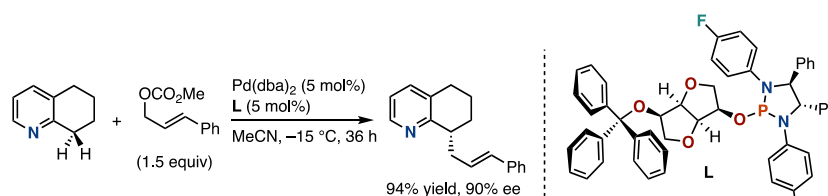


Pd 触媒による 2-アルキルピリジン類の側鎖 C(α) 位のエナンチオ選択的アリル化反応に関する理論的研究

○川島恭平¹, 山本春奈¹, 村上遼², 佐野建太郎², 岩井智弘², 澤村正也², 森聖治¹
(茨大院理工¹・北大院理²)

【緒言】ピリジン誘導体は生体分子や医薬品の中で重要な構造の1つとなっている。最近、北海道大学の澤村らによってジアミドホスフィン配位子が開発された¹。この配位子を用いることで温和な条件下でエナンチオ選択的にアリル基を2-アルキルピリジン類側鎖のC(α)位に挿入できる(Scheme 1)。反応機構は次のように提唱されている。(1) Pd(0)への酸化的付加による炭酸アリルエステルの脱炭酸がおり、 η^3 -アリル、メトキシ配位子が Pd(II)錯体に配位する。(2) 2-アルキルピリジンの側鎖 C(α)位のプロトンがメトキシドイオンによって引き抜かれる。(3) 還元的脱離により最終生成物であるアリル化合物が得られる。速度論的実験から、反応次数はパラジウム錯体の濃度に対して擬一次、アルキルピリジンの濃度に対して 0.5 次であり、炭酸アリルエステルの濃度に依存しないということが分かっている。さらに、基質として2-エチルピリジンをういた場合、側鎖であるエチル基の水素に対する KIE の値(k_H/k_D)は 4.0 であると決定されている。これらの結果から、律速段階の遷移状態において炭酸アリルエステルの配位が関与しないということ、律速段階はプロトン引き抜きの段階であるということが示唆された。本研究では、反応機構の解明とエナンチオ選択性の理由を説明するために、DFT 法を用い検討を行った。



Scheme 1. Pd 触媒による 2-アルキルピリジンのエナンチオ選択的アリル化反応

【計算方法】プログラムには Gaussian16 Rev. B.01 を用いた。計算レベルは M06-L(SMD)/def2-TZVPP//M06-L(SMD)/def2-SVP を用いた。全ての計算にアセトニトリルの溶媒効果として SMD 法を取り入れている。基質には KIE が測定された 2-エチルピリジンをういて検討を行った。

【結果と考察】律速段階と考えられているプロトン引き抜き、続くアリル化の段階に関して計算を行った。その結果、プロトン引き抜きのほうがアリル化よりもエネルギーが高いことがわかった。さらに、算出された k_H/k_D は 8.36 であることから、速度論的実験を支持する結果となった。また、プロトン引き抜きの前駆体における NCI 解析の結果、炭酸アリルエステル由来のフェニル基と配位子のトリチル基、4-フルオロフェニル基との間に非共有結合性相互作用が働いていることが分かった(Figure 1)。また、理論計算においてもエナンチオ選択性を再現することができた。詳細な内容については当日説明する。

【参考文献】

1. Murakami, R.; Sano, K.; Iwai, T.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 9465

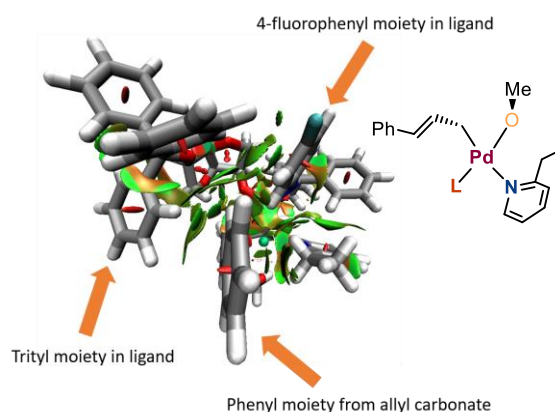


Figure 1. プロトン引き抜きの段階の前駆体における NCI 解析(緑の領域は弱い非共有結合性の相互作用)