

不斉トリアゾリウム塩を触媒とする 開環アルキル化における立体選択性発現機構の解明

¹奈良先端大・物質創成, ²奈良先端大・研究推進機構, ³JST さきがけ

○鎌田 安奈¹, 畑中 美穂^{1,2,3}

Computational study on the stereoselective ring-opening alkylation catalyzed by chiral triazolium salt

○Anna Kamada¹, Miho Hatanaka^{1,2,3}

¹ Division of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology, Japan

² Institute for Research Initiatives, Nara Institute of Science and Technology, Japan

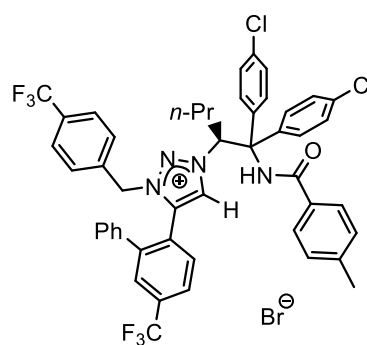
³ PRESTO/JST

【Abstract】

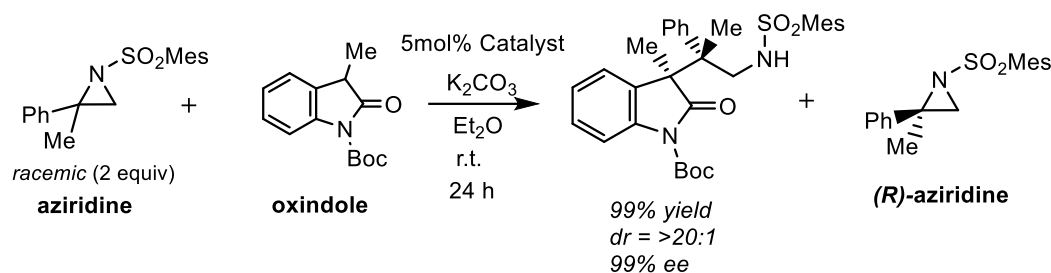
Construction of successive chiral quaternary carbon centers is one of the most fundamental and challenging topics. We focus on the stereoselective ring-opening alkylation of racemic 2,2-disubstituted aziridine with 3-substituted oxindole catalyzed by the chiral 1,2,3-triazolium salt. According to the experimental measurements, (i) (*S*)-aziridine was preferentially consumed, and (ii) two or more 1,2,3-triazolium ions were involved in the stereo-determining step. To gain further insight into the reaction mechanism, we performed the ONIOM calculations combined with an automated reaction path search method, called the artificial force induced reaction (AFIR) method. In this presentation, we will discuss the origin of the stereoselectivity based on the transition states of stereo-determining step.

【序】

不斉合成における最も難しい課題の一つに、連続する不斉四級炭素の構築がある。大井らは、Scheme 1 に示す 1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒として用いることで、アジリジン誘導体のオキシインドール化合物に対する不斉開環付加反応によって、連続する不斉四級炭素骨格を高収率、高立体選択的に得ることに成功している。(Scheme 2)^[1] この反応では、反応物としてラセミ体のアジリジン誘導体を用いられているが、(*S*)-体のみが生成物へと変換され、(*R*)-体は未反応のまま回収されることが報告されている。つまり、オキシインドール環の 3 位の炭素上の不斉は、反応物同士の接近方向によって決まるのに対し、アジリジン由来の炭素上の不斉は、(*S*)-体のみが本反応に関与するために生じていると考えられる。また、触媒と生成物の鏡像体過剰率(*ee*)の間に非線形現象が見られたことから、触媒である 1,2,3-トリアゾリウム塩が、少なくとも二分子以上、反応に関与することが示唆されているが、詳細は明らかにされていない。^[1] そこで本研究では、反応経路自動探索(Global Reaction Route Mapping: GRRM)を用いた解析を行うことで、本反応の立体選択性発現機構を明らかにすることを旨とする。



Scheme 1. 1,2,3-トリアゾリウム塩



Scheme 2. アジリジン誘導体とオキシインドール化合物の開環付加反応

【方法】

本研究では、GRRM の一つである人工力誘起反応(artificial force induced reaction: AFIR)法^[2,3]を用いた。まず、触媒である 1,2,3-トリアゾリウムカチオンの周りにランダムに反応物を配置し、それらの間に人工力をかけることで、触媒・反応物の会合体構造を探索した。これに続く開環付加過程についても同様に、会合体同士の間ランダムな初期配置から反応に関わる原子間に人工力をかけることで反応経路を探索した。計算には ONIOM(B3LYP/6-31G*:UFF)法を用い、溶媒効果(ジエチルエーテル)は PCM 法によって考慮した。

【結果・考察】

まず、触媒とオキシインドール化合物の会合体の構造を調べたところ、12 種のコンフォメーションを得た。特に、Figure 1(a)のように、オキシインドールの酸素と、触媒の 3 つの水素の間で水素結合を形成することで安定な会合体を形成することが分かった。この会合体の構造に着目したところ、オキシインドールの Si 面側は、触媒のフェニル基に覆われているため、アジリジンが Re 面からのみ接近可能となっていた。触媒とアジリジンの会合体の場合も、スルホニル基の酸素と触媒の 3 つの水素の間で水素結合を形成することで安定化していた。得られた安定な会合体同士の開環付加過程の反応経路を探索したところ、C-N 結合開裂と C-C 結合形成が協奏的に進行するが、この遷移状態構造における結合長は C-N 結合が 2.55 Å、C-C 結合が 2.11 Å となっており、C-N 結合開裂が C-C 結合形成よりもやや先行することが分かった。発表では、遷移状態の構造を詳しく解説し、立体選択性発現機構について議論する。

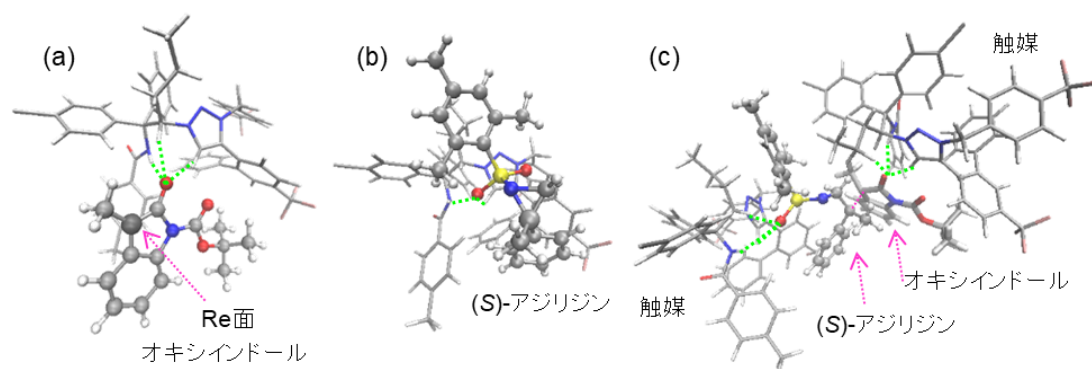


Figure 1. 触媒と反応物((a)オキシインドール、(b)(S)-アジリジン)の会合体構造と (c) C-C 結合形成段階における(近似)遷移状態構造

【参考文献】

- [1] K. Ohmatsu, Y. Ando, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 18706 (2013).
- [2] S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 3683 (2013).
- [3] S. Maeda, Y. Harabuchi, M. Takagi, K. Saita, K. Suzuki, T. Ichino, Y. Sumiya, K. Sugiyama, Y. Ono, *J. Comput. Chem.* **39**, 233 (2018).