

(千葉大学学位申請論文)

金属元素の特性を活用する
新規有機合成反応の開発

2005年1月

千葉大学大学院自然科学研究科
多様性科学専攻物質多様性科学

片桐 幸輔

目次

第1章 序論	・ ・ 1
第2章 サマリウム(III)錯体の合成と触媒反応への適用	
2-1 はじめに	・ ・ 6
2-2 錯体の合成・構造解析	・ ・ 9
2-3 触媒活性の評価	・ ・ 12
2-4 結論	・ ・ 20
Experimental Section for Chapter 2	・ ・ 22
References for Chapter 2	・ ・ 25
第3章 ロジウム錯体を用いた不斉水素化反応：ビスベンゾホスフェタン配位子の合成	
3-1 はじめに	・ ・ 26
3-2 配位子の設計・合成	・ ・ 30
3-3 触媒活性の評価	・ ・ 33
3-4 結論	・ ・ 35
Experimental Section for Chapter 3	・ ・ 37
References for Chapter 3	・ ・ 41
第4章 アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応を利用した光学活性ホスフィンの合成法の開発	
4-1 はじめに	・ ・ 42
4-2 モノハロゲン化アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応	・ ・ 52
4-3 ジハロゲン化アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応	・ ・ 59
4-4 結論	・ ・ 66
Experimental Section for Chapter 4	・ ・ 68
References for Chapter 4	・ ・ 75
第5章 結論	・ ・ 77
謝辞	・ ・ 82

第1章 序論

有機合成化学の歴史は、反応剤の歴史であると言っても過言ではない。特に、有機合成の世界において金属試薬の果たしている役割は大きい。金属試薬を形成する金属元素は「典型金属元素」、「遷移金属元素」そして「希土類金属元素（ランタニド金属元素）」の3つに分類できると考えられる。

まず19世紀の末に「典型金属元素」にスポットライトがあたり、多くの有機金属化合物が開発された¹⁾。有機金属化合物は一般的に炭素-金属の直接結合を有しており、無機金属化合物よりも有機化合物に近い性質を有しているものである。炭素の電気陰性度(2.5)は典型金属元素の値と比べて高い値であることが多い。そのためこれらの化合物はイオニックな性格の強い共有結合を形成しているといえる。すなわちカルボアニオン等価体として有機合成化学において重要な役割を担っている。最も古い有機典型金属元素化合物は1849年にFranklandによって合成されたアルキル亜鉛(Zn)化合物である。この試薬はアルキル化剤として有用ではあったが、空气中で発火するなどの危険性を有していた。そこで、1900年にGrignardによって発見された有機マグネシウム錯体すなわちGrignard試薬と取って代わることとなった。この試薬はハロゲン化アルキルとマグネシウム(Mg)の反応で簡単に合成され、現在の有機合成化学においてなくてはならない求核試薬としての地位を確立している。続いて1914年にはSchlenkによって有機リチウム化合物が開発された。この試薬もまた、合成化学上重要な地位を占めており、一部のアルキルリチウムは市販されるなど、使いやすさという点でもきわめて有用である。他にも有機ホウ素化合物(B)、有機アルミニウム化合物(Al)、有機ケイ素化合物(Si)や有機スズ化合物(Sn)などの合成もなされており、それぞれの金属における特長を生かした利用がなされている。

次に1950年代のZiegler-Natta触媒、フェロセン化合物の発見を期に、「遷移金属元素」に対する関心が非常に大きくなっていった²⁾。遷移金属はd軌道に電子を有しており、典型元素と比較してより多様な原子価状態をとることができる。そのため典型元素にはない意外性のある反応性を示すことが多い。一方で複数の安定な酸化状態をとることができ、錯体構造として様々な可能性が考えられることから、精密な反応設計、反応機構解析などにおいて膨大な情報を整理する必要がある。そこで、遷移金属を触媒とする有機反応の代表的な素過程について簡単にふれてみる。

①配位子交換反応・・・遷移金属錯体における配位子は、より配位性の強いものを好むため、式(1)に示すような過程が可能となる。特に触媒過程では、安定な触媒前駆体の配位子が放出され、代わりに反応基質が配位する過程が存在する。ここで配位子の立体的・電子的性質を調節することにより、不安定な中間体の単離、反応機構の解明などが可能になる。非常に基本的だが重要な

$$M-L + L' \rightleftharpoons M-L' + L \quad (1)$$

過程である。

②酸化的付加・還元的脱離・・・式(2)の右矢

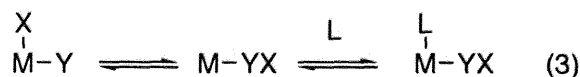
印が酸化的付加、左矢印が還元的脱離となる。

$$M(n) + A-B \rightleftharpoons A-\overset{B}{M}(n+2) \quad (2)$$

式中に示すように金属の酸化数に変化してい

る。特に還元的脱離は、低原子価状態が比較的安定な遷移金属に特有であり、触媒として遷移金属錯体が機能する上で極めて重要な素過程である。

③転位挿入・β脱離・・・転位挿入は式(3)に示すように、配位子(Y)が隣接する金属-配位子(X)結合へ挿入する。ここで配位子(Y)はアルキン等の不飽和配位子である。この挿入は形式的なものであり、実際は配位子(X)が隣接する不飽和種へと転位し、金属上には空の配位座が残る過程である。



β脱離は式(4)に示すように、転位挿入の逆反応である。式(3)のXに相当するものがヒドリドの場合を特にβヒドリド脱離といい、ほとんどのβ脱離がこれにあたる。



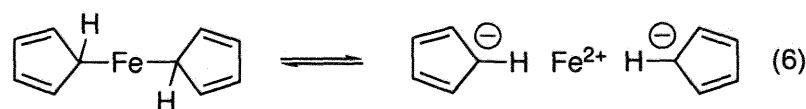
④トランスメタル化・・・この過程は有機合成に遷移金属を用いる際に非常に重要である



が、よく研究されていないためあまり理解されていない。式(5)におけるM'は遷移金属であり、Mは典型金属を用いる場合が多い。触媒過程でトランスメタル化が律速段階になることが多く、触媒反応が効率よく進行しない場合はこの過程の見直しをすることで改善が見られることが多い。ただし、反応の効率化に対する傾向等が確認されておらず、経験的に確認することが唯一の手法である点が欠点であるといえる。

各素過程は普通の有機反応の過程とは大きく異なっており、遷移金属触媒反応に特有の性質を生み出す元となっている。また各過程を理解することにより反応系の改良などが可能となってくる。有機合成における遷移金属錯体の用途としては上記素過程に加えて、配位子上での種々の反応が挙げられる。このことは遷移金属が配位子に対して多彩な配位様式をとることで、これら配位子の電気的性質を大きく変化させることに由来する。有機典型金属錯体では金属と配位子との配位が、ほとんどがσ結合性のものであったのに対して、遷移金属-炭素結合にはσ結合とπ結合の二つがある。σ結合性のもは、水素化反応やクロスカップリング反応の際に中間体として存在することが知られている。また、一酸化炭素が配位したカルボニル錯体、金属-炭素二重結合をもつカルベン錯体などの研究も進んでいる。金属-炭素結合ではないがヒドリド錯体も有機遷移金属錯体として取り扱われている。

π結合とはこの場合、配位子中のπ軌道電子が金属の軌道へ電子を供与することで形成される配位結合であり、オレフィン錯体の他、フェロセンなどが代表的である。



フェロセンは当初は式(6)のようにσ結合性のもと思われていたが、NMRやIRといった当時では最新の分析手段であった手法を用いることで、全てのプロトンが等価であることを確認した。

この結果からFigure 1-1に示すようなサンドイッチ型の構造で存在することが証明された。



Figure 1-1

この他、広範囲の遷移金属(Cr,Mo,W,Fe,Ru,Os,Mn)が芳香族炭化水素（アレーン）と安定な π 結合錯体を形成し、配位子の反応性に非常に大きな変化を与えることが確認されている。

これらの錯体では、配位子に対して金属は電子吸引基として働くため、芳香環上の置換基に対してFigure 1-2に示すような幾つかの特徴が現れる。①求核攻撃に対して活性となる。これは通常の芳香環が求電子反応に対して活性を示す点とは大きく異なっている。②芳香環が電子不足となり、負電荷を安定化する。そのため芳香環上のプロトン、ベンジル位のプロトンはともに引き抜かれやすくなっている。③ ML_n の部分が嵩高い置換基として片方からの反応剤の接近を阻害する。そのために立体選択的な合成が可能となっている。

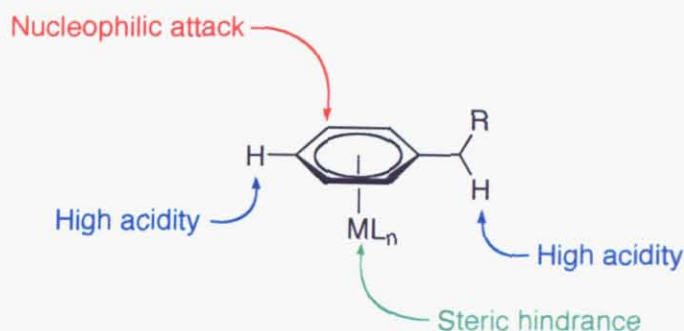


Figure 1-2

さらに遷移金属錯体を用いた有機合成において、光学活性配位子との組み合わせによる遷移金属不斉触媒反応の研究が数多く報告されている³⁾。2001年にノーベル賞を受賞した野依良治教授らの研究はまさに不斉配位子の開発とそれを有する遷移金属錯体を用いた不斉反応を大きく発展させたものであった。このような不斉配位子とそれらを用いた遷移金属触媒はこれまでに数多く開発されており、高活性・高選択性を実現しているものだけでも数え切れないほどの報告がなされている。中でもリン原子を有するホスフィン配位子は遷移金属との相性の良さ、不斉空間の構築のしやすさなどから多くの報告がなされている。当研究室においても高活性なトリアルキルジホスフィン型の配位子を設計・合成し、種々の遷移金属触媒反応へと適用している。このように多くの研究がなされているにもかかわらず、「遷移金属元素」を用いた研究は現在もなお活発に行われており、有機化学をより豊かで興味深いものへと導いている。

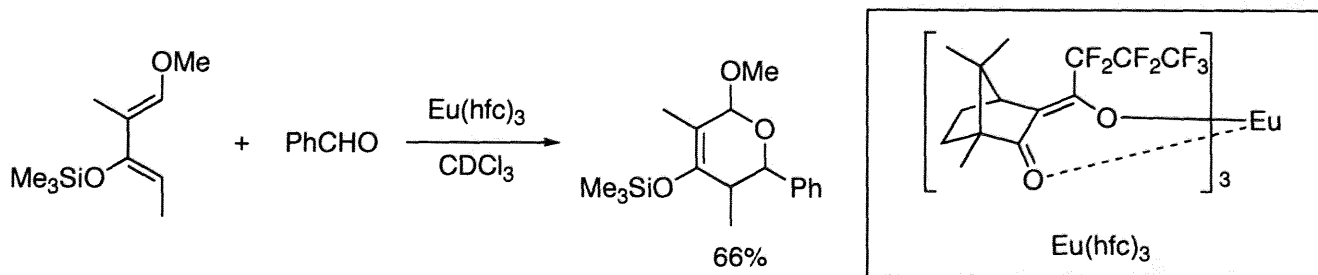
続いて1970年代後半に入ると、周期表の上でも別枠扱いをされていた「希土類金属元素」に目が向けられるようになった⁴⁾。希土類金属はランタン(La)に始まり、ルテチウム(Lu)までの14元素であり、f軌道まで電子を有している点が特徴である。これは

遷移金属錯体のd軌道電子とは違った挙動を示すことが期待され、有機合成化学における新しい興味として多くの研究者たちに注目されはじめている⁴⁾。実際に希土類金属は以下に示すような有機合成に必要な性質を有している。

①強い還元力・・・希土類金属はアルカリ金属よりは弱いものの、有機化合物に対して十分な還元力を有している。また、二価のサマリウム(Sm), ユーロピウム(Eu), イットルビウム(Yb)はそれぞれ-1.55, -0.43, -1.15VのLn³⁺/Ln²⁺を示し、一電子還元剤として利用できることが知られている。特に二価のサマリウムは1977年にKaganによって報告されたヨウ化サマリウム(SmI₂)による一電子還元が有機合成においても強いインパクトを与えるものであり、多くの有機合成化学者たちの目を希土類金属へと向けることとなった。逆にセリウム(Ce)は四価が安定に存在し、そのCe⁴⁺/Ce³⁺は1.74Vであり、一電子酸化剤として利用されている。この酸化反応は1920年に最初に報告されており、現在までに硝酸アンモニウムセリウム(CAN)などの代表的な化合物が登場している。

②強いLewis酸性・・・希土類金属はアルミニウム(Al)やチタン(Ti)と同様に酸素原子、硫黄原子などのカルコゲン元素と強い親和性を示す。そのため、カルボニル基などの含酸素官能基に対する高い配位能を有することになり、その結果として強いLewis酸性を示す。希土類錯体をLewis酸として用いた最初の例は、1983年のDanishefskyらによる、NMR用のキラルシフト剤(Eu(hfc)₃)を用いたヘテロ Diels-Alder 反応の報告である(Scheme1-1)。

(Eu(hfc)₃ = Europium tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylene)-(+)-camphorate])



Scheme 1-1. Hetero Diels-Alder Reaction Catalyzed by Eu(hfc)₃.

③大きなイオン半径・・・例えば、マグネシウム(Mg²⁺), アルミニウム(Al³⁺), チタン(Ti⁴⁺)のイオン半径と比べて、ガドリニウム(Gd)のそれは1.3~1.6倍の大きさである。この事実は、反応を行う際に反応点と離れた位置に配位可能部位が存在するため、これまでとは全く異なった遷移状態を通る反応機構を期待することができる。

④高い配位数・・・上記のイオン半径の大きさと関連するが、金属中心の立体が許す限り高配位数(6~12)をとることができる。反対に、金属中心の立体が混み合った場合、配位不飽和な錯体を形成しやすくなる。これは高活性な反応剤の創製に効果的であると考えられている。

現在ではこれらの利点を十分に生かした有機合成が多く報告されはじめ、さらにユニークな新規反応、全く新しい構造の錯体の発見など、これからの発展がますます期待される分野であると考えられる。

本論文では、金属錯体の合成とそれらの有機合成への適用に関する3つのテーマについて記述した。一つは新規ランタニド錯体の合成と触媒反応への適用、一つはロジウム錯体を用いた不斉水素化反応におけるビスベンゾホスフェタン配位子の合成、最後にアレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応を利用した光学活性ホスフィンの合成法の開発についてである。

以下、各章においてその詳細を述べる。

References

1. a) 山本明夫, “有機金属化学, 一基礎と応用一”, 裳華房, 1982. b) A. Pelter, K. Smith, and H. C. Brown, “Borane and Reagents”, Academic Press, 1988. c) T. Mole and E. A. Jeffery, “Organoaluminum Compounds”, Elsevier, Amsterdam, 1972. d) 山本嘉則, “有機反応の新反応剤”, 化学同人, 1982. e) 小林正紀, 佐野寛, 右田俊彦, “ヘテロ元素の有機化学”, 化学同人, 1988.
2. a) L. S. Hegedus, “遷移金属による有機合成”, 東京化学同人, 2001. b) 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一, “大学院講義 有機化学”, 東京化学同人, 1999. c) 季刊化学総説 “有機合成化学の新潮流”, 日本化学会編, 2000.
3. 季刊化学総説 “金属反応剤を用いる不斉化学合成”, 日本化学会編, 1993.
4. a) 季刊化学総説 “ランタニドを利用する有機合成”, 日本化学会編, 1998. b) 足立吟也, “希土類の科学”, 化学同人, 1999. c) 塩川二郎, 足立吟也, “希土類元素の化学”, 化学同人, 1974. d) T. Imamoto, “Lanthanides in Organic Synthesis”, Academic Press, 1994. e) M. Bednarski and S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3716.

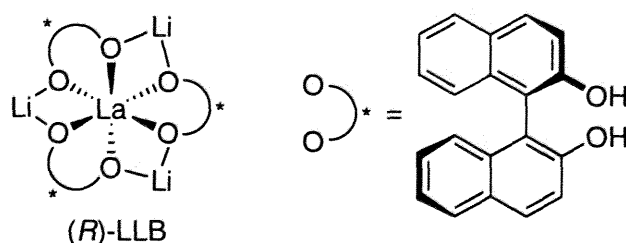
第2章 サマリウム(III)錯体の合成と触媒反応への適用

2-1 はじめに

希土類金属は序論で述べたように、有機合成に有用であると思われる幾つかの性質を有しているため、近年活発に用いられるようになってきている。1920年にはセリウム(IV)を用いた酸化反応¹⁾、1970年代にはサマリウム(II)を用いた一電子還元反応²⁾、1980年代には三価の希土類錯体をLewis酸として用いた反応が報告され³⁾、ほとんどの反応に対して有用であることが証明されている。しかし、大きなイオン半径と、f軌道に由来する高い配位数が錯体の構造・性質を複雑にしているため、不斉空間の構築や反応機構の詳細などについての解明は難しく、有効な不斉触媒反応の開発は、遷移金属を用いた場合と比較して遅れている感は否めない。特に配位子設計による精密な不斉空間制御などはほとんどなされていない。現在でも

希土類錯体に有効な不斉配位子の合成は多くないが、既に存在する配位子を用いた不斉触媒反応の報告は年々増え続けているように思われる。この大きな功績といえる一つの報告が柴崎正勝らによる、Ln-BINOL系触媒の開発であろう⁴⁾。

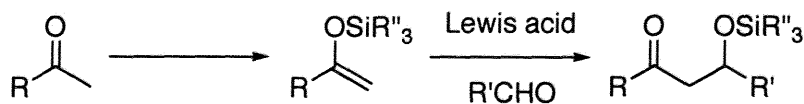
Figure 2-1.



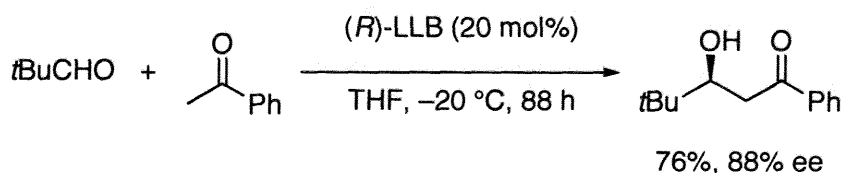
最初の報告は、Figure 2-1.に示すような $\text{LaLi}_3\text{tris}(\text{binaphthoxide})$ (LLB)錯体を用いたアルドール反応で、触媒量は20 mol%と若干多いながらも、高い収率・選択性を示し、我々に強い衝撃を与えた。ここで特筆すべきは、Mukaiyamaアルドール反応⁵⁾に代表されるような、活性なエノラート中間体を經由する反応様式ではなく、ケトンから直接アルドール反応が進行する直接的アルドール反応が起こっている点である(Scheme 2-1)。

Scheme 2-1.

■ Mukaiyama aldol reaction



■ Direct aldol reaction

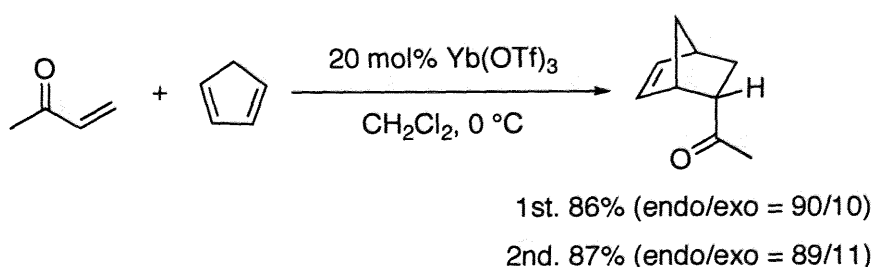


この反応の利点は、ワンポットで反応が進行するために操作が簡便なこと、副反応が少ないことなどが挙げられる。また、中心にある希土類金属の種類やアルカリ金属の種類を変換することで類似構造をもつ触媒へと変換することができ、様々な反応の

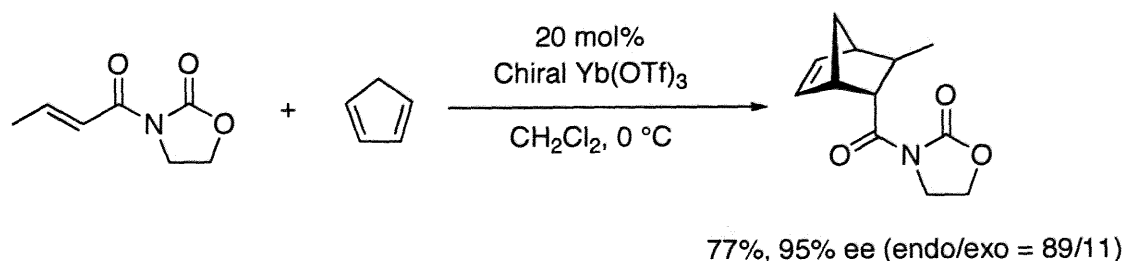
相性に合った触媒を設計することが可能である。このような特殊な反応が起こる理由の一つとして、この触媒が複数の金属から構成されている点が挙げられる。このような触媒は多機能複合金属不斉触媒と呼ばれている。通常の金属触媒は単一の金属から構成されており、それぞれの金属特有の性質を示すものである。しかし、生体内触媒である酵素においては、複数の金属から構成されているものが報告されている。例えば尿素を分解するウレアーゼには二つのニッケル(Ni)が存在し、それぞれが異なる役割を持っている⁶⁾。この錯体においても、リチウムアルコキシドの部分がBrønsted塩基、ランタン部分がLewis酸として働いている。

上記の報告と同様に希土類触媒を一般的にした二つ目の功績がForsbergと小林修らによって報告された希土類トリフルオロメタンスルホナート(Ln(OTf)₃)の創製であると思われる⁷⁾。この錯体もまたLewis酸としての働きが注目されている。また、水中でも安定に存在しLewis酸活性を失わない、反応終了後に回収・再利用が可能などの利点を有している(Scheme 2-2)。

Scheme 2-2.

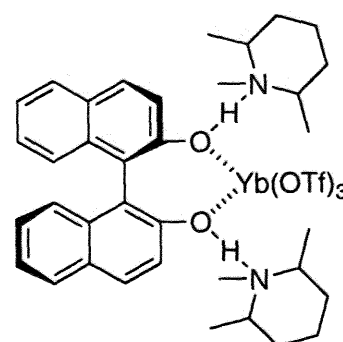


Scheme 2-3.



さらにこの触媒を不斉修飾して、キラルなLewis酸触媒として用いた研究も行われている。触媒はYb(OTf)₃をBINOLおよび塩基で処理することによって容易に調製される。ただし、塩基として第三級アミン以外を用いた場合、反応生成物はほぼラセミ体であった。また、トリエチルアミンを用いた場合は33% eeであり、ジイソプロピルアミンは77% ee, 1,2,6-トリメチルピペリジンの場合には95% eeという結果が得られていることから(Scheme 2-3)⁸⁾、アミンの嵩高さが光学収率に大きく影響を与えていると考えられる。NMR, IRなどの分析結果より、分子内に水素結合を有するFigure 2-2のような構造が推定されている⁹⁾。この構造から、軸不斉がアミンへと伝播され、ジエノフィルのエナンチオ面を効果的に制御することが予想される。実際にアミンが生成物の立体選択性に大きく影響することはこの構造を支持している。

Figure 2-2.



以上に示した希土類触媒の開発により、有機合成における希土類触媒の貢献の場は様々な不斉合成にまで及ぶようになった。これらの報告は一部のものであり、現在でも新規な触媒と反応性に関する論文が数多く発表されている。一方で、希土類金属を含む錯体の構造・性質に関する論文も同様に多数報告されている。希土類金属は既に述べているように高い配位数をとることで安定化されるため、遷移金属錯体には見られない構造をとることが可能である。材料工学の分野では、希土類金属の発光などの現象に着目した無機材料が古くから研究されている。例えば、テレビのブラウン管の赤色蛍光体はユーロピウム錯体であり、光磁気ディスクの情報記録層はテルビウム合金、永久磁石としてサマリウム合金が利用されている¹⁰⁾。このように材料工学分野では、その研究が実用段階にまで達している一方、これら希土類錯体の構造解析と触媒活性の相関に関する研究は今のところあまりなされていない。遷移金属を用いた触媒反応では、比較的早期から構造-活性相関に関する研究が行われてきたこともあり、目的とする有機変換工程に対して論理的な触媒（配位子）設計がある程度可能である。それに対して希土類錯体ではイオン半径が非常に大きく、遷移金属に比べて多くの配位子が配位するため構造の予想が難しく、精密な配位子設計などが比較的困難なことから、依然として検討の余地の多い研究領域である。

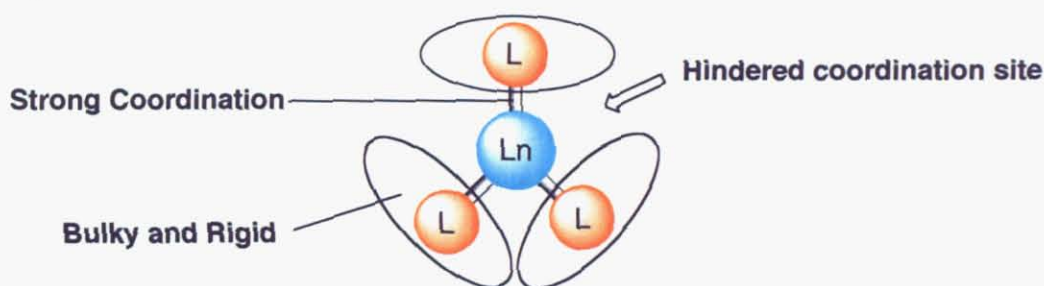
そこで、本章では希土類触媒の合成・構造解析とその触媒活性の相関を調べることを目的として検討を行った。まずアキラルな配位子を用いて配位数の制御に重点を置いて錯体の開発を行うこととした。すなわち配位子の立体を嵩高くすることにより、強制的に配位不飽和錯体の形成を促すことで、より高活性な触媒を開発することを目指した。その結果、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシドを配位子として用いることで、これまでにない三配位錯体を実現することができ、マイケル反応において高い触媒活性を示すことを確認した。またこの触媒を用いたときに、他の触媒では報告されていないMichael-Michael-アルドール連続反応が進行することを見いだしたので、その一般性および反応機構についての検討を行った。以下にその詳細について述べる。

2-2 錯体の合成・構造解析

これまでに述べたように希土類金属はイオン半径が大きいことと、f軌道に由来する混成軌道が利用できることにより、遷移金属と比較して高い配位数をとることが知られている。これにより形成する錯体の構造を予測することが難しいものの、ユニークな構造をとる大きな要因となり得ると考えられる。これは錯体化学の観点から見ると非常に興味深い性質である。一方で、有機合成における触媒として利用する場合も、遷移金属とは異なる反応性・選択性を示すことから注目されている性質である。我々は触媒活性と錯体の配位数の関係、すなわち「配位不飽和な錯体は強いLewis酸性を示す可能性が高い」ことに着目し、より高活性な希土類錯体の調製を検討した。

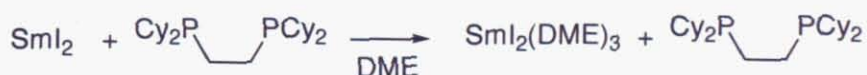
配位子の設計における留意点として、まず配位子交換を極力抑えるため①希土類金属に強く配位する元素ドナー部位に有すること、②立体の制御をより高度に行うために剛直な骨格を有すること、③配位場を立体的に混雑させることで配位不飽和な状態を作り出すため立体的に嵩高いこと、の三点を考慮した (Figure 2-3)。

Figure 2-3.



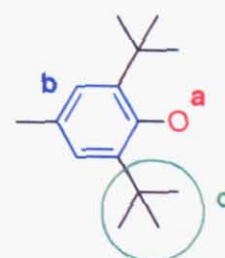
希土類金属には強いカルコゲン元素親和性があり、特に酸素原子との親和性はアルミニウム、チタンに匹敵するものである。そのため希土類金属との強い結合を形成するためには酸素原子を用いるのが最も確実である。なお、ホスフィン原子と希土類金属の親和性はそれほど高くないことがScheme 2-4に示される実験により確認された。

Scheme 2-4.



ホスフィン原子を用いた場合には不斉触媒への変換が容易であると考えられるが、上式よりホスフィン配位子の使用は安定な錯体の生成には不向きと判断されたため、ここでは当初の予定通り酸素原子を有する配位子を用いて配位数の制御を実現することを優先した(Figure 2-4, a)。次に芳香環を配位子の基本骨格とすることで配位子の自由度は小さくなり錯体中での構造変化を制御することが(Figure 2-4, b)、また芳香環状に嵩高い置換基をもつ配位子を用いることで混雑した配位場の形成が実現できると考えた(Figure 2-4, c)。

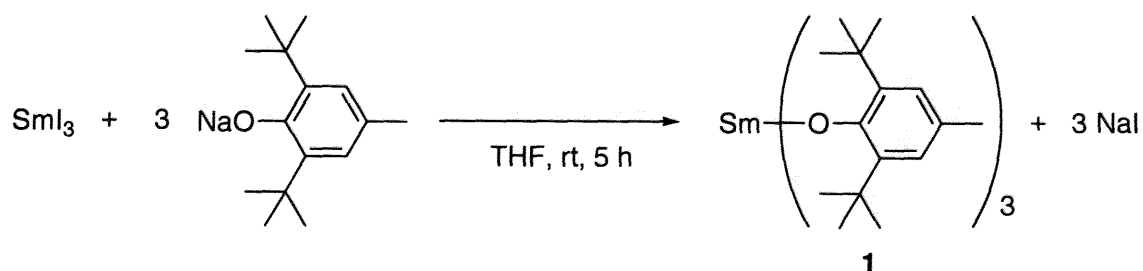
Figure 2-4.



以上の性質を併せもつ配位子として、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシドを配位子として用いて錯体の調製を行った。

錯体の調製法を以下に示す。2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールのテトラヒドロフラン(THF)溶液をナトリウム金属と一緒に攪拌することでナトリウム塩を調製し、このTHF溶液をヨウ化サマリウム(III)の懸濁液に加えて5時間攪拌した後、溶媒であるTHFを減圧下で留去しトルエンを加えた。ここで反応共生物であるヨウ化ナトリウムが白色粉末として析出するため、濾過によって除去した。濾液から減圧下、トルエンを留去すると黄色の非晶質が得られた。この非晶質体はヘキサンによって数回洗浄することで黄色の粉末へと変化した。この黄色粉末を減圧乾燥させることで三価のサマリウムアリールオキシド錯体**1**を得ることができた(Scheme 2-5)。

Scheme 2-5.

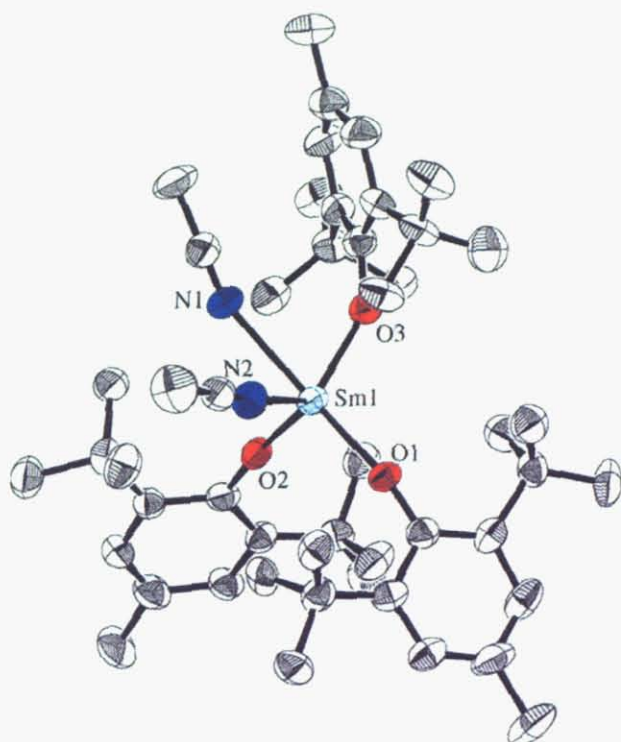


得られた黄色粉末は非常に安定であり、空気中でも分解は見られなかった。また広範囲の溶媒に対して比較的高い溶解性を示した。得られた錯体について¹H NMRによる解析を行ったところ、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェニル基に相当する一組のプロトンシグナルのみが観測された。これらの化学シフトは原料として用いたナトリウム塩とは異なっていたことから、1分子もしくは数分子の2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシアニオンが、サマリウム(III)に対して等価な状態で配位している可能性が示唆された。さらにキレート滴定によって配位数を確認したところ、3つの2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシアニオンが配位した**1**に示される構造であることが確認された。

より詳細な構造解析として単結晶X線構造解析を行うことを目的として再結晶の検討を行った。極性溶媒、非極性溶媒に関係なく本錯体の溶解度は非常に高く、結晶を得ることができなかった。しかしTHF/アセトニトリル混合溶媒から再結晶を行ったときに唯一構造解析を行うことのできる結晶を得ることができた。得られた結晶のX線構造解析の結果をFigure 2-5に示す。錯体の構造は予想した三配位錯体ではなく、アリールオキシド配位子3分子に加えてアセトニトリル分子が2つ配位した五配位錯体Sm(OAr)₃(CH₃CN)₂(**2**)であることが明らかとなった。ここで配位した2分子のアセトニトリルの形成する角度はFigure 2-5に示したように、わずか67.2°と非常に狭くなっており、3分子のアリールオキシドによって中心金属周りの配位場がかなり制限されていることを示している。アセトニトリル分子は直線であり、立体的な制限をほとんど受けないために本錯体のわずかな配位空間にも入り込めたものと考えられる。さらにこの錯体を減圧下で乾燥したところ、アセトニトリルが外れ、アリールオキシド配位子のみを有する三配位錯体に戻っていることが確認されており、この溶媒配位子が非常に弱く配位していることがわかった。

以上のことより、本錯体は嵩高い置換基によって配位不飽和の状態に置かれていること、および空いた配位座において、小さな配位性化合物が比較的弱く配位すること、またこの配位座が立体的に非常に混み合った状態にあること等、興味深い事実が明らかとなった。これに基づき、次節で本錯体を触媒反応へと適用することを試みた。

Figure 2-5.



Selected Bond Lengths (Å) and Angles (deg)	
Sm(1)–O(1)	2.208(5)
Sm(1)–O(2)	2.154(6)
Sm(1)–O(3)	2.223(6)

O(1)–Sm(1)–O(2)	104.4(2)
O(1)–Sm(1)–O(3)	112.1(2)
O(2)–Sm(1)–O(3)	113.5(2)
N(1)–Sm(1)–N(2)	67.2(3)
O(1)–Sm(1)–N(1)	154.2(3)
O(1)–Sm(1)–N(2)	89.3(2)

2-3 触媒活性の評価

ルイス酸触媒反応としてMichael反応の検討を行った。本反応は電子不足オレフィンと求核剤との反応と定義されているが、求核剤としてカルボアニオン等価体を用いた場合には炭素-炭素結合形成反応となることから、有効な有機変換として古くから活用されてきた反応である。求核剤として α 位にプロトンを有するカルボニル化合物を用いる場合、従来のLewis酸触媒系ではアルドール反応と同様に求核剤をあらかじめエノラートアニオンへと変換する必要があるが、アルコキシド配位子を有する希土類触媒を用いた場合、塩基の存在が不要になり直接的Michael反応が進行することが既に知られている⁴⁾。ここでは、前節で調製したサマリウム(III)錯体を用いて直接的Michael反応の検討を行った。

まず、基質として α 位にプロトンを有するカルボニル化合物と、 α, β -不飽和ケトンとしてベンザルアセトフェノンを1:1の割合で用い、10 mol%の錯体1をTHF中、室温という条件で反応を行った (Scheme 2-6)。ここで用いる触媒は、使用前に減圧条件下で十分に乾燥しており、構造解析を行った錯体2のようにアセトニトリルが配位していることはない。すなわち、活性が期待される三配位錯体を用いて反応を行っている。

Scheme 2-6.

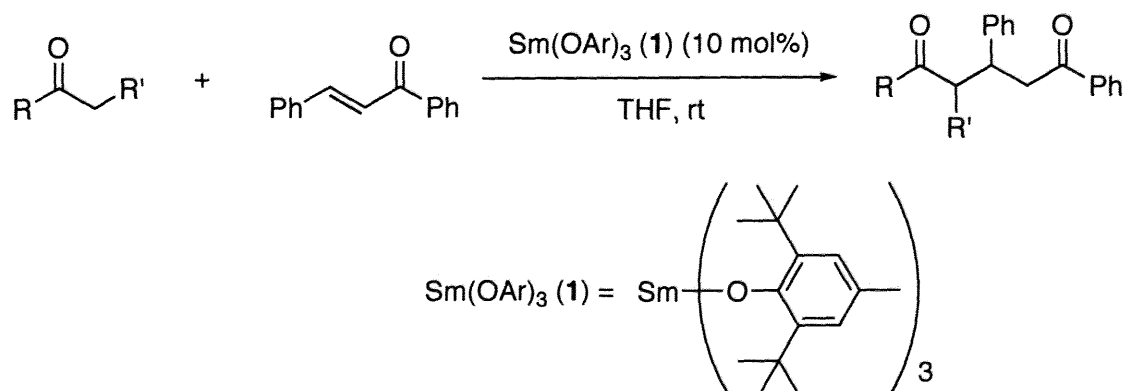
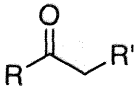
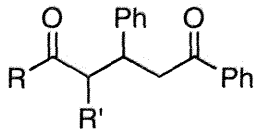
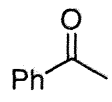
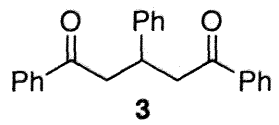
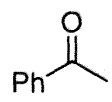

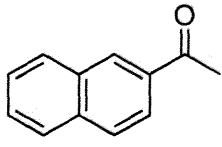
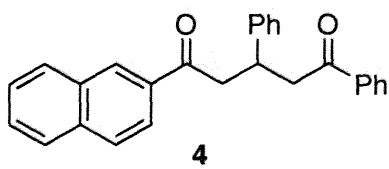
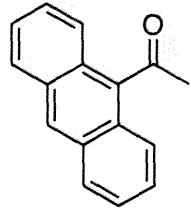
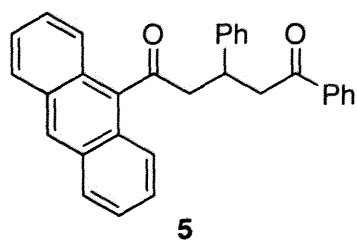
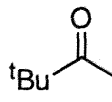
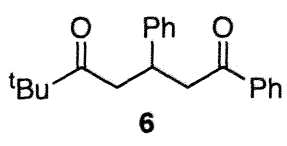
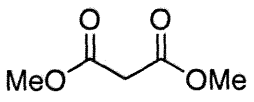
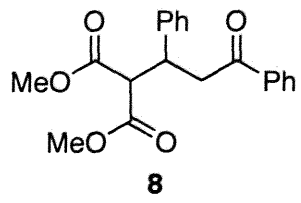
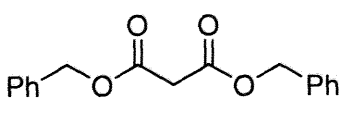
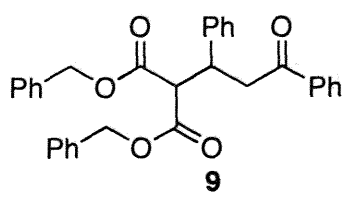
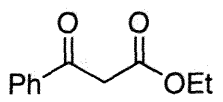
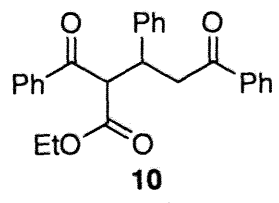
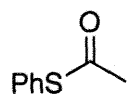
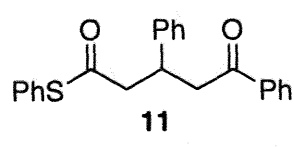


Table 2-1. Direct Michael Reaction Catalyzed by Sm(OAr)₃ (1)

Entry	Michael donor 	Time (h)	Product (%) 
1		4	
2		4	
3		8	
4		24	
5		7	
6		24	
7		66	
8		66	
9		10	

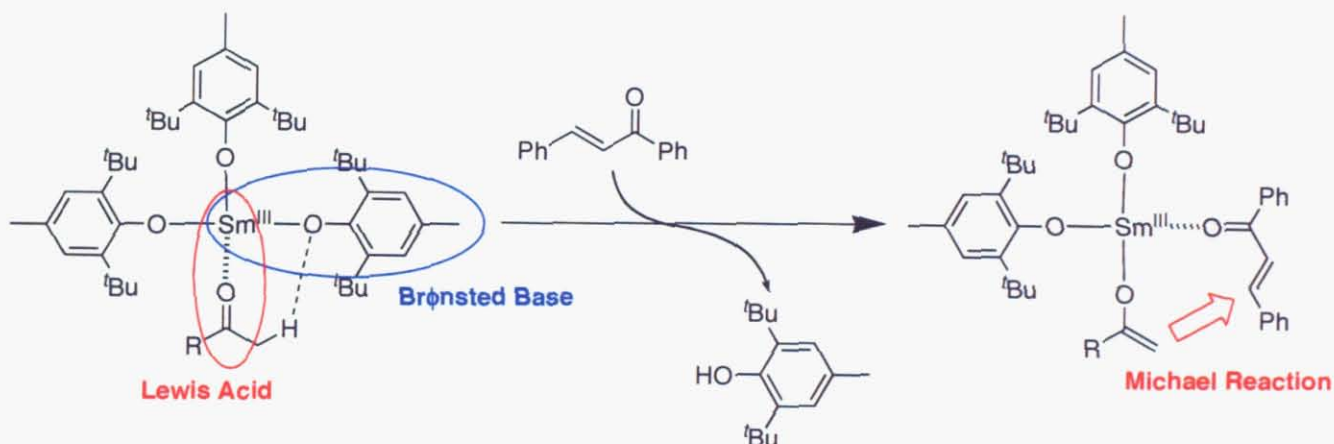
^a 5 mol% of Sm(OAr)₃ was used as catalyst.

^b By-product was obtained.

Table 2-1に結果を示す。アセトフェノンを用いたときには93%収率で生成物3を与えた(Entry 1)。またβ-ナフチル基, 9-アントラセニル基など嵩高い置換基を有するエノンを経験として用いたところ, 収率の低下が見られたものの生成物4, 5をそれぞれ78%, 27%で与えた(Entry 3, 4)。一般的な炭素求核剤として知られているマロン酸エステルを用いたところ, 中程度の収率であった(Entry 6-8)。この場合に反応時間が長くなっており, 比較的安定であるマロン酸エステルのエノラートの求核性が低いこと, もしくは嵩高い反応試剤の立体障害の影響を受けやすいことを示している。チオエステルを用いた場合には反応はほぼ完結し, 生成物11を94%収率で与えた(Entry 9)。

本触媒系による直接的Michael反応の反応様式については, Figure 2-6に示すように考察される。すなわち, 中心のサマリウム金属はLewis酸としてMichael供与体を配位させ, サマリウムアルコキシドの部分がBrønsted塩基としてはたらき, α位のプロトンを引き抜く。次にベンザルアセトフェノンのカルボニル酸素がサマリウム金属に配位し, ヒドロキシアリアルと配位子交換を起こす。最後にエノラートとなったMichael供与体がベンザルアセトンへ求核攻撃を行う。

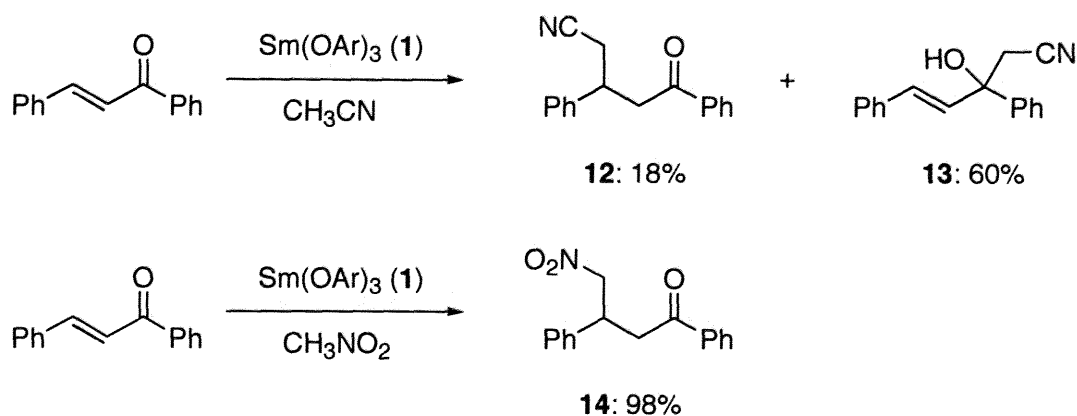
Figure 2-6.



ここまでの結果は, 種々の基質を用いた場合にも反応が進行することは示したものの, 新規触媒の特徴を示す特異的な反応性, 高活性を示す結果ではなかった。特にEntry 2で示すように, 触媒量を5 mol%まで減らしたとき, 収率が88%まで低下してしまい, これ以上触媒を減らすことができず, 高い触媒効率(TON)の実現はかなわなかった。

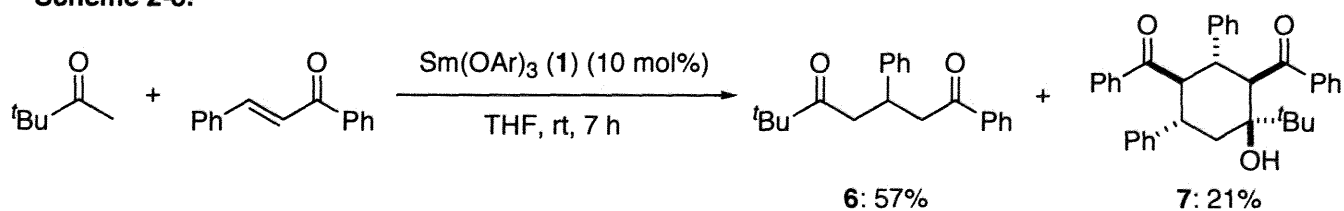
また、触媒としてアセトニトリルが配位した錯体**2**を用いた場合、反応は複数の生成物を与えるものとなってしまった。これは錯体の構造上の問題に加え、アセトニトリルが求核剤として働いてしまうことも原因の一つであると考えている。実際にScheme 2-7で示すように、アセトニトリルやニトロメタンを溶媒として、サマリウム錯体**1**を1当量用いた実験では、それぞれMichael付加体**12**、**14**を比較的高収率で与えた。なお、アセトニトリルを用いた場合にはMichael付加体の他に1,2-付加体である**13**が副生成物として得られている。

Scheme 2-7.



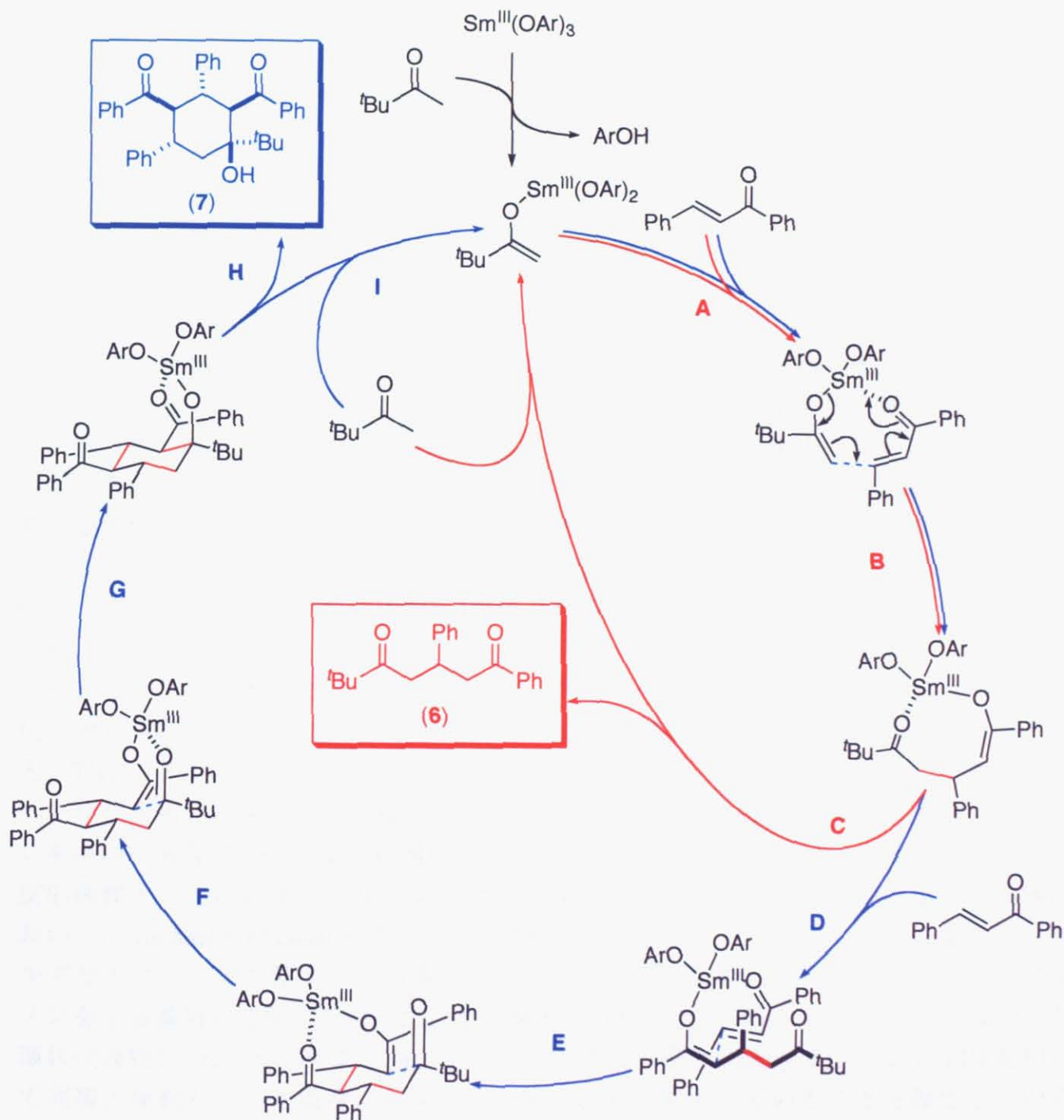
一方で、Entry 5の*tert*-ブチルメチルケトン（ピナコロン）を基質として用いた反応では、マイケル付加体**6**の収率こそ57%と低いものであったが、副生成物として環状生成物、2,4-ジベンゾイル-3,5-ジフェニル-1-*tert*-ブチルシクロヘキサノール(**7**)が得られた (Scheme 2-8)。

Scheme 2-8.



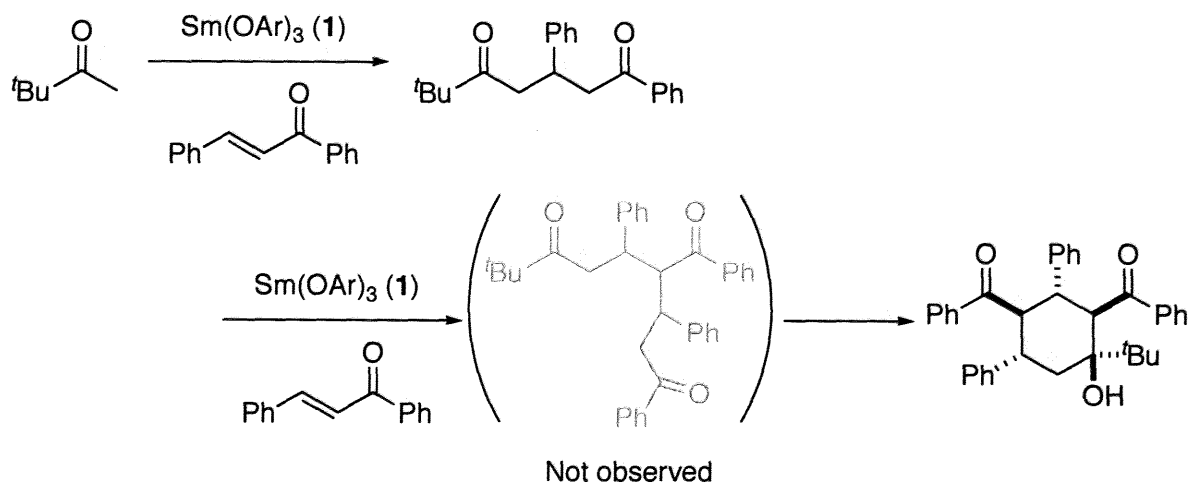
Scheme 2-8について反応機構を考察した。生成物**6**はMichael付加体であり，Figure 2-6に示すようにアリールオキシ配位子がBrønsted塩基として働いてピナコロンの α 位プロトンを引き抜いた後，同じサマリウム金属に配位したベンザルアセトフェノンに1,4-付加すると考えられる (Figure 2-7 赤線)。環状化合物である**7**はその構成元素から，ピナコロンに対して二当量のベンザルアセトフェノンが反応し，分子内環化することによって生じたものと考えられる (Figure 2-7 青線)。AとBまでは通常のMichael付加反応と同じルートで進行するが，ここで系中に存在しているサマリウムエノラート型のMichael付加体がさらにもう一当量のベンザルアセトフェノンと反応することでD・Eのルートをたどり，二段階目のMichael反応が進行することになる。このMichael-Michael連続反応生成物は錯体中でエノラート部位を残しており，反応点となる可能性をもつ

Figure 2-7. Plausible Mechanism



カルボニル炭素との間に六員環遷移状態を形成する。そのため比較的速く F・G のルートをたどり環状化合物7を生成すると考えられる。実際に、Michael-Michael反応で止まっている生成物は全く得られていない (Scheme 2-9)。

Scheme 2-9.



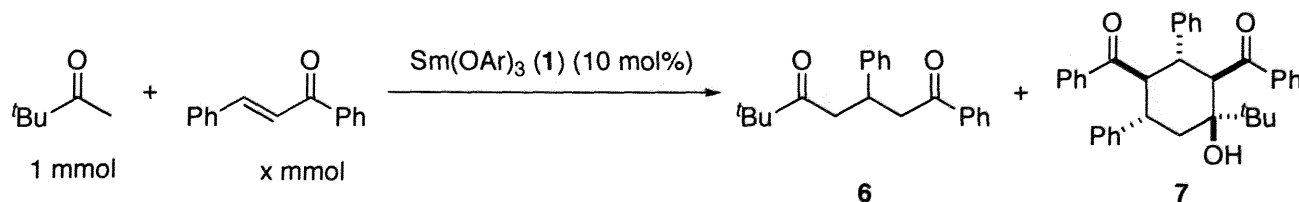
以上より、ピナコロンと二当量のベンザルアセトフェノンを用いて反応を行うと、Michael-Michael-アルドール連続反応が進行して、2,4-ジベンズイル-3,5-ジフェニル-1-tert-ブチルシクロヘキサノール(7)を与えると考えられることができる。

DのステップでMichael付加体のサマリウムエノラートにもう一分子のベンザルアセトフェノンが作用できるのは、希土類金属であるサマリウムが高い配位数をとることができるためであると考えられる。今回の錯体では構造解析の結果から三配位錯体は立体的に混み合っており、アセトニトリルのような小分子でさえ制限されるほどであることが示されている。しかし、一つのアリールオキシド配位子は最初の段階でBrønsted塩基として働き、次の段階で基質との配位子交換で取り除かれているため立体的な障害による反応性の低下は防がれている。このような反応に適した配位子交換や反応場形成は、今回合成した希土類錯体触媒1が優れたルイス酸触媒となりうることを示唆している。

そこで、この特異的なMichael-Michael-アルドール連続反応の最適化を行い、環状化合物7の収率を向上させることを検討した (Table 2-2)。まず溶媒の検討を行ったところ、THF、トルエンを用いたときに良好な結果を得ることができた (Entry 1, 2)。またヘキサンを用いた場合にも中程度の収率で生成物が得られた (Entry 3)。ジクロロメタンを用いた場合には長い反応時間が必要となってしまった (Entry 4)。以上の結果より、反応溶媒としては以後、トルエンを用いて種々検討を加えた。上記の推定反応機構において、Michael-Michael-アルドール連続反応はピナコロンに対して二当量のベンザルアセトフェノンを要するとの考えに基づくと考えたため、次にベンザルアセトフェノンを2当量用いて反応を行った。その結果、Entry 2では19%しか得られていなかった環状化合物7の収率が73%まで向上するという結果を得た (Entry 5)。なお、THFを用いて同様の検討を行った場合にも環状化合物の収率が向上していることを確認している

が、トルエンを用いた時が最も顕著な結果であった。さらに温度条件の検討において、反応温度を0 °Cまで下げたところ環状化合物7の収率が84%まで向上した (Entry 6)。一方、100 °Cまで加熱した場合には、反応完結までの時間が長くなり、さらに環状化合物の収率は7%まで低下してしまった。この時Michael付加体6は、83%の収率で得られた (Entry 7)。

Table 2-2. Michael–Michael–Aldol Reaction Catalyzed by Sm(OAr)₃ (1)

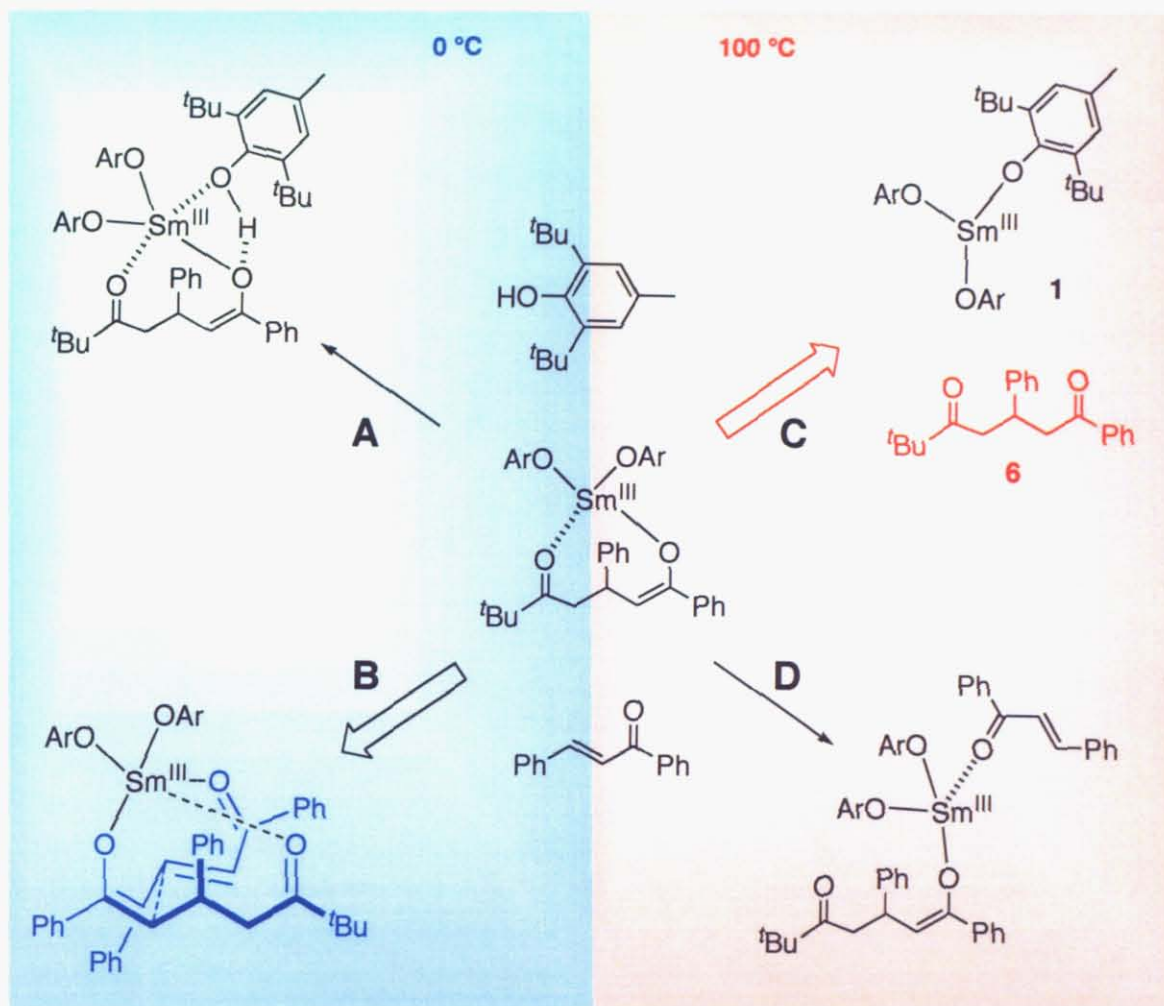


Entry	Solvent	x (mmol)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) (6/7)
1	THF	1	rt	7	78 (57/21)
2	Toluene	1	rt	7	81 (62/19)
3	Hexane	1	rt	7	72 (45/27)
4	CH ₂ Cl ₂	1	rt	30	85 (70/15)
5	Toluene	2	rt	4	100 (27/73)
6	Toluene	2	0	5	99 (15/84)
7	Toluene	1	100	10	90 (83/7)

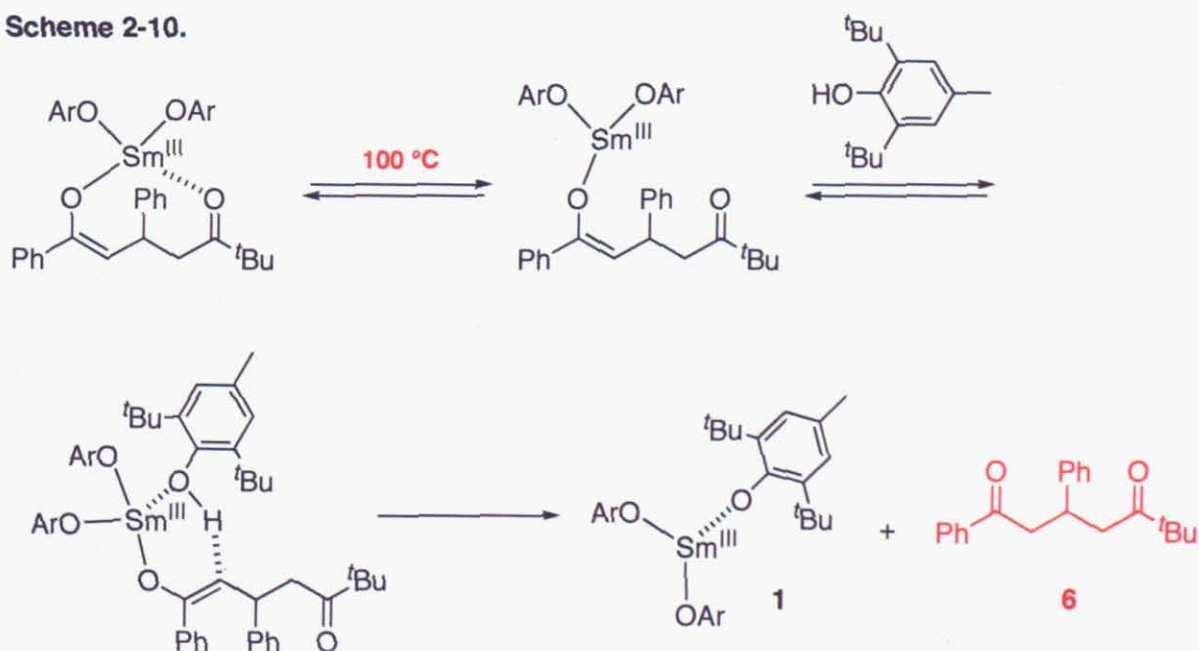
このような温度条件による生成物の変化は、配位子交換の速度によって説明ができると考えられる。以下に考察の結果を示す(Figure 2-8)。まず低温の時は配位子交換の速度は遅く、マイケル付加体はエノラートとしてサマリウムに配位した状態であると考えられる。ここにさらにアリールオキシド配位子やベンザルアセトフェノンが配位する場合 (AまたはB)、配位子の高さの違いによりルートBが有利であると考えられる。高温の時には配位子交換の速度は速く、あまり高い配位数はとらないと考えられる。ここで酸性プロトンをもたないベンザルアセトフェノンが配位した場合、プロトン移

動に伴うMichael付加体**6**の生成が起こらない (D)。一方2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールが配位した場合には、プロトン移動を経て生成物**6**を錯体から放出し、錯体**1**が再生すると考えられる (C)。特にこのときのプロトン移動は、Scheme 2-10に示されるように六員環遷移状態を経る有利な経路であると予想される。

Figure 2-8.



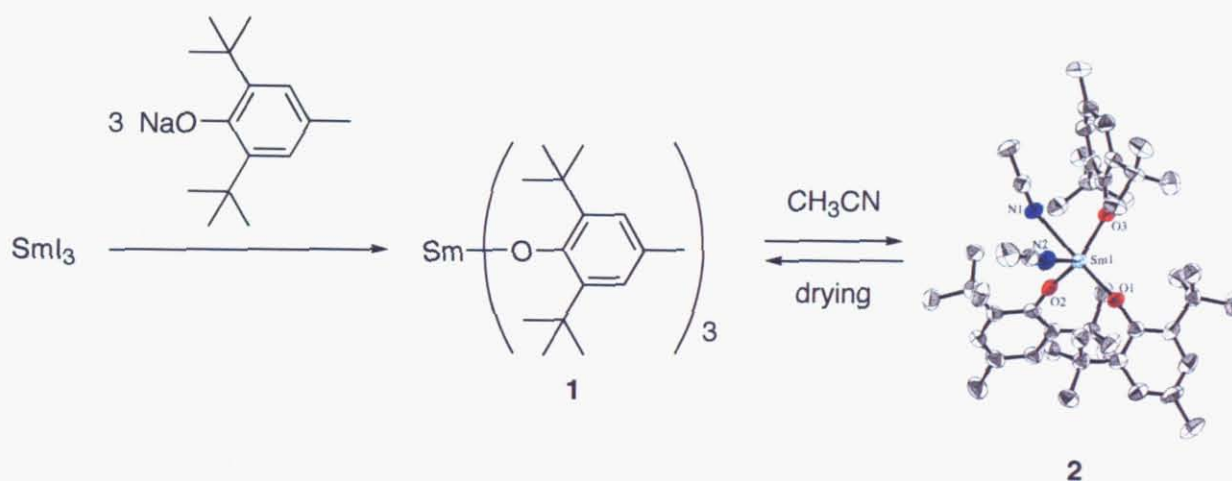
Scheme 2-10.



2-4 結論

本章では効果的な希土類触媒設計を目的とした、錯体の構造と触媒活性に関する研究を行った。私は希土類金属の特徴の一つである高配位数を抑制し、配位不飽和な錯体を形成することで高活性を実現できるであろうと考えた。まず配位子として2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールを用いて錯体を調製した。この配位子は、①酸素原子を有するため希土類金属との親和性が高い、②ベンゼン骨格を有するため堅固であり、錯体中での変形の心配がない、③オルト位に嵩高い置換基を有するため金属周りを配位不飽和にしやすい、という特徴を有している。また希土類錯体としては当研究室で取り扱いになれているヨウ化サマリウム(III)を用いた。得られたサマリウム(III)アリアルオキシド錯体**1**はこれまでの三価のサマリウム錯体の中でも最も配位数の少ない三配位錯体であることが確認された。またTHF/アセトニトリル混合溶媒からの再結晶で得られた結晶は、アリアルオキシド配位子3分子とアセトニトリル2分子が配位した五配位錯体**2**であることが単結晶X線解析より確認された。ここで2分子のアセトニトリル間の角度は67.2°であり、配位場が極端に狭められていることが示唆される。また錯体**2**を数分間減圧乾燥した後にNMRによる解析を行うと、アセトニトリルが外れた三配位錯体**1**に戻ることが明らかとなった (Scheme 2-11)。

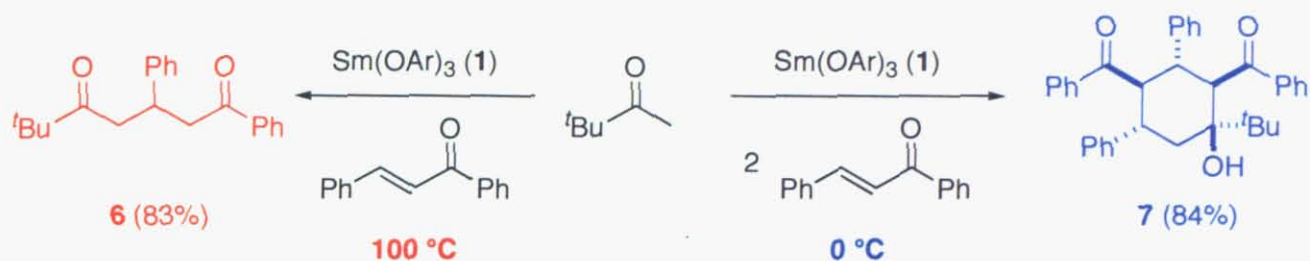
Scheme 2-11.



得られた錯体**1**をLewis酸触媒反応として触媒量が10 mol%, α 位プロトンを有するカルボニル化合物を供与体、ベンザルアセトフェノンを受容体とするMichael型の反応に適用したところ、塩基が不用な直接的Michael反応が進行することを示した。ここで特別な活性を示す結果を得られなかったが、Michael反応におけるMichael供与体としてピナコロンを用いたとき、Michael付加体**6**に加えて環状化合物**7**が副生成物として得られた。この副生成物は、Michael-Michael-アルドール連続反応によって生成されたものであると考え、当量をはじめとする種々の検討を行ったところ、ピナコロンに対してベンザルアセトフェノンを二当量用いたときに環状化合物**7**を主生成物として得ることに成功した。さらに温度条件によって、Michael反応とMichael-Michael-アルドール連

続反応の生成物を作り分けることができることを明らかにした。すなわち、トルエン溶液を100 °Cに加熱した場合にMichael付加体**6**が、反応溶液を0 °Cで反応を行った場合には環状化合物**7**がそれぞれ84%, 83%で得られた (Scheme 2-12)。

Scheme 2-12.



本触媒はピナコリンを供与体とするMichael型反応において、高温条件ではMichael型反応を、低温条件では環化反応を触媒することが明らかとなった。しかしながら、基質における一般性は見られず、他の基質を用いた場合に同様の環状化合物を得ることは成功していない。

Experimental Section for Chapter 2

General Methods

All reactions were carried out under Argon atmosphere by using Schlenk techniques or under nitrogen atmosphere in an Mbraun glovebox. The nitrogen in the glovebox was constantly circulated through a copper/molecular sieves (4 Å) catalyst unit. The oxygen and moisture were constantly monitored by an O₂/H₂O Combi-Analyzer to ensure that both were always below 1 ppm. ¹H NMR spectra were recorded on JNM-LA400 (400.05 MHz for ¹H) spectrometer. Chemical shifts were reported in parts per million downfield from tetramethylsilane. Tetrahydrofuran (THF), hexane, and toluene were distilled from sodium benzophenone ketyl, degassed by the freeze-thaw method (three times), and dried over fresh Na chips. All melting points were measured on Yamato micro melting point apparatus and were uncorrected. IR spectra were performed with a Hitachi IR 215 spectrophotometer.

X-ray Crystallographic Analysis

The crystals were handled in a glovebox under a microscope (MZ6, Leica) which was mounted on the glovebox window, and were sealed in glass capillaries. Data collections were performed on a R-Axis II diffractometer with graphite-monochromated Mo K α radiation. A laser-stimulated fluorescence image plate was used as a two-dimensional area detector. Because of the instability of the crystals, rapid analysis was required. The distance between the crystal and the detector was 85 mm. Thus, 27 frames were recorded at intervals of 6° and each exposure lasted for 5 min (ca. 135 min for the total data collection). Molecular structure of complex (2) was solved by direct method using the program SIR 97. Full matrix least-squares refinements were carried out by minimizing the function $\sum \omega(|F_o| - |F_c|)^2$ where F_o and F_c were observed and calculated structure factors. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were included but not refined. The residual electron densities were of chemical significance.

Samarium(III) tris(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide) (1)

Samarium metal (10 mmol) and 1,3-diiodomethane (13 mmol) in 100 mL of dry THF was stirred vigorously for 5 h at room temperature. The THF solution of iodine (4 mmol) was added and stirred to give a SmI₃. To a suspension of SmI₃ (10 mmol) in THF was added a solution of sodium 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide (30 mmol) in THF (100 mL) which was prepared for 12 h. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then all solvent was removed under reduced pressure to give a yellow solid. The solid was dissolved in toluene (50 mL) and stirred at room temperature for 6 h. The suspension was filtrated to remove NaI as white powder. All solvent was removed under reduced pressure to give a yellow amorphous, and this amorphous was washed with hexane for three times to give a Sm(OAr)₃ (1) as yellow powder:

Yield 90%, 7.2 g, 9 mmol, mp <400 °C, ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz, 25 °C) δ 0.86 (s, 54H, 'Bu), δ 2.84 (s, 9H, CH₃), δ 8.17 (s, 6H, Ar-H).

MS-FAB: *m/z* = 809 (M⁺, 100%).

Samarium(III) tris(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide) acetonitrile complex (2)

Recrystallization of the complex (1) from a mixed solvent of THF and acetonitrile gave a complex (2) as yellow cubes.

C₅₃H₈₁O₃N₄Sm, M=972.65, triclinic, space group *P1*(#2), *a* = 12.627(9) Å, *b* = 21.20(1) Å, *c* = 11.230(4) Å, α = 91.02(3)°, β = 109.84(3)°, γ = 76.00(3)°, *V* = 2736(2) Å³, *Z* = 2, *D*_{calc} = 1.180 g/cm⁻³, μ(MoKα) = 11.16 cm⁻¹, *T* = 278 K, *R* = 0.085, *R*_w = 0.142.

The complex (2) liberated the coordinated acetonitriles on standing in vacuum at room temperature for a few hours to form complex (1).

Direct Michael Reaction of Benzalacetophenone with Carbonyl Compounds having α-Proton

To a stirred THF solution of benzalacetophenone (0.208 g, 1 mmol) for 0.5 h was added the mixture of several carbonyl compounds (1 mmol) in THF and the catalyst (1) (80 mg, 10 mol%) in THF at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature by monitoring the reaction by TLC until benzalacetophenone disappeared. The reaction was quenched with ca. 1 N HCl_{aq} and extracted with AcOEt three times. The combined organic layer was washed with brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure, and residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane(5:1)).

1,3,5-Triphenyl-1,5-pentanedione (3)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 3.30-3.36 (dd, *J* = 16.7, 7.0 Hz, 2H), 3.44-3.52 (dd, *J* = 6.7, 16.7 Hz, 2H), 4.40-4.08 (m, 1H), 7.16-7.56 (m, 1H), 7.79-7.83 (d, *J* = 15.7 Hz, 4H).

1-(β-Naphthyl)-3,5-diphenyl-1,5-pentanedione (4)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 3.24-3.64 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 1H), 7.16-7.95 (m, 16H), 8.40-8.43 (m, 1H).

1-(9'-Anthryl)-3,5-diphenyl-1,5-pentanedione (5)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 3.31-3.61 (m, 4H), 4.03-4.14 (m, 1H), 7.22-7.55 (m, 14H), 7.92-7.98 (m, 4H), 8.40 (s, 1H).

6,6-Dimethyl-1,3-diphenyl-1,5-heptanedione (6)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 1.23 (s, 9H, 'Bu), 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz), 3.20-3.27 (dd, *J* = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 3.31-3.37 (dd, *J* = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 3.87 (m, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.85 (m,

10H).

4,4-Dimethoxycarbonyl-1,3-diphenyl-1-butanone (8)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 3.45-3.60 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 5H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H).

4,4-Dibenzoyloxycarbonyl-1,3-diphenyl-1-butanone (9)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 3.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 5.17 (s, 4H), 7.05-7.58 (m, 18H), 7.79-7.82 (m, 2H).

1,3-Diphenyl-4-ethoxycarbonyl-4-phenoxy-1-butanone (10)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 0.87 (t, 2H), 1.16 (t, 1H), 3.32-3.62 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 7.04-7.64 (m, 11H), 7.84-7.90 (m, 3H), 8.08-8.11 (m, 1H).

1,3-Diphenyl-5-thiophenyl-1,5-pentanedione (11)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 2.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.77-2.83 (dd, *J* = 16.2, 7.8 Hz, 1H), 3.00-3.06 (dd, *J* = 16.2, 7.8 Hz, 1H), 3.99 (m, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73-7.89 (m, 15H).

Sequential Michael–Michael–Aldol Reaction

To a stirred THF solution of benzalacetophenone (0.416 g, 2 mmol) for 0.5 h was added the mixture of 3,3-dimethyl-2-butanone (0.15 mL, 1 mmol) in THF and the catalyst (**1**) (80 mg, 10 mol%) in THF at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature by monitoring the reaction by TLC until benzalacetophenone disappeared. The reaction was quenched with ca. 1 N HCl aq. and extracted with AcOEt three times. The combined organic layer was washed with brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure, and residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane (5:1)).

2,4-Dibenzoyl-3,5-diphenyl-1-*tert*-butylcyclohexanol (7)

Yield: 84%; white powder; mp 222-223 °C (AcOEt/hexane (1:5)).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 0.15 (s, 9H), 2.17 (dd, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 13.9, 13.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.4, 11.2 Hz, 1H), 3.97 (ddd, *J* = 13.4, 11.4, 3.4, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.7, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.7, 11.2, 1H), 5.35 (bs, 1H), 6.89-7.56 (m, 20 H).

IR (KBr) 3260 (s), 1670 (s) cm⁻¹.

MS-FAB: *m/z* = 460 (M⁺, 100%).

HRMS: *m/z* Calcd for C₃₆H₃₆O₃: 516.2664. Found 516.2650.

References for Chapter 2

1. A. Benrath and K. Ruland, *Zeitsch. Anorg. Allgem. Chem.*, **1920**, 114, 267.
2. a) P. Girard, J. L. Namy, and H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 102, 2693. b) J. L. Wang, P. Girard, and H. B. Kagan, *Nouv. J. Chem.*, **1977**, 1, 5. c) J. L. Wang, P. Girard, and H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 37, 175.
3. a) K. Takai and C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3247. b) A. E. Vougioukas and H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5513. c) D. A. Evans and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6447. d) D. P. Curran and R. L. Wolin, *Synlett*, **1991**, 317. e) D. A. Evans, S. G. Nelson, M. R. Gagne, and A. R. Muci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9800. f) P. Van de Weghe and J. Collin, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2545.
4. a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 4418. b) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 851. c) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2657. d) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okumura, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10372. e) H. Sasai, T. Arai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1571. f) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6194. g) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, and M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1871. h) M. Shibasaki, H. Sasai, and T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1236. i) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168.
5. a) T. Mukaiyama, *Org. React.*, **1982**, 28, 203. b) T. Mukaiyama, *Challenges in Synthetic Organic Chemistry; Oxford Science Publications*, **1990**, 177-213. c) S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1991**, 2187.
6. a) S. J. Lippard, *Science*, **1995**, 268, 996. b) E. Jabli, M. B. Carr, R. P. Hausinger, and P. A. Karplus, *Science*, **1995**, 268, 998.
7. a) S. Kobayashi, I. Hachiya, T. Takahori, M. Araki, and H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6815. b) S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, and H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3755. c) S. Kobayashi, *Synlett*, **1994**, 689. d) S. Kobayashi, "Organic Reactions in Water", P. Grieco (ed.), Chapman & Hall, **1998**, p. 262.
8. S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, and M. Araki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4535.
9. S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Araki, and I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6325.
10. G. Adachi, "SCIENCE OF RARE EARTHS", Kagakudojinn, **1999**.

第3章 ロジウム錯体を用いた不斉水素化反応：ビスベンゾホスフェタン配位子の合成

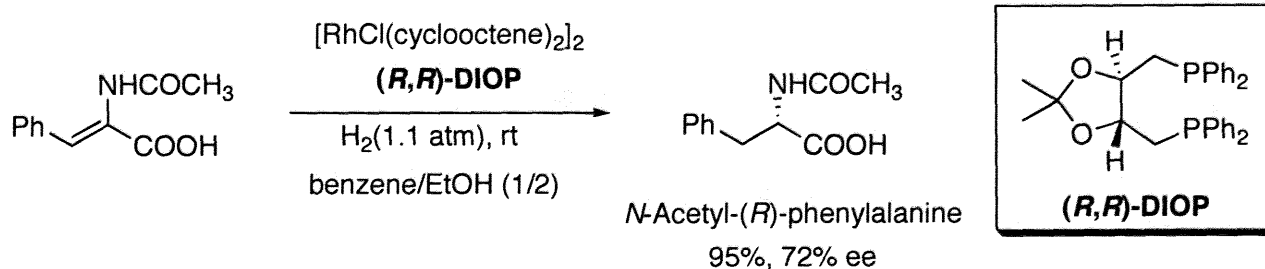
3-1 はじめに

生理活性物質の多くは光学活性化合物であり、その三次元構造が生理活性の発現機構と密接な関係にある。そのために、医薬品・農薬等の生理活性物質では光学異性体間の薬理活性・毒性に大きな相違が起こることが多い。すなわち片方のエナンチオマーが薬理活性を示しても、一方のエナンチオマーが毒性を示すことがある。最近の医薬品の合成は片方のエナンチオマーのみに作り変える手法（ラセミックスイッチ）が要求されている。つまり光学活性な化合物の高効率的・高選択的な合成法の開発は、生理活性物質の活性を解き明かす上でも、構造化学的な観点からも、また医薬品等の合成のような実用的な観点からも必要とされており、近年の有機合成における最も重要な課題の一つである。

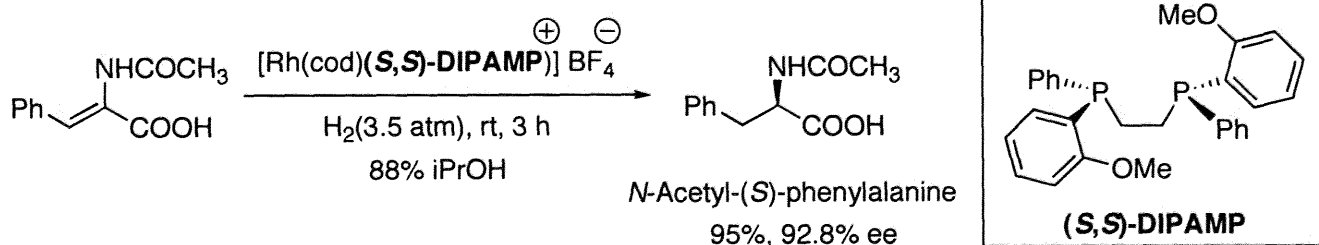
光学活性化合物を得る方法は大きく分けて、「天然物からの誘導」、「光学分割」、「不斉合成」の三つが考えられる。ここで「天然物からの誘導」は高い選択性が得られるという利点がある。しかし基質特異性が高く、天然物から誘導できないものや反対の立体は全く得ることができないなどの欠点がある。また「光学分割」はラセミ体から分割によって光学活性体を容易に、また両方の光学異性体を得ることができる。しかし、両方の異性体を得られることは言い換えれば反対の異性体が副産物として得られるということである。これは高効率的な合成であるとはいえない。上記の二つの手法は強力な利点を有しているが、同様に避けることのできない大きな欠点を有している。一方、「不斉合成」は選択的な不斉中心の構築を行う手法であり、高選択的・高効率的な光学活性体の合成手法としては理想的である。この「不斉合成」は、基質制御型不斉合成と反応剤制御型不斉合成の二つに大別される。基質制御型不斉合成は、基質に存在する不斉点により生成物の立体を制御する。一方、反応剤制御型不斉合成は基質に関係なく、生成物に取り込まれることのない化合物を添加することにより反応の立体を制御する。この反応剤制御型不斉合成はさらに量論的不斉合成と触媒的不斉合成に区別することができる。量論的不斉合成では添加する反応剤を基質と当量またはそれ以上用いる。一方、触媒的不斉合成では触媒量の光学活性な反応剤を添加する。この触媒的不斉合成は理論上触媒量の不斉源から無限量の光学活性化合物を得ることができるため、最近の有機合成においてはこの触媒的不斉合成にスポットライトが当たっており、特に光学活性な触媒の合成が多くの研究者たちの興味の対象となっている。金属触媒を用いた不斉合成ではロジウム(Rh)、パラジウム(Pd)、ルテニウム(Ru)などの遷移金属をはじめとした触媒前駆体と光学活性な配位子を用いることで反応を行っており、不斉配位子の開発が研究の中心課題となっている。現在、ほぼすべての金属触媒反応が光学活性配位子を用いることによってエナンチオ選択的に実施されているが、とりわけ工業的に有効な変換工程としてケトンおよびオレフィン類の触媒的水素化が初期の段階から精査され続けており、成熟度も高いと思われる。

ロジウム錯体を用いるオレフィンの不斉水素化は、Wilkinson錯体¹⁾と不斉ホスフィンを利用したKnowles²⁾やHorner³⁾の研究に始まり、現在でも多くの報告がなされている研究の一つである。当初、エナンチオ選択性は満足のものほとんどなかったが、1971年にKaganによって報告された不斉ジホスフィン配位子であるDIOPを用いた場合に、デヒドロアミノ酸の不斉水素化ではじめて実用的な成果を実現した⁴⁾ (Scheme 3-1)。さらに四年後の1975年にはKnowlesが、やはり不斉ジホスフィン配位子であるDIPAMPを開発し、同じくデヒドロアミノ酸の不斉水素化で高い不斉収率を実現した (Scheme 3-2)⁵⁾。

Scheme 3-1.



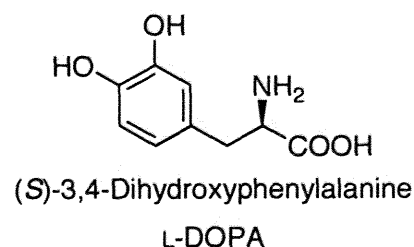
Scheme 3-2.



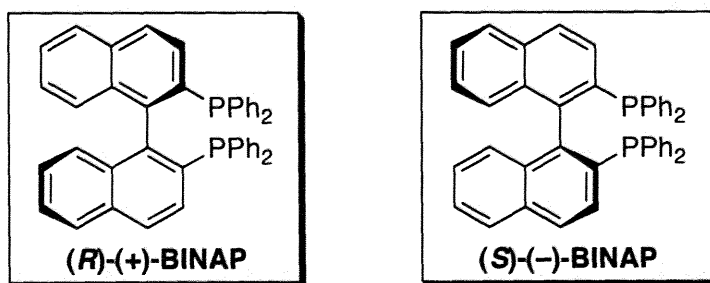
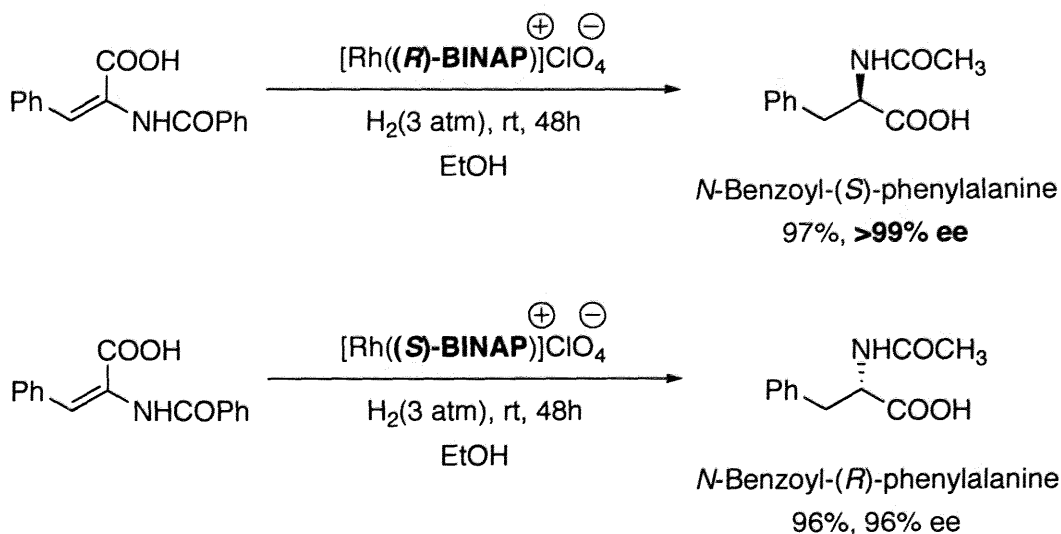
このデヒドロアミノ酸の不斉水素化は非常に基本的な反応であり、生成物として光学活性アミノ酸が得られるため医薬品やその中間体の合成に用いられることが多く、特に近年の医薬品業界で要求されているラセミックスイッチに極めて対応しやすい合成手法である。そのため現在でもその報告の頻度の高さは衰えることを知らない。上記に示したKnowlesは彼らの開発したDIPAMPを用いた不斉水素化反応で、Figure 3-1に示すL-DOPAの合成に成功している。L-DOPAはパーキンソン病の特効薬の一つとして知られている。

ロジウム錯体を触媒とする不斉水素化の改良はより効果的な配位子を設計することで達成される。そのために新しい不斉ホスフィン配位子の開発は多くの化学者を虜にし、優れた配位子を数多く生み出すこととなった。特に、野依良治らの開発した不斉ジホスフィン配位子BINAPは多くの基質に適用することができ、また非常に優れた光学収率を達成することのできる配位子の一つである (Scheme 3-3)⁶⁾。以上の功績もあってか、Knowles、野依両氏は2001年にノーベル化学賞を受賞することとなった。

Figure 3-1.

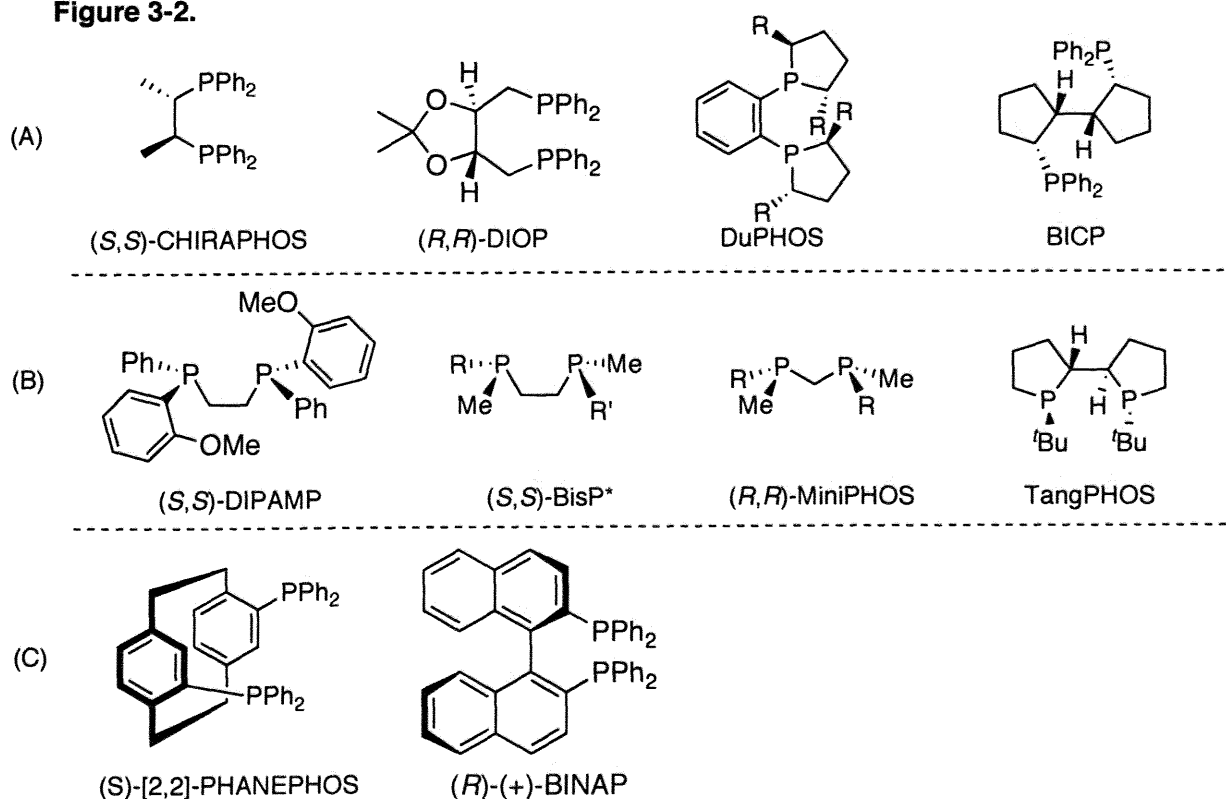


Scheme 3-3.



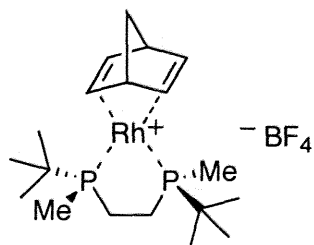
その後も不斉ジホスフィン配位子の開発は続けられ、DIOPのような中心不斉転写型 (A)、DIPAMPのようなリン原子上に不斉点を有するもの (B)、BINAPのような軸不斉あるいは面不斉転写型のものなど (C)、数千種類以上に及ぶ配位子が誕生しており、今もなお報告は後を絶たない (Figure 3-2)⁷⁾。

Figure 3-2.



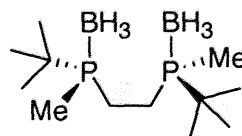
当研究室においても以前より、不斉ジホスフィン配位子の設計・合成を行っており、非常に高活性なトリアルキルジホスフィン配位子(S,S)-1,2-bis[(*tert*-butyl)methylphosphino]ethane (BisP*)の開発に成功している⁷⁰。この配位子はデヒドロアミノ酸の不斉水素化において高い不斉収率を実現しており、配位子のボラン体とRh錯体がTOKYO KASEI KOGYO CO., LTD. (TCI)にて販売されている (Figure 3-3)。

Figure 3-3.



(S,S)-1,2-Bis[(*tert*-butyl)methylphosphino]ethane- η -[(2,5-norbornadiene)]rhodium(I) Tetrafluoroborate

B 2090, 50 mg ¥19,200



(S,S)-1,2-Bis[(*tert*-butyl)methylphosphino]ethane Bis(borane)

B 2089, 100 mg ¥10,100

この配位子は①リン原子上に不斉点を有しているため反応場の極めて近傍に不斉空間を構築することができる、②リン原子上の置換基が全て電子豊富なアルキル基であるため非常に高活性である、③嵩高い置換基と小さな置換基のコントラストにより高度な不斉空間を構築することができる、などの利点を有している。最近ではDuPHOS⁷⁰やTangPHOS⁷¹(Figure 3-2)といった配位子が不斉合成反応において高い不斉収率を達成することが報告されている。これらの配位子は堅固な骨格を有していることが特徴的である。これは二つのリン原子の架橋部分が堅固であるためリン原子の自由度が低くなっており、嵩高い置換基が不斉空間を構築する際に強調されていることが原因であると考えている。

以上の知見に基づき我々は、 C_2 対称性を有し骨格が剛直である新たな不斉ジホスフィン配位子を開発して、ロジウム錯体を触媒とするデヒドロアミノ酸の不斉水素化によってその不斉誘起能を検討することとした。以下に詳細を述べる。

3-2 配位子の設計・合成

光学活性なジホスフィン配位子は遷移金属触媒を用いた不斉合成において重要な役割を果たしており、ここ30年ほどで活発に研究されている。これまでに開発されたジホスフィン配位子は膨大な数であり、現在でもなお報告は後を絶たない²⁴⁻⁷⁾。当研究室でも前節に述べたような不斉ジホスフィン配位子を開発し、不斉合成反応における高い選択性の実現に成功している^{7f,7g)}。さらに我々は優れた配位子の条件の一つに堅固な骨格を有していることを挙げており、実際にDuPHOS^{7c)}、BIPNOR^{7d)}、MiniPHOS^{7g)}、TangPHOS^{7h)}などの堅固な骨格を特徴とする配位子が高い不斉収率を達成することが報告されている。本章ではこれまでに当研究室で開発したBisP*⁷ⁱ⁾の①C₂対称性を有しており効率的な不斉空間を構築する、②リン原子上に不斉点を有しており反応場の近傍に不斉空間を構築することができる、③リン原子上の置換基に電子密度の高いアルキル基を用いており高活性である、などの特長に加えて、より堅固な骨格を有するジホスフィン配位子の設計・合成を目的として研究を行った。

堅固な骨格を形成するためにリン原子を架橋している部分の自由度を低くすることを検討した。これは金属と錯体を形成した際に、リン原子上に存在する嵩高い置換基（ここでは主に*tert*-ブチル基）が反応場に対して効率的に張り出すことで高度な不斉空間を構築することができる (Figure 3-4)。

Figure 3-4.

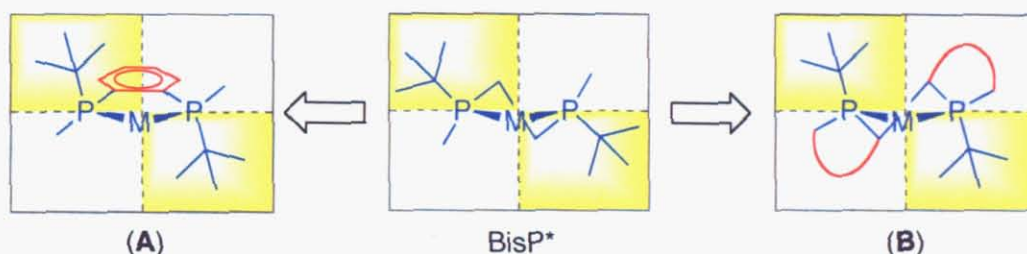
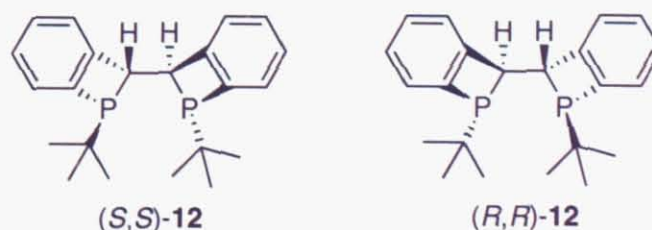


Figure 3-4の(A)のようなフェニレン架橋型の配位子は当研究室でも以前に合成を検討しており、嵩高い置換基がイソプロピル基であるものは合成されている⁸⁾。実際にデヒドロアミノ酸の不斉水素化においてBisP*と同程度の不斉収率を達成しており、活性の点では勝っている。(B)のタイプはZhangらの開発したTangPHOSがこれにあたる。しかし彼らの配位子の架橋部分は五員環であり、自由度は比較的高いと思われる。

本章では(B)のタイプで架橋部分にベンゾホスフェタンを用いた**12**のような配位子を設計・合成した (Figure 3-5)。

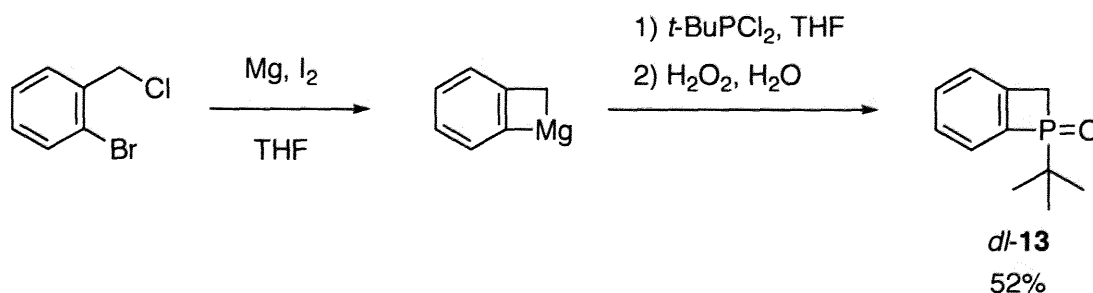
この配位子ではリン原子上に置換基がアルキル基とアリール基の両方が含まれており、トリアルキルホスフィンと比較して活性が低下する可能性があるが、取り扱いが容易になるという利点を有している。

Figure 3-5.



配位子の合成方法としてはBisP*と同様に、モノホスフィン（ホスフィンボラン、ホスフィンオキシド）の酸化的カップリングを用いて行うこととした。まず、2-ブロモベンジルクロリドをTHF中、マグネシウムと反応させることでGrignard試薬を調製した後、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ の低温で*tert*-ブチルジクロロホスフィンのTHF溶液へ加えた。この溶液を一晩攪拌した後に過酸化水素水を加えることで目的とするモノホスフィンオキシド体**13**を52%の収率で得た (Scheme 3-4)。

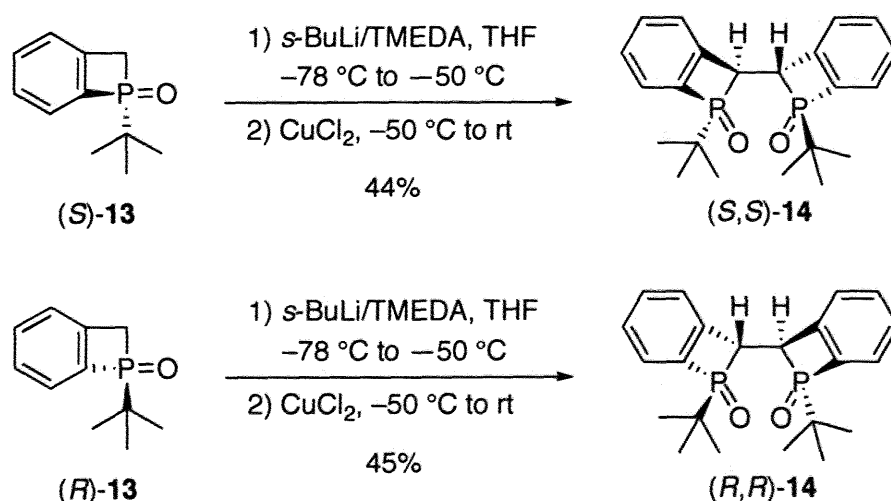
Scheme 3-4.



しかしこの化合物をエナンチオ選択的に合成することはできなかつたため、再結晶による光学分割を検討した。得られたモノホスフィンオキシド体**13**と(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸、または(1*R*)-(-)-カンファースルホン酸を用いて再結晶を行ったが、光学活性体を得ることはできなかつた。そこでキラルカラムを用いて直接ホスフィンオキシド体**13**をSMBによって分割し、(*R*)-**13**と(*S*)-**13**の両エナンチオマーを得た。それぞれの光学純度は99.0% ee, >99.9% eeであった。なお、この分割は武田製薬に依頼して行って頂いたものである。

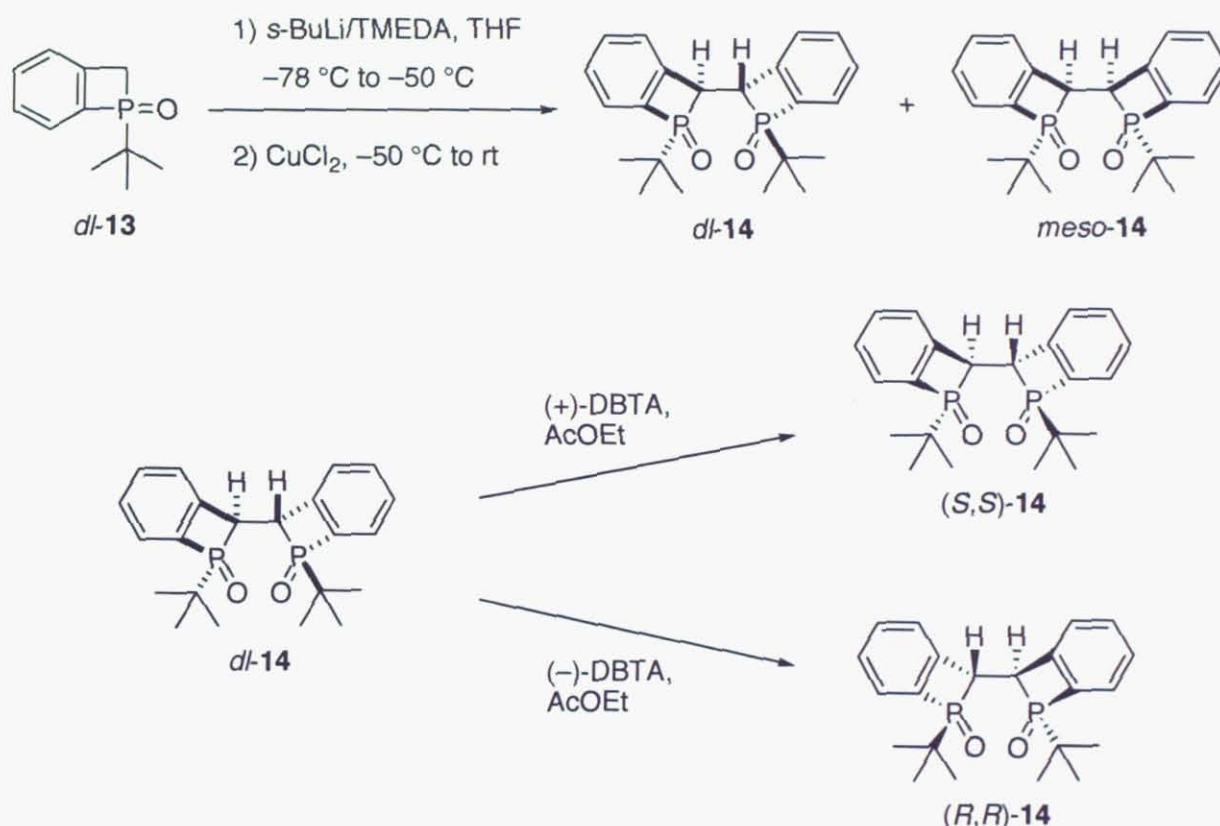
得られた(*R*)-**13**と(*S*)-**13**をテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)で活性化した*sec*-ブチルリチウムで脱プロトン化した後に塩化銅(II)で酸化的にカップリングさせることでジホスフィンオキシド**14**をそれぞれ44%, 45%の収率で得ることができた (Scheme 3-5)。

Scheme 3-5.



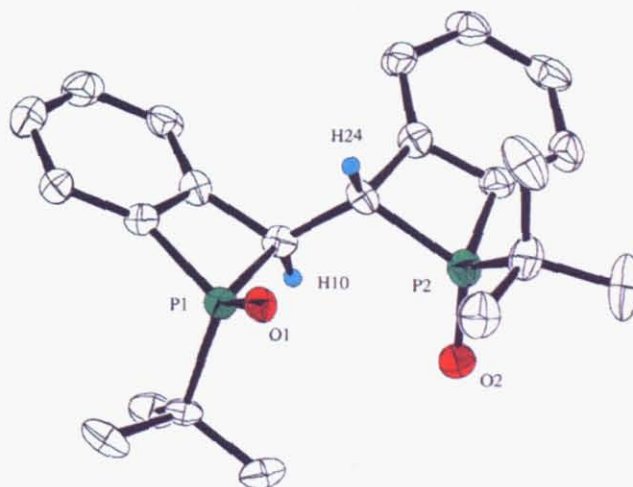
一方で dl -**13**を分割せずにScheme 3-5と同様にブチルリチウムで脱プロトン化した後に塩化銅(II)で酸化的にカップリングすると dl -**14**と $meso$ -**14**が83:17の割合で得られる。この dl -**14**と $meso$ -**14**はカラムクロマトグラフィーによって容易に分割することができた。続いてメソ体を除いた dl -**14**を酒石酸誘導体と再結晶することで光学活性なジホスフィンオキシド**14**を高い不斉収率で得ることができた (Scheme 3-6)。 dl -**14**と(2*S*,3*S*)-(+)-*O,O'*-ジベンゾイル酒石酸(+)-DBTA)を酢酸エチルから再結晶すると(*S,S*)-**14**が98.8% eeで得られた。一方(2*R*,3*R*)-(-)-*O,O'*-ジベンゾイル酒石酸((-)-DBTA)を用いて再結晶を行うと(*R,R*)-**14**が得られるが十分な光学収率は得られなかった。

Scheme 3-6.



ここで得られた(*S,S*)-**14**の結晶の構造を単結晶 X線構造解析により明らかにした。得られた結晶のORTEP図を示す (Figure 3-6)。なおFlack parameter法によって絶対配置が(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)であることを決定している。またこの(*S,S*)-**14**においてベンゾホスフェタン骨格による炭素-リン-炭素の角度がかなり狭まっており、嵩高い置換基である $tert$ -ブチル基が反応場に張り出した形になっている。これは錯体を形成した際に高度な不斉空間を構築することが期待される。次の節ではジホスフィンオキシドを還元した後にロジウム錯体へと導いて、不斉水素化へと適用した。以下に詳細を示す。

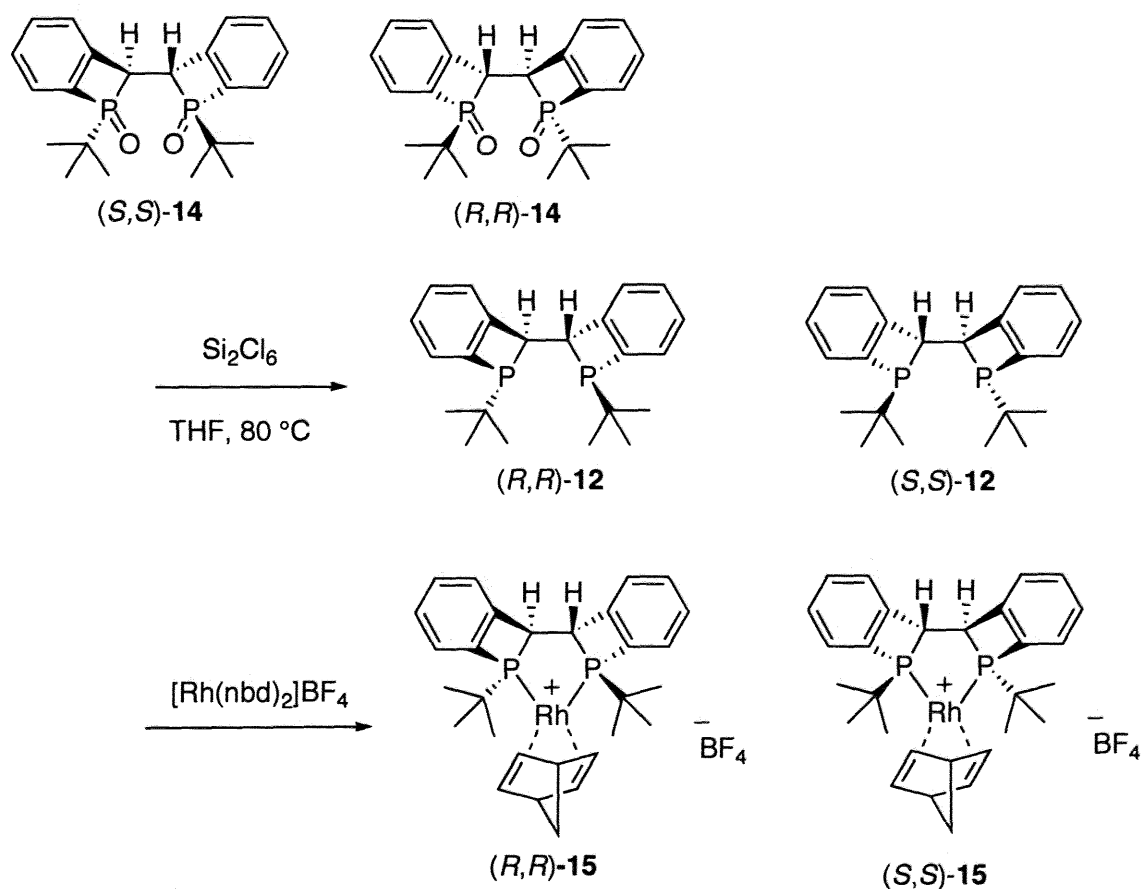
Figure 3-6. ORTEP Drawing of (*S,S*)-**14**



3-3 触媒活性の評価

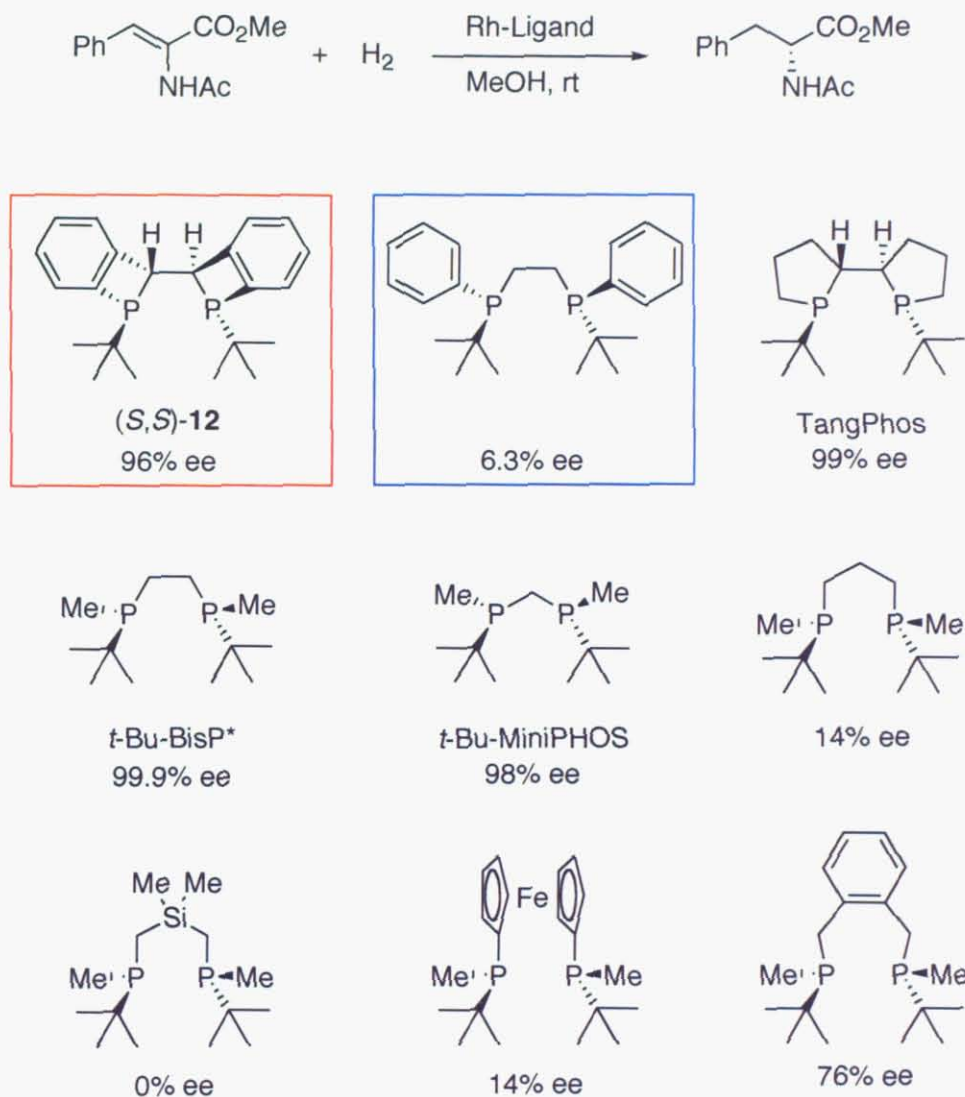
続いてロジウム触媒を用いた不斉水素化の検討を行った。前節で得られた光学活性なジホスフィンオキシドをこれまでに知られているフェニルシラン(PhSiH_3), トリクロロシラン(HSiCl_3)/アミン, トリエトキシシラン($\text{HSi}(\text{OEt})_3$), ヘキサクロロジシラン($\text{Cl}_3\text{SiSiCl}_3$)または $\text{MeOTf}/\text{LiAlH}_4$ などを用いて還元を検討したところ, 効率よく還元することができなかった。また還元剤を大過剰用いても結果は変わらなかった。しかし, ヘキサクロロジシランを用いて, 試薬の加え方を工夫したところ還元が効率よく進行した。まずホスフィンオキシドに対して3当量のヘキサクロロジシランを加えて 80°C で一時間半攪拌した後, 再び3当量のヘキサクロロジシランを系中に加える。この時フラスコは 80°C のオイルバスから上げておく。加え終わったら再び 80°C で約一時間攪拌する。その後3当量ずつヘキサクロロジシランを加えて, 総量が12当量から15当量になるようにする。ヘキサクロロジシランを加えるときは毎回オイルバスから容器は上げておく。このようにしてホスフィンオキシドを還元した後にロジウム錯体へと導いた (Scheme 3-7)。

Scheme 3-7.



続いて調製したロジウム錯体を用いて α -アセトアミド桂皮酸メチル(MAC)の不斉水素化を行い、今回合成した不斉触媒の不斉誘起能を評価した。その結果、(R,R)-**15**を用いた場合には94% ee, (S,S)-**15**を用いた場合には96% eeで対応する生成物を与えた(Scheme 3-8)。

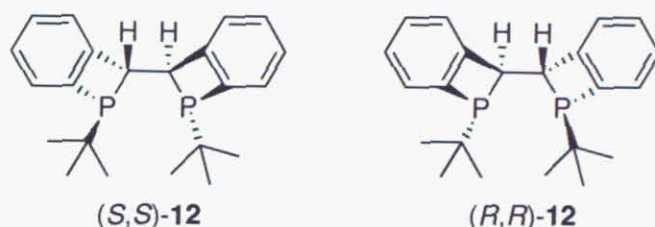
Scheme 3-8.



また、類似構造を有するジホスフィン配位子を用いたときの結果をあわせて示した⁹⁾。ここで特筆すべきは式中の四角で囲んだ配位子を用いたときの結果である。青線で囲んだ配位子は、リン原子上の置換基が*tert*-ブチル基とフェニル基であり、その高高さの違いはほとんどない。そのために不斉水素化における光学収率もわずか6.3% eeにとどまっている。しかしながらフェニル基をエチレン架橋部位と結合させることで骨格を堅固にした今回の配位子(S,S)-**12**を用いた場合には96% eeまで向上している。この結果は他の優れた配位子の結果に対して優位な値ではないが、「一方の置換基を架橋部位と結合させて堅固な骨格を形成することで、嵩高い置換基による高度な不斉空間の構築が可能になるであろう」という当初の計画には明るい結果であった。

本章ではロジウム錯体を用いた不斉水素化におけるより効果的なジホスフィン配位子の開発を目的として研究を行った。今回合成する配位子の特徴は、① C_2 対称性を有している、②嵩高い置換基と小さな置換基のコントラストによる高度な不斉空間の構築が可能である、③堅固な骨格を有しており嵩高い置換基の効果が強調される、ことが挙げられる。特に③の特徴は高い不斉収率の実現に不可欠であると考えた。そこで堅固な骨格を構築するために、 $BisP^*$ における $tert$ -ブチル基以外の置換基を結合させることで骨格の自由度を極端に低下させることを、さらに芳香環の剛直さを取り入れることを考えた。以上の要求を満たす配位子としてビスベンゾホスフェタン**12**を設計・合成した(Figure 3-7)。

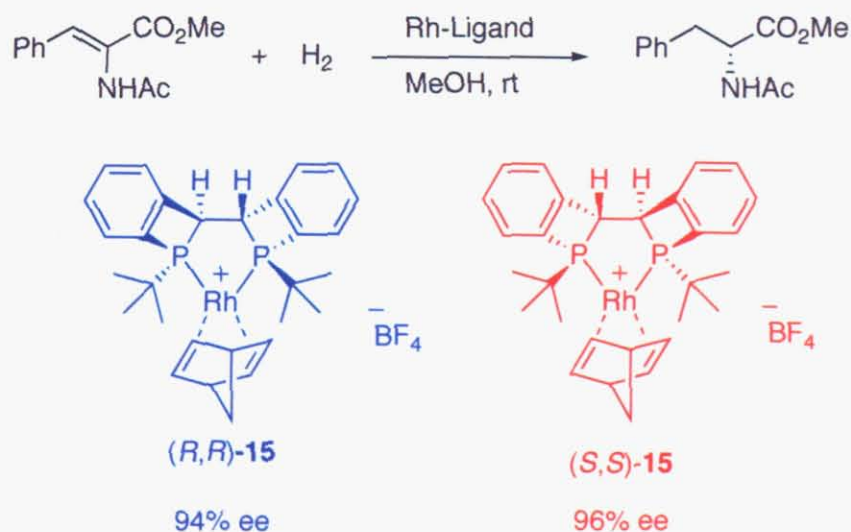
Figure 3-7.



この配位子はまずモノホスフィンオキシド体の合成、酸化的カップリング、その後の還元によって得られた。光学活性体はモノホスフィンオキシド体の段階でキラルカラムによる分割(SMB)とカップリング後の酒石酸誘導体との再結晶による光学分割の二通りによって高い光学純度を達成した。またホスフィンオキシドの還元は1.2当量から1.5当量のヘキサクロロジシランを逐次加えることで行った。

続いて得られた配位子をロジウム錯体へと変換して α -アセトアミド桂皮酸メチル(MAC)の不斉水素化へと適用した (Scheme 3-9)。

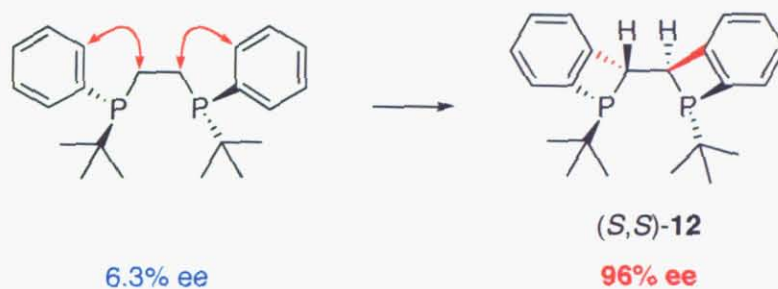
Scheme 3-9.



結果は(*R,R*)-**15**を用いた場合に94% ee, (*S,S*)-**15**を用いた場合に96% eeと高い不斉収率で対応する生成物を与えることが分かった。

今回合成した配位子と極めて類似した構造を持つ配位子すなわちビス-*tert*-ブチルフェニルホスフィノエタンを用いたときには約6% eeであるという結果を受けて, BisP*型のジホスフィン配位子における嵩の小さい置換基をエチレン架橋部位と結合させることで配位子の剛直さを向上させることは不斉場構築の観点から見て有用であると確信した (Figure 3-8)。

Figure 3-8.



Experimental Section for Chapter 3

General Methods

All reactions except for the hydrogenation were carried out under an argon atmosphere. Dehydrated THF and diethyl ether were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and Wako Pure Chemical Industries, Ltd, respectively, and used as received. ^1H NMR, ^{13}C NMR and ^{31}P NMR spectra were recorded on JNM-LA400 or JNM-400s spectrometer. In both ^1H NMR and ^{13}C NMR, chemical shifts are reported in parts per million downfield from TMS. ^{31}P NMR chemical shifts are relative to 85% H_3PO_4 . FT-IR spectra were performed with Hitachi IR 215 spectrometer and recorded in the form of KBr disks or on NaCl plates. Mass spectra were obtained by EI at 70 eV or FAB. HPLC analysis was performed on a Shimadzu LC10AD liquid chromatograph system with chiral stationary columns. Optical rotations were measured using a JASCO P-1020 polarimeter with a 1 dm cell.

tert-Butylbenzophosphetane oxide *dl*-(13)

A solution of *o*-bromobenzyl chloride (3 g, 14.6 mmol) in dry THF (150 mL) was added dropwise to a suspension of dry magnesium turnings (3.5 g, 146 mmol) and a crystal of iodine in dry THF (30 mL) at room temperature under argon. The reaction mixture was initiated by the addition of 1,2-dibromoethane (0.1 mL). Once the reaction had started, the dihalide compound was added over 4 h. The reaction mixture gradually turned into a light green milky aspect. The resulting organomagnesium reagent was stirred for an extra 2 h, decanted and transferred in small portions to a solution of *tert*-butyldichlorophosphine (2.32 g, 14.6 mmol) in dry THF (25 mL) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$. This mixture was gradually warmed to room temperature and stirred overnight. Water (30 mL) and H_2O_2 (30% aq, 2 mL) were successively added and the resulting mixture stirred for 1 h at room temperature. A saturated aqueous solution of FeSO_4 (40 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate to give *dl*-(13) as a white solid. Yield 52%.

Separation of *tert*-Butylbenzophosphetane oxide *dl*-(13)

Racemic *tert*-butylbenzophosphetane *dl*-(13) was subjected to HPLC analysis by using several kinds of chiral columns to find optimum resolution conditions. Use of Chiralcel OJ provided good separation of the two enantiomers: 0.7 mL/min, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 5% 2-propanol/hexane, 17.1 min and 19.9 min. Based on the results, 3 g of *dl*-(13) were separated by preparative HPLC (SMB system) into 1.3 g of each enantiomer.

(S)- tert-Butylbenzophosphetane oxide (S)-(13)

mp 39-40 °C, >99.9% ee, $[\alpha]_D^{17} = -22.5$ (c, 1.01, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 1.17 (d, *J* = 16 Hz, 9H), 3.38-3.58 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 24.16 (d, *J* = 1.7 Hz), 33.18 (d, *J* = 56.6 Hz), 36.12 (d, *J* = 56.6 Hz), 125.59 (d, *J* = 3.3 Hz), 127.20, 128.54 (d, *J* = 12.4 Hz), 133.91 (d, *J* = 3.3 Hz), 141.31 (d, *J* = 24.6 Hz), 141.73 (d, *J* = 42.6 Hz)

IR (KBr): 3060, 2950, 2900, 2860, 1960, 1920, 1590, 1450 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₅PO: C, 68.03, H, 7.78. Found: C, 68.13, H, 8.01.

(R)- tert-Butylbenzophosphetane oxide (R)-(13)

mp 39-41 °C, 99.0% ee, $[\alpha]_D^{17} = +21.7$ (c, 0.98, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 1.18 (d, *J* = 16 Hz, 9H), 3.38-3.58 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 24.09 (d, *J* = 1.6 Hz), 33.61 (d, *J* = 56.6 Hz), 36.05 (d, *J* = 56.6 Hz), 125.53 (d, *J* = 26.2 Hz), 127.13, 128.48 (d, *J* = 11.5 Hz), 133.86 (d, *J* = 3.3 Hz), 141.31 (d, *J* = 26.2 Hz), 141.65 (d, *J* = 40.2 Hz).

(1S,1'S,2R,2'R)-1,1'-di-tert-butyl-2,2'-dibenzophosphetenyl dioxide (S,S)-(14)

s-Butyllithium (0.97 M in cyclohexane, 2.9 mL, 2.8 mmol) was added over 5 min to a solution of *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (0.42 mL, 2.8 mmol) in dry THF (2 mL) at -78 °C under argon. After 30 min, a solution of (*S*)-(13) (500 mg, 2.57 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise. The bright red mixture was stirred at this temperature for 2 h then -50 °C for 2 h. Dry copper(II) choloride (dried at 120-130 °C for 4 h in vacuo, 450 mg, 3.34 mmol) was added in one portion with vigorous stirring and the mixture then gradually warmed to room temperature overnight. Aqueous ammonia (25%, 5 mL) was added and the layers sepatated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M HCl aq., water, and brine and dried over Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residual (a yellow solid) was washed with small amount of ethyl acetate (ca. 4 mL) to give (*S,S*)-(14) (220 mg, 44%).

mp 180 °C (decomp.), $[\alpha]_D^{19} = -12.3$ (c, 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 1.23 (d, *J* = 16 Hz, 18H), 4.46 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 24.11, 33.22-33.98 (m), 46.38-47.20 (m), 126.91-127.16 (m), 129.05-129.16 (m), 133.77, 140.79-141.61 (m, 2C), 144.72-144.76 (m).

IR (KBr): 2950, 2860, 2360, 1590, 1480, 1450, 1190 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₈O₂P₂: C, 68.38; H, 7.30. Found: C, 68.10; H, 7.49.

(1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*)-1,1'-di-*tert*-butyl-2,2'-dibenzophosphetenyl dioxide (*R,R*)-(14)

Yield: 45%, mp 180 °C (decomp.), $[\alpha]_D^{19} = +12.5$ (*c*, 0.97, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 1.23 (d, *J* = 16 Hz, 18H), 4.45 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 24.11, 33.21-33.97 (m), 46.38-47.20 (m), 126.91-127.16 (m), 129.04-129.16 (m), 133.76, 140.79-141.70 (m, 2C), 144.71-144.76 (m).

IR (KBr): 2950, 2860, 2360, 1590, 1480, 1450, 1190 cm⁻¹.

***dl*-1,1'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dibenzophosphetenyl dioxide *dl*-(14)**

Compound *dl*-(13) was treated subsequently with *s*-BuLi and copper(II) chloride to produce *dl*-(14) and *meso*-isomer in 83:17 ratio. Pure *dl*-(14) was obtained by chromatography on silica gel using AcOEt as the eluent.

mp 180 °C (decomp.),

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 1.23 (d, *J* = 15.9 Hz, 18H), 4.46 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 24.12, 33.22-33.98 (m), 46.38-47.20 (m), 126.91-127.16 (m), 129.05-129.16 (m), 133.77, 140.79-141.61 (m, 2C), 144.72-144.76 (m).

IR (KBr): 2950, 2860, 2360, 1590, 1480, 1450, 1190 cm⁻¹.

Optical resolution of *dl*-(14)

A mixture of *dl*-(14) (38.6 mg, 0.1 mmol) and (2*S*,3*S*)-(+)-*O,O'*-dibenzoyltartaric acid [(+)-DBTA; 179 mg, 0.5 mmol] was dissolved in hot ethyl acetate (1 mL). The mixture was gradually cooled to room temperature. The precipitated crystalline solid was collected by filtration, washed with ethyl acetate, treated with 1 M NaOH aq. (2 mL). The mixture was extracted with chloroform, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give (*S,S*)-(14) (8.1 mg) as a white powder. Enantiomeric excess of this product was determined to be 98.8% by HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 0.5 mL, 25 °C, 2-propanol/hexane (1:19), (*S,S*) *t*₁ = 16.9 min, (*R,R*) *t*₂ = 23.3 min, (*meso*) *t*₃ = 25.3 min).

X-ray crystallographic analysis of (*S,S*)-(14)

A well shaped orthorhombic crystal of (*S,S*)-(14) was obtained by recrystallization from ethyl acetate. A colorless prism crystal of C₂₂H₂₈O₂P₂ having approximate dimensions of 0.40 x 0.30 x 0.20 mm was mounted in a glass capillary. All measurements were made on a Rigaku RAXIS-II Imaging Plate diffractometer with graphite monochromated MoK α radiation (λ = 0.71070 Å) at 173 K. Crystal data and refinement details: space group *P*2₁2₁2₁ (#19); *a* = 9.722(7) Å, *b* = 22.91(2) Å, *c* = 9.65(1) Å; *V* = 2149(3) Å³; *Z* = 4, *D*_{calc} = 1.194 g/cm³; *F*(000) = 824; μ (MoK α) = 2.15 cm⁻¹; 1790 reflections measured, 1654 observed (*I* > 2.00 σ (*I*)); 235 variables; *R* = 0.072, *R*_w = 0.079, GOF = 1.40. The absolute configuration was determined by the Flack parameter method.

Reduction of bis(*tert*-butylbenzophosphetane)oxide and preparation of rhodium complex

Hexachlorodisilane (70 μ L, 0.39 mmol) was added dropwise to a solution of (*R,R*)-(14) (50 mg, 0.13 mmol) in dry, freshly degassed THF (3.5 mL) at room temperature under argon. The flask was immersed in a preheated oil bath (80 $^{\circ}$ C) and stirring continued for 90 min. The flask was removed from the oil bath, and hexachlorodisilane (70 μ L, 0.39 mmol) again added. The reaction mixture was stirred at 80 $^{\circ}$ C for 70 min. The operation was repeated at 70 min interval until 12-15 equiv was used for disappearance of the starting diphosphine oxide and intermediate monophosphine oxide (TLC monitoring). The mixture was cooled to -10 $^{\circ}$ C. A well degassed aqueous solution of sodium hydroxide (10%, 3 mL) was added dropwise under argon and the mixture stirred for 5 min at this temperature and the 10 min at room temperature. Degassed benzene (2 mL) was added and the organic layer transferred onto Na₂SO₄ under argon. The extraction procedure was repeated three times. The solution was passed through a column of basic alumina under argon and the column washed using degassed benzene (15 mL). The eluent was removed under reduced pressure, releasing the pressure with argon, to give a white solid. This was dissolved in dry, degassed THF (3 mL) and then transferred to a stirred suspension of [Rh(nbd)₂]BF₄ (24.2 mg, 0.06 mmol) in THF (2 mL) under argon. The suspension turned immediately into an almost clear solution. After overnight stirring, the insoluble material was filtered off and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residual solid was washed with hexane to give an orange powder, which was dried in vacuo. This product was used without further purification for the asymmetric hydrogenation of methyl α -acetmanidecinnamate.

Asymmetric hydrogenation of methyl α -acetmanidecinnamate

The reaction was carried out according to the procedure described in the literature¹⁰. The enantiomeric excess of the product was determined by HPLC using a chiral column: Daicel Chiralcel OJ, 1.0 mL/min, hexane/2-propanol = 9:1, (*R*) t_1 = 13.3 min; (*S*) t_2 = 19.3 min.

References for Chapter 3

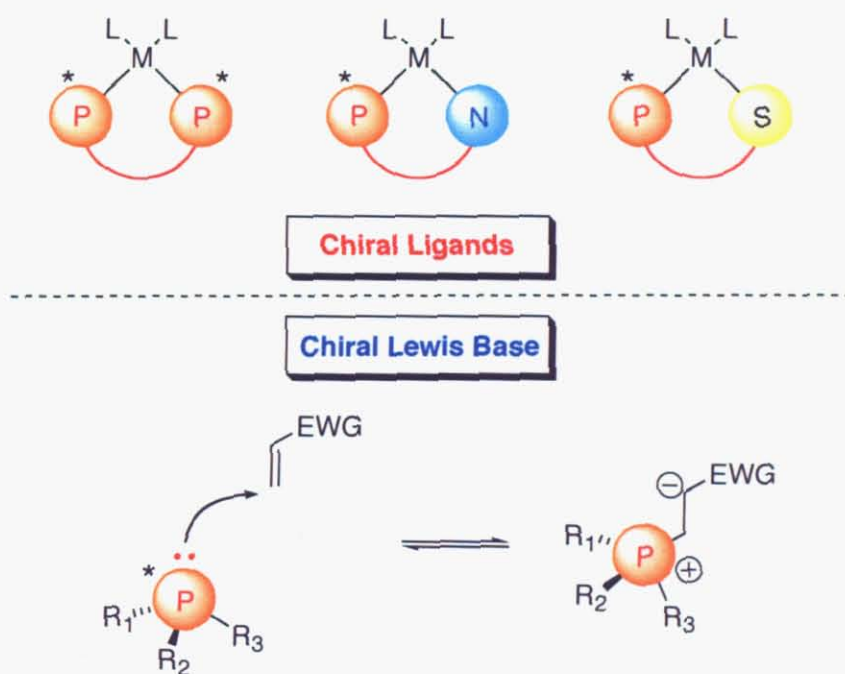
1. J. A. Osborn, F. S. Jardine, J. F. Young, and G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
2. W. S. Knowles and M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
3. L. Horner, H. Siegel, and H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
4. a) T. P. Dang and H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. b) H. B. Kagan and T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.
5. a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, and D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567. b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, G. L. Bachman, and D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.
6. a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932. b) R. Noyori and H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345.
7. a) M. D. Fryzuck and B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262. b) M. D. Fryzuck and B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5491. c) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, and R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125. d) F. Robin, F. Mercier, L. Ricard, F. Mathey, and M. Spagnol, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1365. e) P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Beamer, N. N. Tsou, R. P. Volante, and P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6207. f) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, and K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1635. g) Y. Yamanoi and T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2988. h) G. Zhu, Z. Chen, and X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6907. i) W. Tang and X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1682.
8. T. Miura and T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4833.
9. a) H. Tsuruta and T. Imamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 877. b) I. D. Gridnev, N. Higashi, and T. Imamoto, *Organometallics* **2001**, 20, 4542. c) F. Meienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, C. Malan, and A. Mezzetti, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5239.
10. a) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125. b) F. Meienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, C. Malan, A. Mezzetti, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5239.

第4章 アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応を利用した光学活性ホスフィンの合成法の開発

4-1 はじめに

「光学活性ホスフィン」は、金属触媒を用いた不斉合成と有機触媒を用いた不斉合成の両方で広く用いられている化合物である。金属触媒プロセスにおいては、前章で述べたように遷移金属触媒を用いる不斉水素化におけるジホスフィン配位子など、種々の不斉合成における不斉源として広く活用されている¹⁾。当研究室においてもジホスフィン配位子をはじめ、PとNまたはPとSによるハイブリッド型の不斉ホスフィン配位子を開発している²⁾。一方不斉有機触媒プロセスでは、近年注目されている不斉Baylis-Hillman反応³⁾に代表されるLewis塩基触媒反応において、不斉ホスフィンが触媒として適用可能であることが期待されている (Figure 4-1)。

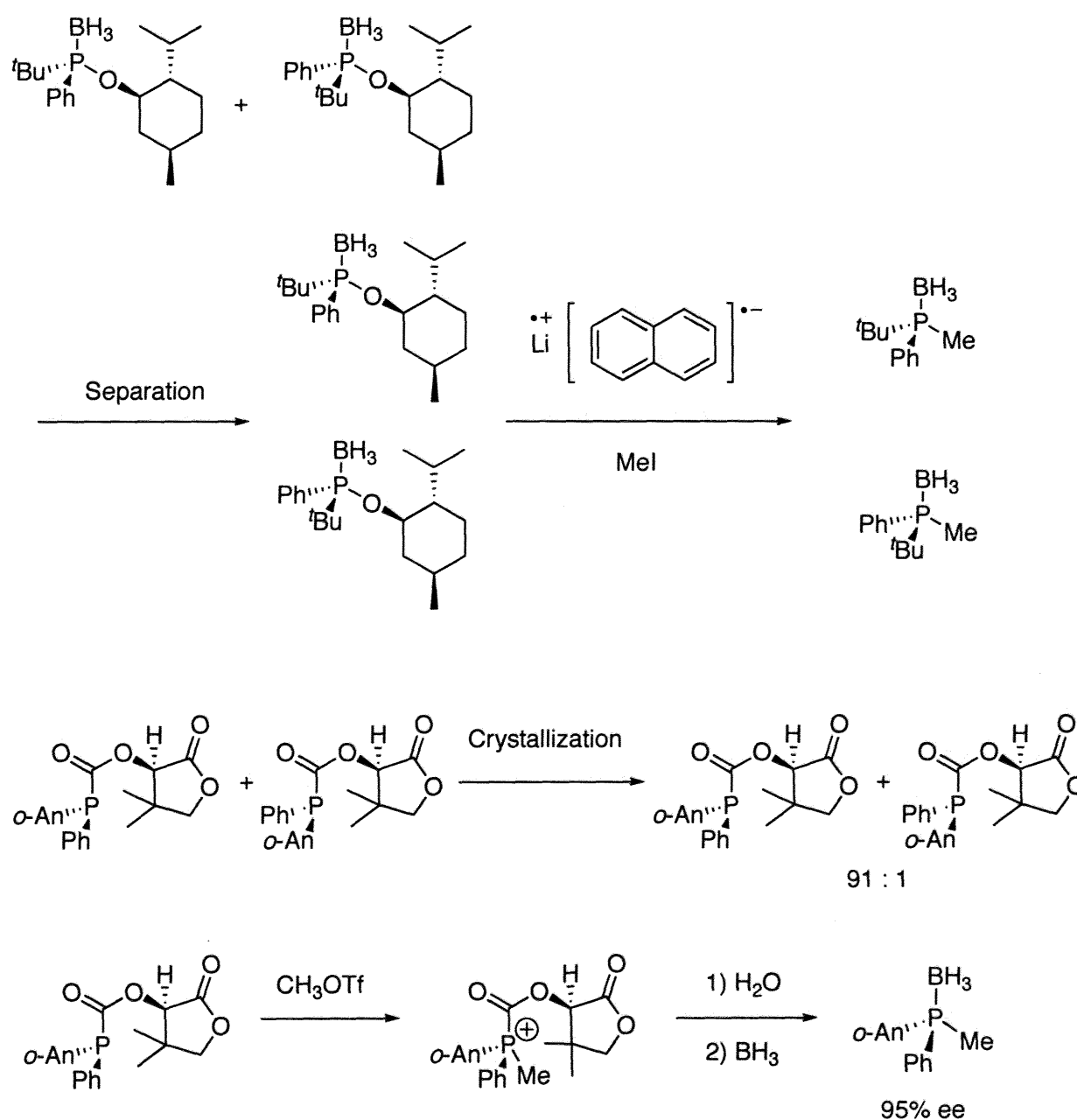
Figure 4-1.



特にアリール基を有する光学活性アリールホスフィン空気中での取り扱いが比較的容易であることに加えて、アリール基の堅固さに由来する高度な不斉空間構築が可能であるという利点を有している。しかしながら、光学活性アリールホスフィンの合成法はあまり知られておらず、①不斉補助基を用いる手法⁴⁾、②二級ホスフィンボランの動的速度論的分割⁵⁾、③アルキルまたはアリールジメチルホスフィンボラン体のエナンチオ選択的脱プロトン化⁶⁾、④パラジウム錯体を用いるクロスカップリング⁷⁾、⑤光学活性カルボン酸共存下でのホスフィンオキシド体の優先晶出⁸⁾、などの手法が報告されているにとどまっている。

①は天然物由来の不斉補助基を有するホスフィン体をジアステレオマー混合物として合成し、これらをカラムクロマトグラフィー等で異性体を分割することで光学活性体を得る手法^{4a)}が一般的であり、両エナンチオマーが同時に高い不斉収率で得られるという利点を有している。一方でカラムクロマトグラフィーによるジアステレオマー分割が必要であるため操作が煩雑になってしまうこと、置換基と不斉補助基を同時にリン原子上に導入する必要があるために基質特異性が高いことなどが欠点となっている。同様に不斉補助基を有するホスフィン体のジアステレオマーを合成した後に結晶化させることで一方のエナンチオマーが得られる^{4b)}。ここでは結晶化の際により安定なエナンチオマーが選択されていることになる。しかし、選択性の根拠は明らかではなく、経験に基づく結果しか得られていないため、用いる不斉補助基、基質の汎用性は決して広いものではない(Scheme 4-1)。

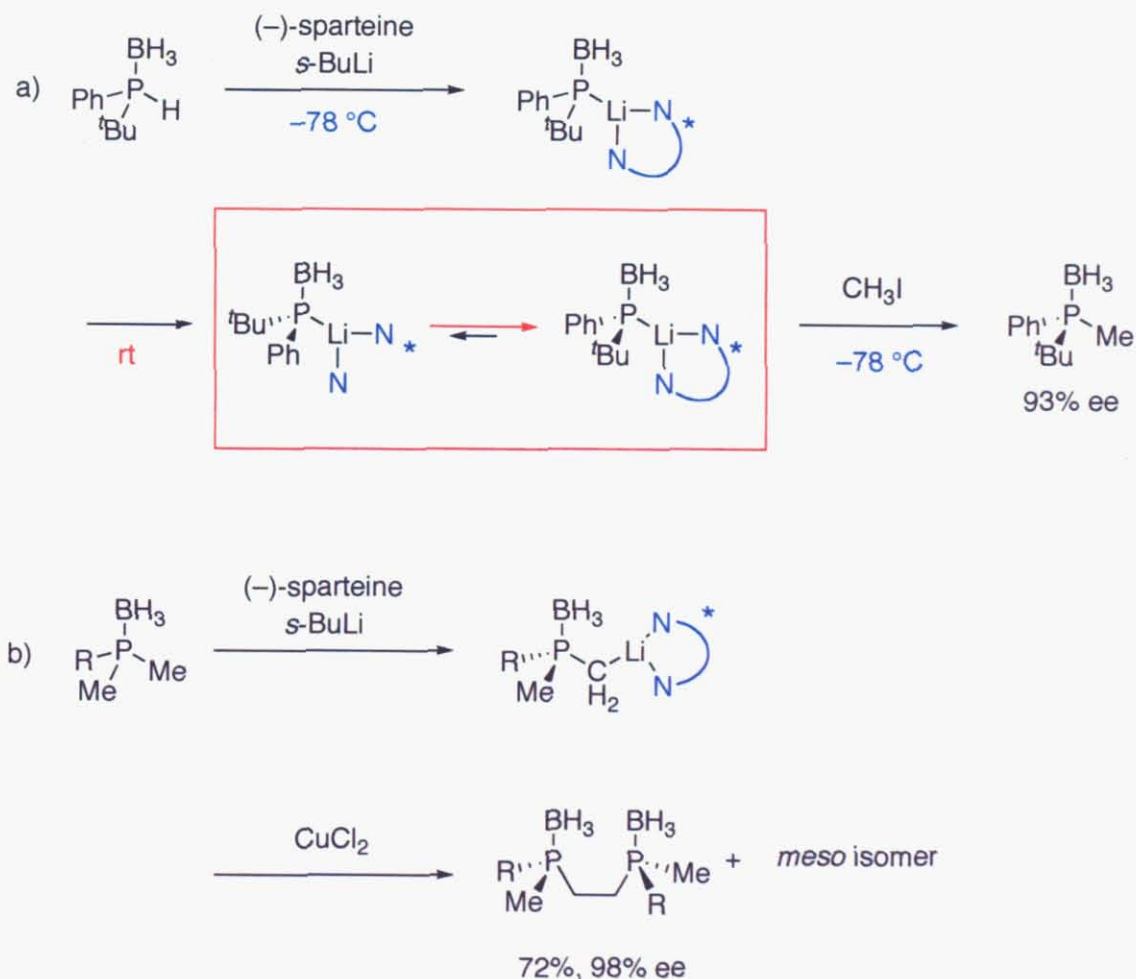
Scheme 4-1.



②は1998年にLivinghouseによって報告された手法である。アキラルな二級ホスフィンボランを低温条件下、(-)-sparteineと*sec*-ブチルリチウムでリチオ化することで、リチウムホスフィドがジアステレオマー混合物として発生する。その後反応系を室温で1時間攪拌することで、平衡が熱力学的に有利なジアステレオマーに偏る(動的速度論的分割)。これを再び低温条件下にした後、適当な求電子剤と作用させることで光学活性ホスフィンボラン体を与えるというものである(Scheme 4-2 a)。この手法では二級ホスフィンボランの合成が不可欠であり、合成の煩雑さが難点の一つである。また、室温まで上昇させている時間等によって、エナンチオ過剰率が影響を受けるために、再現性がとりにくいという欠点も有している。

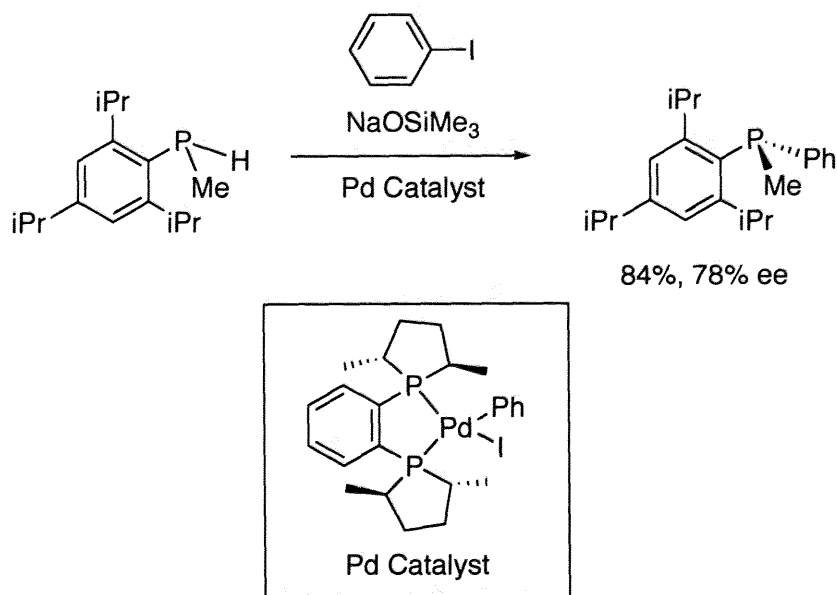
③は1995年にEvansらによって報告された手法であり、アキラルなジメチルホスフィンボラン体におけるリン原子上の二つメチル基を(-)-sparteineと*sec*-ブチルリチウムによりエナンチオ選択的に脱プロトン化し、その後銅(II)塩によって酸化的にカップリングすることで光学活性なジホスフィンボランを得る方法である(Scheme 4-2 b)。当研究室の光学活性ジホスフィン配位子の合成は主に本手法を用いて行われている。本手法もまた②と同様に合成の煩雑さが難点となっているが、ジメチルホスフィンボランの合成が成功することができたならば光学活性体への変換は比較的容易である。しかし、メチル基を必ず有してしまうために、置換基の変換が容易ではなくなり、汎用性が狭いという欠点を有することになっている。

Scheme 4-2.



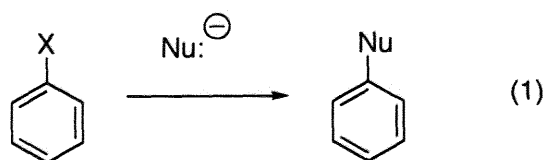
④は光学活性体なパラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応を利用した光学活性アリールホスフィン合成法であり、最近の遷移金属触媒反応の流行に沿った非常にユニークな反応であるように思われる。しかし、光学純度は78%と中程度である上に、用いるホスフィン体はScheme 4-3に示すような、トリイソプロピルメチルホスフィンに限られている。

Scheme 4-3.



最後に⑤であるが、第3章で「ホスフィンオキシドの*dl*体を酒石酸誘導体と再結晶することによる光学分割」を報告しているのでここでは詳しくは述べない。

以上のように光学活性なアリールホスフィンの合成法を挙げてみたが、いずれの場合も基質特異性が高いという欠点を有していることがわかる。すなわちリン原子上に導入する置換基の組み合わせによっては、これらの方法では合成が困難な場合が少なくない。このため多様な構造のP-キラルアリールホスフィンを自在に合成するためには、その立体特異的官能基変換法の開発が不可欠と思われる。ここで我々は、リン原子に対するアリール基やその他の置換基の導入をこれまでは多くの手法において、求核的に行っていることに注目した。ここで置換基の導入を求電子的に行う手法としては、芳香族求核置換反応と呼ばれる反応が有名である(式1)⁹⁾。

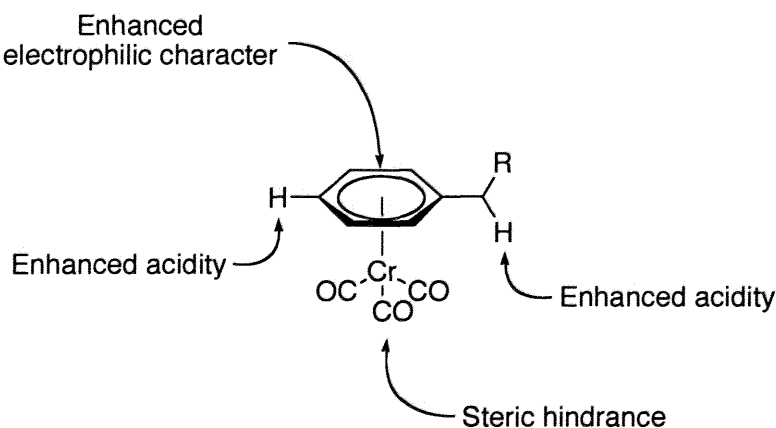


式中の求核剤(Nu)としてホスフィンを用いることで、求電子的にアリール基を導入できるものと考えた。なお上記に挙げた手法のうち④の手法はアリール基を求電子的に導入している。また芳香環をアレーンクロム錯体とする芳香族求核置換反応を用いることで新規光学活性アリールホスフィンの合成法を検討することにした。

以下にアレーンクロム錯体に関して軽く述べることにする。

遷移金属- η^6 アレーン錯体は多くの遷移金属で確認されている錯体であるが、特にアレーンクロム錯体が安定性や調製の容易さの点から、有機合成によく用いられている。これらアレーンクロム錯体は、アレーン単体の時には見られなかった反応性を示すことが知られている(Figure 4-2)。トリカルボニルクロム基は電子求引基として働くため、アレーンは求電子性を示す他、アレーン上、またはベンジル位のアニオンを安定化させるため、芳香環上のプロトンとベンジル位のプロトンの酸性度が高くなっている。またトリカルボニルクロム基は嵩高い置換基として振る舞うため、アレーンへの求核攻撃における片方の面を遮蔽している¹⁰⁾。

Figure 4-2.



Scheme 4-4はベンゼンクロム錯体と求核剤の反応を示している。これは芳香族求核置換反応であり、ベンゼン環への求核剤の付加が起こる特殊な例である。ここで芳香族求核置換反応を起こした求核剤、特にカルボアニオンを以下のTableに示した (Table 4-1)¹¹⁾。

Scheme 4-4.

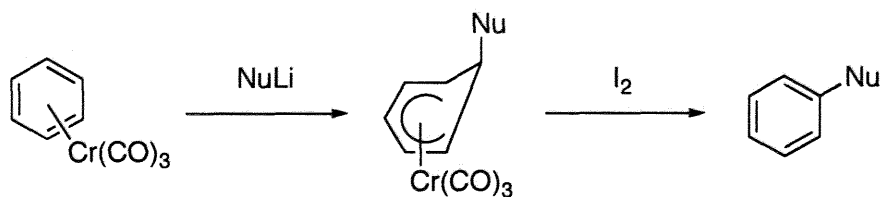
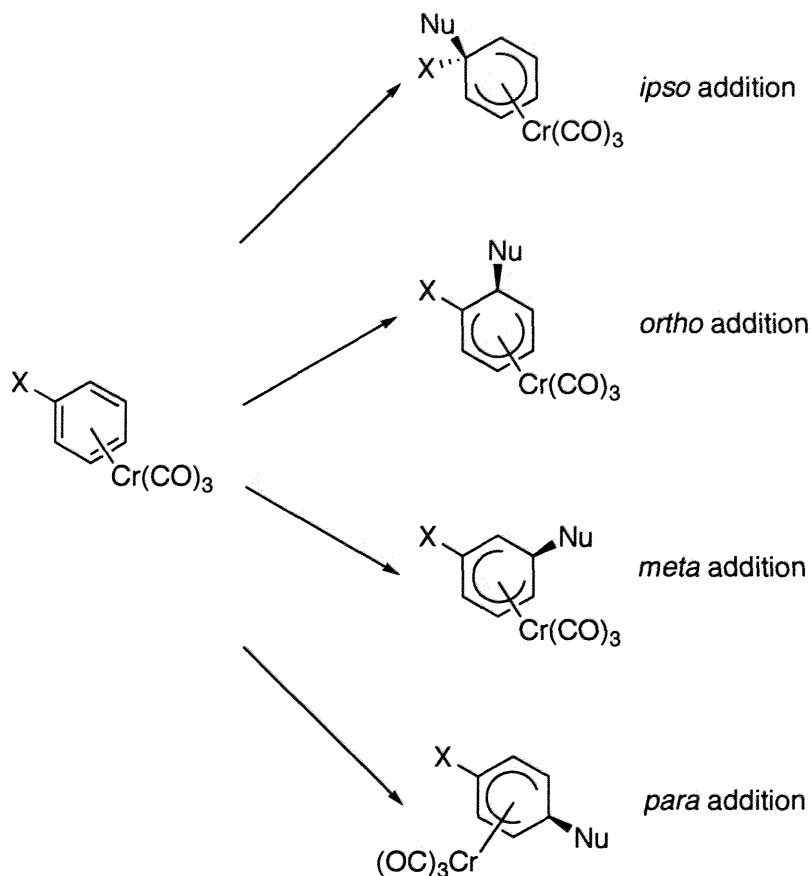


Table 4-1.

Successful carbanions		Unreactive carbanions
		MeMgBr
Li-CH ₂ CN		Me ₂ CuLi
Ph-S-CH ₂ -Li		

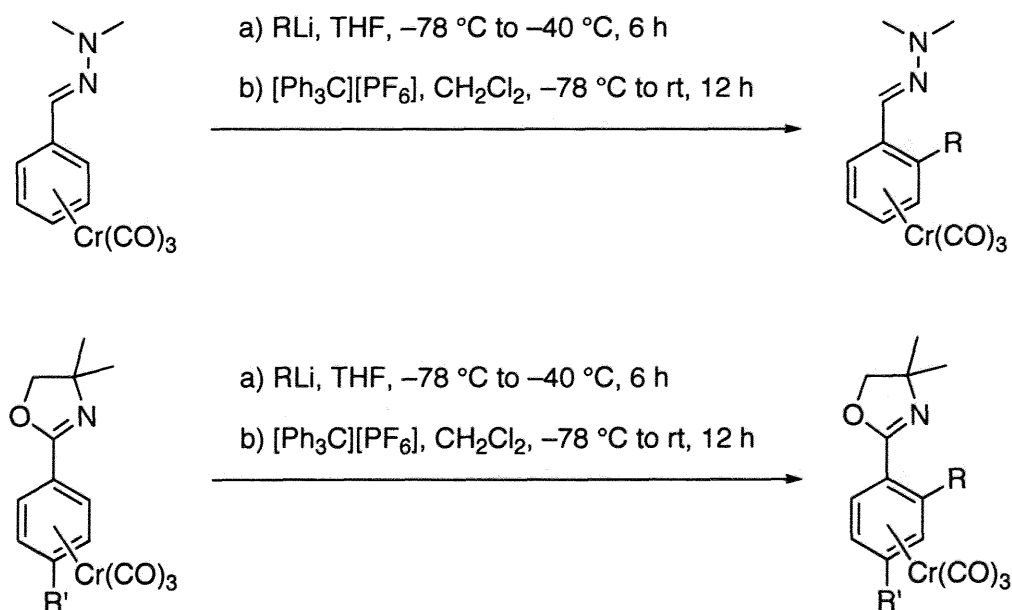
さらにアレーン上に置換基が存在すると芳香族求核置換反応の汎用性は広がり、イプソ位、オルト位、メタ位、パラ位への置換が起こりうるようになる (Scheme 4-5)。

Scheme 4-5.



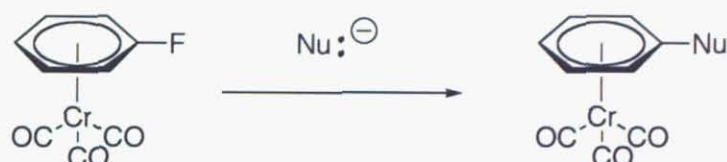
アレーン上の置換基がリチウムとの親和性が高い酸素原子や窒素原子などを有する場合、オルト付加、メタ付加等が効率よく進行することになる^{11a)} (Scheme 4-6)。

Scheme 4-6.

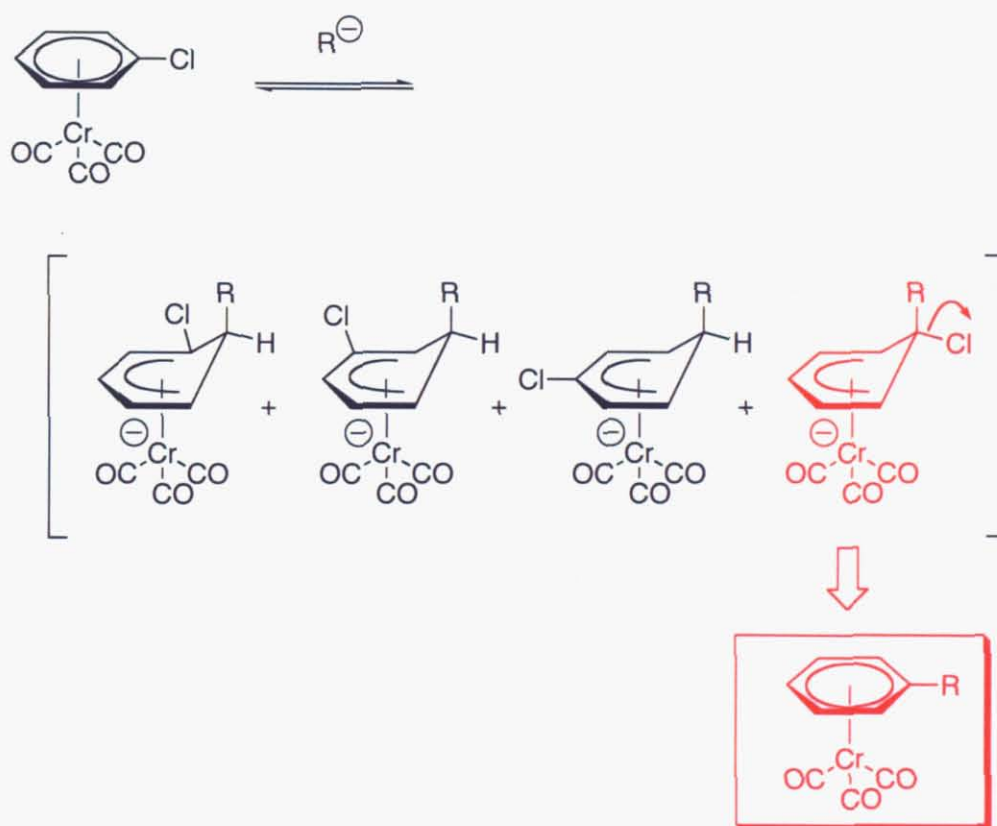


ハロゲン化アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応の反応性は錯体化されていないハロゲン化アレーンの反応性と比較して大幅に向上する (Scheme 4-7)。これは先に述べたようにアレーンクロム錯体となったアレールの反応性が大幅に異なっていることから容易に説明が付く。特にフルオロベンゼンクロム錯体は芳香族求核置換反応に対して高い活性を有する¹²⁾。これはフッ素原子が高い電気陰性度を有していること、比較的小さな置換基であるために立体障害が小さいことなどが理由としてあげられる。一方で求核剤として働くアニオンは非常に幅広く、アルコキシド、アミン、シアン化物イオンなどを用いた場合にそれぞれ対応する生成物を与えることが知られている。

Scheme 4-7.



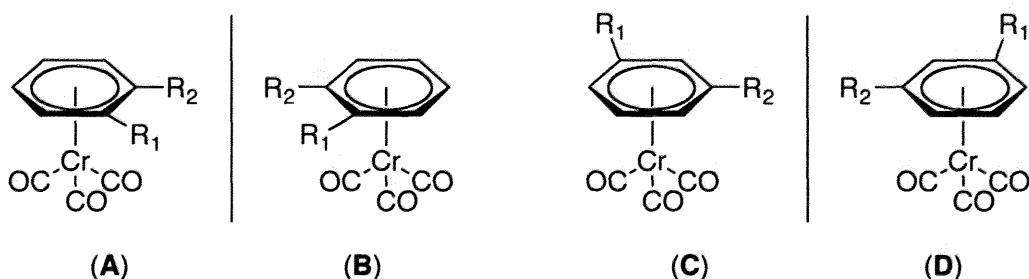
Scheme 4-8.



クロロベンゼンクロム錯体を用いた芳香族求核置換反応の反応機構はScheme 4-8に示すように二段階で進むことが知られている¹³⁾。まずクロムと反対側から芳香環への求核攻撃が起こりアニオン性の η^5 -シクロヘキサジエニル錯体を生成する。この時オルト位、メタ位、パラ位に加えてイプソ位への攻撃が存在する(Scheme 4-8 赤線)。さらにこのイプソ位への求核攻撃に続いて環のエンド側からハロゲン化物イオンの脱離が起こった場合、芳香族求核置換反応の生成物を与える。この脱離過程が律速段階となっている。

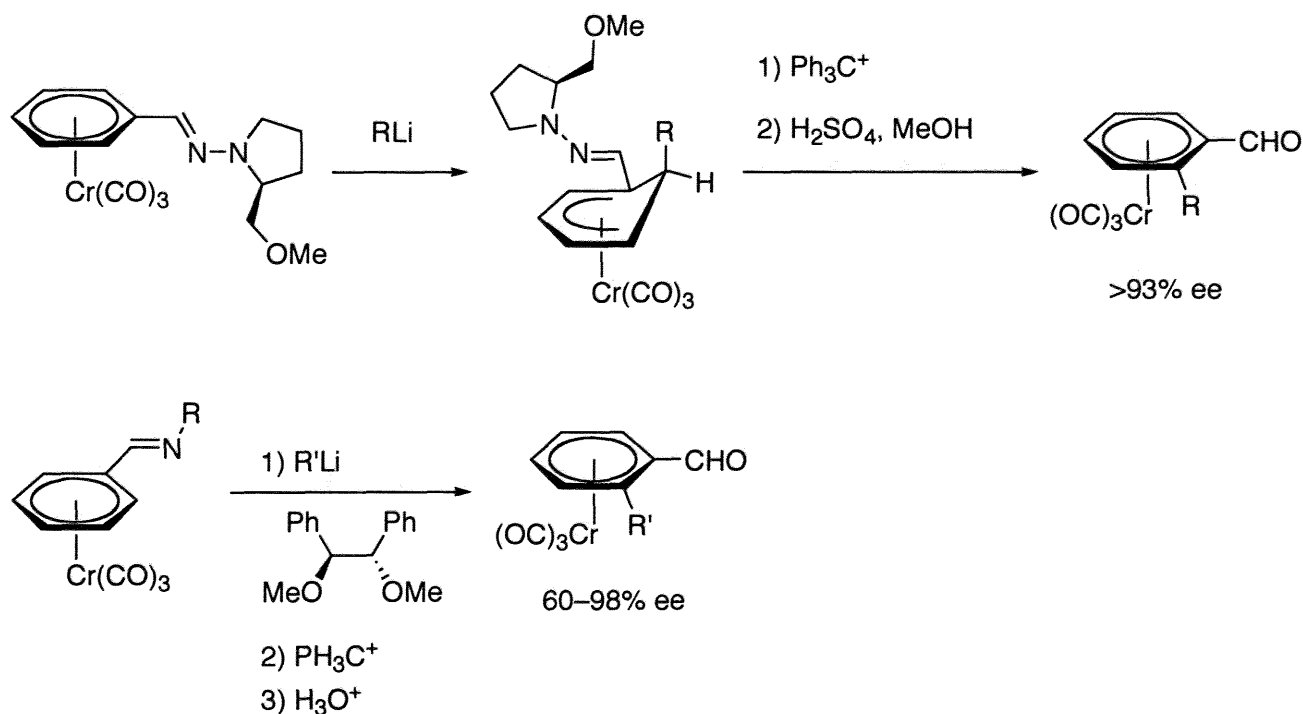
二置換以上のアレーンクロム錯体の中で非対称な1,2-および1,3-二置換アレーンクロム錯体にはエナンチオマーが存在する (Figure 4-3)。(A)と(B), (C)と(D)がそれぞれエナンチオマーである。この不斉は面不斉とよばれ、アレーン環を鏡面として表と裏を比較したときに原子の配列が異なることによって生じる。

Figure 4-3.



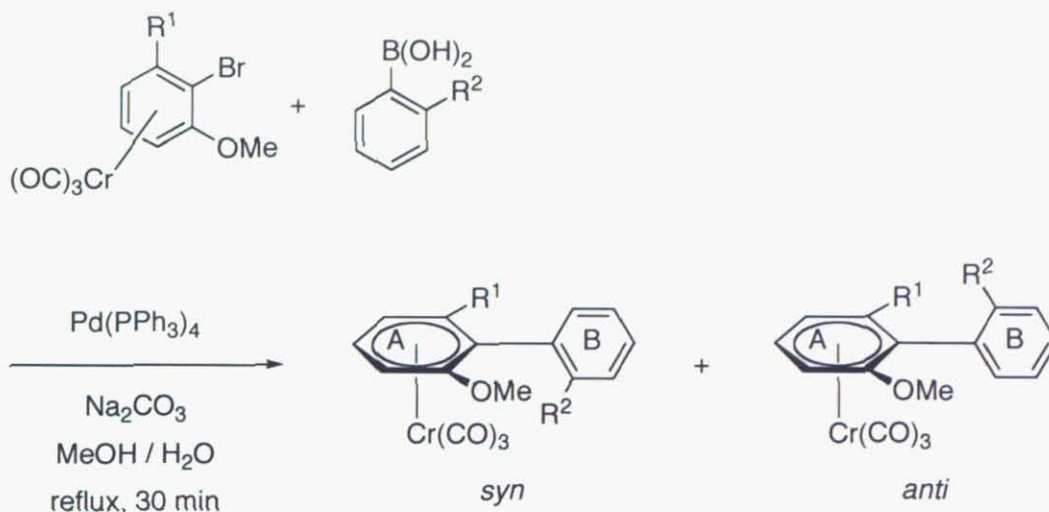
Scheme 4-6で示したオルト位付加体も高い光学収率を達成している。これはアレーン上に求核剤が攻撃する際にトリカルボニルクロム基が嵩高いために、クロムと反対の面からのみ攻撃されることが原因の一つとなっている。また光学活性な配向基を用いた場合、不斉配位子を存在させた場合においても高い立体選択性で生成物を合成することができる (Scheme 4-9)¹⁴⁾。

Scheme 4-9.



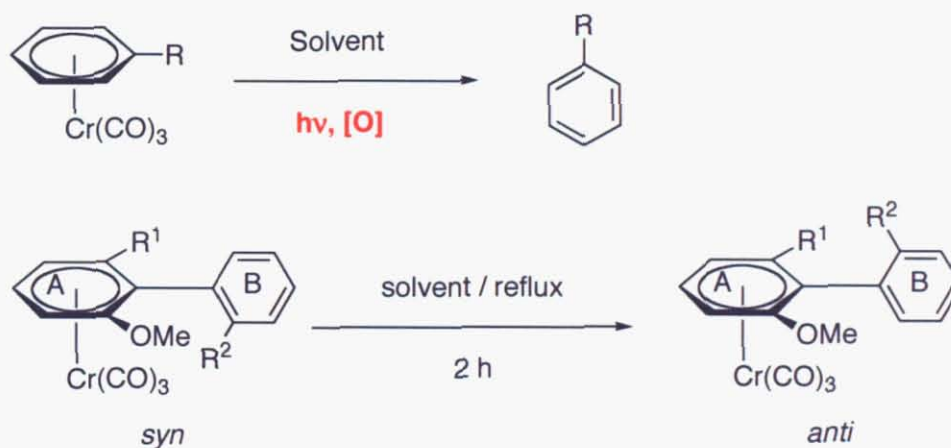
また植村らはこのようなアレーンクロム錯体の面不斉を利用した軸不斉ビフェニル化合物の合成を行っている¹⁵⁾。彼らはハロゲン化アレーンクロム錯体とアリールボロン酸のクロスカップリングによりビフェニル化合物を合成しており、クロム錯体のオルト位の置換基とアリールボロン酸のオルト位の置換基の立体的な嵩高さを変換することによって軸不斉を制御することに成功している (Scheme 4-10)。

Scheme 4-10.



アレーンクロム錯体は明るい黄色の結晶である場合が多く、固体の状態では比較的安定である。しかし、溶液状態では非常に不安定であり、光と酸素によって容易にクロムが除去されてアレーン単体に戻ってしまう。また、植村らの合成した光学活性なビフェニル化合物も溶液状態にした後、還流条件で2時間攪拌すると立体の反転が起こってしまうことが知られている (Scheme 4-11)^{14a)}。

Scheme 4-11.

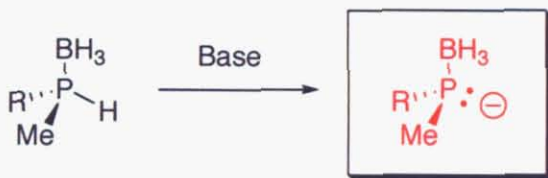


これらの事実は、アレーンクロム錯体の不安定性を示すとともに芳香族求核置換反応による生成物の合成の後にトリカルボニルクロム基を容易に除去することができることを示しているものである。

第3章でも述べているが、遷移金属触媒反応における不斉配位子は堅固な骨格による高度な不斉空間の構築が極めて重要な課題となっており、芳香環骨格は非常に魅力的な置換基であると考えられる。そのためにアリール基を有する光学活性ホスフィン合成法を確立することは、今後の配位子設計やキラルなルイス塩基触媒の開発における多大な貢献をなすと考えられる。

本章ではP-キラル中心に対する立体特異的なアリール基導入法について検討を行った。リン原子上に置換基を導入する方法としては、求核置換反応と求電子置換反応が考えられるが、特に求電子置換反応に関しては、光学活性な二級P-キラルホスフィンボランの立体特異的修飾について以前に当研究室で報告している¹⁶⁾。これらのホスフィンボラン類から脱プロトン化によって生じるホスフィドアニオンは、低温下ではリン原子上のキラリティーを充分保持することが確認されている(Scheme 4-12)。このことから本研究においても、二級ホスフィンボランを利用することを計画した。またこの場合、アリール基導入剤としてアリールカチオン等価体を用いる必要があるが、上記で述べたアレノクロム錯体に着目することとした。

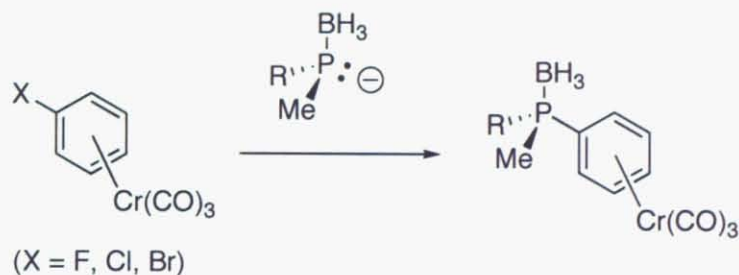
Scheme 4-12.



4-2 モノハロゲン化アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応

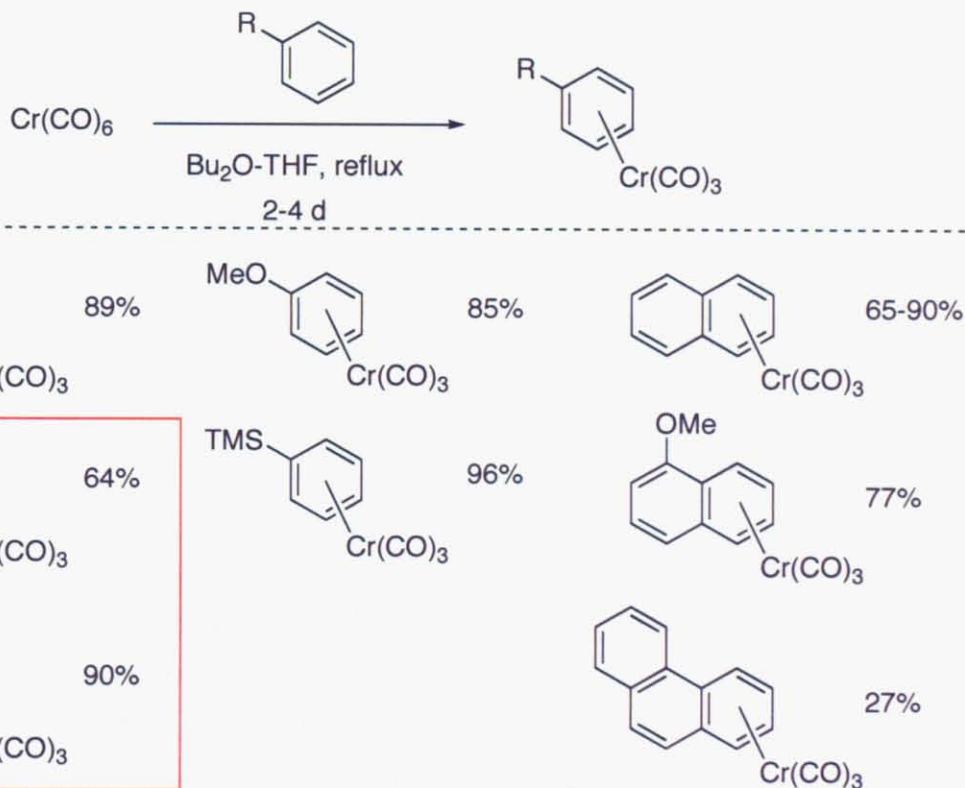
本章ではアレーンクロム錯体と光学活性二級ホスフィドアニオンの芳香族求核置換反応によりアリール基を有する光学活性ホスフィンの合成を検討した。ハロゲン化アレーンクロム錯体はイプソ位に求核攻撃を受け、ハロゲンが脱離することにより求核剤との交換が起こる。そこでフルオロベンゼンクロム、クロロベンゼンクロム、ブロモベンゼンクロムを合成し、二級ホスフィドアニオンとの反応を検討することにした (Scheme 4-13)。

Scheme 4-13.



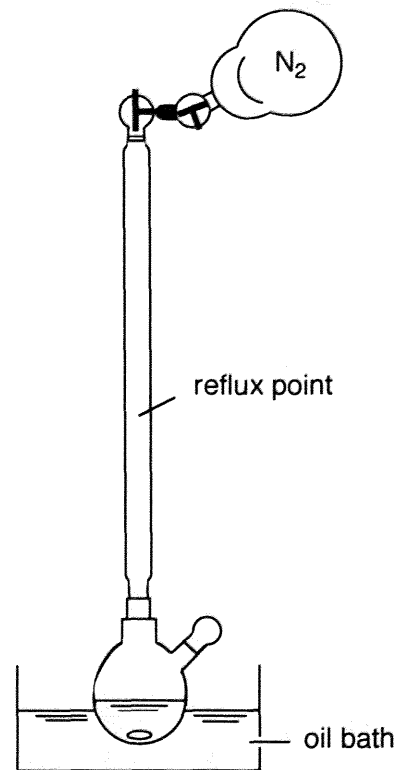
まずハロゲン化アレーンクロム錯体は文献にある手法を用いて合成を行った。Scheme 4-14に一部の報告例と収率を示す¹⁷⁾。

Scheme 4-14.



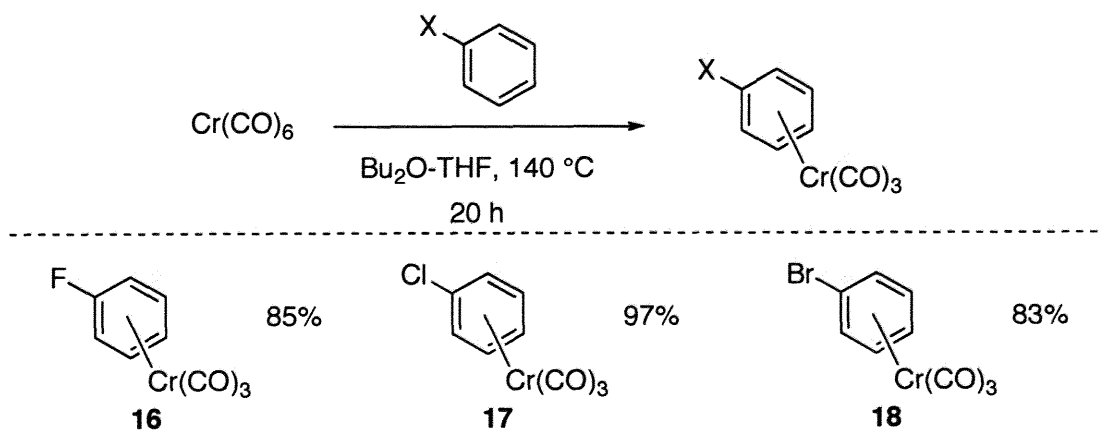
今回我々は、クロムヘキサカルボニルとフルオロベンゼン、クロロベンゼン、ブロモベンゼンの反応を、ジブチルエーテル、THF混合溶媒中140 °C、20時間という条件でアレーンクロム錯体の調製を行った。クロムヘキサカルボニルに対してハロゲン化アリアルは大過剰用いた。この際、リービッヒ冷却管またはジムロート冷却管を使用すると、昇華したクロムヘキサカルボニルが管内に付着し、還流効率が落ちるため、冷却効率の低い長い空冷還流管を用いた(Figure 4-4)。この装置は大阪府立大学の植村元一先生の研究室で行われている手法を参考にさせて頂いた。

Figure 4-4.



Scheme 4-15に今回の結果を示す。反応系は数時間後から黄色の溶液となり、還流管に昇華したクロムヘキサカルボニルが若干付着しはじめたが、ほどなく共存するTHFの還流によって洗い流された。20時間後に反応溶液をセライト濾過することで未反応のクロムヘキサカルボニルと酸化されたクロム由来の沈殿物（緑色固体）を取り除いた。その後濾液の溶媒を減圧下で留去し、ヘキサンで数回洗うと明黄色のアレーンクロム錯体が得られた。収率はそれぞれフルオロベンゼンクロムが85%、クロロベンゼンクロムが97%、ブロモベンゼンクロムが83%といずれも良好な収率で生成物を与えた。

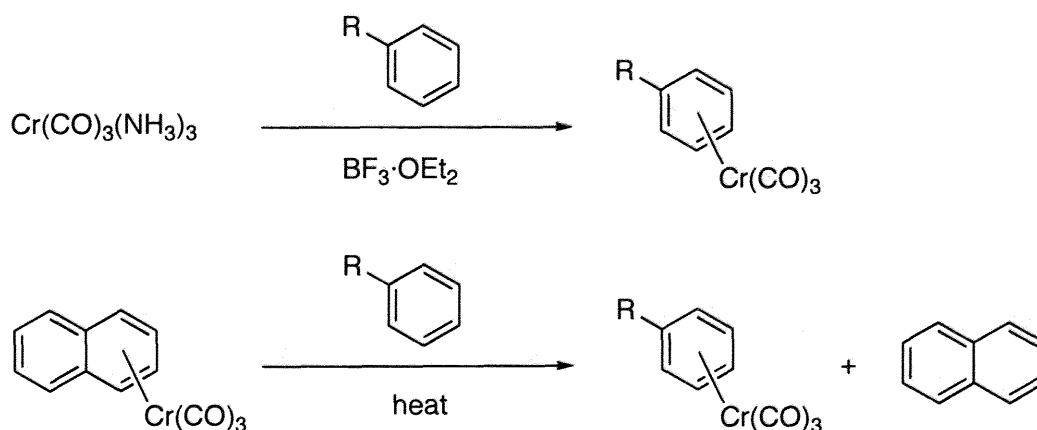
Scheme 4-15.



この反応において、ハロゲン化アリアルを減らす、低温条件で反応を行う、高圧条件で反応を行うなどの検討も試みたが、いずれも今回の結果を上回ることではできなかった。またアレーンクロム錯体の他の合成法として、クロムトリカルボニルアンモニア錯体を出発物質とする反応¹⁸⁾と、ナフタレンクロム錯体とのアレーン交換による合成が知られている¹⁹⁾。そこで他の手法による合成の検討も行った(Scheme 4-16)。クロムトリカルボニルアンモニア錯体とハロゲン化アレーンの反応によるアレーンクロム錯体の合成は錯体の調製が容易ではない上に反応性がそれほど高くないために最良の方法であるとはいえない。またナフタレンクロム錯体とアレーンの交換反応に

よるアレーンクロム錯体の合成もまたScheme 4-15の結果を越えることはできず、さらに予めナフタレンクロム錯体を合成する必要があることから有用性を見いだすことができない。

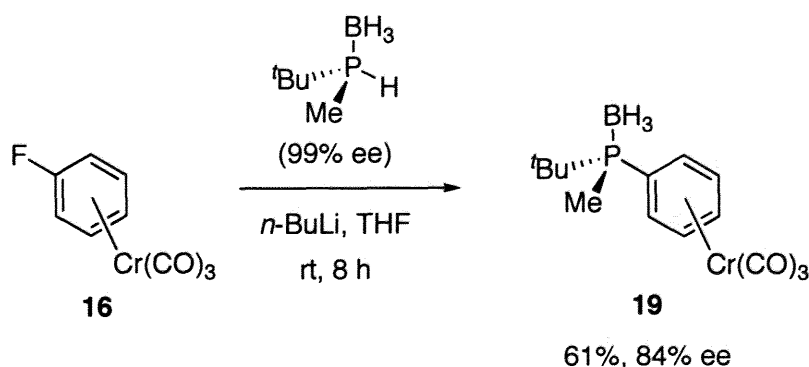
Scheme 4-16.



そのため今回のアレーンクロム錯体の合成はジブチルエーテル，THF混合溶媒中，クロムヘキサカルボニルとアレーンを還流条件下で攪拌する手法で行うこととした。

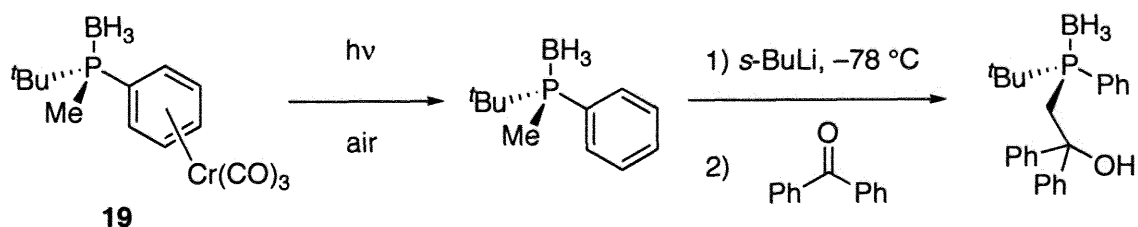
続いて得られたハロゲン化アレーンクロム錯体と二級ホスフィドアニオンの反応の検討を行った。まず光学活性な二級ホスフィンボラン（99% ee）のプロトンを塩基で引き抜いた後，フルオロベンゼンクロム錯体を加えた。その結果，61%の収率で生成物**19**が得られた。また生成物のエナンチオ過剰率は84%であった(Scheme 4-17)。

Scheme 4-17.



なお生成物のエナンチオ過剰率は脱クロム化した後，論文にある方法で誘導体へと導くことで決定している⁵⁾(Scheme 4-18)。なお脱クロム化は溶液状態で日光照射することで容易に行える。

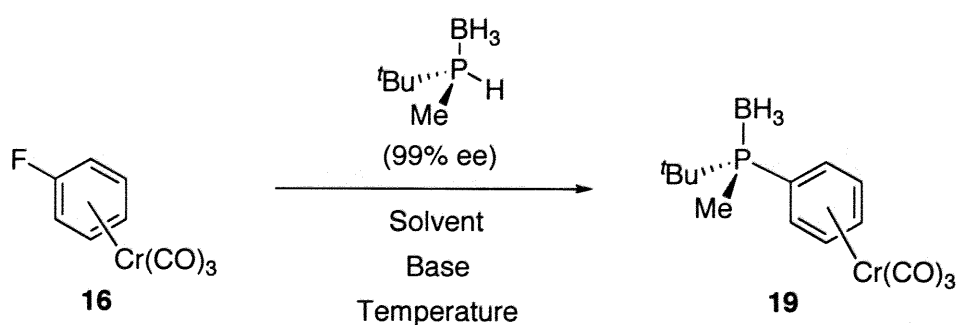
Scheme 4-18.

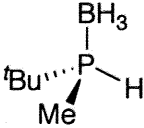


続いて本反応の最適条件を検討した (Table 4-2)。まず用いる二級ホスフィンボランの当量を変化させたところ、3.3当量用いたときに90%収率を達成した。しかしながら、光学活性二級ホスフィンボランは価値が高いために反応後の回収を行った。なお回収はカラムクロマトグラフィーにより容易に行うことができる。ここで回収率を考慮に入れた場合、2.2当量の二級ホスフィンボランを用いた場合に最も効率的な回収率であったため、以下の検討は2.2当量で行うことにした。

次に溶媒の検討を行ったところ、THFを用いた場合に最も活性が高く、ジエチルエーテル、トルエン、ジオキサンを用いたときには中程度の収率で生成物を得ることができた。またアセトニトリルを用いた場合には反応時間が若干長くなっており、活性が低下していることを示しているものの、収率がTHFを用いた場合と同等の結果を与えている。

Table 4-2.



 (eq.)	Solvent	Temperature (°C)	Base	Time (h)	Yield (%)
1.1	THF	rt	<i>n</i> -BuLi	8	61
2.2	THF	rt	<i>n</i> -BuLi	8	81
3.3	THF	rt	<i>n</i> -BuLi	8	90

1.1	THF	rt	<i>n</i> -BuLi	8	61
1.1	Et₂O	rt	<i>n</i> -BuLi	18	51
1.1	Toluene	rt	<i>n</i> -BuLi	18	37
1.1	Dioxane	rt	<i>n</i> -BuLi	18	41
1.1	CH₃CN	rt	<i>n</i> -BuLi	18	60

次に温度条件と、塩基の種類を変えて反応を行った (Table 4-3)。室温では83%収率、84%エナンチオ過剰率であったのに対して、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ の時には81%収率、99%エナンチオ過剰率で生成物を与えた。一方 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで温度を低下させた場合光学純度は保たれているが、収率が7%まで低下するという結果を与えた。なお、先程の溶媒検討の際に比較的良好な結果を示したアセトニトリルを用いて低温反応を行ったが $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ の時に84%のエナンチオ過剰率にとどまるという結果を得た。また二級ホスフィンボランをホスフィドアニオンに変換する際に必要な塩基としては*sec*-ブチルリチウムが適当であることが示された。ここで銅によるキュプラートでは反応系は複雑なものになり、収率等を求めることが困難であった。また水素化ナトリウム (NaH) を用いた場合には収率、エナンチオ過剰率ともに中程度のものであった。

以上の結果より、本反応の最適条件であるTable 4-3の赤線で囲まれた条件、すなわちTHF溶媒中、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で*sec*-ブチルリチウムを用いた時に最も良好な収率とエナンチオ過剰率で生成物を与えた。

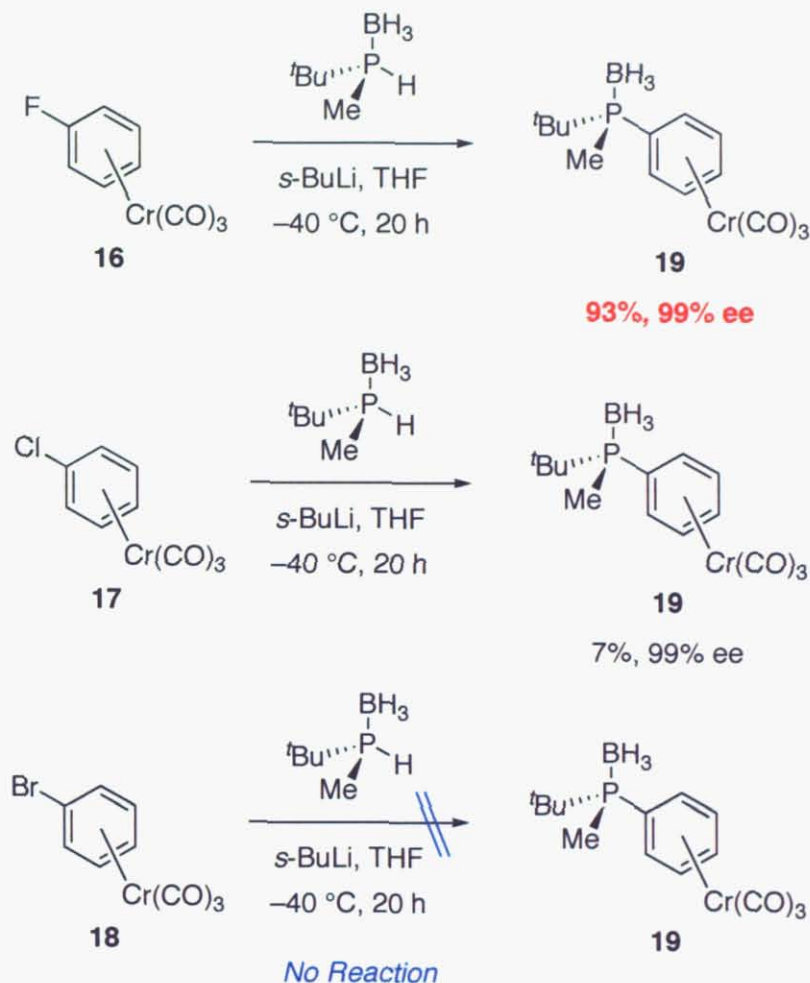
ここでも上記と同様の方法でエナンチオ過剰率を求めた。

Table 4-3.

(eq.)	Solvent	Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Base	Time (h)	Yield (%)	Ee(%)
2.2	THF	rt	<i>n</i> -BuLi	8	81	84
2.2	THF	-40	<i>n</i> -BuLi	20	81	99
2.2	THF	-78	<i>n</i> -BuLi	20	7	99
2.2	CH ₃ CN	-40	<i>n</i> -BuLi	20	95	84
2.2	THF	-40	<i>n</i> -BuLi	20	81	99
2.2	THF	-40	<i>n</i> -BuLi / CuI	20	complex mixture	
2.2	THF	-40	<i>s</i>-BuLi	20	93	99
2.2	DMF	-40	NaH	20	75	87

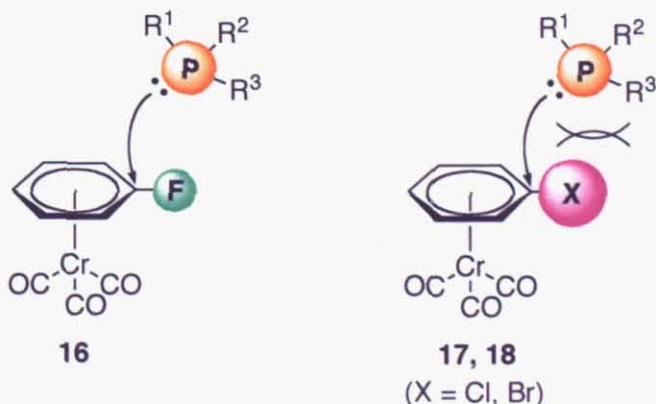
次にハロゲン化アレーンクロム錯体の反応性の評価を行った。これまでフルオロベンゼンクロムを用いて反応を行ってきたが、クロロベンゼンクロムやブロモベンゼンクロムではどのような反応性を示すのか、先程決定した最適条件を用いて反応を行った (Scheme 4-19)。

Scheme 4-19.



その結果、クロロベンゼンクロムとブロモベンゼンクロムではホスフィドアニオンによる芳香族求核置換反応に対して不活性であった。これは、ホスフィドアニオンがハロゲン化アレーンのイプソ位に求核攻撃する際に立体障害が大きくなってしまふことと、ハロゲンの電子求引性が低いためであると考えられている (Figure 4-5)。

Figure 4-5.



以上、光学活性な二級ホスフィンボランとフルオロベンゼンクロム錯体との芳香族求核置換反応によって、光学的に純粋なホスフィンを高い収率で得られることが確認された。そこで続いて、二級ホスフィンボラン上の置換基を検討することにより、種々の光学活性ホスフィンを合成することを目指した。

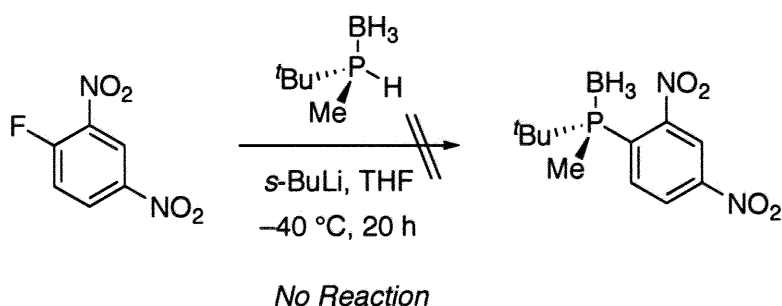
その結果、各反応において、出発物質である二級ホスフィンボランの光学純度を完全に維持しつつ、アリール化生成物を高い収率で与えた。なお、リン上にシクロヘキシル基を有する二級ホスフィンボランについては、75%の光学純度のものを使用した¹²⁾。嵩高い置換基で知られるアダマンチル基を有する二級ホスフィンボランの場合、反応活性が低下するものの高いエナンチオ過剰率は維持したままで生成物**21**を与えた。

Table 4-4.

	(% ee)	Time (h)	Product (%)	Ee(%)
	99	20	19 (93)	99
	75	20	20 (81)	75
	99	72	21 (60)	99

一般的にベンゼン環にニトロ基などの強い電子求引性基を有すると求電子性が向上することが知られている。中でもSanger試薬は芳香族求核置換反応に対して高活性である。そこでSanger試薬を用いて本反応を行ったところ、反応が全く進行しなかった(Scheme 4-20)。これは二つのニトロ基が十分な電子求引性をもたないか、あるいは立体障害のために反応性が低下したものと予想される。

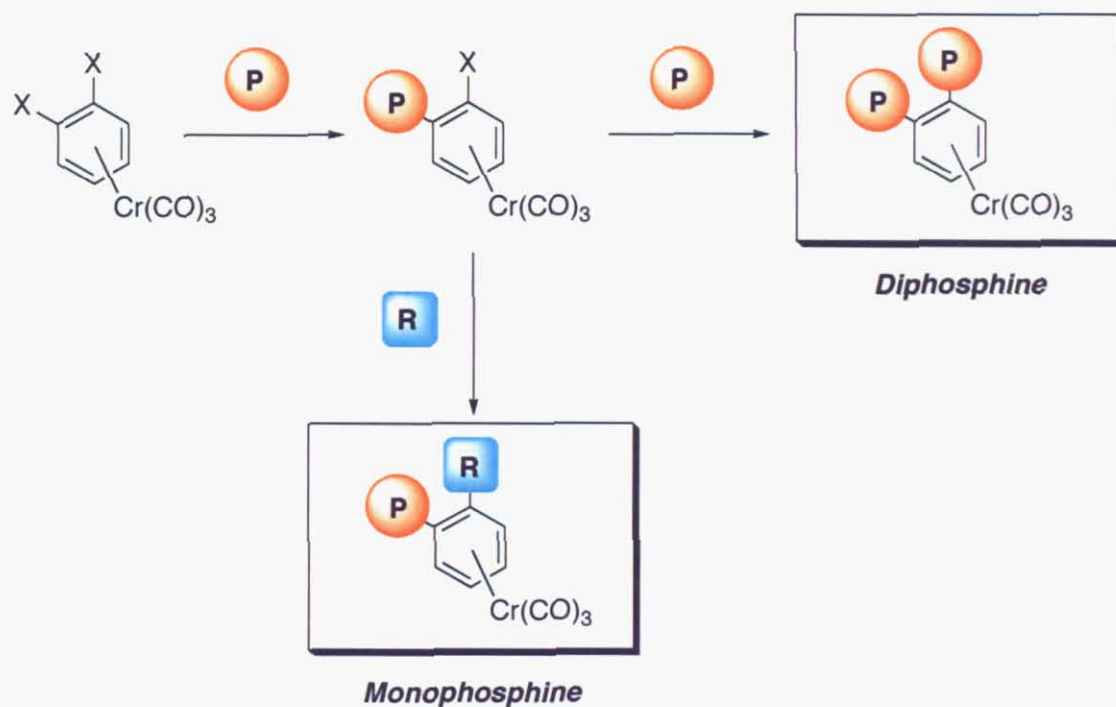
Scheme 4-20.



4-3 ジハロゲン化アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応

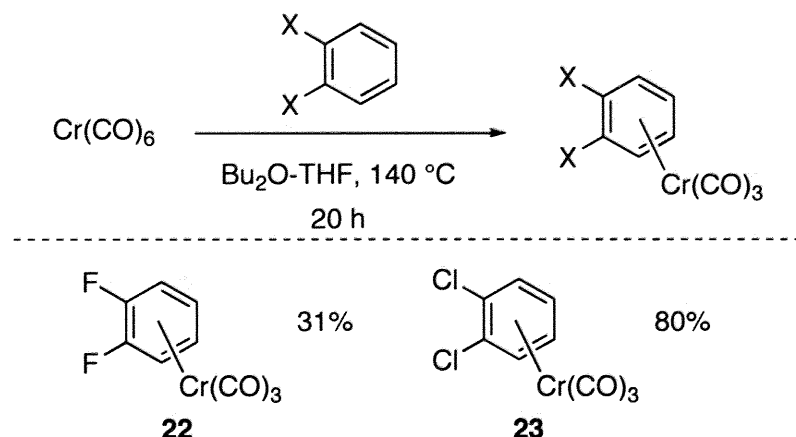
光学活性P-キラルホスフィンのさらなる多様化を目指し、ジハロゲン化アレーンクロム錯体と二級ホスフィンボランとの反応を検討することとした。これはFigure 4-6に示すように二段階の過程を期待することができる。すなわち光学活性ホスフィンが一分子導入された後で、①もう一分子のホスフィンを導入することによるジホスフィンの合成と②異なる置換基を導入することによるオルト位に置換基を有するモノホスフィンの合成である。①で合成されるジホスフィン第3章で述べたように、堅固な骨格を有するジホスフィン配位子として、ベンゼン架橋型のBisP*の合成が成功することになる。一方で②のオルト置換モノホスフィン立体的に影響力を及ぼすオルト位に種々の置換基を導入することができ、これまでに合成されている光学活性ホスフィンの新たな合成法となりうる。またオルト位にヘテロ原子を導入した場合はハイブリッド型の不斉配位子としての適用が可能になる。隣接するリン原子の高さによる反応性の低下、面不斉による反応系の複雑化などの問題点も多く考えられるが、合成の適用範囲が広がる期待も大きいいため、本節ではこれらについて検討することとした。

Figure 4-6.



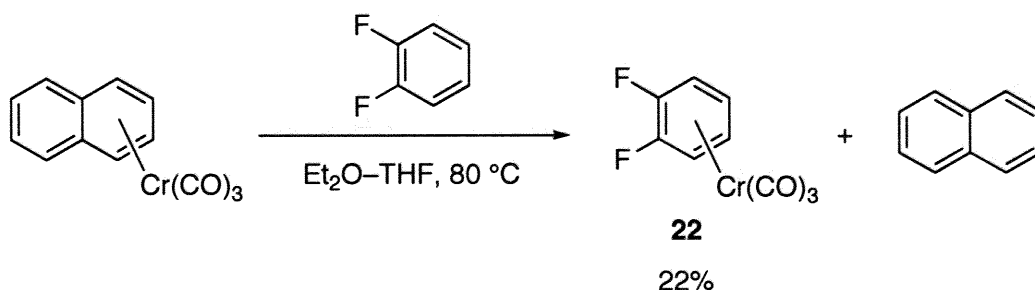
まずジハロゲン化アレーンクロム錯体の合成であるが、これはモノハロゲン化アレーンクロム錯体の時と同様の手法を用いた (Scheme 4-21)。

Scheme 4-21.



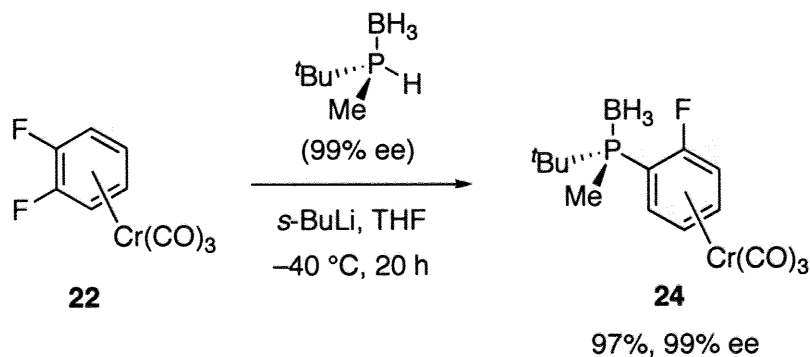
ジクロロベンゼンクロム錯体は80%と比較的良好な収率で得られたが、ジフルオロベンゼンクロム錯体は最高で31%収率と低い収率であった。しかし、ナフタレンクロム錯体とジフルオロベンゼンのアレーン交換による反応でも22%収率にとどまった (Scheme 4-22)。しかし、続いての芳香族求核置換反応はフルオロベンゼンクロム錯体の方が高い反応性を示すので、低収率ながら得られたジフルオロベンゼンクロム錯体**21**を用いて検討を行った。

Scheme 4-22.



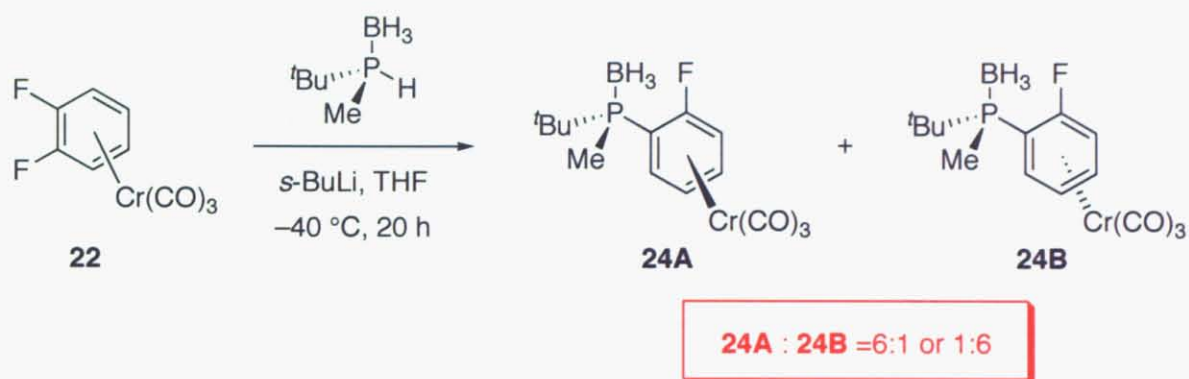
まず錯体**21**と光学活性ホスフィドアニオンを先程最適化した条件で反応を行ったところ一分子のホスフィンが導入された生成物**24**が97%という良好な収率で得られた (Scheme 4-23)。

Scheme 4-23.



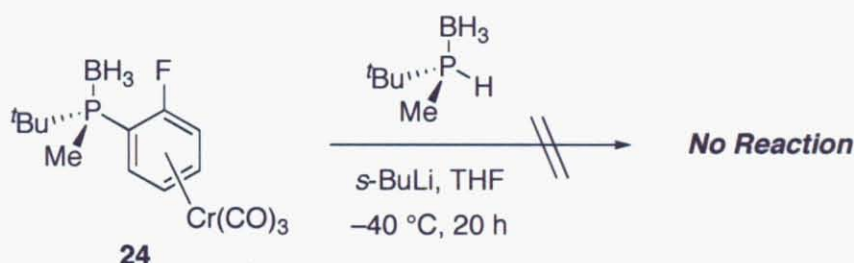
ここで得られた生成物**24**はジアステレオマー(**24A**, **24B**)の混合物となっている。この二つのジアステレオマーのNMRの化学シフト値は異なっており、主生成物と副生成物の比率は6:1であった(Scheme 4-24)。X線構造解析による直接的な構造解析には成功していないが、化学シフト値などから、嵩高いtert-ブチル基とトリカルボニルクロム基の位置が反対となる**24A**が主生成物であると考えている。また、以降の検討は主生成物で行っている。

Scheme 4-24.



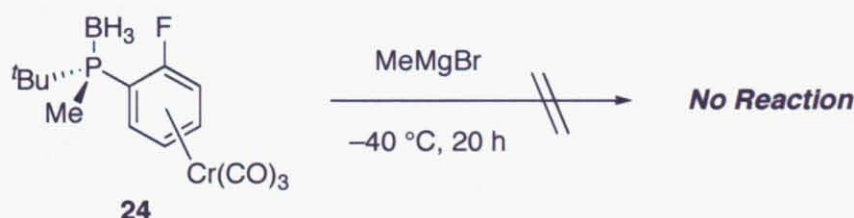
続いて得られたモノフルオロモノホスフィンアレーンクロム錯体**24**と更にもう一分子のホスフィドアニオンの反応によるジホスフィン合成を検討した。しかし、反応は全く進行しなかった (Scheme 4-25)。

Scheme 4-25.



またホスフィドアニオンではなくアルキル基の導入を検討した。まず嵩の最も小さなアルキル基であるメチル基を導入すべく、錯体**24**と臭化メチルマグネシウムとの反応を行った。しかしここでも反応は進行しなかった (Scheme 4-26)。

Scheme 4-26.



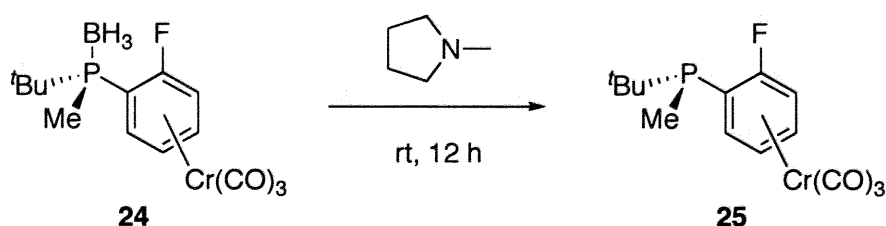
これは錯体**24**のボラナトホスフィノ基が予想以上に嵩高く、求核攻撃の第二段階を阻害しているものと考えられる。そこで、ホスフィンボラン体のボランを除去し、フ

リーのホスフィンとすることで立体的に求核攻撃を受けやすくすることを考えた。

当研究室で以前より合成しているトリアルキルホスフィンボランはホスフィンとボランの結合が強く、脱ボラン化は煩雑な操作を必要としていた²⁰⁾。しかし、アリール基を有するホスフィンボランの脱ボラン化は比較的容易であることが知られている。

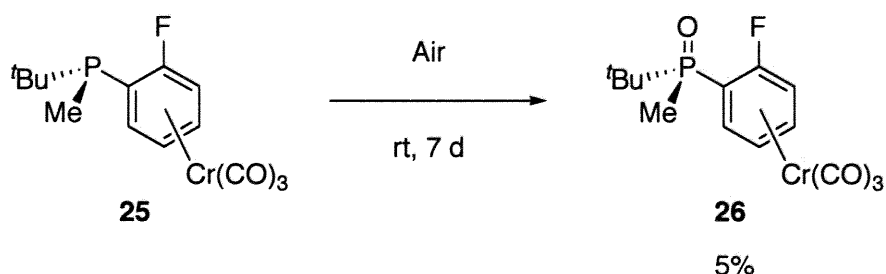
今回合成したホスフィンボランはアリール基を有している上に、極めて強い電子求引基であるトリカルボニルクロム基が存在するため脱ボラン化は容易であると考えられる。そこでアミンによる脱ボラン化を検討した²¹⁾。実際に錯体**24**を*N*-メチルピロリジン中で一晩攪拌したところ、ほぼ定量的に脱ボラン化が進行しフリーのホスフィン体**25**が得られた (Scheme 4-27)。

Scheme 4-27.



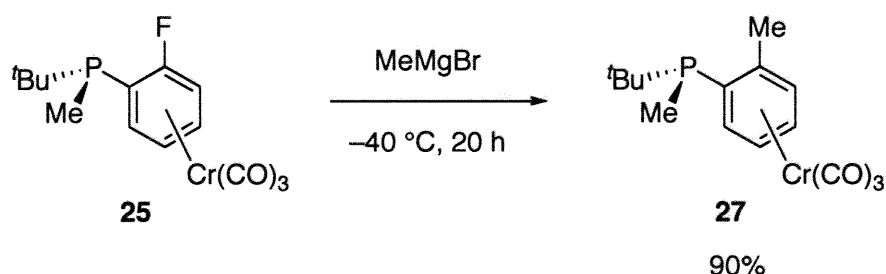
このホスフィンボランはクロム錯体であるために比較的安定に存在することができ、固体状態で空気中に放置したところ一週間でわずか5%が酸化されるにとどまった (Scheme 4-28)。しかし溶液状態で静置したところ、トリカルボニルクロム基が脱離し、その後に酸化を受けることになった。

Scheme 4-28.



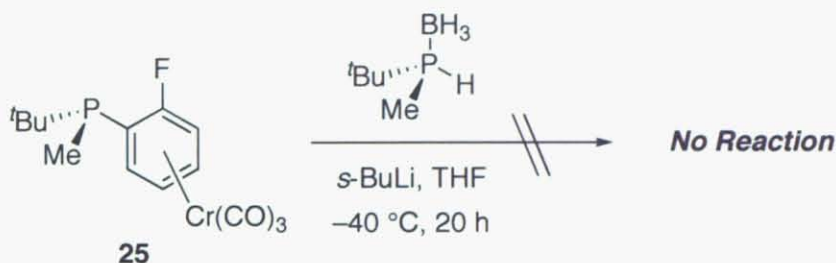
次に脱ボラン化したホスフィン**25**と臭化メチルマグネシウムの反応を行ったところ、対応する生成物**27**が90%収率で得られた。これはフリーのホスフィノ基は芳香族求核置換反応の障害をするほどの嵩高さをもたないことを示している (Scheme 4-29)。

Scheme 4-29.



しかし、脱ボラン化したホスフィノアレーンクロム錯体**25**とホスフィドアニオンの反応は全く進行しなかった (Scheme 4-30)。

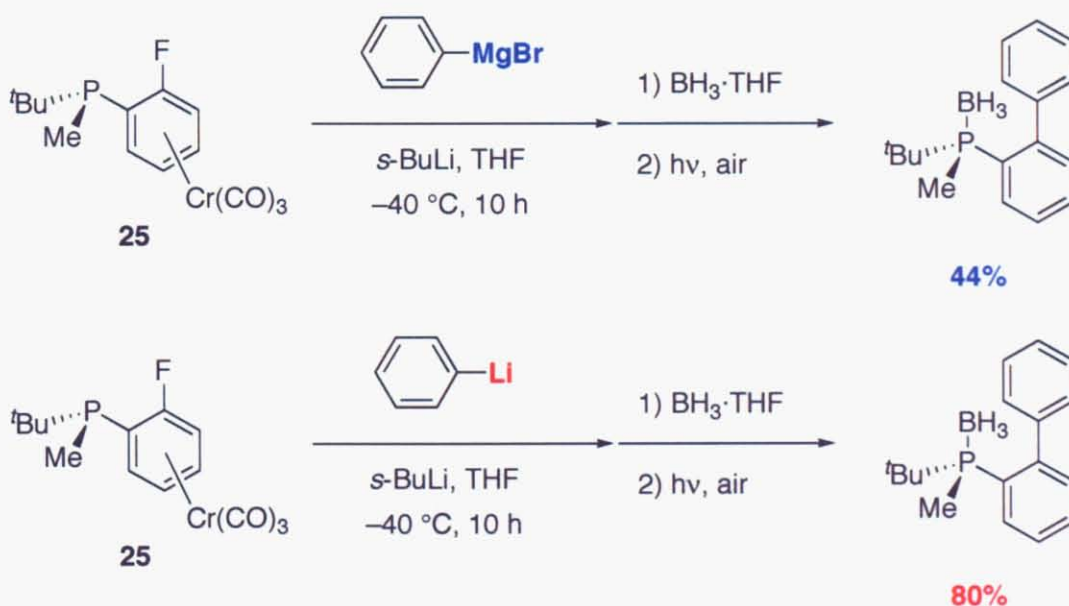
Scheme 4-30.



そこで我々は、ホスフィノアレーンクロム錯体**25**と種々の求核剤との反応を検討することでオルト位に様々な置換基を有するアリールホスフィンの合成を検討することにした。最小のアルキル基であるメチル基の導入には成功したので続いてはアリール基の導入を検討した。まずフェニル基を求核的に導入するためにはハロゲン化フェニルマグネシウムおよびフェニルリチウムを用いる必要がある。そこで錯体**25**とフェニルグリニャール試薬、フェニルリチウムのそれぞれの反応を行った。反応は求核剤を導入した後、再びボランによるリン原子上の保護を行い、最後に光照射・酸化条件によるクロム除去を行うことにした。

Scheme 4-31に結果を示す。反応を24時間行った場合はどちらの場合も90%前後の収率で生成物を与えるが、10時間で反応を停止した場合には、臭化フェニルマグネシウムを用いた場合は44%の収率であるのに対して、フェニルリチウムを用いた場合には80%の高収率が得られたことから、反応はリチウム試薬を用いた場合により速やかに進行すると予想された。

Scheme 4-31.

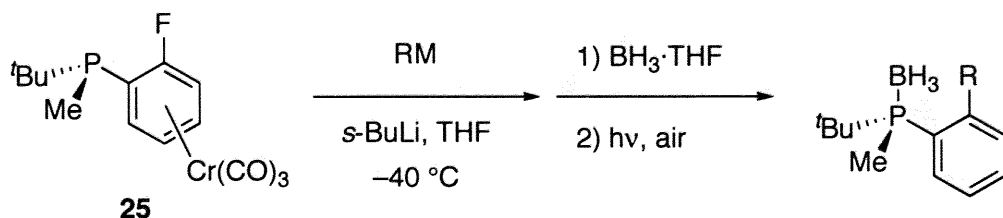


そこで以下、種々の求核剤を検討する際にはアルキルリチウム、アリールリチウムなどのリチウム試薬を優先的に用いて反応を行った。

次に求核試薬として主に一級カルボアニオンと二級のカルボアニオンを用いて検討を行った (Table 4-5)。*n*-ブチルリチウムを求核剤として用いた場合には20%程度の収率しか得られなかった。アルキルリチウムの会合状態は活性を低下させるため、TMEDA存在下で反応を行ったところ収率は60%まで向上した。しかしグリニャール試薬を用いた場合には75%収率であり、フェニル基を導入した際の結果を覆す結果となった。*sec*-ブチルリチウムは求核剤として適しておらず、不斉点を有するため反応系が複雑になるという欠点を有している。そこで、二級のカルボアニオンとしてシクロヘキシルを用いることにした。その結果、Grignard試薬の時は41%、アルキルリチウムの時には69%収率で生成物を与えることが分かった。これらのことから、本反応においては一級、二級を問わずカルボアニオンの芳香族求核置換反応が起こりうることを示された。

また、アリール基としてナフチルリチウム、アントラセニルリチウム、メシチルリチウムを用いて反応を行ったが、いずれの場合も生成物を得ることができなかった。同様にメシチルグリニャールを用いた場合にも生成物を確認することはできなかった。

Table 4-5.



RM	Time (h)	Product (%)	RM	Time (h)	Product (%)
	20	28 (22)		20	30 (41)
/ TMEDA	20	28 (66)		20	30 (69)
	20	28 (75)	/ TMEDA	20	30 (62)
	24	29 (0)			complex mixture
/ TMEDA	20	29 (24)			complex mixture
/ CuI	24	29 (0)			complex mixture

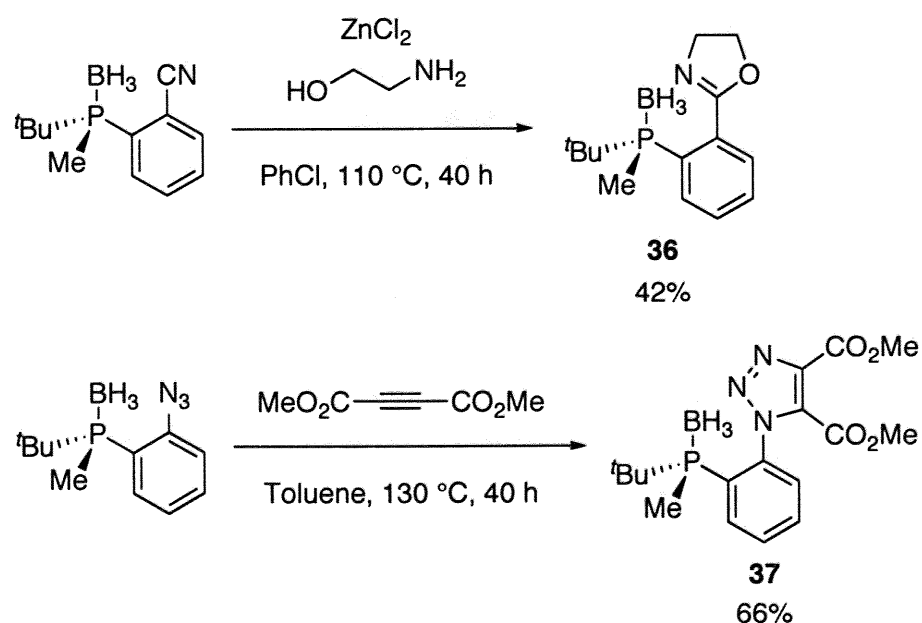
その他の求核剤を用いた結果をTable 4-6に示す。ベンゼンチオールを求核剤としたときは40%で生成物**31**を与えた。*tert*-ブチルメルカプタンとベンゼンセレンオールを用いた場合はほぼ中程度の収率で**32**, **33**を与え、シアノ基の導入は定量的に進行した。チオシアン酸カリウムは反応溶液中に不溶であり、反応は全く進行しなかった。またアジド基の導入は68%の収率で進行した。

Table 4-6.

RM	Time (h)	Product (%)	RM	Time (h)	Product (%)
	20	31 (40)	KSCN	24	no reaction
	20	32 (55)	TMSCN	20	34 (91)
	20	33 (52)	TMSN ₃	20	35 (68)

シアノ基、アジド基を導入したホスフィンボランはScheme 4-32に示すようにさらなる変換反応²²⁾により、オキサゾリン骨格を有する生成物(**36**)とトリアジン骨格を有する生成物(**37**)をそれぞれ与える。

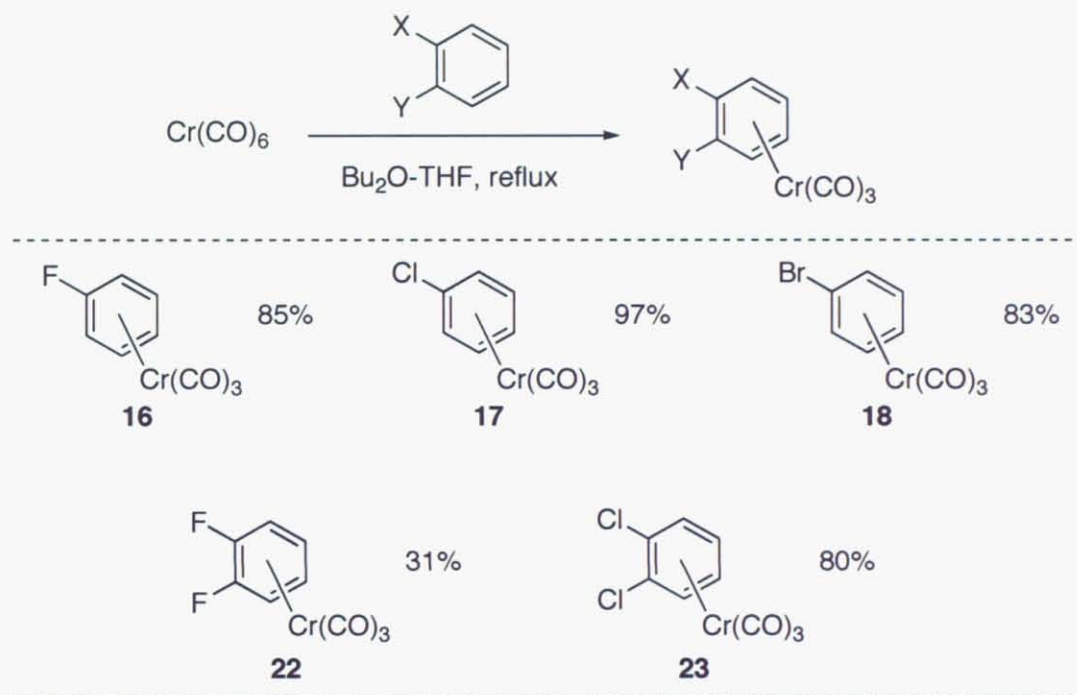
Scheme 4-32.



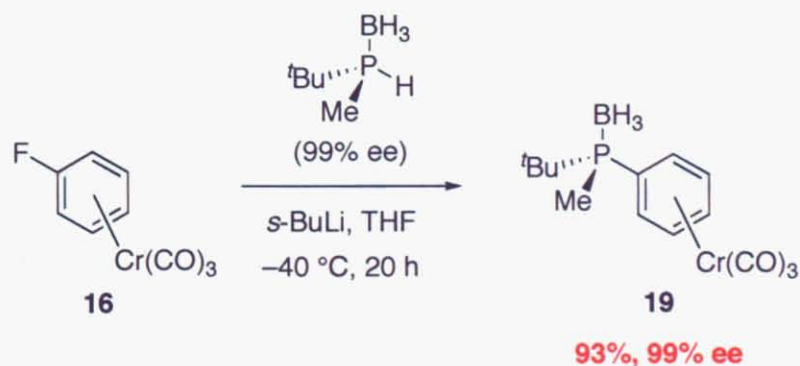
4-4 結論

本章ではアレーンクロム錯体を用いた芳香族求核置換反応において、求核剤として光学活性なホスフィドアニオンを用いることで、アリール基を含む光学活性ホスフィンを簡便に合成することを検討した。

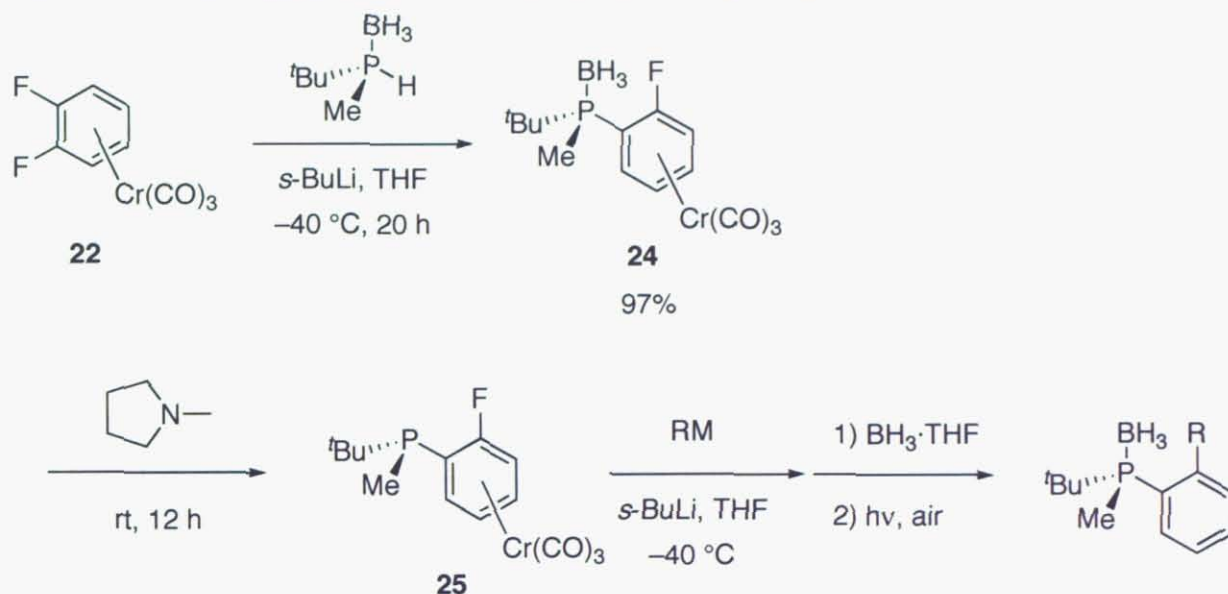
アレーンクロム錯体はクロムヘキサカルボニルとアレーンとを還流条件下攪拌することで得ることができた。しかし、ジフルオロアレーンクロム錯体に関しては最高で31%収率であった。これは電気陰性度が最も低いフッ素原子を2つ有するアレーンは電子密度が低く、クロムへの π 配位を形成しにくいためであると考えている。



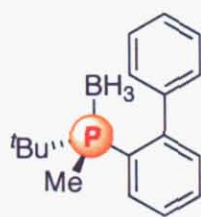
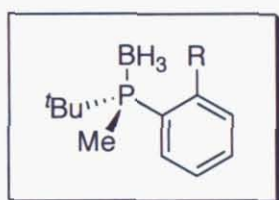
続いて得られたハロゲン化アレーンクロム錯体とホスフィドアニオンと反応を行った結果、フルオロベンゼンクロム錯体**16**を用いたときに効果的に芳香族求核置換反応が進行することが明らかとなった。なお低温条件下で反応を行った場合、光学活性二級ホスフィンボランの光学純度は低下することなくアリール基を有するホスフィンボランへと誘導することが可能であった。



続いてジフルオロベンゼンクロム錯体**22**を用いて同様の検討を行ったところ、最初に一分子のホスフィンボランが導入され、2-ボラナトホスフィノフルオロベンゼンクロム錯体**24**が得られた。この錯体はボランを外すことで反応に対して活性となり、フルオロ基が種々の置換基と変換することが明らかとなった。



得られたオルト位置換アリールホスフィン、オルト位に嵩高い置換基を有する光学活性アリールホスフィン、ハイブリッド型配位子などへの用途があり、本合成法が有用となりうることを示している。



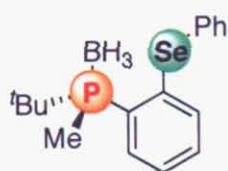
30



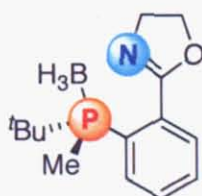
31



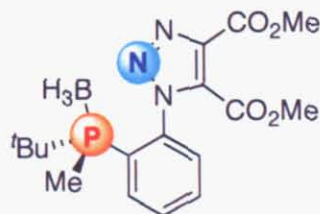
32



33



36



37

Experimental Section for Chapter 4

General Method

All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere. Dehydrated tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and Wako Pure Chemical Industries, Ltd. respectively, and used as received. ^1H NMR, ^{13}C NMR, and ^{31}P NMR spectra were recorded on JNM-LA400, JNM-LA500, JNM-400s or JNM-ECA (400 MHz) spectrometer. In both ^1H NMR and ^{13}C NMR, chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane (TMS). ^{31}P NMR chemical shifts are relative to 85% H_3PO_4 . FT-IR spectra were performed with Hitachi IR 215 spectrometer and recorded in the form of KBr disks or on NaCl plates. Mass spectra were obtained by FAB or ESI. HPLC analysis was performed on a Shimadzu LC10AD liquid chromatography system, and Hitachi High-Technologies Corporation L-2450 liquid chromatography system with chiral stationary columns.

Arene tricarbonylchromium

Halobenzene (100 mmol) was added to a suspension of hexacarbonylchromium (2.2 g, 10 mmol) in dry THF (5 mL) and dry dibutyl ether (50 mL) at room temperature under nitrogen. The reaction mixture was stirred at 140 °C for 12 h, gradually turned into a dark yellow solution. The resulting yellow solution was cooled to room temperature, and removed the unreacted hexacarbonylchromium through the short column chromatography on celite, eluting with diethyl ether. The solvent was removed under reduced pressure and washed with hexane to give arene tricarbonylchromium as yellow solid.

Fluorobenzene tricarbonylchromium (16)

Yield 85%, yellow solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 4.79 (m, 1H) 5.26 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H) 5.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 79.10, 78.90 ($J = 10.2$) 86.05 (s) 93.11, 93.18 ($J = 7.5$).

Chlorobenzene tricarbonylchromium (17)

Yield 97%, yellow solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 5.46 (s, 4H) 5.02 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 112.99, 93.11, 91.09, 87.98.

Bromobenzene tricarbonylchromium (18)

Yield 83%, yellow solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 5.52 (d, $J = 5.96$, 2H), 5.36 (t, $J = 6.00$, 2H), 5.08 (t, $J = 5.96$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 93.84, 93.17, 92.77, 88.52.

Difluorobenzene tricarbonylchromium (22)

Yield 31%, yellow solid.

Mp 111-112 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 5.01 (m, 2H), 5.58 (m, 2H).

IR (KBr) 1990, 1541, 1478, 1259, 1220 cm⁻¹.

FAB-MS: *m/z* 250 (M⁺).

HRMS: *m/z* Calcd for C₉H₄CrF₂O₃: 249.9534. Found 249.9554.

Dichlorobenzene tricarbonylchromium (23)

Yield 80%, yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 5.64 (s, 2H), 5.17 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 109.57, 91.86, 89.30.

Nucleophilic aromatic substitution (S_NAr)

To a solution of nucleophiles in THF was added halobenzene tricarbonylchromium solution in THF at -40 °C under nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was stirred for disappearance of the arene tricarbonylchromium (TLC monitoring). The reaction was quenched with 1M HCl aq. and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, water and brine, and dried over NaSO₄. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane) to give the desired products.

(*R*)-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphinobenzene tricarbonylchromium (19)

To a solution of (*S*)-*tert*-butylmethylphosphine-borane (259.6 mg, 2.2 mmol) in THF (2 mL) was added *sec*-BuLi (1.0M cyclohexane and *n*-hexane solution, 2.2 mL, 2.2 mmol) at -78 °C under nitrogen atmosphere. After stirring for 1 h, a solution of fluorobenzene tricarbonylchromium (**16**) (242 mg, 1 mmol) in THF (3 mL) was added at -40 °C, and the mixture was stirred for 20 h at intact temperature. The reaction was quenched with 1M HCl aq., and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with saturated NaHCO₃, water and brine. The organic layer was dried over NaSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (AcOEt/hexane, 1:5) to give **19** as a yellow solid.

Yield: 93%

Mp 156-157 °C.

[α]_D -12.7° (*c* 0.21, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 0.41-1.31 (m, 3H, BH₃), 1.22 (d, *J* = 14.6 Hz, 9H), 1.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.02 (m, 1H).

³¹P NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 32.59.

IR (KBr) 3091, 2906, 2340, 1993, 1931, 1439, 1070 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 329 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{14}H_{20}BCrO_3P$: 329.0648. Found 329.0650.

The enantiomeric excess of **19** was determined according to the reported procedure.⁵

(R)-Boranato(cyclohexyl)methylphosphinobenzene tricarbonylchromium (20)

Yield: 81%

Mp 161-162 °C.

$[\alpha]_D -2.2^\circ$ (75% ee, c 0.57, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 0.41-1.31 (m, 3H, BH_3), 1.22 (d, $J = 14.6$ Hz, 9H), 1.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 4.76 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.00 (m, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 32.59.

IR(KBr) 3090, 2340, 1993, 1931, 1439, 1060 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 355 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{16}H_{22}BCrO_3P$: 355.1022. Found 355.1032.

(R)-1-Adamantyl(boranato)methylphosphinobenzene tricarbonylchromium (21)

Yield: 86%

Mp 184-186 °C.

$[\alpha]_D -26.3^\circ$ (c 0.59, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 0.41-1.31 (m, 3H, BH_3), 1.22 (d, $J = 14.6$ Hz, 9H), 1.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.97 (m, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 29.76.

IR(KBr) 3090, 2906, 2360, 1931, 1439, 1070 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 407 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{20}H_{26}BCrO_3P$: 407.1118. Found 407.1112.

2-(Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino)fluorobenzene tricarbonylchromium (24A or 24B)

To a solution of (*S*)-*tert*-butylmethylphosphine-borane (26 mg, 0.22 mmol) in THF (0.2 mL) was added *sec*-BuLi (1.0M in hexane solution, 2.2 mL, 0.22 mmol) at -78 °C under nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 h. To this mixture was added difluorobenzene tricarbonylchromium (**22**) (25 mg, 0.1 mmol) in THF (0.3 mL) at -40 °C, and the mixture was stirred for 20 h at intact temperature. The reaction was quenched with 1M HCl aq. and the mixture was extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with saturated NaHCO_3 , water and brine. The organic layer dried over NaSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (AcOEt/hexane, 1:5) to give **24** as yellow crystal.

Yield: **24A**=83%

Mp 162-163 °C.

$[\alpha]_D -19.1^\circ$ (*c* 0.19, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 0.41-1.31 (m, 3H, BH_3), 1.22 (d, $J = 14.6$ Hz, 9H), 1.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 4.76 (dt, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 1H), 5.25 (dt, $J = 1.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.54 (dq, $J = 0.9, 5.0$ Hz, 1H), 5.71 (m, 1H).

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 32.59.

IR(KBr) 3091, 2383, 1993, 1512, 1475, 1211 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 347 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

HRMS: m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BCrFO}_3\text{P}$: 347.0479. Found 347.0485.

Yield: **24B**=13.8%

Mp 161-162 °C.

$[\alpha]_D -20.5^\circ$ (*c* 0.22, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 0.31-0.95 (m, 3H, BH_3), 1.21 (d, $J = 14.6$ Hz, 9H), 1.73 (dd, $J = 2.7, 10.3$ Hz, 3H), 4.84 (dt, $J = 3.1, 6.3$ Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.11 (m, 1H).

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 32.94.

IR(KBr) 3089, 2384, 1993, 1513, 1475, 1211, 1070 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 347 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

HRMS: m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BCrFO}_3\text{P}$: 347.0479. Found 347.0498.

Deboranation of **24**

A mixture of 2-(boranato(*tert*-butyl)methylphosphino)fluorobenzene tricarbonylchromium (**24**) (34.8 mg, 0.1 mmol) and *N*-Methylpyrrolidine (1 mL, 10 mmol) was stirred under nitrogen atmosphere at room temperature for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane, 1:5) to give 2-(*tert*-butyl)methylphosphinofluorobenzene tricarbonylchromium (**25**) as yellow solid.

Yield: 90%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 1.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 9H), 1.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 4.84 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.59 (m, 1H).

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ -21.0 (d, $J_{\text{PF}} = 16.0$ Hz).

Oxidation of **25**

The solid of 2-(*tert*-Butyl)methylphosphinofluorobenzene tricarbonyl-chromium (**25**) was little oxidated to phosphineoxide (**26**) under air atmosphere for 7days (Yield 5%).

Yield: 5%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 1.22 (d, $J = 14.6$ Hz, 9H), 1.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 4.76 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.71 (m, 1H).

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 49.78.

(*tert*-Butyl)methylphosphino-2-methylbenzene tricarbonylchromium (27)

To a solution of 2-(*tert*-butyl)methylphosphinofluorobenzene tricarbonyl-chromium (**25**) (16.7 mg, 0.05 mmol) was added methyllithium (1M, 0.1 mL, 0.1 mmol) or methyl magnesium bromide (1M, 0.1 mL, 0.1 mmol) under nitrogen atmosphere for 20 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was quenched with 1N HCl aq. and the mixture was added to AcOEt. The organic layer was extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with saturated NaHCO_3 , water and brine. The organic layer dried over NaSO_4 . The solution was removed under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography on silica gel (AcOEt/hexane =1:5) to give **27** as yellow crystal.

Yield: 90%.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 1.17-1.21 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 9H), 1.73-1.76 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 3H), 2.67 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.11 (s, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ -20.8 .

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-2-methylbenzene

To a solution of 2-(*tert*-butylmethylphosphino)fluorobenzene tricarbonylchromium (**25**) (16.7 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) was added 1.0 M of methyllithium (0.1 mL, 0.1 mmol) or 1.0 M of methylmagnesium bromide (0.1 mL, 0.1 mmol) under nitrogen atmosphere for 20 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched with 1 M HCl aq., and the mixture was extracted with AcOEt three times, and the combined extracts were washed with saturated NaHCO_3 , water, and brine, dried over NaSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in THF (1 mL). To this solution was added borane-tetrahydrofuran complex (1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol) under nitrogen atmosphere at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and mixture was stirred for 3 h. It was purified by chromatography on silica gel (AcOEt/hexane, 1:5) to give 1-boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-2-methylbenzene as a white solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 0.40-1.10 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 9H), 1.43 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 33.5.

IR(KBr) 2977, 2370, 1604, 1474, 1215, 1080, 884 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 207 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

HRMS: m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BP}$: 207.1474. Found 207.1482.

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-2-butylbenzene (28)

Yield: 75%.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 0.40-1.12 (m, 3H), 0.95-1.00 (m, 1H), 1.03-1.06 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 9H), 1.08-1.37 (m, 6H), 1.31 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 32.20.

IR(KBr) 3080, 2377, 1439, 1211, 1070, 885 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 249 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{15}H_{27}BP$: 249.2022. Found 249.2026.

2-(2-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphinophenyl)butane (29)

Yield: 24%.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 1.03-1.06 (d, $J = 12.36$, 9H), 1.36-1.38 (d, $J = 7.32$, 3H), 1.79-1.83 (m, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.76 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.24-7.43(m, 2H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 33.02.

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-2-cyclohexylbenzene (30)

Yield: 69%.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 0.43-1.12 (m, 3H), 0.83-0.91 (m, 3H), 0.97-1.01 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 9H), 1.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 4H), 6.89 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H) 7.43-7.46 (m, 1H) 7.52-7.54 (m, 1H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 33.42.

IR(KBr) 3353, 2962, 2340, 1604, 1148, 1070, 817 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 275 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{17}H_{29}BP$: 275.2100. Found 275.2118.

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-(2-phenylthio)benzene (31)

Yield: 40%.

Mp 113-114 °C.

$[\alpha]_D -13.5^\circ$ (c 0.16, $CHCl_3$).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 0.40-1.12 (m, 3H), 1.13 (dd, $J = 14.7, 2.8$ Hz, 9H), 1.81 (dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 3H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 30.12.

IR(KBr) 2361, 1604, 1148, 1080, 883 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 301 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{17}H_{23}BPS$: 301.1454. Found 301.1476.

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-(2-*tert*-butylthio)benzene (32)

Yield: 55%.

Mp 121-123 °C.

$[\alpha]_D -18.2^\circ$ (c 0.76, $CHCl_3$).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 0.41-1.10 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 14.7$ Hz, 9H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 9H), 2.12 (d, $J = 13.3$ Hz, 3H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 25.22.

IR(KBr) 2379, 1602, 1461, 1070, 878 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 281 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{15}H_{27}BPS$: 281.1664. Found 281.1667.

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-(2-phenylseleno)benzene (33)

Yield: 52%.

Mp 87-89 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D -9.2^{\circ}$ (c 0.15, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 0.39-1.10 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 9H), 1.81 (dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 3H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.95-8.03 (m, 2H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 37.20.

IR(KBr) 2374, 1604, 1470, 1080, 883 cm^{-1} .

FAB-MS: m/z 349 ($M^+ - H$).

HRMS: m/z Calcd for $C_{17}H_{23}BPSe$: 349.0796. Found 349.0811.

1-Boranato(*tert*-butyl)methylphosphino-2-cyanobenzene (34)

Yield: 91%.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 0.39-1.11 (m, 3H), 1.19 (d, $J = 16.0$ Hz, 9H), 1.82 (dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 3H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 34.49.

IR(KBr) 2380, 1604, 1470, 1080, 883 cm^{-1} .

1-Azide-2-boranato(*tert*-butyl)methylphosphinobenzene (35)

Yield: 68%.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 0.40-1.10 (m, 3H), 1.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 9H), 1.82 (dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.97 (m, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 27.30.

IR(KBr) 2340, 1604, 1477, 1148, 884 cm^{-1} .

References for Chapter 4

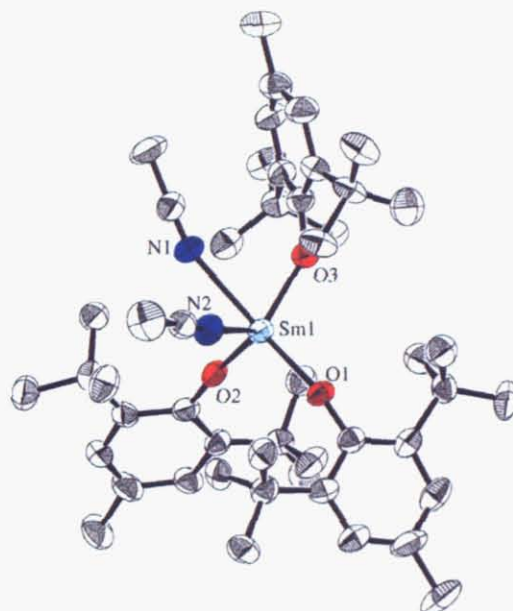
1. For reviews, see: a) D. J. Valentile, "Asymmetric Synthesis", Academic Press, Orlando, **1984**, Vol. 4. b) H. B. Kagan and M. Sasaki, "Chemistry of Organophosphorous Compounds", F. R. Hartley, Ed., John Wiley and Sons, Chichester, **1990**, Vol. 1, pp 51-102. c) T. Imamoto, "Handbook of Organophosphorous Chemistry", R. Engl, Ed., Dekker, New York, **1992**, pp 1-53. d) M. K. Pietrusiewicz and M. Zablocka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375.
2. a) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635. b) Y. Yamanoi and T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988. c) H. Sugama, H. Saito, H. Danjo, and T. Imamoto, *Synthesis*, 2348. d) H. Danjo, M. Higuchi, M. Yada, and T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 603.
3. a) K. Morita, *Japan Patent* **1968**, *68*, 03,364; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 58828s. b) A. B. Baylis and M. E. D. Hillman, *German Patent* **1972**, 2155113; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q. c) P. Langer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049. d) A. Kumar and S. S. Pawar, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5019. e) D. J. Maher and S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1301.
4. a) E. J. Corey, Z. Chen, and G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11000. b) E. Vedejs and Y. Donde, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9293.
5. B. Wolfe and T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116.
6. A. R. Muci, K. R. Campos, and D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075.
7. J. R. Moncarz, N. F. Laritcheva, and D. S. Glueck, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13356.
8. a) W. S. Knowles and M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445. b) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244.
9. a) M. Uemura, R. Miyake, H. Nishimura, Y. Matsumoto, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 213. b) Y. Hayashi, H. Sakai, N. Kaneta, and M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *503*, 143. c) A. Fretzen and E. P. Kündig, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2023. d) A. Ariffin, A. J. Blake, W. S. Li, and N. S. Shimpkins, *Synlett*, **1997**, 1453. e) S. G. Nelson and M. A. Hilfiker, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1379.
10. For reviews, see: a) A. R. Pape, K. P. Kaliappam, and E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917. b) E. P. Kündig and S. H. Pache, "Science of Synthesis", **2003**, Vol. 2, pp 153.
11. a) A. Fretzen, A. Ripa, R. Liu, G. Bernardinelli, and E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 251. b) M. F. Semmelhack, H. T. Hall Jr, R. Farina, M. Yoshifuji, G. Clark, T. Bargar, K. Hirotsu, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3535. c) R. J. Card and W. S. Trahanovsky, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *39*, 3823.
12. a) S. J. Rosca and S. Rosca, *Rev. Chim.* **1974**, *25*, 461. b) C. A. L. Mahaffy and P. L. Pauson, *J. Chem. Res.* **1979**, 128. c) C. Baldoli, P. DelButtero, E. Licandro, and S.

- Maiorana, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 409.
13. M. F. Semmelhack and H. T. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7092.
 14. a) E. P. Kündig, R. Liu, and A. Ripa, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *79*, 2657. b) A. Fretzen and E. P. Kündig, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2023.
 15. K. Kamikawa, T. watanabe, and M. Uemura, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **2001**, *59*, 1078.
 16. K. Nagata, S. Matsukawa, and T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4185.
 17. a) E. P. Kündig, C. Perret, S. Spichiger, and G. Bernardinelli, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, 183. b) C. A. Mahaffy and P. L. Pauson, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 136. c) E. O. Fischer, K. Öfele, H. Essler, W. Fröhlich, J. P. Mortensen, and W. Semmlinger, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2763. d) B. Nicholls and M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1959**, 551. e) F. Effenberger and K. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4356. f) E. P. Kündig, A. Ripa, R. Liu, D. Amurrio, and G. Bernardinelli, *Organometallics* **1993**, *12*, 3724. g) S. G. Davies and C. L. Goodfellow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 393. h) J. P. Gilday, J. T. Negri, and D. A. Widdowson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4605. i) E. P. Kündig, M. Inage, and G. Bernardinelli, *Organometallics* **1991**, *10*, 2921. j) R. B. King and F. G. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4557.
 18. a) J. Vebrel, R. Mercier, and J. Belleney, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *235*, 197. b) G. R. Knox, D. G. Lippard, P. L. Pauson, and W. E. Watts, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *34*, 347. c) B. Ohlsson, C. Ullenius, S. Jagner, C. Grivet, E. Wenger, E. P. Kündig, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, 243. d) M. Uemura, T. Kobayashi, K. Isobe, T. Minami, and Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2859.
 19. a) Y. F. Oprunenko, S. G. Malugina, Y. A. Ustynyuk, N. A. Ustynyuk, and D. N. Kravtsov, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, 357. b) R. U. Kirss and P. M. Treichel Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 853. c) E. P. Kündig, V. Desobry, C. Grivet, B. Rudolph, and S. Spichiger, *Organometallics* **1987**, *6*, 1173. d) J. A. S. Howell, N. F. Ashford, D. T. Dixon, J. C. Kola, T. A. Albright, and S. K. Kang, *Organometallics* **1991**, *10*, 1852. e) Y. Kondo, J. R. Green, and J. Ho, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6182.
 20. H. Danjo, W. Sasaki, T. Miyazaki, and T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3467.
 21. T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki, and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5301.
 22. a) C. Bolm, K. Veickhardt, M. Zahnder, and T. Ranff, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173. b) J. Marco-Contelles and M. Rodriguez-Fernandez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3717. c) D. J. Guerin and S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134.

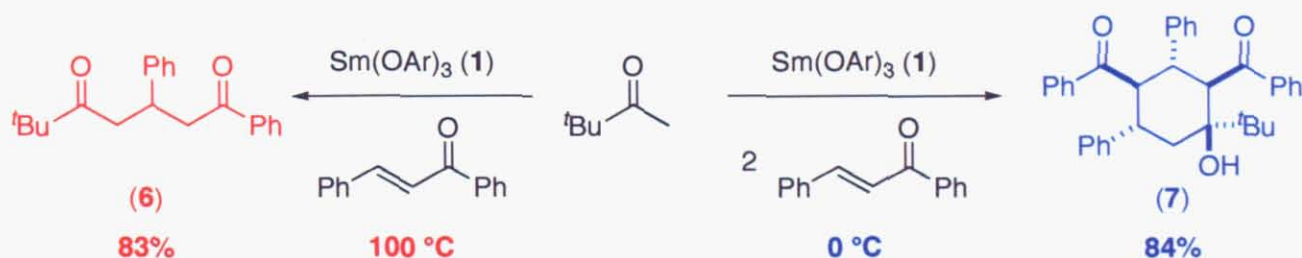
第5章 結論

本論文は「遷移金属・希土類金属錯体の調製と有機合成化学への適用」と題し、第2章においてはサマリウム(III)錯体の合成とその触媒反応への適用について、第3章においてはロジウム錯体を用いた不斉水素化の効果的な不斉配位子の合成について、第4章ではアレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応を利用した光学活性ホスフィンの合成について検討を行った。

第1章の「サマリウム(III)錯体の合成と触媒反応への適用」においては、まずこれまでに知られている中で最も配位不飽和な錯体の合成とその触媒反応への適用の検討を行った。嵩高い配位子によって金属周りの配位空間を制御する目的で2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールを用いたところ、わずか三配位の錯体の調製に成功した。この錯体の結晶構造はTHF/アセトニトリルからの再結晶で得た結晶を用いて行ったX線構造解析から明らかになっている。この錯体中にはアセトニトリル分子が配位しているが、そのN-Sm-Nの角度は極端に狭くなっており、金属周りの配位空間は目的通り遮蔽されていることを示している。またこの錯体中のアセトニトリルは減圧乾燥によって容易に取り除くことができた。

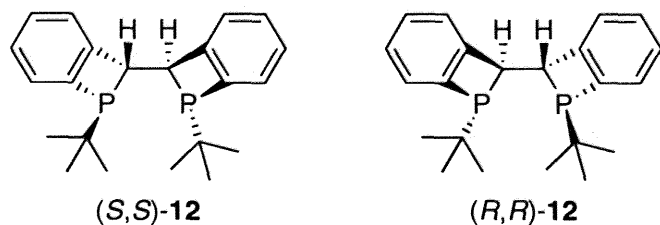


調製した錯体をルイス酸触媒としてマイケル型反応へと適用したところ、直接的マイケル反応を効率的に触媒することが分かった。さらにマイケル供与体としてピナコロンを用いた場合、本触媒は高温条件では通常マイケル型反応を触媒するが、低温条件ではマイケル-マイケル-アルドール連続反応による環状生成物の生成を触媒することが明らかとなった(下式)。

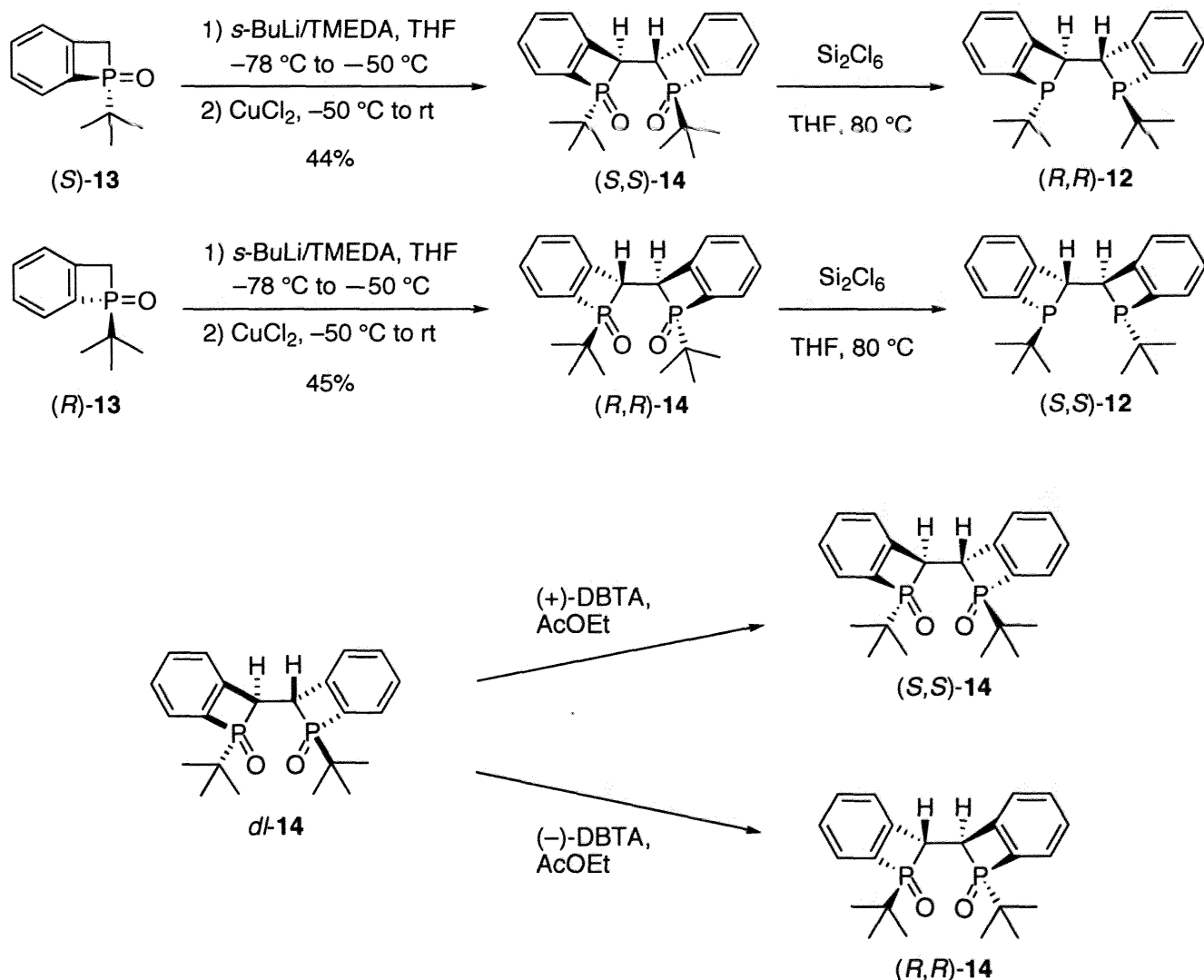


このことより今回調製した希土類触媒が他のルイス酸触媒と比較して極端に配位不飽和なために高活性を示し、また残った配位場で複雑な反応を引き起こす原因となったと考えることができる。

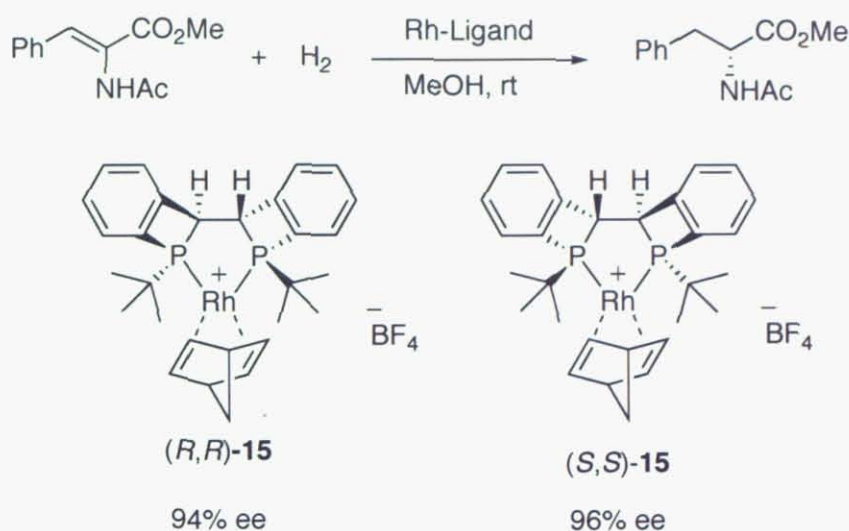
第2章の「ロジウム錯体を用いた不斉水素化反応：ビスベンゾホスフェタン配位子の合成」においては、堅固な骨格を有する新規ジホスフィン配位子を合成することで、不斉水素化や種々の不斉反応においてより高活性な触媒を実現できるであろうという考えのもと、ベンゾホスフェタン骨格を有する配位子を設計・合成した。



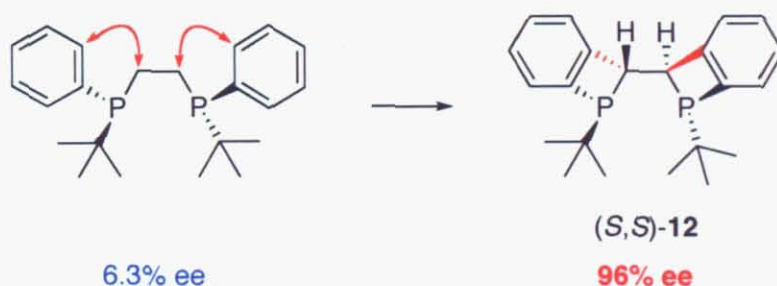
配位子の合成は従来と同様、モノホスフィン体の酸化的カップリングで行った。本配位子の場合、ホスフィンオキシド体を合成した後、キラルカラムによって光学分割することで両エナンチオマーを得ることができ、両方の立体の配位子の合成を行うことができた。また、*dl*体をカップリングしてメソ体と分離した後に酒石酸誘導体との再結晶による光学分割でも光学活性体を得ることに成功している（下図）。



得られた配位子をロジウム錯体へと導くことによって触媒を調製し、不斉水素化へと適用したところ、 α -アセトアミド桂皮酸メチル(MAC)の水素化で94%と96%のエナンチオ過剰率を達成した(下式)。



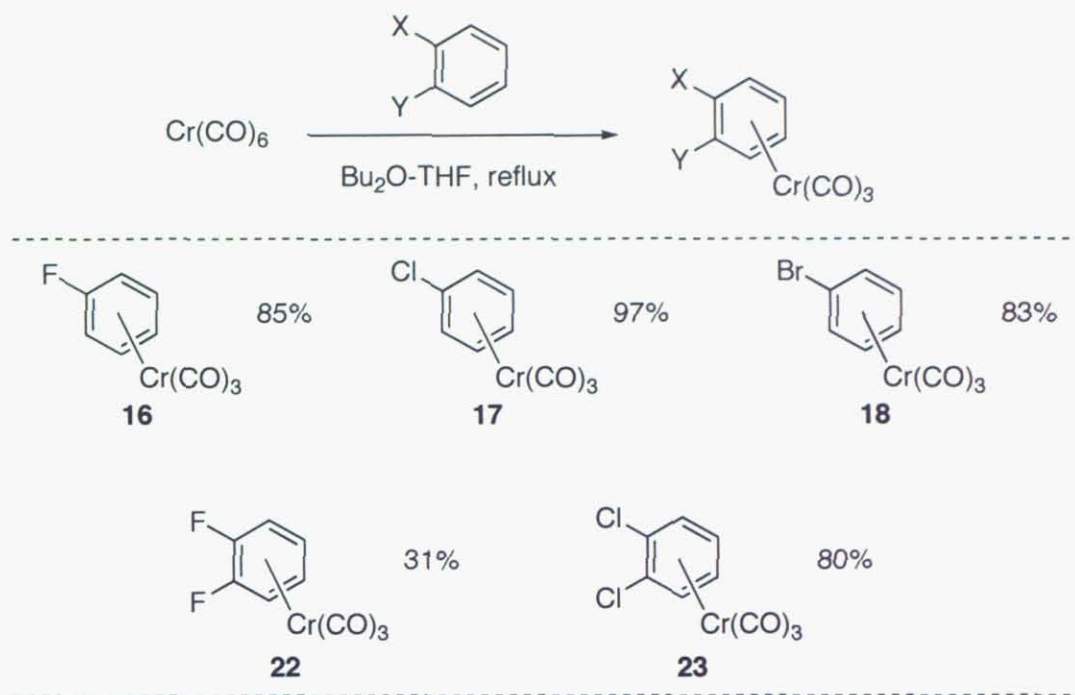
この結果は不斉水素化としては満足のものではないが、今後の配位子設計のコンセプトとして配位子の自由度の低さ、すなわち堅固な骨格を有することが重要であることを示す結果であると考えられる。これは置換基の自由度が高いビス-*tert*-ブチルフェニルホスフィノエタンを用いて反応を行った場合はわずか6% eeであったのに対して、ほぼ同様の置換基を有する配位子のフェニル基とエチレン架橋部位を結合させることで96% eeまで向上したことから強く支持される(下図)。



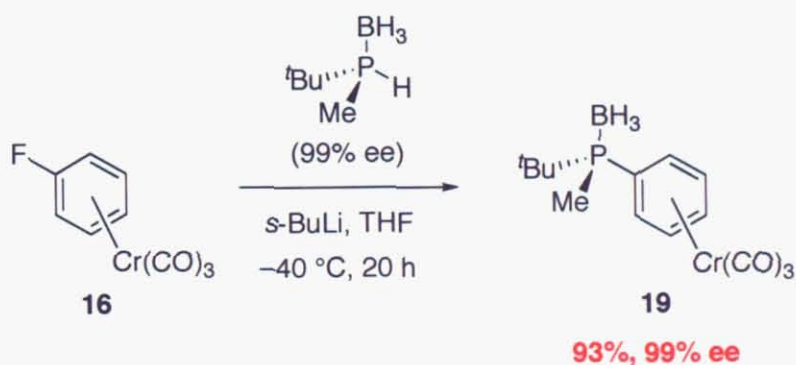
以上のことより、今後の配位子設計において「堅固な骨格を有する」ことの重要性が注目されることとなり、より効率的な新規配位子の開発が期待される。

第3章「アレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応を利用した光学活性ホスフィンの合成法の開発」に関しては、アリール基を有する光学活性ホスフィンの新規合成法を開発することに成功した。これまでの光学活性アリールホスフィン合成手法はアリール基を導入した後にリン原子上の立体を決定することがほとんどであった。また、その際のアリール基の導入は大半が求核的なものであった。そこで今回、アリール基を求電子的に導入する手法としてアレーンクロム錯体の芳香族求核置換反応に着眼した。また本手法では、既にリン原子上に不斉点を有している二級ホスフィンボランにアリール基を導入することが可能であり、リン原子上の立体の決定についても従来とは異なる手法となる。

芳香族求核置換反応を行うためにまずアレーンクロム錯体を調製した。特にハロゲンを含むアレーンクロム錯体は求電子性が増しているために芳香族求核置換反応に対しての活性が高いことが知られている。



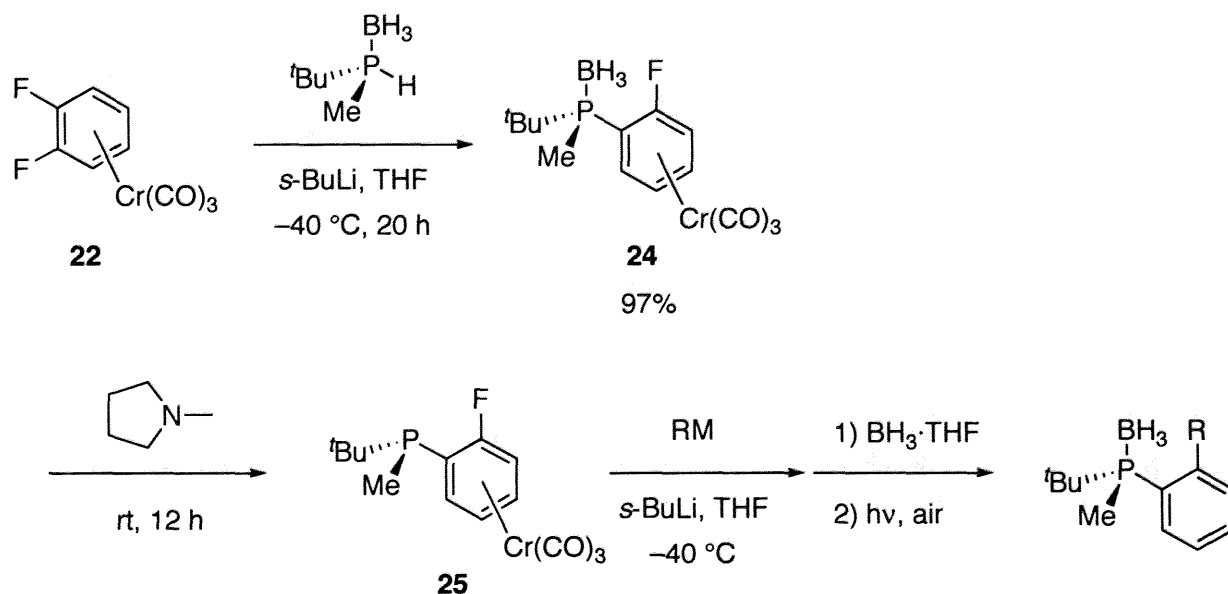
まず合成したアレーンクロム錯体と光学活性二級ホスフィンボランの反応を検討した。その結果、反応溶媒にTHFを用いて、 -40°C 、20時間という条件の時に93%収率、99%エナンチオ過剰率で光学純度を損なうことなくリン原子にアリール基を導入することができた(下式)。また二級ホスフィンボランからホスフィドアニオンへと変換する際に用いる塩基は*sec*-ブチルリチウムが最適であった。



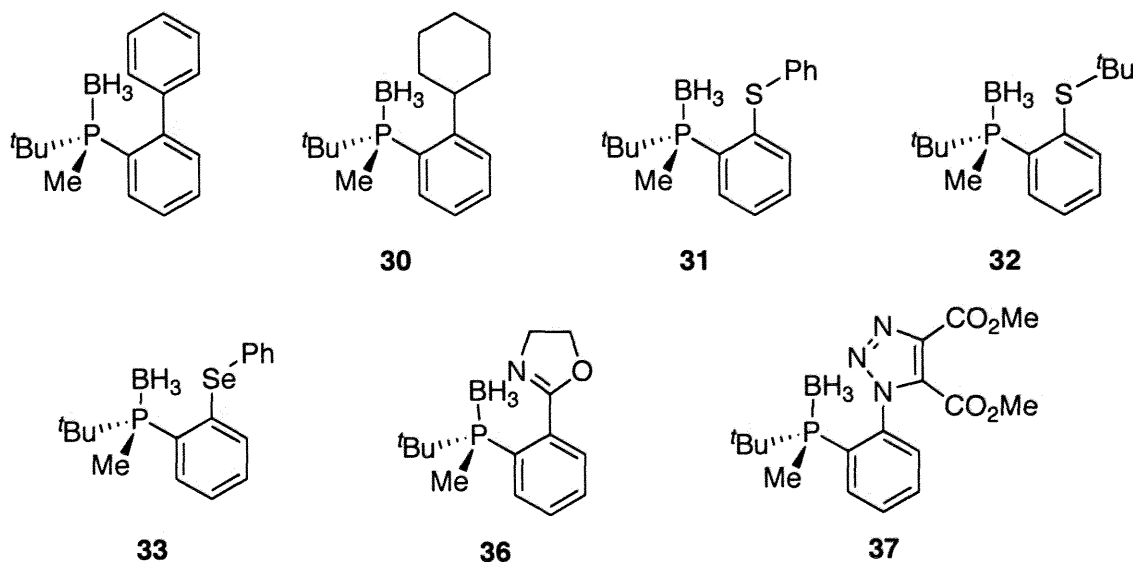
本手法を用いた場合、光学活性な二級ホスフィンボランを異なるものに変換することで様々な光学活性アリールホスフィンの合成を行うことができた。また、二級ホスフィンボランの光学純度の低下は観測されなかった。

また我々は、さらなる検討としてオルト位に置換基を有する光学活性アリールホスフィンの合成を行った。ここでアリール基の導入にジフルオロベンゼンクロム錯体を用いた二段階の芳香族求核置換反応を行うことで、片方のフッ素はホスフィン、もう片方のフッ素は種々の置換基へと変換できると考えた。

一段階目の芳香族求核置換反応の際に導入されたボラトホスフィノ基は立体的に嵩高いため二段階目の求核攻撃を妨害する。そこで脱ボラン化によりホスフィノ基へと変換した後に二段階目の芳香族求核置換反応を行った（下図）。



また、導入する置換基の種類は多岐にわたっており、本手法で多くの光学活性アリールホスフィンを合成することができることを示した（下図）。



以上より、光学活性アリールホスフィンの新規合成法として「ハロゲン化アレーンクロム錯体と光学活性二級ホスフィンボランの芳香族求核置換反応」が効果的な手法であり、また広い汎用性の可能性を秘めていることが明らかとなった。今後、さらなる発展により光学活性ホスフィン種の合成がより効果的かつ多岐にわたることが期待される。

本論文では遷移金属・希土類金属に着目して錯体調製と反応への適用を検討した。金属触媒は有機合成においてまだまだ未解明の反応などが多く、これからもますます発展していく分野であると考えられる。これからも金属触媒を利用した化学の発展が期待される。

謝辞

本研究を行うに当たり、終始熱意あふれるご指導、ご鞭撻を賜りました千葉大学理学部、今本恒雄教授に深く感謝致します。

本研究における単結晶X線構造解析等の分析機器の取り扱いをご指導下さいました、また2004年度には研究を行う場所を提供して下さいました徳島文理大学香川薬学部、山口健太郎教授に深く感謝致します。

本研究を行うに当たり、多くの助言を賜りさらには公私にわたり大変お世話になりました徳島文理大学香川薬学部、檀上博史助教授（前千葉大学理学部助手）に深く感謝致します。

研究室においてともに研究を行い、日々励ましてくださった千葉大学理学部化学科多元素化学研究室、徳島文理大学香川薬学部創薬学科解析化学研究室的の皆様に感謝致します。

また、千葉大学入学後博士後期課程までの9年間にご理解を頂き、励ましてくれた母、片桐真由美と姉、片桐あかねに深く感謝致します。

最後に大学院進学に当たりご理解を頂き、経済的にも精神的にも常に筆者の支えとなってくれた亡父、片桐元輔に感謝するとともに本論文を捧げたいと思います。

2005年3月

List of Publications

Chapter 2

1. Kosuke Katagiri, Miyuki Kameoka, Masayoshi Nishiura, and Tsuneo Imamoto, *Chem. Lett.* **2002**, 426-427.

Chapter 3

2. Tsuneo Imamoto, Karen V. L. Crpy, and Kosuke Katagiri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 2213-2218.

Chapter 4

3. Kosuke Katagiri, Hiroshi Danjo, Kentaro Yamaguchi, and Tsuneo Imamoto, *Tetrahedron*, submitted

Other Publications

4. Masayoshi Nishiura, Kosuke Katagiri, and Tsuneo Imamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 1417-1424.
5. Nobuhiko Oohara, Kosuke Katagiri, and Tsuneo Imamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 2171-2175.