

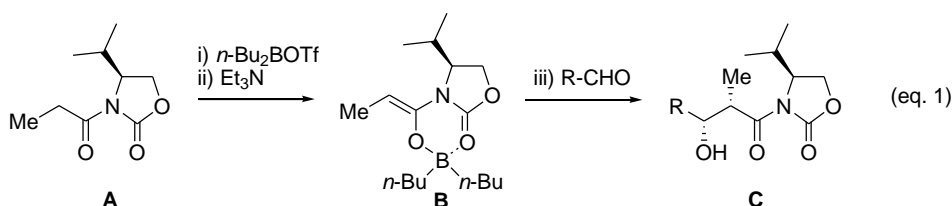
## 有機反応と計算科学

—アルドール反応を例に—

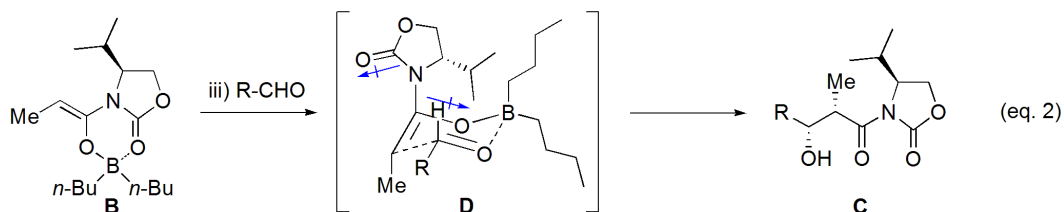
コテコテの実験屋から見れば、計算科学は遠い存在なのであるが、我々の実験に対する解釈を支持したりヒントを与えてくれる強い味方である。計算科学はあくまで実験の支持媒体であり、計算を信奉し過ぎるのは良くない（鵜呑みにしがちではあるが）。実験結果と計算結果が合わないことはよくあるが、この時、計算結果に合わないということは実験に失敗したんだ、とってしまうのは間違いである。実験結果は事実であり、再現性が取れることを前提に、何よりも強固なものである。

さて、計算科学が我々有機合成化学者の味方である例として、アルドール反応の立体選択性の解釈をめぐる話をしましょう。

Evans aldol reaction (eq. 1) は、大学院生であればその遷移状態が描けなければならない反応であるが、これがなぜ大切かという点、**六員環遷移状態**をとることも含め、立体制御のエッセンスが詰まっているからである。ボロンエノラートを使うアルドール反応を発明したのは向山先生なのだけれども、このボロンエノラートをアミノ酸由来のオキサゾリドンに不斉補助基とするイミド **A** に応用することによって、使いやすく立体選択性が非常に高い反応へと仕上げた David A. Evans の名を付けて Evans aldol reaction と呼ばれるようになった。<sup>1</sup>



ではこのアルドール反応の立体制御機構をざっと見てみよう（詳細は前回配布の「鎖状立体制御概論」参照）。アルドール反応は①エノラートの発生と②アルデヒドへの付加の2段階からなる反応である。すなわち、不斉アルドール反応においてはこの両方とも立体制御しなければならない。それぞれについて簡潔に述べる。まず (eq. 1) の **A**→**B** (①エノラートの発生) であるが、これは初めにホウ素が **A** にキレーションを受けて6員環ができた後に  $\text{Et}_3\text{N}$  で $\alpha$ 位のプロトンが引き抜かれて **B** となる反応である。この時、オキサゾリドンと Me 基とが立体反発を避けるように配置するため、*Z*-エノラート **B** が選択的に生成する。さて次に、アルデヒドと反応しなければならないのだが、反応の際には**六員環遷移状態 D** (eq. 2) を経由する。**六員環遷移状態**をとることが反応に有利になる理由としては、①反応点（アルデヒドのカルボニル炭素とエノラートの $\alpha$ 位）が近づく、②アルデヒドが金属に活性化される（カルボニル炭素の $\delta^+$ が大きくなる）、③金属がアルデヒドの配位を受けることによって（酸素から電子を与えられることによって）エノラートの電子密度が豊富になる（すなわち活性化される）、などが挙げられる。

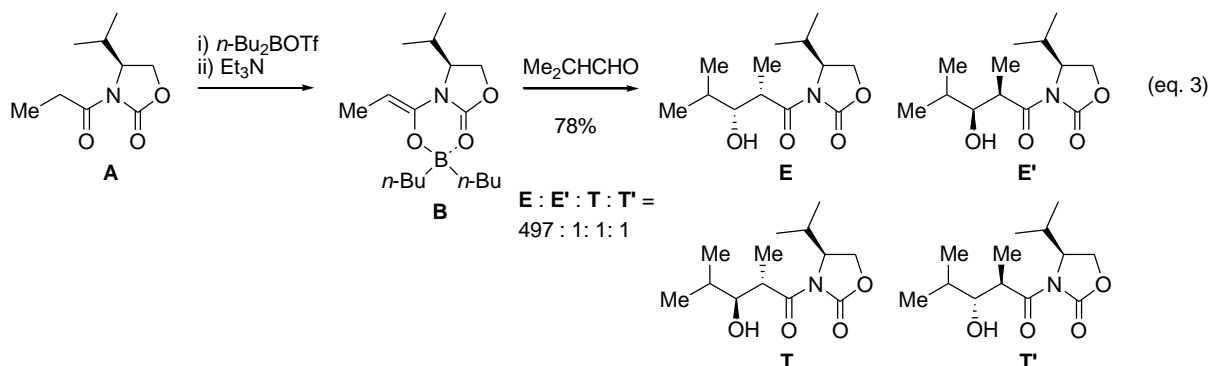


この (eq. 2) の六員環遷移状態 **D** の特徴を以下に示す。

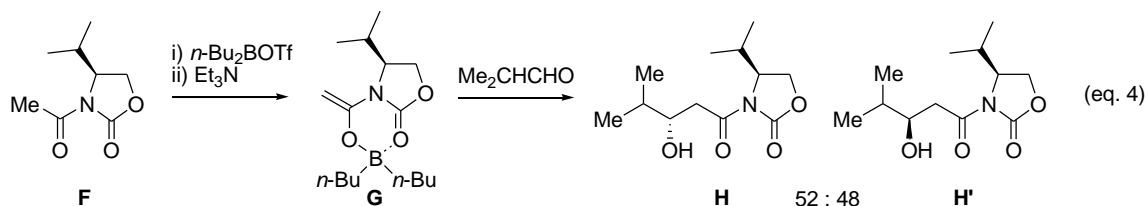
- ①いす型配座をとる。
- ②アルデヒドの置換基 **R** がエカトリアル側に出る。これがアキシャル側に出た場合、他のアキシャル置換基との 1,3-反発を受けて不利となる。
- ③ホウ素は小さい元素なので **C-B** 結合および **O-B** 結合は短い。したがって六員環がコンパクトなものになり、1,3-反発が大きくなる。
- ④ホウ素が 4 つしか配位を許さない四面体なので、**C-B** 結合が 2 つあるとアルデヒドとエノラートの両方を活性化するためには *n*-Bu 基以外の配位座でエノラートとアルデヒドの酸素と組むしかない。よってエノラート **B** のキレーションを解かなければならない。
- ⑤エノラート **B** のキレーションを解いた瞬間に双極子モーメントを緩和するためにエノラートの **C-O** と不斉補助基の **C=O** が反対方向を向く (遷移状態 **D** 中の矢印)。これによって不斉補助基がアルデヒドの接近の方向を決める。

以上のように、遷移状態 **D** には六員環遷移状態の考え方 (ホウ素を使う意味も含めて) が詰まっているのである。

さて、この Evans aldol reaction は、立体選択性が高いことで知られる。例えば、イミド **A** とイソブチロアルデヒドとの反応 (eq. 3) では、圧倒的な比率 (497:1:1:1) で **E** (eq. 2 の **C**) を与える。497:1:1:1 である。NMR ではマイナー成分は見えない。この圧倒的な選択性こそ、Evans aldol reaction が広まった所以である。



ところが、このオキサゾリドン-イミドのシステムには意外な弱点があった。この Evans aldol reaction がデビューした論文の中に書かれているのだが、アセチル型のイミド **F** では選択性が出ない (eq.4)。52:48 ということはほとんど 1:1 である。



どうしてこんなに違うのか? (eq. 3) と (eq. 4) を比べるために、エノラート **B** と **G** から、それぞれ **E** と **T**、**H** と **H'** を与える遷移状態を比べてみよう (次ページ Figure 1)。

まず、Figure 1 で (eq.3) の **E** と **T** を与える遷移状態 **D** と **D'** を考えてみよう (遷移状態 **D** と **D'** はキラルなオキサゾリドンのイソプロピル基を避ける方向からアルデヒドが接近したものである)。(eq.3) の結

果より、Figure 1 の遷移状態 **D** は **D'** よりもはるかに有利であるといえる。この認識を持って、**H** と **H'** を与える遷移状態 **I** と **I'** を比べてみる。**I** と **I'** は **D** と **D'** の下側に伸びている Me 基を取り除いただけである。遷移状態に働く効果は何ら変わっていない。だったら **I'** の方がはるかに不利であるはずだ。しかし結果は 52:48 である。なぜ選択性が出ないのか？ これを説明するのは結構難しい。**D** と **D'** に差があることは理解しやすいのだが、**I** と **I'** に差がないというのは理解に苦しむ。これはもちろん、当時の人を悩ませたし、この現象のために「アセテート型でも選択性良く進む」ことを売りにするアルドール反応の研究が盛んに行われた。Figure 1 の様にいす型遷移状態を使って説明しようとする試みもあるにはあったが、我々が受け入れやすい説明は計算科学からもたらされた。Evans の論文が 1981 年に出されてから 4 年後の 1985 年の論文である。<sup>2</sup>

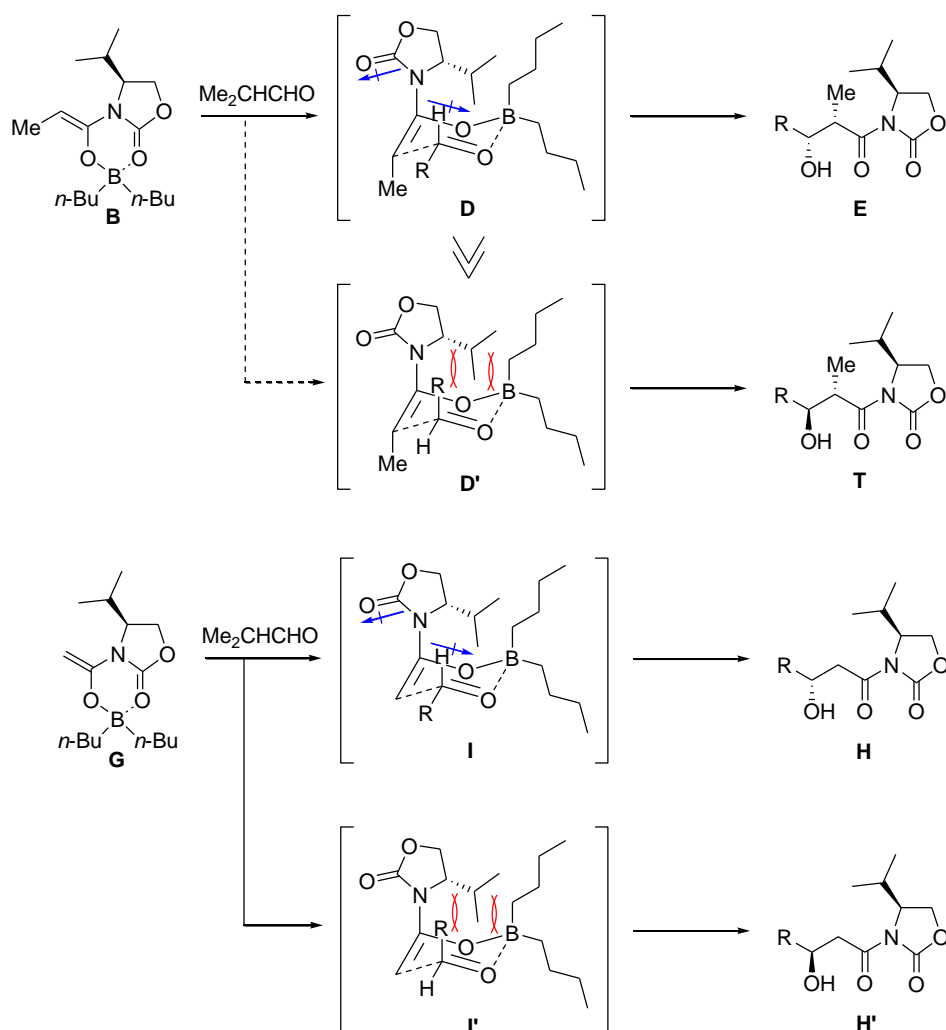
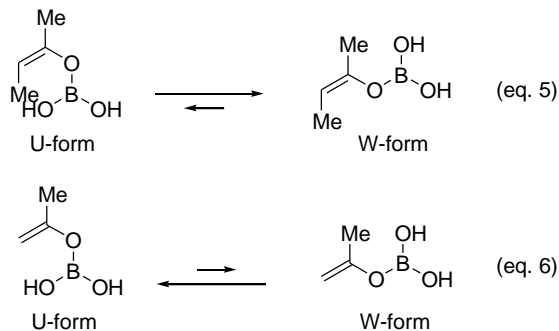


Figure 1. エノラート **B** および **G** からアルドール反応が進む際の遷移状態

まず、ボロンエノラートについて計算が行われた (次ページ eq. 5 および eq. 6)。上図 Figure 1 のエノラート **B** や **G** からホウ素がアルデヒド酸素につながる時、オキサゾリドン酸素から手を切らなければならない。この時、ホウ素は 3 配位になるのだが、この瞬間の形を簡略化したモデルで計算すると、Z-enolate の場合、立体反発を避けた W-form が 3-5 kcal/mol 有利となる (eq. 5)。一方、Me 基が無い場合 (eq. 6) は U-form の方が 1-2 kcal/mol 有利であった。これは、Me が sp<sup>3</sup> 混成軌道からできているのに対し、二重結合は sp<sup>2</sup> 混成軌道からできているため、Me の方が大きいと見積もることで理解できる。



さらにエノラートの金属がアルデヒドの配位を受ける際 (Figure 2、**J** および **L**)、金属はアルデヒドの C-H 水素と *cis* の側から C=O の酸素に付く (R の立体障害を避けるため)。**J** や **L** が M·O=C-H (金属とアルデヒド) の平面性をあまり変えることなく六員環遷移状態を形成するのであれば、W-form からはいす型遷移状態 **K** ができやすく、U-form からは twist 型遷移状態 **M** ができやすい (**M** は U-form にも近いことを青線で示す)。

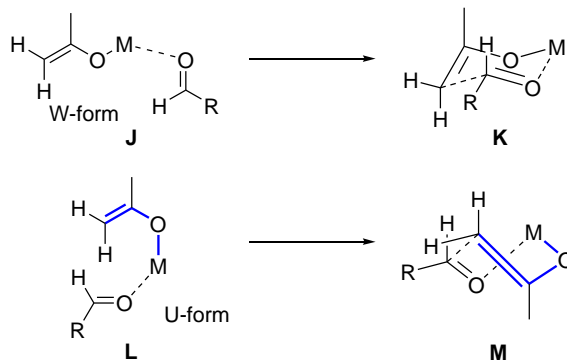


Figure 2.

ここで不斉補助基を付けて改めて遷移状態を考えてみよう (Figure 3)。下図 Figure 3 の遷移状態では同じ不斉補助基が付いているのだが、いす型遷移状態 **K** ではアルデヒドが紙面前方から近づくのに対し、twist 型 **M** ではアルデヒドが紙面奥から接近することとなる。その結果、いす型遷移状態 **K** はアルデヒドの *Si* 面を、twist 型 **M** ではアルデヒドの *Re* 面を攻撃することとなり、それぞれ **H** と **H'** を与える。すなわち、カルボニルの  $\alpha$  位が無置換であるイミド **F** を用いた際に選択性が低くなるのは、twist 型遷移状態 **M** をとりやすくなるためである。

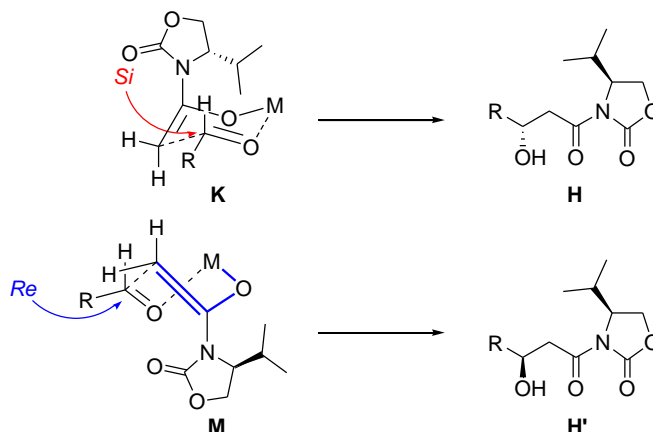


Figure 3.

この解釈は受け入れやすい。計算があつて初めて説得力を持つことが分かるであろう。

このように、計算科学とは鵜呑みにするものではなく、じっくりと図を見ながら納得するための手段なのだと思ふのがよい。

次にお話しするのは、さらに時間をかけて遷移状態を実験と計算の両方から解き明かそうとした話である。

(つづく)

#### 参考文献

1. D. A. Evans *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2127-2129 (1981).
2. R. W. Hoffmann *et al.* *Tetrahedron*, **41**, 5517-5524 (1985).