

## 論文の内容の要旨

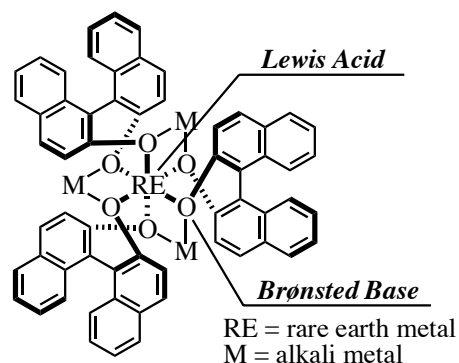
論文題目 希土類複合金属錯体を用いた不斉触媒反応の開発と反応機構解明  
氏名 山際 教之

### 1) REMB 錯体を用いたアルコキシルアミンの触媒的不斉共役付加反応の開発

$M_{2n-3}RE(\text{binaphthoxide})_n$  の一般式であらわされる REMB 錯体は柴崎らによって初めて単離され、構造決定された複合金属錯体である。REMB 錯体はルイス酸性とブレンステッド塩基性を合わせ持ち、求電子剤の活性化と酸性水素原子の引き抜きによる求核剤の活性化を同一錯体上で行なうことにより、高いレベルでの不斉認識を可能にしてきた。一方、REMB 錯体のルイス酸性な機能のみを抽出する試みもなされているが、触媒的不斉 Diels-Alder 反応の一例が知られるのみである。

アルコキシルアミンは高い求核性を有し、ルイス酸

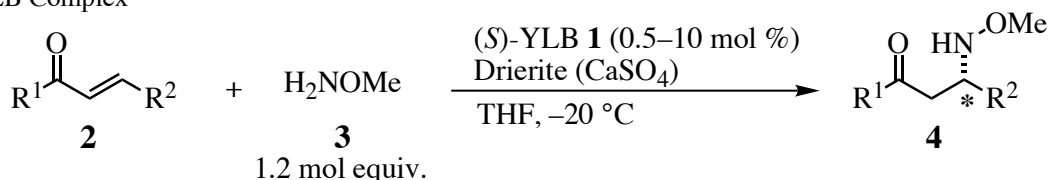
の存在下で容易に求核付加することが知られている。**Figure 1:**  $RE M_3 \text{tris}(\text{binaphthoxide})$  Complex  
この反応は生成物がアジリジンに誘導できるなど有用であるにも関わらず、既存の触媒系は反応性、基質一般性の点で改良の余地を含んでいた。そこで REMB 錯体のルイス酸性を利用して求電子剤の活性化と求核剤の厳密な位置固定ができれば、高度な不斉制御が実現できるのではないかと考え、検討を開始した。検討の結果、イットリウムとリチウムと BINOL 配位子から構成される錯体  $[\text{Li}_3\{\text{Y}(\text{binaphthoxide})_3\}]$  (YLB 1) がアルコキシルアミンの共役付加反応を高選択的に触媒することが分かった。求核剤を検討したところメトキシルアミン (**3**) が最も高い選択性を示した。また本反応では水の添加により触媒の不活化が観測されたため、乾燥剤として Drierite を添加したところ、水の存在下でも良好な反応性を示した。触媒の失活は水分子がイットリウム上の配位場を占有するために起こっ



(S)-YLB 1 (RE = Y, M = Li)

たとえられる。YLB-Drierite の条件を用いて触媒量の低減を検討したところ 0.5 mol % まで触媒量を減じて高い触媒活性を示した。YLB-Drierite の触媒系は種々の  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン **2** に適用可能であり、**2a-w** から **4a-w** を最高 98%収率、96%ee で得ることができた。共役付加体 **4a**、**4s** は触媒量の塩基を用いることで、鏡像体過剰率を損なうことなく高収率で対応するアジリジン誘導体へ導くことができた。また、適当な還元剤を選択

**Table 1:** Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reaction of Methoxylamine (**3**) Promoted by YLB Complex

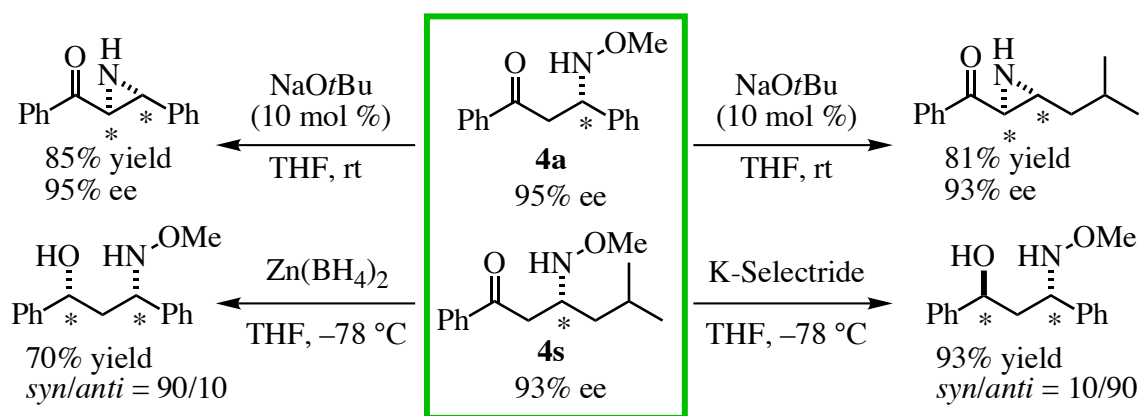


entry	enone		product	YLB mol %	time h	% yield	% ee	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>						
1	Ph	Ph	<b>2a</b>	<b>4a</b>	10	24	94	97
2	Ph	Ph	<b>2a</b>	<b>4a</b>	3	42	95	95
3	Ph	Ph	<b>2a</b>	<b>4a</b>	1	48	95	96
4	Ph	Ph	<b>2a</b>	<b>4a</b>	0.5	80	95	96
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2b</b>	<b>4b</b>	3	42	96	96
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2b</b>	<b>4b</b>	1	46	92	96
7	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2c</b>	<b>4c</b>	3	54	97	96
8 a)	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2c</b>	<b>4c</b>	1	65	91	96
9	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2d</b>	<b>4d</b>	3	48	96	94
10 a)	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2e</b>	<b>4e</b>	3	74	91	96
11	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>2f</b>	<b>4f</b>	3	48	96	92
12 a)	2-furyl	Ph	<b>2g</b>	<b>4g</b>	3	48	95	94
13 a)	2-thienyl	Ph	<b>2h</b>	<b>4h</b>	3	78	96	93
14	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2i</b>	<b>4i</b>	3	48	92	92
15	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2i</b>	<b>4i</b>	1	78	97	93
16	Ph	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2j</b>	<b>4j</b>	3	48	96	96
17 a)	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2k</b>	<b>4k</b>	3	82	85	95
18 a)	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2k</b>	<b>4k</b>	1	74	85	95
19	Ph	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2l</b>	<b>4l</b>	3	42	98	81
20	Ph	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2m</b>	<b>4m</b>	3	48	95	92
21 a)	Ph	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2n</b>	<b>4n</b>	3	122	92	82
22 a)	Ph	2-furyl	<b>2o</b>	<b>4o</b>	3	84	80	92
23	Ph	2-thienyl	<b>2p</b>	<b>4p</b>	3	48	96	95
24 a)	Ph	4-pyridyl	<b>2q</b>	<b>4q</b>	3	60	91	85
25 a)	Ph	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>2r</b>	<b>4r</b>	3	84	96	84
26 a)	Ph	<i>i</i> -PrCH <sub>2</sub>	<b>2s</b>	<b>4s</b>	3	48	95	93
27	Ph	<i>i</i> -Pr	<b>2t</b>	<b>4t</b>	3	78	97	86
28	Ph	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>2u</b>	<b>4u</b>	3	48	98	82
29 a)	Ph	<i>t</i> -Bu	<b>2v</b>	<b>4v</b>	3	96	57	82
30 b)	Ph	<i>trans</i> -PhCH=CH	<b>2w</b>	<b>4w</b>	3	84	91	95

a) 2 mol equiv. of **3** were used. b) 3 mol equiv. of **3** were used.

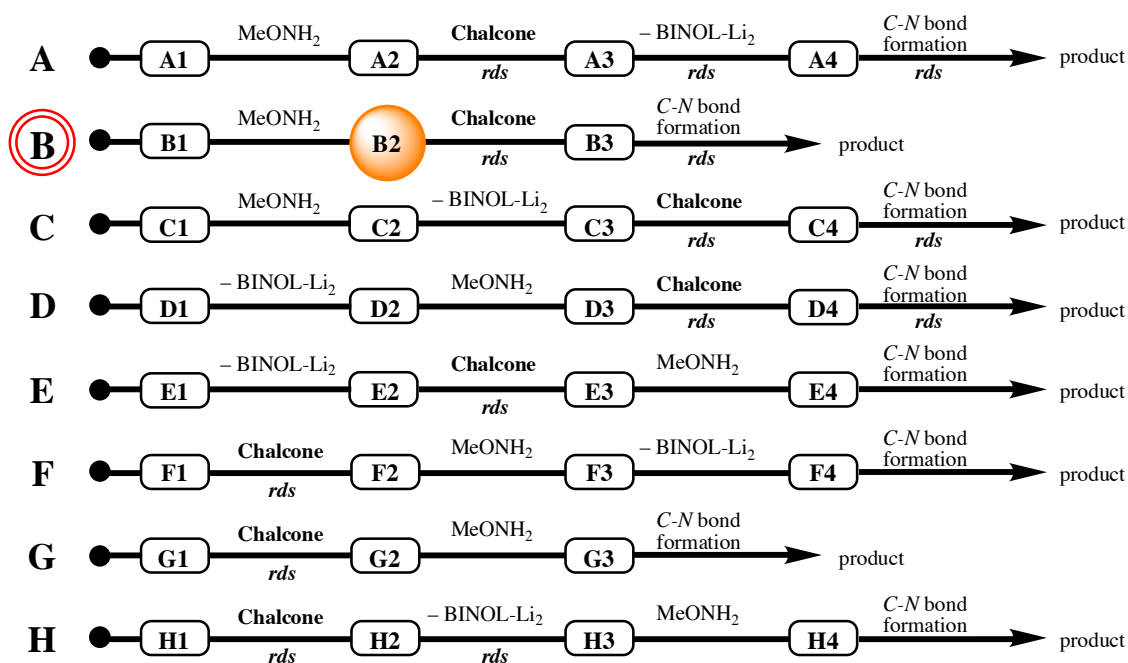
することで、それぞれ対応する *Syn*-または *Anti*-のアミノアルコールへ導くことができた。

**Scheme 1: Transformations of 4**



## 2) 三分子の配位子が必要か？: YLB 錯体を用いた触媒的不斉共役付加反応における触媒活性種の解明

YLB を用いた **3** の触媒的不斉共役付加反応では、配位子の鏡像体過剰率と触媒の反応性および不斉認識能の間に顕著な非線形現象が観測された。REMB 錯体には三つの BINOL 配位子が含まれているため、ホモキラル会合体とヘテロキラル会合体が存在することが知られている。通常の REMB 錯体では対称性の高いホモキラル会合体が安定であるのに対し、YLB ではヘテロキラル会合体がホモキラル会合体より安定である。ヘテロキラル会合体は相対的に安定である一方で、触媒不活性であるために上記の非線形現象が観測されたと理解することができた。また、この結果は溶液中においての YLB 錯体の BINOL 配位子が容易に交換することを示すものであるため、触媒から BINOL-Li<sub>2</sub>(**5**)が解離した錯体



**Figure 2: Eight Candidates of Pathway for Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reaction**

(Y:Li:BINOL=1:1:2) が真の触媒活性種である可能性が考えられた。触媒活性種の構造に

ついて議論するためには本反応についての基本的な知見を得る必要がある。一連の実験を行なった結果、(1) 触媒および **2a** に1次、**3** に0次の速度相関が観測される、(2) 逆共役付加反応は進行しない、(3) 生成物障害は微弱、(4) 水による触媒の不活化がおこる、(5) イットリウムとリチウムの両方の金属が触媒活性の獲得に必須、等の情報が得られた。YLB 溶液の NMR を測定したところ **5** に相当するシグナルは全く観測されなかったことから、YLB から **5** の自発的な解離は有利でないと理解できる。同様に、**3** の存在下でも **5** のシグナルは観測されなかった。続いて **5** を触媒溶液に添加して触媒活性の変化を調べたが、反応初速度および選択性に全く変化は観測されなかった。定常状態近似を用いた式展開から、基質について明確な速度相関をもつ触媒系では触媒種の中に量的に優勢な成分が存在することが明らかになった。また、優勢種と律速過程（エネルギーの極大）の間に関係する全ての化学種が反応初速度に何らかの影響を与えることが分かった。そこで本反応を (A) アミンと触媒の相互作用 (B) BINOL-Li<sub>2</sub> の解離 (C) カルコンと触媒の相互作用 (D) C-N 結合生成の四段階に分割して可能な八通りの組み合わせを考えると、全ての実験結果を説明することができる反応経路は一つだけであることが分かった。よって配位子の解離は触媒サイクルの中に含まれず、YLB(1:3:3)が活性種であるという結論に至った。

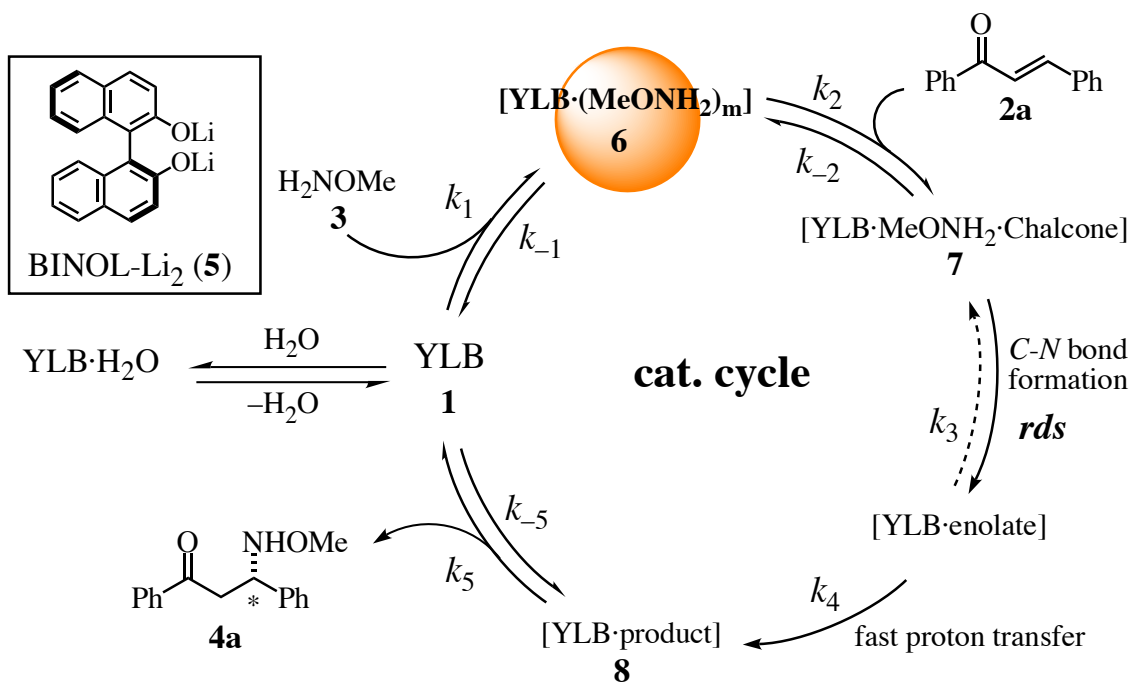


Figure 3: Supposed Catalytic Cycle for Asymmetric Conjugate Addition Reaction

### 3) 触媒的不斉シアノカルボニル化反応の反応機構解明

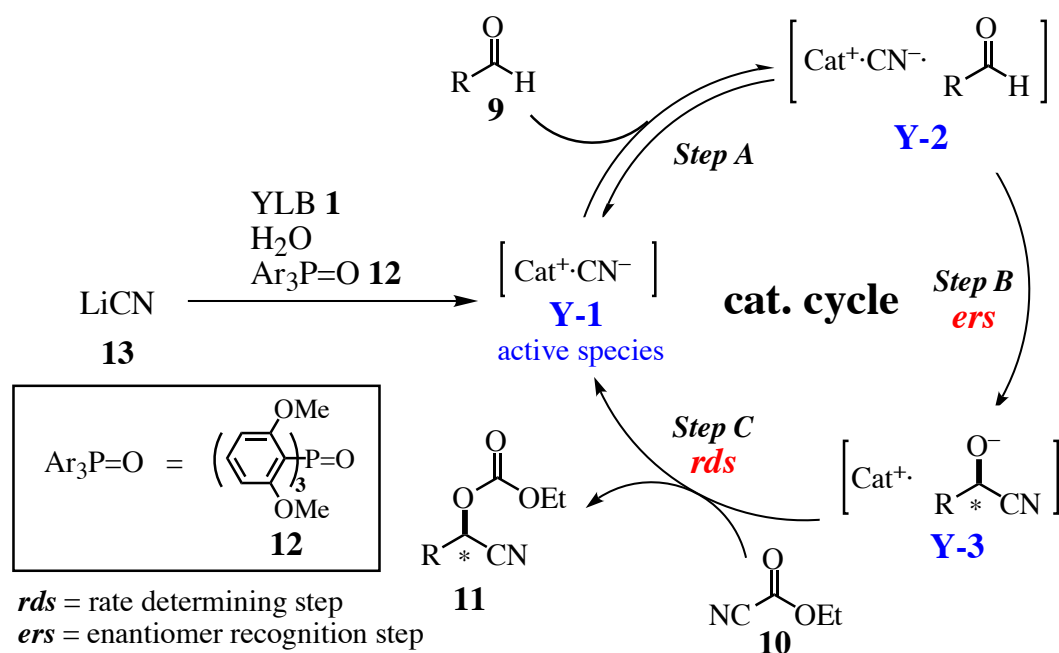
YLB錯体はシアノギ酸エチル(**10**)を用いた触媒的不斉シアノ化反応を高選択的に触媒することが見いだされている。この反応で高い触媒活性を獲得するために、触媒に対し3当量のH<sub>2</sub>O、1当量のホスフィンオキシド (**12**)、および1当量のブチルリチウムの添加が必要であるがその役割は不明であった。特に前述の不斉共役付加反応では水が触媒毒として作用したのに対し、シアノカルボニル化反応では水の積極的な添加が必要である点がミステリアスである。そこでこれらの謎を解明すべく研究に着手した。

(1) LiCNの生成：BuLiと水から生成したLiOHは**10**と反応してLiCNを与えることが分かった。また、LiCNの生成過程は比較的遅い反応であることが分かった。LiCNの前駆体であるアセトンシアノヒドリンを添加すると反応速度が劇的に向上した。

(2) ホスフィンオキシドの効果：ホスフィンオキシドの置換基の効果を検討した結果、ホスフィンオキシドの芳香環上のオルト位のメトキシ基が重要であることが分かった。メトキシ基の効果は、 $\pi$ -電子供与性および立体的要因に由来するものではなく、オルト位のメトキシ基とリン上の酸素が触媒系を構成する金属とキレートすることで効果を発現していると考えられた。**12**の添加により反応が加速されることが分かった。

(3) 触媒サイクル：反応速度解析の結果、**9**に0次、**10**に1次、触媒に1次の速度相関を得た。また**12**の非存在下では**9**に0次、**10**に0次、触媒に1次の速度相関を得たことから、**12**の添加により律速段階が移動することが分かった。則ち、**12**がシアニド種の求核性を高めることで反応を加速していると考えられる。またシアノヒドリン中間体を与えるステップBは不可逆的である結果が得られたことから、ステップBで不斉が誘導される機構が支持され、**Y-3**の立体選択的な炭酸エステル化に基づく動的速度論分割の可能性は否定された。また律速段階 (rds) はステップCであることが分かった。

(4) 水の効果：生成物の鏡像体過剰率における水の当量効果を調べたところ、触媒に対し3当量付近をピークとした山なりの曲線が得られた。NMR 実験により YLB と水の可逆的な相互作用が認められたことから、YLB と水から可逆的に生成した **Y-1** が高選択的な触媒活性種であると考えた。水の配位により YLB の不斉環境が大きく変化し、シアノカルボニル化反応に最適な不斉空間が再構築されていると考えられる。



**Figure 4:** Supposed Catalytic Cycle for Asymmetric Cyano-Carbonylation Reaction

- 1) Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16178.
- 2) Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4493.
- 3) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636.
- 4) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3021.
- 5) Abiko, Y.; Yamagiwa, N.; Sugita, M.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Synlett*, *in press*.