

審査の結果の要旨

氏名山田健一

山田健一は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を初めて触媒的不斉反応化することに成功した。ニトロマンニッヒ反応の生成物β-ニトロアミンはニトロ基の還元によって1,2-ジアミンへと変換可能であり、したがって触媒的不斉ニトロマンニッヒ反応は新規キラル1,2-ジアミン合成法として有用である。

すなわち山田健一は*N*-ジフェニルホスフィノイルベンズアルデヒドイミン**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い、 $\text{YbK}_3[(R)\text{-binaphthoxide}]_3$ 錯体、 YbPB 錯体が比較的良好な結果を与え、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 、60時間にて収率64%、52% eeで目的物**3a**が得られることを見いだした。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 $\text{YbKH}_2[(R)\text{-binaphthoxide}]_3$ 錯体が最も良い結果を与え、収率62%、82% eeにて目的物**3a**を得た。

次に最適な触媒 $\text{YbKH}_2[(R)\text{-binaphthoxide}]_3$ 錯体を用い、 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ にて基質の適用範囲を検討した(表1)。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**、 α 、 β -不飽和イミン**1h-j**を用いる反応は収率、不斉収率ともに良好な結果を与えなかった(entry 6-10)。

表1 基質の適用範囲

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

note: a) Nitromethane was added in one portion. b) The reaction mixture was warmed up to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ after 190 h.

イッテルビウム錯体を用いる触媒的ニトロマンニツ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。山田健一は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ツヒ反応が $\text{AlLi}[(R)\text{-binaphthoxide}]_2/\text{KO-}t\text{-Bu}$ 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、 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 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2, 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**, **3m**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。

表2 ニトロ化合物の適用範囲

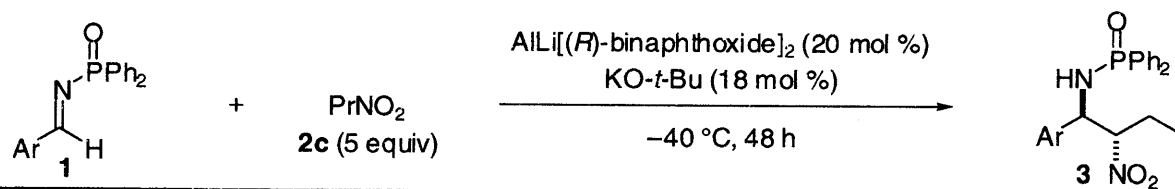
entry	nitro compound		catalyst (mol %)	product			
	no.	R		no.	yield (%)	diastereomeric ratio (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	ee of <i>anti</i> (%)
1	2b	Me	20	3k	77	6:1	83
2	2c	Et	20	3l	98	6:1	74
3	2d	Pr	20	3m	88	4:1	68
4	2e	CH ₂ OBn	20	3n	86	2:1	77
5	2f	(CH ₂) ₂ OBn	20	3o	95	7:1	82
6	2g	(CH ₂) ₃ OBn	20	3p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

生成物のβ-ニトロアミンはヨウ化サマリウム(II)によるニトロ基の還元し、続いてメタノール中塩酸処理することによって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。

以上の研究成果は今後の医薬合成上重要な知見を提供しており博士(薬学)に十分相当すると判断した。

表3 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	1 k	2-naphthyl	20	3 q	93	4:1	74
2	1 l	4-MeOC ₆ H ₄	20	3 r	77	6:1	78
3	1 c	4-MeC ₆ H ₄	20	3 s	68	6:1	77
4	1 b	4-ClC ₆ H ₄	20	3 t	89	3:1	71
5	1 l	4-MeOC ₆ H ₄	10	3 r	96	5:1	63
6	1 c	4-MeC ₆ H ₄	10	3 s	98	5:1	81
7	1 b	4-ClC ₆ H ₄	10	3 t	97	3:1	74
8	1 g	<i>t</i> -butyl	20	3 u	0	-	-