

論文の内容の要旨

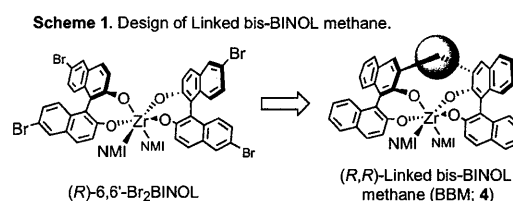
新規光学活性ビナフトール配位子を用いたキラル Lewis 酸触媒の開発

井堀 洋一

Mannich 反応は、 β -アミノエステルや β -アミノケトンなどを与える最も有用な炭素-炭素形成反応の一つである。これまでに $Zr(O^tBu)_4$ 、二分子の (*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL 及び *N*-メチルイミダゾール (NMI) から調製されるキラルジルコニウム触媒が、ケイ素エノラートを求核剤とする Mannich 型反応の有効な不斉触媒となることを見出されている。しかし、この反応では触媒に二座で配位するイミンが必須であり、イミンを活性化するためには触媒は安定な配座からイミンが配位できる配座に構造変換しなければならない。そこで、予め二分子の BINOL を固定化した配位子を用いることで、より効率的に効果的な不斉環境を構築することが出来るのではないかと考え、新規架橋型 BINOL 配位子及びこれを用いた高活性キラル Lewis 酸触媒の開発を目指し研究に着手した。

1) 新規キラルジルコニウム触媒を用いる Mannich 型反応の開発

二分子の (*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL から調製したキラルジルコニウム触媒の遷移状態モデルから、2つの BINOL それぞれの 3 位が近接していることが示唆された。そこで、二分子の (*R*)-BINOL のそれぞれの 3 位をメチレンで架橋した配位子 **BBM** (**4**) を合成し、これを用いたキラルジルコニウム触媒によるイミン **1** とケテンシリルアセタール **2** の Mannich 型反応を行った。その結果、収率 82%、94% ee という高いエナンチオ選択をもって *S* 体の Mannich 付加体が得られることが判った。しかし、二分子の (*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL を配位子としたキラルジルコニウム触媒による Mannich 型



反応における主生成物の立体化学は *R* であり、同じ *R* 体由来の BINOL を用いているのにも関わらず、架橋している配位子と架橋していない配位子とでは、生成物の絶対立体化学が逆転するという興味深い結果を見出した。次にこの現象を解明する目的で **4** の類縁体の合成を行い、これを用いたキラルジルコニウム触媒による Mannich 型反応を検討した。その結果、配位子 **4** の一つの BINOL を単純なフェノールに変換した三座 BINOL 誘導体が、選択性逆転の必要最小限の構造であることが判った。さらに、三座配位子の側鎖フェノールのベンゼン環上に種々置換基を導入したところ、水酸基のオルト位にイソプロピル基を有する配位子 **5** が、最も高いエナンチオ選択性 (収率 95%、94% ee) を与えることを見出した。

次に触媒構造の解明を目指し、三座配位子 **5** を用いてキラルジルコニウム錯体の NMR 実験を行った。その結果、主に三種の錯体 (**A**、**B**、**C**) が生成しており、これらの生成比は用いる **5** の当量に依存することも判った。さらに、錯体 **A** は

Zr:**5**:NMI=1:1:1、錯体 **B** は Zr:**5**=2:2、錯体 **C** は Zr:**5**=1:2 の組成を有していると考えることが出来た。また、本触媒反応系において、配位子もしくは触媒のエナンチオ過剰率と生成物エナンチオ過剰率に非線形現象が観測されないことから、活性種は Zr:配位子=1:1 の単量体である可能性が高いことが示唆された。

次に、活性種に関する情報を得る目的で、錯体 **A** (Zr:三座配位子:NMI:O^tBu=1:1:1:1 の六配位構造) について DFT 計算を検討した。分子力学計算により予め配座異性体を 7 種に絞り込み、これらについて DFT 計算を行い錯体 **A** の最安定構造 (**A-1**) を得ることが出来た。一方、キラルジルコニウム錯体では、NMI の付加・脱離平衡が存在し、熱力学的に安定な錯体が生成すると考えられている。そこで、錯体 **A** から NMI が脱離した四配位構造を DFT 計算により求めたところ、五配位の錯体 **A** と NMI が脱離した四配位錯体 **E** では、配位子の構造が類似していることが判明

Scheme 2. Mannich-type reaction using chiral Zr catalyst.

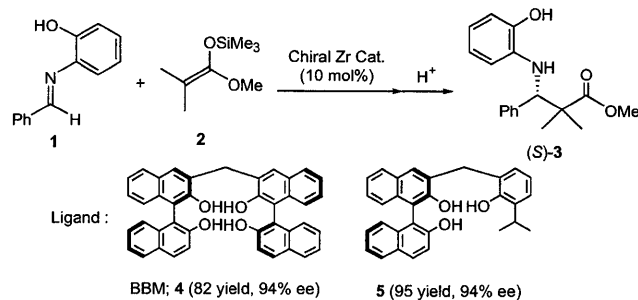
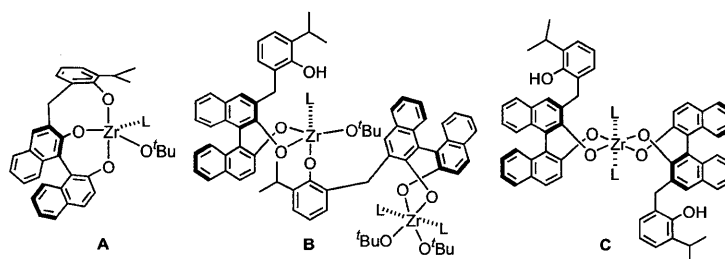
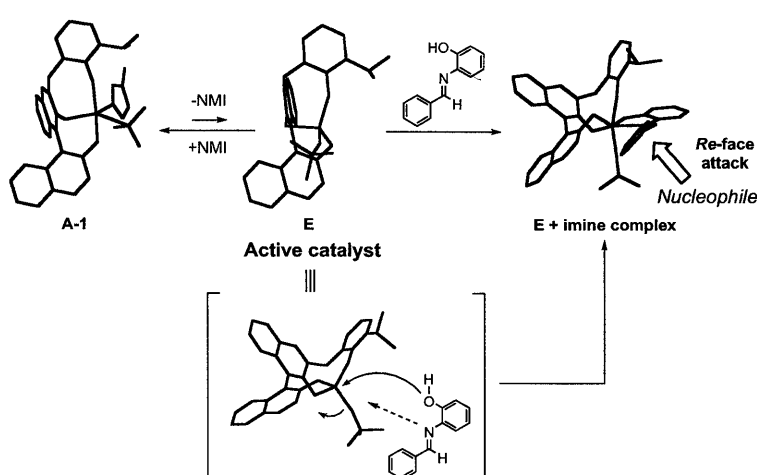


Figure 1. Assumed structures of chiral Zr complexes.

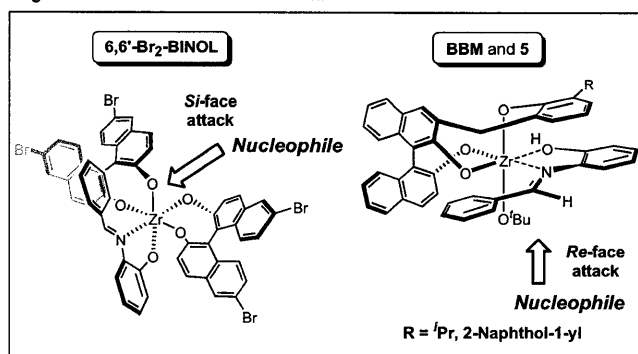


Scheme 3. Formation of the active catalyst.



した。従って、錯体 **A** と錯体 **E** 間での平衡も容易に進行すると予想された。さらに、NMI が脱離した四配位錯体 **E** は高い Lewis 酸性を有していると予想され、錯体 **E** が真の活性種である可能性が高いと推測された。これらの結果から、活性種に対して基質のイミンが二座で配位する際に、配位子との立体反発のため、配位方向と *Re* 面からの求核剤の攻撃方向が一義的に決定される遷移状態モデルを考察することが出来た。

Figure 2. Assumed stereoselection model.

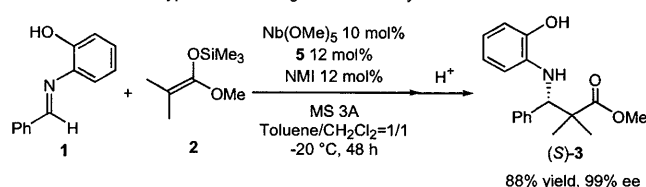


2) 新規キラルニオブ触媒を用いる不斉 Mannich 型反応の開発

5 価のニオブ化合物は高い Lewis 酸性を有しているが、これまで不斉反応に用いられた例はほとんどない。また、5 価のニオブ化合物は安定構造として二量体を取り易いことが知られている。そこで、先に見出した三座 BINOL 配位子が、キラルニオブ錯体において配座異性体の制御と高度な不斉空間の構築に効果的に機能するのではないかと考えた。この様な観点から、ニオブの特徴を活かした高機能不斉 Lewis 酸触媒の開発を目指し、研究を開始した。

まず、モデル反応として Mannich 型反応を採り上げ検討を行った。10 mol% の $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ 、15 mol% の三座 BINOL 配位子 **5** 及び 10 mol% の NMI から調製した触媒を用い、イミン **1** とケイ素エノラート **2** の Mannich 型反応を行ったところ、化学

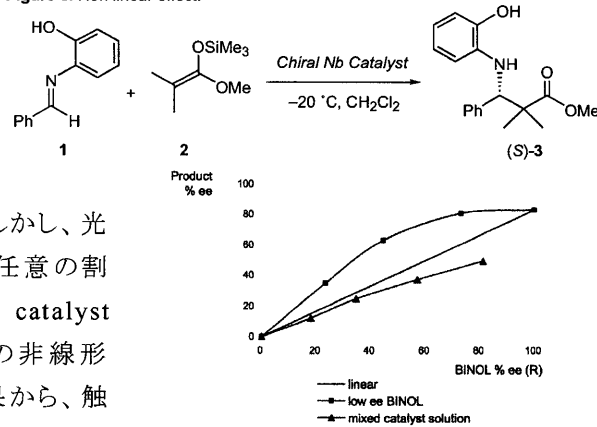
Scheme 4. Mannich-type reaction using chiral Nb catalyst.



収率 73%、不斉収率 69% (*S*) と、比較的高いエナンチオ選択性をもって反応が進行することが判った。そこで、反応条件を詳細に検討したところ、ニオブ源としては $\text{Nb}(\text{OMe})_5$ 、溶媒としてはトルエン-ジクロロメタンの混合溶媒が有効で、さらに MS 3A の添加が効果的であることを見出し、最高で 99% ee のエナンチオ選択性を達成することが出来た。そこで次に、触媒構造解明を目的に NMR 実験を検討した。重塩化メチレン中、錯体を調製し、室温で ^1H 及び ^{13}C NMR の測定を行った。その結果、溶液中では Nb:三座配位子 **5**:OEt:NMI=1:1:2:1 の組成を有する単一の錯体が生成していることが判った。

さらに本触媒系において、配位子のエナンチオ過剰率と生成物エナンチオ過剰率の関係を調べた。その結果、光学純度の低い配位子 **5** を用いて調製した触媒 (low ee BINOL) を用いて Mannich 型反応を行うと、正の非線形現象が観測された。しかし、光学的に純粋な配位子 **5** から調製した錯体を任意の割合で混合することで調製した触媒 (mixed catalyst solution) を用いた場合には、弱いながら負の非線形現象が観測されることが判った。これらの結果から、触

Figure 3. Non linear effect.



媒はニオブ二核錯体である可能性が高いことが強く示唆された。続いてキラルニオブ錯体の単結晶化について検討を行ったところ、 $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ 、三座配位子 **5** 及び NMI の 1:1.2:1.2 混合物をトルエン中 60°C で 3 時間反応させた後、室温に冷却し石油エーテルを加え、アルゴン雰囲気下室温にて静置することで錯体の単結晶化及び単結晶 X 線解析に成功した。その結果、この錯体は二つのニオブ原子が一つの酸素原子で架橋された μ -オキソ-ニオブ二核錯体であることが判った。また、配位子 **5** の側鎖フェノール水酸基は BINOL の水酸基とは異なるニオブ原子に結合しており、二つのニオブ原子は二つのエトキシ基と二分子の三座配位子により四重にロックされた剛直な構造を有していることも判った。しかし、この結晶を重塩化メチレンに溶解させ NMR をしたところ、重塩化メチレン中で調製した触媒とは異なる構造であることが明らかとなった。さらに、この錯体を用いて **1** と **2** の Mannich 型反応を行ったが、反応性、選択性いずれも低いものであったことから、活性種ではないことが確認された。従って、 μ -オキソ-ニオブ二核錯体の前駆体、すなわち溶液中でのキラルニオブ錯体は、二つのニオブ原子が二つのエトキシ基と二分子の不斉配位子 **5** で架橋されたニオブ二核錯体である可能性が高いものと推測された。さらに、真の活性種はこの錯体から NMI が脱離することで生成し、その錯体にイミンが配位する際に配位方向が一義的に規制されるため、*Re* 面からの求核攻撃が優先するものと説明することが出来た。

Figure 4. Single crystal X-ray structure of the chiral Nb complex.

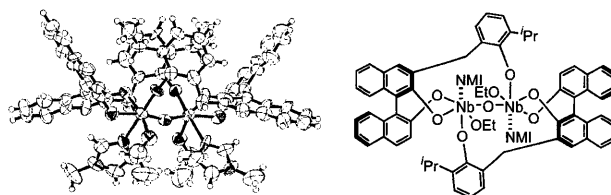


Figure 5. The most plausible catalyst structure.

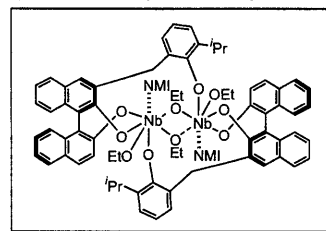
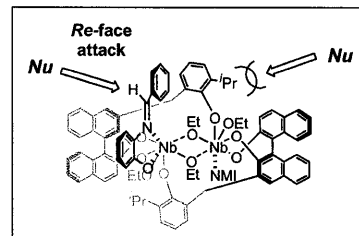


Figure 6. Proposed stereoselection model.



以上のように、筆者は、より効率的且つ効果的な新規触媒の開発を目指し、1) 二分子の (*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL からなるキラルジルコニウム触媒の遷移状態をモデルに、新たな三座 BINOL 配位子を開発することが出来た。さらに、この新規三座配位子を用いて NMR 実験、DFT 計算などを行い、触媒構造の推定を行った。その結果、最も安定な五配位の錯体構造と、そこから NMI が脱離した四配位の錯体が活性種であることを推測することができた。これらの結果から、6,6'- Br_2 -BINOL を用いた場合とは異なる機構で選択性が発現することを解明することが出来た。2) $\text{Nb}(\text{OMe})_5$ 、三座配位子 **5**、NMI 及び MS 3A から調製されるキラルニオブ触媒が、イミンとケテンシリルアセタールの Mannich 型反応において有効な不斉触媒となることを見出した。また、NMR 実験、非線形現象などから、触媒は $\text{Nb} : \text{OMe} : \text{三座配位子} : \text{NMI} = 2 : 4 : 2 : 2$ の組成を有していることを明らかとした。さらに、触媒からジエチルエーテルが脱離して生成したと考えられる μ -オキソ-ニオブ二核錯体の単結晶化及び単結晶 X 線構造解析に成功した。さらに、この X 線構造から溶液中での触媒構造及びエナンチオ選択性発現機構を考察することが出来た。これらの知見は高機能、かつ高活性なキラル Lewis 酸触媒の創製に貢献するものと考えている。