Pincer 型ビスオキサゾリニルフェニル (Phebox) を不斉配位子とする光学活性遷移金属ルイス酸錯体の合成と不斉反応への応用

本山 幸弘*
西山 久雄

Chiral Transition Metal Lewis Acids Bearing Bis(oxazolinyl)phenyl (Phebox) as a Pincer Ligand: Synthesis and Application for the Asymmetric Reactions
Yukihiro Motoyama* and Hisao Nishiyama

Optically active bis(oxazolinyl)phenyl (Phebox) was designed as an anionic N-C-N pincer ligand, and (Phebox)SnMe₃ was prepared as its stable precursor. The aqua complexes, (Phebox)Rh^{III}X₂(H₂O) [X=Cl, Br, F], [(Phebox)M^{II}(H₂O)](BF₄) [M=Pd, Pt] and [(Phebox)Pt^{IV}(H₂O)](BF₄), were synthesized by the oxidative addition or transmetallation of Rh^I, Pd^{II} and Pt^{II} precursors with (Phebox)SnMe₃ and subsequent ligand exchange reaction. X-ray structure studies revealed that the octahedral structure of Rh^{III} complex is isosteric with the Pt^{IV}, and the Pd^{II} and Pt^{II} complexes are almost the same configuration with a square-planar structure. These aqua complexes acted as efficient catalysts for enantioselective allylation of aldehydes with allyltin reagents, hetero Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with glyoxylates and the aldol-type condensation of tosylmethyl isocyanide with aldehydes. While (Phebox)Rh^{III}(SnMe₃)Cl complexes catalyzed the Michael addition of α -cyanopropionates to acrolein.

Key words: transition metal Lewis acid, bis(oxazolinyl)phenyl, Phebox, pincer ligand, allylation, hetero Diels-Alder reaction, alkylation, aldol reaction, Michael addition

はじめに

ルイス酸錯体は、炭素-炭素結合生成反応のみならずヘテロ原子を含む様々な求核剤による官能基化反応をも促進することから、有機合成反応の中核をなす触媒の1つに挙げられる。触媒の不斉合成反応への展開を見てみると、80年代後半から典型金属や前周期遷移金属といった、いわゆる「ルイス酸性」の高い中心金属を用いた不斉ルイス酸錯体が数多く報告されている¹⁾。その後、NMRやX線解析といった分析機器の発展とも相まって、錯体化学的検証も含めてより洗練された錯体触媒へと進歩を遂げてきた。さらに90年代後半になって、これまであまり用いられてこなかった後周期遷移金属を基盤としたカチオン性錯体が数多く報告されるようになった²⁾。後周期遷移金属錯体をルイス酸触媒として用いる利点としては、典型金属や前周期遷移金属錯体よりも空气中で安定に取り扱うことができ、しかも配位環境を調整することで、容易に単一錯体種を創製することが可能となる点であろう。

本論文では、後周期遷移金属の新しい光学活性配位子

として考案した pincer 型ビス(オキサゾリニル)フェニル(Phebox と略す)とそのルイス酸錯体触媒としての応用について、我々の研究をまとめてみた。なお、本稿の一部については、すでに報告している³⁾。

1. 光学活性 pincer 型ビス(オキサゾリニル)フェニル(Phebox)配位子の設計とスズ前駆体の合成^{4,5)}

筆者らは、すでに N-N-N 型光学活性三座配位子ビス(オキサゾリニル)ピリジン(Pybox)を設計し、ロジウム錯体によるケトンのヒドロシリル化、ルテニウム錯体によるオレフィンのシクロプロパン化やエポキシ化などの不斉反応へと展開してきた⁶⁾。その後、Pyboxを有する光学活性錯体触媒が数多く報告され^{6b)}、Pybox-金属錯体が形成する不斉空間が様々な反応において有効であることが示されている。Pybox 配位子は、その不斉空間をアミノ酸由来のオキサゾリン環で容易に調製することができる。さらにトランスキレート型であるために錯体間の会合を防ぎ、単一錯体種の創製が可能となる。しかしながら、ホスフィン系配位子やサレン型配位子のように必ずしも安定な錯体を形成するとはいえない。例えば、ロジウムやパラジウムを中心金属とする Pybox 錯体は、反応系中で金属から Pybox 配位子が容易に解離してくる⁷⁾。そこで、この Pybox が有する高い不斉認識能を保持しつつ、金属からの解離を防ぐ手段として、ピリジン

* 豊橋技術科学大学物質工学系

* School of Materials Science, Toyohashi University of Technology

環をベンゼン環に置き換えた N-C-N 型一価のアニオン性 pincer 配位子, ビス(オキサゾリニル)フェニル, Phebox を創案した(図 1)。

Fig. 1

Pincer 配位子とは, E-C-E (E は電子供与性ヘテロ官能基) で表わされる「一価のアニオン性三座配位子」の総称である。特に, 図 2 に示すような 2,6-二置換ベンゼン誘導体(A)は, 金属-炭素結合を含む安定なメタラサイクル(B)を形成することから, 1976 年に Moulton, Shaw⁸⁾が最初に報告して以来, これまでに van Koten や Milstein らを中心にアキラルな錯体種が数多く合成され, 様々な反応に用いられている⁹⁾。ところが光学活性な錯体へと展開した例は少なく, そのほとんどは 10 属の遷移金属とホスフィン系配位子の組み合わせである。さらに最も重要な「反応における不斉誘起能」はそれほど高くはない¹⁰⁾。

Fig. 2

光学活性 pincer 型配位子の応用例が少ない理由の 1 つとして, 不安定なカルバニオン種である pincer 配位子から, いかに金属-炭素σ結合を形成させるか, という点が挙げられる。そこで我々は, 様々な金属と容易に酸化的付加やトランスメタリゼーション反応を起こすことができるアリールスズ化合物を「安定なカルバニオン前駆体」として用いることにした。

(S, S)-(i-Pr-Phebox)SnMe₃ (i-Pr-1) は, 市販の 2-ブromo-m-キシレンと (S)-バリノールを原料にして 6 段階で容易に合成できる (全収率約 46%)。このスズ化合物は, クロマト精製により安定な白色固体として高純

度で得ることができる(式 1)。その他の置換基を有する Phebox スズ化合物も, それぞれ対応する光学活性アミノアルコールから同様に合成できる(図 3)。アキラルなジメチル体(dMe-1)の X 線結晶解析³⁾から, スズはテトラヘドラル構造であり, オキサゾリン環上の窒素や酸素原子の配位は観測されない。

Scheme 1

Fig. 3

2. Phebox 遷移金属錯体の合成と構造解析

2.1 ロジウム(III)錯体⁵⁾

スズ化合物 i-Pr-1 は, 塩化メチレン溶液中, 室温ですみやかに三塩化ロジウムと反応し, アクア錯体 i-Pr-2 を 45% の収率で与えた。しかし, このトランスメタリゼーション反応は Phebox 配位子の置換基の影響が大きく, 他のスズ化合物ではほとんど錯体が得られなかった。最終的には四塩化炭素存在下, 一価の [RhCl(c-octene)₂]₂ 錯体を作用させることで, いずれの置換基を有する錯体も 45–70% の収率で合成できた。X 線結晶解析から, その配位構造は Pybox-Rh 錯体¹¹⁾とほとんど変わらず, Rh-C 結合は 1.921 Å, N-Rh-N 角は 158.7 度であった(式 2)。さらに反応系を NMR で詳細に検討した結果, 一価のロジウム錯体がスズ化合物 1 に酸化的付加した (Phebox)Rh(SnMe₃)Cl 錯体 3 を経由していることがわかった¹²⁾。なお, このアクア錯体は極めて安定であり, 有機化合物と同様にシリカゲルカラムで精製でき, しかも室温で長期間保存が可能である。

さらにアピカル位のハロゲン原子を臭素ならびにフッ素に変換することにも成功した(式 3)¹³⁾。すなわち, クロロ錯体 2 にメタノール中, 四臭化炭素を作用させると臭素錯体 4 が高収率で得られた。一方, 酢酸銀を用いて 2 をアセテート体へ変換後, 強酸存在下でテトラブチル

Scheme 2

アンモニウムフロリド(TBAF)を作用させると、70%程度の収率でフッ素錯体5が得られた。残念ながらフッ素錯体の結晶は得られなかったものの、臭素体にはジメチルアミノピリジン(DMAP)が配位した錯体のX線構造解析に成功した¹⁴⁾。塩素錯体^{5b)}とその構造を比較すると、金属-ハロゲン間距離はそれぞれ2.334–2.340 Å(Cl)と2.463–2.476 Å(Br)であり、それ以外には両者に大きな違いは見られない。

Scheme 3

2.2 パラジウム(II)および白金(II), (IV)錯体^{4,15)}

二価のパラジウムおよび白金クロリド錯体(6, 7)は、それぞれPdCl₂(PhCN)₂ならびにZeise塩からスズ化合物とのトランス金属化反応で容易に合成できた。一方、白金(IV)錯体8は、van Kotenらの方法¹⁶⁾に従い、白金(II)クロリド錯体7に塩化銅(II)を作用させることで、定量的に得られた(式4)。また、いずれのクロリド錯体も銀塩を用いて容易にカチオン性アクア錯体(9–11)へと変換できる。X線結晶解析から、白金(IV)錯体とロジウム(III)錯体はほぼ同一のオクタヘドラル構造であり、さらに二価のパラジウムおよび白金錯体も、平面四配位型の(つまりアピカル位の塩素原子がない)類似構造であることがわかる。なお、このアクア錯体は極めて安定であり、ロジウム錯体と同様に室温で長期間保存することが可能である。

3. Phebox 錯体を用いる不斉反応への応用

類似構造を有する一連のPhebox錯体群は、その配位

Scheme 4

構造や中心金属によって様々な基質に対し、選択的配位・活性化できることがNMR実験でわかった。すなわち、ロジウムアクア錯体2はカルボニル、イソニトリル基に対し高い配位力を示し、安定な錯体種としてスペクトルが観測される^{5a,b)}ものの、ニトリル基に対しては平衡が解離側に傾き、さらにイミンには全く配位しない^{15a)}。一方、カチオン性パラジウムおよび白金(II)錯体(9, 10)は、カルボニル基には全く配位しないが、イミンやイソニトリル基には高い配位力を示し、完全に水分子との配位子交換反応が進行していることがNMR測定で明らかとなった¹⁵⁾。このように基質の官能基選択的配位・活性化が可能となったことから、中心金属や配位環境に応じた不斉反応への展開を試みた。

3.1 アルデヒドの活性化

ルイス酸を用いた反応において、最も中心的な反応基質はアルデヒド類であろう。ロジウム錯体2はアルデヒド類と錯形成するものの、中性の後周期遷移金属であるために、触媒活性はそれほど高くない。そこで、反応性の高いアリルスズやDanishefskyジエンを用いてPhebox錯体の不斉誘起能について検討した。

3.1.1 アリルスズ化合物を用いるアルデヒドのアリル化反応^{5,17)}

まず最初に、ベンズアルデヒドとアリルスズ12aを基質として、反応条件を検討した。その結果、塩化メチレン中、室温ですみやかに反応が進行し、対応するアリル化体が収率よく得られることがわかった。代表的なアルデヒド類を用いた結果を表1に示す。この触媒系の特長として、1)反応系中にモレキュラーシーブスを加えると、不斉収率に変化はないものの反応が加速されること、2)いずれの溶媒を用いても、得られるアリル化体の不斉収率は変わらないが、反応時間は塩化メチレンを用

いた時が最も短いこと、3)反応終了後にアクア錯体が定量的に回収でき、しかも再利用可能であること、4)アリルスズでは Bn-2 錯体、メタリルスズでは *i*-Pr-2 錯体で最も高い不斉誘起能を示すこと、5) (*S,S*)-2 錯体を用いると、アルデヒドの *si*-面から選択的に反応が進行すること、などが挙げられる。

Table 1

$$\text{R-CHO} + \text{CH}_2=\text{CH-R}^1 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{2 (5 mol\%)}, \text{MS 4A}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-CH(R}^1\text{)=CH}_2$$
 12a: R¹ = H
 b: R¹ = Me

R	12a / Bn-2 % ee (% yield)	12b / <i>i</i> -Pr-2 % ee (% yield)
4-Cl-C ₆ H ₄	50 (91)	90 (82)
Ph	61 (88)	93 (95)
4-MeO-C ₆ H ₄	80 (99)	94 (97)
2-Furyl	58 (94)	92 (95)
PhCH ₂ CH ₂	63 (84)	91 (92)
(<i>E</i>)-PhCH=CH	77 (96)	99 (90)

さらに、このロジウム錯体はアミノアルデヒド類のアリル化反応にも適用できる。この際、最適の錯体(オキサゾリン環上の置換基とアピカル位のハロゲン原子)は基質によって様々である(図4)。カルボニルの面選択性については、通常のアルデヒドと同様に(*S,S*)-錯体では *si*-面選択的に反応が進行していた。このエナンチオ面選択性については、アセトン錯体の X 線結晶解析から説明できる(図5)。すなわち、ロジウムに配位したカルボニル平面は Phebox 平面から約 45 度傾いており、*re*-面側をオキサゾリン環上の置換基がブロックしている。そのため *si*-面からアリルスズが選択的に反応したものと考えられる(C)。なお、ピリジン-3-アルデヒドの場合には、ピリジン錯体が生成してしまい、反応は進行しなかった。しかしながら、配位性窒素官能基を有する種々のアミノアルデヒド類に対して触媒的不斉アリル化反応が実現できたのは特筆できる¹⁸⁾。

Fig. 4

3.1.2 Danishefsky ジエンとグリオキシラートのヘテロ Diels-Alder 反応¹³⁾

先のアリル化反応で、このロジウム錯体の触媒活性は高くなく、マイルドなルイス酸として機能することがわ

Fig. 5

かってきた。そこで、酸に不安定な Danishefsky ジエンを用いたヘテロ Diels-Alder 反応について検討した。

まず TMS 基を有するジエンを用いて反応を行ってみたが、生成物はほとんど得られず、ジエンの分解物が定量的に回収された。しかし TBS で保護したジエン 13 を用いると、トルエン中、-78 °C ですみやかに反応が進行し、酸処理後に目的とするジヒドロピラン 15 が収率よく得られることがわかった(表2)。この触媒系の特長として、1)反応溶媒としてトルエンを用いた時、さらにはグリオキシラート 14 のエステル部が、かさ高いほど、生成物の不斉収率が飛躍的に向上すること、2)Bn 錯体、特にフッ素錯体 Bn-5 で最も高い不斉誘起能を示すこと、3) (*S,S*)-錯体を用いると、アリル化反応とは逆のグリオキシラート 14 の *re*-面から選択的に反応が進行すること、などが挙げられる。

Table 2

cat	glyoxylate	product	% ee (% yield)
Bn-2 (X = Cl)	14a (R = Me)	15a (R = Me)	68 (90)
Bn-2 (X = Cl)	14b (R = <i>n</i> -Bu)	15b (R = <i>n</i> -Bu)	80 (90)
Bn-2 (X = Cl)	14c (R = <i>i</i> -Pr)	15c (R = <i>i</i> -Pr)	82 (76)
Bn-4 (X = Br)	14b (R = <i>n</i> -Bu)	15b (R = <i>n</i> -Bu)	82 (99)
Bn-5 (X = F)	14b (R = <i>n</i> -Bu)	15b (R = <i>n</i> -Bu)	84 (90)

Danishefsky ジエンを用いた反応では、Diels-Alder 型 [4+2] 環化付加反応と、向山アルドール反応を経由する 2 種類の反応機構が考えられる¹⁹⁾。そこで本触媒系における反応中間体を NMR で確認した。その結果、向山アルドール生成物(図6:17)は全く観測されず、Diels-Alder 型環化物 16 のみが生成していることがわかった。さらに 16 を単離・構造解析した結果、シス体が主生成物として得られていた(>9:1)。これらの結果から、このロジウム触媒系は Diels-Alder 型で *endo* 遷移状態を経て反応が進行していることが明らかとなった。

カルボニルのエナンチオ面選択性が、アリル化反応とは逆の *re*-面選択的であったことについては、グリオキシラート 14 のコンホメーションで説明できる。もし 2

Fig. 6

つのカルボニル基が平面(二面角: O-C-C-O=180度)であったとすると, アリル化と同様に *si*-面から反応が進行する。そこでプロトンが付加させたグリオキシラートについて, PM⁵⁽²⁰⁾を用いて最安定構造を求めた。その結果, 得られた構造は, カルボニル間の二面角が約 116 度とかなり傾いていた(図 7: D)。このように傾いたコンホメーションでロジウム錯体に配位した構造を考えてみると, グリオキシラートのエステル部と Phebox 配位子との立体反発が生じる(E)。この反発を避けるように Rh-O 間で回転すると, 今度はカルボニルの *re*-面がオープンスペースとなることわかる(E')。この配位構造は, エステル部がかさ高いほど選択性が向上した結果も説明できる。また, E' ではホルミル水素とアピカル位のハロゲン原子間の距離が短くなるが, フッ素原子との間に水素結合が形成されたと考えると²¹⁾, フッ素錯体(Bn-5)での選択性の向上についても説明できる。

Fig. 7

3.2 イミンの活性化^{15a)}

リチウム試薬を用いるイミンの不斉アルキル化反応は, 光学活性配位子を添加してキラルリチウム試薬を調製する方法が大半である²²⁾。そうした中で, 1 例だけ光学活性金属錯体にイミンを配位させた後, リチウム試薬を作用させる「ルイス酸型レセプター」による手法が Gladysz らにより報告されている(式 5)²³⁾。しかしこの反応系では, 金属に配位したイミンの *E/Z* 異性化が併発し, その不斉収率は最高 46% ee である。

オクタヘドラル構造であるロジウム錯体や四価の白金錯体はイミン類に全く配位しなかったが, 平面構造である二価のカチオン性パラジウムおよび白金錯体はイミンと安定な錯体を形成する。そこで, リチウム試薬を用い

Scheme 5

るアルキル化反応を行うことで, 平面構造を有する Phebox 錯体の不斉誘起能について検討した。

THF 中でイミン錯体(18, 19)を調製後, -78 °C でリチウム試薬を加えて反応を行った。その結果, 溶媒に塩化メチレンを用いた方が, 得られるアルキル化体 20 の不斉収率が高いことがわかった。なお, パラジウム, 白金いずれの場合も, (*S,S*)-錯体から (*S*)-20 が主生成物として得られる(表 3)。

Table 3

$\begin{array}{c} [M]^{\oplus} \\ \\ \text{Ph}-\text{N}=\text{C}(\text{Ph})-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} \xrightarrow[-78^{\circ}\text{C}]{\text{R-Li}} \begin{array}{c} \text{Ph}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{Ph})-\text{R} \\ \\ \text{H} \end{array}$			
<i>i</i> -Pr-18: M = Pd		20a: R = Me	
<i>i</i> -Pr-19: M = Pt		b: R = <i>n</i> -Bu	
complex	solvent	R	% ee (% yield)
<i>i</i> -Pr-18	THF	Me	56 (72)
<i>i</i> -Pr-18	CH ₂ Cl ₂	Me	71 (80)
<i>i</i> -Pr-19	THF	Me	71 (58)
<i>i</i> -Pr-19	CH ₂ Cl ₂	Me	78 (71)
<i>i</i> -Pr-18	CH ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Bu	78 (98)
<i>i</i> -Pr-19	CH ₂ Cl ₂	<i>n</i> -Bu	81 (88)

反応の *si*-面選択性から, イミン錯体は図 8: F のような構造であると推測される。イミン平面が Phebox 平面に平行に配位した場合(G), イミン上の 2 つの Ph 基と配位子の置換基との間に立体反発が生じる。しかもこの時, *re*-面側がオープンスペースとなっている。それゆえ, イミンは Phebox 平面に対し垂直に配位しており, *si*-面から優先的にリチウム試薬が反応したものと考えられる。

Fig. 8

3.3 イソニトリル化合物の活性化

α -位に電子求引基を有するイソニトリル化合物は, 塩基を作用させることで容易に α -イソシアノカルバニオン種(式 6: H)を生成する。このアニオン種にカルボ

ニル化合物を反応させると、アルドール型反応が進行し、引き続き環化反応を経て2-オキサゾリン誘導体を与える²⁴⁾。ロジウム錯体2やカチオン性パラジウムおよび白金錯体(9-11)はイソニトリル類と安定な錯体を形成することから、このアルドール型反応における Phe-box 錯体の触媒活性ならびに不斉誘起能について検討した。

Scheme 6

3.3.1 ロジウム錯体を用いるアルドール型反応：

Fischer カルベン錯体の生成²⁵⁾

まず最初に、アルデヒド存在下でイソニトリルがロジウム錯体2と錯形成するかどうかを調べた。その結果、イソニトリル化合物が優先的に配位し、安定な錯体として単離できた。そのX線結晶解析から、反応点である α -炭素-Rh間の距離は約4.7Åと遠く離れていることがわかる(式7)。次に実際のアルドール型反応について、まずエステル由来の錯体21とジバルアルデヒドを用いて行ってみた。しかしながら、通常用いられる三級アミン等では α -水素を引き抜くことができず、最終的にはTHF中、*t*-BuOKを用いての当量反応となった(式8)。ところが粗生成物のNMRから、目的とする2-オキサゾリンの生成は確認されず、2種類のRhとのカップリング(~ 32 Hz)を有するFischerカルベン特有のシグナル($\delta \sim 228$ ppm)が¹³C NMRで観測された。構造確認を行うために再結晶を行ったところ、幸運にも*i*-Pr-21からのminor生成物(*i*-Pr-23)とBn-21由来の主生成物(Bn-23)の結晶が得られた。X線構造解析から、予想通りFischerカルベン錯体が生成しており、両者ともトランス構造で主生成物の絶対配置は(4*R*, 5*S*)-体であることがわかった。なお、反応のジアステレオ面選択性は、Bn-錯体で82% deであった。

Scheme 7

Scheme 8

一方、スルホン基を有する錯体22の反応では、エステル錯体21と同様にトランス体のカルベン錯体24のみしか生成しなかったが、そのジアステレオマー比は*i*-Pr-錯体で1:1であり、さらにBn-錯体では逆の立体が主生成物であった(36% de)。また、生成したカルベン錯体24は不安定であり、次第にスルホン基の脱離を起こし(25)、さらに転位反応の後、最終的にはオキサゾール錯体26へと変化することがわかった(式9)。

Scheme 9

このように、ロジウム錯体ではルイス酸性が低く、 α -水素を引き抜くのに強塩基が必要であった。しかも、予想しなかったカルベン錯体が生成し、触媒反応への展開ができなかった。しかし、生成したカルベン錯体24に銀塩を作用させ、カチオン性錯体へと導くことで、目的とする2-オキサゾリン27が得られることを見出した(式10)。これらの結果を考えると、カチオン性錯体を用いれば、その高いルイス酸性から α -水素の活性化も十分に行うことができ、触媒反応へと展開できるのでは

ないか、とパラジウムおよび白金錯体に期待が膨らんだ。

Scheme 10

3.3.2 パラジウムおよび白金錯体を用いる触媒的アルドール型反応^{15b)}

まず最初に、ベンズアルデヒドを用いて Pd^{II}, Pt^{II} および Pt^{IV} 錯体の触媒活性ならびに不斉誘起能について検討した。その結果、いずれの場合も触媒的に反応が進行し、目的の2-オキサゾリン 29 を与えた。また、Pd^{II} 錯体は活性が低く、Pt^{IV} 錯体は不斉誘起能が低かった。そこで Pt^{II} 錯体を用いて反応条件を詳細に検討したところ、THF 中、*i*-Pr-10 錯体とジイソプロピルエチルアミンの組み合わせが最も良い結果を与えた。種々のアルデヒドを用いて反応を行ったところ、いずれの場合も完全なトランス選択的で、しかも (4*S*, 5*S*)-体が主生成物として得られ、その不斉収率は 70% ee 前後であった(表 4)。現在のところ、1 のような遷移状態を考えている。

Table 4

cat.	R	% ee (% yield)
<i>i</i> -Pr-9	Ph	57 (58)
<i>i</i> -Pr-10	Ph	68 (99)
<i>i</i> -Pr-11	Ph	25 (99)
<i>i</i> -Pr-10	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	70 (99)
<i>i</i> -Pr-10	2,4,6-Me ₃ -C ₆ H ₂	71 (91)
<i>i</i> -Pr-10	1-Naphthyl	53 (99)
<i>i</i> -Pr-10	<i>t</i> -Bu	75 (60)

3.14 ニトリル化合物の活性化¹²⁾

Phebox 錯体は、イソニトリル化合物のように反応点が金属から遠く離れた基質でも比較的高い不斉誘起能を示したことから、同様に遠隔位で反応が進行する α -シアノカルボン酸エステルを用いたマイケル付加反応について検討した。しかし、これまでのアクア型錯体ではアミンを添加しないと反応が進行せず、しかも得られたマイケル付加体の不斉収率も 30% ee 程度であった。ところがロジウム錯体 2 の前駆体である酸化的付加物 3 が非常に高活性かつ高い不斉誘起能を示すことがわかった。ただし、錯体 3 は単離・精製できなかったため、スズ化合物 1 と Rh^I 錯体から *in situ* で調製した。アクロレインを基質に用いて反応条件を詳細に検討した結果、トル

エン中、25 °C で *t*-Bu-1 を用いた時が最も良い結果を与えた。この際、基質を加える順番(アクロレインを加えた後、シアノエステルを添加)が触媒活性や生成物 30 の不斉収率に大きく影響する。この触媒系の特長として、① 25 °C 以下では錯体 3 が生成しないため、反応が進行しないこと、② エステル部がかさ高いほど、マイケル付加体の不斉収率が高いこと、③ 脂肪族エステルではかさ高くなるほど反応性が低下すること、④ 脂肪族より芳香族エステルの方が反応性が高いこと、⑤ (*S*, *S*)-錯体から (*R*)-付加体 30 が生成すること、などが挙げられる(表 5)。なお、この錯体は非常に高活性であり、TON が 10,000 を超えても生成物の光学純度が低下しないことはルイス酸触媒の中でも特筆できる²⁶⁾。

Table 5

R	time	% ee (% yield)
Et	1 h	69 (96)
<i>i</i> -Pr	1 h	73 (97)
CH(<i>i</i> -Pr) ₂	2 h	80 (82)
CH(<i>t</i> -Bu) ₂	2 h	86 (82)
2,6-(<i>i</i> -Pr) ₂ -C ₆ H ₃	0.5 h	85 (95)

おわりに

Phebox の研究を始めたのが 1996 年で、翌 97 年に速報を発表したが、同年、Denmark^{27a)}, Richards ら^{27b,c)} もそれぞれ独立に Phebox-Pd^{II} 錯体(31, 32)を報告した。彼らはシクロプロパン化やマイケル付加反応などを行っていたが、結果はそれほど芳しくなく、その間に色々な反応について試すことができた。その後、2001 年に Bergman, Tilley らが類似のロジウム錯体(33)を発表^{27d)}していることから、今後も pincer 配位子を有する様々な金属錯体の不斉触媒としての展開が期待できるのではないだろうか。

Scheme 11

謝 辞 本稿に示した研究を遂行する上で協力していただいた学生諸君に感謝するとともに、X線結晶解析を行っていただいた青木克之教授(豊橋技科大)、ならびに実験上のご助言をいただきました永島英夫教授(九州大)、柳澤章教授(千葉大)、岩佐精二助教授(豊橋技科大)に感謝いたします。

また、本研究の一部は若手教官プロジェクト研究経費(豊橋技科大・未来技術流動センター)、文部科学省科学研究費および立松財団の援助を受けたものであり、ここに感謝の意を表します。

(2002年12月26日受理)

文 献

- (a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.*, **92**, 1007 (1992); (b) 三上幸一, 中井武, 化学増刊 124「均一系触媒反応設計のための戦略」村橋俊一, 山本明夫, 野依良治編, 化学同人 (1995), p 177
- (a) B. Bosnich, *Aldrichimica Acta*, **31**, 76 (1998); (b) Ed., H. Yamamoto, "Lewis Acid Reagents: A Practical Approach", Oxford U. P., UK (1999); (c) Ed., H. Yamamoto, "Lewis Acids in Organic Synthesis", Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)
- Y. Motoyama, H. Nishiyama, "Latest Frontiers of Organic Synthesis": Ed., Y. Kobayashi, Research Signpost, India (2002), p 1
- Y. Motoyama, N. Makihara, Y. Mikami, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Lett.*, 1997, 951
- (a) Y. Motoyama, H. Narusawa, H. Nishiyama, *Chem. Commun.*, **1999**, 131; (b) Y. Motoyama, M. Okano, H. Narusawa, N. Makihara, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics*, **20**, 1580 (2001)
- (a) 西山久雄, 伊藤健児, 有合化, **53**, 500 (1995); (b) H. Nishiyama, "Advances in Catalytic Processes": Ed., M. P. Doyle, JAI Press Inc., New York (1997), vol. 2, p 153; (c) H. Nishiyama, *Enantiomer*, **4**, 569 (1999)
- (a) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, **10**, 500 (1991); (b) R. Nesper, P. Pregosin, K. Puntener, M. Worle, A. Albinati, *J. Organomet. Chem.*, **507**, 85 (1996)
- C. L. Moulton, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1976**, 1020
- (a) M. H. P. Rietveld, D. M. Grove, G. van Koten, *New J. Chem.*, **21**, 751 (1997); (b) R. A. Gossage, L. A. van de Kuil, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 423 (1998); (c) B. Rybtchinski, D. Milstein, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 870 (1999); (d) C. M. Jensen, *Chem. Commun.*, **1999**, 2443; (e) A. Vigalok, D. Milstein, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 798 (2001); (f) M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 3751 (2001); (g) B. S. Williams, P. Dani, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *Helv. Chim. Acta*, **84**, 3519 (2001)
- (a) L. A. van de Kuil, Y. S. J. Veldhuizen, D. M. Grove, J. W. Zwikker, L. W. Jenneskens, W. Drenth, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **113**, 267 (1994); (b) F. Gorla, A. Togni, L. M. Venanzi, A. Albinati, F. Lianza, *Organometallics*, **13**, 1607 (1994); (c) J. M. Longmire, X. Zhang, M. Shang, *ibid.*, **17**, 4374 (1998); (d) M. Albrecht, B. M. Kocks, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.*, **624**, 271 (2001)
- H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics*, **10**, 500 (1991)
- Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.*, **8**, 2968 (2002)
- Y. Motoyama, Y. Koga, H. Nishiyama, *Tetrahedron*, **57**, 853 (2001)
- Y. Motoyama, K. Shimozono, K. Aoki, H. Nishiyama, (未発表)
- (a) Y. Motoyama, Y. Mikami, H. Kawakami, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics*, **18**, 3584 (1999); (b) Y. Motoyama, H. Kawakami, K. Shimozono, K. Aoki, H. Nishiyama, *ibid.*, **21**, 3408 (2002)
- J. Terheijden, G. van Koten, J. L. de Booy, H. J. C. Ubbels, C. H. Stam, *Organometallics*, **2**, 1882 (1983)
- (a) Y. Motoyama, H. Nishiyama, (未発表); (b) 竹本年秀, 本山幸弘, 西山久雄, 日本化学会第81春季年会, 1 G 4-43 (2002)
- 等量反応: (a) U. S. Racherla, Y. Liao, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **57**, 6614 (1992); (b) S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.*, **59**, 6161 (1994); 触媒反応: (c) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umami-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7001 (1993)
- (a) S. J. Danishefsky, E. Larson, D. Askin, N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1246 (1985); (b) S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, R. E. Zelle, M. P. Deninno, *ibid.*, **110**, 4368 (1988); (c) M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **58**, 3330 (1993)
- J. J. P. Stewart, MOPAC 2002 Version 1.00, Fujitsu Limited, Tokyo Japan, 2002
- X線解析: (a) M. T. Reetz, M. Hullmann, W. Massa, S. Berger, P. Rademacher, P. Heymanns, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2405 (1986); (b) E. J. Corey, T.-P. Loh, S. Sarsher, M. D. Azimioara, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6945 (1992); (c) E. J. Corey, J. J. Rohde, A. Fischer, M. D. Azimioara, *ibid.*, **38**, 33 (1997); (d) E. J. Corey, T. W. Lee, *Chem. Commun.*, **2001** 1321
- K. Soai, T. Shibata, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Phaltz, H. Yamamoto, Eds., Springer-Verlag, Berlin (1999), Chapter 26.1, p 911
- G. A. Stark, J. A. Gladysz, *Inorg. Chim. Acta*, **269**, 167 (1998)
- (a) I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York (1971); (b) D. Hoppe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 789 (1974); (c) U. Schöllkopf, F. Gerhart, *ibid.*, **16**, 339 (1977)
- Y. Motoyama, K. Shimozono, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics*, **21**, 1684 (2002)
- TONが10,000を超える他の例: J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10 (2002)
- (a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, A.-M. Faucher, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.*, **62**, 3375 (1997); (b) M. A. Stark, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5881 (1997); (c) M. A. Stark, G. Jones, C. J. Richards, *Organometallics*, **19**, 1282 (2000); (d) M. Gerisch, J. R. Krumper, R. G. Bergman, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5818 (2001)

PROFILE

本山 幸弘 豊橋技術科学大学工学部・助手
博士 (工学)

〔経歴〕1991年東京工業大学工学部化学工学科卒業、1996年同大学院理工学研究科博士後期課程修了、1996年より現職。〔専門〕有機合成化学、有機金属化学。〔連絡先〕Tel. [redacted], Fax. [redacted], e-mail: [redacted]

西山 久雄 名古屋大学大学院工学研究科・教授
理学博士

〔経歴〕1973年名古屋大学工学部合成化学科卒業、1975年同大学院工学研究科修士課程修了、1975-80年東レ(株)、1980年豊橋技術科学大学工学部助手、1995年教授、2002年9月より現職。1989年西独国レーゲンスブルク大学文部省在外研究員、1984年日本化学会進歩賞、1996年有機合成化学協会賞。〔専門〕有機合成化学、有機金属化学。〔連絡先〕

[redacted] Tel. [redacted]
[redacted], Fax. [redacted], e-mail: [redacted]

会員の皆様の声をお寄せ下さい

本誌は、投書欄を設けて、会員諸氏のご意見を編集面に反映させてまいりたいと思います。

本誌に対するご意見以外に、本会の行事(講習会、シンポジウム等)や有機化学分野での事項等、何でも結構です。本誌をよりアトラクティブで親しみのもてる雑誌に育てたいと考えておりますので、建設的なご投稿をお待ち申し上げております。

なお投書欄への投稿資格は、本会会員に限らせていただきます。また、原則として記事は実名で掲載させていただきますが、編集委員会です承された場合は匿名掲載のケースもあります。

社団法人 有機合成化学協会 編集委員会
e-mail: sny.org.chem@tokyo.email.ne.jp