

## 審査の結果の要旨

氏名山際教之

### 1) YLB 錯体を用いたメトキシルアミンの触媒的不斉共役付加反応の開発

$M_3RE(\text{binaphthoxide})_3$  の一般式であらわされる 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。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。山際教之は REMB 錯体の希土類とアルカリ金属の両方のルイス酸性を利用して求電子剤の活性化と求核剤の両方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、検討を行った。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, Figure 1) がメトキシルアミン (3) の共役付加反応を高選択的に触媒することが分かった。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たと推定される。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、付加体を最高 98% 収率、96% ee で得た (Scheme 1)。共役付加体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と導いた。

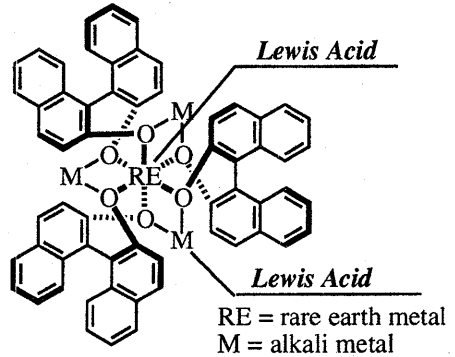
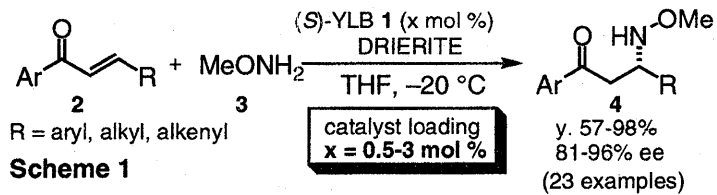
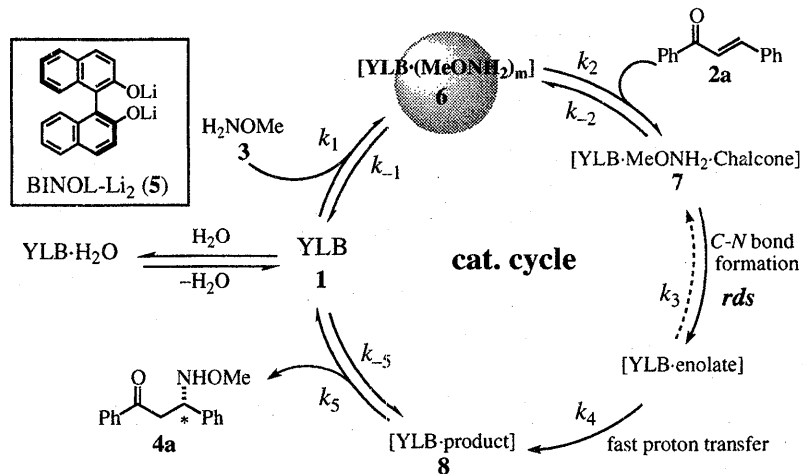


Figure 1:  $\text{REM}_3\text{tris}(\text{binaphthoxide})$  Complex



### 2) 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。YLB では三つの 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。ヘテロキラル会合体が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 (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。一連のメカニズム解析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) 生成物阻害は微弱、(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。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。以上の結果と定常状態近似を用いた式展開から、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を導いた (Figure 2)。

### 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も見いだされている。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は興味深い。山際教之はこの謎を解明すべく研究を行い下記の事実を明らかにした(Figure 3)。

(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。

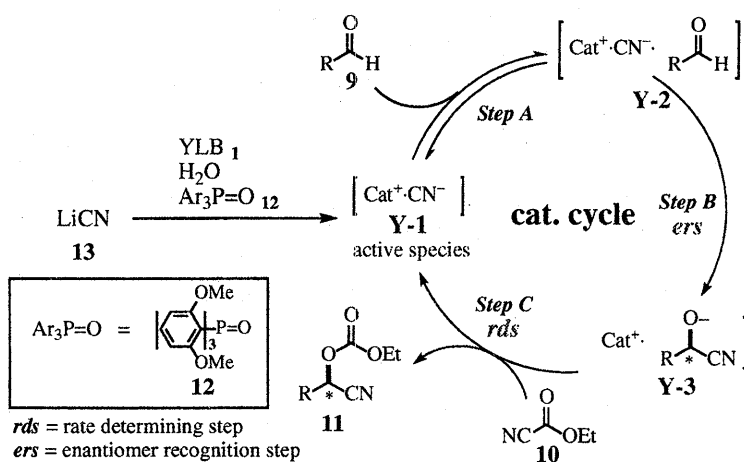


Figure 3: Supposed Catalytic Cycle for Asymmetric Cyano-Carbonylation Reaction

以上のように山際教之の研究成果は医薬品合成化学に対して重要な貢献をすると考え、博士(薬学)に十分相当すると判断した。