

2P127

GRRM/AFIR 法によるキラルフェロセニルホスフィン-Au(I)錯体による イソシアノ酢酸エステル不斉アルドール反応機構の理論解明

(北大院・総合化学¹、北大院・理²) ○小池千明¹、前田理²、武次徹也²、澤村正也²

GRRM/AFIR study on the mechanism of asymmetric isocyanoacetate aldol reaction catalyzed by a chiral ferrocenylphosphine-gold(I) complex

(Hokkaido Univ.) Chiaki Koike, Satoshi Maeda, Tetsuya Taketsugu, and Masaya Sawamura

【研究背景】

立体選択性制御は反応開発における最重要課題の一つである。高い選択性は、巧妙な配位子設計によって実現されるため、その指針を得るために、選択性の起源に関する理論研究の重要性が高まっている。本研究では、キラルフェロセニルホスフィン-Au(I)錯体が触媒する高立体選択的アルドール反応について選択性に関する理論研究を行う。本反応では、金触媒の存在下、イソシアノアセテート(CNCH₂COOR)とアルデヒド(RCHO)間でアルドール反応に続く分子内環化反応が進行することで、オキサゾリン *trans* 体(4*S*, 5*R*)が高収率で得られる。

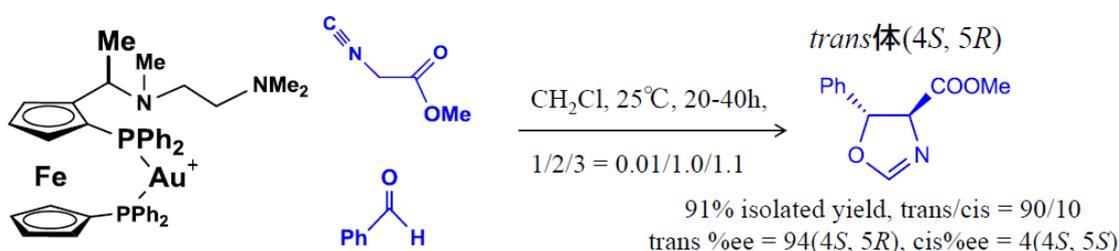


Fig. 1 高立体選択的アルドール反応[1]

本反応の高立体選択性は、C-C 結合生成の遷移状態(TS)におけるキラルなフェロセニルホスフィン骨格に導入された側鎖と基質の間の相互作用に由来すると推定されている。

立体選択性は、関連する TS および中間体の配座を量子化学計算によって網羅探索することにより解析できる。本反応の場合、フェロセン骨格に導入された側鎖の揺らぎにより側鎖の向きやイソシアノアセテートの配向などが異なる非常に多数の配座が存在すると考えられる。そのような場合、従来の構造最適化法での解析は困難である。そこで本研究では、当研究室の前田らにより開発された Artificial Force Induced Reaction (AFIR)法[2]を用いた反応経路サンプリングを実行し、本反応の高立体選択性の起源を理論解明する。

【計算手法】

用いる基質と触媒を B3LYP-D 法で構造最適化後、イソシアノアセテートの金触媒への配位構造を探索した。全ての配位構造において側鎖のアミンへのプロトン移動経路を求め、得られたエノラートとアルデヒド分子を AFIR 法によって反応させた。反応機構の初期探索は PM6

法で行い、得られた AFIR 経路を ONIOM(M06L:PM6)法により再最適化後、経路に沿った TS を得た。これらの TS は最終的に M06L 法で再最適化する。

【結果】

触媒とエノラートの錯体構造を探索した結果、大別して三種類の安定配座が得られた。さらに、これらの構造に対してアルデヒドを反応させた結果、C-C 結合生成に関する TS 計 36 個が得られた。これら 36 個は二種類に大別できる：①C-C 結合生成と環化が同時に進行し、協奏的に 5 員環型中間体(Fig. 2 上段)が生成する経路、②C-C 結合生成と同時にアルデヒドの酸素原子がアミン上のプロトン引き抜く Fig. 2 下段の中間体を生成する経路。どちらの中間体も、基質同士の反応面の違いによって Fig. 2 に示す 4 種類に分類できる：*trans* 体(4*S*, 5*R*), *trans* 体(4*R*, 5*S*), *cis* 体(4*S*, 5*S*), *cis* 体(4*R*, 5*R*)。それぞれのパターンの中でも、配位子や基質の配座が異なる経路が多数存在するため、合計 36 個の反応経路が得られた。

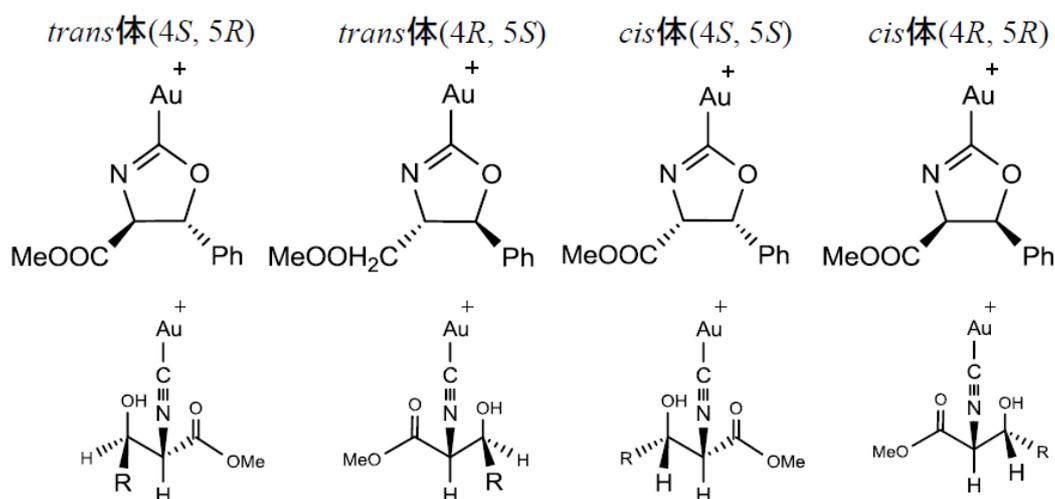


Fig. 2 AFIR 法で得られた 8 種類の間mediate

直接 5 員環が生成する①の経路では、アルデヒドの酸素原子がアミン上のプロトンと相互作用することによって TS が 50 kJ/mol 程度も安定化することが分かった。一方、②の経路では単に相互作用するだけでなく、アミン上のプロトンを引き抜いてしまう。このとき、プロトン引き抜きを伴う②の経路の方が①よりも低い TS を与えることが分かった。つまり、エネルギー的にはプロトン引き抜きを伴う②の経路の方が有利である。①の経路では、TS においてエノラートの CNC 角が湾曲しており、これが TS の不安定化の原因であると推察される。一方②の場合、C-C 結合生成後に環化の反応ステップが存在し、その反応障壁について検討を進めている。また、これら二種類それぞれについて出来得る全ての立体異性体への経路が得られており、それらを詳細に検討し、立体選択性について議論する。

【参考文献】

- [1] Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406.
 [2] Maeda, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 241102 (4 pages).