

論文の内容の要旨

論文題目 Development of a Novel Chiral Ligand: Linked-BINOL and Mechanistic Studies of Catalysis with Linked-BINOL (新規不斉配位子 linked-BINOL の開発と触媒反応メカニズムの解析)

氏名 松 永 茂 樹

1 : 新規不斉配位子 linked-BINOL の開発と Ga-Li-linked-BINOL 錯体への応用

柴崎研究室ではヘテロバイメタリック触媒と総称される不斉触媒の開発を行ってきた。これらの金属錯体の構造上の特徴の一つとして2ないし3分子の BINOL 不斉配位子を含む点が挙げられ、複数の不斉配位子により構築される不斉環境が不斉誘導に重要な役割を果たしている。しかしながら、一方で、複数の不斉配位子を必要とするが故に錯体の安定性等に問題が生じる場合があった。私は新規不斉配位子を設計し、錯体の安定化を目指すべく研究に着手した。

錯体安定化を指向した配位子設計概念を Figure 1 に示した。2分子の BINOL ユニートを適切なリンカーにより連結することで錯体の安定化を目指すこととした。リンカー部分に関して種々検討の結果、新規酸素原子含有型 linked-BINOL が有効であることを見出した。本新規不斉配位子より調製した Ga-Li-linked-BINOL を用いたエポキシド開環反応においては若干の反応性の低下が観測されたものの、触媒量を 10 mol %に減じても触媒の分解が全く見られな

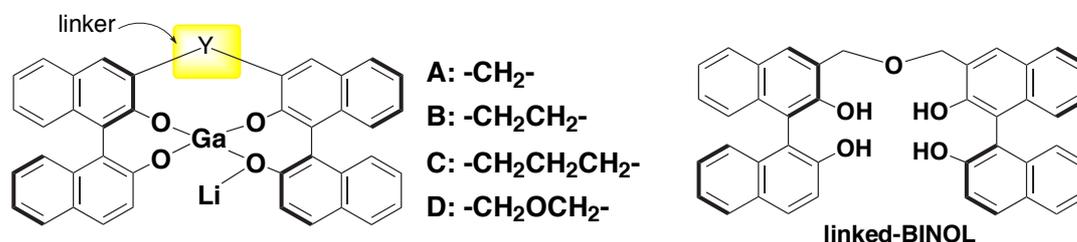


Figure 1. Strategy to prepare stable Ga-complex –linked-BINOL–

った (Scheme 1)。一方、Ga-Li-(BINOL)₂ を用いる場合には求核剤との配位子交換による触媒の分解が時間とともに進行するため、触媒量 10 mol %では極めて低い化学収率にとどまってしまう、20 mol %以上の触媒を使用しても化学収率は中程度である。この結果は、新規 linked-BINOL 配位子により錯体の安定化が達成されたことを示唆している。次に linked-BINOL により構築

される不斉環境に関する情報を得るべく Ga-Li-linked-BINOL の構造解析を行った。NMR および LDI-TOF MS の結果から C₂ 対称性を有するモノマー錯体であることが示唆された。さらに Ga アルコキシドから調製した LiCl を含まない Ga-Li-linked-BINOL 錯体を用いることで X 線結晶構造解析に成功した (Figure 2)。

Scheme 1. Epoxide Opening Reaction with (*R,R*)-Ga-Li-linked-BINOL

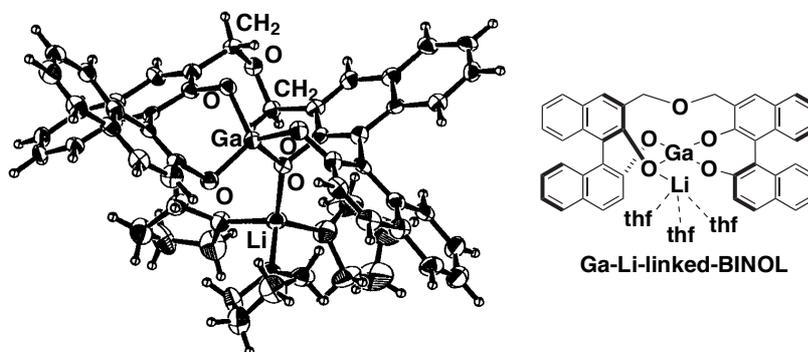
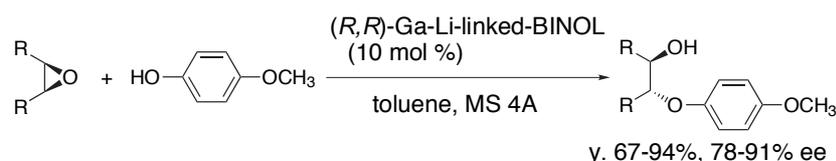


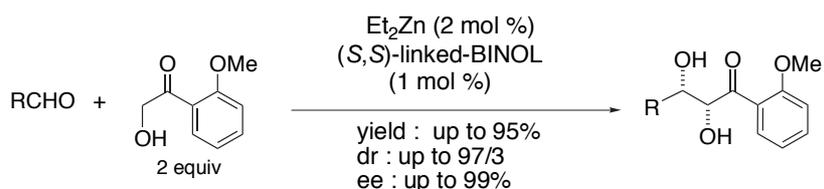
Figure 2. X-ray structure of LiCl free (*R,R*)-Ga-Li-linked-BINOL

2 : Et₂Zn/linked-BINOL 錯体のメカニズム解析

私の開発した linked-BINOL 配位子は、共同実験者により各種金属錯体へと適用可能であることが明らかとなりつつある。例えば、La-linked-BINOL 錯体や La-Zn-linked-BINOL は触媒的不斉マイケル反応に対して有効であった。また、Et₂Zn/linked-BINOL=2/1 錯体はヒドロキシケトンを求核剤とする直接的触媒的不斉アルドール反応 (Scheme 2) および直接的触媒的不斉マイケル反応に対して有効であった。私は、linked-BINOL 配位子を活用した触媒的不斉反応を展開していく上で、反応メカニズムの解析は合理性の高い反応改良、および新規反応への展開に必要な不可欠であると考え、Et₂Zn/linked-BINOL 錯体によるアルドール反応を対象としたメカニズム解析研究に着手した。

Scheme 2. Et₂Zn/linked-BINOL = 2/1 Complex: Direct Aldol Reaction.

Et₂Zn/linked-BINOL = 2/1 錯体によるアルドール反応において、ケトンの当量、触媒量、基質適用範囲の 3 点を改善すべき課題として設定し、メカニズム解析により課題克服に向けての手



Problem:	1: ketone amount (2 equiv)
	2: catalyst loading (1 mol %)
	3: use of other ketone

がかりを採ることとした。触媒構造に関して X 線結晶構造解析、NMR、CSI-MS 解析を行った結果、Figure 3 に示すような Zn₃(linked-binol)₂ という構造を有することが分かった。さらに、エタンガス発生量の定量実験により系中には未反応の Et₂Zn が 0.5 モル当量残っていることが確認された。反応速度実験により、この小過剰の Et₂Zn は不斉収率を維持したまま、反応速度の向上に寄与していることが分かった。また、各種触媒量を変化させた場合の反応速度を追跡した結果、興味深いことに触媒量を 10 mol % 以上に増やしていくと反応速度が徐々に低下していく傾向が見られた。この結果は触媒に対してある一定量以上のケトンの存在が反応の進行に必要なであることを示唆している。事実、触媒に対してちょうど 1 モル当量のケトンを使用した場合

にはアルドール体は全く生成しなかった。過剰量のケトン存在下における触媒構造の変化を追うべく CSI-MS による観測を行った (Figure 4)。その結果、触媒のみを測定した場合には $\text{Zn}_3(\text{linked-binol})_2$ に相当する $m/z=1418.9$ のピークが主ピークであったが、ケトン を 10 当量添加することでスペクトルに大きな変化が観測された。すなわち、 $\text{Zn}_3(\text{linked-binol})_2$ に相当するピークはほぼ消失

し、 $\text{Zn}_7(\text{linked-BINOL})_3(\text{ketone})_4$ に相当するピークが観測され、オリゴマー種の生成が示唆された。最後に反応速度論解析を行った結果、本反応はケトンと触媒に対しては 1 次の依存性を示し、アルデヒドに対しては 0 次であることが分かった。

次にメカニズム解析を基盤に、反応の改良に取り組んだ。反応改良のターゲットとなる段階は生成物の解

離と触媒再生のステップであることが予想された。戦略としては小過剰の Zn が反応加速効果をもつこと、また、ケトンの当量については触媒との相対量の問題と考えること、の 2 点が重要である。反応条件の最適化の結果、 $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{linked-BINOL}=4/1$ の比率で反応を行い、さらに添加剤として活性化した MS 3A を加えることで反応速度の改善、ケトン当量の低減化(1.1 当量)、触媒量の低減 (0.1 mol %) に成功した (Scheme 3)。また本反応は 50 g を超えるスケールでも容易に行えることも分かった。アルドール反応に対して最適化した反応条件はマイケル反応に対しても極めて有効であり触媒量を最高 0.01 mol % にまで低減化することに成功した (Scheme 3)。また、新規 $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{linked-BINOL}=4/1$ -MS 3A 触媒系はヒドロキシプロピオフェノン を求核剤とする反応にも有効であり 4 置換炭素を有する生成物を最高 96% ee にて得ることに成功した (Scheme 4)。また、本反応ではラセミ体のケトンを使用した が、興味深いことに回収されたケ

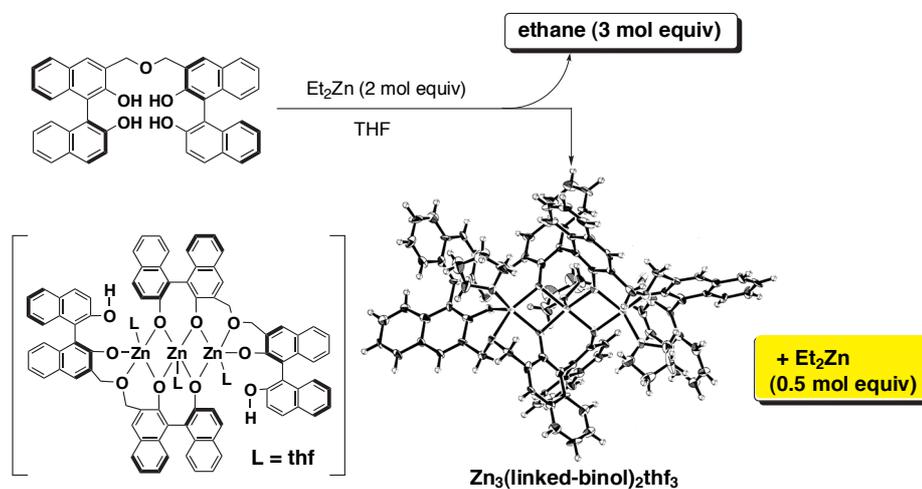


Figure 3. X-ray structure of $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{linked-BINOL}$ complex.

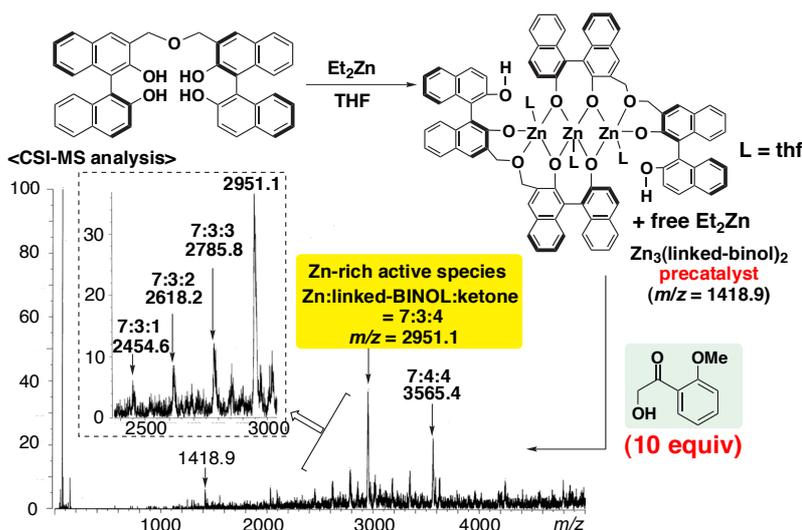
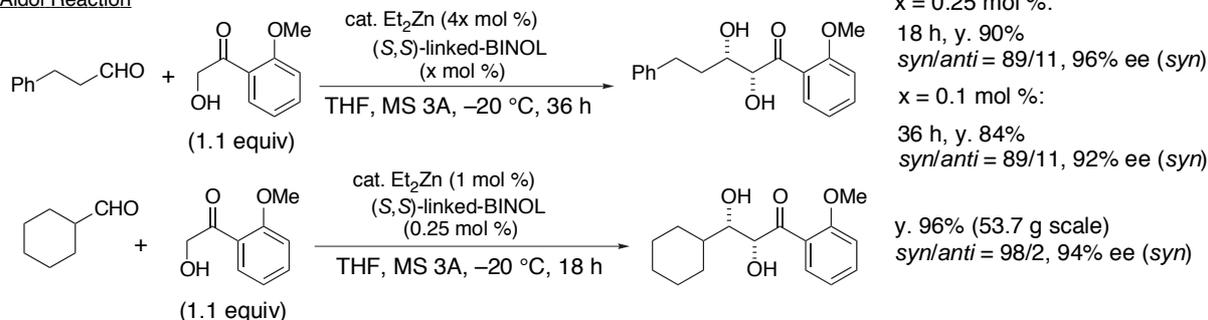


Figure 4. Structure of $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{linked-BINOL}$ with excess ketone

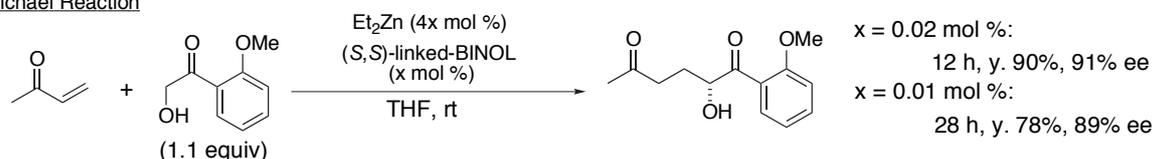
トンは光学活性体であった。この知見を基に光学的にほぼ純粋な(*S*)-体のケトン为原料として反応を行った場合には、(*R,R*)-触媒では反応が全く進行せず、(*S,S*)-触媒では円滑に反応が進行した。この結果は触媒のケトンの α 位のヒドロキシ基の立体に対する高い認識能を示唆しており、特に触媒的不斉マイケル反応において生成物阻害を受けることなく触媒量を 0.01 mol %にまで低減化できた事実を支持するものである。ヒドロキシプロピオフェノンを経核剤としたアルドール反応も新規 $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{linked-BINOL}=4/1\text{-MS 3A}$ 触媒系を適用することで、ジアステレオ選択性に問題点を残すものの、生成物を効率よく得ることができた (Scheme 4)。この場合には、興味深いことに *linked-BINOL* のリンカー中のヘテロ元素を酸素から硫黄へとかえた *sulfur-linked-BINOL* も有効であり、ジアステレオ選択性が逆転するというところを見出した (Scheme 4)。

Scheme 3. Direct Aldol and Michael Reaction with Optimized $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{linked-BINOL} = 4/1$ with MS 4A System.

Aldol Reaction



Michael Reaction



Scheme 4. Direct Aldol and Michael Reaction with 2-Hydroxy-2'-methoxy-propiophenone.

