

AFIR法を活用したKabachnik-Fields 3成分連結反応の反応機構解析

¹群馬大院理工

○松原 希宝¹, 覚知 亮平¹

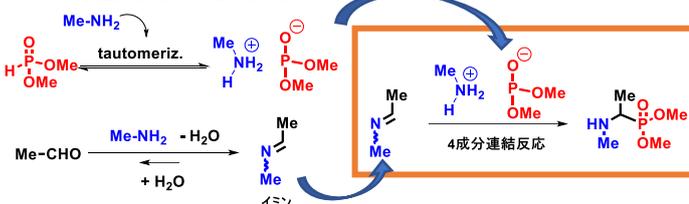
【序】 多成分連結反応とは、三成分以上の反応基質がワンポットで反応し、単一の生成物を与える反応である。様々な多成分連結反応が存在する中、アルデヒド成分とアミン、ホスファイトを反応基質とする反応として、Kabachnik-Fields 3成分連結反応 (KF-3CR) が知られている。この反応は生成物として、有用な生物活性物質の骨格にもなっている α -アミノリン酸エステルが得られることから、合成化学のみならず材料化学においても活用され始めている反応である。一方、KF-3CR はその反応の複雑さから、正確な反応機構が解明されていない。従って、今後 KF-3CR を活用していくにあたり、KF-3CR の反応機構への理解を深めることは重要な指針になりうると考えられる。そこで本研究では、

KF-3CR の反応機構について、理論的な側面から新しい知見を得ることを指向した。具体的には、反応基質としてアルデヒド成分とアミン、ホスファイトの 3 成分のみによって反応が進行する反応機構ではなく、アミンが自己触媒として寄与し、反応が進行する新しい反応機構を提案のもと、その反応機構解析を試みた (Scheme)。

<Kabachnik-Fields 3成分連結反応>



<本研究で提案する4成分連結反応>



Scheme. 本研究で提案する反応機構

【計算方法】 今回の計算解析では、Global Reaction Route Mapping 17 program (GRRM17, calculation engine: Gaussian 16 Rev. C.0.1) に実装されている double-sphere artificial force induced reaction (DS-AFIR) 法を用いて、DFT レベル (B3LYP/6-31+G(d,p)) での各反応における反応経路解析を行った。また、5 価の状態 ($O=PH(OMe)_2$) と 3 価の状態 ($HO-P(OMe)_2$) のホスファイト、および $Me-NH_2$ を反応におけるモデル化合物とした。先行研究により、KF-3CR が進行する際、アルデヒド成分とアミンが瞬時に反応しイミンを生成することが実験的に観測されている。このため、実際の生成物である α -アミノリン酸エステルが得られる反応過程では、反応基質として $Me-C=N-Me$ を採用した。

【結果・考察】 ホスファイトの互変異性化に対する計算解析を行った結果、アミン成分が触媒として作用しない場合では、活性化エネルギー値が約 $60 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 以上となった。一方、アミン成分が触媒として寄与することを考慮した場合は、活性化エネルギー値が約 $30 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ほど大幅にエネルギー障壁が下がることが明らかとなった。これにより、ホスファイトの互変異性化は、アミンが触媒として寄与することで、速度論的に可能になることが予想された。この結果を受け、KF-3CR の生成物である α -アミノリン酸エステルが生成される反応経路の計算解析を行ったところ、活性化エネルギー値は約 $20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ほどであった。このため、DS-AFIR 計算により得られたこのアミンが自己触媒として寄与する反応経路は、穏やかな反応条件下であっても進行すると予想される。以上を総括し本研究では、AFIR 法により、アミンが自己触媒として寄与し反応が進行する、新しい反応機構の解析を達成した。