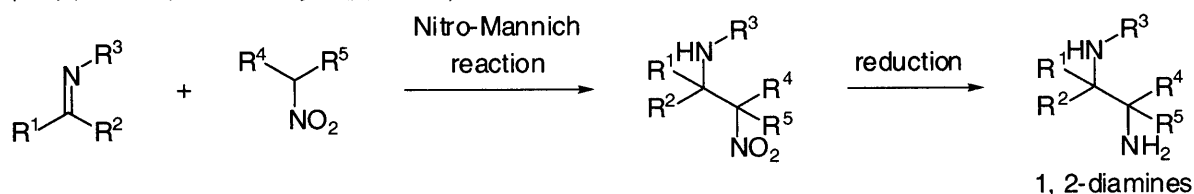


## 論文内容の要旨

論文題目 触媒的不斉ニトロマンニッヒ反応の開発  
氏名 山田 健一

【背景】イミンに対する脂肪族ニトロ化合物の求核付加反応であるニトロマンニッヒ反応は生成物としてβ-ニトロアミンを与える（スキーム1）。β-ニトロアミンは1,2-ジアミンへ変換可能な有用合成中間体である。筆者が本研究を開始した時点ではジアステレオ選択的な反応を含めて、立体選択的なニトロマンニッヒ反応の報告例はなかった。エナンチオ選択的なニトロマンニッヒ反応が実現すれば、新規キラル1,2-ジアミン合成法となりうる。そこで筆者は初の触媒的不斉ニトロマンニッヒ反応の開発を目標とし、本研究に着手した。

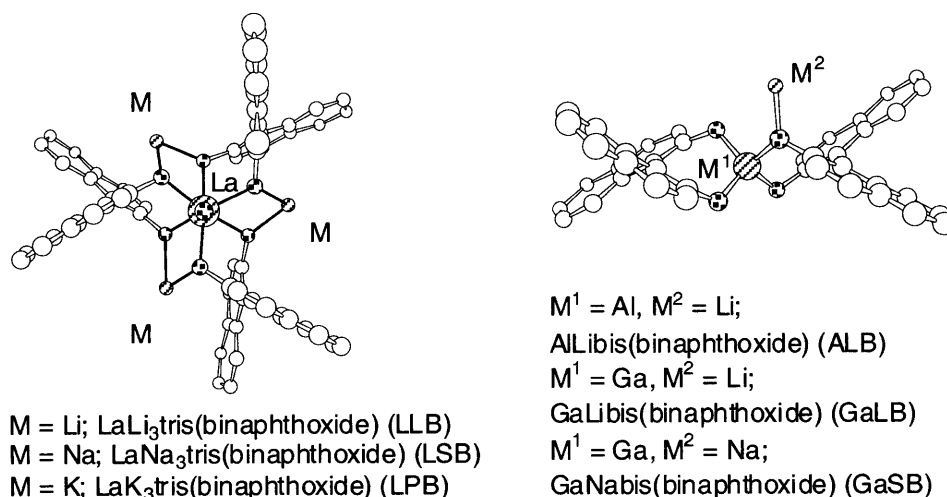
スキーム1 ニトロマンニッヒ反応と1,2-ジアミン合成



【イッテルビウム錯体を用いる触媒的不斉ニトロマンニッヒ反応】筆者の所属する柴崎研究室ではこれまでに中心金属としてランタノイドもしくは13属金属を有し、アルカリ金属、及び不斉配位子のピナフトールを含む様々な不斉複合金属錯体の開発に成功した（図1）。これらの錯体は触媒的不斉ニトロアルドールを始めとする様々な不斉反応の触媒として有効であることが示されている。その中には脂肪族ニトロ化合物を求核剤として用いる反応や、イミンを求電子剤として用いる反応も含まれる。そこで筆者は触媒的不斉ニトロマンニッヒ反応においてもこれらの錯体が有効であろうと考え、錯体の検討を開始した。

N-ジフェニルホスフィノイルイミン1aとニトロメタン(2a)を用いて触媒的不斉ニトロマンニッヒ反応の検討を行ったところ、YbK<sub>3</sub>[(R)-binaphthoxide]<sub>3</sub>錯体、YbPB錯体が比較的良好な結果を与え、-20℃、60時間にて収率64%、52% eeで目的物3aが得られた（表1、entry 1）。さらなる検討の結果、錯体調製時に加えるカリウムt-ブトキシドの量を減じることにより不斉収率が向上することを見いだした。カリウムt-ブトキシドをイッテルビウムに対して1等量加えて調製するYbKH<sub>2</sub>[(R)-binaphthoxide]<sub>3</sub>錯

図1 複合金属不斉錯体



体、が最も良い結果を与え、収率62%、82% eeにて目的物 **3a** が得られた (entry 3)。

そこで、 $\text{YbK}_2[(R)\text{-binaphthoxide}]_3$  錯体から系中でピナフトールが遊離して  $\text{YbK}[(R)\text{-binaphthoxide}]_2$  錯体が生じ、それが触媒として働いているのではないかと考えた。しかしながら、 $\text{YbK}[(R)\text{-binaphthoxide}]_2$  錯体を調製して反応を検討したが、反応は進行しなかった (entry 4)。

表1 イッテルビウム-カリウム比の効果

entry	catalyst (Yb : K : binaphthol)	yield (%)	ee (%)
1	1 : 3 : 3	64	52
2	1 : 2 : 3	82	75
3	1 : 1 : 3	62	82
4	1 : 1 : 2	0	-

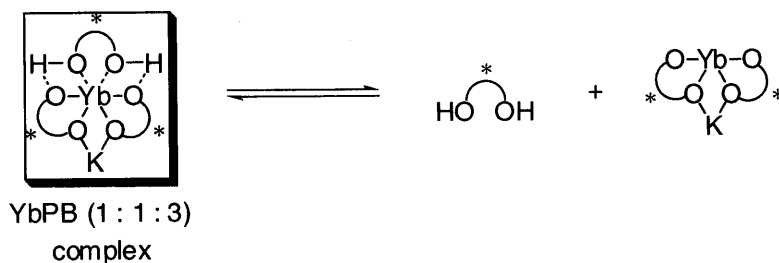
反応温度 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ にて基質の適用範囲を検討した (表2)。イミン **1a** の場合収率79%、91% eeにて目的物 **3a** が得られた (entry 1)。電子求引基を持つイミン **1b** の場合は反応はスムーズに進行し、収率93%、87% eeにて目的物 **3b** が得られた (entry 2)。電子供与基を持つイミン **1c** では反応速度が低下したものの、168時間反応させることにより収率85%、89% eeにて目的物 **3c** が得られた (entry 3)。電子過剰な複素環を持つイミン **1d**、**1e** の場合はさらに反応の進行が遅くなり不斉収率は良好ながら、化学収率は中程度にとどまった (entry 4, 5)。ナフチル環を持つイミン **1f** や嵩高いアルキルイミン **1g**、 $\alpha, \beta$ -不飽和イミン **1h-j** を用いる反応は収率、不斉収率ともに満足のいく結果を与えなかった (entry 6-10)。新規複合金属不斉錯体である  $\text{YbK}_2[(R)\text{-binaphthoxide}]_3$  錯体の構造を決定するために結晶化を試みたがX線結晶構造解析に適した結晶を得ることはできなかった。そこで錯体構造に関する手がかりを得るために、錯体のレーザーイオン化飛行時間型マスペクトルを測定した。その結果ピナフトール由来のピーク、 $\text{YbK}[(R)\text{-binaphthoxide}]_2$  由来のピークが検出された。またTHF中の錯体の $^{13}\text{C}$  NMRを測定したところ、遊離のピナフトールの存在が確認された。表1のentry 4に示すように  $\text{YbK}[(R)\text{-binaphthoxide}]_2$  錯体は反応を触媒しない。そこで現在のところ錯体は図2に示すような構造を持ち、溶液中でピナフトールを遊離した構造との平衡にあると考えている。

表2 基質の適用範囲

entry	imine		time (h)	product		
	no.	R		no.	yield (%)	ee (%)
1	<b>1 a</b>	phenyl	60	<b>3 a</b>	79	91
2	<b>1 b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	<b>3 b</b>	93	87
3	<b>1 c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	168	<b>3 c</b>	85	89
4	<b>1 d</b>	2-furyl	168	<b>3 d</b>	57	83
5	<b>1 e</b>	2-thienyl	168	<b>3 e</b>	41	69
6	<b>1 f</b>	1-naphthyl	168	<b>3 f</b>	41	20
7 <sup>a</sup>	<b>1 g</b>	<i>t</i> -butyl	300 <sup>b</sup>	<b>3 g</b>	25	12
8 <sup>a</sup>	<b>1 h</b>	( <i>E</i> )-PhCH=CH	63	<b>3 h</b>	9	25
9 <sup>a</sup>	<b>1 i</b>	( <i>E</i> )-MeCH=CH	62	<b>3 i</b>	0	-
10 <sup>a</sup>	<b>1 j</b>	PhC≡C	63	<b>3 j</b>	0	-

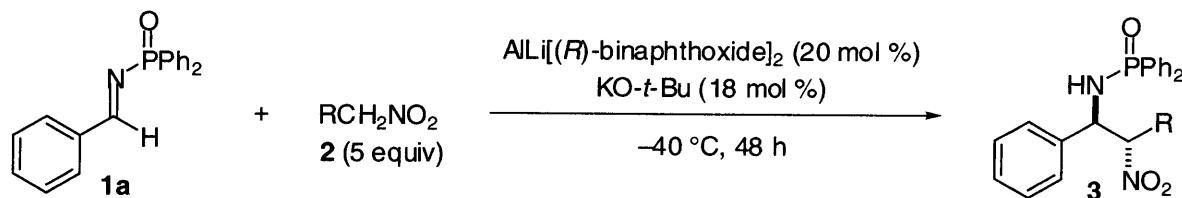
note: a) Nitromethane was added in one portion. b) The reaction mixture was warmed up to -20 °C after 190 h.

図2 YbKH<sub>2</sub>[(*R*)-binaphthoxide]<sub>3</sub> 錯体、YbPB (1 : 1 : 3) 錯体の推定構造



【アルミニウム錯体を用いるジアステレオ選択的触媒的不斉ニトロマンニヒ反応】先に述べたイッテルビウム錯体を用いる触媒的不斉ニトロマンニヒ反応はニトロメタン以外のニトロ化合物を求核剤として用いることができなかった。そこでこの問題点を克服するべく引き続き研究を行った。まず、高級ニトロアルカンを用いる反応が進行しない理由は立体障害ではないかと考え、より広い反応場を提供すると予想される13属金属を中心金属とする不斉複合金属錯体（図1右）の適用を検討した。その結果、イミン**1a**とニトロエタン（**2b**）の不斉ニトロマンニヒ反応がAlLi[(*R*)-binaphthoxide]<sub>2</sub>/KO-*t*-Bu錯体によって触媒されることを見いだした。触媒20 mol %を用いた場合、-40 °C 48時間にて収率77%、アンチ：シン6 : 1、アンチ体の不斉収率83% eeにて目的物**3k**が得られた（表3、entry 1）。ニトロプロパン（**2c**）、ニトロブタン（**2d**）を用いた場合も反応は進行し、良好な化学収率及び不斉収率にて目的物**3l**, **m**が得られた（entry 2, 3）。酸素官能基を有するニトロ化合物**2e-g**を用いた場合も良好な結果が得られた（entry 4-6）。触媒を10 mol %用いた場合もほぼ同等な結果を得ることができた（entry 7-10）。ニトロメタン（**2a**）を用いた場合は中程度の不斉収率であった。またニトロアミン**3n**のジアステレオ比が2 : 1-3 : 1にとどまった理由は酸素官能基の誘起効果によるエピマー化であろうと考えている。

表3 ニトロ化合物の適用範囲

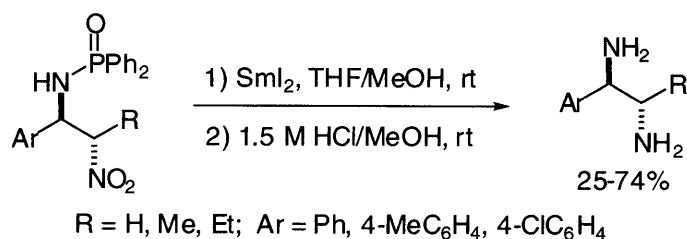


entry	nitro compound		catalyst (mol %)	product			
	no.	R		no.	yield (%)	diastereomeric ratio ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )	ee of <i>anti</i> (%)
1	<b>2b</b>	Me	20	<b>3k</b>	77	6:1	83
2	<b>2c</b>	Et	20	<b>3l</b>	98	6:1	74
3	<b>2d</b>	Pr	20	<b>3m</b>	88	4:1	68
4	<b>2e</b>	CH <sub>2</sub> OBn	20	<b>3n</b>	86	2:1	77
5	<b>2f</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	20	<b>3o</b>	95	7:1	82
6	<b>2g</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	20	<b>3p</b>	75	6:1	77
7	<b>2b</b>	Me	10	<b>3k</b>	97	5:1	75
8	<b>2c</b>	Et	10	<b>3l</b>	87	5:1	71
9	<b>2e</b>	CH <sub>2</sub> OBn	10	<b>3n</b>	78	3:1	60
10	<b>2f</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	10	<b>3o</b>	87	5:1	60
11	<b>2a</b>	H	20	<b>3a</b>	66	-	49

次にニトロプロパン (**2c**) を用い、イミンの適用範囲を検討した (表4)。20 mol % の触媒を用いる場合ナフチル環を持つイミン **1k**、電子供与基を持つイミン **1c**、**1l**、電子求引基を持つイミン **1b** とのいずれの場合も良好な収率及び選択性で目的物 **3q-t** が得られた (entry 1-4)。また、触媒を 10 mol % 用いた場合でもほぼ同等の結果が得られた (entry 5-7)。嵩高いアルキル基を持つイミン **1g** を用いる反応は進行しなかった (entry 8)。ニトロアミン **3t** のジアステレオ比が 3 : 1 にとどまった理由は電子求引基によるエピマー化であろうと考えている。

生成物の  $\beta$ -ニトロアミンはスキーム2に示すように2工程でエピマー化を伴うことなくキラル1,2-ジアミンへと変換した。

スキーム2  $\beta$ -ニトロアミンの1,2-ジアミンへの変換



【結語】 以上のように初の触媒的不斉ニトロマンニツヒ反応の開発に成功した。用いる求核剤がニトロメタンの場合、新規複合金属不斉錯体  $\text{YbKH}_2[(R)\text{-binaphthoxide}]_3$  が最適な触媒である。本反応は付加の段階が律速であると考えられ、イミンの求電子性が低下すると長時間の反応時間が要求される。触媒のルイス酸性の向上が今後の課題である。ニトロメタン以外のニトロ化合物を用いる場合は  $\text{ALLi}[(R)\text{-binaphthoxide}]_3/\text{KO-t-Bu}$  が最適な触媒である。本反応は酸素官能基を有するニトロ化合物を

表4 イミンの適用範囲

entry	imine		catalyst (mol %)	product			
	no.	Ar		no.	yield (%)	diastereomeric ratio ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )	ee of <i>anti</i> (%)
1	<b>1 k</b>	2-naphthyl	20	<b>3 q</b>	93	4:1	74
2	<b>1 l</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	<b>3 r</b>	77	6:1	78
3	<b>1 c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	<b>3 s</b>	68	6:1	77
4	<b>1 b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	<b>3 t</b>	89	3:1	71
5	<b>1 l</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>3 r</b>	96	5:1	63
6	<b>1 c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>3 s</b>	98	5:1	81
7	<b>1 b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	<b>3 t</b>	97	3:1	74
8	<b>1 g</b>	<i>t</i> -butyl	20	<b>3 u</b>	0	-	-

含む、様々なニトロ化合物が適用可能であり、アンチ選択的に光学活性β-ニトロアミンを与える。しかしながらジアステレオ選択性は最高7:1、エナンチオ選択性は最高83% eeと、まだ改善の余地があり、シン選択的反応の開発とともに今後の課題である。生成物のβ-ニトロアミンは2工程でエピマー化を伴うことなく1,2-ジアミンへ変換可能であり、本反応は新規キラル1,2-ジアミン合成法として用いることができる。