

3E04

ビナフチル骨格をもつ *N*スピロ型キラル相間移動触媒 による不斉アルキル化反応に関する研究： 密度汎関数法に基づいた配座解析

(九大先導研) ○蒲池高志、吉澤一成

Theoretical study on enantioselective alkylation by binaphthyl chiral phase-transfer catalysts
(Kyushu Univ. IMCE) ○Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa

【緒言】

医薬品や生理活性を有する天然物には非天然のアミノ酸が数多く存在し、非天然のアミノ酸合成は医薬品開発において重要な位置を占めている。グリシン誘導体 **2** の不斉アルキル化による光学活性アミノ酸合成は、キラル相間移動触媒を用いた不斉合成のなかで最も有用な反応のひとつである。図1のように、丸岡らはビナフチル骨格をもつ *N*スピロ型キラル相間移動触媒 **1** をこの反応

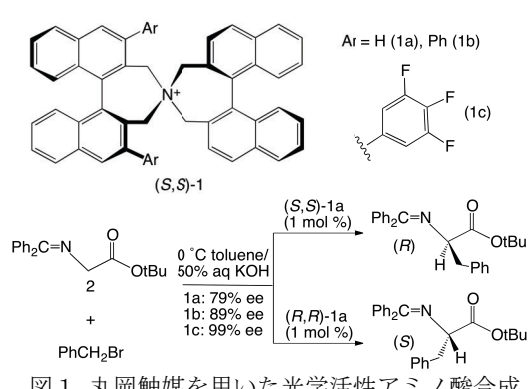


図1 丸岡触媒を用いた光学活性アミノ酸合成

に適用し、ビナフチル骨格の 3,3' 位に置換基を有する **1c** が 99% ee とほぼ完璧なエナンチオ選択性で生成物を与えることを見出した[1]。本研究では密度汎関数法に基づく配座解析により、その高いエナンチオ選択性の起源を明らかにした。

【計算手法】

この触媒は反応物と水素結合などの弱い相互作用で結合しているため、この反応の遷移状態には多数の可能な配座が存在する。この中から選択性の発現に重要となる安定な配座を決定するため、以下の手順で密度汎関数法に基づく配座解析を行った。(1)MacroModel プログラムを用いて 1436 の初期構造を生成した。OPLS2005 力場の計算で最安定構造から 20 kcal/mol 以内の配座を採用した。(2)半経験的分子軌道法のひとつである PM6-DH+法で再度構造最適化しところ、最安定構造から 10 kcal/mol 以内に 154 の配座が得られた。(3)水素結合や van der Waals 力などの弱い相互作用を正確に評価可能な B97-D/SV(P) の計算レベルで、これらの構造について再度構造最適化(4)最後に最安定な 20 配座について、より高精度な B97-D/TZVP 法で遷移状態の探索を行った。1~3 の計算では結合が生成する C...C 間の距離を、実際の遷移状態に近い 2.7 Å に固定した。

【結果】

図2に最安定な遷移状態の構造を示す。この遷移状態からは実験で観測されているように、*R* 体の生成物が得られる。この構造を詳細に解析したところ、主にふたつの要因により、遷

移状態のエネルギーが低下していることが判明した。最も重要な要因は静電相互作用であり、正電荷をもつ触媒のアンモニウム中心と負電荷をもつ脱離する Br およびグリシン誘導体 **2** のカルボニル酸素間の距離が近い配座ほど安定であった。第2の要因として、置換基と脱離する Br およびグリシン誘導体 **2** の窒素間に非古典的水素結合が図3のように形成されることが挙げられる。置換基のない **1a** やフェニル基をもつ **1b** では、エナンチオ選択性が大幅に低下しており[2]、置換基のフッ素原子により、この水素結合が強くなることで選択性が向上したものと考えられる。

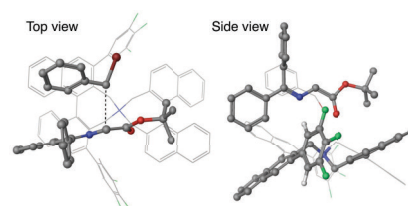


図2 最安定な遷移状態の構造

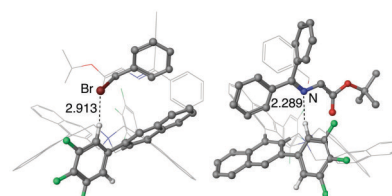


図3 置換基との非古典的水素結合

図4では、*R* 体と *S* 体の生成物を与える最安定な遷移状態の構造を比較した。生成物の立体配座が反転するため、グリシン誘導体 **2** と臭化ベンジルの位置が入れ替わっている。Top view に示すとおり、*S* 体が生成する遷移状態ではグリシン誘導体 **2** と臭化ベンジルがおよそ45度回転した形となっている。この回転のため、脱離する Br と触媒のアンモニウム中心との距離が長くなる。また、置換基と脱離するグリシン誘導体 **2** の窒素間の水素結合が失われている。このため、*S* 体を生成する遷移状態のエネルギーは *R* 体のそれに比べて 5.3 kcal/mol 不安定であり、*R* 体が選択的に生成することになる。Side view に示すとおり、*S* 体を生成する遷移状態ではビナフチル骨格部位とグリシン誘導体 **2** のフェニル基が接近しているため立体反発があり、これを避けるため回転することが明らかとなった。このように、DFT 計算に基づいた配座解析により、高い選択性の起源や、その発現に重要な要因が明らかになった[3]。本手法は次世代有機分子触媒の合理的設計の役立つもの期待される。

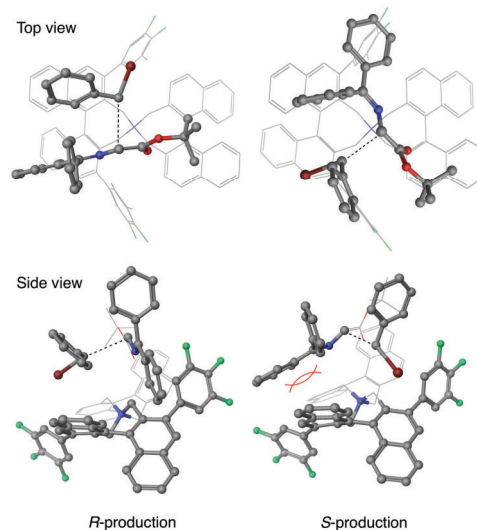


図4 *S* 体の生成の遷移状態に見られる立体反発

【参考文献】

- 1) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.
- 2) Kano, T.; Lan, Q.; Wang, X.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 556.
- 3) Kamachi, T.; Yoshizawa, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 472.