

珍しい塩基触媒による不斉 Diels-Alder 合成反応の MOシミュレーション解析

染川 賢一^{*}, 上田 岳彦, 吉留 俊史, 石川 岳志, 錦織 寿⁺

鹿児島大学大学院理工学研究科,⁺ 鹿児島大学教育学部,^{*} 鹿児島大学名誉教授
〒890-0065 鹿児島市郡元1-21-40
e-mail: somekw@voice.ocn.ne.jp

(Received: January 10, 2021; Accepted for publication: May 19, 2021; Online publication: July 7, 2021)

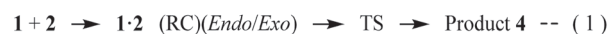
The reaction process and steric situations of novel basic and chiral catalyst Diels-Alder reactions by Kagan et al. were speculated by IRC of PM7 simulation for the three molecules reactions clearly. The addition reactions of enolic dienes (**1**) with dienophiles (**2**) by amines (**3**) such as (*S*)-(+)-prolinol / (*R*)-(-)-prolinol proceeded via lower energy reaction complexes (RC) and transition states (TS) of two steps. The steric shapes by IRC (Figure 2 ~ 6) showed the clear interactions between the reaction points, and of OH with amine moieties in the **1**·**3**, **1**·**3**·**2** and TS complexes, to give high stereoselective adducts. IRC of some reactions also guesses right the Michael reaction selectivity. The handy PM7 simulation is recommended for usual chemical growth.

Keyword: MOPAC2016-PM7, Diels-Alder reaction, Chiral and basic catalyst, Transition state, MO simulation, Reaction complex, IRC

1 はじめに

ノーベル賞反応のDiels-Alder (DA)反応ではLewis酸触媒反応が有名である。一方でKaganらはジエン(**1**)に9-アントロール(**1c**)を用い、ジエノフィル(**2**)とのDA反応を、Lewis塩基(**3**)、特に天然由来の(*S*)-(+)-プロリノール(**3s**)やシンコニジン触媒で[1a]、また岡村らは3-ヒドロキシ-2-ピロンや3-ヒドロキシ-2-ピリドン(**1b**)のDA反応をシンコニジン等で不斉誘導し、生物活性アミドの不斉合成等に用いている[1b]。しかしそのエナンチオ選択触媒現象でのヒドロキシ基と塩基等の空間的役割は不明である。

本報では、先ずOH基と塩基触媒の効果、そしてプロリノールの*R*体と*S*体の不斉逆転作用のIRCによるMOシミュレーション解析を行い、反応プロセスと、そのエネルギーと反応空間の変化を解明する。なおこれまでMOPAC2016-PM7法等を用い、シクロペンタジエン(**CP**)と無水マレイン酸(**MA**)との基礎的DA反応、イソシアネートのウレタン化への塩基触媒反応などを解析し、2~4分子間反応の作用機構を解明した[2]。選択的なDA反応では式(1)の反応錯体(RC)、遷移状態(TS)そしてDA体(**4**)のエネルギーと立体構造がMO法で定量的空間的に評価出来、その精度は計算法に依る[2a]。



本報はその特殊な触媒反応の主にPM7活用評価である。

2 計算実験、結果と考察

計算による解析は、既報[2a]-[2d]と同様である。PM7法で関係分子の官能基接近等でRCを求め、TS、*E_a*値等を生成熱(ΔH_f)曲線とIRC解析から求め、また反応進行をPC画面の構造変化から連続的に理解する。

2.1 1-ヒドロキシ-シクロペンタジエン (CPOH: **1a**)とMA (**2a**)との反応へのトリエチルアミン(**3a**)の触媒作用の解析

まず前報[2a]もあり、関係文献3種のジエン体の基本的な系として**1a**が想定された。そこで先ず**2a**とのDA反応解析で*E_a*はEndo/Exo: 21.3/21.5 (kcal mol⁻¹(1 cal = 4.18 J))であった。OH基の効果も理解される。

次に触媒**3a**の作用解析結果の2ステップ(TS1とTS2の存在)の式(2)と、その触媒反応のエネルギーダイアグラムをFigure 1に、エネルギー、TS、構造情報等をTable 1とFigure 2に示す。通常の形状がType Aで、この系はマイケル付加(MC)反応との競争系のType Bである。Type Bは文献[1a]に見られる。**1a**のOH部と**3a**のN部の接近、及び**2a**のエンド接近で、RC1は水素結合等で11

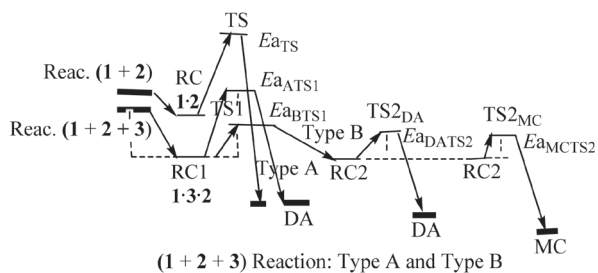


Figure 1. Energy diagram of reactions (1 + 2) and (1 + 2 + 3) (Type A and B).

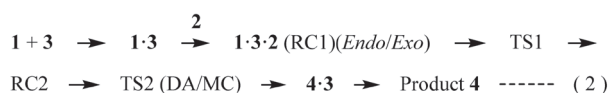


Table 1 Reaction process of (1a + 2a + 3a) and the stage energies (kcal mol⁻¹)

	RC1	E _a TS1	RC2	E _a TS2DA	DA	E _a TS2MC
Start: 0.0 (kcal mol ⁻¹)						
for Endo	-10.7	8.4	-33.3	8.9	-36.3	0.6
for Exo	-11.6	11.1	-38.9	15.8	-36.3	1.1

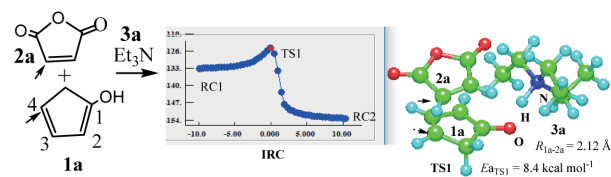


Figure 2. TS1-IRC curve of (1a + 3a + 2a) Endo-reaction and the TS1 structure (arrow: first reaction points).

kcal mol⁻¹ 安定化し、その TS1 では 1a はアニオン化、3a はカチオン化し、HOMO の高まりと非対称化で、エンド反応が有利となる ($E_a = 8.4$ kcal mol⁻¹). 但しこの系では Table 1 で MC 反応が有利で、生成物は 3 者の性質にもよると判断される。

2.2 N-トシル-3-ヒドロキシ-2-ピリドン (1b) の塩基 (3a など) 触媒下の DA 反応

1b 等の N-スルホニル-3-ヒドロキシ-2-ピリドンと多種のジエノフィルとの DA 反応で、3a や不斉な天然アルカロイドなどの有機塩基触媒が効果的である [1b]. 本項では 1b と N-メチルマレイミド (2b) との DA 反応が、3a 触媒でエンド体のみを与える、その反応を解析し、Table 2 と Figure 3 に示す。計算では触媒の有無でエンド TS 値の差 (31.7 → 16.8) (kcal mol⁻¹), 立体選択で $E_{a\text{endo}} / E_{a\text{exo}} = 16.8 / 18.5$ を示す。実験でのエンド体促進現象を再現している。また Figure 3 の TS1_{endo} で、反応点間距離の差が大きい。これは、3a による 1b の OH → O⁻イオン

Table 2 (1b + 2b(+ 3a)) Reaction energies (kcal mol⁻¹)

Reaction pattern	Reaction (1b + 2b)			Reaction (1b + 2b + 3a)			Exp. Data
	RC	E _a TS	DA	RC1	E _a TS1	DA	
for Endo	-4.1	31.7	-27.1	-18	16.8	-38.5	Endo only
for Exo	-4	32.6	-27.8	-16	18.5	-37.4	[1b]

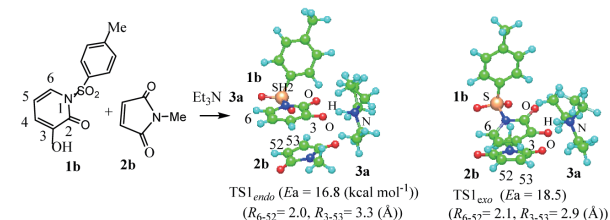


Figure 3. Catalytic (1b + 2b) / 3a DA reaction and the Endo and Exo transition state (TS1) simulation (Numbers 52, 53 on 2b are in the MO calculation).

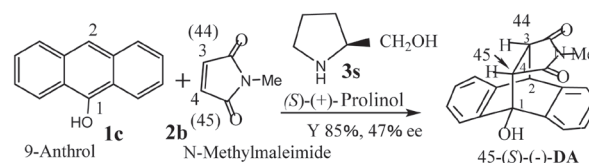


Figure 4. Enantioselectivity of (1c + 2b) / 3s DA reaction (Numbers 44, 45 etc. are used in the calculation of Figure 6).

化でのジエン部非対称化増大、HOMO の上昇、及びトシル置換基の静電効果等と関係し、 E_a 値が低下すると判断される。

3 9-アントロール (1c) と N-メチルマレイミド (2b) の反応への (S)-(+)- / (R)-(-)-プロリノール (3s/3r) 触媒によるエナンチオ選択性の検証

Kagan らの実験では、(1c + 2b) / (S)-(+)-プロリノール (3s) の触媒反応で、光学異性な (S)-(-)-DA 体生成が、収率 85%, 47% ee, と顕著である (Figure 4). また MC 体も少量得られている [1a].

3.1 1c と (S)-(+)-プロリノール (3s) 及び (R)-(-)-プロリノール (3r) の作用

まず、1c と 3s の最安定錯体 1c · 3s は、塩基 3s の N と OH 部に、1c の OH 部も接近するシミュレーションで得られ、Figure 5 の左側に示す。両者の OH を含む 7 員環状水素結合部が、1c のアントラセン環平面外に捻じれて不斉に存在する。その右側に示す光学異性体 3r と 1c との錯体 1c · 3r もエネルギー安定化は 13.6 kcal mol⁻¹ と同じで、両錯体は面対称となっており、納得される。

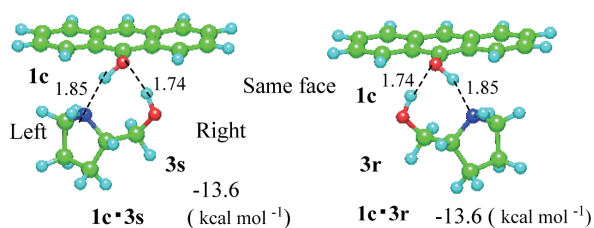


Figure 5. Reaction complex $1c \cdot 3s$ simulation between $1c$ and $3s$, and $1c \cdot 3r$.

3.2 $1c \cdot 3s$ と $2b$ との及び $1c \cdot 3r$ と $2b$ とのDA反応

まず無触媒の($1c + 2b$) DA反応は活性化エネルギーが $E_a = 17.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ と算出される。

次に捻じれた $1c \cdot 3s$ に対する $2b$ のDA反応等では, $1c$ のアントラセン平面に対し, $2b$ が $3s$ と同面で左右, または逆面で左右の, 4種の反応が可能である. Table 3の上部にその反応4種の1つ, 触媒作用最大の反応プロセス: Figure 5で $2b$ が同面で左下(Same and Left: SL)からの反応の, 式(2)の各過程の計算値を示す. また下部にそのエナンチオマー $3r$ 触媒の結果を示す.

上記結果は他の3者, そして無触媒反応($17.6 \text{ kcal mol}^{-1}$)と比べ, RC1点が低く, $E_{aTS1}(9.7)$, E_{aTS2DA} 値とも, 他の3反応の $E_{aTS1}(13.5\text{--}15.2) \text{ kcal mol}^{-1}$ 等より小さい. 2.2項との違いはDA体のエナンチオマー S 体の生成で, 実験が検証されている. Figure 6にその触媒作用最大の反応プロセスのRC1, TS1そしてDA図を示す. $2b$ のカルボニル酸素が $3s$ のアミン部水素と水素結合, そしてTSではNはカチオンを形成し, 系の低エネルギー化, 即ち反応促進に寄与していると観察される. DA構造は, Kaganらの同条件実験での(S)-(-)-DA体 [1a]と同じと検証された. そのFigure 6の(S)-(-)-DA体の不斉は, $2b$ における, $1c$ のOH側との反応点の立体配置(矢印)で理解される.

3.3 (R)-(-)-プロリノール($3r$)の作用と反応

$3r$ と $1c$ との $1c \cdot 3r$ 錯体の生成と, その構造とエネルギー情報は3.1項と同様にして得られ, Figure 5の右側に示した. 立体配置が面対称となっている. $1c \cdot 3r$ に対する $2b$ のDA反応の4種では, $1c$ 面に対し, $2b$ が $3r$ と同面で右からの反応(SR)が, Table 3の下部に示すように, 同様の触媒作用最大の反応プロセスの値($E_{aTS1} = 9.7 \text{ kcal mol}^{-1}$)と, 不斉(R)-DA体($-56.2 \text{ kcal mol}^{-1}$)を与えた.

不斉触媒 $3s$ と $3r$ の光学異性化作用の検証を示す.

4 結論等

1. ($1 + 2$)/ 3 の塩基そして不斉触媒付加反応は, PM7による式(2)(2 step)とFigure 1のエネルギーダイアグラム,

Table 3 Interactions $1c \cdot 3s$ and the reactions with $2b$, and $1c \cdot 3r$ with $2b$

Interaction	Reaction : ($1c + 2b$)/ $3s$ (kcal mol ⁻¹)							Exp. Data	
$1c \cdot 3s$	Type ^a	RC1	TS	E_{aTS1}	RC2	E_{aTS2DA}	DA	Chirality	Chiral.
-13.6	SL ^a	-32.5	-22.8	9.7	-41	3.2	S : -56.2	S	[1a]
Interaction	Reaction : ($1c + 2b$)/ $3r$								
$1c \cdot 3r$		RC1	TS	E_{aTS1}	RC2	E_{aTS2DA}	DA		
-13.6	SR	-32.5	-22.8	9.7	-41	3.2	R : -56.3		

^aType: SL means $2b$ addition to same and left side for $1c \cdot 3s$

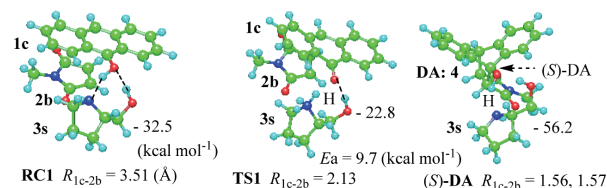


Figure 6. PM7 simulation of ($1c + 2b$) / $3s$ catalytic reaction.

そのシミュレーション構造で理解される.

- 反応では先ず 3 の塩基部Nと 1 のエノール部との水素結合による錯体 $1 \cdot 3$ を形成し, 2 との反応では立体選択的な反応錯体 $1 \cdot 3 \cdot 2$ (RC1) を経る. その後TSでは 3 のカチオン化とジエン体 1 のアニオン化で, その系のエネルギーが低くなり, 反応促進と不斉増大等が起こる.
- 反応の選択性のDA/MC, *Endo/Exo*, 及びエナンチオ区別の実験例を計算で検証した. 反応は系中3者の性質による.
- 計算精度の向上したPM7のIRCでの, エネルギーと空間情報は手早く得られる. その連続観察での解析は, 化学反応教育や実験現場等での活用が期待される.

謝辞

鹿児島大学理学部部長岡村浩昭教授には, 本稿作成で多くのご教示やコメントを頂いた. 深謝申し上げる.

References

- a) O. Riant, H. B. Kagan, L. Ricard, *Tetrahedron*, **50**, 4543 (1994). DOI:10.1016/S0040-4020(01)89385-6
b) H. Okamura, H. Shimizu, Y. Nakamura, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4147 (2000). DOI:10.1016/S0040-4039(00)00555-4
- a) K. Somekawa, T. Ueda, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **17**, 85 (2018). DOI:10.2477/jccj.2017-0069
b) K. Somekawa, *Molecular Orbital Calculation of Organic Molecules*, Kyushu University Press (2013).
c) K. Somekawa, T. Ueda, *Tetrahedron*, **72**, 7021 (2016). DOI:10.2477/jccj.2017-0069 10.1016/j.tet.2016.09.040
d) M. Furukawa, H. Wada, *Evolution and Prospect of Polyurethane* (K. Somekawa, Chap. 2, 12- 29), CMC Press (2018).