

論文の内容の要旨

論文題目 New Theoretical Model as a Predictive Tool of Facial Stereoselection

(面選択予測のための理論モデルの構築)

氏名 金野 大助

面選択性の起源の問題は有機合成化学における理論的に興味深い課題の一つである。近年、ジアステレオ面選択は遷移状態における安定化効果 (antiperiplanar 効果; AP 効果) に着目することで議論が展開されてきたが、AP 効果では説明不可能な例も多く報告されており未だ決着を見ていない。当研究室ではこれまでに、ケトンのヒドリド還元について分子軌道計算を用いて AP 効果を定量評価することでこの効果が面選択決定因子とはなり得ないことを明らかにし、さらにこれまでとは異なる視点から面選択の問題を捉え直し、新しい面選択モデルとして「エクステリアフロンティア軌道広がりモデル」(Exterior Frontier Orbital Extension Model; EFOE Model) を開発、適用することによって反応推進力の面差が面選択性を支配していることを明らかにしてきた。本研究ではカチオン、カルベンなどの中間体を経由する反応やヘテロ原子を持つ環式ケトンに対する求核付加反応の面選択性、さらに金属錯体触媒によるエナンチオ選択的水素化反応に EFOE Model の適用範囲を拡張し検証した。その結果、基底状態における基質の構造が面選択性を支配する重要な因子であることがわかった。

1. アダマンチル系

5位に置換基を持つ2-アダマンチル類はその rigid な構造により配座異性体考慮などの煩わしさを極力排除できるため面選択性の議論に適した化合物である。2-アダマンチルカチオンは2-アダマンタノールのハロゲン化反応等の中間体として存在し、カチオン中心で pyramidalization を起こすことにより E-

cation、Z-cation の平衡となっていることが知られている。そこで C5 位に様々な置換基を導入した基質についてこれら 2 種類のカチオン構造を *ab initio* 分子軌道計算 (HF/6-31G(d)//HF/6-31G(d)) により求め、基底状態における立体効果および表面軌道の電子密度の定量評価を行った。その結果 2 種類のカチオン間の平衡、pyramidalization の大きさ、EFOE Density および PDAS と面選択性との間に良い相関が見られた (Figure 1)。

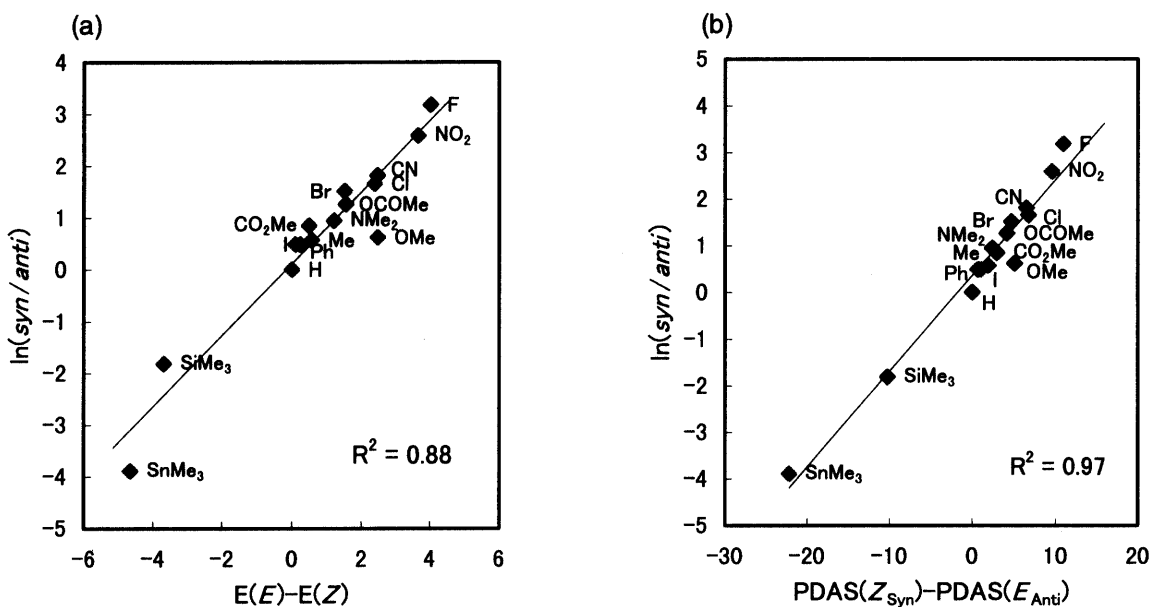
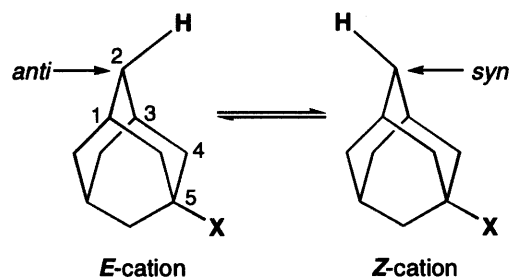


Figure 1. Plot of (a) relative energy or (b) PDAS values vs facial selectivity ($\ln(\text{syn}/\text{anti})$) for 5-X-adamant-2-yl cations (HF/6-31G(d)//HF/6-31G(d)).

これらの結果より、カチオンに対する求核付加反応では基底状態の構造が面選択性を支配する重要な因子であり、面選択性は反応原系ですでに決定されていることが示唆された。

2-アダマンチリデン類についても同様の研究を行った。2-アダマンチリデンは 2-アジアダマンタンを照射することによって発生するカルベンで、分子間または分子内挿入反応をする中間体として存在する。構造最適化 (B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p)) によりこの系もアダマンチルカチオンと同様に *E* 体、*Z* 体の平衡にあることがわかった (Figure 2)。そこでこれらに EFOE Model を適用したところ、この系のジアステレオ選択性はカルベン基質の構造により決定されていることがわかった。

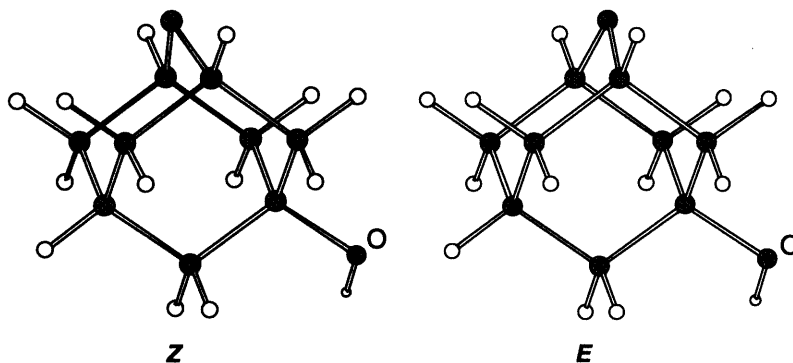


Figure 2. Structures of 5-hydroxy-2-adamantylidene(B3LYP/6-31+G(d,p)).

2. ヘテラシクロヘキサノン

シクロヘキサノンおよびその N, O 置換体の求核付加反応における面選択性は *ax*-attack 優勢であるが、3 位の炭素を S, Se などのヘテロ原子に置換すると *eq*-attack 優勢に逆転する。この逆転現象は遷移状態における AP 効果に由来するものであるとする Cieplak Model と、静電相互作用によるものだとする Houk らによって激しい論争がなされてきた。そこで 1,3-diheteran-5-ones (**1**) を LiAlH₄ によって還元的水素化する際の遷移状態を *ab initio* 計算によって求め、さらに IRC に沿って NBO 法を用いることによって遷移状態近傍での AP 効果の変化を定量評価してみた。その結果 *antiperiplanar* 結合の長さおよび電子の移動量は実測の面選択で観測されるのと逆の傾向を示し、しかも遷移状態に近づくにつれて減少しており、遷移状態近傍では結合の伸びも電子の移動量もかなり小さく、負の値となる場合もあることが明らかとなった(**Table 1**)。同様の傾向は化合物 **2, 3** でも見られ、これらの結果より AP 効果は面選択性の起源とはなり得ず、面選択は他の因子で決定されていることが明らかである。

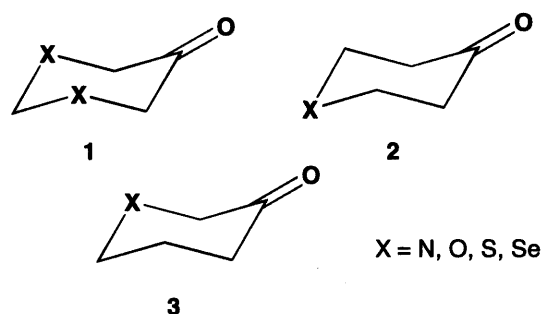


Table 1. Structural parameters of the TS of 1,3-diheteran-5-ones^a

X	TS	ν_i (cm ⁻¹)	$d_{H\cdots C1}$ (Å)	%Elong ^b	NBO ΔBP^c	Obs ^d (%)
C	<i>ax</i>	-377.7	1.531	0.05%	-0.005	92
	<i>eq</i>	-392.6	1.556	0.14%	-0.007	8
O	<i>ax</i>	-290.7	1.862	0.11%	-0.007	94
	<i>eq</i>	-340.3	1.716	0.62%	-0.008	6
S	<i>ax</i>	-234.6	1.952	0.25%	-0.019	15
	<i>eq</i>	-383.3	1.544	-0.11%	-0.000	85
Se ^e	<i>ax</i>	-146.6	2.090	0.38%	-0.024	10
	<i>eq</i>	-201.1	1.451	-0.31%	-0.008	90

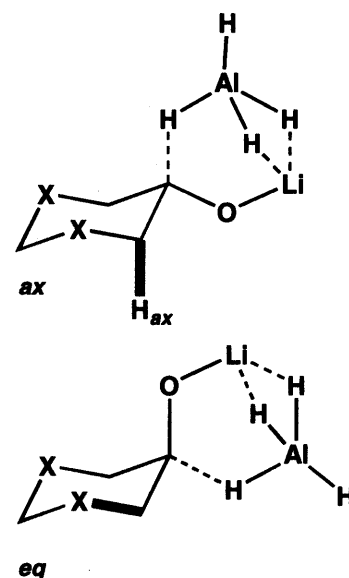
^a B3LYP/6-31+G(d)

^b %Elongation of the antiperiplanar bond (C2-C3 or C2-H_{2ax})

^c NBO Bond Population (unit: electron)

^d Observed stereoselectivity (LiAlH₄)

^e B3W91/Huzinaga(Se)+6-31G* (C, H, O, Al, Li)



これらの化合物の基底状態構造を解析した結果、**Figure 3** に **1** の場合で示すように、導入されるヘテロ原子によって基質ケトンの分子構造は大きく異なることが明らかとなった。またそれに伴って立体効果と LUMO の広がりも大きく異なることが EFOE Model により判明した。ヘテラシクロヘキサノンにおける求核付加反応での π 面ジアステレオ選択性はヘテロ原子の違いによる基質の分子構造の変化とそれに伴う分子軌道の変化が重要であることがわかる。

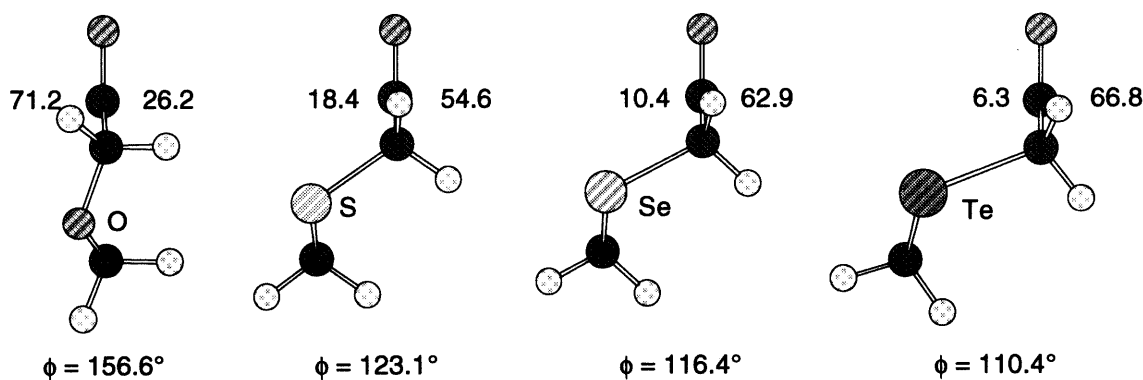


Figure 3. Side views of 1,3-diheteran-5-ones (heteroatom = O, S, Se, Te) (HF/6-31G(d)). ϕ denotes the folding angle between the carbonyl plane and the X1-X3-C4-C6 plane. Numerical values indicated in the structures are PDAS in au^3 .

3. エナンチオ選択性への応用

金属錯体触媒によるエナンチオ選択的反応においても、ジアステレオ面選択性と同様に基底状態にすでに選択性の情報が内在していると仮定すれば、触媒および基質の基底状態について立体効果や分子軌道の広がりや分子軌道を定量的に評価することで選択性は予測可能であると考えられる。そこで金属錯体触媒のエナンチオ選択性予測理論構築を目差し、その始めとしてルテニウム錯体触媒のエナンチオ選択的水素化反応の理論研究を行った。ルテニウム錯体触媒による不斉水素化反応については野依らによって **Figure 4** に示す遷移状態構造が考えられている。この遷移状態を基に Knowles らのモデルを考慮すると、エナンチオ選択性はヒドリドまわりの立体および分子軌道の広がりによって決定されると考えられる。そこで構造最適化 (B3LYP/6-31G(d), LANL2DZ for Ru) したルテニウム錯体触媒を Ru-H(Ru)-H(N) で作られる平面で分割し (**Figure 5**)、それぞれの象限について EFOE Model を応用してヒドリドに対する接近可能空間および分子表面における電子密度の広がりや異方性を定量的に評価した。その結果、金属錯体触媒の立体構造がエナンチオ選択性において重要であることが定量的に示された。

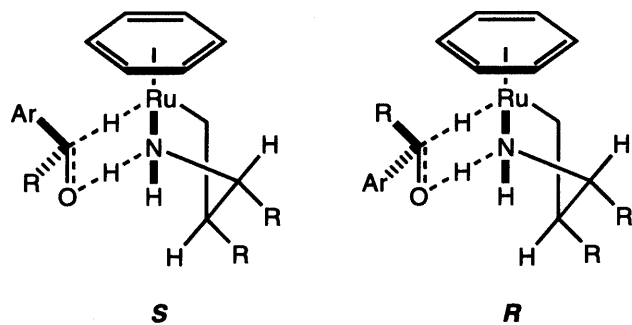


Figure 4. Transition structures of asymmetric transfer hydrogenation of aromatic carbonyl compounds.

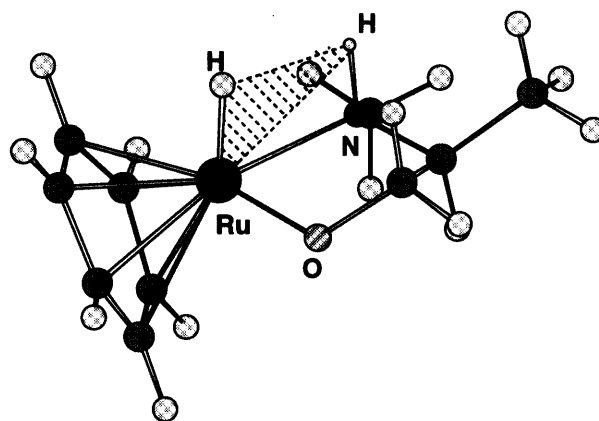


Figure 5. The plane defined for EFOE calculation.