

## 半経験的分子軌道計算を用いたトリクロロエチルエステルの 金属インジウムによる反応選択性の検討

中原和秀・峯野知子

(受理日 2012年9月7日, 受稿日 2012年12月13日)

### Reaction selectivity study of trichloroethyl esters with indium using semi-empirical molecular orbital calculation

Kazuhide NAKAHARA · Tomoko MINENO

(Received Sept. 7, 2012, Accepted Dec. 13, 2012)

#### はじめに

飛躍的なコンピュータの発達に伴い、誰でも簡単にパーソナルコンピュータを用いて、実験室の片隅で分子計算を行うことができるようになった。その結果、有機化学の研究において計算機という新たな「測定装置」を用いて、有機分子及び分子集合系の電子構造や物性から反応特性を測定（計算）することが可能となった。近年、反応経路のシミュレーションを基盤とした合成設計を行う計算有機化学<sup>1)</sup>という新しい研究手法が注目されている。その計算手法の1つとして、量子力学を用いて分子の構造や物性を明らかにする分子軌道計算が挙げられる。分子軌道計算は、最初から近似なしに解く非経験的分子軌道計算<sup>2)</sup>と計算過程で経験的なパラメータを導入する半経験的分子軌道計算<sup>3)</sup>に大別できる。さらに1998年には分子軌道法に電子相関を加味した密度汎関数法 (DFT: density functional theory)<sup>4)</sup>が開発され、その先駆者であるウォルター・コーン、ジョン・ポー

ブルは、ノーベル化学賞を受賞している。

今回、当研究室が研究している金属インジウムを利用した反応の中でトリクロロエチルエステル変換反応<sup>5)</sup>について分子軌道理論の観点から考察を行った。

#### 金属インジウム

金属を利用した有機化学反応は、医薬品の製造や化学工業に代表され、有機合成の分野においても必要不可欠になっている。特に亜鉛、リチウム、マグネシウム、パラジウムなどの金属を使用した化学反応は、幅広く利用されている。最近では、環境への配慮、効率化、リサイクルなどの観点から金属インジウムに注目が集まっている<sup>6)</sup>。

金属インジウムは、同族元素であるホウ素やアルミニウムと比較してルイス酸性が弱いため、これまで有機合成への利用は少なかったが、比較的緩和な反応活性が期待できる金属反応種として利用価値が見いだされている。例えば、

金属インジウムによる水溶媒中での一電子還元反応のほか、 $\text{In}(\text{OTf})_3$  や  $\text{InCl}_3$  など3価のインジウム化合物は極性の高い水溶媒系においても安定な複合ルイス酸として有用である<sup>7)</sup>。

## 保護・脱保護反応

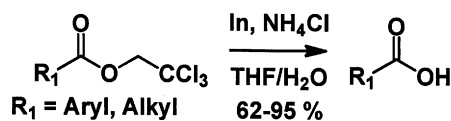
有機合成において、数種類の反応活性基を有する化合物の場合、反応させたくない活性官能基を反応不活性な官能基に変換することを「保護」、保護した官能基を適当な反応により保護基を外すことを「脱保護」という。保護基の中で、トリクロロエトキシカルボニル基<sup>8)</sup>はアルコール、アミンの保護基として、またトリクロロエチルエステル基<sup>9)</sup>は、カルボン酸の保護基として汎用性が高い。

当研究室では、インジウムを利用した保護・脱保護反応に注目し、これまで、アルコール類のテトラヒドロピラニル化反応及び脱ピラニル化反応<sup>10)</sup>、カルボン酸のメチルエステル化反応<sup>11)</sup>、トリクロロエトキシカルボニル基の切断反応およびトリクロロエチルエステルの還元的脱モノクロル化反応<sup>5,12)</sup>など緩和な条件による化学反応を構築してきた。

インジウム存在下において、Scheme 1 に示す

ように、アルキル基及びアリール基を有するトリクロロエチルエステルの場合は、脱保護反応により対応するカルボン酸誘導体が得られる。

しかしながら、Table 1 に示すようにベンジル基 ( $n=1$ ) またはフェネチル基 ( $n=2$ ) を有するトリクロロエチルエステルは、脱モノクロル化反応が優先的に進行し、ジクロロエチルエステル体が得られる。



Scheme 1

そこで今回、アルキル基やアリール基を有するトリクロロエチルエステルの脱保護反応とベンジル基 ( $n=1$ ) およびフェネチル基 ( $n=2$ ) を有するトリクロロエチルエステルの反応に対する結果の相違に着目し、分子軌道論的考察を行った。

## 計算結果と考察

トリクロロエチルエステル (1) とインジウムとの反応機構は、Scheme 2 に示すように推測される<sup>12,13)</sup>。まずトリクロロエチルエステル (1)

Table 1. ベンジル誘導体 ( $n=1, 2, 3, 5$ ) を有するトリクロロエチルエステルの反応

	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3 \xrightarrow[\text{THF}/\text{H}_2\text{O}]{\text{In}, \text{NH}_4\text{Cl}}$	
	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ $n = 1, 2, 3, 5$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ $n = 3, 5$
	ジクロロエチルエステル体	カルボン酸誘導体
$n=1$	54%	—
$n=2$	85%	—
$n=3$	57%	27%
$n=5$	60%	27%

の C-Cl 結合にインジウムが酸化的にインサージョンし、(2)の状態となった後、1 価の塩化インジウムが遊離し開裂する。ジクロロエチルエステルのラジカル体 (3) は、水素ラジカルと反応した場合、ジクロロエチルエステル体 (5) となり、一電子還元反応及び水素イオンとの反応を経た場合、カルボン酸誘導体 (6) に変換すると推察した。

この推定反応機構 (Scheme 2) のインジウムがトリクロロエチルエステルにインサージョンした際の構造 (2) を半経験的分子軌道計算 (PM5)<sup>3a)</sup> により最適化し検討したところ、反応に影響を及ぼすと考えられる構造が、2 つ存在した (Figure 1)。1 つはインジウムカチオンとベンゼン環の  $\pi$  電子系およびカルボニル基の酸素と相互作用している構造 (A)<sup>14)</sup>、もう 1 つはインジウムカチオン、カルボニル基の酸素との相互作用によりエステル部位で 6 員環いす型

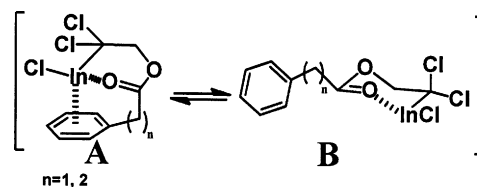
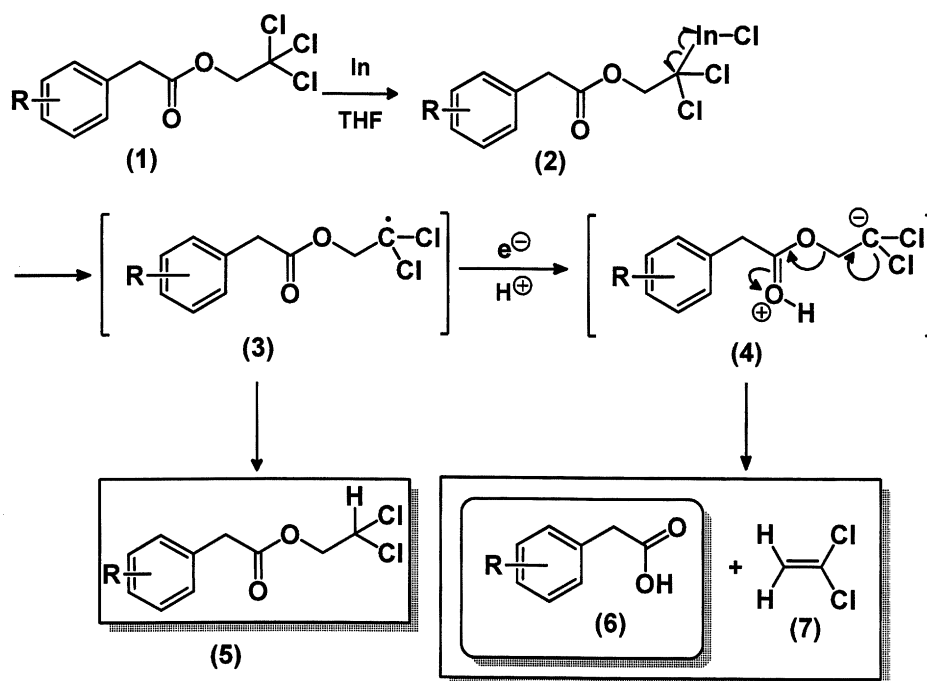


Figure 1. 分子軌道計算 (PM5) による構造 (2) の最適化構造

を形成している構造 (B)<sup>15)</sup> である。

構造 (A) は、インジウムカチオンがベンゼン環の  $\pi$  電子系およびカルボニル基の酸素との相互作用により安定な複合体として存在し、塩素原子 2 つが結合している炭素の電子をインジウムカチオンが引き寄せている。反応点は塩素原子が 2 つ結合している炭素であり、インジウムカチオンが結合している逆方向からの水素ラジカルの接近が考えられる。従って、構造 (A) に水素ラジカルが反応した場合、ジクロロエチルエステル体 (5) となる。一方、構造 (B) は、



Scheme 2

カルボニル基の酸素のみに対してインジウムカチオンが電子を引き寄せているため、カルボニル基の酸素は電子不足状態となる。したがって、Scheme 2 の構造 (2) は構造 (3) を経て、すぐに構造 (4) となるため、6 員環いす型上で電子移動が起き、カルボン酸誘導体 (6) となる。

構造 (2) の安定性及び反応性の検討を行うため、半経験的手法 (PM5 法)<sup>3a)</sup> により最適化した構造 (A) と構造 (B) の生成熱のエネルギー値 (Heat of formation: Hf)、最高被占軌道 (HOMO) 及び最低空軌道 (LUMO) の軌道エネルギーの比較を行った (Table 2)。

Table 2. 構造 (A) と構造 (B) の生成熱エネルギー (kcal/mol) と軌道エネルギー (eV)

		A	B
n=1	Hf	-117.97	-102.27
	HOMO	-9.584	-9.666
	LUMO	-4.792	-5.348
n=2	Hf	-129.28	-109.14
	HOMO	-9.387	-9.462
	LUMO	-4.492	-5.534

まず生成熱のエネルギー値を比較すると、n=1 (ベンジル基)、n=2 (フェネチル基) ともに、構造 (A) の生成熱エネルギー値が構造 (B) よりも n=1 のときは 15.7 kcal/mol、n=2 のときは 20.1 kcal/mol 低い。従って、安定な状態にある構造 (A) に平衡が偏っていると考えられる。

次に軌道エネルギーの比較を行った。軌道エネルギーとは、HOMO と LUMO のエネルギー値であり、HOMO のエネルギー値は高いほど、求核反応が起こりやすく、LUMO のエネルギー値が低いほど、求電子反応が起こりやすい。

HOMO の軌道エネルギー値について比較す

ると、n=1 (ベンジル基)、n=2 (フェネチル基) ともに、構造 (A) の軌道エネルギーが構造 (B) よりも高く、求核反応性が高い。一方、LUMO の軌道エネルギー値について比較すると、n=1 (ベンジル基)、n=2 (フェネチル基) ともに、構造 (B) の軌道エネルギーが構造 (A) よりも低く、求電子反応性が高い。

これらの結果を考慮すると、ベンジル基およびフェネチル基を有するトリクロロエチルエステルの反応では、安定な構造 (A) が HOMO として、水素ラジカルと反応した場合、ジクロロエチルエステル体 (5) に誘導される。一方、アルキル基やアリール基を有するトリクロロエチルエステルの反応では、構造 (A) の安定複合体を形成することができない。よって LUMO として構造 (B) が働いた場合、一電子還元反応を経て、結果的にカルボン酸誘導体 (6) が得られると説明できる。

さらに最適化計算により得られた n=1 (ベンジル基) のときの構造 (A) について詳細に検討した (Figure 2)。インジウムカチオン In (1) からベンゼン環の中心までの距離は 2.444 Å、インジウムカチオン In (1) とエステル部位の酸素

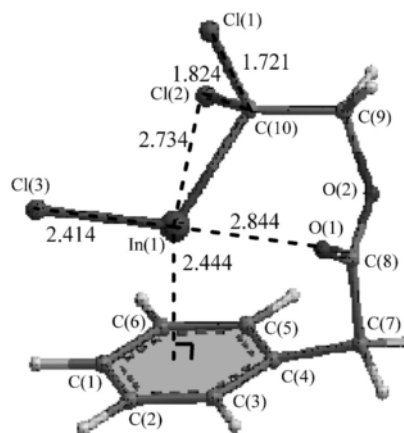


Figure 2. 構造 (A) 安定化に寄与する周辺原子及びベンゼン環

原子 O (1) の距離が 2.844 Å、インジウムカチオン In (1) と塩素原子 Cl (2) の距離が 2.734 Å である。これらの原子及びベンゼン環は 3.0 Å 内に存在する。つまり、静電的相互作用によるインジウムカチオンの安定化が、構造 (A) 全体の安定化に寄与していることになる。このように原子間の距離から考えられる分子内相互作用からも、構造 (A) 及び構造 (B) における平衡状態は、構造 (A) に偏っていると考えられる。

今回は半経験的分子軌道計算によりトリクロロエチルエステルの選択的化学反应性について考察し、インジウムがトリクロロエチルエステル (1) の C-Cl 結合にインサクションした構造 (2) が、反応選択性に大きく関わっていることを示した。

インジウムカチオンがベンゼン環と相互作用しやすい距離 ( $n=1, 2$ ) のとき、構造 (A) を経由していると考えられ、ジクロロエチルエステル体 (5) が主生成物となる。一方、アルキル基を有したトリクロロエチルエステル体のときはベンゼン環が存在しないため、またアリール基を有したトリクロロエチルエステル体のときはベンゼン環とカルボニル基の酸素との距離が近すぎるため、構造 (A) の状態が困難となる。従って、構造 (B) を経由し、カルボン酸誘導体 (6) へと変換されると説明できる。また Table 1 の  $n=3$  以降では、インジウムとベンゼン環との距離が遠くなり、様々な立体構造を取ることが可能なため、反応選択性が減少し、ジクロロエチルエステル体 (5) とカルボン酸誘導体 (6) の両方が生成すると考えられる。

今後、塩化インジウムの遊離後のジクロロエチルエステルのラジカル体 (3) の安定性、一電子還元反応と水素イオンまたは水素ラジカルとの反応性についての検討が必要である。さらに、

ベンジル基及びフェネチル基を有するトリクロロエチルエステルの脱保護反応の選択性については、構造 (A) の安定性が影響していることから、ベンゼン環への置換基の導入、インジウム以外の金属を用いた反応を検討していく。

これらを段階的に精査し、さらに高度な計算手法を用いて詳細な反応機構の解析を行う。

#### 引用文献

- 1) A. R. リーチ：分子モデリング概説 量子力学からタンパク質構造予測まで，2004，地人書館。
- 2) Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 3) (a) PM5, AM1, PM3 calculation were performed using MOPAC 2002 ver 1.5, Fujitsu Ltd., Tokyo, Japan, 2004. (b) MOPAC 2009, James J. P. Stewart

- Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://OpenMOPAC.net> (2008). (c) Stewart J. J. P., Optimization of Parameters for Semi-empirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 elements *J. Mol. Modeling* **13**, 1173-1213 (2007). (d) 千田, “分子計算支援システム Winmostar の開発”, 出光技報, **49**, 1, 106-111 (2006).
- 4) Baboul A. G., L. A. Curtiss, P. C. Redfern and K. Raghavachari. *Journal of Chemical Physics*, **110**, 7650-7657 (1999).
- 5) Mineno, T.; Kansui, H.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5027-5030 (2007).
- 6) Uwe, S., Masaharu, U. and Shu, K. *Journal of Chemical Society*, **130**, 13824-13825 (2008).
- 7) (a) Hideto, M., Masafumi, U., Azusa, N., Takeaki, N. *Tetrahedron*, **60**, 4227-4235 (2004). (b) Makoto, Y., *J. Syn. Org. Chem.*, **65**, 99-108 (2007).
- 8) Woodward, R. B., Heusler, K., Gosteli, J., Naegeli, P., Oppolzer, W., Ramage, R., Ranganathan, S., Vorbrugen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 852-853 (1966). (b) Windholz, T. B., Jonston, D. B. R. *Tetrahedron Lett.* **27**, 2555-2558 (1967).
- 9) Valluri, M., Mineno, T., Hindupur, R. M., Avery, M. A. *Tetrahedron Lett.* **42**, 7153-7154 (2001).
- 10) Mineno, T. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7975-7978 (2002).
- 11) Mineno, T., Kansui, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 918-919 (2006).
- 12) (a) Muralikrishna Valluri. Tomoko Mineno. Rama M. Hindupur. Mitchell A. Avery. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7153-7154, (2001). (b) Tomoko Mineno. Seoung-Ryoung Choi. Mitchell A. Avery. *Synlett.*, 883-886, (2002).
- 13) (a) Mitsuo, N.; Kunieda, T.; Takizawa, T. *J. Org. Chem.*, **38**, 2255-2257 (1973). (b) Mineno, T.; Hirayama, H.; Nakahara, K.; Yamashita, M.; Kansui, H.; Moriwaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 6045-6048 (2010). (c) T. Andrew Mitchell, Daniel Romo, *Heterocycles*, **66**, 627-637 (2005).
- 14) Alexei N. Kuznetsov, Boris A. Popovkin, William Henderson, Michael J. Taylor and Lars Bengtsson-Kloo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1777-1781 (2000).
- 15) (a) Johan Hygum, Dam, Peter Fristrup, and Robert Madsen, *J. Org. Chem.*, **73**, 3229-3235 (2008). (b) Leo A., Paquette and Jose L., Mendez-Andio, *J. Org. Chem.*, **63**, 9061-9068 (1998).