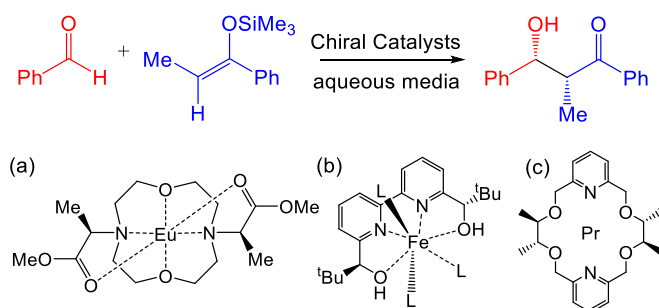


水中における不斉触媒反応の機構解析

(近大理工・JST さきがけ) 畑中 美穂

従来の有機化学では、高立体選択的な反応を行うには、かさ高く・剛直な構造を持つ不斉触媒を用いることが常識とされており、立体選択性を決める段階の遷移状態の構造を比較的予想しやすいものが大多数を占めていた。そのため、計算化学による立体選択性の研究においても、立体異性体毎に一つの遷移状態(TS)だけを「決め打ち」で求め、それらを比較するという方法で議論されてきた。

しかし、近年注目を集めている水中での不斉触媒反応の場合、柔軟な構造を持つ不斉触媒による高立体選択的反応の報告が相次いでいる。例えば、ランタノイド(Ln^{3+})の Lewis 酸触媒は、開殻 4f 電子が閉殻 5s・5p 電子に外側から遮蔽されて共有結合を形成できないため、 Ln^{3+} 周りの配位構造が柔らかく揺らいでいることが知られているが、Allen らの DOTA 誘導体型不斉配位子^[1]や小林らのクラウンエーテル型不斉配位子^[2]などを用いることで、高立体選択的向山アルドール反応を実現できることが報告されている。柔軟な構造の触媒を用いるにも関わらず、高い立体選択性を与えるのはなぜだろうか？また、柔軟な構造を含む反応系の立体選択性を調べるのに、「決め打ち」で一つの TS を求める方法は適しているのだろうか？



Scheme 1. 水中での向山アルドール反応に用いられる不斉 Lewis 酸触媒の例

これらの疑問に答えるため、まず $\text{Eu}^{3+}(\text{H}_2\text{O})_8$ 触媒を用いる水中での向山アルドール反応に着目した。この反応は、C-C 結合生成、水からアルデヒドへのプロトン移動、水の求核付加によるトリメチルシリル基の脱離の順に段階的に起きており、C-C 結合生成段階において立体選択性が決まる^[3]。そこで、この反応の立体選択性を調べるため、C-C 結合生成段階の TS に着目した。前述の通り、 Ln^{3+} の配位構造は柔らかく、決め打ちによる TS の決定では、重要な TS を見逃す危険性がある。そこで、基質同士の配向や接近方向をランダムに変えた 400 個の初期構造(反応前の構造)を用意し、そこから、自動反応経路探索(GRRM)^[4]の一つである多成分人工力誘起反応(MC-AFIR)法を用いて C-C

結合生成段階の反応経路を網羅的に探索し、それらの TS を求めてみた。その結果、C-C 結合生成段階の TS が *syn*、*anti* 体を合わせて 164 個得られ、そのうち、安定な 17 個の TS が、*syn* : *anti* 比に影響していることが分かった。*syn*、*anti* 体を与える TS のうち最も安定なものだけを考慮すると、*syn* : *anti* 比の実験値を定性的に再現したが、得られた全ての TS を考慮することで、はじめて定量的に再現することができた^[3]。以上のことから、Ln³⁺触媒のような柔らかい系では、TS を「決め打ち」で求めるだけでは不十分で、MC-AFIR 法を用いる TS の網羅的探索を行うことで、初めて定量的な議論が可能になることが明らかになった。

そこで、Scheme 1 に示す不斉触媒を用いる向山アルドール反応に着目し、それらの C-C 結合生成段階の TS を、MC-AFIR 法を用いて網羅的に探索することで、立体選択性発現機構を調べた。Scheme 1(a)の不斉 Eu³⁺触媒の場合、触媒自体が柔軟な構造を持ち、複数のコンフォーマーが共存していた。得られた安定なコンフォーマー全てを考慮して MC-AFIR 法による C-C 結合生成段階の TS の網羅的探索を行ったところ、立体異性体の生成比の実験値を定量的に再現することができた。また、安定な TS を形成するためには、C-C 結合生成の過程で反応物(ベンズアルデヒド)の配位構造が大きく変化する必要があることが分かった。さらに、触媒の構造の柔軟さは、立体選択性を低下させる原因となっているが、よりイオン半径の大きい Ln³⁺ (=Pr³⁺など)を用いることで、改善できることも明らかになった^[5]。

Scheme 1(b)に示す Fe²⁺錯体を触媒として用いる場合は、前述の Eu³⁺不斉触媒の場合と比べると、触媒構造自体は硬いという点は異なるものの、C-C 結合生成の過程でベンズアルデヒドの配位構造が変化することで、はじめて立体選択性が発現するという共通点があることが分かった^[6]。

このように、触媒自体が剛直な構造をしていても、反応の過程で構造が大きく変化する場合もあるため、TS の「決め打ち」では、重要な TS を見逃がす危険性をはらんでいることが分かる。MC-AFIR 法による反応経路の網羅的探索は、このような TS の見逃しを防ぐ強力な方法であるため、今後も巨大分子系の反応機構解析など、様々な分野での応用が期待できる。

【参考文献】

- [1] Y. Mei, M. Allen, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 12871 (2010).
- [2] T. Hamada, S. Kobayashi, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 2989 (2003).
- [3] M. Hatanaka, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 13972 (2013).
- [4] S. Maeda, K. Ohno, K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 3683 (2013).
- [5] M. Hatanaka, K. Morokuma, *ACS Catal.* **5**, 3731 (2015).
- [6] W.M.C. Sameera, M. Hatanaka, T. Kitanosono, S. Kobayashi, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 11085 (2015).