

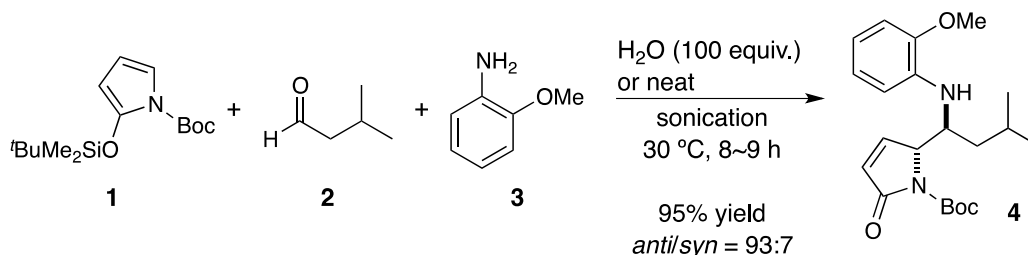
GRRM / AFIR 法による水分子を鍵とする
Vinylogous Mannich 型反応の立体選択性解析

(北大理化¹, 北大院総合化学², 北大院理³) ○藤川 宗志¹, 植松 遼平², 前田 理³, 武次 徹也³

A GRRM/AFIR Study on Stereoselectivity of
Vinylogous Mannich-type Reaction Activated by a Water Molecular
(Hokkaido Univ.) ○Soshi Fujikawa, Ryohei Uematsu, Satoshi Maeda, Tetsuya Taketsugu

【研究背景】

多成分連結反応は反応物が効率よく生成物に取り込まれるため、一般に廃棄物が少なく、グリーンケミストリーの観点から近年注目を集めている。我々は水分子を鍵とする vinylogous Mannich 型反応に興味を持ち、機構解析を行っている^[1,2]。本研究では高いジアステレオ選択性(*anti/syn* = 93 : 7)を示す *N*-Boc-2-^tBuMe₂SiO-pyrrole (**1**)を求核剤に用いる vinylogous Mannich 型反応^[3]に注目し、その機構解析に着手した。



Scheme 1. Vinylogous Mannich-type Reaction Activated by a Water Molecular^[3]

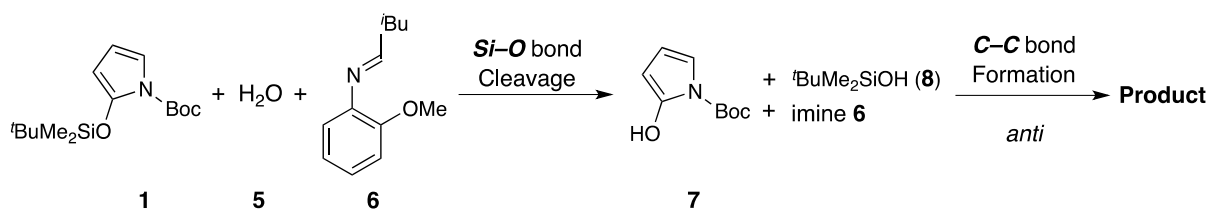
本反応では、アルデヒド **2** とアミン **3** の脱水縮合によりイミンと共に生じた水分子が **1** を活性化することで反応が進行すると示唆されたが、立体選択性の支配因子に関しては明らかでなかった。そこで、我々は当研究室で開発を進めている反応経路自動探索法の一つである人工力誘起反応(Artificial Force Inducted Reaction: AFIR)法^[4,5]を適用し、選択性発現の起源を見出した。

【計算手法】

Multi Component AFIR (MC-AFIR)法に ONIOM 法を併用し、*N*-Boc-2-^tBuMe₂SiO-pyrrole (**1**)、水 (**5**)、イミン **6** の反応、およびこれらの分解物である *N*-Boc-2-hydroxy-pyrrole (**7**)、^tBuMe₂SiOH (**8**)、**6** の反応に対して近似的反応経路(AFIR 経路)を決定した。ONIOM 法の計算レベルは B3LYP+D3/6-31G & 6-31G(d):PM6+D3 とし、基底関数はケイ素には 6-31G(d)、ケイ素以外の反応に関与する原子には 6-31G を用いた。次に、B3LYP+D3/6-311+G(2d,p) & 6-31G(d)へと計算レベルを上げ、必要に応じて locally update plane (LUP)法^[6]を適用しながら AFIR 経路を intrinsic reaction coordinate (IRC)に近づけ、遷移状態構造を最適化した。生成物の二種類のジアステレオマーについては Single Component AFIR (SC-AFIR)法によるコンフォメーション解析を実行し、同じ計算レベルで構造と自由エネルギーを決定した。

【結果】

本計算により、生成物に至る速度論的に重要な反応経路を見出した(Scheme 2)。すなわち、一段階目で ${}^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ 基がイミンにより活性化された水の求核攻撃により加水分解され、**7** と **8** を与える。次に、シラノールを介した水素結合複合体[**6+7+8**]から *anti* 選択的に C–C 結合が生成される反応経路が最も有利であることを見出した。また興味深いことに、[**6+7+8**]と生成物との間の異性化反応は、律速段階である ${}^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ 基の加水分解よりも低いエネルギー障壁で進行することが示された。すなわち、[**6+7+8**]を経る生成物の立体反転が比較的容易に進行するため、生成物のジアステレオ選択性は各生成物の熱力学的安定性に支配されていると結論できる。



Scheme 2. Kinetically Important Reaction Pathway

この結果に基づき、生成物の *anti* 体と *syn* 体のコンフォメーション解析から、その熱力学的安定性を比較した(Figure 1)。つまり、SC-AFIR 法により得られた多数の回転異性体に関して 303.15 K、1.0 atm に於けるボルツマン分布を算出した。その結果、*anti* 体と *syn* 体の存在比は = 91.8 : 8.2 となり、実験で得られたジアステレオ選択性(*anti/syn* = 93 : 7)とよく一致することを見出した。

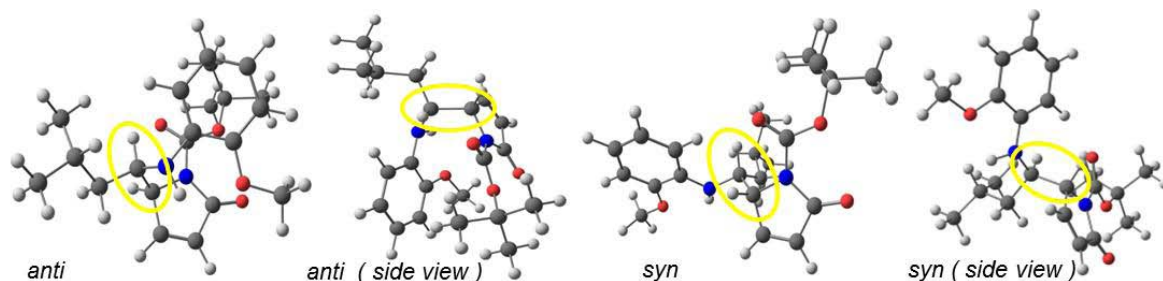


Figure 1. 生成物の安定なコンフォメーション

この結果は、生成物の熱力学的安定性がこの反応の生成物の立体選択性を支配していることを示している。詳細なエネルギー関係や遷移状態構造等に関しては当日報告する。

【参考文献】

- [1] G. Landelle, A. Claraz, S. Oudeyer, V. Levacher, *Tetrahedron Lett.* **53**, 2414 (2012).
- [2] R. Uematsu, S. Maeda, T. Taketsugu, *Chem. Asian J.* **9**, 305 (2014).
- [3] A. Sartori, L. D. Amico, C. Curti, L. Battistini, G. Pelosi, G. Rassu, G. Casiraghi, F. Zanardi, *Adv. Synth. Catal.* **353**, 3278 (2011).
- [4] S. Maeda, K. Morokuma, *J. Chem. Phys.* **132**, 241102 (2010).
- [5] S. Maeda, T. Taketsugu, K. Morokuma, *J. Comput. Chem.* **35**, 166 (2014).
- [6] C. Choi, R. Elber, *J. Chem. Phys.* **94**, 751 (1991).