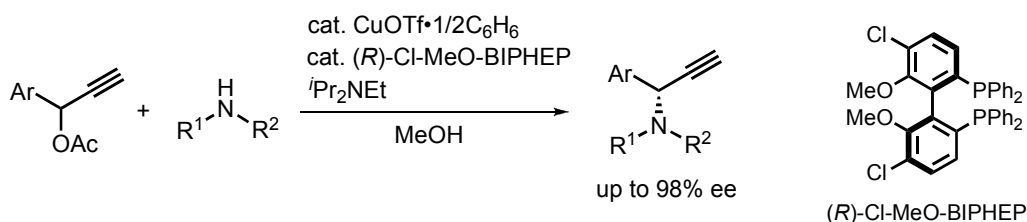


2P124 銅触媒によるプロパルギル位アミノ化反応に関する量子化学的研究

(星薬大*, 東大院工**) ○坂田 健*, 服部 岳**, 三宅 由寛**, 西林 仁昭**

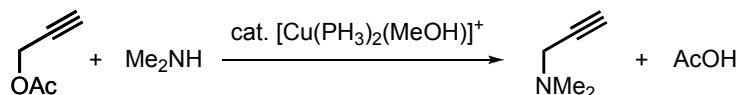
【序】 村橋らにより報告されていた銅触媒によるプロパルギルエステルのアミノ化反応 [1] は、最近になり不斉合成反応へと発展された [2,3]。西林らは、光学活性ジホスフィンを用いることでエナンチオ選択的プロパルギル位アミノ化反応を達成した (スキーム 1) [3, 4]。

Scheme 1



この反応では、銅-アレニリデン錯体が鍵中間体として進行していることが実験的に示唆されている。そこで本研究では、銅錯体 $[Cu(PH_3)_2(MeOH)]^+$ 、プロパルギル酢酸エステル、およびジメチルアミンからなるモデル反応系を用いた量子化学計算により、銅触媒を用いたプロパルギル位アミノ化反応の反応機構を検討した (スキーム 2)。

Scheme 2



【計算】 Cu 原子には内殻電子を ECP で置き換えた SDD, その他の原子には 6-311G**基底をそれぞれ基底関数として用い、密度汎関数法 (B3LYP) により構造最適化ならびに振動解析を実施した。

【結果および考察】 プロパルギル酢酸エステルやジメチルアミンに水素結合したメタノール分子が反応をアシストする反応経路 (**Path A**) のエネルギーダイアグラムを図 1 に示す。銅錯体 ($[Cu]^+$) とプロパルギル酢酸エステルが π -アルキン錯体 (**II**) を生成したのち、末端アルキンの水素原子がメタノール分子に引き抜かれて銅-アセチリド錯体 (**III**) を生成する。続いて、銅-アセチリド錯体の γ 位炭素原子と酸素原子との間の結合が開裂 (**TSII**) し、銅-アレニリデン錯体に酢酸が弱く相互作用した形式の錯体 (**IV**) に至る。この錯体から酢酸が完全に解離することにより銅-アレニリデン錯体 (**V**) に至る。

次に、錯体 **V** に求核剤であるジメチルアミンが攻撃して錯体 (**VI**) を生成し、エネルギー的に大きな安定化を生み出す。アミンの水素がメタノール分子に移動する (**TSIII**) ことで銅-アセチリド錯体 (**VII**) を生成し、メタノールの水素原子が末端アルキンに移ると π -アルキン錯体 (**VIII**) に変換される。錯体 **VIII** からプロパルギルアミン (**IX**) が解離することで銅錯体 $[Cu]^+$ は再生される。このとき、自由エネルギーの変化から生成物 **IX** の脱離は容易であ

り、基質の交換はスムーズにおこり得ることが示唆される。さらにエネルギーダイアグラムから、実験結果をもとに提案された銅-アレニリデン錯体を経由する反応経路は妥当であることが示される。

以上の反応経路 (**Path A**) では、プロパルギル酢酸エステルや求核剤であるジメチルアミンに1分子のメタノールが水素結合しており、これらのメタノールが銅-アセチリド錯体の生成 (**II** → **III**, **VI** → **VII**) をアシストする役割を果たしている。それに対し、プロトンの移動をアシストするメタノール分子が存在しない場合には (**Path B**)、銅-アセチリド錯体ではなく銅-ビニリデン錯体を経由し、錯体を生成する際の活性化エネルギーは高くなることが確認された。さらに、プロトンの移動をアシストする分子としてメタノールよりも塩基性の高いトリメチルアミンを用いた場合、より容易に銅-アセチリド錯体を生成し、さらに銅-アレニリデン錯体 (**V**) を生成する際に酢酸がトリメチルアミンと中和した形式で脱離することも確認された。これらの結果から、反応系におけるメタノールや三級アミンの重要性も明らかになった。

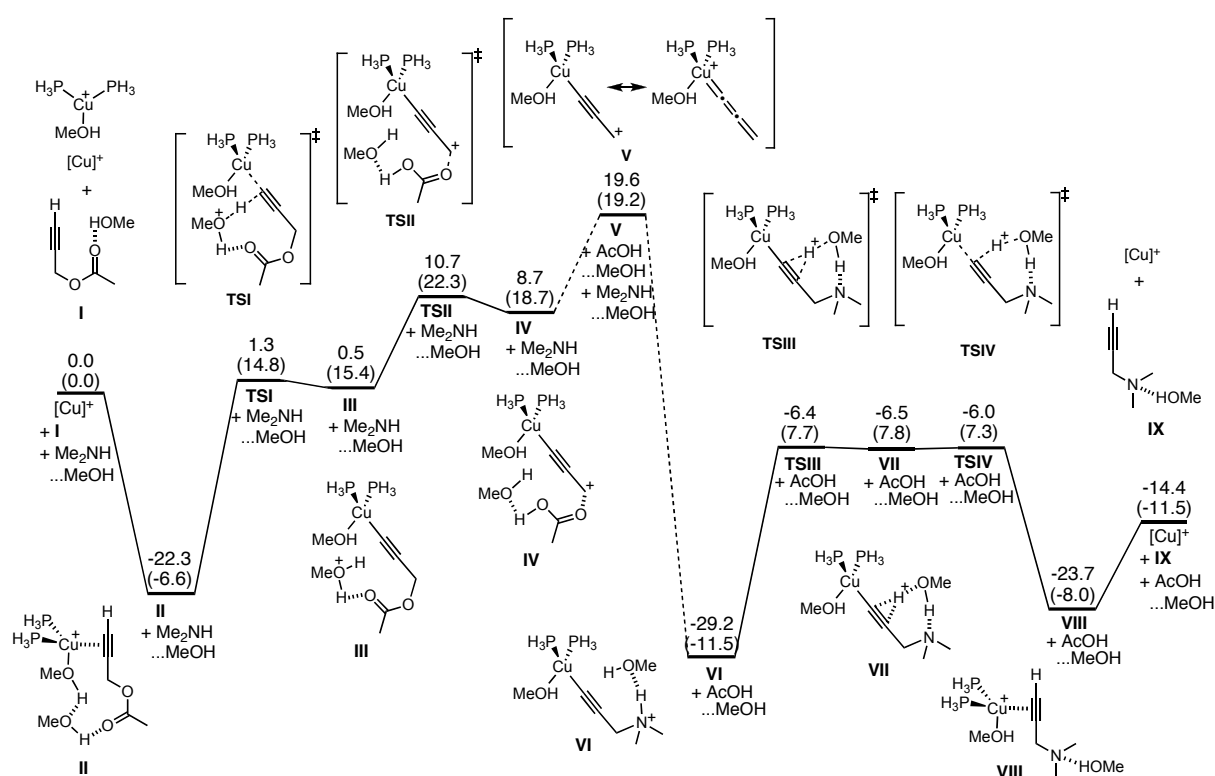


Figure 1. エネルギーダイアグラム (kcal/mol). 括弧内は気相中 298 K でのギブス自由エネルギーの相対値.

【参考文献】 [1] Imada, Y.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282. [2] Detz, R. J.; Delville, M. M. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777. [3] Hattori, G.; Matsuzawa, H.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3781. [4] Hattori, G.; Sakata, K.; Matsuzawa, H.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, in press.