

CH/ π 相互作用に基づく立体化学制御による触媒的不斉反応

Catalytic Asymmetric Reaction by Stereochemical Control Based on CH/ π Interaction

(日本化学会推薦)

代表研究者 九州大学 桑野良一 Kyushu University Ryoichi KUWANO

Reaction pathway of the nucleophilic attack of malonaldehyde enolate to (π -allyl)palladium complex was traced by means of DFT and MO study. The theoretical studies suggested that the counter cation on the enolate induced a dipole along an allylic carbon–palladium bond. Interaction between the cation and the induced dipole contributes stabilization of one transition state of this reaction. The MO study on the reaction of 2-acetylcyclohexanone enolate with (π -allyl)palladium ligated by (*R*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)biphenyl suggested the presence of CH/ π interaction between the enolate and the phosphine ligand. The CH/ π interaction was expected to involve the control of stereochemistry in the catalytic asymmetric reaction. The chiral palladium complex generated *in situ* from [Pd(η^3 -allyl)Cl]₂ and (*R*)-BINAP is a highly enantioselective catalyst for the catalytic asymmetric alkylation of 1,3-diketones with allylic acetates. The reaction provided chiral 2,2-dialkyl-1,3-diketones with 64–89% ee in high yields. The enantiomeric excesses are strongly affected by the γ -substituent of allylic substrates. The alkylation of 2-acetylcyclohexanone with allyl acetate proceeded with 64% ee, while cinnamyl acetate gave the corresponding product with 85% ee. A variety of unsymmetrical 1,3-diketones were alkylated with cinnamyl acetate in high enantioselectivity by use of the BINAP–palladium catalyst.

研究目的

触媒的不斉合成は、微量の不斉触媒から合成困難な光学活性化合物を大量に作り出すことができるため、効率の高い光学活性化合物供給法として注目を集めている。

不斉触媒の性能を示すエナンチオ選択性は基質間との相互作用に大きく依存する。多くの不斉触媒では立体的な反発力やクーロン力のような強い親和力を利用し、反応における高度な立体化学制御を実現している。しかし、反応によっては単純な構造の不斉触媒では上述の反発力や親和力に基づく立体化学制御が難しく、合成困難な特殊に分子設計された複雑な構造を持つ不斉触媒を用いる必要があった。

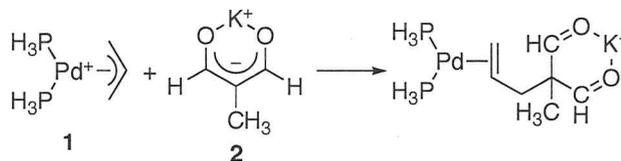
そこで、申請者は不斉触媒の設計において省みられることが少なかった CH/ π 相互作用に着目した。本研究では、単純な構造の不斉配位子では高いエナンチオ選択性の達成が困難と考えられてきたパラジウム触媒による非対称 1,3-ジケトンの不斉アリル化を対象に、CH/ π 相互作用を不斉反応の設計に組み込むことにより、比較的単純な構造の不斉配位子を用いて 90% 程度のエナンチオ選択性を達成する。以上により、不斉合成における立体化学制御にも CH/ π 相互作用が有効に働きうることを証明するとともに、CH/ π 相互作用に基づく不斉反応の設計の革新的な基本概念を提案する。

研究経過

1. (π -アリル)パラジウムと 1,3-ジカルボニル化合物との反応の理論的研究

パラジウム触媒によるソフト炭素アニオンのアリル化では、(π -アリル)パラジウム中間体上の π -アリル配位子への S_N2 型求核置換反応が進行していると考えられ、この段階が触媒的不斉アリル化の立体選択性の支配に最も重要であると考えられる。そこで、単純な 1,3-カルボニル化合物である 2-methylmalonaldehyde のカリウムエノラート(2)をモデル求核剤とし、その(π -アリル)パラジウム錯体(H_3P)₂Pd(π -C₃H₅) (1)への求核反応における反応経路、遷移状態を求めた(Fig. 1)。この研究を通して、触媒的不斉アリル化における立体化学制御要因の解明を目指した。

Fig. 1 Reaction of (π -allyl)palladium with enolate.



各原子の基底関数は、非金属元素については 6-31G(d)を、金属元素については有効核ポテンシャルによる LANL2DZ を用い(BS-I)、密度汎関数法 B3LYP により遷移構造の構造最適化を行った。この反応において遷移構造に 3 種類の配座異性体 TS1–TS3 が考えられたので(Fig. 2)、それぞれについて遷移構造を求めた。また、各

遷移状態のエネルギーについては、各構造に対し MP2/BS-II (BS-II は非金属元素に対しては 6-31+G(d,p)、金属元素に対しては LANL2DZ を利用し、Pd に対しては *d*-diffuse 関数ならびに *f*-分極関数を追加した基底関数系) の計算レベルで求めた。

各遷移状態 **TS1**–**TS3** のエネルギーを比較したところ、**TS1** が **TS2**, **TS3** に対しそれぞれ 10.45 kJ/mol, 11.54 kJ/mol 有利であることがわかった。NBO 解析によりパラジウム錯体 **1** のアリル配位子の電荷密度を求めたところ、**TS1** の反応点の反対側の炭素原子上の負電荷とパラジウム上の正電荷が他の遷移状態と比較して若干大きくなっていることがわかった。**TS1** の場合、この位置の炭素原子がカリウムカチオンと近いために、この電荷が Pd–C 結合方向に双極子を誘起し、電荷-誘起双極子間の相互作用が発生していると考えられる。この誘起力のために **TS1** が **TS2** や **TS3** よりもエネルギー的に有利になると予想される。

次に、**TS1** の遷移構造を基にして不斉反応における遷移状態を考察した。**TS1** におけるパラジウム錯体 **1** 上のホスフィン配位子を (*R*)-2,2'-bis-(diphenylphosphino)biphenyl (**3**) (Fig. 3) とし、求核剤を **2** から 2-acetylcyclohexanone のエノラート **4** に換えた。基盤となる **TS1** の構造を固定し、上記の操作で追加した原子の座標のみについて HF/BS-III (BS-III は非金属元素に対して 3-21G、金属元素に対しては LANL2DZ を利用した基底関数系) により構造最適化を行った。この場合、4 種類の反応経路が考えられたが、半経験的分子軌道法 PM3(tm) による予備的研究から、Fig. 4 に示した遷移構造でのアリル配位子上の反応点に対して反対の炭素原子と反応する 2 つの経路は、配位子 **3** との立体反発のためにエネルギー的に不利であると予見された。従って、ここでは残る 2 種類の遷移構造についてのみ検討した。

以上から得られた 2 種類の遷移構造 **TS1-S**, **TS1-R** を Fig. 4 に示す。前者は *S* 体のアリル化生成物を与え、後者は *R* 体の生成物を与える遷移構造である。この 2 つの

Fig. 2 Three possible transition structures.

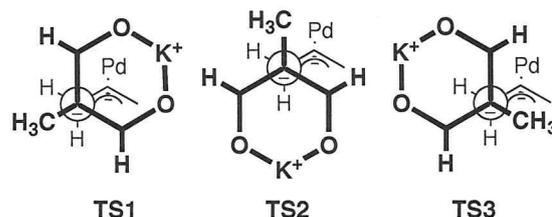
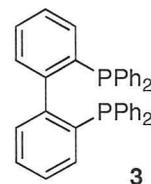
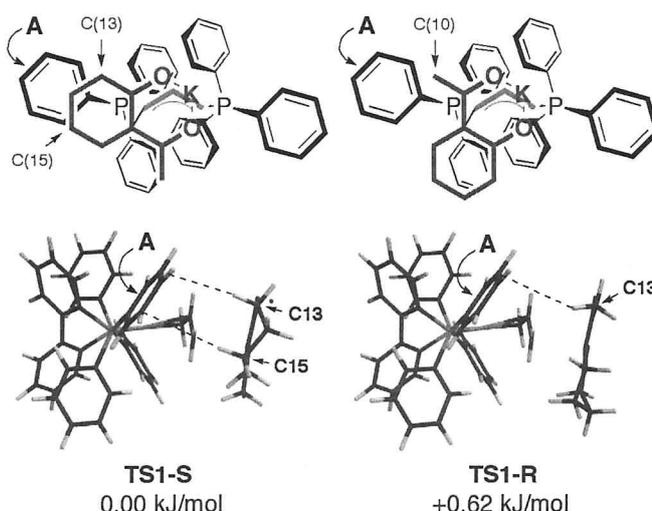


Fig. 3 Structure of compound **3**.



構造についてエネルギーを比較したところ、**TS1-S** は **TS1-R** に対し僅か 0.62 kJ/mol しか有利でないことがわかった。しかし、各遷移構造について配位子 **3** と **4** との配向をみると、**TS1-S** では図中に示す C13 と C15 上の水素原子が配位子 **3** のベンゼン環 **A** の面からそれぞれ 3.54 Å, 3.86 Å 離れており、CH/π 相互作用が可能な場所に位置して

Fig. 4 Two possible transition structures.

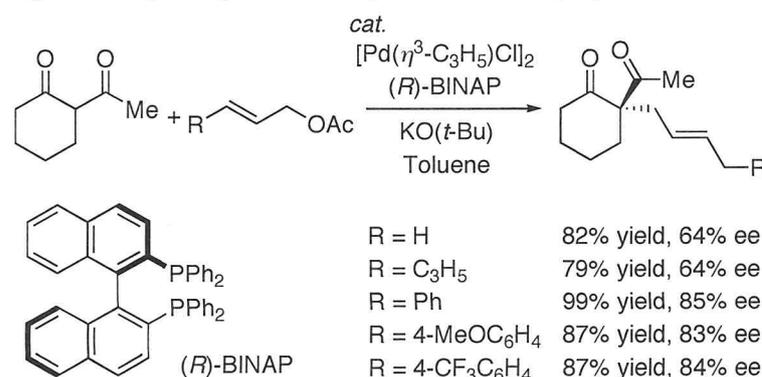


いる。一方、**TS1-R** ではベンゼン環 **A** と CH/π 相互作用可能な水素原子が 1 個(C10 上の水素原子)しかない。ここで、**TS1-S**, **TS1-R** で期待される CH/π 相互作用を見積もるために、該当する炭素-水素結合とベンゼン環の配置をメタンとベンゼンで再現し、BSSE 補正を加えた MP2/aug-cc-pVTZ 法により計算を行った。その結果、**TS1-S** のほうが **TS1-R** よりも 2.58 kJ/mol だけ CH/π 相互作用による安定化が期待された。従って、**TS1-S** を経由して *S* 体の生成物を与える反応経路のほうが、**TS1-R** を経由するよりも 3.20 kJ/mol 有利であり、これは -60 °C において約 70% ee に相当する。なお、このような CH/π 相互作用が期待できる不斉配位子は **3** と類似の構造をもつ不斉配位子に限られており、1,ω-bis(diphenylphosphino)alkane をベースとする不斉配位子ではベンゼン環の配座が CH/π 相互作用が期待できる方向になかった。

2. 光学活性パラジウム触媒による非対称 1,3-ジケトンの触媒的不斉アリル化

上記の理論的研究から、**3** と類似の構造をもつ不斉配位子のパラジウム錯体を触媒とすれば、CH/π 相互作用による立体化学制御により 2-acetylcyclohexanone の触媒的不斉アリル化が選択的に進行する可能性が示唆された。そこで、上記の条件に該当する不斉配

Fig. 5 Catalytic asymmetric allylation of 2-acetylcyclohexanone.

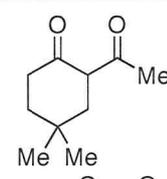
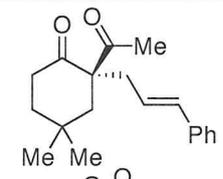
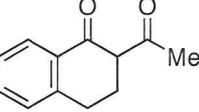
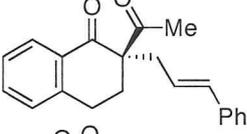
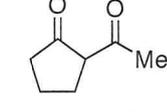
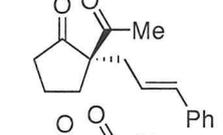
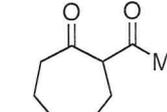
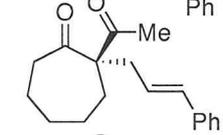
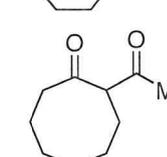
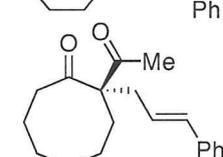
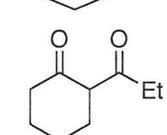
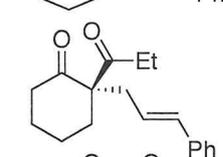
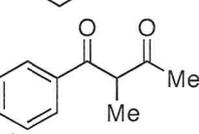
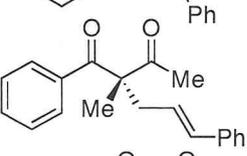
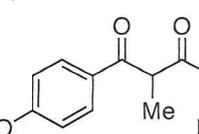
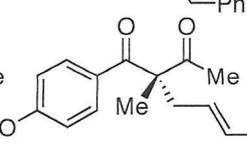


位子として(*R*)-BINAP を用い、酢酸アリルとの反応を試みた(Fig. 5)。その結果、塩基としてカリウム *tert*-ブトキシドを用い、トルエン溶媒中、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行うことにより収率 82%で 64% ee の(*S*)-2-acetyl-2-(2-propenyl)cyclohexanone が得られた。この実験結果は、上記の理論的研究の結果に一致する結果である。

以上のように、BINAP-パラジウム触媒により 2-acetylcyclohexanone の allyl acetate によるアリル化が立体選択的に進行することがわかったので、他のアリルエステルや 1,3-ジケトンの反応を試みた。まず、アリルエステルの γ -置換基が立体選択性に及ぼす影響を調べたところ、アリール基をもつ cinnamyl acetate を用いた場合に、大幅な立体選択性の向上がみられた(Fig. 5)。また、アリール基上の電子求引基、供与基は選択性に影響を与えることはなかった。

一方、1,3-ジケトンについては 5-8 員環の 2-acetylcycloalkanone、エチル基をもつ 2-propionylcyclohexanone、ベンゼンが縮環した基質が cinnamyl acetate と反応し、77-87% ee の生成物を与えた (Table 1)。また、2-acetyl-4,4-dimethylcyclohexanone の反応では、最高のエナンチオ選択性(89% ee)でアルキル化生成物が得られた。また、この BINAP-パラジウム錯体は、環状の基質だけでなく鎖状の 1,3-ジケトンの触媒的不斉アリル化にも高いエナンチオ選択性を示した。例えば、

Table 1 Catalytic asymmetric allylation of 1,3-diketones.

Entry	Diketone	Product	Yield, % ^b	Ee, % ^c
1			92	89
2			87	87
3			92	81
4			95	77
5			90	84
6			91	82
7			90	83
8			96	80

1-phenyl-2-methyl-1,3-butanedione と cinnamyl acetate との反応ではアルキル化生成物が 83% ee で得られた。

考察

以上の結果から、触媒的不斉反応において CH/ π 相互作用が有効な立体化学制御因子となりうるということが、理論的、実験的研究により立証された。また、このような弱い相互作用を触媒的不斉反応の設計に巧みに組み込むことにより、反応機構的に高立体選択性の達成が困難と予想された反応でも、比較的単純な構造の不斉触媒を用いて十分に高い立体選択性を達成しうるということがわかった。今後、この研究で得られた成果を基盤にして、今までに誰もなしえなかった新しいタイプの触媒的不斉反応を開発したい。

研究発表

誌上発表

1. Ryoichi Kuwano; “Theoretical Study on the Nucleophilic Attack of Carbanion of 2-Methylmalonaldehyde on (η^3 -Allyl)palladium Complex: Orientation of the Carbanion toward the Allyl Ligand” manuscript in preparation to *Organometallics*.