

博士論文

ビスイミダゾリン触媒を用いる ニトリル基の特異的活性化による不斉合成研究

Asymmetric synthesis based on activation for nitrile
groups using bis(imidazoline) catalysts

2017 年

近藤 健

目次

緒言	1
第1章 光学活性なニトリル化合物の有用性及び合成手法	
1-1 序	3
1-2 不斉ストレッカー反応	4
1-3 α -シアノカルボアニオンによる不斉求核付加反応	5
1-4 α, β -不飽和ニトリル化合物に対する不斉共役付加反応	9
1-5 その他の手法	10
1-6 結語	10
第2章 ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた不斉反応	
2-1 序	11
2-2 ベンジルシアニドのイミン類に対する不斉求核付加反応	16
2-3 シアノ酢酸のイミン類に対する脱炭酸型不斉シアノメチル化反応	16
2-4 アクリロニトリルによる不斉 aza-MBH 反応	17
2-5 ケチミン類に対する不斉アリル化反応	17
2-6 結語	18
第3章 α -チオアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発	
3-1 序	19
3-2 イミンの活性化基の検討	24
3-3 触媒構造の検討	25
3-4 イミンの活性化基の再検討	26
3-5 反応溶媒の検討	27
3-6 銀塩及び反応温度の検討	28
3-7 添加剤の検討	29
3-8 触媒量の検討	30
3-9 基質一般性 (求電子剤)の検討	31
3-10 基質一般性 (求核剤)の検討	32
3-11 生成物の合成的変換	35
3-12 生成物のエピメリ化反応の確認	37
3-13 推定反応機構	38
3-14 計算化学による考察	41
3-15 推定される立体選択性の発現機構	41
3-16 minor 体の絶対立体配置	43
3-17 結語	44

目次

第4章 α -アミノアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発	
4-1 序	45
4-2 触媒構造の検討	49
4-3 イミンの活性化基の検討	50
4-4 反応溶媒の検討	51
4-5 反応温度及び外部塩基の検討	52
4-6 銀塩の検討	53
4-7 反応温度及びイミンの活性化基の再検討	54
4-8 添加剤の検討	55
4-9 基質一般性 (求電子剤)の検討	56
4-10 基質一般性 (求核剤)の検討	57
4-11 生成物の合成的変換	57
4-12 不斉アミノ化反応の検討	58
4-13 推定反応機構	61
4-14 推定される立体選択性の発現機構	64
4-15 結語	65
第5章 ジクロロアセトニトリルによる不斉マンニッヒ型反応の開発	
5-1 序	66
5-2 反応溶媒の検討	71
5-3 イミンの活性化基の検討①	73
5-4 触媒構造の検討①	74
5-5 銀塩及び反応温度の検討	75
5-6 触媒構造の検討②	76
5-7 反応温度及び添加剤の検討	77
5-8 触媒量の検討	78
5-9 イミンの活性化基の検討②	79
5-10 基質一般性 (求電子剤)の検討	80
5-11 基質一般性 (求核剤)の検討	81
5-12 生成物の合成的変換	83
5-13 生成物の絶対立体配置の決定	84
5-14 推定反応機構	85
5-15 推定される立体選択性の発現機構	86
5-16 結語	87
第6章 総括	88

目次

実験項	89
公表論文	113
出願特許リスト	114
学会発表	115
謝辞	118

緒言

地球上に存在する生命体にとって、たんぱく質と核酸は不可欠な化合物であり、それらのほとんどが鏡像異性体のうち一方から構成されている。すなわち、L 体のアミノ酸と D 体の糖のみから構成され、結果として多くの鏡像異性体に対して異なる反応、応答を示す。例えば、メントールの L 体は清涼感のあるハッカの香りがするが、D 体はそのような香りは示さない。また、アスパラギン酸は L 体は苦み成分を示す一方、D 体は甘み成分を示す。この違いは鍵と鍵穴の関係によって、説明できる。嗅覚や味覚を司る生体内のレセプターは鏡像異性体で形成される鍵穴であり、メントールやアスパラギン酸は鏡像異性体で形成される鍵であるため、L 体と D 体によって香りや味が異なる。同様に医薬品、農薬においてもそれぞれの鏡像異性体で作用が大きく異なることが多い。例えば抗菌薬として知られるオフロキサシンは光学活性であり、S 体は強い抗菌活性を示すものの、R 体は抗菌作用を示さないことが知られる。また、鏡像異性体による生体への影響は薬理活性の強弱のみならず、逆の作用や全く異なる作用を示すこともしばしばある。例えば、サルブタモールと呼ばれる医薬品は光学活性であり、S 体は気管支拡張作用を示すものの、R 体は気管支収縮作用 (毒性)を示すため、逆の作用を示す。また、デキストロメトルフアンとレボメトルフアンは互いにエナンチオマーの関係にあり、前者は鎮咳剤であるものの、後者は麻薬であるため、全く異なる作用を示す。また、2000 年の単一鏡像体医薬品の世界中の販売額は 1230 億ドルであり、医薬品の開発における単一鏡像体の合成・分離技術の重要性は明らかである¹。さらに、近年では生命科学のみならず材料科学や機能科学の分野にも応用され、キラル液晶など画期的な物質が創出されている。以上のように、鏡像異性体の化学、すなわちキラル化学は幅広い分野において大きな注目を集めている。その中でもキラル化合物の合成技術である不斉合成は近年、盛んに研究が行われている。不斉合成は光学分割に始まり、不斉補助基や酵素を用いる手法、触媒的不斉合成など様々な手法が開発されている。特に、触媒的不斉合成は触媒量のキラル源によって大量のキラル化合物を合成することが可能であり、回収・再利用も容易である。グリーンケミストリーの観点から、持続可能な開発の実現に向けて非常に強力かつ魅力的な不斉合成手法と見なされている。その先駆けとなったのは 2001 年ノーベル化学賞を受賞した野依, Knowls, Sharpless らの不斉酸化及び還元反応であり、光学活性化合物を簡便に合成できるようになった。近年では、キラル Lewis 酸触媒や有機分子触媒によって、炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合形成反応を可能とする触媒的不斉反応が主流となっており、その発展は著しい。2016 年度には「分子マシンの設計と合成」に対して Sauvage, Stoddart, Feringa はノーベル化学賞を受賞したことは記憶に新しい。Sauvage や Stoddart が精力的に研究を行っている超分子であるロタキサンやカテナンは、キラリティーを有することが知られており、トポロジカルキラリティーと呼ばれ、従来の中心不斉や軸不斉とは性質が異なり、近年注目を集める分野の一つである。また、Feringa らが開発した分子モーターは光学活性体であり、不斉合成の貢献は大きい。今後、様々な新しい光学活性体が合成され、新しい物性や薬効を発現する可能性があり、不

¹ Chem. Eng. News, May 14, 2001, 45.

緒言

斉合成手法の発展が期待される。

有機材料や医薬品などの有機分子は種々の官能基を有しており、それら官能基がその化合物の性質を決めることが多い。その中で、ニトリル基は、カルボン酸誘導体やメチルアミン、カルボニル化合物など種々の官能基へと誘導することができるため、ニトリル基を導入することで様々な性質を有する有機分子の合成が可能となる。ニトリル化合物はシアン化カリウムやアセトニトリルなど有害性が取り沙汰されることが多いが、医薬品や樹脂材料にはニトリル化合物が含まれることが多く、ニトリル化合物は我々の生活には欠かせない化合物であると言える。また、ヘテロ原子は、ほとんどの機能性分子や生体内に含まれる原子であり、合成化学の観点からも重要である。以上より、ニトリル基やヘテロ原子は重要であり、それらを有する光学活性化合物は重要であると言える。本研究では、増炭とともに、ニトリル基とヘテロ原子を同時に導入する α -ヘテロアセトニトリルの不斉反応に着目した。第 1 章では、光学活性なニトリル化合物の有用性とその合成手法について概説した。第 2 章では、ピンサー型パラジウム触媒を用いた不斉合成手法をまとめ、当研究室で開発を行っているピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒及びその利用法について概説した。第 3 章では、 α -ヘテロアセトニトリルの不斉反応として、 α -チオアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発を行い、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒のニトリル基の特異的活性化の有用性を示した。第 4 章では、 α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応によって、キラルビルディングブロックとして有用な α,β -ジアミノニトリルや α,α -ジアミノニトリルの不斉合成手法の開発を行った。第 5 章では、 α -ヘテロアセトニトリルの知見を発展させ、全く報告例のない α,α -ジヘテロアセトニトリルの不斉反応へと展開し、ジクロロアセトニトリルの不斉マンニッヒ型反応の開発を行った。本反応において、温和な反応条件下、 α -シアノカルボアニオンの調製が可能であるピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒の特性を生かした。第 6 章では、本研究について総括した。

第1章 光学活性なニトリル化合物の有用性及び合成手法

1-1 序

光学活性なニトリル化合物は、数多くの生物活性物質に含まれているため、重要な化合物である。例えば、経口血糖降下薬である Vildagliptin や PDE4 阻害薬である Cilomilast, 抗アレルギー薬である Levocabastine などが挙げられる (Figure 1)²。

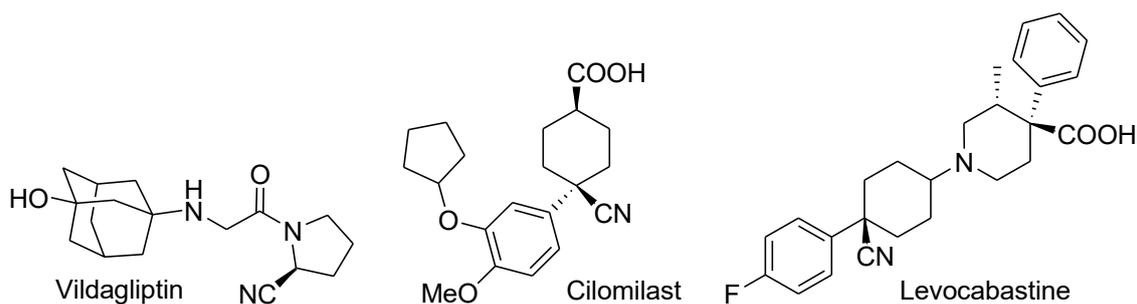
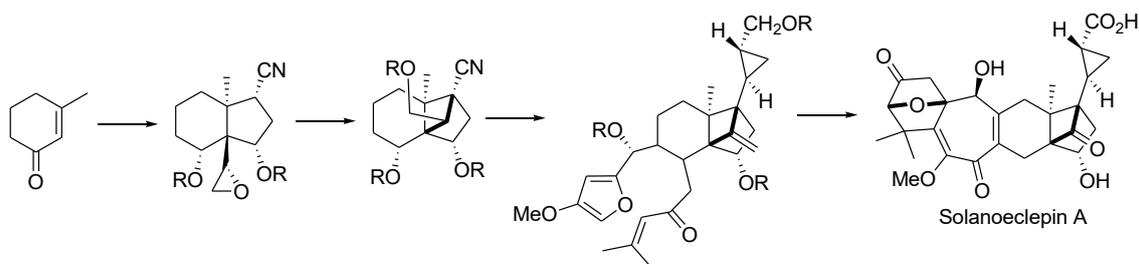


Figure 1

また、ニトリル基は比較的安定な官能基であり、メチルアミンやカルボン酸誘導体などに誘導できるため、魅力的なキラルビルディングブロックである。天然物や生物活性物質の全合成において、ニトリル基の合成的変換を利用している報告例は数多く存在する。例えば、谷野らは光学活性なニトリル化合物を用いて、ジャガイモシストセンチュウ休眠覚醒成分である solanoeclepin A の全合成を達成している (Scheme 1)³。



Scheme 1

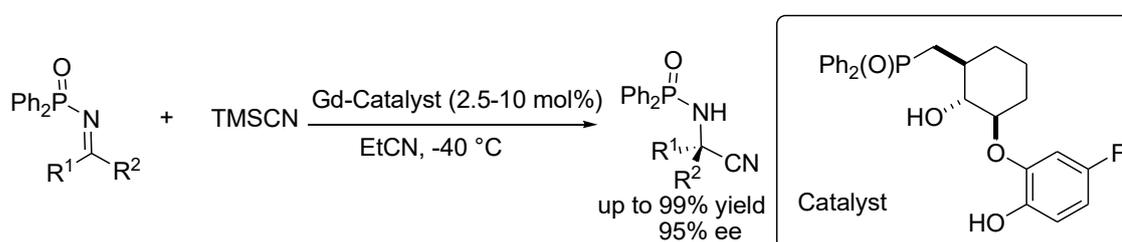
以下に、光学活性なニトリル化合物の不斉合成手法を示す。

² F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7902-7917.

³ K. Tanino, M. Takahashi, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 484-488.

1-2 不斉ストレッカー反応

光学活性なニトリル化合物の不斉合成として最もよく知られている手法は、不斉ストレッカー反応である。ストレッカー反応はイミン類に対してシアニドの求核付加反応によって α -アミノニトリルを合成し、ニトリル基を加水分解することで、アミノ酸を得る手法である。すなわち、不斉ストレッカー反応を行うことで、様々な光学活性なアミノ酸、特に非天然型のアミノ酸を効率的に合成することが可能である。その代表的な例として、柴崎らのケチミン類に対する不斉ストレッカー反応が挙げられる (Scheme 2)⁴。



Scheme 2

これらの反応を用いることで、4置換不斉炭素を有する光学活性なアミノ酸を高立体選択的に得られる。シアニドによる不斉反応はイミン類に限らず、アルデヒド及びケトン⁵、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物⁶やアジリジン⁷など様々な基質に展開されている。本手法の発展によって様々な光学活性ニトリル化合物を合成することが可能となった。しかしながら、本手法によって合成可能な化合物はニトリル基の α 位に不斉点を有する光学活性ニトリル化合物に限られる。

⁴ S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634-5635.

⁵ (a) J. -M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752-2778; (b) N. Kurono, K. Arai, M. Uemura, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6643-6646.

⁶ (a) G. M. Sammis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442-4443; (b) G. M. Sammis, H. Danjo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928-9929; (c) T. Mita, K. Sasaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514-515.

⁷ (a) T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252-11253; (b) I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16438-16439; (c) B. Wu, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, T. V. RajanBabu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1126-1129.

1-3 α -シアノカルボアニオンによる不斉求核付加反応

ニトリル基の α 水素の脱プロトン化によって、 α -シアノカルボアニオンを調製し、種々の求電子剤に不斉求核付加反応させることで、ニトリル基の β 位に不斉点を有する光学活性ニトリル化合物が得られる⁸。本手法を用いることで、不斉ストレッカー反応では合成困難な光学活性ニトリル化合物を合成できる。しかしながら、 α -シアノカルボアニオンの不斉反応は、エノラートの不斉反応に比べ、報告例は少ない。その理由としてニトリル化合物の α 水素の酸性度が低く、脱プロトン化による α -シアノカルボアニオンの調製が困難であることが挙げられる。一般的に α -シアノカルボアニオンを調製する際には LDA など強塩基を当量以上用いる必要があるが、不斉触媒が関与しない反応が進行したり、エピメリ化などの副反応が起き得るため、触媒的不斉反応へ展開することが困難である。 α -シアノカルボアニオンを触媒的不斉反応へと展開する手法としては、次の3つの手法が挙げられる。

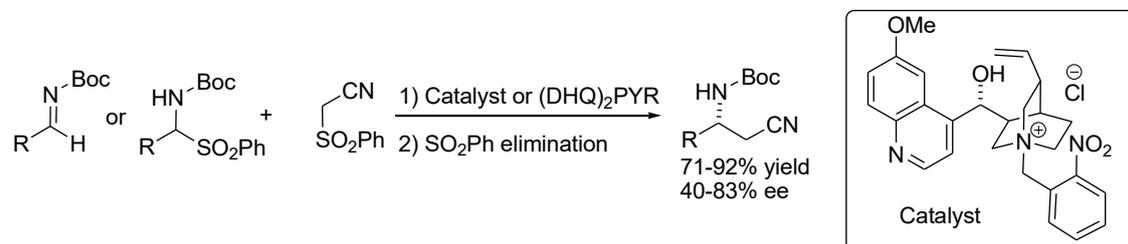
- ①ニトリル基の α 位に電子求引性基を導入する
- ②ニトリル基を活性化し、 α 水素の酸性度を向上させる
- ③事前に α -シアノカルボアニオンを調製する

これらの手法を用いることで、温和な反応条件下、不斉反応へと展開することが可能である。それぞれの手法について詳細を以下に示す。

①ニトリル基の α 位に電子求引性基を導入する

本手法はニトリル基の α 位にカルボニル基やスルホニル基など電子求引性基を導入することで、 α 水素の酸性度を向上させる手法である。

2010年 Palomo らは、キナアルカロイド由来の有機触媒を用いてイミン類に対する α -スルホニルアセトニトリルによる不斉求核付加反応を行い、脱スルホニル化反応を行うことで、光学活性な β -アミノニトリルの合成に成功している (Scheme 3)⁹。また、2014年には、彼らはウレイドペプチド部位を有する有機触媒を用いることで、同様の反応を行い、より高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功している (Scheme 4)¹⁰。

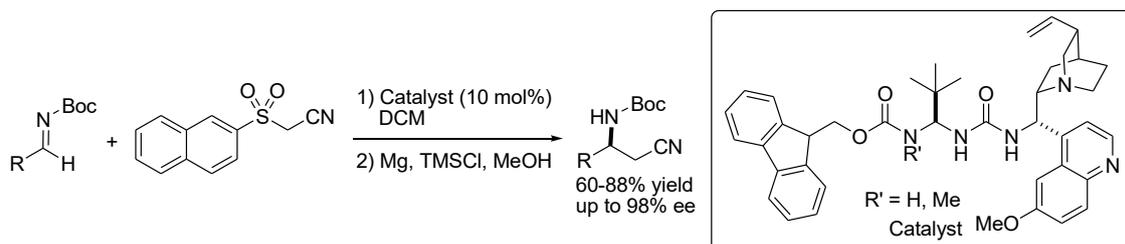


Scheme 3

⁸ R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13170-13184.

⁹ P. B. González, R. Lopez, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920-3922.

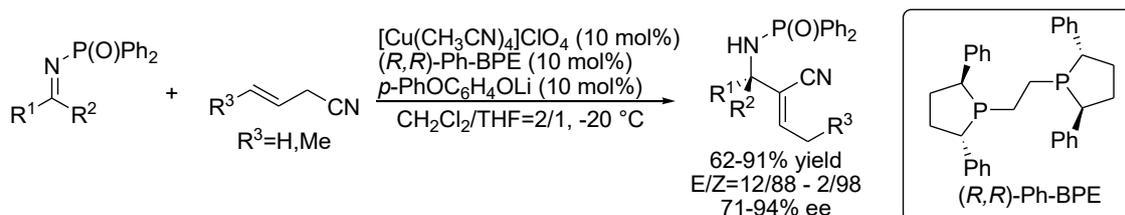
¹⁰ S. Diosdado, R. Lopez, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6526-6531.



Scheme 4

②ニトリル基を活性化し、 α 水素の酸性度を向上させる

本手法はニトリル基がソフトな Lewis 塩基であることを利用し、ソフトな Lewis 酸をニトリル基に配位させ、活性化させることで α 水素の酸性度を向上させる手法である。先駆的な例として、2008年、柴崎らはソフトな Lewis 酸として1価の銅触媒とキラルホスフィン配位子を用いることで、アリルシアニドのケチミン類に対する不斉求核付加反応に成功している (Scheme 5)¹¹。彼らは本手法を用いることで種々の求核剤から α -シアノカルボアニオンを調製し、様々な不斉反応へと展開している¹²。



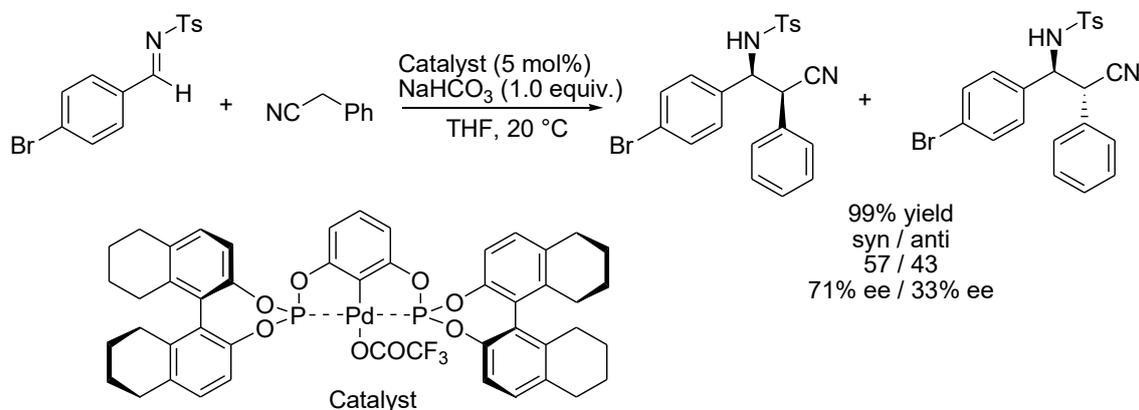
Scheme 5

また、Szabóらは2008年、キラルPCPピンサー型パラジウム触媒を用いて、中程度の立体選択性に留まるものの、ベンジルシアニドのイミン類に対する不斉求核付加反応に成功している (Scheme 6)¹³。

¹¹ R. Yazaki, T. Nitabaru, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477-14479.

¹² (a) L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610-9611; (b) L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3497-3506; (c) Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki; R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3195-3197; (d) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5522-5531; (e) Y. Yanagida, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7910-7914; (f) Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11227-11229; (g) Y. Otsuka, H. Takada, S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 354-358; (h) D. Sureshkumar, V. Ganesh, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15723-15726.

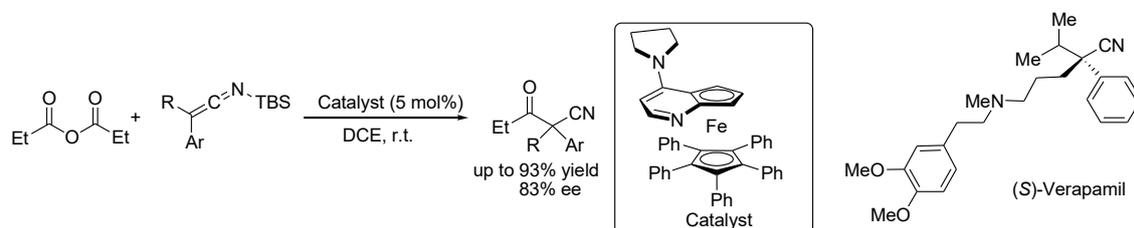
¹³ J. Aydin, C. S. Conrad, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5175-5178.



Scheme 6

③事前に α -シアノカルボアニオンを調製する

本手法は、①②とは異なり、反応系中で α -シアノカルボアニオンを調製せず、事前に安定な形で α -シアノカルボアニオンを調製・単離する手法である。先駆的な例として、FuらはLewis塩基としてキラルな DMAP 触媒を用いてプロピオン酸無水物に対して *N*-シリルケテンイミン (SKI) を用いて、目的生成物を高収率、高エナンチオ選択性で目的生成物を得ている (Scheme 7)¹⁴。また本手法を用いることで、抗不整脈薬である (*S*)-Verapamil へと誘導することに成功している。



Scheme 7

Denmark からも同様に α -シアノカルボアニオンを予め SKI として単離し、種々の不斉合成反応へと展開している。先駆的な例として、2007 年彼らはビスホスホラアミドとテトラクロロシラン存在下、アルデヒドへの不斉アルドール反応を行い、高収率、高立体選択的に目的生成物を得ることに成功している (Scheme 8)¹⁵。彼らは本手法を用いて、不斉共役付加反応¹⁶や不斉ビニロガス反応¹⁷、アシルアニオン等価体の不斉求核付加反応の開発にも成功している¹⁸。

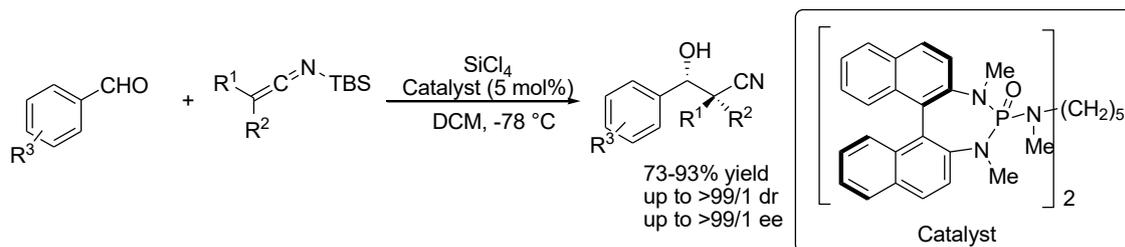
¹⁴ A. H. Mermerian, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 949-952.

¹⁵ S. E. Denmark, T. W. Wilson, M. T. Burk, J. R. Heemstra, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864-14865.

¹⁶ S. E. Denmark, T. W. Wilson, *W. Synlett* **2010**, 1723-1728.

¹⁷ S. E. Denmark, T. W. Wilson, *W. Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3236-3239.

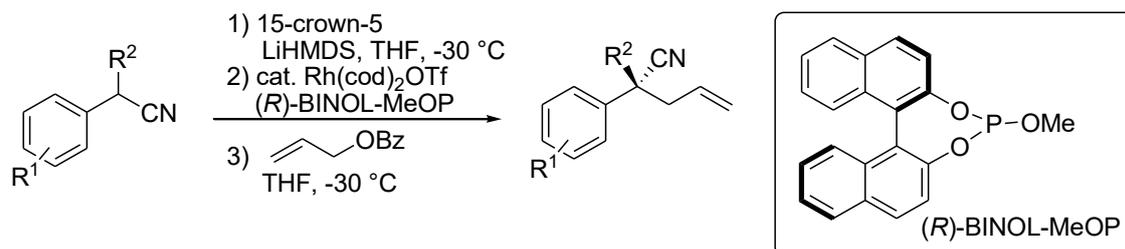
¹⁸ S. E. Denmark, T. W. Wilson, *W. Nature Chem.* **2010**, *2*, 937-943.



Scheme 8

本手法は、①②では困難な反応の達成が可能であるため、有用である。しかしながら、*N*-シリルケテンイミンの単離が必要であり、当量のケイ素化合物が副生成物として生じるという問題点もある。また、本手法を2級のニトリル化合物に展開することは困難である。その理由としては、*N*-シリルケテンイミンと *C*-シリルケテンイミンが混合してしまうためである。

最近、Evans は触媒量の $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{OTf}$, (*R*)-BINOL-MeOP, 当量以上の LiHMDS を用いることで、直截的な α -シアノカルボアニオンの不斉アルキル化に成功している。本手法は当量以上の強塩基を使用しているにも関わらず、良好な結果を示している (Scheme 9)¹⁹。

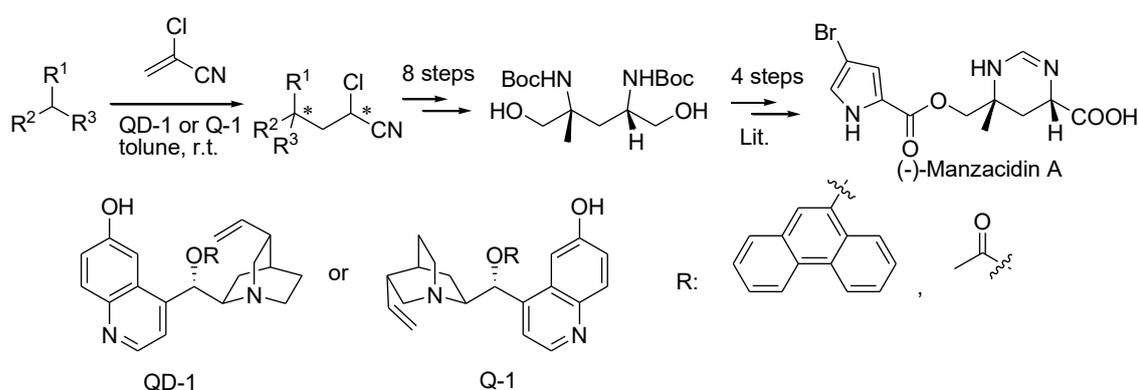


Scheme 9

¹⁹ B. W. H. Turnbull, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6156-6159.

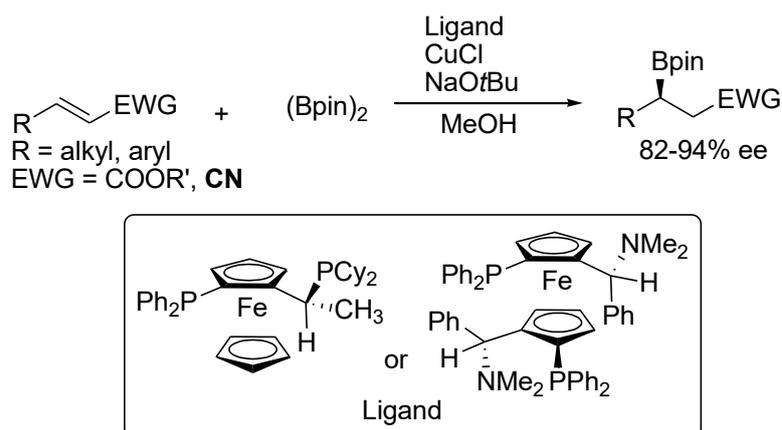
1-4 α, β -不飽和ニトリル化合物に対する不斉共役付加反応

ニトリル基を有する求電子剤に対して不斉共役付加反応を行うことで、ニトリル基の α 位または β 位に不斉点を有する光学活性ニトリル化合物の合成が可能である。本手法は活性の低い α, β -不飽和ニトリルに対して共役付加をする必要があり、報告例は非常に少ない。Dengらはシクロナアルカロイド触媒を用いてクロロアクリロニトリルの共役付加-不斉プロトン化によって、目的生成物を高収率、高立体選択に得ることに成功している。また得られた生成物を α -アドレナリン受容体阻害作用を示す(-)-Manzacidin Aの鍵中間体へと誘導することに成功している (Scheme 10)²⁰。



Scheme 10

Yunらは面不斉を有するジホスフィン配位子と一価の銅触媒を用いてシアノスチレンに対する高収率、高エナンチオ選択的な不斉ホウ素化に成功している (Scheme 11)²¹。



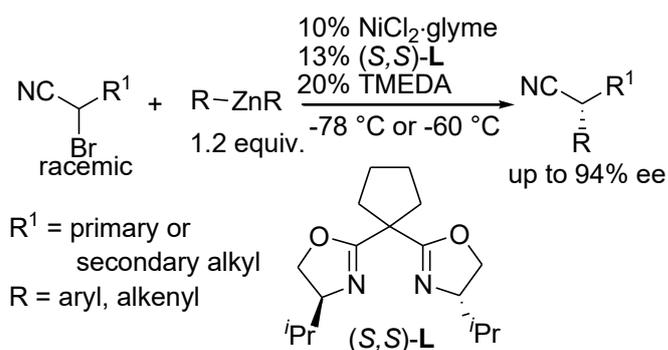
Scheme 11

²⁰ Y. Yang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3928-3930.

²¹ J. -E. Lee, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 145-147.

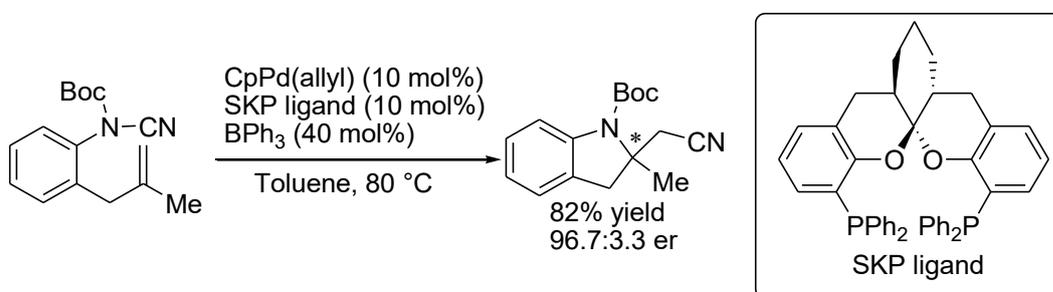
1-5 その他の手法

近年、上述の手法以外にも様々な手法が開発されている。例えば Fu らはビスオキサズリン配位子及びニッケル触媒を用いて、ラセミ体の α -ブロモニトリルに対する不斉根岸カップリング反応によって、様々な光学活性ニトリル化合物の合成に成功している (Scheme 12)²²。



Scheme 12

中尾らは SKP ligand を用いて、2 例のみであるが、アルケンに対する分子内不斉アミノシアノ化反応を報告している。本手法によってシアノ基を有する光学活性なインドリンを高立体選択的に得られる。本手法では窒素-ニトリル間の結合切断を経由するという興味深い反応機構である (Scheme 13)²³。



Scheme 13

1-6 結語

第 1 章では、光学活性なニトリル化合物の有用性と合成手法についてまとめた。特に、 α -シアノカルボアニオンによる不斉反応を中心に、様々な手法について概説した。

²² J. Choi, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102-9105.

²³ Y. Miyazaki, N. Ohta, K. Semba, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3732-3735.

第2章 ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた不斉反応

2-1 序

当研究室では様々なビスイミダゾリン触媒の開発を行っている (Figure 2)。

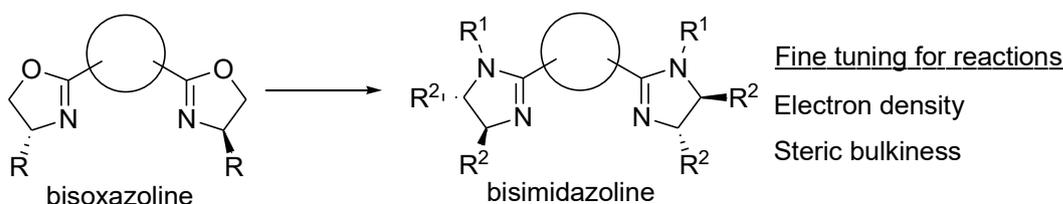


Figure 2

ビスイミダゾリン触媒は世界中で広く使用されているビスオキサゾリン触媒の酸素原子を窒素原子に置き換えた触媒である。本触媒の最大の特長として、窒素原子は酸素原子に比べ、1つ多くの結合を形成できる点が挙げられる。すなわち、イミダゾリン環の窒素上の置換基を変えることで触媒の電子的・立体的環境の簡便かつ微細な調整が可能となる。当研究室では様々なビスイミダゾリン触媒を不斉配位子や有機分子触媒の開発に成功している (Figure 3)²⁴。

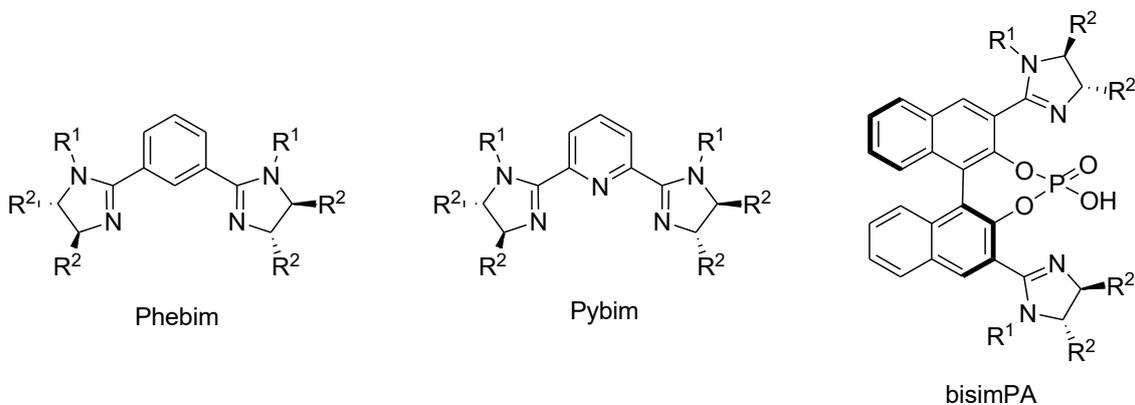


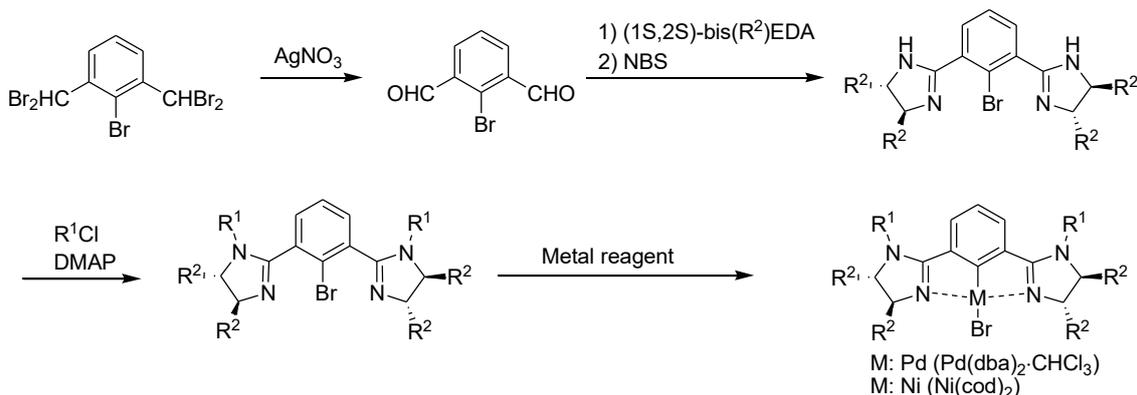
Figure 3

また、安定な金属錯体としてピンサー型ビスイミダゾリン錯体の開発にも成功している (Scheme 14)²⁵。

²⁴ (a) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360-2362; (b) S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443-1448; (c) S. Nakamura, N. Matsuda, M. Ohara, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9478-9482.

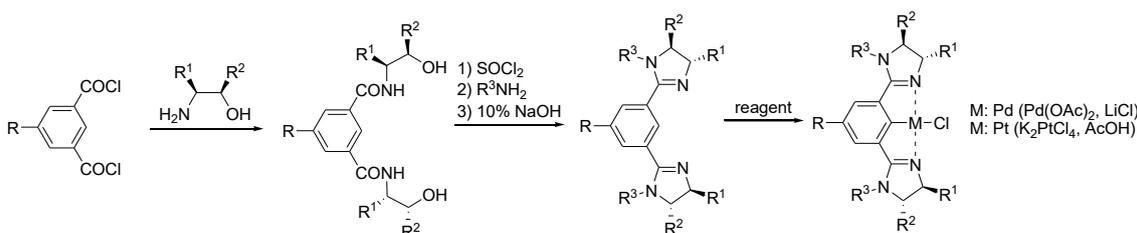
²⁵ K. Hyodo, S. Nakamura, K. Tsuji, T. Ogawa, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385-3390.

第2章 ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた
不斉反応



Scheme 14

ピンサー型ビスイミダゾリン錯体は当研究室以外にも Gong と Song らによって、開発が行われている²⁶。当研究室とは合成手法が異なり、当研究室ではキラルジアミンからイミダゾリンを形成し、彼らはキラルなアミノアルコールから合成している (Scheme 15)。



Scheme 15

当研究室では、中心金属としてパラジウムまたはニッケルを有する錯体の合成に成功しているものの、実績と錯体の安定性を鑑みて、ここではピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム錯体のみに焦点を当てる。ピンサー型パラジウム錯体は以下の反応に用いられることが知られている²⁷。

①クロスカップリング反応

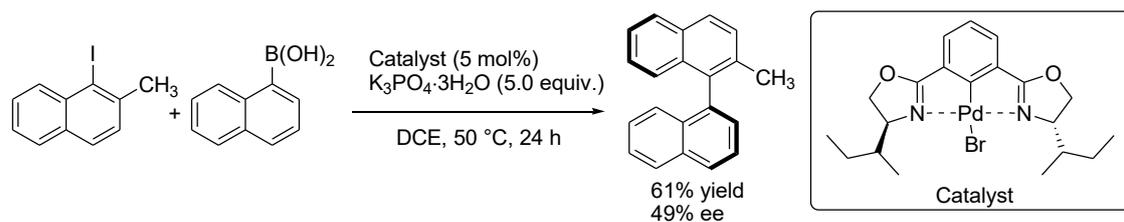
ピンサー型パラジウム錯体は、ヘック反応や鈴木カップリングなどクロスカップリング反応に使用されることが多い。しかし不斉カップリング反応への展開例は少なく、例えば、西山らは NCN ピンサー型ビスオキサゾリン触媒を用いて、中程度のエナンチオ選択性に留まるものの、鈴木カップリングによって光学活性なビナフチル骨格の構築に成功している (Scheme 16)²⁸。

²⁶ (a) L.-Y. Wu, X.-Q. Hao, Y.-X. Xu, M.-Q. Jia, Y.-N. Wang, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Organometallics* **2009**, *28*, 3369-3380; (b) J.-L. Niu, X.-Q. Hao, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5135-5150; (c) M.-J. Yang, Y.-J. Liu, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Organometallics* **2011**, *30*, 3793-3803; (d) X.-Q. Hao, Y.-W. Zhao, J.-J. Yang, J.-L. Niu, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Organometallics* **2014**, *33*, 1801-1811.

²⁷ N. Selander, Szabó, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2048-2076.

²⁸ T. Takemoto, S. Iwasa, H. Hamada, K. Shibatomi, M. Kameyama, Y. Motoyama, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3397-3401.

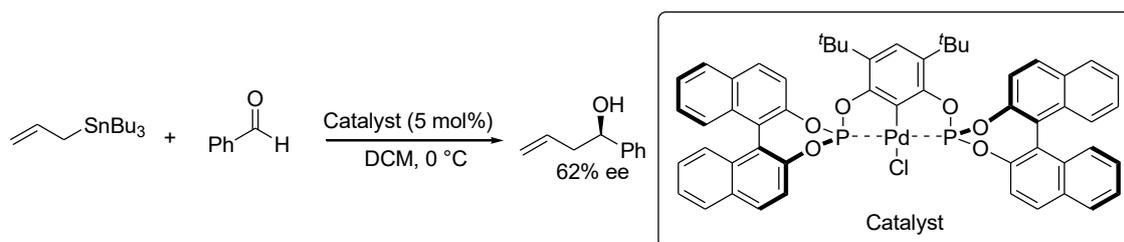
第2章 ピンサー型ビスイミダズリナーパラジウム触媒を用いた
不斉反応



Scheme 16

②不斉アリル化反応

ピンサー型パラジウム錯体を用いた不斉反応の中で最も報告例が多い反応は、不斉アリル化反応であろう。ピンサー型パラジウム錯体に対して、アリルスズなどのアリル化試薬を作用させることで、パラジウム–アリル錯体が形成される。この錯体が適切な求電子剤に反応することで、不斉アリル化反応が達成される。Bedfordらはピンサー型パラジウム錯体を用いてアルデヒドに対する不斉アリル化によって中程度のエナンチオ選択性でキラルホモアリルアルコールを得ている (Scheme 17)²⁹。



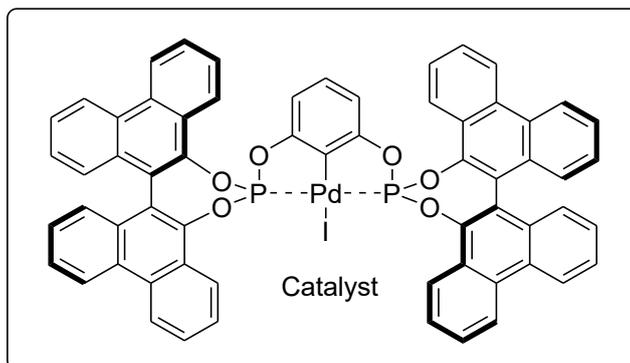
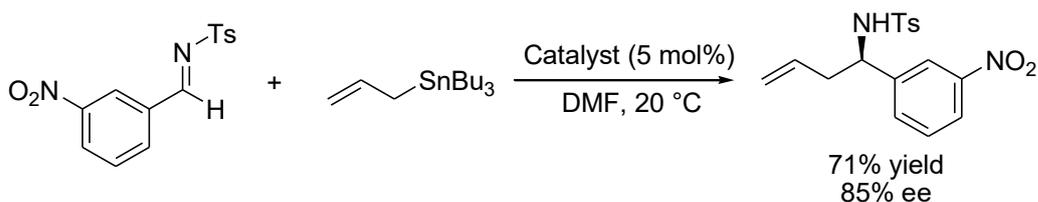
Scheme 17

また、Szabóらはイミンに対する不斉アリル化を行い、キラルホモアリルアミンの高エナンチオ選択的な合成法の開発に成功している。本反応では DFT 計算を用いたエナンチオ選択性の発現機構などが推定されている (Scheme 18)³⁰。

²⁹ R. A. Baber, R. B. Bedford, M. Betham, M. E. Blake, S. J. Coles, M.F. Haddow, M. B. Hurthouse, A. G. Orpen, L. T. Pilarski, P. G. Pringle, R. L. Wingad, *Chem. Commun.* **2006**, 3880-3882.

³⁰ J. Aydin, K. S. Kumar, M. J. Sayah, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4689-4697.

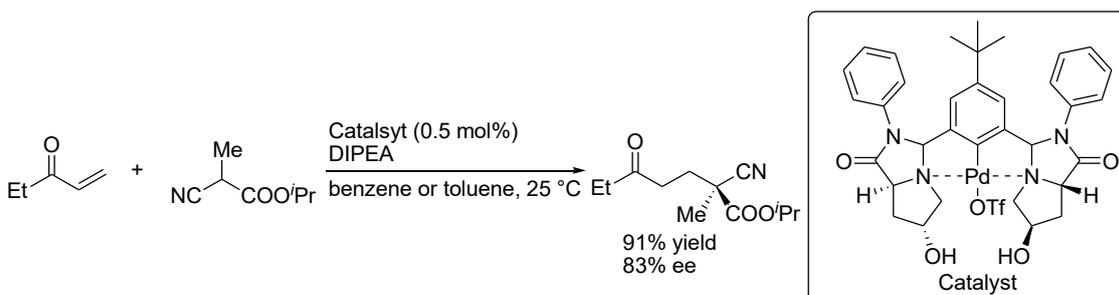
第2章 ピンサー型ビスイミダゾリナーパラジウム触媒を用いた
不斉反応



Scheme 18

③ α -シアノカルボアニオンによる不斉反応

第1章で述べたようにピンサー型パラジウム錯体はソフトな Lewis 酸として機能することが知られている。Szabóらの報告例の他に魚住らはピンサー型ピロロイミダゾロン触媒を用いて、シアノ酢酸エステルによる不斉共役付加反応に成功している (Scheme 19)³¹。本反応ではパラジウムはシアノ基に配位し、活性化しているものの、ケテンイミド中間体ではなく、エノラートを經由して反応している。



Scheme 19

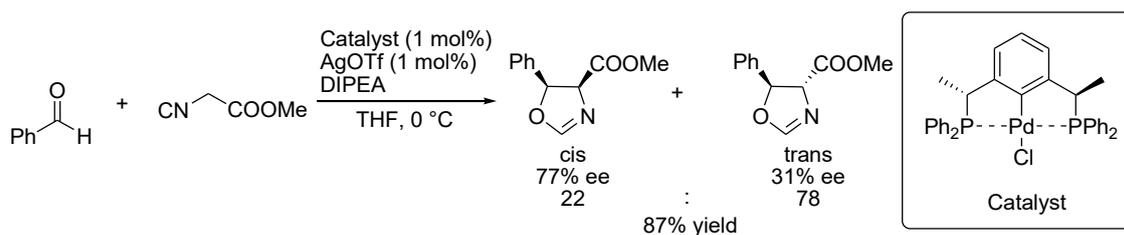
④イソシアノ酢酸エステルの不斉反応

ソフトな Lewis 酸であるパラジウムはソフトな Lewis 塩基であるイソシアニドと配位し、活性化することも可能である。この特性を利用して、Zhangらは、アルデヒドをイソシアノ酢酸エステルの不斉求核付加反応によって光学活性なオキサゾリン形成反応に成功している (Scheme 20)³²。

³¹ (a) K. Takenaka, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1833-1835. (b) K. Takenaka, M. Minakawa, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12273-12281.

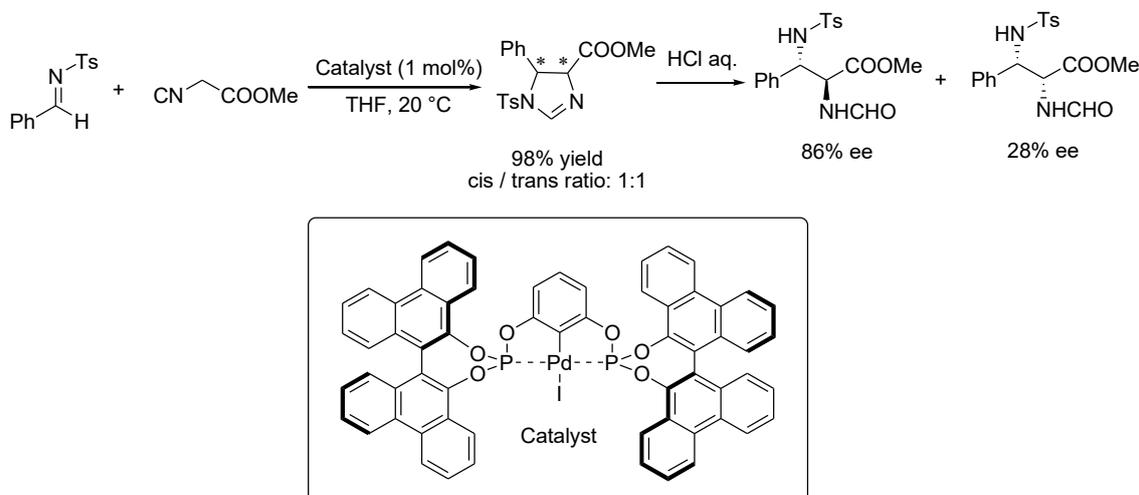
³² J. M. Longmire, X. Zhang, M. Shang, *Organometallics* **1998**, *17*, 4374-4379.

第2章 ピンサー型ビスイミダズリナーパラジウム触媒を用いた
不斉反応



Scheme 20

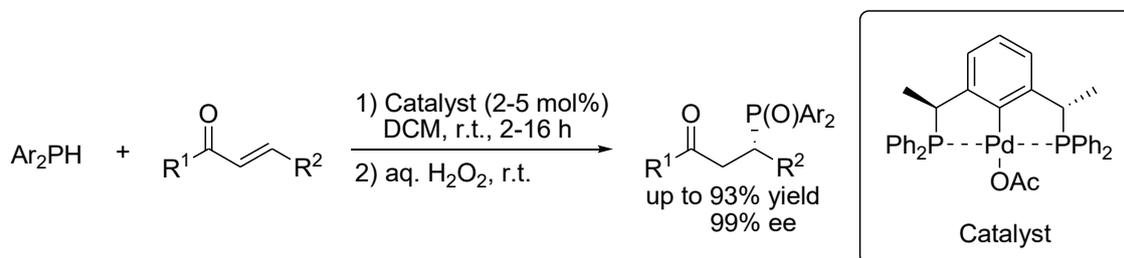
また, Szabóらはイミン類に対する反応によって, 光学活性なイミダズリン形成反応に成功している。しかしながら, いずれの反応も立体選択性は中程度にとどまっている (Scheme 21)³³。



Scheme 21

⑤ホスフィンの不斉求核付加反応

ホスフィンパラジウム錯体はパラジウムと配位することが知られており, Duanらはピンサー型パラジウム触媒を用いることで, カルボン類に対するホスフィンの不斉求核付加反応によって高収率, 高エナンチオ選択的に目的生成物を得ている (Scheme 22)³⁴。



Scheme 22

³³ J. Aydin, A. Rydén, K. J. Szabó, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1867-1870.

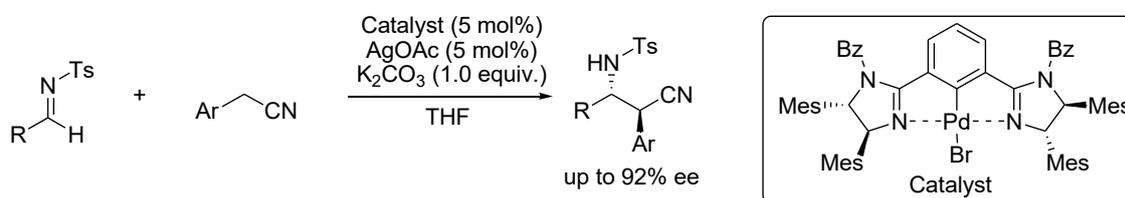
³⁴ J.-J. Feng, X.-F. Chen, M. Shi, W.-L. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5562-5563.

第2章 ピンサー型ビスイミダゾリナーパラジウム触媒を用いた不斉反応

当研究室では、上述の特長のうち、 α -シアノカルボアニオンの不斉求核付加反応と不斉アリル化に着目し、種々の不斉合成反応へと展開している。

2-2 ベンジルシアニドのイミン類に対する不斉求核付加反応

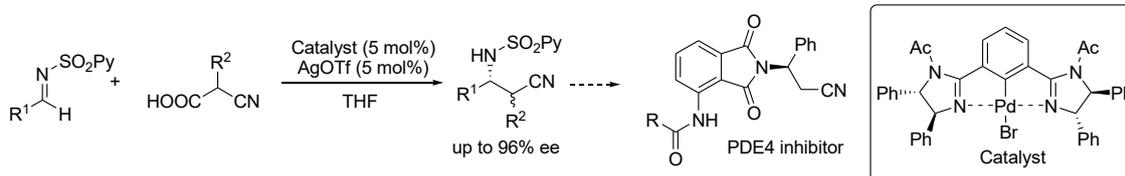
ピンサー型ビスイミダゾリナーパラジウム触媒を用いてイミン類に対するベンジルシアニドの不斉求核付加反応によって、 α -アリール- β -アミノニトリルを高収率、高立体選択的に得ることに成功している (Scheme 23)。本反応は本触媒がニトリル基の活性化に有効であることを示した初の報告であり、Szabóらの報告と比べ、基質一般性や立体選択性において、優れた結果を示している²⁵。



Scheme 23

2-3 シアノ酢酸のイミン類に対する脱炭酸型不斉シアノメチル化反応

シアノメチル化反応は酸性度が低いアセトニトリルの α -シアノカルボアニオンを調製する必要があり、強塩基や過酷な反応条件が必要となるため、不斉反応への展開が困難である。そこで、本触媒とシアノ酢酸を用いて、温和な反応条件下、脱炭酸反応を経由することで α -シアノカルボアニオンを調製することで、 β -アミノニトリルを高収率、高エナンチオ選択的に得ることに成功している (Scheme 24)。また、ジアステレオ選択性は低いものの、 α -アルキル- β -アミノニトリルの合成にも成功している。本反応はシアノ酢酸を用いた世界初の不斉反応である。さらに得られた生成物をPDE4阻害剤の鍵中間体へと誘導することに成功した³⁵。

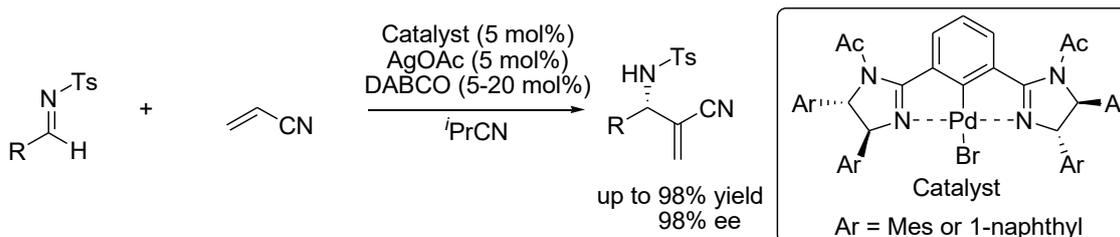


Scheme 24

³⁵ K. Hyodo, M. Kondo, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4128-4134.

2-4 アクリロニトリルによる不斉 aza-MBH 反応

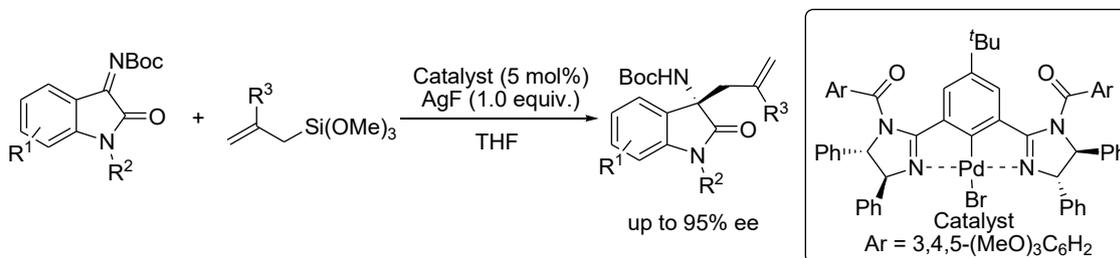
アクリロニトリルによる不斉 aza-MBH 反応はこれまでの報告例として中程度のエナンチオ選択性にとどまっていた³⁶。本触媒を用いることで、DABCO 存在下、高収率、高エナンチオ選択的にアクリロニトリルのイミン類に対する不斉 aza-MBH 反応に成功した (Scheme 25)³⁷。



Scheme 25

2-5 ケチミン類に対する不斉アリル化反応

イサチン由来のケチミンに対して本触媒を用いることで、フッ化銀存在下、不斉アリル化反応を行うことで、高収率、高エナンチオ選択的に目的生成物が得られている (Scheme 26)³⁸。



Scheme 26

本触媒を用いた先行研究より、本触媒はイミンやカルボン酸、Lewis 塩基など配位性官能基が存在していても、競争的配位や触媒の失活など負の影響を受けることなく、ニトリル基を選択的に活性化することで良好な結果を示している。私はこの特長に着目し、ニトリル基の特異的活性化による不斉合成研究へと着手することとした。すなわち、ソフトな Lewis 酸と配位することが知られている官能基を有するニトリル化合物を用いた不斉合成反応の開発を行った。特に、合成

³⁶ (a) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507-4510; (b) M. Shi, Y.-M. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1205-1219; (c) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1794-1802.

³⁷ K. Hyodo, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10337-10341.

³⁸ S. Nakamura, K. Hyodo, M. Nakamura, D. Nakane, H. Masuda, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7304-7309.

第2章 ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた不斉反応

中間体として有用な α -ヘテロアセトニトリルの不斉反応を行った。第3章では α -チオアセトニトリルを、第4章では α -アミノアセトニトリルを用いた不斉求核付加反応の開発を行った。また、本触媒は強塩基を用いず、極めて温和な反応条件下、 α -シアノカルボアニオンの調製が可能であるため、この特性を生かした不斉反応の検討も行った。すなわち、逆反応や過剰反応などの副反応が起こり得るジクロロアセトニトリルの不斉反応について、反応性と立体選択性を巧みに制御することに成功した(第5章)。

2-6 結語

第2章では、当研究室で研究を行っているピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒について述べるとともに、一般的なピンサー型パラジウム触媒を用いた不斉反応への展開例について概説した。

第3章 α -チオアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

3-1 序

第1章で述べたように光学活性なニトリル化合物はその生物活性や合成的変換の簡便さ・多様性の観点から魅力的な化合物である。一方、窒素や硫黄，酸素，リン，ハロゲン原子などヘテロ原子は数多くの医薬品に含まれているだけでなく，多くの変換反応が知られている。例えば，リン化合物は Wittig 反応，硫黄化合物は酸化反応や脱硫反応，ハロゲン原子は求核置換反応や脱ハロゲン化反応などに適用できるため，合成中間体として有用である (Figure 4)。

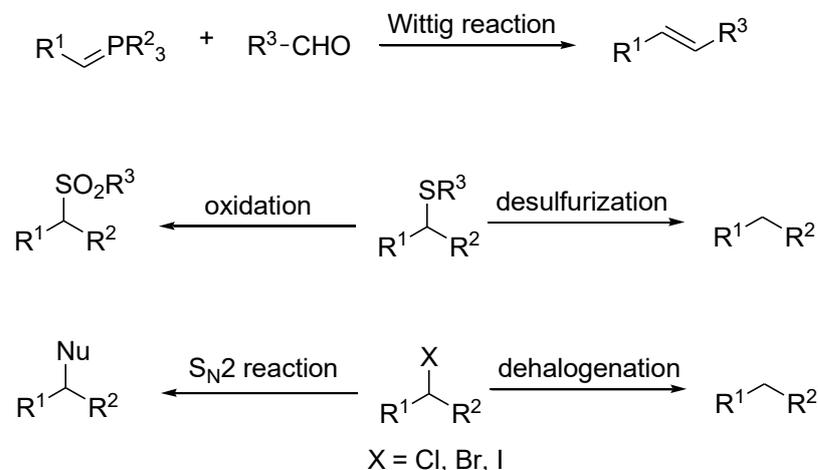
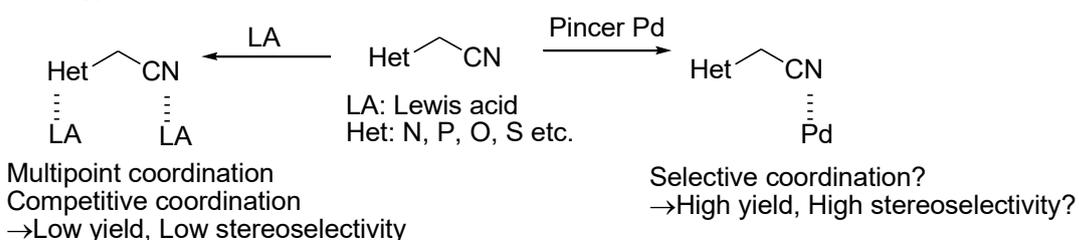


Figure 4

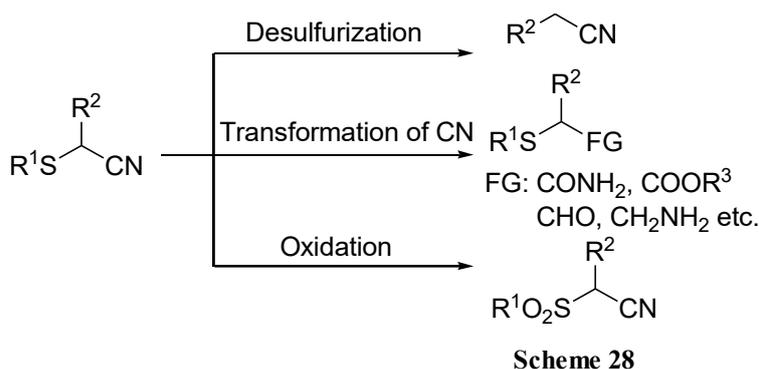
以上より，ニトリル基とヘテロ原子を有する α -ヘテロアセトニトリル化合物の不斉合成手法の開発は重要であると言える。その効率的な合成手法の1つとして α -ヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応が挙げられるものの，その報告例は少ない。その理由として，配位性官能基を複数有する α -ヘテロアセトニトリル類を不斉 Lewis 酸触媒を用いて活性化する際に，競争的配位や触媒の失活，立体選択性の低下など，負の影響を受ける場合が多いためである。そこで，私は，ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いることで，そのような負の影響を受けることなく α -ヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応が進行すると考えた (Scheme 27)。

Strategy

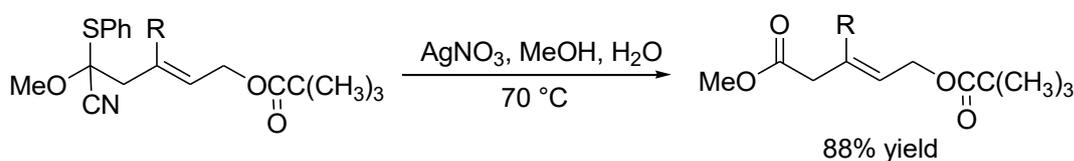
Scheme 27

本手法を開発することで、これまでにない生物活性を示す可能性を秘めているだけでなく、医薬品合成の短工程化や新規ルートの開拓に役立つことが可能である。本章では α -チオアセトニトリル、次章では α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発について述べる。

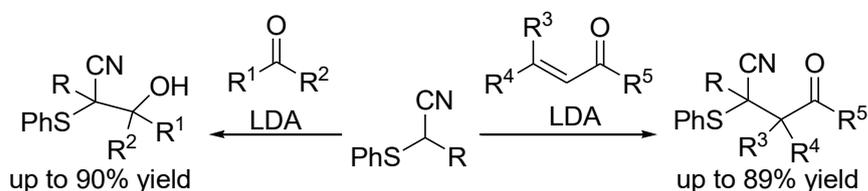
α -チオアセトニトリルはニトリル基の合成的変換だけでなく、硫黄の酸化反応や脱硫反応によって様々な化合物に誘導が可能である (Scheme 28)。



また、 α -チオアセトニトリルはアシルアニオン等価体として機能することが知られている³⁹ (Scheme 29)。



しかしながら、 α -チオアセトニトリルの不斉反応は我々が報告するまでこれまで全く報告例がなく、非不斉反応としては数例報告例があるのみであった。Feigelsonらはリチオ化された α -チオアセトニトリルを用いてカルボニル化合物に対する1,2付加や1,4付加に成功している (Scheme 30)⁴⁰。

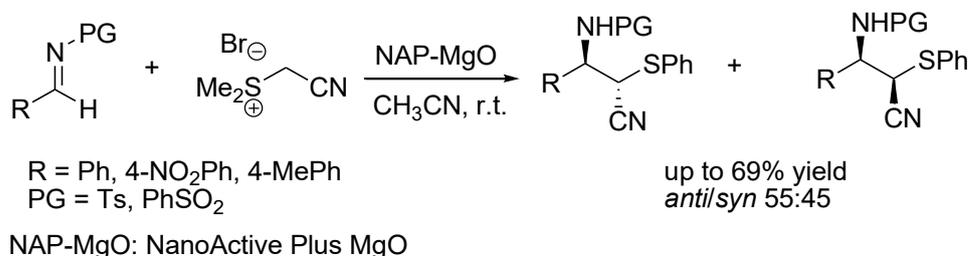


³⁹ (a) M. E. Jung, P. Y.-S. Lam, M. M. Mansuri, L. M. Speltz, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1087–1105; (b) B. M. Trost, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1044–1046.

⁴⁰ (a) M. Makosza, E. Bialecka, M. Ludwikow, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2391–2394; (b) P. Brownbridge, I. Fleming, A. Pearce, S. Warren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 751–752; (c) P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2272–2285; (d) Y. Masuyama, Y. Ueno, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1977**, 835–838; (e) D. Morgans Jr., G. B. Feigelson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1131–1133; (f) I. Coldham, L. Watson, H. Adams, N. G. Martin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2360–2366.

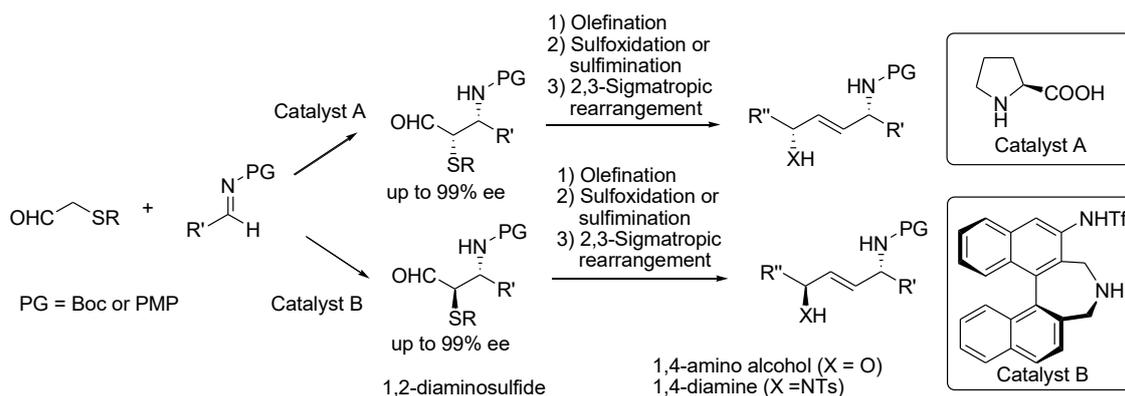
Scheme 30

また, Kantamらは酸化マグネシウムのナノ結晶を用いて, イミン類に対するスルホニウム塩のMannich型反応によって, ジアステレオ選択性は低いものの, α -チオ- β -アミノニトリルの合成に成功している (Scheme 31)⁴¹.



Scheme 31

α -チオアセトニトリルの不斉反応が困難な理由として, α -チオアセトニトリルの α 水素の酸性度が低いこと (pKa = 20.8 in DMSO)と, ソフトなLewis塩基である硫黄原子が, ニトリル基を活性化するソフトなLewis酸と望まない配位をし, 反応性や立体選択性を低下させる可能性があることが挙げられる。これらの問題点を解決した α -チオカルボアニオンによる触媒的不斉反応の先駆的な例として, 丸岡らは, プロリン触媒または2級アミン触媒を用いて, α -チオアセトアルデヒドのイミン類に対する不斉求核付加反応によって, 両ジアステレオマーを高立体選択的に合成している (Scheme 32)⁴²。また, 得られた生成物に対して, シグマトロピー転移を行うことで, 光学純度を維持したまま, 1,4-ジアミンや1,4-アミノアルコールへと誘導している。その後, α -チオアセトアルデヒドによるクロスアルドール反応へと展開している⁴³。本反応ではLewis



Scheme 32

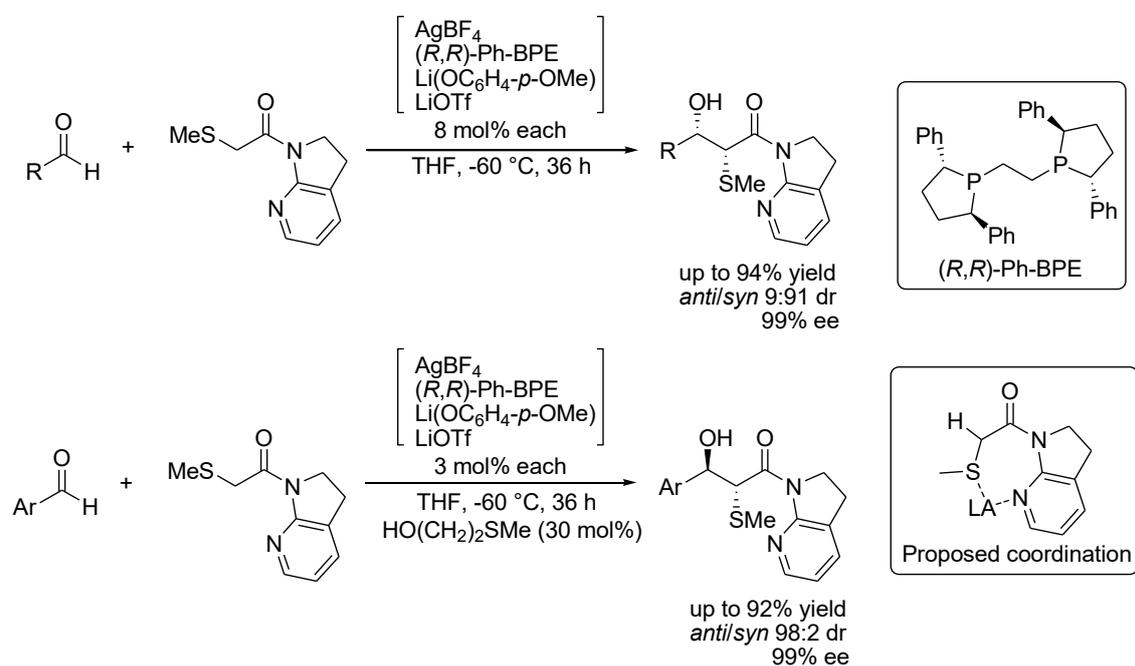
⁴¹ M. L. Kantam, K. Mahendar, B. Sreedhar, B. M. Choudary, S. K. Bhargava, S. H. Priver, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5042-5052.

⁴² T. Kano, R. Sakamoto, K. Maruoka, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 942-944.

⁴³ T. Kano, R. Sakamoto, K. Maruoka, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 944-947.

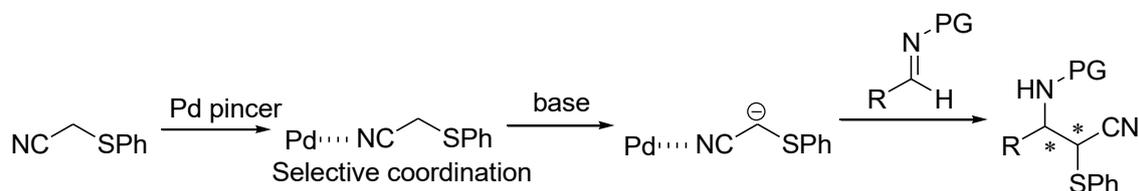
酸を用いず、有機触媒を用いているため、望まない配位の恐れはないものの、求核剤がカルボニル化合物に限られる。

また、柴崎らは、テトラフルオロホウ酸銀とキラルホスフィン配位子を用いて、 α -スルファニルアザインドリニルアミドを用いたアルデヒドに対する高収率、高立体選択的な不斉求核付加反応に成功している。(Scheme 33)⁴⁴。アルキルアルデヒドに対しては *syn* 体が選択的に得られ、アリールアルデヒドに対しては *anti* 体が選択的に得られる。本反応では、ソフトな Lewis 酸である銀に対してスルファニル基及びインドリニル基が2座キレートで配位しており、複数の配位性官能基を有効に活用している例であると言える。



Scheme 33

そこで、私はピンサー型ビスイミダズリン-パラジウム触媒によるニトリル基の特異的活性化を利用し、イミン類に対する α -フェニルチオアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発を行った (Scheme 34)。



Scheme 34

⁴⁴ K. Weidner, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6150-6154.

光学活性なα-チオ-β-アミノニトリルは生物活性物質に含まれるα-チオ-β-アミノアミドや2-チオ-1,3-ジアミンへと誘導が可能である (Figure 5)⁴⁵。

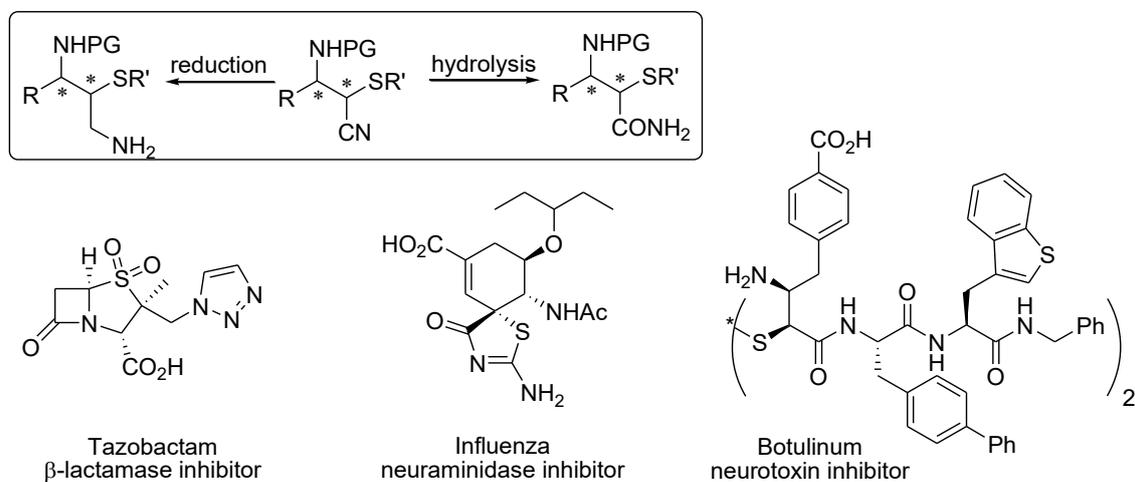


Figure 5

また、光学活性なβ-アミノフェニルチオエーテル化合物は生物活性を示すことが知られており、本反応で得られる生成物のニトリル基を変換することで、その類縁体を合成できる (Figure 6)。それら類縁体は、より高い生物活性や新しい生物活性を示す可能性を秘めているため、本反応の開発は重要であると言える。

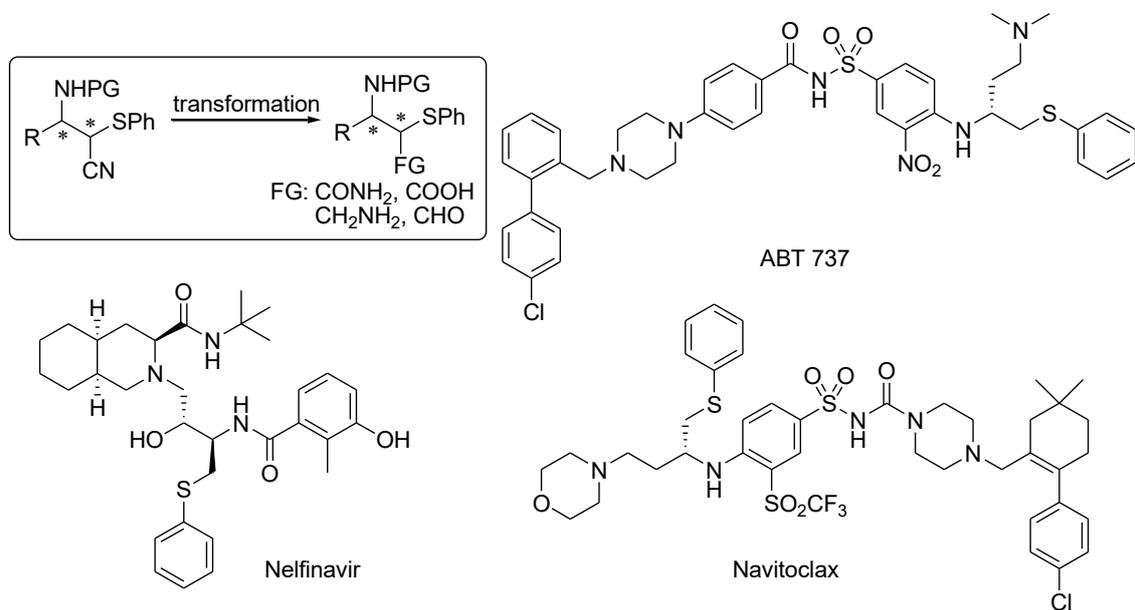


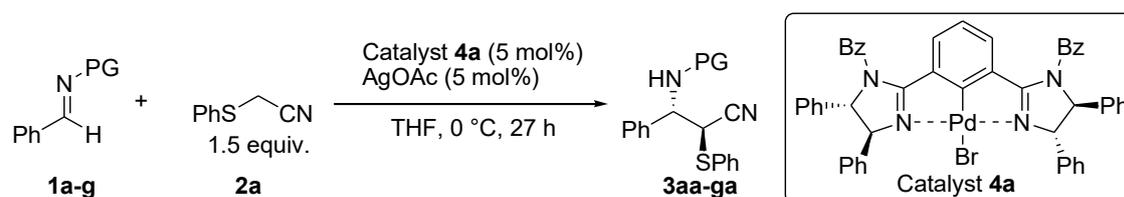
Figure 6

⁴⁵ (a) S. Mohan, P. S. Kerry, N. Bance, M. Niikura, B. M. Pinto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1076–1080; (b) R. G. Micetich, S. N. Maiti, P. Spevak, T. W. Hall, S. Yamabe, N. Ishida, M. Tanaka, T. Yamazaki, A. Nakai, K. Ogawa, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1469–1474; (c) C. Anne, A. Blommaert, S. Turcaud, A. S. Martin, H. Meudal, B. P. Roques, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4655–4660.

3-2 イミンの活性化基の検討

イミン類に対する α -チオアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応として、まず求電子剤であるイミンの活性化基の検討を行った。反応条件は、求核剤としてフェニルチオアセトニトリルを用い、触媒としてイミダゾリンの窒素上の置換基にベンゾイル基、炭素上の置換基にフェニル基を有する触媒、銀塩として酢酸銀を用いて、0 °C, THF 中で検討を行った (Table 1)。

Table 1



Entry	PG	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1 ^a	TolSO ₂ (Ts) (1a)	94	42:58	85/50
2	PhSO ₂ (1b)	86	54:46	79/79
3	2-NaphthylSO ₂ (1c)	77	43:57	79/77
4	2-PySO ₂ (1d)	85	38:62	82/81
5	CH ₃ SO ₂ (1e)	94	48:52	87/83
6 ^a	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl (Boc) (1f)	64	51:49	70/69
7	Diphenylphosphinoyl (Dpp) (1g)	trace	-	-

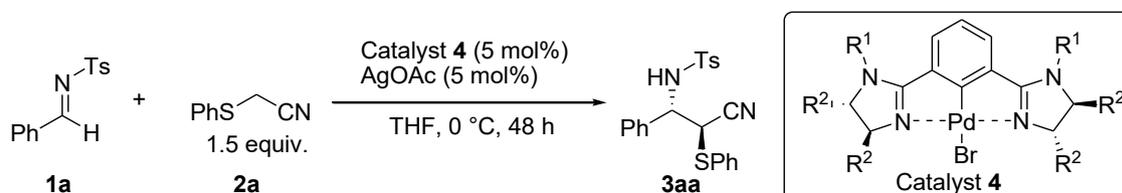
[a] 24 h

検討の結果、スルホニル基を有する活性化基が良好な収率及びエナンチオ選択性を示し、特にトシル基を用いた際に最も良好な結果を示した (Entries 1-5)。ジアステレオマー比は低いものの、両ジアステレオマーのエナンチオ選択性は良好な値を示した。Boc基を用いた際には収率やエナンチオ選択性が大幅に低下した (Entry 6)。また、Dpp基を用いた際には、反応が進行しなかった。理由としてはDpp基が触媒のパラジウムに配位し、触媒を失活させた可能性がある。以上より、最も良好な結果を示したトシル基を最適な活性化基であると決定した。

3-3 触媒構造の検討

続いて、イミンの活性化基をトシル基として、触媒構造の検討を行った (Table 2)。

Table 2



Entry	Catalyst	R ¹	R ²	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1 ^a	4a	Bz	Ph	94	42:58	85/50
2	4b	Bz	PMP	91	41:59	76/77
3	4c	Bz	1-Naphthyl	53	54:46	80/81
4	4d	Bz	Mes	80	93:7	96/78
5	4e	Ac	Mes	81	91:9	96/60
6	4f	4-NO ₂ Bz	Mes	78	91:9	95/70
7	4g	3,4,5-(MeO) ₃ Bz	Mes	86	90:10	95/75
8	4h	Ts	Mes	64	88:12	90/59

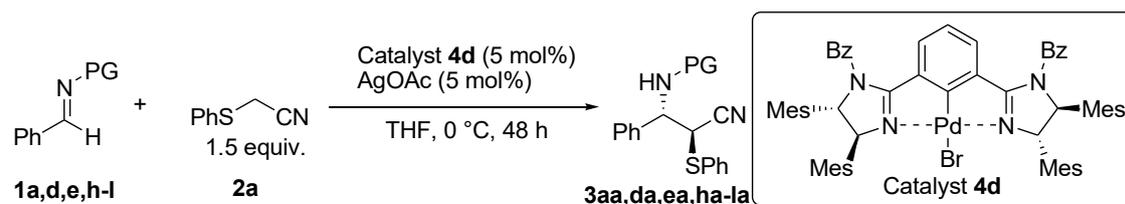
[a] 24 h

まず、イミダゾリン環の炭素上の置換基 R²について、検討を行った。PMP 基を有する触媒を用いた際には Ph を有する触媒に比べ、エナンチオ選択性が低下した (Entry 2)。また、1-ナフチル基を有する触媒を用いたところ、収率が大幅に低下した (Entry 3)。メシチル基を有する触媒を用いたところ、反応性は低下するものの、高い立体選択性で目的生成物が得られたため、置換基 R²としてメシチル基を最適な置換基であると決定した (Entry 4)。続いて、反応性の改善を目指し、イミダゾリン環の窒素上の置換基 R¹について検討を行った。立体的に小さいアセチル基を有する触媒を用いたところ、ベンゾイル基とほぼ同じ結果を示した (Entry 5)。また、ベンゾイル基に電子求引性基であるニトロ基や電子供与性基であるメトキシ基を有する触媒を用いたところ、改善は見られなかった (Entries 6,7)。さらに、トシル基を有する触媒を用いたところ、収率、立体選択性が低下したことから、置換基 R¹としてベンゾイル基を最適な置換基であると決定した (Entries 4,8)。以上より、イミダゾリン環の窒素上の置換基 R¹として、ベンゾイル基を、炭素上の置換基 R²としてメシチル基を有する触媒 **4d** を最適な触媒構造であると決定した。

3-4 イミンの活性化基の再検討

最適な触媒を用いて、再度イミンの活性化基の検討を行った。前回の検討で良好な結果を示したスルホニル基を有する活性化基を中心に検討を行った (Table 3)。

Table 3



Entry	PG	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1	TolSO ₂ (Ts) (1a)	80	93:7	96/78
2 ^a	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄ SO ₂ (1h)	79	71:29	95/89
3	2-NaphthaleneSO ₂ (1i)	95	85:15	96/87
4	MesSO ₂ (1j)	73	84:16	95/80
5 ^b	CH ₃ SO ₂ (1e)	>99	50:50	95/95
6	2-PySO ₂ (1d)	>99	80:20	94/86
7	2-FuranSO ₂ (1k)	>99	80:20	91/87
8	2-ThiopheneSO ₂ (1l)	70	82:18	93/85

[a] 162 h. Condensation reaction was occurred. [b] 96 h.

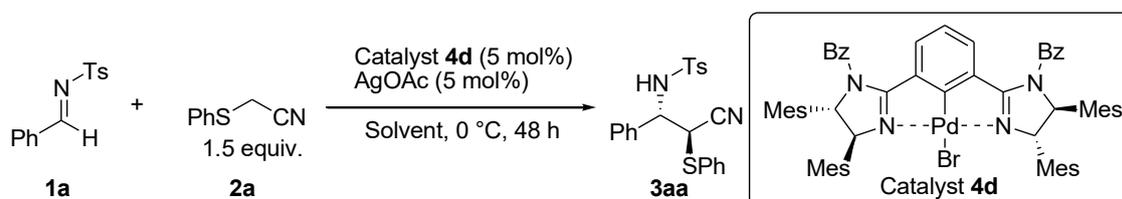
検討の結果、トシル基よりかさ高い 4-*tert*-ブチルベンゼンスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基、メシチルスルホニル基を活性化基を有するイミンはエナンチオ選択性に変化はなかったが、ジアステレオ選択性が低下した (Entries 2-4)。また、4-*tert*-ブチルベンゼンスルホニル基を用いた際に、生成物の α 水素の脱プロトン化によって、スルホンアミドの脱離を伴った Knoevenagel 縮合反応が起こり、3-Phenyl-2-(phenylthio)-2-propenenitrile が生成した。また、トシル基より立体的に小さなメタンスルホニル基を用いた際には、ジアステレオ選択性が大幅に低下した (Entry 5)。さらに、当研究室で開発を行っているヘテロアレーンスルホニル基である 2-ピリジンスルホニル基、2-フランスルホニル基、2-チオフェンスルホニル基を用いて検討を行ったところ、立体選択性が低下した (Entries 6-8)。理由としてはヘテロ環がパラジウムに望まない配位をしたためであると考えられる。

以上より、立体選択性において最も良好な結果を示したトシル基を最適な活性化基と決定した。

3-5 反応溶媒の検討

続いて、反応溶媒の検討を行った (Table 4)。

Table 4



Entry	Solvent	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1	THF	80	93:7	96/78
2 ^a	2-Me THF	61	90:10	95/77
3	CPME	66	86:14	94/84
4	MTBE	61	56:44	90/88
5	Et ₂ O	70	80:20	95/87
6	CH ₂ Cl ₂	29	86:14	98/94
7	CHCl ₃	Trace	-	-
8	CH ₃ CN	14	70:30	93/83
9	AcOEt	25	78:22	96/88
10	Acetone	29	76:24	94/84
11 ^a	MeOH	Trace	-	-
12	Benzene	46	51:49	90/86
13	Toluene	25	89:11	96/82
14	DMF	C.P.	-	-
15	THF/ CH ₂ Cl ₂ ^b	73	80:20	96/90

[a] At r.t. [b] THF/ CH₂Cl₂ = 1:1.

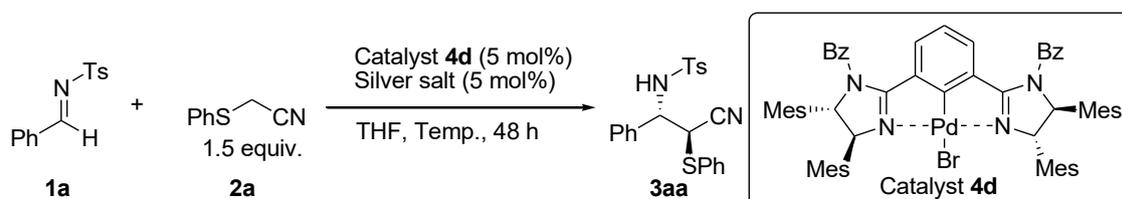
THF が良好な結果を示したことから、他のエーテル溶媒の検討を行ったところ、収率、立体選択性ともに低下した (Entries 2-5)。ハロゲン溶媒を検討したところ、ジクロロメタンを用いた際に反応性は低下するものの、エナンチオ選択性の向上が確認された (Entry 6)。また、クロロホルムを用いた際には、ほとんど反応しなかった (Entry 7)。アセトニトリルや酢酸エチル、ア

セトンを用いた際にも、良好な結果は得られず、プロトン性溶媒であるメタノールを用いた際には、ほとんど反応は進行しなかった (Entries 8-11)。また芳香族系の溶媒としてベンゼンやトルエンを用いた際にも、収率、立体選択性が低下した (Entries 12,13)。さらに、極性溶媒として DMF を用いた際には、反応が汚くなった (Entry 14)。最も高い収率を示した THF と最も高いエナンチオ選択性を示したジクロロメタンを混合溶媒として用いたところ、良好な結果を示さなかった (Entry 15)。以上より、THF を最適な溶媒と決定した。

3-6 銀塩及び反応温度の検討

続いて、収率の向上及び立体選択性の向上を目指し、詳細な反応条件の検討として、銀塩及び反応温度の検討を行った (Table 5)。

Table 5



Entry	Silver salt	Temp. [°C]	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1	AgOAc	0	80	93:7	96/78
2	AgOBz	0	93	91:9	96/80
3 ^a	AgOBz	-20	Trace	-	-
4	Ag(acac)	0	87 ^c	53:47	62/68
5	Ag(acac)	-20	>99	83:17	95/84
6	Ag(acac)	-30	>99	88:12	97/93
7	Ag(acac)	-40	96	85:15	97/96
8 ^b	Ag(acac)	-60	92	76:24	98/99
9	AgOTf	0	N.R.	-	-
10	AgTFA	0	N.R.	-	-

[a] 96 h. [b] 72 h. [c] Condensation reaction was occurred.

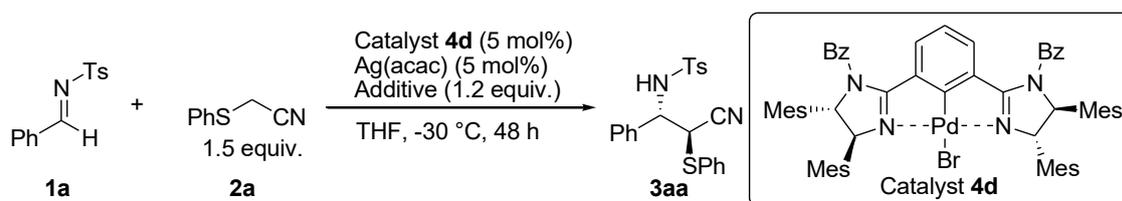
酢酸銀の代わりに安息香酸銀を用いたところ、反応性は向上したものの、-20°Cにおいては反応は進行しなかった (Entries 2,3)。次に、アセチルアセトナート銀を用いたところ、0°Cにおい

て縮合反応が起こったため、 -20°C に温度を低下させたところ、高い収率、エナンチオ選択性で目的生成物が得られた (Entries 4,5)。アセチルアセトナート銀によって、反応性が大幅に向上することか分かったため、さらに低い温度にて反応の検討を行ったところ、 -30°C において高収率、高立体選択的に目的生成物が得られた (Entry 6)。しかしながら、 -40°C 以下においては収率、ジアステレオ選択性が低下した (Entries 7,8)。また、酢酸銀に比べ、Lewis 酸性度の高いトリフルオロメタンスルホン酸銀やトリフルオロ酢酸銀を用いたところ、反応は進行しなかった (Entries 9,10)。以上より、 -30°C を最適な温度として、アセチルアセトナート銀を最適な銀塩として決定した。

3-7 添加剤の検討

続いて、ジアステレオ選択性を向上させるために、添加剤の検討を行った (Table 6)。

Table 6



Entry	Additive	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1	-	>99	88:12	97/93
2	HFIP (10 mol%)	97	89:11	98/90
3	HFIP	95	91:9	99/89
4	Phenol	37	92:8	99/88
5	4-Trifluoromethyl phenol	trace	-	-
6	4-Methoxy phenol	80	90:10	99/92
7	2,4,6-Trimethyl phenol	86	90:10	99/91
8	TMSOH	80	86:14	97/92
9	K_2CO_3	90	87:13	97/89

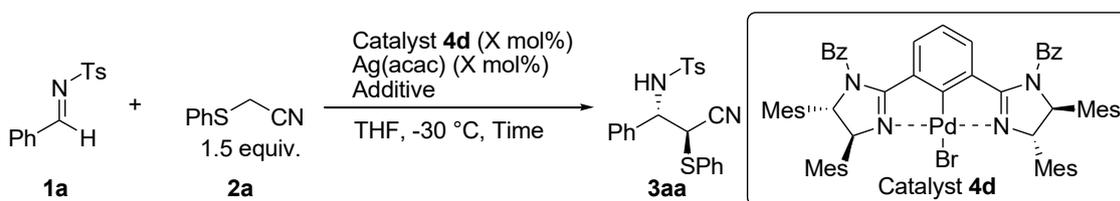
まず、プロトン化剤としてアルコール類の検討を行ったところ、HFIP (ヘキサフルオロイソプロピルアルコール)を添加した際に立体選択性が向上した (Entries 2,3)。特に、1.2 当量の HFIP を用いた際に、良好な結果を示した (Entry 3)。また、一般的なアルコールとしてフェノールを用いたところ、立体選択性は良好な結果を示したものの、収率は大幅に低下した (Entry 4)。ま

た、電子求引性基を有するトリフルオロメチルフェノールを用いた際には、反応は進行しなかった (Entry 5)。電子供与性基であるメトキシ基や立体的高いメシチル基を有するフェノールを添加したところ、立体選択性は向上したものの、HFIP を用いた際に得られた結果には及ばなかった (Entries 6,7)。また、トリメチルシラノールや外部塩基として炭酸カリウムを用いた際にも改善は見られなかった (Entries 8,9)。以上より、必要に応じて添加剤として 1.2 当量の HFIP を加えることとした。

3-8 触媒量の検討

続いて、本反応に用いる触媒量の低減を目指し、触媒量検討を行った (Table 7)。

Table 7



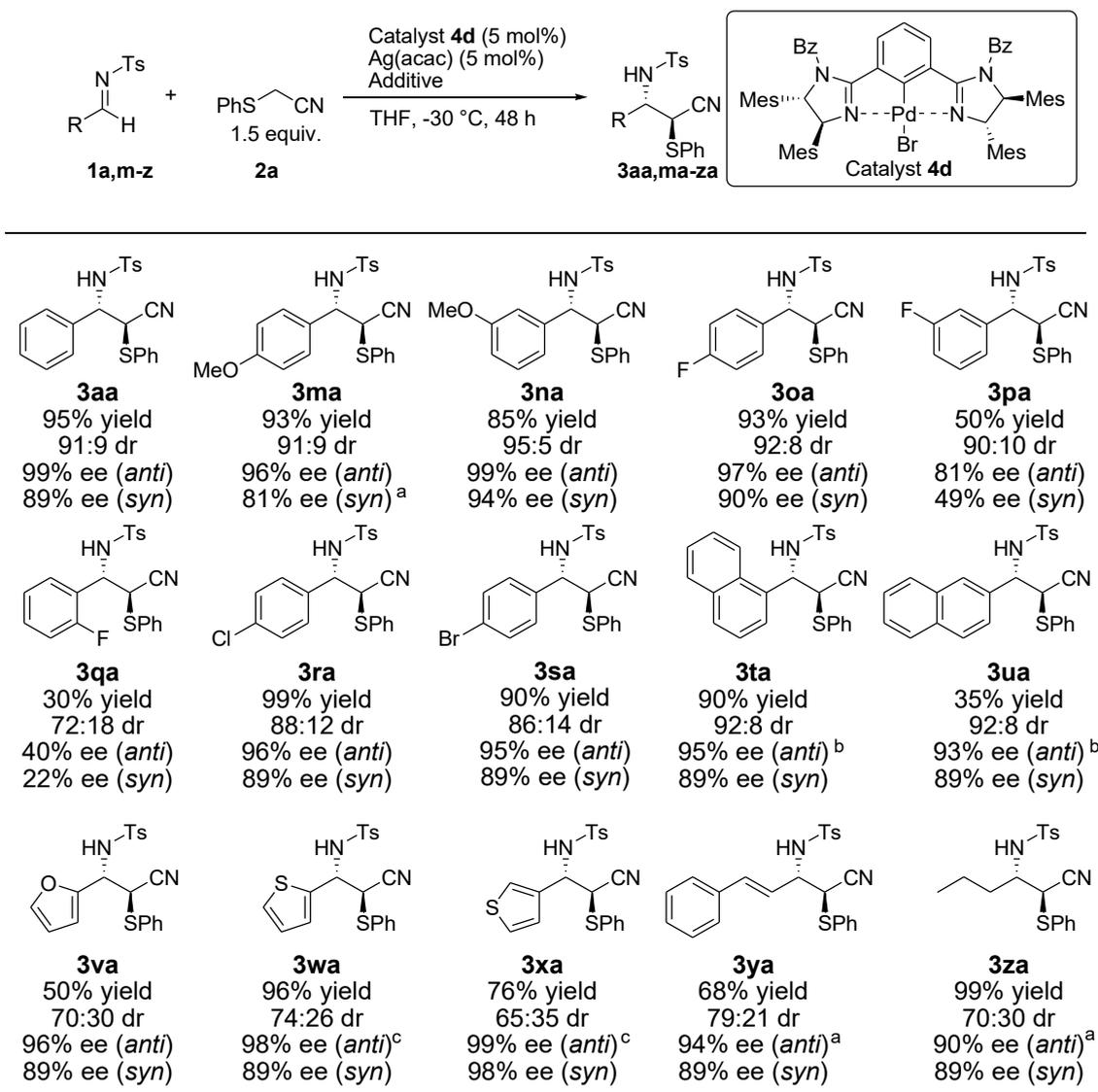
Entry	X (mol%)	Additive	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1	5	-	48	>99	88:12	97/93
2	2	-	96	25	78:22	95/93
3	5	HFIP (1.2 equiv.)	48	95	91:9	99/89
4	2	HFIP (1.2 equiv.)	96	99	88:12	98/88
5	1	HFIP (1.2 equiv.)	144	trace	-	-

添加剤を加えることなく、触媒量を 2 mol% に低減させたところ、反応は進行するものの、収率、立体選択性ともに低下した (Entry 2)。そこで、1.2 当量の HFIP を添加したところ、触媒量 2 mol% の場合においても、良好な結果で目的生成物が得られた (Entry 4)。しかしながら触媒量を 1 mol% に低減させたところ、反応は進行しなかった (Entry 5)。

3-9 基質一般性 (求電子剤)の検討

得られた最適条件に基づいて、求電子剤であるイミンについて基質一般性の検討を行った (Table 8)。

Table 8



^a Without HFIP. ^b The reaction was carried out at -10 °C. ^c The reaction was carried out at -20 °C.

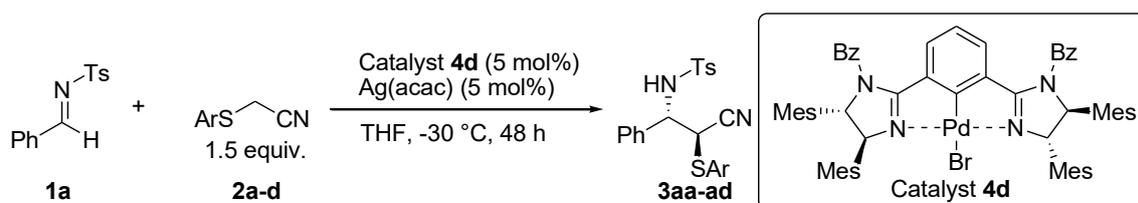
電子供与性基であるメトキシ基を有するイミンを用いた際には良好な収率, 立体選択性で目的生成物が得られた。また, *p* 位, *m* 位, *o* 位にそれぞれフルオロ基を有するイミンについて, 検討を行ったところ, *p* 位に置換基を有するイミンは良好な結果を示したが, *m* 位, *o* 位に置換基

を有するイミンは、立体障害のため、収率、立体選択性ともに低下する結果となった。クロロ基、ブromo基を有するイミンにおいても高収率、高立体選択的に目的生成物が得られた。立体的にかさ高いナフチル基について、1-ナフチル基を有するイミンについては良好な結果を示したが、1-ナフチル基を有するイミンを用いた際には、収率が大幅に低下した。また、フリル基やチエニル基などヘテロ環を有するイミンを用いた際には、高いエナンチオ選択性で目的生成物が得られるものの、ジアステレオ選択性が低下した。アリールイミン以外の基質として、アルケニルイミンやアルキルイミンを用いた際には、ジアステレオ選択性は中程度に留まるものの、高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた。

3-10-1 基質一般性 (求核剤)の検討① (アリールチオアセトニトリルの反応)

求核剤の硫黄上のアリール基について検討を行った (Table 9)。

Table 9



Entry	Ar	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1	Ph (2a)	48	>99	88:12	97/93
2	4-MeOC ₆ H ₄ (2b)	24	94	86:14	97/94
3	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ (2c)	24	93 ^a	89:11	95/64
4	2-Qn (2d)	48	62	69:31	91/72

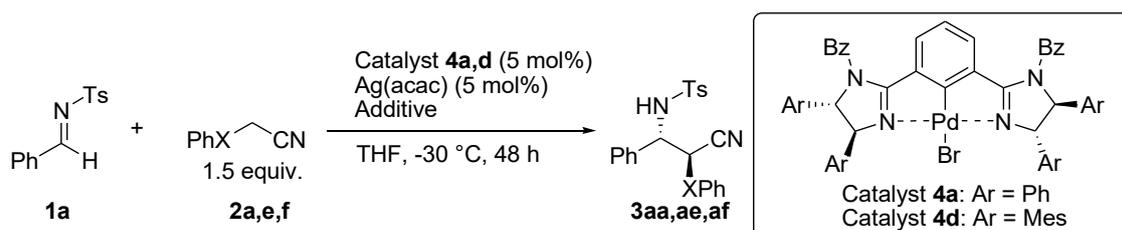
[a] Condensation reaction was occurred.

アリール部位に電子供与性基であるメトキシ基を導入した求核剤を用いたところ、フェニル基とほぼ同様の結果を示した (Entry 2)。また、電子求引性基であるトリフルオロメチル基を導入したところ、 α 水素の酸性度が向上したため、縮合反応が起こった (Entry 3)。また脱保護が容易である 2-キノリル基を有する求核剤を用いた際には、収率とジアステレオ選択性が大幅に低下した (Entry 4)。

3-10-2 基質一般性 (求核剤)の検討② (α -オキシ及びセレンアセトニトリルの反応)

求核剤について硫黄の同族原子である酸素とセレンを有する α -ヘテロアセトニトリルについて検討を行った (Table 10)。

Table 10



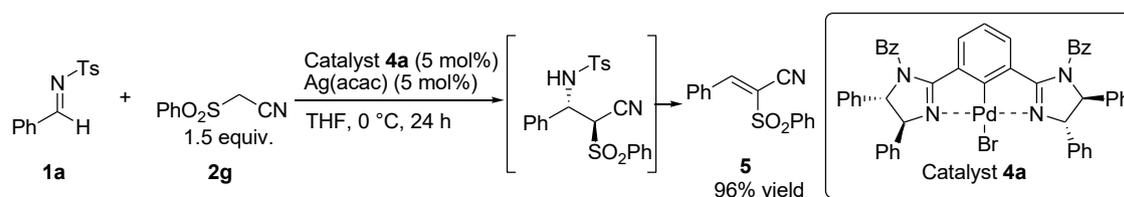
Entry	X	Additive	Yield (%)	Dr (<i>anti:syn</i>)	Ee (%) (<i>anti:syn</i>)
1 ^a	O (2e)	-	N.R.	-	-
2	S (2a)	-	>99	88:12	99/89
3	S (2a)	HFIP (1.2 equiv.)	95	91:9	99/89
4	Se (2f)	-	89	83:17	98/89
5	Se (2f)	HFIP (1.2 equiv.)	Trace	-	-

[a] The reaction was carried out at 0 °C using catalyst **4a** (5 mol%) and AgOAc (5 mol%)

α -オキシアセトニトリルを用いたところ、 α 水素の酸性度が低いため、脱プロトン化が起こらず、目的生成物は得られなかった (Entry 1)。また、 α -セレンアセトニトリルを用いたところ、目的生成物を高収率、高立体選択的に得ることに成功した (Entry 4)。しかし、 α -チオアセトニトリルの反応の際に、添加剤として良好な結果を示した HFIP を加えたところ、反応は進行しなかった (Entry 5)。

3-10-3 基質一般性 (求核剤)の検討③ (α-スルホニルアセトニトリルの反応)

続いて、α-チオアセトニトリルの酸化体であるα-スルホニルアセトニトリルについて、本触媒によって不斉合成に展開できるかを検討した (Scheme 35)。



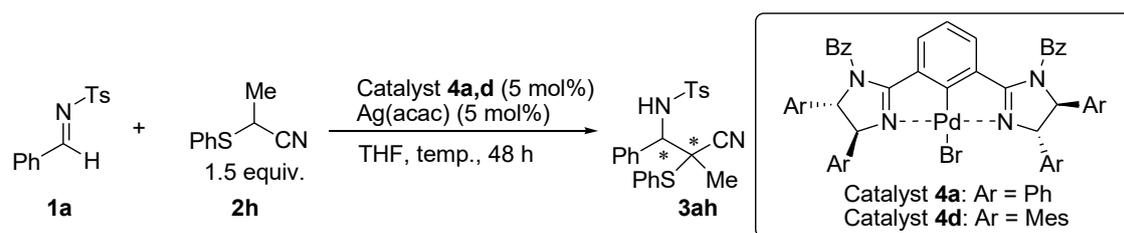
Scheme 35

検討の結果、生成物のα水素の脱プロトン化によってスルホンアミドの脱離を伴った Knoevenagel 縮合が起きたため、目的生成物は得られなかった。α-スルホニルアセトニトリルは、α-チオアセトニトリルに比べ、α水素の酸性度が高く、目的生成物から2度目のα水素の脱プロトン化が起きやすいためであると考えられる。

3-10-4 基質一般性 (求核剤)の検討④ (4級不斉炭素の構築)

次に、α位に置換基を有するフェニルチオアセトニトリルを用いて4級不斉炭素の構築を試みた (Table 11)。

Table 11



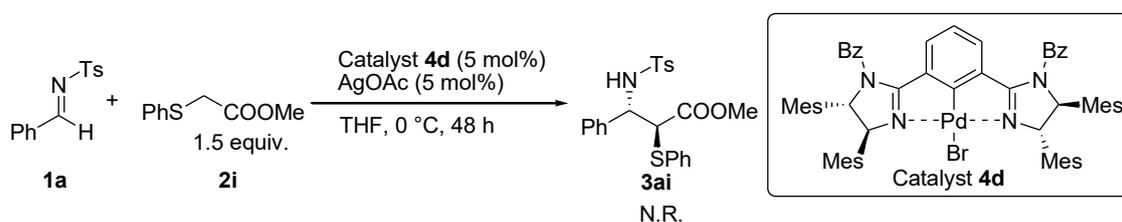
Entry	Catalyst	Temp.	Time (h)	Yield (%)	Dr (major:minor)	Ee (%) (major:minor)
1	4a	r.t.	43	44	58:42	47/17
2	4d	-10 °C	96	38	72:28	93/58

室温にて触媒 4a を用いた際には、反応性、ジアステレオ選択性は低いものの、中程度のエナ

ンチオ選択性を発現した (Entry 1)。また、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて本反応において最適な触媒である **4d**を用いた際には、反応性は低下したものの、立体選択性が向上した。特に、エナンチオ選択性は大幅に向上した (Entry 2)。今後、詳細な条件検討を行うことで、収率や立体選択性の向上が期待される。

3-10-5 基質一般性 (求核剤)の検討⑤ (α-チオアセテートの検討)

次に、ピンサー型ビスイミダゾリリンパラジウム触媒がニトリル基を特異的に活性化しているかを調べるために、α-チオアセテートを用いて検討を行った (Scheme 36)。

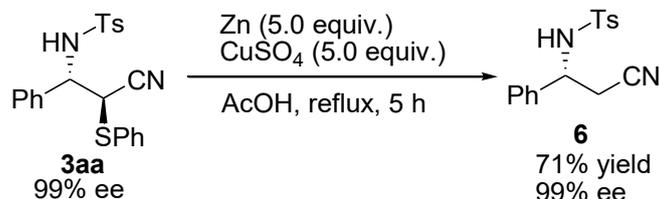


Scheme 36

α-フェニルチオアセテートを用いて、イミンに対する不斉求核付加反応を行ったところ、反応は全く進行しなかった。この結果は、本触媒がニトリル基を特異的に活性化していることを示唆する結果となった。

3-11 生成物の合成的変換

ニトリル基とフェニルチオ基は、様々な変換反応を行うことができるため、得られた生成物の合成的変換反応の検討を行った。まず、フェニルチオ基の変換反応として、脱硫反応の検討を行った。脱硫反応は、ラネーニッケルなどを用いて還元的に行われることが多い。しかし、ニトリル基の還元も同時に起こる可能性がある。そこで、亜鉛/硫酸銅を用いて、酢酸を加熱還流させて検討を行ったところ、光学純度を維持したまま、β-アミノニトリルへと変換することに成功した (Scheme 37)⁴⁶。

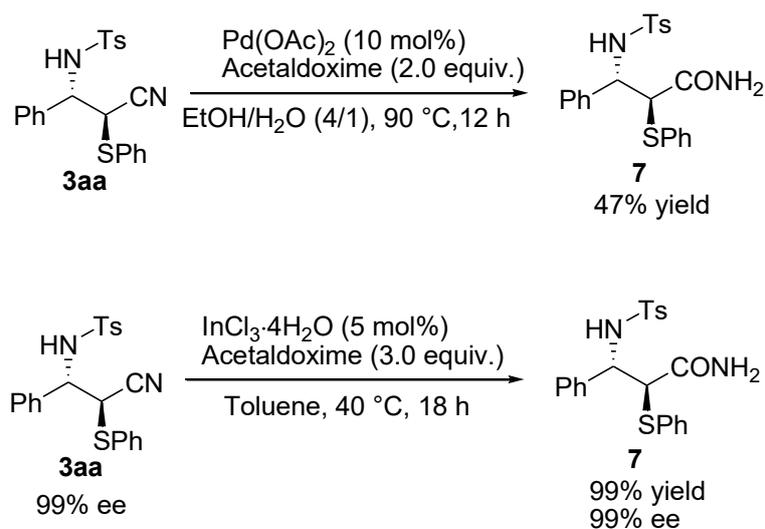


Scheme 37

⁴⁶ G. Tsuchihashi, S. Mitamura, K. Ogura, *Eur. Pat. Appl.* **1981**, EP 25262A2 19810318.

第3章 α -チオアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

次に、ニトリル基の変換反応として、アミド基への変換反応を行った。酢酸パラジウム及びアセトアルドキシムを用いて、検討を行ったところ、中程度の収率で目的生成物が得られた⁴⁷。理由としては、フェニルチオ基がパラジウムに配位し、失活させてしまったことが挙げられる。そこで、塩化インジウム・4水和物及びアセトアルドキシムを用いて、トルエン中 40 °C で検討を行ったところ、立体選択性を維持したまま、 α -チオ- β -アミノアミドへと変換することに成功した (Scheme 38)⁴⁸。



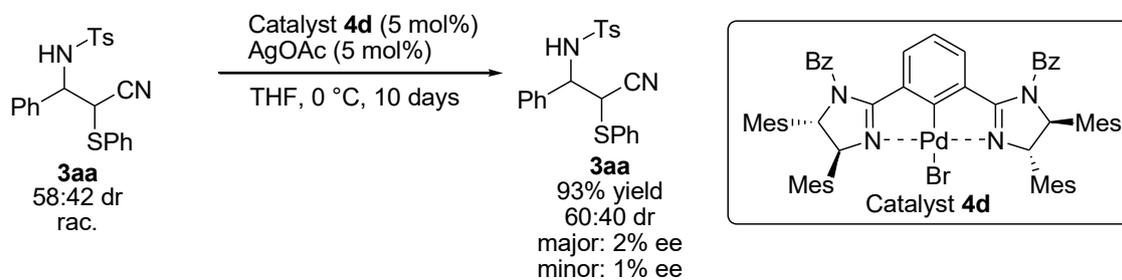
Scheme 38

⁴⁷ (a) E. S. Kim, H. S. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2973–2975; (b) E. S. Kim, H. S. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6286–6289; (c) E. S. Kim, Y. M. Kim, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 700–703

⁴⁸ E. S. Kim, H. S. Lee, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1589–1591.

3-12 生成物のエピメリ化反応の確認

本反応において、生成物が反応中にエピメリ化が起こり、立体選択性が変化するかどうかを確認した (Scheme 39)。



Scheme 39

ラセミ体の生成物に対して、触媒と酢酸銀存在下、10日間攪拌したところ、立体選択性に変化はなく、原料であるイミンやフェニルチオアセトニトリルも確認されなかったことから、エピメリ化や逆反応が起きていないことが確認された。

3-13 推定反応機構

続いて、本反応の推定反応機構について述べる (Figure 7)。

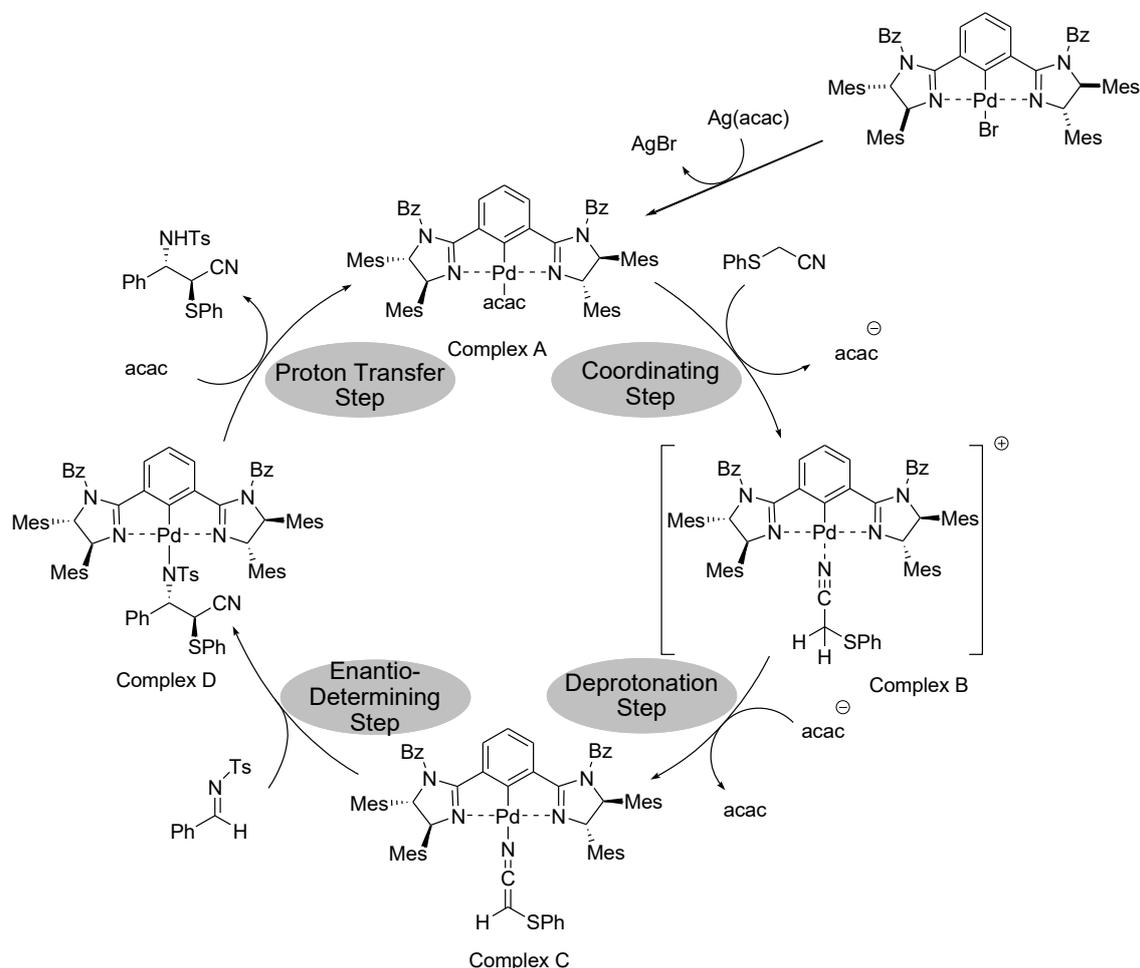


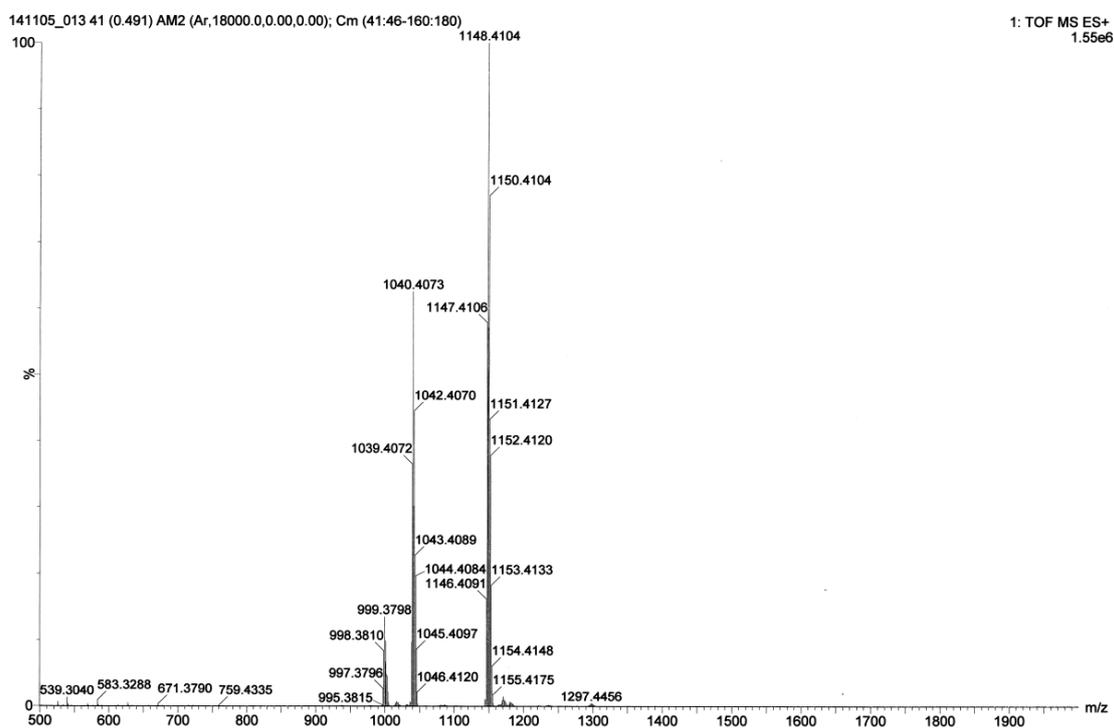
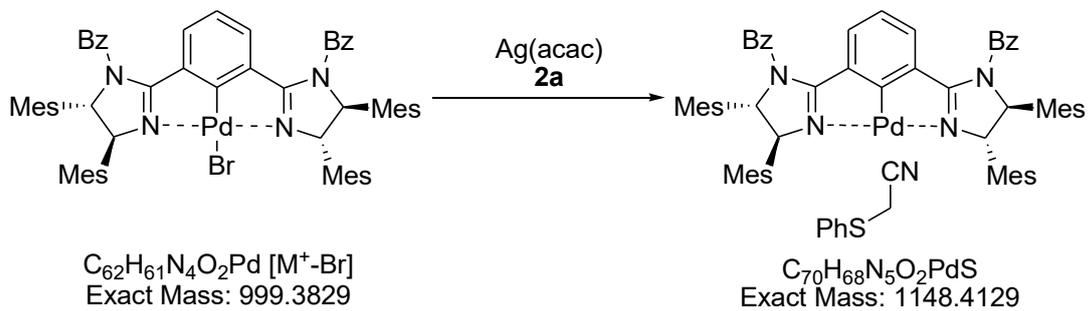
Figure 7

まず、パラジウム触媒に対してアセチルアセトナート銀が作用して、パラジウムのカウンターアニオンがアセチルアセトナートに置き換わる。次に、チオアセトニトリルがパラジウムに配位し、活性化され、 α 水素の酸性度が向上し、アセチルアセトナートなどの弱い塩基によって、脱プロトン化反応が起こり、ケテンイミド中間体を形成する。この中間体がイミンに対して求核攻撃することで、Complex Dが得られる。このComplex Dが再プロトン化され、目的生成物が得られるとともに、触媒が再生されると考えられる。

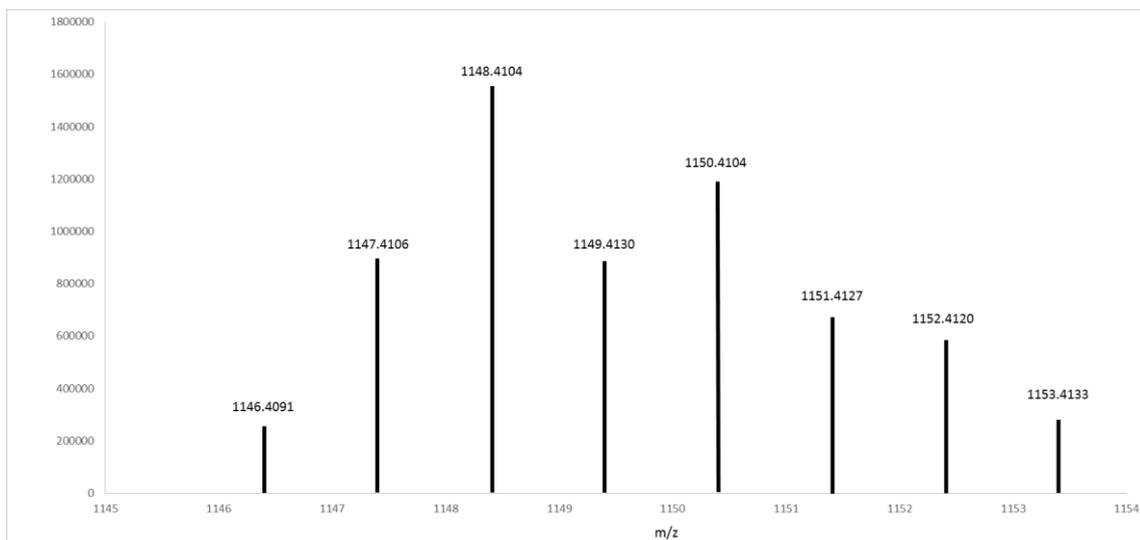
また、パラジウム触媒とアセチルアセトナート銀を THF 中で 2 時間攪拌し、フェニルチオアセトニトリルを加えることで、フェニルチオアセトニトリルとパラジウム触媒から形成される Complex B の存在を ESI-MS positive モードにて確認した (Figure 8)。

第3章 α -チオアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

ESI-Mass spectroscopic analysis for the mixture of **4d**, Ag(acac), and **2a**.



(a) Major peaks about Complex B



(b) Theoretical peaks about Complex B

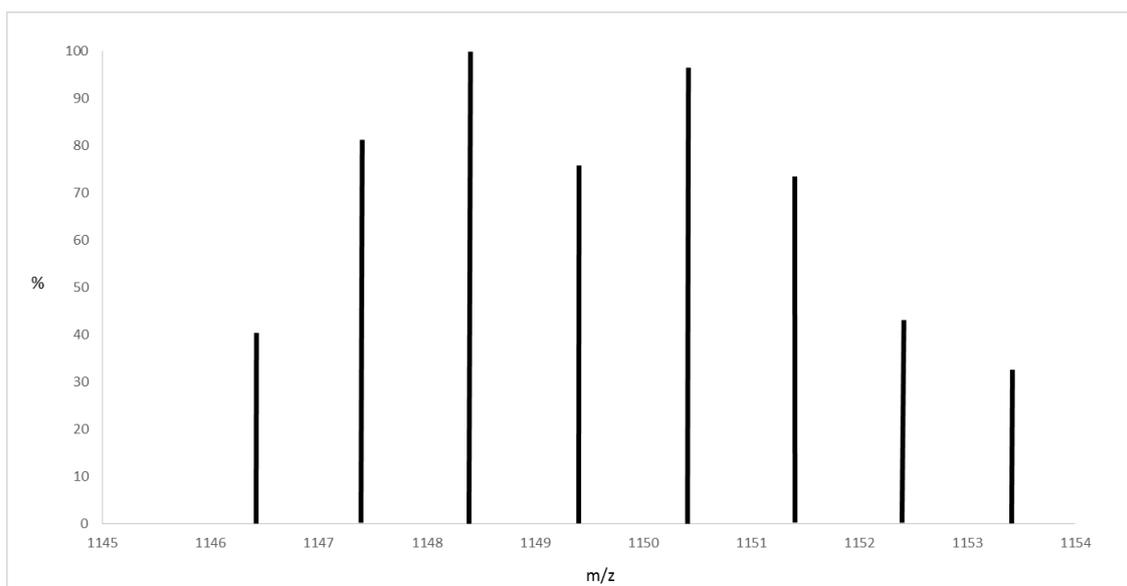


Figure 8

ESI-MSにて得られた実測値と理論分子量存在比を比較したところ、ほぼ同様のピークが得られたことから、Complex Bの存在が示唆される結果となった。

3-14 計算化学による考察

パラジウム触媒とフェニルチオアセトニトリルから形成される錯体について、Gaussian 09⁴⁹ B3LYP/LANL2DZ⁵⁰を用いた分子軌道計算より、以下に示すパラジウム-ケテンイミド中間体が最安定構造であると示された (Figure 9)。この中間体に足してNBO計算⁵¹を行うことで、炭素-硫黄結合の σ^* 軌道とケテンイミド中間体の π 軌道が相互作用していることが示された。この安定化エネルギーは7.91 kcal/molであると算出された。この相互作用によって炭素-硫黄結合の回転が制御され、結果的にフェニル基の方向も固定される。

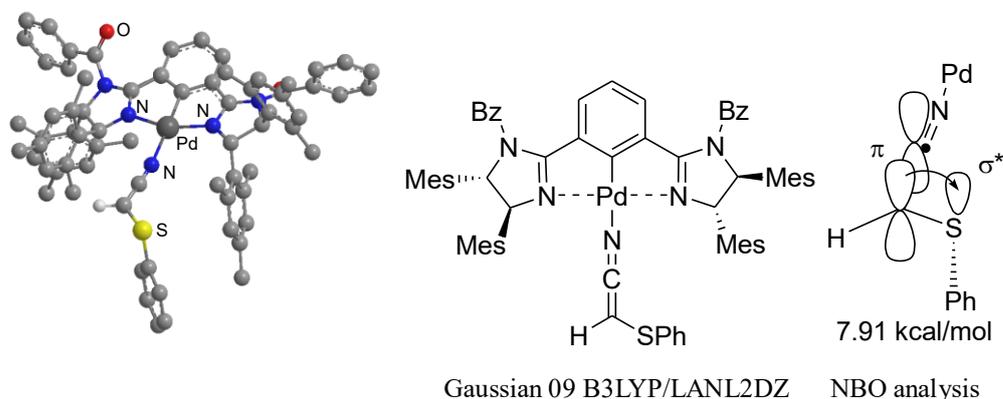


Figure 9

3-15 推定される立体選択性の発現機構

本反応で得られる生成物の絶対立体配置は X 線結晶構造解析により、(2*S*,3*S*)体であることが分かった。本反応の推定反応機構より、本反応の立体選択性の発現はパラジウム触媒とフェニルチオアセトニトリルから形成されるパラジウム-ケテンイミド中間体がイミンに求核攻撃する段階で決定すると考えられる。すなわち、パラジウム-ケテンイミド中間体が触媒のメシチル基の

⁴⁹ Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.

⁵⁰ For B3LYP, see (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. For LANL2DZ, see (b) T. H. Dunning, P. J. Hay in *Modern Theoretical Chemistry*, Vol. 3: Methods of Electronic Structure Theory (Ed.: H. F. Schaefer), Springer, New York, **1977**; (c) P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270–283; (d) P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299–310.

⁵¹ (a) NBO Version 3.1, E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold. See also (b) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–746; (c) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

立体障害によって、イミンの *Re* 面から選択的に求核攻撃することで、(2*S*,3*S*)体の生成物が得られたと考えられる (Figure 10)。また、炭素-硫黄結合の σ^* 軌道とケテンイミド中間体の π 軌道が相互作用による回転の制御が極めて高いエナンチオ選択性を発現した要因の1つであると考えられる。

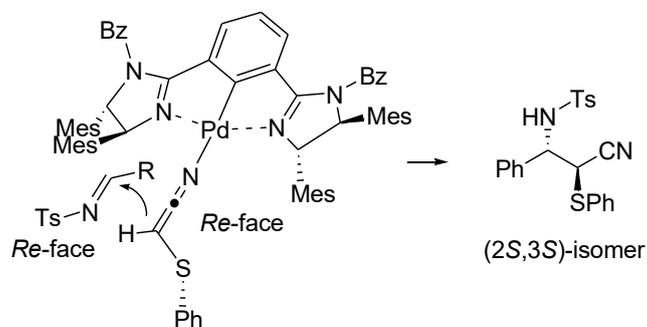
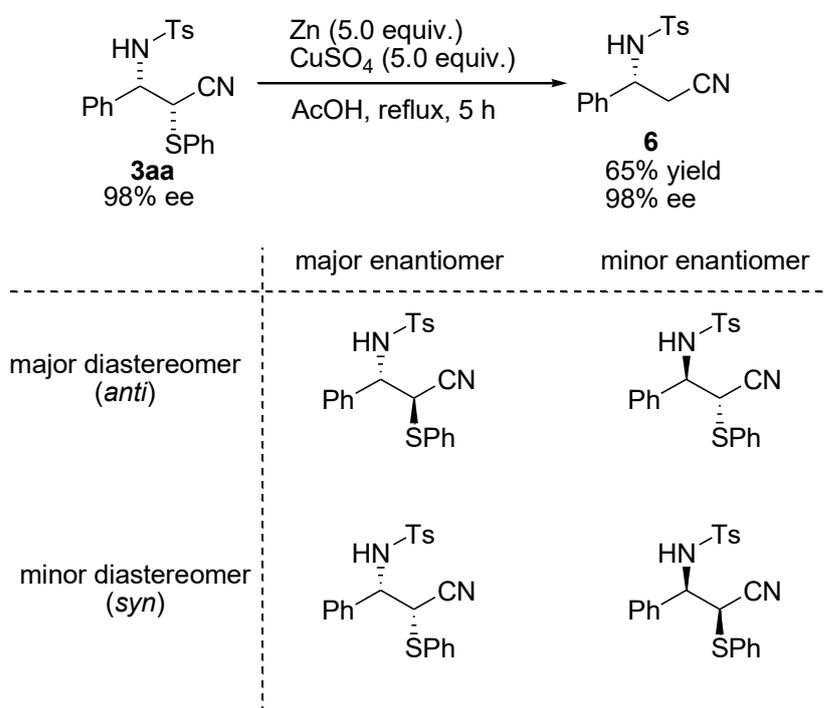


Figure 10

3-16 minor 体の絶対立体配置

本反応で得られる生成物はジアステレオマーとなるが, major 体と minor 体はそれぞれ高いエナンチオ選択性を示している。major 体は (2*S*,3*S*)体が優先して得られることを X 線結晶構造解析によって示されている。そこで, minor 体についてもどちらのエナンチオマーが選択的に生成しているかを調べることにした。minor 体をカラムクロマトグラフィーにて分離し, 硫酸銅, 亜鉛存在下, 酢酸中で還流させることで, 脱硫反応を行ったところ, HPLC の分析により, S 体の生成物が得られることが分かった (Scheme 40)。

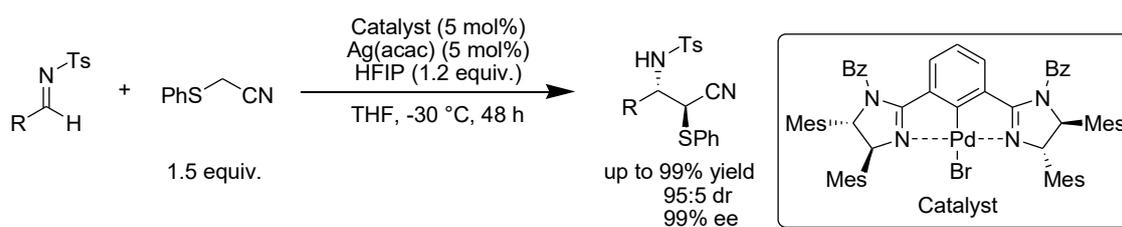


Scheme 40

この結果は本触媒がイミンが攻撃を受ける面を選択的に制御していることを示唆する結果である。

3-17 結語

第3章では、ピンサー型ビスイミダズリン-パラジウム触媒を用いた α -チオアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発を行った。本反応は世界初の α -チオアセトニトリルを用いた不斉反応である。Lewis酸としてソフトなLewis酸であるパラジウム触媒を用いているものの、硫黄部位とニトリル基の競争的配位は起こらず、ニトリル基を特異的に配位・活性化することで、高収率、高立体選択的に α -チオ- β -アセトニトリルが得られた。これまで本触媒では反応の展開が困難であったアルケニルイミンやアルキルイミンに対しても高いエナンチオ選択性で目的生成物が得られた (Scheme 41)。また、硫黄部位とパラジウム-ケテンイミド中間体との相互作用を有効利用することで、極めて高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した。さらに、同族元素である α -セレンアセトニトリルについても、本反応に適用することが可能であることを示した。得られた生成物を立体選択性を維持したまま、 β -アミノニトリルや α -チオ- β -アミノアミドへと誘導することにも成功した。しかし、求電子剤がイミン類に限られること、ホルミルアニオンへと誘導することが困難であることなど、課題が残った。今後、これらの課題の解決が期待される。



Scheme 41

第4章 α -アミノアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

4-1 序

光学活性な α,β -ジアミノニトリルは抗腫瘍活性を示すサフラマイシンA⁵²や天然物であるアスペベリン⁵³などに含まれているため、その不斉合成手法の開発は重要である (Figure 11)。

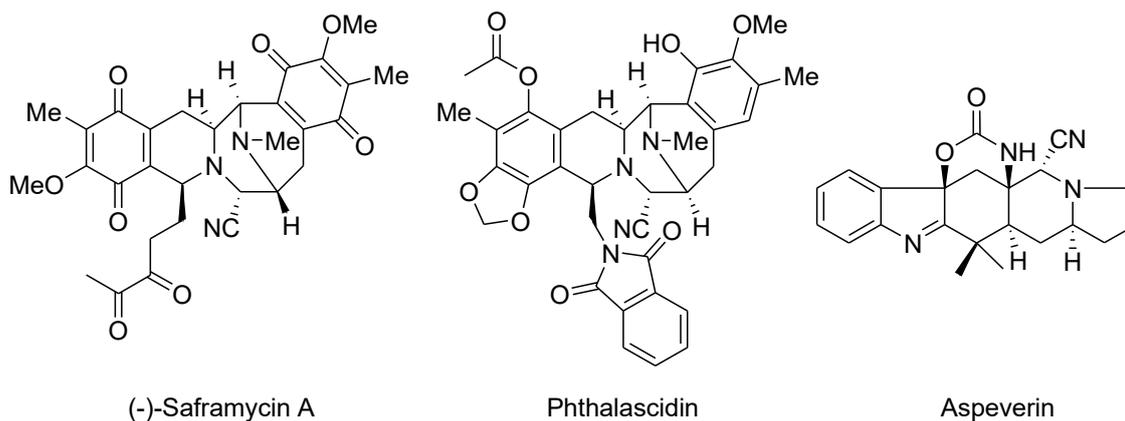
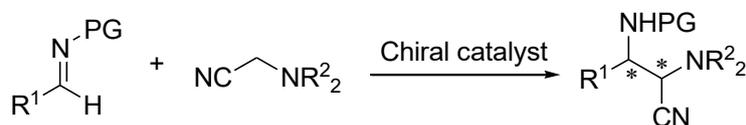


Figure 11

その効率的な合成手法の1つとしてイミン類に対する α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応が挙げられる (Scheme 42)。



Scheme 42

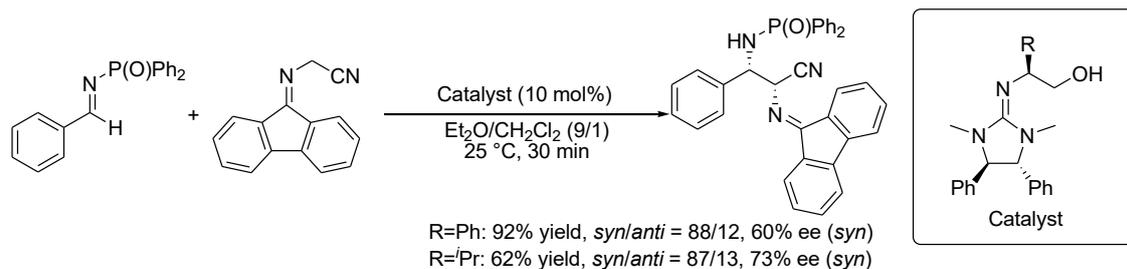
α -アミノアセトニトリルは窒素の電子供与性によって α 水素の酸性度が低いため、 α -シアノカルボアニオンの調製が困難である⁵⁴。酸性度を向上させ、 α -シアノカルボアニオンを安定化させ

⁵² (a) J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. See also; (b) T. Arai, K. Takahashi, S. Nakahara, A. Kubo, *Experientia*, **1980**, *36*, 1025-1027; (c) W. Dong, W. Liu, X. Liao, B. Guan, S. Chen, Z. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5363-5368.

⁵³ N.-Y. Ji, X.-H. Liu, F.-P. Miao, M.-F. Qiao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2327-2329.

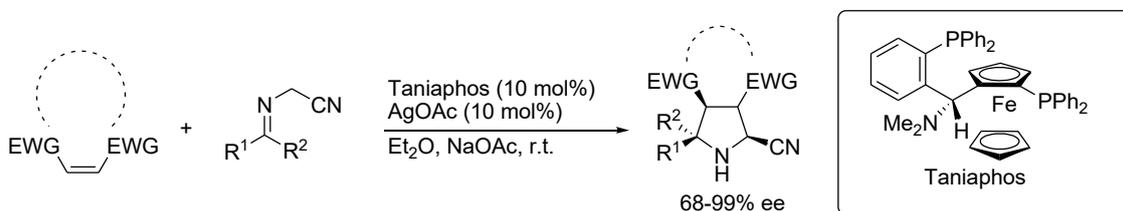
⁵⁴ a) J. D. Albright, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207-3233. Reaction of α -aminonitriles using catalytic amount of base, see: (b) O. Marrec, C. Christophe, T. Billard, B. Langlois, J.-P. Vors, S. Pazenok, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2825-2830; (c) F. Pang, J.-M. Chen, T.-Y. Qin, S. X.-A. Zhang, W.-W. Liao, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5324-5334. Reaction of α -aminonitriles without base, see: (d) A. Mazón, C. Nájera, J. Ezqyerra, C. Pedregal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2167-2170; (e) M. E. Fox, I. C. Lennon, V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 945-948; (f) O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yoroizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1809-1824. Racemic reaction of α -aminonitriles with imines, see: (g) V. Dryanska, D. Tasheva, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 63-71. Racemic reaction with an aldehyde using stoichiometric amount of base, see: (h) V. Dryanska, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1055-1061. Racemic alkylation of α -aminonitriles using stoichiometric amount of base, see: (i) M. J. O'Donnell, T. M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4625-4628; (j) G. Stork, A. A. Ozorio, A. Y. W. Leong, *Tetrahedron Lett.*

る手法として、*N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルや *N*-フルオレニリデンアミノアセトニトリルを用いる手法が挙げられる。*N*-フルオレニリデンアミノアセトニトリルは *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルに比べ、 α 水素の酸性度が高いとされている。 α -アミノアセトニトリルの不斉反応は数例の報告例があり、先駆的な報告例として小林らはキラルグアニジン触媒を用いてイミン類に対する *N*-フルオレニリデンアミノアセトニトリルの不斉求核付加反応によって、光学活性な α,β -ジアミノニトリルを中程度のエナンチオ選択性で得ている⁵⁵ (Scheme 43)。



Scheme 43

Carretero らはソフトな Lewis 酸として酢酸銀を、不斉配位子として Taniaphos を用いて *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルの不斉環化付加反応によって高収率、高立体選択的に 2-シアノピロリジンを得ることに成功している (Scheme 44)⁵⁶。本反応ではソフトな Lewis 酸として銀がイミノ基に配位することで反応を制御している。



Scheme 44

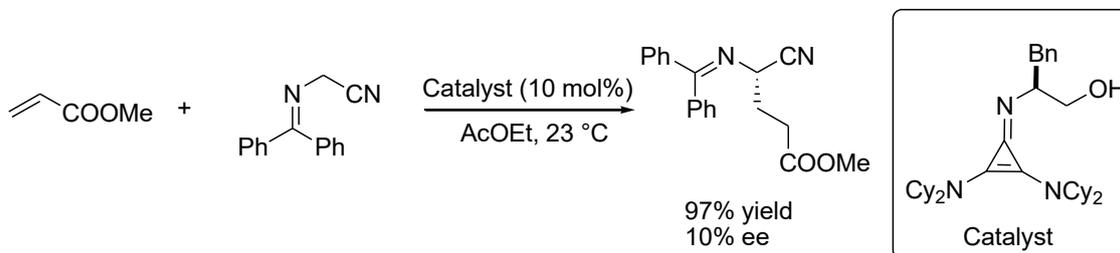
1978, 19, 5175-5178; (k) D. Ferroud, J. P. Genet, R. Kiolle, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 23-26; (l) J.-P. Genet, S. Juge, S. Achi, S. Mallart, M. J. Ruiz, G. Levif, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5263-5275; (m) F. Rose-Munch, K. Aniss, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6351-6354; (n) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, N. P. Crouch, C. J. Schofield, N. J. Turner, R. T. Aplin, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9881-9900; (o) C. Chengzhi, D. Buechler, D. Lowe, S. Urwyler, G. Shapiro, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5735-5740; (p) A. Gaucher, P. Dorizon, J. Ollivier, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2979-2982; (q) L. Ridvan, N. Abdallah, R. Holakovský, M. Tichý, J. Závada, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 231-236; (r) P. Dorizon, J. Ollivier, J. Salaün, *J. Synlett* **1996**, 1071-1075; (s) D. Enders, J. Kirchhoff, P. Gerdes, D. Mannes, G. Raabe, J. Runsink, G. Boche, M. Marsch, H. Ahlbrecht, H. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 63-72; (t) P. Dorizon, G. Su, G. Ludvig, L. Nikitina, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaün, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4712-4724; (u) A. Enright, F.-R. Alexandre, G. Roff, I. G. Fotheringham, M. J. Dawson, N. J. Turner, *Chem. Commun.* **2003**, 2636-2637; For [3+2] cycloaddition of α -aminonitriles: (v) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Yorozu, K. Ueno, *Chem. Lett.* **1985**, 1601-1604; (w) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Yorozu, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3359-3366; (x) S. Kanemasa, H. Yamamoto, E. Wada, T. Sakurai, K. Urushido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2857-2865.

⁵⁵ Y. Yamashita, M. Matsumoto, Y.-J. Chen, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2012**, 68, 7558-7563

⁵⁶ (a) R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5286-5291; (b) L. Hu, O. Ramström, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3792-3794.

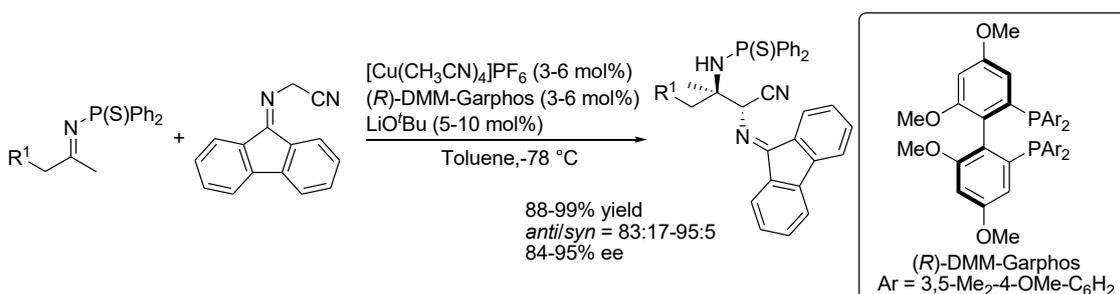
第4章 α -アミノアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

Lambertらはシクロプロペンイミンを用いて、低いエナンチオ選択性であるものの、アクリル酸メチルに対する *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルの不斉共役付加反応に成功している (Scheme 45)⁵⁷。



Scheme 45

また、我々の報告の直前に、柴崎らは一価の銅触媒及び DMM-Garphos を用いて、ケチミン類に対する *N*-フルオレニリデンアミノアセトニトリルの不斉求核付加反応によって目的生成物を高収率、高立体選択的に得ることに成功している (Scheme 46)⁵⁸。しかしながら、基質がジアルキルケチミンに限られており、基質一般性に課題を残していた。



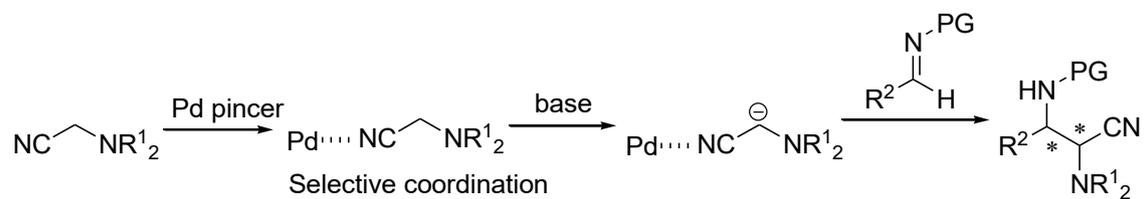
Scheme 46

⁵⁷ J. S. Bandar, A. Barthelme, A. Y. Mazori, T. H. Lambert, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1537-1547.

⁵⁸ S. Lin, Y. Kawato, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5183-5186.

第4章 α -アミノアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

そこで、私はピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いて、イミン類に対する α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発を行った。本反応においても、窒素原子によるLewis酸への競争的配位が起こり得るが、第3章で得られたニトリル基の特異的活性化の知見を活かすことで、本反応への適用が可能であると考えられる (Scheme 47)。

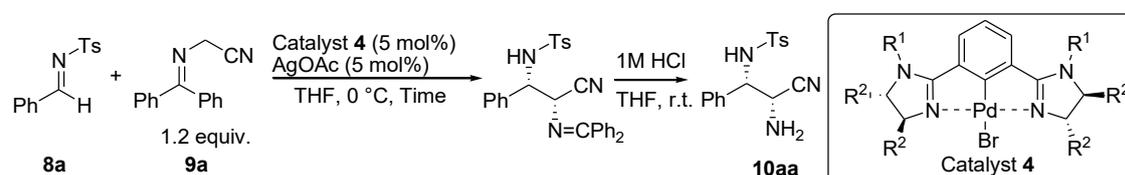


Scheme 47

4-2 触媒構造の検討

イミン類に対する α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応として、まず、触媒構造の検討を行った。反応条件は、求電子剤としてトシル基を有するイミン、求核剤として *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルを用い、銀塩として酢酸銀を用いて、0 °C、THF 中で検討を行った (Table 12)。また、目的生成物の結晶性が高い場合は、1 規定塩酸を用いてベンゾフェノン部位の加水分解を行っている。しかし、イミンの活性化基が酸によって分解する場合は、加水分解は行わなかった。

Table 12



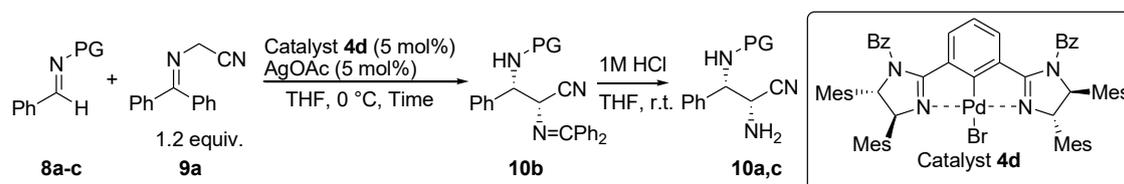
Entry	Catalyst	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn/anti</i>)
1 ^a	4a	Bz	Ph	24	96	81:19	9/21
2	4d	Bz	Mes	72	82	78:22	94/15
3	4e	Ac	Mes	72	81	73:27	94/3
4	4f	4-NO ₂ Bz	Mes	72	60	73:27	96/8
5	4g	3,4,5-(MeO) ₃ Bz	Mes	72	82	74:26	96/9
6	4h	Ts	Mes	72	65	66:34	4/16

まず、イミダゾリンの窒素上の置換基 R¹ にベンゾイル基、炭素上の置換基 R² にフェニル基を有する触媒を用いたところ、良好な収率、ジアステレオ選択性で目的生成物が得られたものの、エナンチオ選択性はほとんど発現しなかった (Entry 1)。そこで、炭素上の置換基をメシチル基に変えたところ、反応性やジアステレオ選択性は低下したものの、エナンチオ選択性は大幅に向上した (Entry 2)。そこで、炭素上の置換基 R² をメシチル基に固定し、窒素上の置換基 R¹ の検討を行った。ベンゾイル基より立体的に小さいアセチル基を有する触媒を用いたところ、ジアステレオ選択性が低下した (Entry 3)。また、ベンゾイル基に電子求引性基であるニトロ基や電子供与性基であるメトキシ基を用いた際には、ジアステレオ選択性が低下した (Entries 4,5)。さらに、トシル基を有する触媒を用いたところ、エナンチオ選択性が大幅に低下した (Entry 6)。以上より、最も良好な結果を示した触媒 **4d** を最適な触媒であると決定した。

4-3 イミンの活性化基の検討

続いて、触媒を **4d** に固定して、イミンの活性化基の検討を行った (Table 13)。

Table 13



Entry	PG	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn/anti</i>)
1	TolSO ₂ (Ts) (8a)	72	82	78:22	94/15
2 ^a	Boc (8b)	72	69	63:37	75/88
3	Pmp (8c)	72	N.R.	-	-

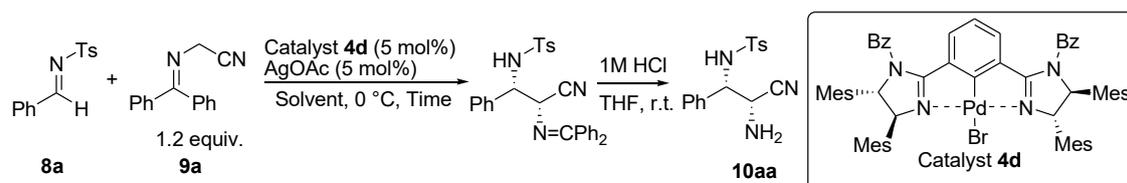
[a] 1M HCl was not used.

Boc 基を有するイミンを用いたところ、反応は進行するものの、トシル基を有するイミンに比べ、良好な結果を示さなかった (Entry 2)。また、活性の低い PMP 基を有するイミンを用いた際には、反応は進行しなかった (Entry 3)。以上より、トシル基を最適な活性化基であると決定した。

4-4 反応溶媒の検討

続いて、最適な触媒及びトシル基を有するイミンを用いて、反応溶媒の検討を行った (Table 14)。

Table 14



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn/anti</i>)
1	THF	72	82	78:22	94/15
2	Et ₂ O	72	64	66:34	95/16
3	CPME	20	70	65:35	94/18
4	AcOEt	72	45	79:21	91/26
5	Acetone	72	76	84:16	87/19
6	CH ₂ Cl ₂	72	31	85:15	90/42
7 ^a	Benzene	72	48	62:38	60/1
8	MeOH	72	17	72:28	73/7
9	CH ₃ CN	72	82	69:31	26/2

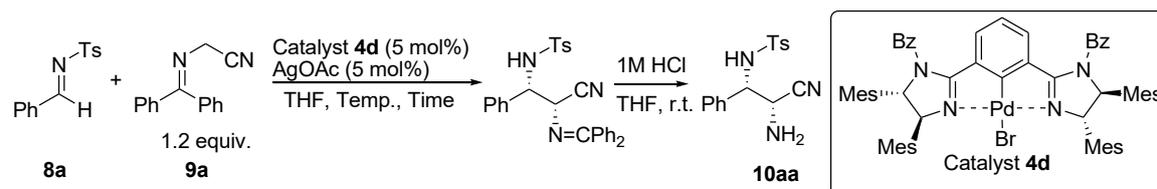
[a] At r.t.

反応溶媒として、THF が良好な結果を示したため、種々のエーテル溶媒について、検討を行った。その結果、Et₂O や CPME (シクロペンチルメチルエーテル)を用いた際には、収率やジアステレオ選択性が低下した (Entries 2,3)。酢酸エチルを用いた際には、良好な結果を示さなかった (Entry 4)。アセトンやジクロロメタンを用いた際にはジアステレオ選択性は THF と同様の結果を示したものの、収率やエナンチオ選択性は低下した (Entries 5,6)。ベンゼンやメタノールを用いた際には収率が大幅に低下し、立体選択性も低下した (Entries 7,8)。アセトニトリルを用いた際には、良好な収率を示したものの、立体選択性は大幅に低下した (Entry 9)。

4-5 反応温度及び外部塩基の検討

続いて、立体選択性を向上させるために、反応温度の検討を行い、反応性の向上を目指し、外部塩基の検討を行った (Table 15)。

Table 15



Entry	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn/anti</i>)
1	0	72	82	78:22	94/15
2	-20	72	82	78:22	96/13
3	-40	72	81	88:12	99/33
4 ^a	-40	120	28	85:15	98/24
5	-60	72	N.R.	-	-

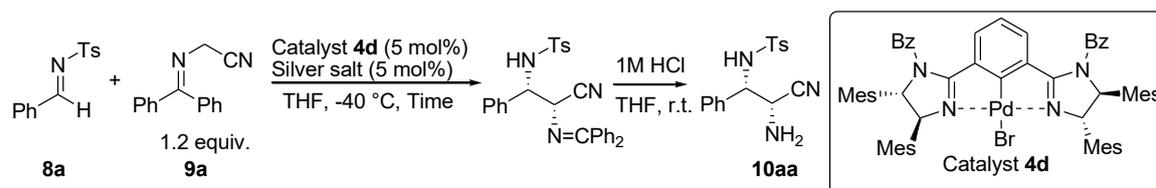
[a] K_2CO_3 (20 mol%) was added

反応温度の検討を行ったところ、 -40°C において高立体選択的に目的生成物が得られた (Entries 1-3)。反応性の向上を目指し、炭酸カリウムを添加したところ、反応性や立体選択性が低下した (Entry 4)。また、反応温度を -60°C に低下させたところ、反応は進行しなかった (Entry 5)。

4-6 銀塩の検討

続いて、反応性の向上させるために、銀塩の検討を行った (Table 16)。

Table 16



Entry	Silver salt	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn/anti</i>)
1	AgOAc	72	81	88:12	99/33
2	AgOTf	72	N.R.	-	-
3	Ag ₂ CO ₃	72	74	87:13	99/rac.
4	Ag(acac)	72	69	86:14	98/5
5 ^a	Ag(acac)	24	72	88:12	99/21

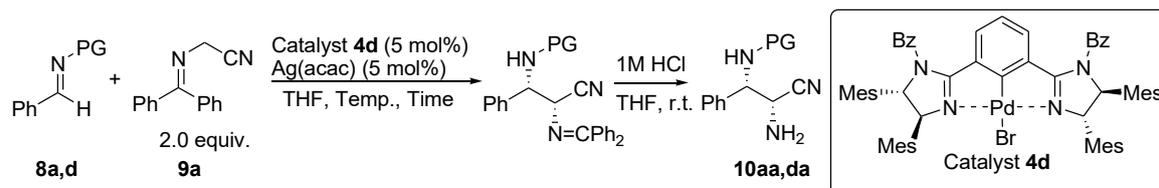
[a] Nucleophile (2.0 equiv.) was used.

酢酸銀の代わりに Lewis 酸性度の高いトリフルオロメタンスルホン酸銀を用いた際には、反応が進行しなかった (Entry 2)。また、塩基性の高い炭酸銀を用いたところ、ほぼ酢酸銀と同様の結果を示した (Entry 3)。 α -チオアセトニトリルの不斉求核付加反応において、最適な銀塩であるアセチルアセトナート銀を用いたところ、反応性が向上したため、さらに低い反応温度にて検討することとした (Entries 4,5)。

4-7 反応温度及びイミンの活性化基の再検討

銀塩としてアセチルアセトナート銀を用いることで、酢酸銀に比べ、反応性が向上したことから、反応温度及びイミンの活性化基の検討を行った (Table 17)。

Table 17



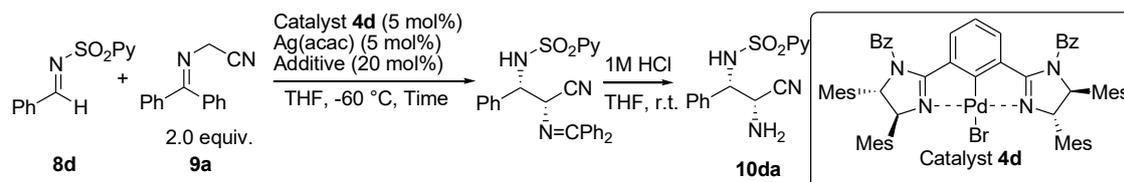
Entry	PG	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn/anti</i>)
1	Ts (8a)	-40	24	72	88:12	99/21
2	Ts (8a)	-60	72	91	91:9	99/21
3	Ts (8a)	-78	144	N.R.	-	-
4	PySO ₂ (8d)	-60	72	86	92:8	99/N.D.

検討の結果、反応温度を-60 °Cに低下させたところ、高収率、高立体選択的に目的生成物が得られた (Entry 2)。しかしながら、反応温度を-78 °Cに低下させたところ、反応は進行しなかった (Entry 3)。また、イミンの活性化基として2-ピリジンスルホニル基を用いたところ、収率はわずかに低下するものの、ジアステレオ選択性が向上した (Entry 4)。2-ピリジンスルホニル基はトシル基に比べ、脱保護が容易であり、良好な結果を示したことから、2-ピリジンスルホニル基を最適な活性化基であると決定した。

4-8 添加剤の検討

続いて、反応性を向上させるために、添加剤の検討を行った。先の検討で外部塩基の添加によって良好な結果を示さなかったことから、プロトン化剤を中心に検討を行った (Table 18)。

Table 18



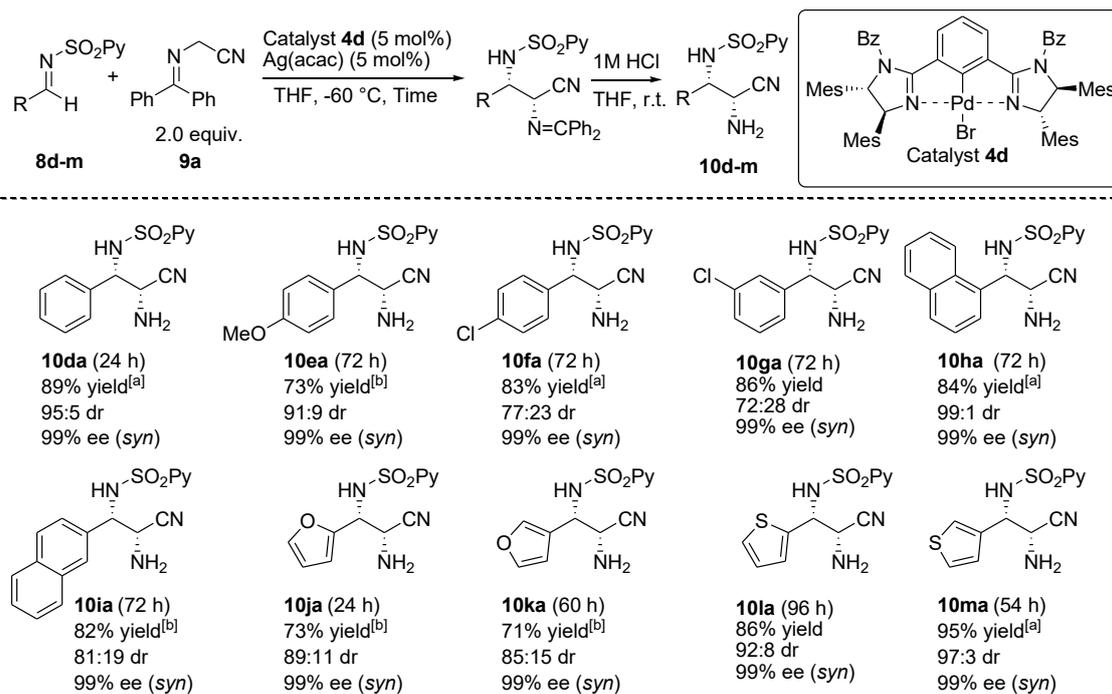
Entry	Additive	Time (h)	Yield (%)	Dr (<i>syn:anti</i>)	Ee (%) (<i>syn:anti</i>)
1	-	72	86	92:8	99/N.D.
2	HFIP	72	90	93:7	99/65
3	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol	72	68	86:14	98/57
4	2,4,6-Trimethylphenol	72	79	91:9	99/3
5	TMSOH	24	89	95:5	99/34

α -チオアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発の際に良好な結果を示した HFIP を用いたところ、収率や立体選択性がわずかに向上した (Entry 2)。また、プロトン化剤として、しばしば用いられる 2,6-Di-*tert*-butylphenol や 2,4,6-Trimethylphenol を添加したところ、収率が低下した (Entries 3,4)。TMSOH (トリメチルシラノール)を用いたところ、反応性が向上し、ジアステレオ選択性が向上したことから、以後、必要に応じて TMSOH を添加することとした (Entry 5)。

4-9 基質一般性 (求電子剤)の検討

得られた最適条件に基づいて, 求電子剤であるイミンについて, 種々の置換基を有するイミンに対して基質一般性の検討を行った (Table 19)。

Table 19

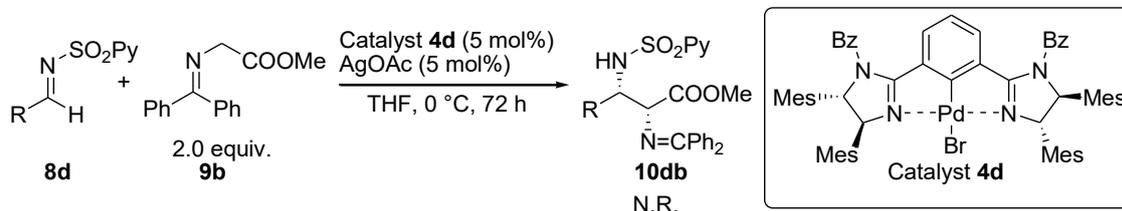


[a] TMSOH (20 mol%) was added. [b] At -30 °C

電子供与性基を有するイミンを用いたところ, 高立体選択的に目的生成物が得られた。また, 電子求引性基を有するイミンにおいては, 高収率, 高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた。さらにナフチル基など立体的にかさ高いイミンやフリル基やチエニル基などヘテロ環を有するイミンを用いて, 検討を行ったところ, 高収率, 高立体選択的に目的生成物が得られた。

4-10 基質一般性の検討 (求核剤の検討)

続いて、グリシン由来のイミノエステルを用いて検討を行った (Scheme 48)。

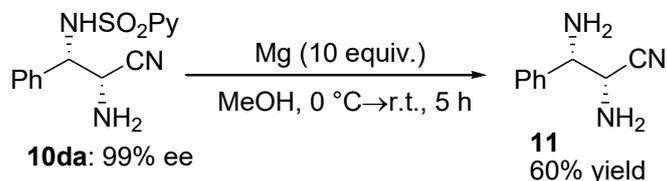


Scheme 48

その結果、反応は全く進行しなかった。α-チオアセトニトリルの不斉求核付加反応と同様に、本触媒はニトリル基を特異的に活性化していることが分かった。

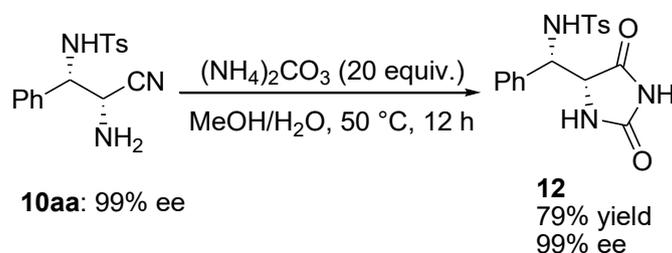
4-11 生成物の合成的変換

続いて、本反応で得られる生成物であるα,β-ジアミノニトリルの有用化合物への合成的変換を行った。まず、2-ピリジンスルホニル基の脱保護を行った。マグネシウム、メタノール存在下、反応させることで、2-ピリジンスルホニル基の脱保護に成功した (Scheme 49)。



Scheme 49

また、無保護のα-アミノニトリル部位に注目したところ、ブヘラ・ベルクス反応に適用できると考えた。その結果、炭酸アンモニウム存在下、反応させることで、光学純度を保持したまま、ヒダントイン環を形成することに成功した (Scheme 50)⁵⁹。



Scheme 50

⁵⁹ (a) A. Rousset, M. Lasperas, J. Taillades, A. Commeyras, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2649-2661; (b) S. Mann, S. Carillon, O. Breyne, A. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 439-450.

4-12-1 不斉アミノ化反応の検討

光学活性な α,α -ジアミノニトリルの誘導体である α,α -ジアミノアミドはコレシストキニン受容体遮断薬である Devacade⁶⁰, 抗生物質である BRL 36650⁶¹に含まれるため, 光学活性なジアミノニトリル類の効率的な合成手法の開発は重要である (Figure 12)。

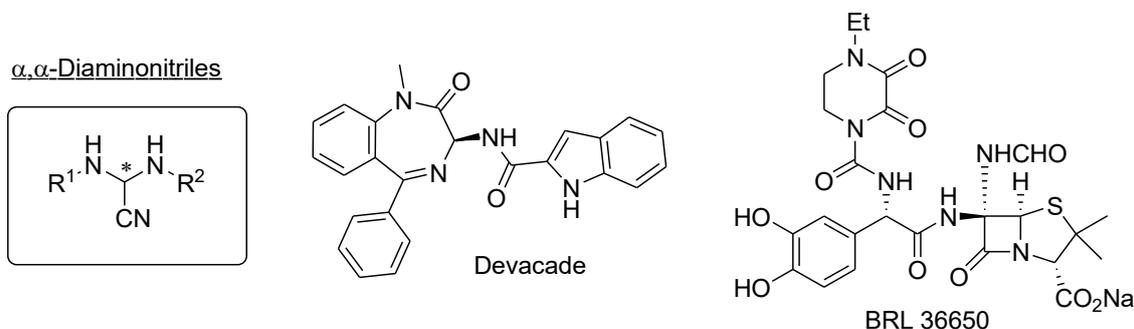
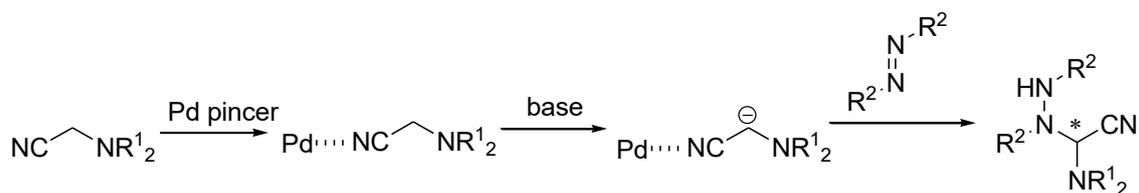


Figure 12

その効率的な合成手法の1つとして α -アミノアセトニトリルのアゾジカルボン酸エステルに対する不斉アミノ化反応が挙げられる。 α,β -ジアミノニトリルの不斉合成手法の知見を用いて, 光学活性な α,α -ジアミノニトリルの合成へと展開した (Scheme 51)。



Scheme 51

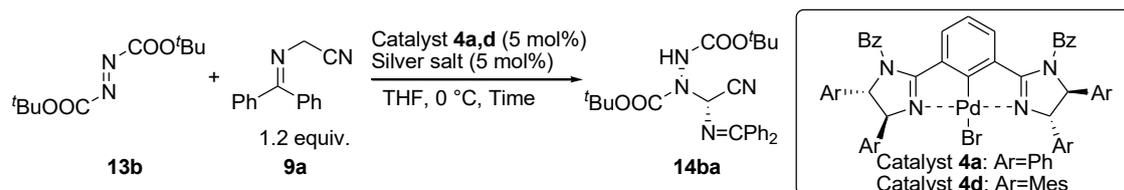
⁶⁰ (a) R. S. L. Chang, V. J. Lotti, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, 83, 4923-4926; (b) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2235-2246.

⁶¹ (a) E. A. Cutmore, A. W. Guest, J. D. I. Hatto, T. C. Smale, A. V. Stachulski, J. W. Tyler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 21-23; (b) M. J. Basker, R. A. Edmondson, S. J. Knott, R. J. Ponsford, B. Slocombe, S. J. White, *Antimicrob Agents Chemother* **1984**, 26, 734-740.

4-12-3 詳細な反応条件の検討

続いて、エナンチオ選択性を向上させるために、触媒構造や銀塩、反応温度の検討など詳細な反応条件の検討を行った (Table 21)。

Table 21



Entry	Catalyst	Silver salt	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	4d	AgOAc	0	9	93	74
2	4a	AgOAc	0	9	98	52
3 ^a	4d	Ag(acac)	0	18	96	82
4 ^a	4d	Ag(acac)	-40	18	99	89

[a] Nucleophile (2.0 equiv.) was added.

まず、触媒構造の検討を行った。炭素上の置換基を立体的に小さい Ph に変えたところ、エナンチオ選択性が低下した (Entry 2)。また、銀塩としてアセチルアセトナート銀を用いたところ、エナンチオ選択性が向上し、温度を低下させたところ、高収率、高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた (Entry 3,4)。

4-13 推定反応機構

続いて、本反応の推定反応機構について考察した (Figure 13)。

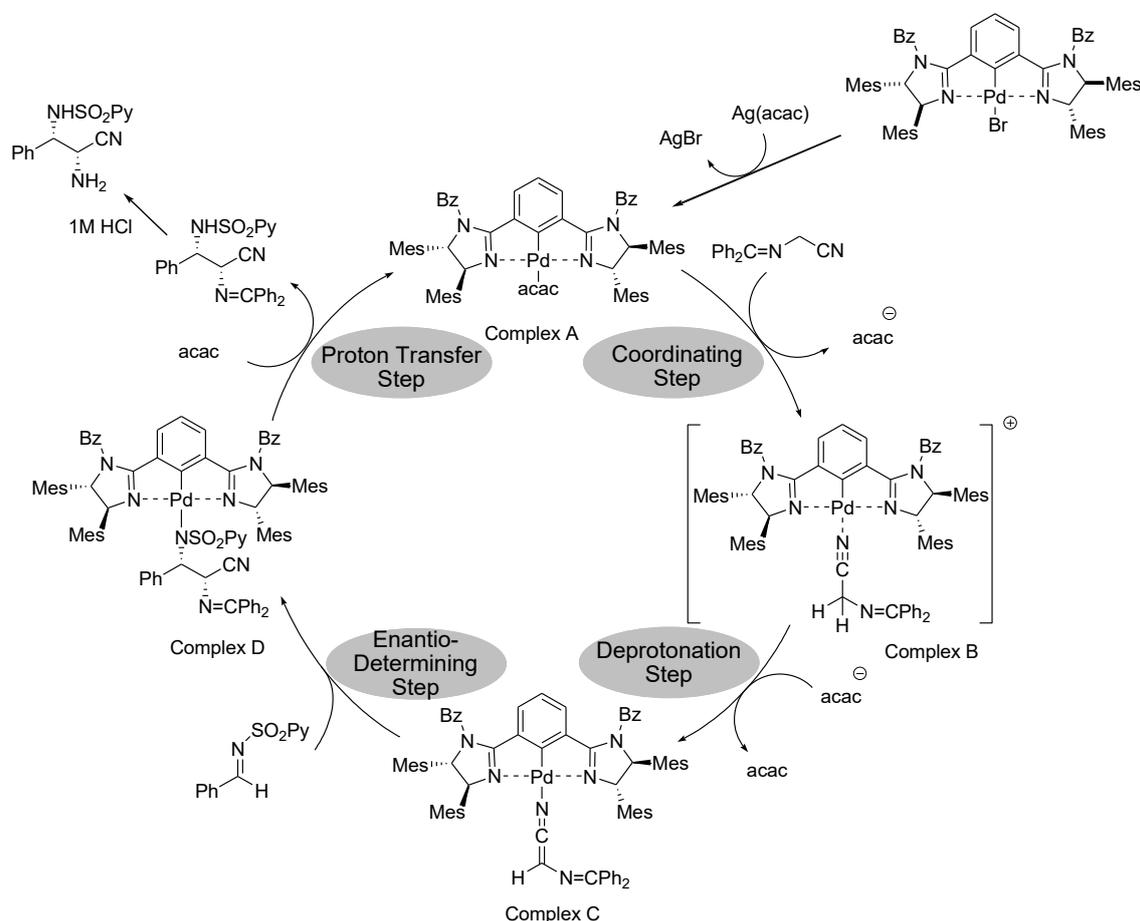


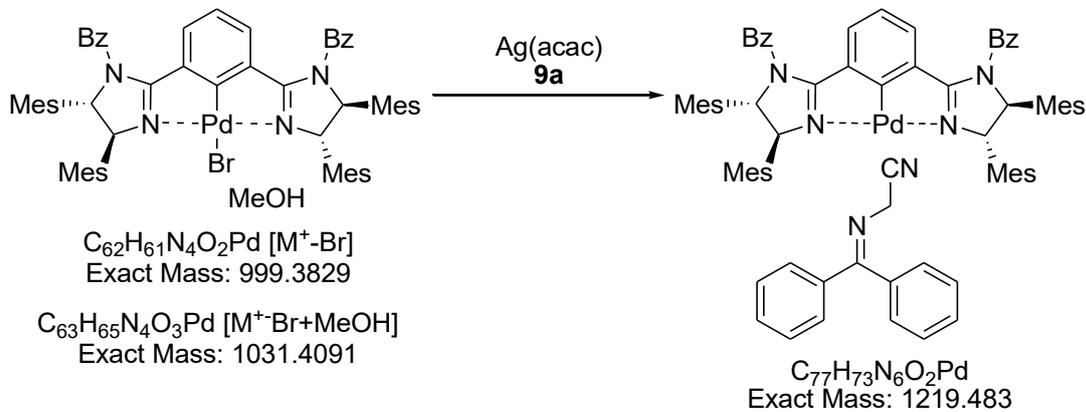
Figure 13

本反応は、 α -チオアセトニトリルの不斉求核付加反応と同様の反応機構で進行すると考えられる。すなわち、パラジウム触媒に対してアセチルアセトナート銀が作用して、パラジウム-アセチルアセトナート錯体が形成される。次に、 α -アミノアセトニトリルがパラジウムに配位し、活性化されることで、アセチルアセトナートなどの弱い塩基によって、脱プロトン化反応が進行し、パラジウム-ケテンイミド中間体を形成する。この中間体がイミンに対して求核攻撃することで、**Complex D**が形成される。この**Complex D**が再プロトン化され、 α,β -ジアミノニトリルが生成し、触媒が再生されると考えられる。得られた α,β -ジアミノニトリルに対し、1規定塩酸を作用させることで、加水分解が起こり、目的生成物が得られる。

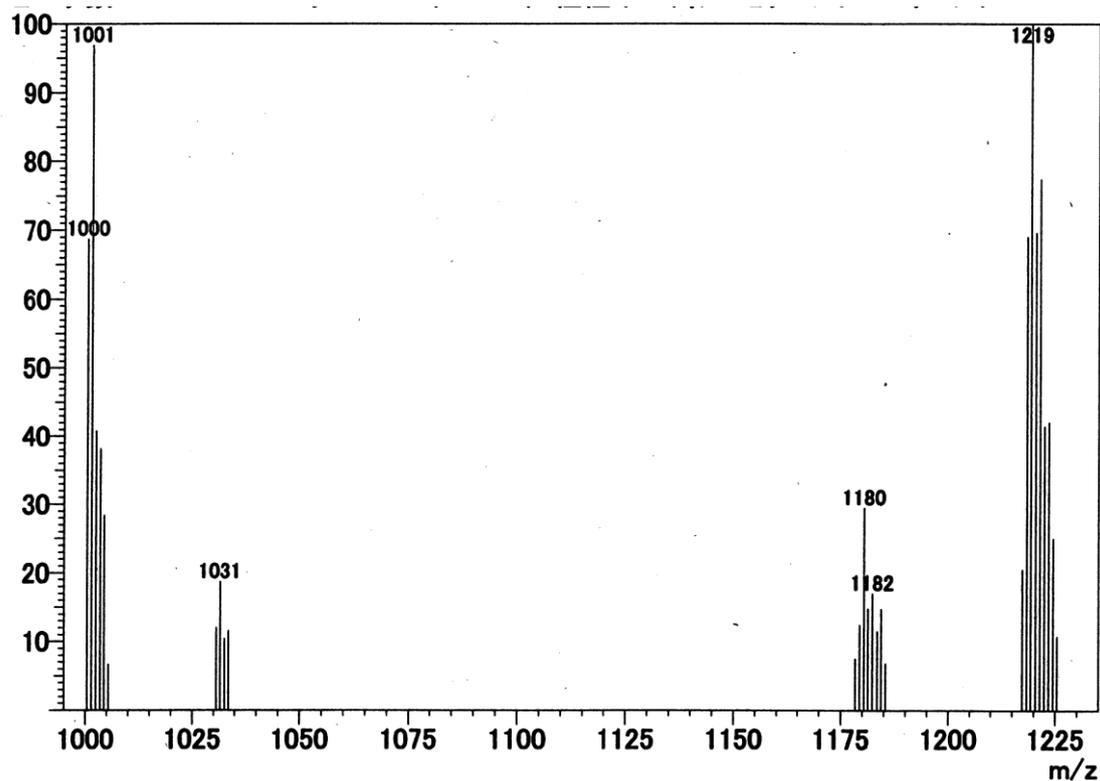
また、パラジウム触媒とアセチルアセトナート銀を THF 中で 2 時間攪拌し、*N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルを加えることで、*N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルとパラジウム

ム触媒から形成される Complex B の存在を ESI-MS positive モードにて確認した (Figure 14)。

ESI-Mass spectroscopic analysis for complex between **4d** and Ag(acac) with **9a**.

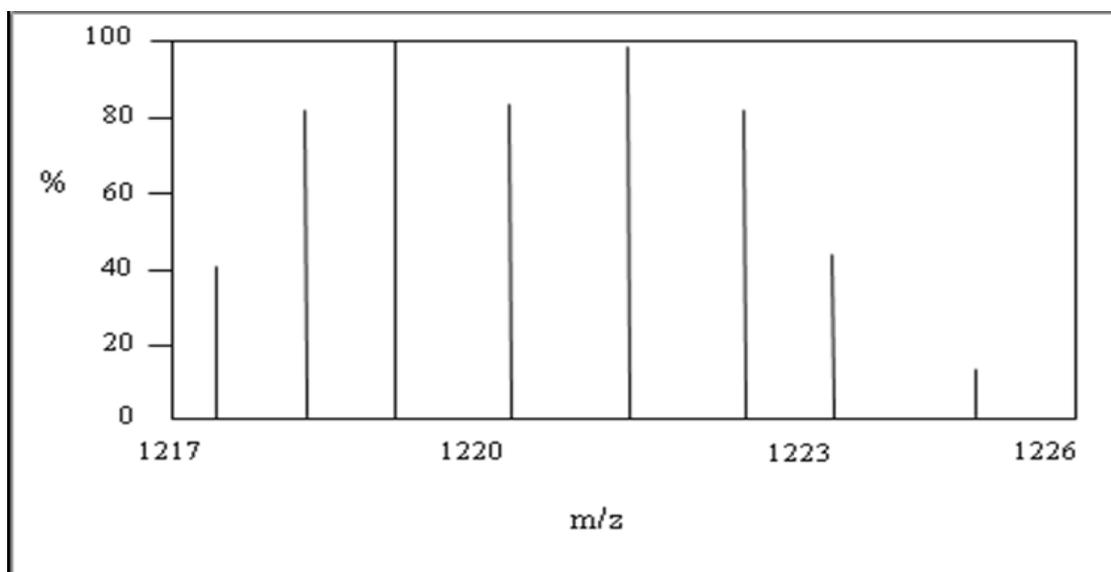


The ESI Mass spectrum of **4d**, Ag(acac), and **9a**



About New Peaks

(a) Theoretical peaks about Complex **B**



(b) Major peaks about Complex **B**

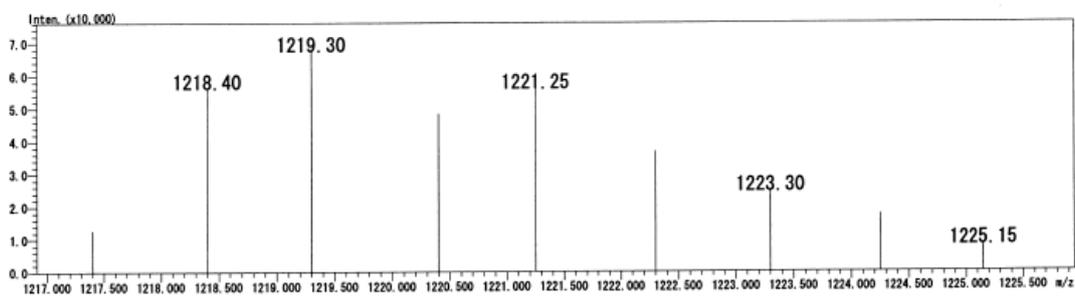


Figure 14

ESI-MSにて得られた実測値と理論分子量存在比を比較したところ、ほぼ同様のピークが得られたことから、Complex **B**の存在が示唆される結果となった。

4-14 推定される立体選択性の発現機構

本反応で得られる生成物の絶対立体配置は X線結晶構造解析により、(2*R*,3*S*)体であることが分かった。また、パラジウム触媒と *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルから形成される錯体について、Gaussian 09⁴⁹B3LYP/LANL2DZ⁵⁰を用いた分子軌道計算より算出されたパラジウム-ケテンイミド中間体の安定な構造を示した (Figure 15)。本反応の推定反応機構より、本反応の立体選択性の発現はパラジウム触媒と *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリルから形成されるパラジウム-ケテンイミド中間体が 2-ピリジンスルホニルイミンに求核攻撃する段階で決定すると考えられる。すなわち、パラジウム-ケテンイミド中間体が触媒のメシチル基の立体障害によって、イミンの *Re* 面から選択的に求核攻撃することで、(2*R*,3*S*)体の生成物が得られたと考えられる。

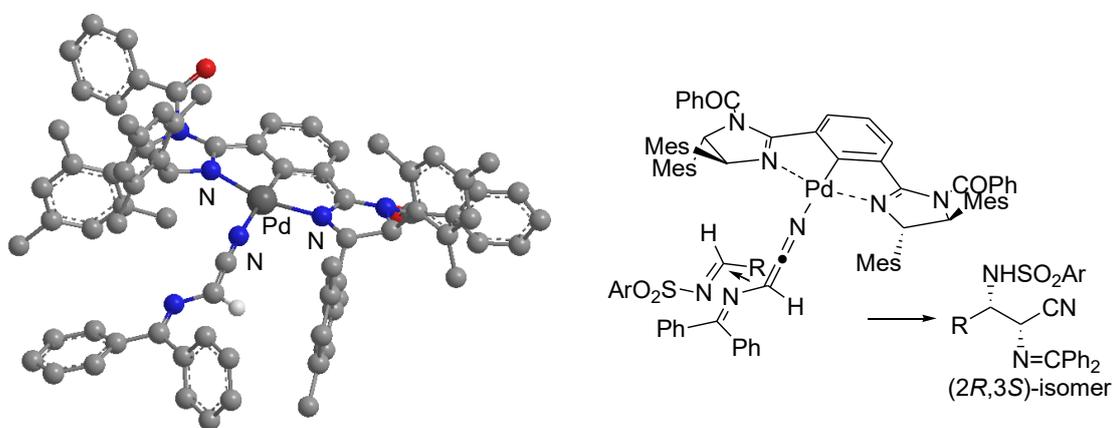


Figure 15

興味深いことに、 α -チオアセトニトリルのは *anti* 体が選択的に得られたものの、本反応においては、*syn* 体が選択的に得られた。この違いについて、計算化学を用いて考察した (Figure 16)。

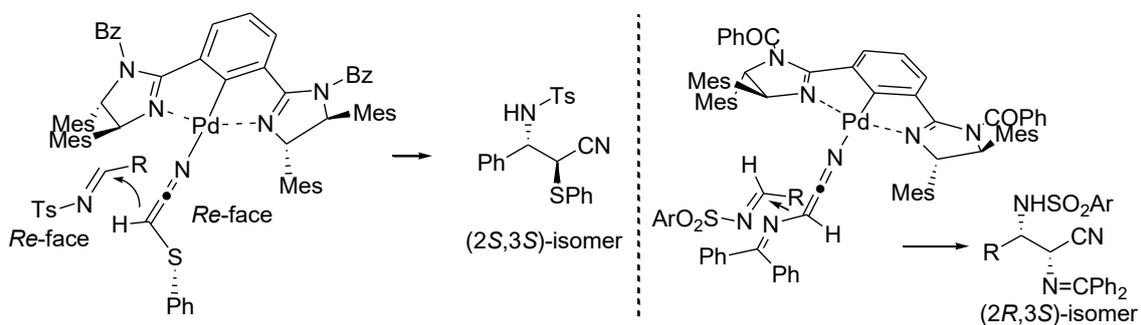


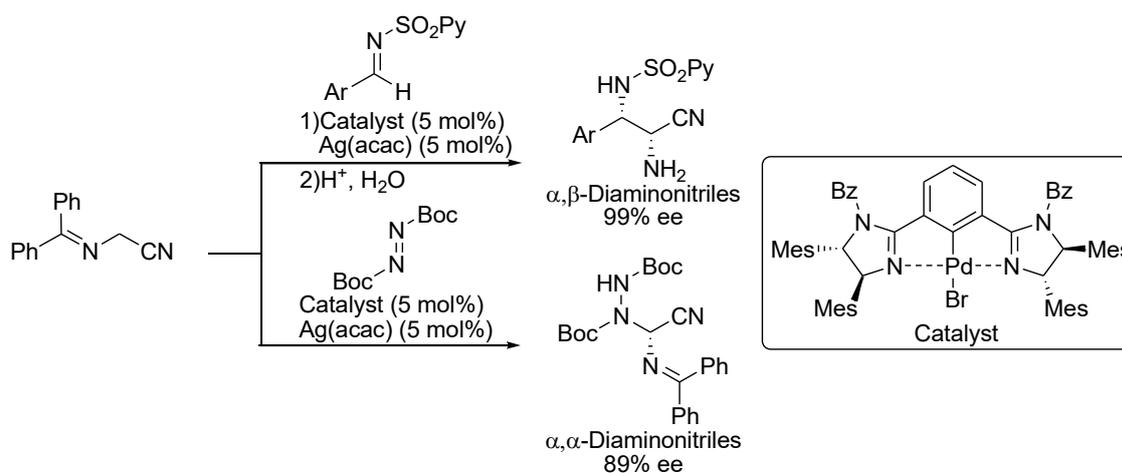
Figure 16

α -チオアセトニトリルはフェニルチオ基部位で α -シアノカルボアニオンを安定化できるため、ケテンイミド中間体が三重結合性 (*sp* 性)を示すが、 α -アミノアセトニトリルはベンゾフェノン

イミン部位における α -シアノカルボアニオンの安定化が弱い場合、ケテンイミド中間体が二重結合性 (sp^2 性)を示す。この違いによって、パラジウム-ケテンイミド中間体の構造が変わるために、生成物の立体配置が異なると考えられる。

4-15 結語

第4章では、ピンサー型ビスイミダズリン-パラジウム触媒を用いた α -アミノアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発を行い、極めて高いエナンチオ選択性で α,β -ジアミノニトリルが得ることに成功した (Scheme 52)。また、得られた生成物の脱保護やヒダントイン形成反応によって、有用な化合物へと誘導することに成功した。 α -アミノアセトニトリルのアゾジカルボン酸エステルに対する不斉求核付加反応によって高収率、高エナンチオ選択的に α,α -ジアミノニトリルを得ることに成功した。また、計算化学によって、 α -チオ- β -アミノニトリルと α,β -ジアミノニトリルの絶対立体配置の違いについて考察した。しかしながら、ジアステレオ選択性が低い基質や脂肪族イミンなど基質一般性に課題が残った。ニトリル基の α 位の置換基によって、絶対立体配置が異なるという知見は、今後、ジアステレオマーを作り分ける際に役立てられると期待される。



Scheme 52

第5章 ジクロロアセトニトリルによる不斉マンニッヒ型反応の開発

5-1 序

第3章及び第4章では報告例の少ない α -ヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発を行い、 α -チオアセトニトリル及び α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応について示した。私はその知見を発展させ、本章ではこれまで全く報告例のない α,α -ジヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発を行うこととした (Figure 17)。

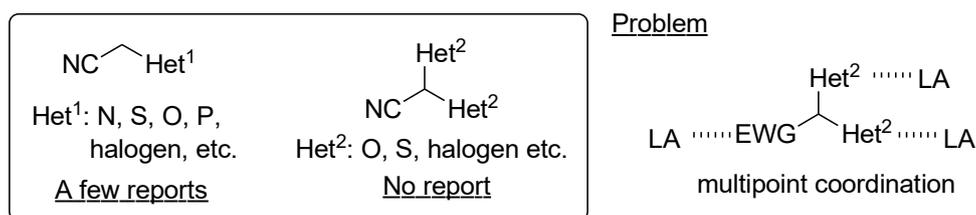
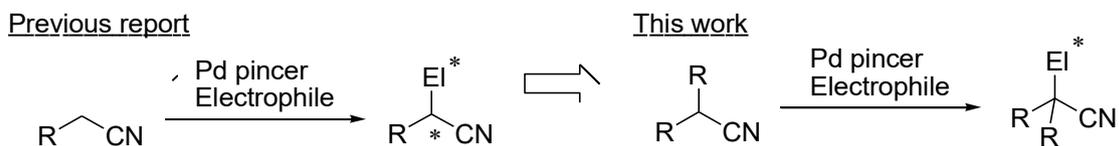


Figure 17

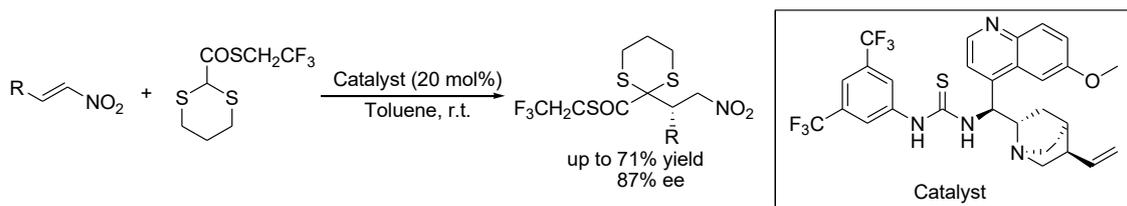
α,α -ジヘテロアセトニトリルは、 α -ヘテロアセトニトリルに比べ、配位点がさらに多く、立体的にかさ高いため、立体選択性の制御が困難であると考えられる。また、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒はこれまで α -1置換アセトニトリルには適用できたものの、 α -2置換アセトニトリルには適用できなかったため、 α,α -ジヘテロアセトニトリルを用いた不斉反応の開発は本触媒の汎用性を示すためにも意義深い (Scheme 53)。



Scheme 53

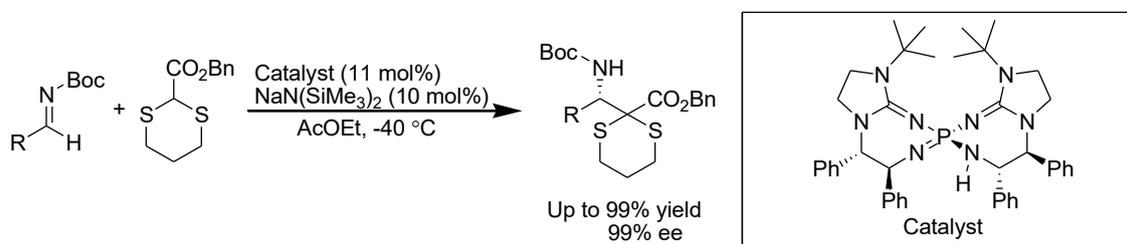
α,α -ジヘテロアセトニトリルの触媒的不斉反応の報告例は全くないものの、 α,α -ジヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応は数例報告例がある。例えば、Gaggeroらは、キナアルカロイド由来のチオウレア触媒を用いて、カルボニルチオエステルジチアンによるニトロスチレンに対する不斉求核付加反応を行い、比較的高い収率、エナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功している (Scheme 54)⁶²。

⁶² E.Massolo, M. Benaglia, A. Genoni, R. Annunziata, G. Celentano, N. Gaggero, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5591-5596.



Scheme 54

また、寺田らはキラルイミノホスホラン触媒を用いて、1,3-ジチアンカルボン酸エステルを用いてイミン類に対する不斉マンニッヒ型反応によって、高収率、高エナンチオ選択的に目的生成物を得ている (Scheme 55)⁶³。いずれも有機分子触媒を用いることによって、良好な結果を示している。



Scheme 55

第3章、第4章にて硫黄、窒素を有する α -ヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発において得られた知見を活かし、硫黄、窒素以外のヘテロ原子に着目した α,α -ジヘテロアセトニトリルとして、脱離基として有用な塩素を有するジクロロアセトニトリルを選択し、求電子剤としてイミン類を選択した。

イミン類に対してジクロロアセトニトリルの不斉マンニッヒ型反応で得られる光学活性 α,α -ジクロロ- β -アミノニトリルは、塩素の脱離能を生かすことで様々な化合物に誘導できる。例えば、分子内求核置換反応によって、シアノアジリジンやアジリジン⁶⁴へと誘導が可能である。また、脱塩素化反応を行うことで、 α -クロロ- β -アミノニトリルや β -アミノニトリルへと誘導することも可能である。さらに、変換反応を行うことで、 α -クロロ- β -ラクタムに誘導することも可能である (Figure 18)。特に、 β -アミノニトリルはPDE4阻害剤⁶⁵や骨髄線維症治療薬であるルキシソリチニブ⁶⁶などの部分骨格に含まれており、 α -クロロ- β -ラクタムは好中球エステラーゼ阻害

⁶³ A. Kondoh, M. Oishi, T. Takeda, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15836-15839.

⁶⁴ For biologically active azirines, see: (a) T. W. Miller, E. W. Tristram, F. J. Wolf, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 48-50. (b) T. F. Molinski, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2103-2105. (c) J. L. Keffer, A. Plaza, C. A. Bewley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087-1090.

⁶⁵ (a) J. D. Rodgers, S. Shepard, T. P. Maduskuie, H. Wang, N. Falahatpisheh, M. Rafalski, M. A. G. Arvanitis, L. Sorace, R. K. Jalluri, J. S. Fridman, K. Vaddi, U.S. Pat. Appl. Publ. US 20070135461, **2007**. (b) B. Parikh, B. Shah, K. Yeleswaram, PCT Int. Appl. WO 2011146808, **2011**. (c) Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999-2002.

⁶⁶ For management of diseases mediated by PDE4 inhibition or associated with abnormal TNF- α levels,

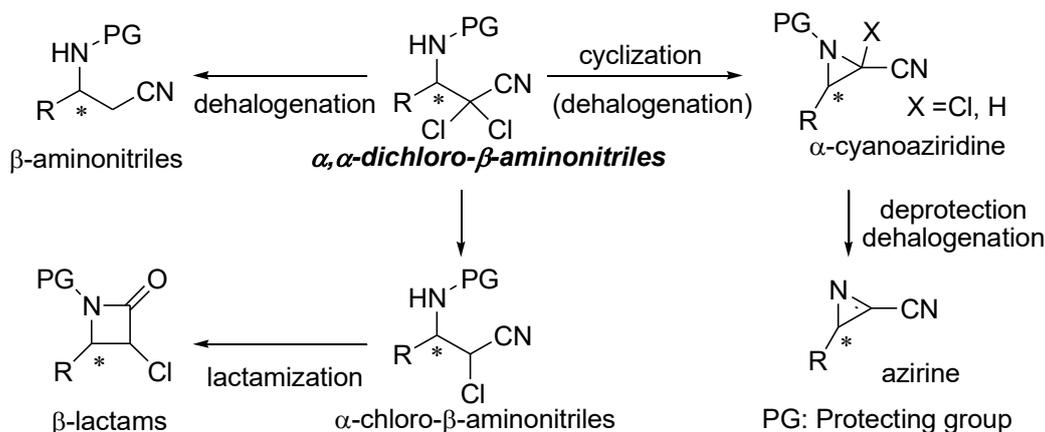


Figure 18

剤である L 647957⁶⁷の部分骨格に含まれているため、有用な化合物である (Figure 19)。

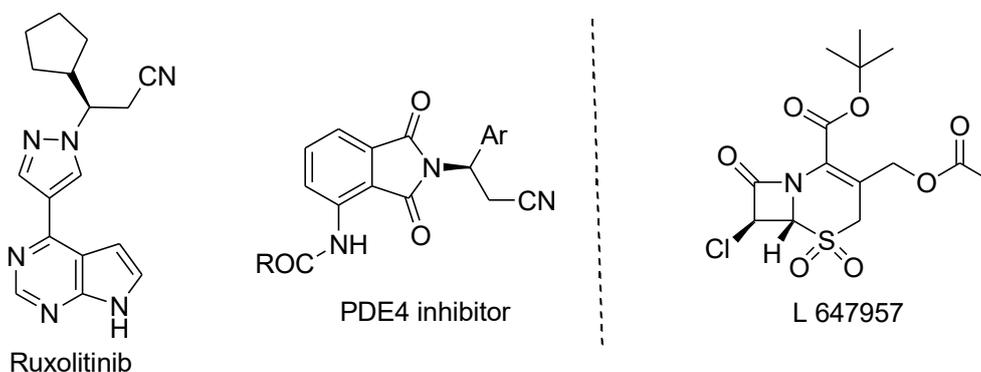
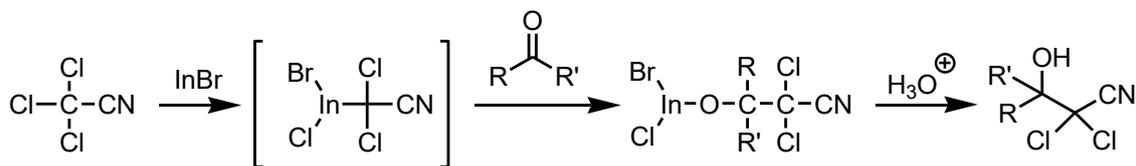


Figure 19

ジクロロアセトニトリル部位を導入する手法はジクロロシアノメチル化反応と呼ばれ、Peppeらは臭化インジウムを用いたカルボニル化合物に対するジクロロシアノメチル化反応によって、ニトリル基を有する塩素化合物の合成に成功している (Scheme 56)⁶⁸。しかし、ジクロロシアノメチル化反応はイミン類への反応及び不斉反応への展開はされていなかった。



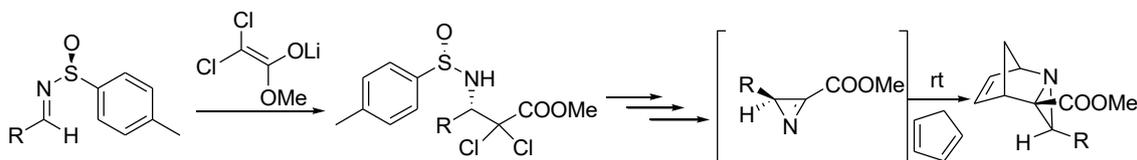
Scheme 56

see: (a) G. W. Muller, H.-W. Man, US Patent 025991, **2006**. For NK-3 receptor ligands used for the treatment of peripheral and central nervous system diseases or disorders, see: (b) J. S. Albert, C. Alhambra, J. Kang, G. M. Koether, T. R. Simpson, J. Woods, Y. Li, US Patent 035157, **2007**.

⁶⁷ (a) J. B. Doherty, B. M. Ashe, L. W. Argenbright, P. L. Barker, R. J. Bonney, G. O. Chandler, M. E. Dahlgren, C. P. Dom Jr, P. E. Finke, R. A. Firestone, D. Fletcher, W. K. Hagmann, R. Mumford, L. O'Grady, A. L. Maycock, J. M. Pisano, S. K. Shah, K. R. Thompson, M. Zimmerman, *Nature*, **1986**, 322, 192-194; (b) R. T. Aplin, C. V. Robinson, C. J. Schofield, N. J. Westwood, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10903-10912.

⁶⁸ J.A. Nóbrega, Simone M.C. Gonçalves, C. Peppe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4745-4746.

類似のジクロロカルボアニオンの反応として、Deng らはイミンに対してリチオ化されたジクロロアセテートを用いることで、高ジアステレオ選択的に目的生成物を得ており、光学活性なアジリンへと誘導できることを示している (Scheme 57)⁶⁹。しかし、不斉補助基を用いており、改善の余地が残されていた。



Scheme 57

イミン類に対するジクロロアセトニトリルの不斉マンニッヒ型反応が困難とされる理由として、求核種である α -シアノカルボアニオンの調製が難しいことが挙げられる。ジクロロアセトニトリルの α 水素の酸性度は低く、脱プロトン化による α -シアノカルボアニオンの調製には比較的強い塩基が必要であるものの、強塩基によって塩素による副反応や逆反応が起こる可能性があるためである (Figure 20)。

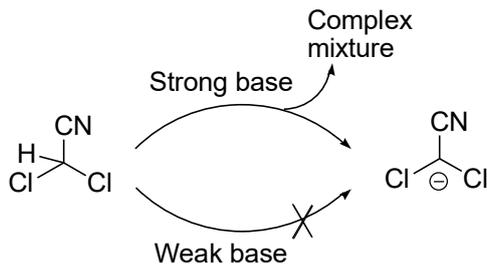
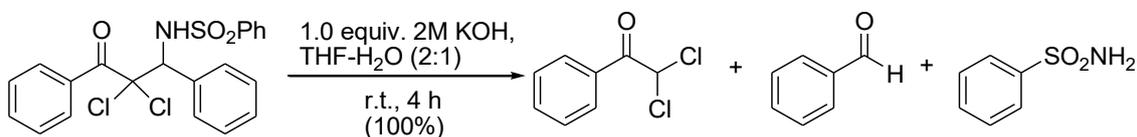


Figure 20

例えば、Kimpe らは α,α -ジクロロ- β -アミノケトンに対して水酸化カリウム水溶液を作用させることで、原料であるジクロロアセトフェノン、スルホンアミド、ベンズアルデヒドを生成することを示している (Scheme 58)⁷⁰。



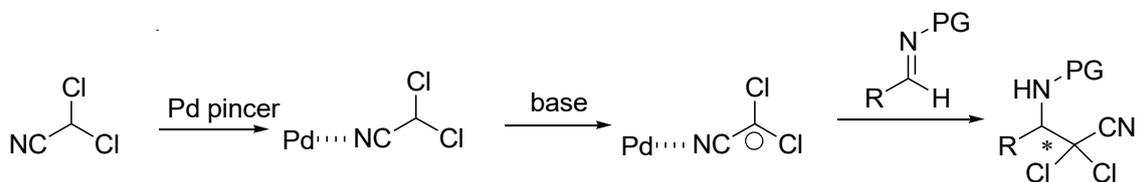
Scheme 58

同様に、 α,α -ジクロロ- β -アミノニトリルにおいても強塩基存在下、生成物の分解反応が起こり得るため、温和な反応条件下、 α -シアノカルボアニオンを調製する必要がある。

⁶⁹ F. A. Davis, J. Deng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1707-1710.

⁷⁰ (a) N. Giubellina, S. Mangelinckx, K. W. Törnroos, N. D. Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5881-5887; (b) H. Sasai, S. Arai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2661-2664.

そこで、私はピンサー型ビスイミダゾリナーパラジウム触媒を用いることで、ジクロロアセトニトリルを活性化し、強塩基を用いない温和な反応条件下、 α -シアノカルボアニオンを調製することができると考え、イミン類に対するジクロロアセトニトリルの不斉マンニッヒ型反応の検討を行った (Scheme 59)。

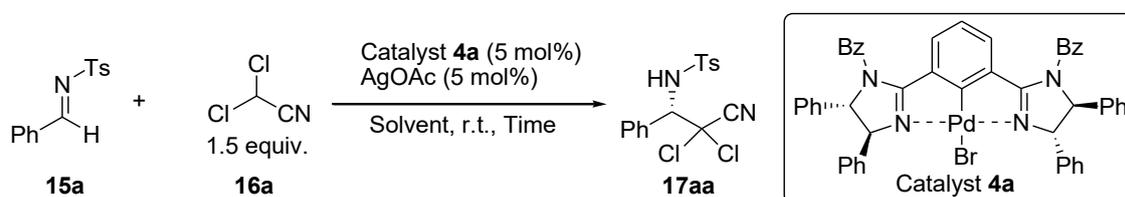


Scheme 59

5-2 反応溶媒の検討

イミン類に対するジクロロアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応として、まず反応溶媒の検討を行った。反応条件は、求電子剤としてトシル基を有するイミンを、求核剤としてジクロロアセトニトリルを用い、触媒としてイミダゾリンの窒素上の置換基にベンゾイル基、炭素上の置換基にフェニル基を有する触媒、銀塩として酢酸銀を用いて、室温にて検討を行った (Table 22)。

Table 22



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	THF	21	83	36
2	2-MeTHF	45	N.R.	-
3	MeOH	21	Trace	-
4	Toluene	45	Trace	-
5	CH ₃ CN	45	N.R.	-
6	DMF	21	42	10
7	AcOEt	21	92	23
8	CH ₂ Cl ₂	45	71	42
9	CHCl ₃	45	75	40
10	ClCH ₂ CH ₂ Cl	45	38	47
11	Chloromethyl methyl ether	45	N.R.	-
12	THF/ CHCl ₃ (v/v = 1:1)	45	38	47

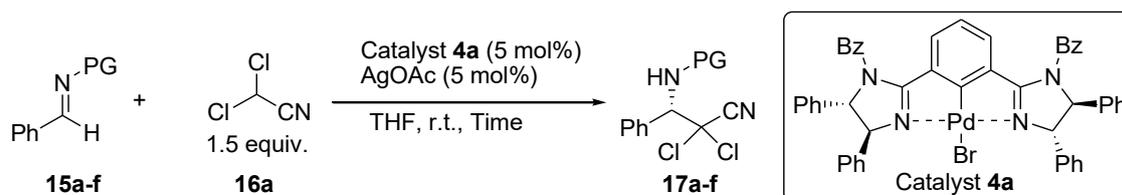
THF を用いて検討を行ったところ、高い収率、中程度のエナンチオ選択性で目的生成物が得られたものの、2-Me THF を用いたところ目的生成物が得られなかった (Entries 1,2)。また、メタノールやトルエン、アセトニトリルを用いたところ、目的生成物は得られなかった (Entries 3-5)。DMF を用いたところ、反応は進行するものの、良好な結果は得られなかった (Entry 6)。

酢酸エチルを用いたところ、THF に比べ、収率は向上したものの、エナンチオ選択性は低下した (Entries 7)。また、ハロゲン溶媒である塩化メチレンやクロロホルムを用いたところ、収率は低下したものの、エナンチオ選択性は向上した (Entries 8,9)。ジクロロエタンを用いたところ、収率は大幅に低下したものの、これまでで最も高いエナンチオ選択性を示した (Entry 10)。そこで、ハロゲンとエーテル部位が重要であると考えて、クロロメチルメチルエーテルを用いたところ、反応は進行しなかった (Entry 11)。また、THF とクロロホルムの混合溶媒を用いたところ、良好な結果を示さなかった (Entry 12)。以上より、比較的良好な結果を示した THF を最適な反応溶媒と決定した。

5-3 イミンの活性化基の検討①

次に、エナンチオ選択性を向上させるために、求電子剤であるイミンの活性化基の検討を行った (Table 23)。

Table 23



Entry	PG	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Ts (15a)	21	83	36
2	2-Pyridinesulfonyl (15b)	21	64	37
3	2-Nosyl (15c)	21	95	34
4	Methanesulfonyl (15d)	21	16	53
5	Pmp (15e)	48	N.R.	-
6	Dpp (15f)	48	N.R.	-
7 ^a	Methanesulfonyl (15d)	21	99	53
8 ^{a,b}	Methanesulfonyl (15d)	20	>99	59

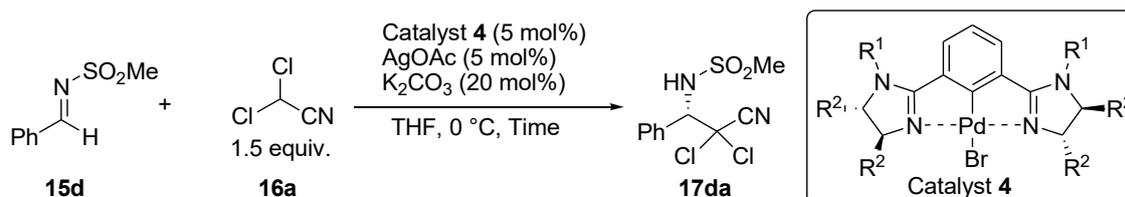
[a] K₂CO₃ (20 mol%) was added. [b] At 0 °C.

2-ピリジンスルホニル基を有するイミンを用いたところ、収率が低下した (Entry 2)。また2-ノシル基を有するイミンを用いたところ、反応性は向上したものの、エナンチオ選択性は向上しなかった (Entry 3)。立体的に小さいメタンスルホニル基を有するイミンを用いたところ、収率は大幅に低下したものの、エナンチオ選択性が向上した (Entry 4)。また、ジフェニルホスフィノイル基やパラメトキシフェニル基を有するイミンを用いた際には、目的生成物は得られなかった (Entries 5,6)。次に、メタンスルホニル基を有するイミンを用いた際に、最も高いエナンチオ選択性を示したことから、収率を向上させるために、炭酸カリウムを加えた。その結果、エナンチオ選択性が低下することなく、収率が飛躍的に向上し、高い収率で目的生成物が得られた (Entry 7)。反応性が向上したことから、反応温度を低下させたところ、エナンチオ選択性が向上した (Entry 8)。以上より、イミンの活性化基として、メタンスルホニル基を最適な活性化基であると決定した。

5-4 触媒構造の検討①

次に、メタンスルホニル基を用い、炭酸カリウムを 20 mol% 添加し、0 °C にて触媒構造の検討を行った (Table 24)。

Table 24



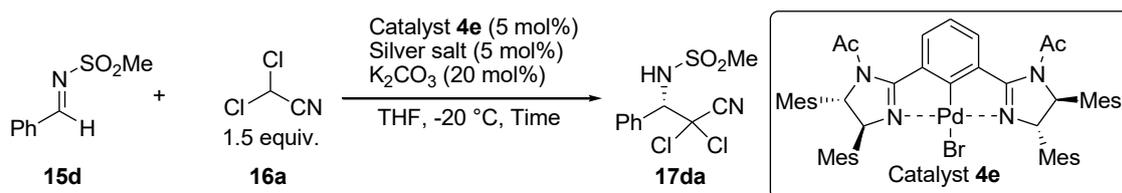
Entry	Catalyst	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	4a	Bz	Ph	20	>99	59
2	4i	Ac	Ph	24	>99	66
3	4j	Ts	Ph	24	99	55
4	4k	CH ₃ SO ₂	Ph	24	94	58
5	4d	Bz	Mes	96	90	81
6	4e	Ac	Mes	72	79	84

まず、触媒のイミダゾリン環の窒素上の置換基 R¹ について検討を行った (Entries 1-4)。カルボニル基を有するベンゾイル基及びアセチル基、スルホニル基を有するトシル基、メタンスルホニル基の 4 種類について検討を行った。その結果、いずれも高い収率を示したものの、カルボニル基を有する触媒がスルホニル基を有する触媒に比べ良好な結果を示し、立体的に小さい置換基を有する触媒が良好な結果を示した。特に、アセチル基を有する触媒を用いた際に、高いエナンチオ選択性を示した (Entry 2)。続いて、炭素上の置換基として立体的にかさ高いメシチル基を有する触媒を用いて検討を行った。まず、 α -チオアセトニトリルや α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応において、最適な触媒である **4d** を用いたところ、良好な結果を示した (Entry 5)。また、イミダゾリン環の窒素上の置換基 R¹ としてアセチル基を有する触媒を用いたところ、収率が低下したものの、エナンチオ選択性が向上した (Entry 6)。以上より、収率の観点から触媒 **4d**、エナンチオ選択性の観点から触媒 **4e** が最適な触媒であると決定した。以後の検討で最適な触媒構造を再度検討する。

5-5 銀塩及び反応温度の検討

続いて、反応性を向上させるために、銀塩及び反応温度の検討を行った。用いる触媒として、先の検討で最も高いエナンチオ選択性を示した触媒 **4e** を用いて検討を行った (Table 25)。

Table 25



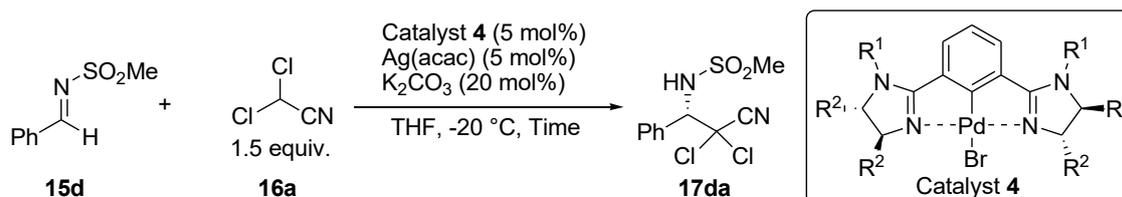
Entry	Silver salt	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	AgOAc	0	72	79	84
2	Ag(acac)	0	24	>99	86
3	Ag (2-pyridone)	0	48	85	51
4	Ag(acac)	-20	24	99	91

α -チオアセトニトリルや α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応において、反応性を劇的に向上させたアセチルアセトナート銀を用いたところ、反応性が向上した (Entry 2)。また、アセチルアセトナートに比べ、共役酸の酸性度が低い2-ピリドンを有する銀塩を用いたところ、反応性やエナンチオ選択性が低下した (Entry 3)。アセチルアセトナート銀を用いて反応温度を低下させたところ、高収率、高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた (Entry 4)。

5-6 触媒構造の検討②

アセチルアセトナート銀を用いた際に、反応性が向上したため、反応温度を -20°C にて再度触媒構造の検討を行った (Table 26)。

Table 26



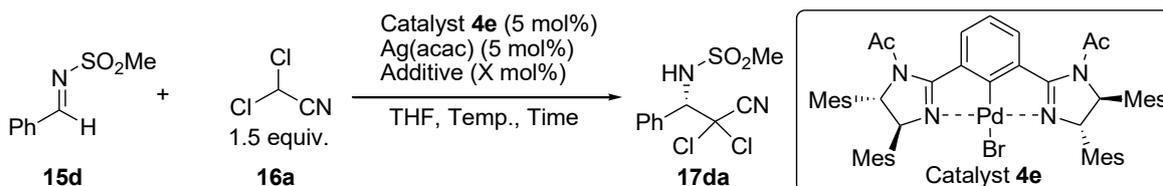
Entry	Catalyst	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	4e	Ac	Mes	24	99	91
2	4d	Bz	Mes	24	>99	86
3	4l	^t PrCO	Mes	24	76	84
4	4m	Ac	1-Naphthyl	24	82	65

先の触媒構造の検討にて、触媒のイミダゾリン環の炭素上の置換基 R²としてメシチル基を有する触媒が良好な結果を示したため、窒素上の置換基 R¹について検討を行った。ベンゾイル基を有する触媒を用いたところ、アセチル基に比べ、エナンチオ選択性が低下した (Entry 2)。また、アセチル基より立体的にかさ高いイソブチリル基を用いたところ、収率及びエナンチオ選択性が低下した (Entry 3)。また、イミダゾリン環の炭素上の置換基 R²として、1-ナフチル基を用いたところ、反応性及びエナンチオ選択性が低下した (Entry 4)。以上より、窒素上の置換基 R¹にアセチル基、炭素上の置換基 R²にメシチル基を有する触媒 **4e** が最適な触媒であると決定した。

5-7 反応温度及び添加剤の検討

続いて、反応性やエナンチオ選択性のさらなる向上を目指し、反応温度及び添加剤の検討を行った (Table 27)。

Table 27



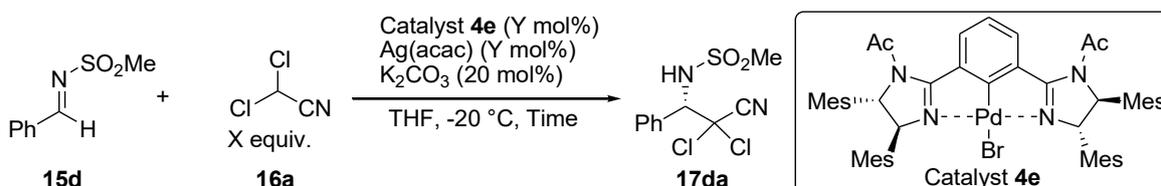
Entry	Additive	X (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	K ₂ CO ₃	20	-20	24	99	91
2	K ₂ CO ₃	20	-40	24	75	92
3	K ₂ CO ₃	20	-60	144	30	94
4	Cs ₂ CO ₃	20	-60	144	55	84
5	HFIP	100	-20	12	56	91

添加剤として炭酸カリウムを用いて、反応温度をに低下させたところ、収率は低下し、エナンチオ選択性はほとんど変化がなかった (Entries 2,3)。そこで、より強い塩基である炭酸セシウムを用いたところ、収率及びエナンチオ選択性が低下した (Entry 4)。また、プロトン化剤として、HFIP を用いた際には、反応性が低下した (Entry 5)。

5-8 触媒量の検討

本反応は、良好な反応性を示すことから、触媒量の検討を行った (Table 28)。

Table 28



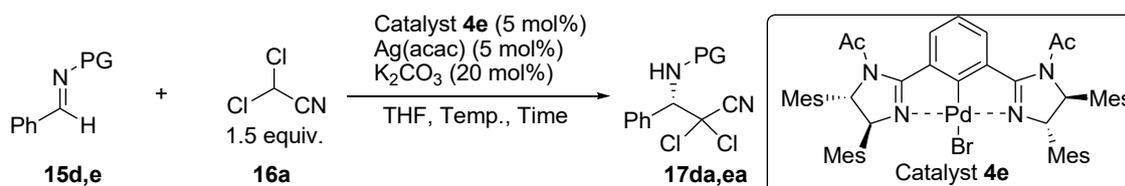
Entry	X (equiv.)	Y (mol%)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	1.5	5	24	99	91
2	1.5	2	96	59	91
3	3.0	2	24	96	91
4	3.0	1	72	trace	-

触媒量を 2 mol% に低減させたところ、反応は進行するものの、収率が低下し、エナンチオ選択性はほとんど変化がなかった (Entry 2)。そこで、求核剤であるジクロロアセトニトリルの当量を 1.5 当量から 3.0 当量に増加させたところ、高収率、高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた (Entry 3)。この結果によって、収率が低い場合には、求核剤の当量を増加させることで、改善できるという知見が得られた。しかし、触媒量を 1 mol% に低減させたところ、反応はほとんど進行しなかった (Entry 4)。

5-9 イミンの活性化基の検討②

メタンシルホニル基は脱保護が困難であることから、脱保護が容易なトリメチルシリルエタンシルホニル (SES)基を用いて検討を行った (Table 29)。

Table 29



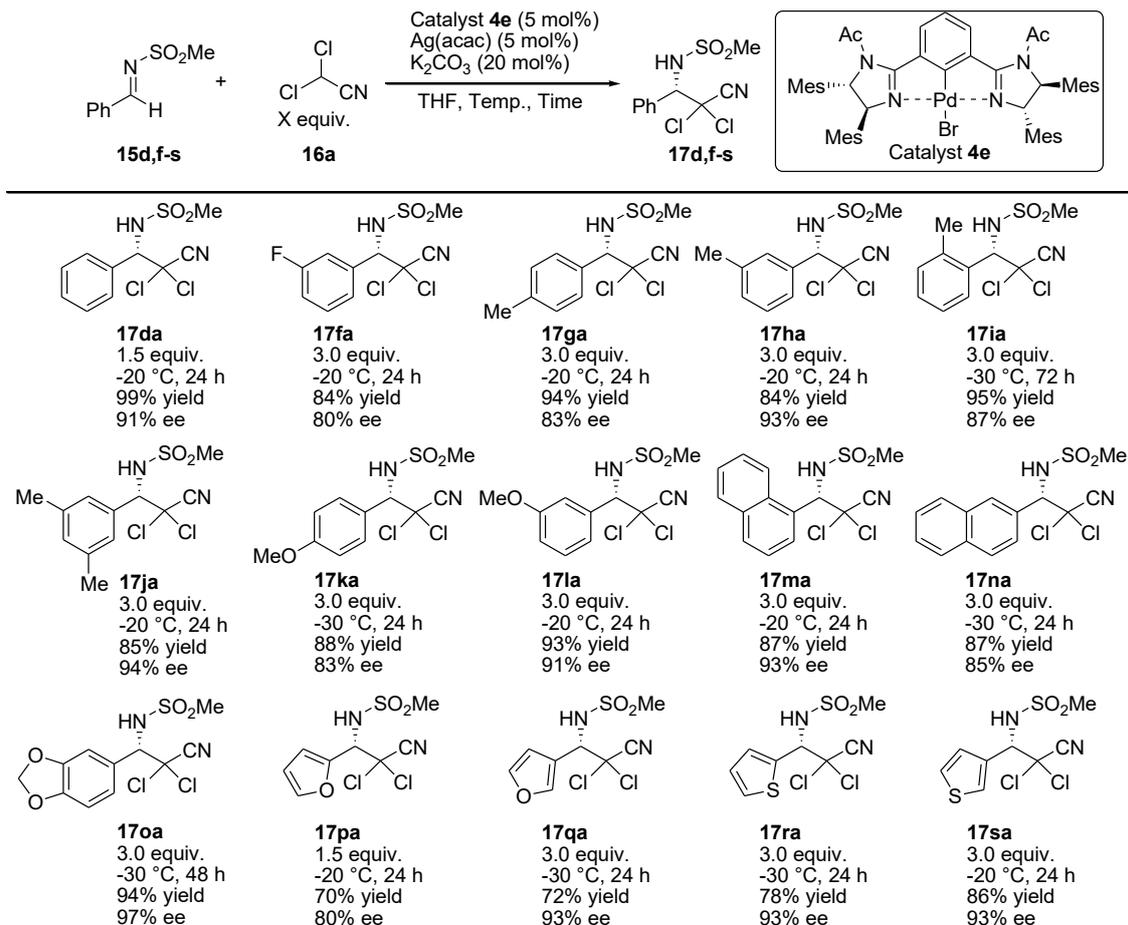
Entry	PG	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	MeSO ₂ (15d)	-20	24	99	91
2	SES (15e)	-20	24	94	86
3	SES (15e)	-40	72	85	90
4	SES (15e)	-60	120	25	92

メタンシルホニル基を有するイミンを用いた際に良好な結果を示した反応条件を用いて、SES基を有するイミンについて検討を行ったところ、良好な結果で目的生成物が得られたものの、エナンチオ選択性が低下した (Entry 2)。そこで反応温度を-40 °C に低下させたところ、高いエナンチオ選択性を示した (Entry 3)。反応温度を-60 °C に低下させたところ、反応性が大幅に低下した (Entry 4)。以上より、本反応はSES基を有するイミンについても適用が可能であることが分かった。

5-10 基質一般性 (求電子剤)の検討

続いて得られた最適条件に基づいて、様々な置換基を有するイミンに対して基質一般性の検討を行った (Table 30)。

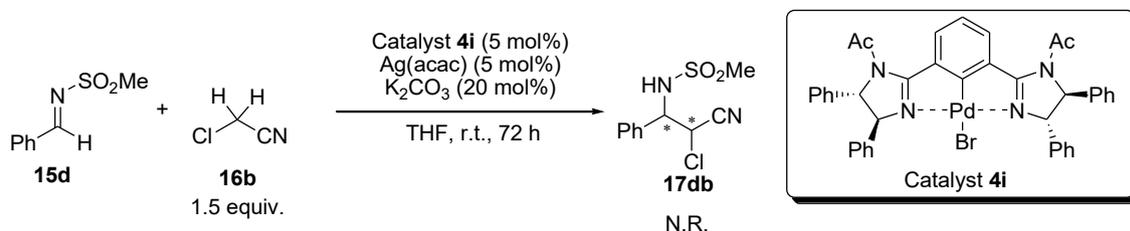
Table 30



その結果、フルオロ基などの電子求引性基、メチル基やメトキシ基など電子供与性基を有する基質においても良好な結果を示した。また *o* 位, *m* 位, *p* 位に置換基を有するイミンにおいて、いずれも高収率, 高エナンチオ選択的に目的生成物が得られた。また, ナフチル基など立体的にかさ高い置換基を有するイミン, フリル基やチエニル基などヘテロ環を有するイミンにおいても良好な結果で目的生成物が得られた。

5-11-1 基質一般性 (求核剤)の検討① (クロロアセトニトリル)

続いて、ジクロロアセトニトリルの代わりに、モノクロロアセトニトリルを用いて検討を行った (Scheme 60)。

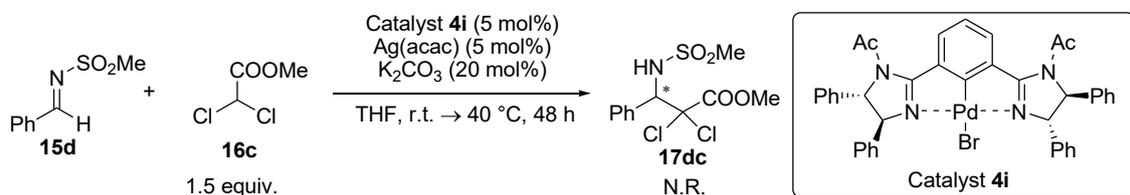


Scheme 60

検討の結果、反応は全く進行しなかった。理由としては、モノクロロアセトニトリルはジクロロアセトニトリルと比較して、 α 水素の酸性度が低いため、 α 水素の脱プロトン化による α -シアノカルボアニオンの調製が困難であったと考えられる。

5-11-2 基質一般性 (求核剤)の検討② (ジクロロアセテート)

本触媒を用いて、イミン類に対してジクロロアセテートの不斉求核付加反応の検討を行った (Scheme 61)。

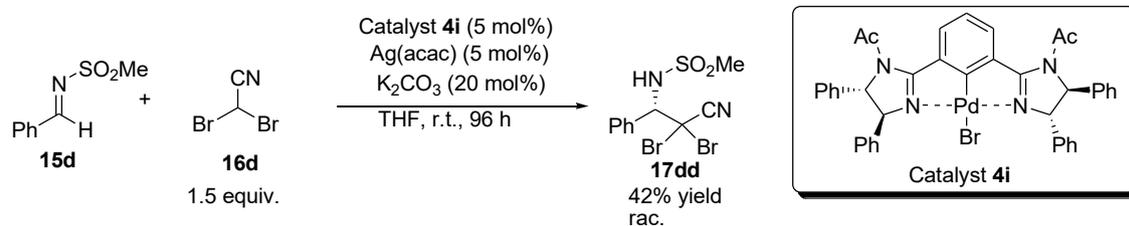


Scheme 61

検討の結果、全く反応は進行しなかったため、本触媒がニトリル基を特異的に活性化していると言える。

5-11-3 基質一般性 (求核剤)の検討③ (ジブロモアセトニトリル)

本触媒を用いて, 同族元素であるブロモ基を有するジブロモアセトニトリルの不斉求核付加反応の検討を行った (Scheme 62)。



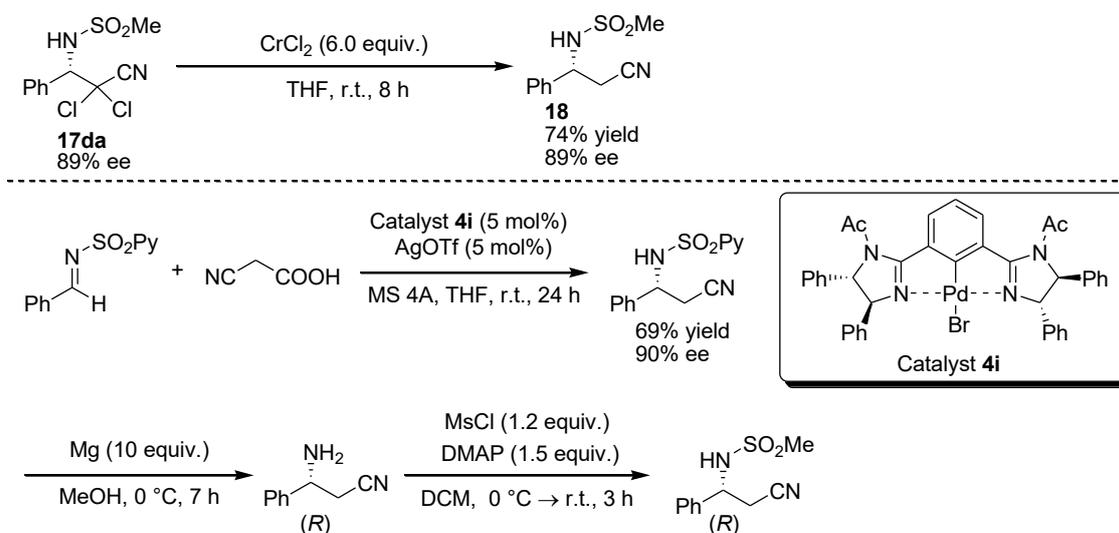
Scheme 62

検討の結果, 反応は進行するものの, エナンチオ選択性は全く発現しなかった。クロロ基に比べ, ブロモ基は電子求引性が弱く, 立体的にかさ高いため, 反応性が低下したと考えられる。また, 立体的なかさ高さのため, エナンチオ選択性が発現しなかったと考えられる。

いずれの反応もエナンチオ選択性を維持したまま、変換することに成功した。

5-13 生成物の絶対立体配置の決定

次に、本反応で得られる生成物の絶対立体配置について述べる。得られた目的生成物を二塩化クロムによる2分子の脱クロロ化反応によってβ-アミノニトリルへと変換した化合物と、こちらの文献既知化合物の誘導体について HPLC 及び比旋光度の分析結果を比較することで S 体であると決定している (Scheme 66)³⁵。



Scheme 66

5-14 推定反応機構

続いて、本反応の推定反応機構について考察した (Figure 21)。

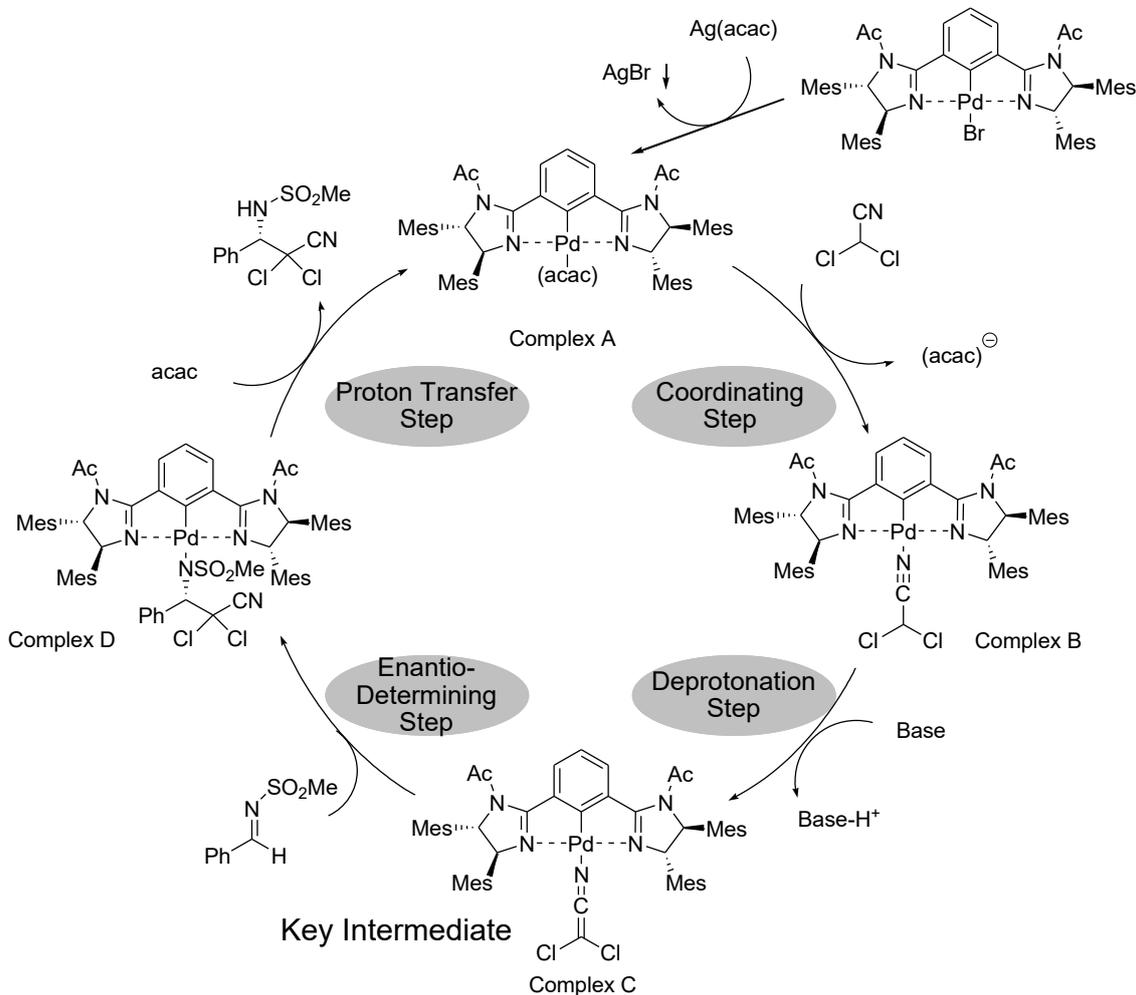


Figure 21

本反応は、 α -チオアセトニトリルや α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応と同様の反応機構で進行すると考えられる。すなわち、パラジウム触媒に対してアセチルアセトナート銀が作用して、パラジウム-アセチルアセトナート錯体が形成される。次に、ジクロロアセトニトリルがパラジウムに配位し、活性化されることで、アセチルアセトナートまたは炭酸カリウムによって、脱プロトン化反応が進行し、パラジウム-ケテンイミド中間体を形成する。この中間体がメタンスルホニルイミンに対して求核攻撃することで、Complex Dが形成される。このComplex Dが再プロトン化され、 α,α -ジクロロ- β -アミノニトリルが生成し、触媒が再生されると考えられる。ジクロロアセトニトリルとパラジウム触媒の相互作用をESI-MSにて確認しようとしたが、本反応においては確認できなかった。パラジウム-ジクロロアセトニトリル錯体が不安定であると考えられるが、これまでの知見から同様にパラジウム触媒とジクロロアセトニトリルによるパ

ラジウム-ケテンイミド中間体を形成していると考えられる。

5-15 推定される立体選択性の発現機構

続いて、本反応の推定される立体選択性の発現機構について述べる。まず、パラジウム触媒とジクロロアセトニトリルから形成される錯体について、Gaussian 09⁴⁹ B3LYP/LANL2DZ⁵⁰を用いた分子軌道計算より算出されたパラジウム-ケテンイミド中間体の安定な構造を示した (Figure 22)。推定反応機構及び生成物の絶対立体配置を踏まえ、本反応で推定される立体選択性の発現機構を以下のように考察した。本反応の立体選択性の発現は Figure 22 に示すようにジクロロアセトニトリルとパラジウム錯体から形成されるパラジウム-ケテンイミド中間体がイミンに付加する段階で決定する。すなわち、パラジウム-ケテンイミド中間体が触媒のメシチル基による立体障害によってイミンの Re 面に反応し、S 体の目的生成物が選択的に得られると考えられる。また、計算化学によって、パラジウム-ケテンイミド中間体を形成する際に、触媒とクロロ基は同一平面上にあるものの、イミンと反応する際には、パラジウム-ケテンイミド中間体が捻じれてイミンと反応すると考えられる。

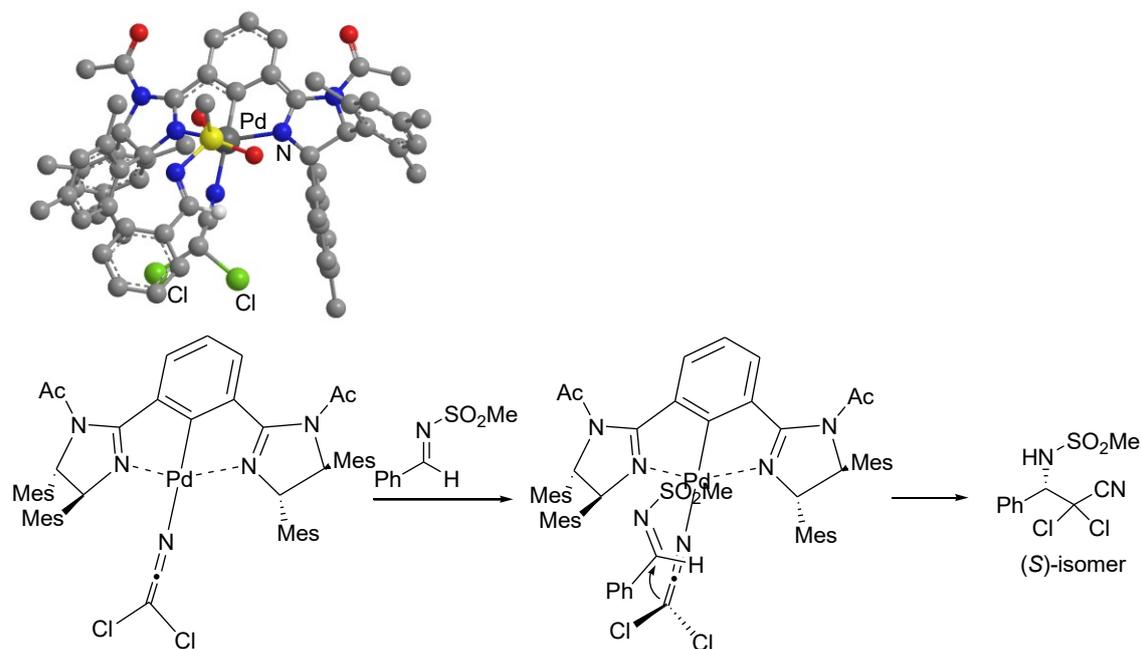
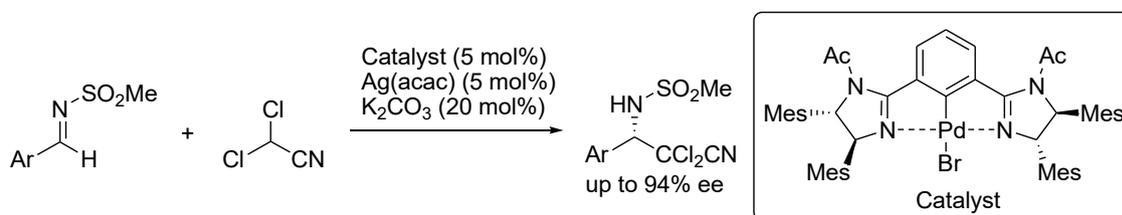


Figure 22

5-16 結語

第5章では、ピンサー型ビスイミダズリン-パラジウム触媒を用いたジクロロアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発を行い、高収率、高エナンチオ選択的に α,α -ジクロロ- β -アミノニトリルが得ることに成功した (Scheme 67)。本反応は世界初のジクロロアセトニトリルの不斉反応であるとともに、世界初の直截的なジクロロカルボアニオンの触媒的不斉反応である。また、得られた生成物の脱クロロ化反応や加水分解によって、様々な化合物へと光学純度を維持したまま、誘導することに成功したものの、生成物の不安定性からアジリンなどには誘導できなかったため、課題が残った。強塩基存在下、副反応などによって不斉反応が困難とされる反応に対して、ピンサー型ビスイミダズリン-パラジウム触媒が有効であることを示した。今後、副反応を起こしやすい基質を用いる際に、本触媒を適用することによって、ブレークスルーを起こすことが期待される。



Scheme 67

第6章 総括

私は、当研究室で開発を行っているピンサー型ビスイミダズリン-パラジウム触媒を用いて、報告例のほとんどない α -ヘテロアセトニトリルや α,α -ジヘテロアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発を行った。 α -チオアセトニトリルや α -アミノアセトニトリルは、活性化が困難であるとともに、配位点が複数あり、反応制御が困難である場合が多いが、本触媒の特性であるニトリル基の特異的活性化によって、極めて高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ることに成功した。すなわち、ヘテロ原子による負の影響を最小限に抑え、硫黄によるケテンイミドとの相互作用のようなヘテロ原子による正の影響を最大限に生かすことで、良好な結果を示すことができた。また、ジクロロアセトニトリルは、求核種である α -シアノカルボアニオンを調製するには強塩基が必要であるものの、副反応の可能性があるため、強塩基の使用が困難であった。強塩基を用いない温和な反応条件下、 α -シアノカルボアニオンを調製することが可能である本触媒を用いることで、ジクロロアセトニトリルの不斉反応へと展開することに成功した。しかし、求電子剤がイミン類に限られるなどの課題が残るため、パラジウム以外の金属種の導入やイミダズリン環へのこれまでにない置換基の導入など触媒構造の改良が必要であると考えられる。

実験項

本研究におけるすべての反応は特に記載しない限り、窒素またはアルゴン雰囲気下で行った。塩化メチレン、トルエン、クロロホルムなどの溶媒は適切な前処理を行った後に蒸留を行い、モレキュラーシーブス上で保存して用いた。ジエチルエーテル、テトラヒドロフランは無水溶媒を和光純薬より購入して反応に用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは Varian Gemini-300 または Bruker Avance 500 を用いて測定した。¹H NMR (300, 500 MHz) はテトラメチルシラン (TMS) を内部標準物質 (0.00 ppm) として ppm 単位で示した。¹³C NMR (75.5, 125.5 MHz) はクロロホルムを基準 (77.16 ppm) として ppm 単位で示した。¹⁹F NMR (282 MHz) はヘキサフルオロベンゼンを基準 (-164.9 ppm) として ppm 単位で示した。比旋光度は JASCO P-2200 を用いて測定した。質量分析は SHIMADZU LCNA-20201 を用い、HRMS は Water SYNAPT G2 を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析は、JASCO PU-2080 Plus または SHIMADZU LC-2010A HT を用いた。カラムには DAICEL CHIRALPAK[®] を使用した。

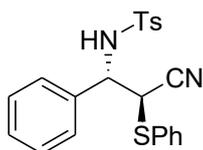
ピンサー型ビスイミダゾリン—パラジウム触媒の合成

触媒 **4a-4m** は、当研究室の先行研究に基づいて合成した⁷²。

第3章 α -チオアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

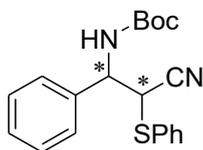
テストチューブに触媒 **4d** (4.3 mg, 3.94×10^{-3} mmol), アセチルアセトナート銀 (0.8 mg, 3.94×10^{-3} mmol), THF (0.5 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。その後、テストチューブを-30 °Cの恒温槽に入れ、 α -フェニルチオアセトニトリル (15 μ l, 0.116 mmol), ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (10 μ l, 0.0946 mmol), トシルイミン (20.4 mg, 0.0788mmol)を加えて攪拌させた。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出操作を行った。その後、分離した有機相を Na₂SO₄にて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Benzene/Acetonitile = 98/2)で精製し、白色固体の目的生成物を得た。

(2*S*,3*S*)-3-Phenyl-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (**3aa**)



$[\alpha]_D^{25}$ -55.0 (*c* 0.113, CHCl₃, 99% ee); mp = 108.5-109.4 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.50 (m, 4H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 7H), 5.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.9, 135.5, 134.3, 130.7, 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 127.3, 126.9, 116.9, 58.4, 45.8, 21.6; IR (ATR) 3235, 2949, 2237, 1458, 1320, 1166, 686 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₂₀N₂NaO₂S₂ [M+Na⁺]: 431.0858, found 431.0858; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 45.1 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 95.5 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 105.2 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 182.1 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-3-phenyl-2-phenylthiopropionitrile (**3af**)

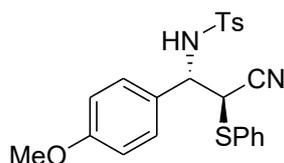


$[\alpha]_D^{25}$ -32.4 (*c* 0.07, CHCl₃, 70% ee); mp = 131.5-132.3 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.53 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 8H), 5.40-5.27 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 137.8, 137.4, 134.3, 130.6, 129.8, 129.7, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7,

⁷² (a) K. Hyodo, S. Nakamura, K. Tsuji, T. Ogawa, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3385–3390;(b) K. Hyodo, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10337–10341.

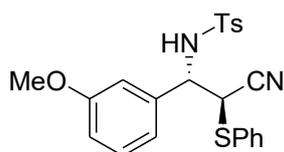
128.5, 128.0, 126.7, 117.3, 80.9, 55.8, 45.4, 20.4; IR (ATR) 3352, 2985, 2239, 1702, 1366, 1249, 1162, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 377.1300, found 377.1307; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 10.1 min (minor-enantiomer for major-diastereomer), 15.4 min (minor-enantiomer for minor-diastereomer), 20.7 min (major-enantiomer for major-diastereomer), 25.2 min (major-enantiomer for minor-diastereomer).

(2*S*,3*S*)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3ma)



$[\alpha]_D^{25}$ -46.4 (c 0.30, CHCl_3 , 96% ee); mp = 105.1-106.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.26 (m, 7H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 143.8, 137.0, 134.2, 130.8, 129.8, 129.7, 128.2, 127.5, 127.3, 117.1, 114.3, 57.9, 55.4, 45.9, 21.6; IR (ATR) 3259, 2923, 2240, 1439, 1327, 1252, 1157, 1027, 665 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 461.0964, found 461.0971; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 79.6 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 152.9 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 171.3 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 229.5 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

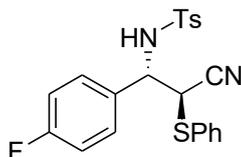
(2*S*,3*S*)-3-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3na)



$[\alpha]_D^{25}$ -49.7 (c 0.36, CHCl_3 , 99% ee); mp = 91.6-92.3 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.26 (m, 7H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.79-6.64 (m, 3H), 5.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 4.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 143.9, 137.0, 134.3, 130.8, 130.0, 129.8, 129.6, 127.3, 119.1, 117.0, 114.8, 112.4, 58.4, 55.3, 45.7, 21.6; IR (ATR) 3249, 2963, 2240, 1438, 1328, 1262, 1162, 1042, 667 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 461.0964, found 461.0975; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IF-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.6 mL/min, 225 nm) t_R = 30.3 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 34.9 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 36.8 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 64.0 min (major-enantiomer for *syn*-isomer).

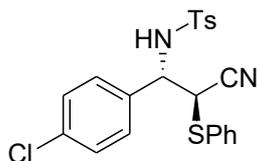
(2*S*,3*S*)-3-(4-Fluorophenyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3oa)

実験項



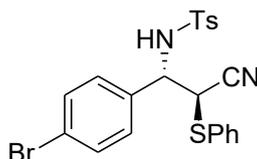
$[\alpha]_D^{25}$ -44.6 (c 0.287, CHCl_3 , 97% ee); mp = 102.2-103.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 7H), 7.15-7.14 (m, 4H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 2.36 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -115.3 ; $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 163.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 249.5 Hz), 144.1, 136.9, 134.3, 131.4, 130.4, 130.0, 129.7, 129.0, 128.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.3 Hz), 116.8, 115.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.6 Hz), 57.7, 45.7, 21.6; IR (ATR) 3200, 2922, 2257, 1441, 1335, 1160, 1083, 688 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 449.0764, found 449.0774; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 33.0 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 62.1 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 76.2 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 96.0 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*S*,3*S*)-3-(4-Chlorophenyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3ra)



$[\alpha]_D^{25}$ -55.3 (c 0.32, CHCl_3 , 96% ee); mp = 42.2-43.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.38 (m, 7H), 7.26-7.08 (m, 6H), 5.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ 144.2, 136.7, 135.1, 134.3, 133.9, 130.3, 130.0, 129.9, 129.7, 129.0, 128.5, 127.3, 116.7, 57.8, 45.4, 21.6; IR (ATR) 3198, 2908, 2257, 1441, 1334, 1159, 1086, 660 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 465.0469465.0463, found 465.0489; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 30.0 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 54.5 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 72.5 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 88.9 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

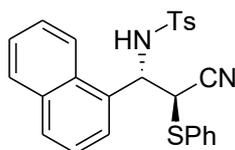
(2*S*,3*S*)-3-(4-Bromophenyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3sa)



$[\alpha]_D^{25}$ -45.2 (c 0.32, CHCl_3 , 95% ee); mp = 121.1-121.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.26 (m, 9H), 7.15-7.01 (m, 4H), 5.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) δ 144.3, 136.8, 134.4, 132.1, 130.3, 130.0, 129.9, 129.8, 128.7, 127.3,

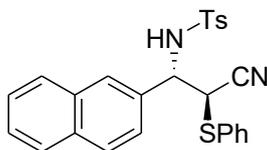
123.3, 116.6, 57.8, 45.4, 21.7; IR (ATR) 3224, 2922, 2237, 1441, 1331, 1163, 1075, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 508.9964, found 508.9967; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 31.1 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 55.4 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 77.3 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 88.1 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*S*,3*S*)-3-(1-Naphthyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3ta)



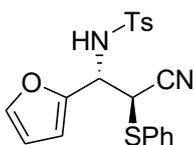
$[\alpha]_D^{25}$ -35.4 (c 0.18, CHCl_3 , 95% ee); mp = 57.7-58.3 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.71 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 9H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.71-5.50 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) δ 143.7, 137.0, 135.21, 133.9, 131.4, 130.7, 130.2, 130.0, 129.7, 129.5, 129.4, 128.5, 127.3, 126.1, 125.2, 124.5, 120.9, 116.1, 54.3, 45.3, 21.5; IR (ATR) 3248, 3058, 2922, 2247, 1440, 1333, 1159, 775, 750, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 481.1015, found 481.1011; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 39.1 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 53.1 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 90.6 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 168.3 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*S*,3*S*)-3-(2-Naphthyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3ua)



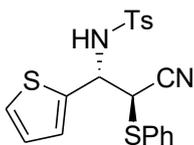
$[\alpha]_D^{25}$ -39.4 (c 0.10, CHCl_3 , 93% ee); mp = 118.1-118.9 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.70 (m, 3H), 7.55-7.39 (m, 10H), 7.00-6.97 (m, 2H), 5.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 2.18 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 126.9, 134.4, 133.3, 132.5, 130.6, 130.0, 129.6, 129.0, 128.3, 127.8, 127.3, 127.0, 126.8, 123.9, 116.9, 58.6, 45.7, 21.4; IR (ATR) 3334, 3061, 2923, 2243, 1433, 1332, 1157, 865, 820, 748, 670 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 481.1015, found 481.1024; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 66.0 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 79.6 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 99.3 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 115.3 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*S*,3*S*)-3-(2-Furyl)-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3va)



$[\alpha]_D^{25}$ -34.6 (c 0.113, CHCl_3 , 96% ee); mp = 142.0-142.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.42-7.21 (s, 2H), 6.22 (m, 2H), 5.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 144.2, 143.3, 126.9, 134.4, 129.9, 129.8, 127.3, 116.8, 110.8, 109.6, 52.9, 44.0, 21.7; IR (ATR) 3233, 2925, 2238, 1453, 1322, 1159, 665 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 421.0651, found 421.0661; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 70.2 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 113.2 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 172.2 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 222.9 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

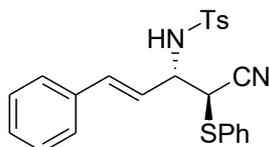
(2*S*,3*S*)-2-Phenylthio-3-(2-thienyl)-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3wa)



mp = 100.3-101.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 6H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H, *anti*-isomer), 5.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H, *syn*-isomer), 5.24-4.88 (m, 1H, *anti*-isomer), 5.07-4.77 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H, *syn*-isomer), 4.12

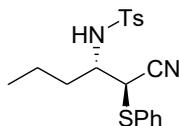
(d, $J = 3.9$ Hz, 1H, *anti*-isomer), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 150.2, 144.3, 140.2, 138.4, 127.3, 122.9, 122.1, 116.7, 108.5, 47.4, 26.0; IR (ATR) 3250, 2922, 2240, 1441, 1332, 1161, 665 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 437.0423, found 437.0441; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_R = 29.7$ min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 46.9 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 61.2 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 111.7 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*S*,3*S*)-(E)-5-Phenyl-2-phenylthio-3-(Toluenesulfonyl)aminopent-4-enenitrile (3ya)



mp = 137.2-138.1 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.67 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 11H), 6.45-6.31 (m, 1H), 5.98-5.90 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, *syn*-isomer), 5.11 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, *anti*-isomer), 4.59-4.43 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.26-4.03 (m, 2H, *anti*-isomer), 4.00-3.87 (m, 1H, *syn*-isomer), 2.36 (s, 3H, *anti*-isomer), 2.33 (s, 3H, *syn*-isomer); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 136.8, 135.4, 134.3, 134.3, 130.0, 129.0, 128.0, 128.8, 127.4, 127.0, 126.9, 122.2, 121.3, 116.8, 57.2, 56.7, 44.8, 43.7, 21.6; IR (ATR) 3283, 2922, 2240, 1428, 1333, 1153, 1040, 667 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 457.1015, found 457.1013; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) $t_R = 16.7$ min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 18.5 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 21.0 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 33.6 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

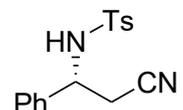
(2*S*,3*S*)-2-Phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminohexanenitrile (3za)



$[\alpha]_D^{25} -79.4$ (c 0.357, CHCl_3 , 90% ee); mp = 84.9-85.8 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 5H), 4.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.63-1.44 (m, 1H), 1.39-1.17 (m, 1H), 1.06-0.84 (m, 1H), 0.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 136.8, 133.7, 131.1, 130.0, 129.8, 129.6, 127.3, 117.0, 54.7, 43.9, 32.5, 21.7, 18.6, 13.3; IR (ATR) 3255, 3063, 2959, 2925, 2872, 2241, 1440, 1332, 1163, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 397.1020, found 397.1015; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 0.5 mL/min, 225 nm) $t_R = 58.1$ min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 76.9 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 107.7 min

(major-enantiomer for *syn*-isomer), 123.5 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer).

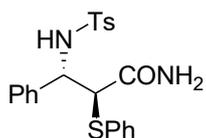
(3*R*)-3-Phenyl-3-(4-toluenesulfonyl)aminopropionitrile (6)



テストチューブに **3aa** (16.3 mg, 0.04 mmol), 硫酸銅 (50 mg, 0.20 mmol), 亜鉛 (13.1 mg, 0.20 mmol) および酢酸 (0.4 mL) を加え, 加熱還流しながら 5 時間攪拌した。反応終了後, ジエチルエーテル, 水, 飽和炭酸水素ナトリウム 水溶液を加えたのち, ジエチルエーテルで抽出操作を行った。得られた有機相を, 水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥させ, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane/AcOEt = 70:30) で精製し, 白色固体の生成物が得られた (8.5 mg, 71%)。

$[\alpha]_D^{25} +38.9$ (*c* 0.167, CHCl₃, 99% ee); mp = 145.3-146.1 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 7H), 5.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.67-4.49 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 137.3, 130.0, 129.4, 129.2, 127.3, 126.4, 116.5, 54.2, 26.4, 21.7; IR (ATR) 3253, 2923, 2251, 1597, 1463, 1304, 1158, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₆H₁₆N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 323.0825, found 323.0838; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 34.4 min (major-enantiomer), 39.0 min (minor-enantiomer).

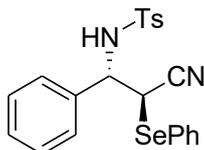
(2*S*,3*S*)-3-Phenyl-2-phenylthio-3-(toluenesulfonyl)aminopropionamide (7)



テストチューブに **3aa** (16.3 mg, 0.04 mmol), アセトアルドキシム (7.2 μL, 0.12 mmol), 塩化インジウム 4 水和物 (0.59 mg, 0.002 mmol) およびトルエン (0.2 mL) を加え, 40 °Cにて 18 時間攪拌した。反応終了後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane/AcOEt = 50:50) で精製し, 白色固体の生成物が得られた (17.0 mg, 99%)。

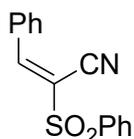
$[\alpha]_D^{25} +11.3$ (*c* 0.37, CHCl₃, 99% ee); mp = 159.2-159.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.13-7.03 (m, 7H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (br, 2H), 5.10-4.92 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) δ 171.7, 143.1, 137.7, 137.5, 133.2, 132.2, 129.5, 129.4, 128.5, 128.4, 128.1, 127.2, 59.3, 58.8, 21.6; IR (ATR) 3360, 3335, 3172, 1681, 1316, 1159, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₂N₂NaO₃S₂ [M+Na⁺]: 449.0964, found 449.0975; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 50:50, 0.8 mL/min, 225 nm) tR = 31.5 min (major-enantiomer), 37.1 min (minor-enantiomer).

(2*S*,3*S*)-3-Phenyl-2-phenylseleno-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (3af)



mp = 119.2-120.1 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.55 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.25-7.09 (m, 8H), 5.77-5.50 (m, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.56-4.49 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *syn*-isomer), 3.91 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.9, 136.1, 129.9, 129.6, 129.0, 127.3, 126.6, 126.5, 58.6, 35.2, 21.6; IR (ATR) 3260, 2958, 2237, 1438, 1330, 1158, 702 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₂H₂₀N₂NaO₂SSe [M+Na⁺]: 479.0308, found 479.0315; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 31.6 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 62.2 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 79.5 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 108.9 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*E*)-3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-2-propenenitrile (5)

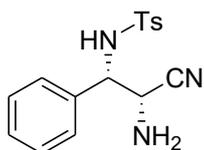


mp = 135.1-135.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 151.6, 138.0, 134.8, 134.3, 131.2, 130.3, 129.8, 129.7, 128.9, 114.9, 113.2; IR (ATR) 2923, 2215, 1591, 1447, 1328, 1154, 1086, 754, 718, 681 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₅H₁₁NNaO₂S [M+Na⁺]: 292.0403, found 292.0417.

第4章 α -アミノアセトニトリルによる不斉求核付加反応の開発

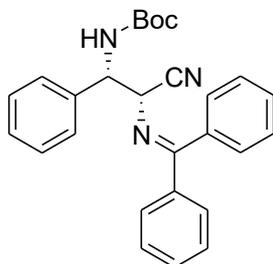
テストチューブに触媒 **4d** (4.3 mg, 3.94×10^{-3} mmol), アセチルアセトナート銀 (0.8 mg, 3.94×10^{-3} mmol), THF (0.5 ml)を加え, 室温で2時間攪拌した。その後, テストチューブを -60 °Cの恒温槽に入れ, *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリル (34.7 mg, 0.158 mmol), 2-ピリジンスルホニルイミン (19.4 mg, 0.0788mmol)を加えて攪拌させた。反応終了後, テストチューブから10 ml ナスフラスコに溶液を移し替え, THF (2.0 ml), 1M HCl (1.3 ml)を加え, 1時間攪拌させる。TLCにより, すべてアミノ基に変換されたことを確認後, ジエチルエーテルで洗浄操作を行った。そして, 分離した水層を炭酸水素ナトリウムによって中和し, 有機溶媒 (CHCl₃/MeOH= 9/1)で再度抽出し, Na₂SO₄にて乾燥後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Hexane/AcOEt = 4/6)で精製し, 白色固体の目的生成物を得た。

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-phenyl-3-(4-toluenesulfonyl)aminopropionitrile (**10aa**)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 7H), 5.54-5.39 (br, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.11-3.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.77-1.38 (br, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 136.7, 134.8, 129.7, 129.2, 129.0, 127.7, 127.3, 119.5, 60.3, 49.3, 21.6; IR (ATR) 3370, 3134, 2229, 1575, 1467, 1334, 1160, 814, 712, 661 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₁₆H₁₇N₃NaO₂S [M+Na⁺]: 338.0939, found 338.0940; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AY-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min, 225 nm) $t = 48.7$ min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 58.4 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 87.7 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 108.6 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*R*,3*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(diphenylmethylene)amino-3-phenylpropionitrile (**10ba**)



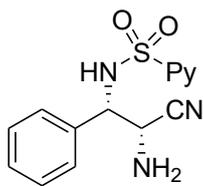
テストチューブに触媒 **4d** (4.3 mg, 3.94×10^{-3} mmol), 酢酸銀 (0.7 mg, 3.94×10^{-3} mmol), THF (0.5 ml)を加え, 室温で2時間攪拌した。その後, テストチューブを 0 °Cの恒温槽に入れ, *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリル (20.8 mg, 0.0946 mmol), *N*-Boc イミン (15.3 μ l, 0.0788mmol)を加えて攪拌させた。反応終了後, ジクロロメタンを用いてセライト濾過を行い, 減圧下で溶媒を留

実験項

去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Hexane/AcOEt = 9/1)で精製し、白色固体の目的生成物を得た。

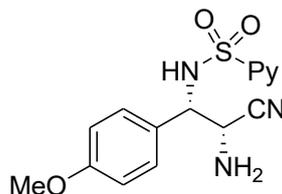
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.26 (m, 14H), 6.68-6.44 (m, 1H), 6.27-6.10 (m, 1H, *syn*-isomer), 5.41-5.19 (br, 1H, *syn*-isomer), 5.18-5.03 (br, *anti*-isomer), 4.57 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, *anti*-isomer), 4.51-4.40 (m, 1H, *syn*-isomer), 1.48 (s, 9H), 1.48 (s, 9H, *anti*-isomer), 1.44 (s, 9H, *syn*-isomer); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 175.0, 155.2, 137.4, 135.1, 134.9, 131.7, 131.5, 129.6, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 127.1, 126.9, 117.7, 117.4, 80.4, 58.7, 58.0, 28.4; IR (ATR) 2969, 2253, 1699, 1489, 1365, 1246, 1156, 1027, 772, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 315.0238, found 315.0239; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA-3[®] and IA[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm) $t = 51.5$ min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 59.3 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 62.6 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 103.9 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-phenyl-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10da)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63-8.49 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 6H), 6.25-6.04 (br, 1H), 4.74-4.57 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.79-1.51 (br, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 150.1, 138.0, 135.0, 129.3, 127.7, 126.9, 122.2, 119.5, 60.6, 49.2; IR (ATR) 3379, 3285, 3092, 2234, 1578, 1427, 1329, 1178, 734, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 325.0735, found 325.0741; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min, 210 nm) $t = 85.6$ min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 90.2 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 103.7 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 118.1 min (major-enantiomer for *syn*-isomer).

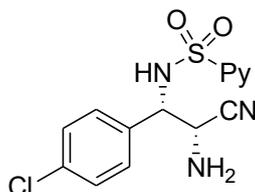
(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10ea)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.22-6.00 (br, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.68-4.51 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.88-1.51 (br, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

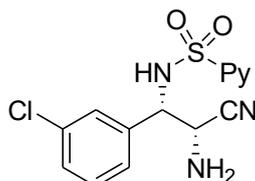
δ 160.2, 157.4, 150.1, 138.0, 129.0, 126.9, 122.3, 119.7, 114.4, 60.1, 55.5, 49.3; IR (ATR) 3396, 3222, 2233, 1737, 1580, 1450, 1328, 1240, 1175, 1034, 834, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 355.0841, found 355.0842; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210 nm) t = 65.8 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 74.8 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 79.3 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 84.9 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(4-chlorophenyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10fa)



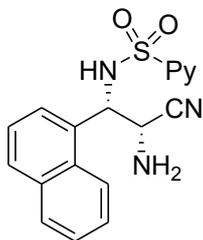
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.51 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.47-6.13 (br, 1H), 4.96-4.83 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.74-4.57 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.94-1.50 (br, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 150.2, 138.2, 135.3, 133.8, 129.2, 128.9, 128.5, 127.0, 122.3, 122.2, 119.2, 60.1, 59.2, 49.0, 48.4; IR (ATR) 3391, 3228, 2227, 1739, 1578, 1331, 1177, 820, 775, 741, 668 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 359.0345, found 359.0346; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 65:35, 0.5 mL/min, 210 nm) t = 61.9 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 73.9 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 80.6 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 87.4 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(3-chlorophenyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10ga)



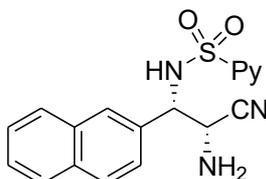
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.50 (m, 1H), 7.89-7.68 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 4H), 6.49-6.08 (br, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.75-4.58 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.93-1.53 (br, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 150.2, 138.1, 137.3, 134.9, 130.3, 130.1, 129.1, 128.5, 128.0, 127.6, 127.1, 126.0, 122.2, 120.1, 119.1, 60.2, 59.3, 48.9, 48.4; IR (ATR) 3263, 3065, 2253, 1737, 1578, 1338, 1174, 878, 774, 735, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 359.0345, found 359.0339; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 85:15, 0.5 mL/min, 210 nm) t = 94.3 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 158.0 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 163.4 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 204.5 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(1-naphthyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10ha)



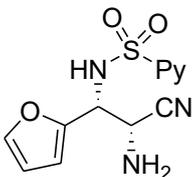
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42-8.27 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.81-7.21 (m, 9H), 6.59-6.28 (br, 1H), 5.72-5.54 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.88-1.58 (br, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 149.8, 137.6, 133.8, 131.5, 129.7, 129.1, 128.5, 127.0, 126.6, 126.2, 125.3, 122.5, 122.0, 119.5, 55.7, 48.7; IR (ATR) 3366, 3285, 2261, 1734, 1587, 1428, 1334, 1174, 779, 700, 669 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 375.0892, found 375.0899; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 67.1$ min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 77.0 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 79.5 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 83.8 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(2-naphthyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10ia)



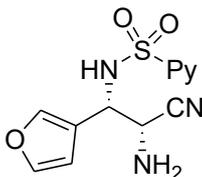
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61-8.37 (m, 1H), 7.76-7.26 (m, 10H), 6.61-6.16 (br, 1H), 5.14-5.00 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.95-4.75 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, *syn*-isomer), 4.29-4.07 (m, 1H, *anti*-isomer), 2.03-1.56 (br, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 150.1, 137.9, 133.5, 133.0, 132.3, 129.1, 128.7, 128.5, 128.2, 127.8, 127.7, 127.0, 126.8, 124.7, 124.5, 122.2, 119.5, 60.8, 60.0, 49.1, 48.7; IR (ATR) 3365, 3289, 2246, 1737, 1550, 1332, 1176, 783, 728, 669 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 375.0892, found 375.0897; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC-3[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min, 210 nm) $t = 148.0$ min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 164.4 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 214.8 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 239.5 min (major-enantiomer for *syn*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(2-furyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10ja)



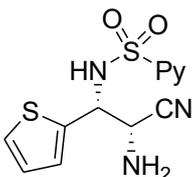
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 2H), 6.10-5.89 (br, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.90-4.77 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, *syn*-isomer), 4.26-4.18 (m, 1H, *anti*-isomer), 1.96-1.51 (br, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 150.2, 137.9, 143.6, 138.2, 127.0, 122.0, 119.1, 110.1, 55.0, 47.8; IR (ATR) 3366, 3298, 2923, 2234, 1735, 1579, 1455, 1341, 1176, 916, 742, 669 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 315.0528, found 315.0526; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 0.5 mL/min, 210 nm) $t = 61.6$ min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 78.7 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 91.2 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 103.3 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(3-furyl)-3-(2-pyridinesulfonyl)aminopropionitrile (10ka)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72-8.56 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.48-7.32 (m, 3H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.26-6.09 (br, 1H, *anti*-isomer), 6.07-5.79 (br, 1H, *syn*-isomer), 4.94-4.85 (m, 1H, *anti*-isomer), 4.79-4.62 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.27 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, *syn*-isomer), 4.18-4.09 (m, 1H, *anti*-isomer), 1.93-1.62 (br, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 150.2, 144.2, 141.5, 138.2, 127.1, 122.2, 119.9, 108.7, 53.3, 48.7; IR (ATR) 3366, 3090, 2923, 2240, 1735, 1580, 1456, 1343, 1153, 872, 738, 670 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 315.0528, found 315.0535; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 75:25, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 57.1$ min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 65.8 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 87.3 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 93.6 min (major-enantiomer for *syn*-isomer).

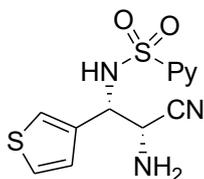
(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(2-pyridinesulfonyl)amino-3-(2-thienyl) propionitrile (10la)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67-8.54 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 1H), 7.13-7.7.02 (m,

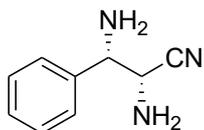
¹H), 6.97-6.83 (m, 1H), 6.97-6.83 (br, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H, *anti*-isomer), 5.11-4.95 (m, 1H, *syn*-isomer), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.40-4.20 (br, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 150.2, 138.1, 137.3, 128.5, 127.4, 127.1, 126.7, 122.1, 119.4, 56.5, 49.6; IR (ATR) 3366, 3043, 2240, 1738, 1579, 1428, 1327, 1176, 857, 759, 711, 669 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₁₂H₁₂N₄NaO₂S₂ [M+Na⁺]: 331.0299, found 331.0297; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210 nm) t = 61.6 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 86.1 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 94.5 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 103.4 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer).

(2*R*,3*S*)-2-Amino-3-(2-pyridinesulfonyl)amino-3-(3-thienyl) propionitrile (10a)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78-8.47 (m, 1H), 7.11-7.83 (m, 2H), 7.11-6.87 (m, 4H), 6.25-5.86 (br, 1H), 4.97-4.72 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.94-1.45 (br, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 150.2, 138.1, 135.7, 127.3, 127.0, 126.1, 124.8, 122.2, 119.8, 56.5, 49.0; IR (ATR) 3363, 3099, 2239, 1581, 1461, 1343, 1180, 868, 839, 739 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₁₂H₁₂N₄NaO₂S₂ [M+Na⁺]: 331.0299, found 331.0294; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) t = 143.1 min (major-enantiomer for *syn*-isomer), 159.7 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 176.6 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 195.8 min (major-enantiomer for *anti*-isomer).

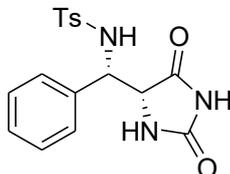
(2*R*,3*S*)-2,3-Diamino-3-phenylpropionitrile (11)



テストチューブにマグネシウム (11.8 mg, 0.486 mmol)とメタノール (0.8 mL) を加え, 0 °Cにて**10da** (14.7 mg, 0.0486 mmol)を加え, 室温にて5時間攪拌する。1規定塩酸にてクエンチ後, メタノールと1規定塩酸を加え, 室温にて1時間攪拌し, 減圧下でメタノールを留去した。水相をジエチルエーテルで洗浄し, 炭酸水素ナトリウムによって中和し, 有機溶媒 (CHCl₃/MeOH= 9/1) で抽出し, Na₂SO₄にて乾燥後, 減圧下で溶媒を留去することで目的生成物が得られた (4.7 mg, 60%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.37 (m, 5H), 4.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 1.99-1.55 (br, 4H); ¹³C NMR (125.5 MHz, CDCl₃) δ 139.8, 129.0, 128.8, 127.3, 120.8, 58.8, 50.8; IR (ATR) 3005, 2246, 1736, 1632, 1558, 1456, 1364, 1275, 1216, 1038, 750, 669 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for C₉H₁₂N₃ [M+H⁺]: 162.1031, found 162.1039.

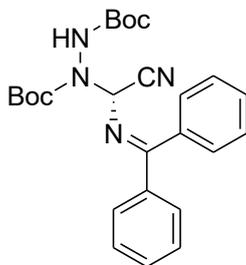
***N*-[(1*S*)-1-[(4*R*)-2,5-dioximidazolidin-4-yl]-2-methylphenyl]-4-tolyl-1-sulfonamide (12)**



テストチューブに **10aa** (16.6 mg, 0.0526 mmol), 炭酸アンモニウム (101 mg, 1.05 mmol) を加え, メタノール/水溶媒 (0.5 mL, 1/1)に溶解させ, 窒素雰囲気下, 50°Cにて 12 時間攪拌した。反応終了後, メタノールと水を加え, 有機溶媒 (CHCl₃/MeOH=9/1)で抽出し, Na₂SO₄にて乾燥後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt)で精製し, 白色固体の目的生成物を得た (14.6 mg, 79%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 8H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 174.8, 156.7, 146.1, 141.3, 137.5, 130.3, 130.0, 129.8, 129.3, 129.1, 127.6, 65.4, 61.4, 21.5; IR (ATR) 3358, 3304, 2539, 1722, 1660, 1353, 1168, 813, 702, 667cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₇H₁₇N₃NaO₄S [M+Na⁺]: 382.0837, found 382.0835; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 50:50, 0.5 mL/min, 225 nm) *t* = 25.2 min (major-enantiomer for *anti*-isomer), 27.4 min (minor-enantiomer for *anti*-isomer), 29.0 min (minor-enantiomer for *syn*-isomer), 31.0 min (major-enantiomer for *syn*-isomer).

(2*R*)-Di-*tert*-butyl 1-[1-[(diphenylmethylene)amino]-2-cyano}hydrazine-1,2-dicarboxylate (14ab)



テストチューブに触媒 **4d** (4.3 mg, 3.94×10⁻³ mmol), アセチルアセトナート銀 (0.8 mg, 3.94×10⁻³ mmol), THF (0.5 ml)を加え, 室温で 2 時間攪拌した。その後, テストチューブを -40 °Cの恒温槽に入れ, *N*-ジベンジリデンアミノアセトニトリル (34.7 mg, 0.158mmol), ジ-*tert*-ブトキシカルボニルアゾジカルボン酸エステル (18.1 mg, 0.0788mmol)を加えて攪拌させた。反応終了後, ジクロロメタンを用いてセライト濾過を行い, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Hexane/AcOEt = 9/1)で精製し, 白色固体の目的生成物を得た。

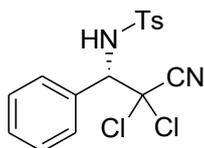
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.27 (m, 10H), 6.86-6.47 (br, 1H), 6.44-6.14 (br, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 154.5, 153.1, 138.2, 134.9, 131.8, 129.9, 129.5, 129.2, 128.5, 128.4, 127.5, 114.9, 83.3, 81.7, 65.5, 28.3, 28.1; IR (ATR) 3317, 2978, 2260, 1710, 1446, 1367, 1239, 1153, 851, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₂₅H₃₀N₄NaO₄ [M+Na⁺]: 473.2165,

found 473.2162; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm) *t* = 6.9 min (minor), 8.3 min (major).

第5章 ジクロロアセトニトリルによる不斉マンニッヒ型反応の開発

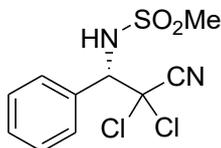
テストチューブに触媒 **4e** (3.2 mg, 3.32×10^{-3} mmol), アセチルアセトナート銀 (0.7 mg, 3.32×10^{-3} mmol), THF (0.5 ml)を加え, 室温で2時間攪拌した。その後, テストチューブを-20 °Cの恒温槽に入れ, ジクロロアセトニトリル (8 μ l, 0.0996mmol), メタンシルホニルイミン (12.2 mg, 0.0664 mmol), 炭酸カリウム (1.8 mg, 0.0133 mmol)を加えて攪拌させた。反応終了後, THF を用いてセライト濾過を行い, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Benzene/CH₃CN = 95/5)で精製し, 白色固体の目的生成物を得た。

(3*S*)-2,2-Dichloro-3-phenyl-3-(toluenesulfonyl)aminopropionitrile (17aa)



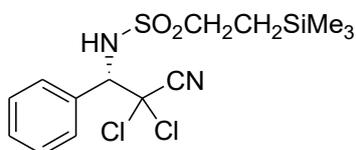
$[\alpha]_D^{25} +12.3$ (*c* 0.24, CHCl₃, 47% ee); mp = 207.9-208.3 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (s, 3H), 5.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.17-5.96 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 5H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 67.6, 71.6, 114.2, 127.2, 128.7, 128.8, 129.6, 130.0, 132.2, 136.5, 144.2; IR (ATR) 3250, 3010, 2949, 2249, 1512, 1444, 1329, 1166, 923, 758, 703 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₆H₁₄Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 391.0050, found 391.0049; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t*R = 12.0 min (minor), 13.7 min (major).

(3*S*)-2,2-Dichloro-3-phenyl-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17da)



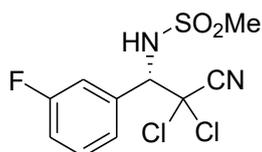
$[\alpha]_D^{25} +44.5$ (*c* 0.24, CHCl₃, 91% ee); mp = 123.2-123.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.88 (s, 3H), 5.23 (d, *J* = 9.9 Hz 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.6, 67.4, 71.7, 114.3, 128.8, 129.2, 130.6, 132.7; IR (ATR) 3243, 2924, 2853, 2249, 1584, 1457, 1440, 1325, 1165, 980, 757, 734 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₀H₁₀Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 314.9737, found 314.9736; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) *t*R = 11.9 min (major), 13.3 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-phenyl-3-{2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl}aminopropionitrile (17ea)



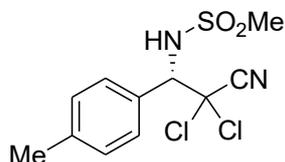
$[\alpha]_D^{25} +29.2$ (*c* 0.547, CHCl₃, 90% ee); mp = 95.2-95.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.02 (s, 9H), 1.04-0.90 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 5H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ -2.1, 10.4, 50.9, 67.4, 71.9, 114.4, 128.9, 129.0, 129.2, 130.5, 133.2; IR (ATR) 3262, 2956, 2923, 2307, 1460, 1316, 1253, 1149, 840, 795, 751 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₄H₂₀Cl₂N₂NaO₂SSi [M+Na⁺]: 401.0290, found 401.0272; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 9.0 min (major), 10.6 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(3-fluorophenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17fa)



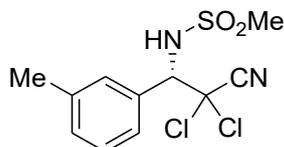
$[\alpha]_D^{25} +37.2$ (*c* 0.343, CHCl₃, 80% ee); mp = 119.2-119.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.96 (s, 3H), 5.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -113.4; ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.7, 66.8 (d, *J*_{C-F} = 1.7 Hz), 71.3, 114.2, 116.0 (d, *J*_{C-F} = 23.3 Hz), 117.7 (d, *J*_{C-F} = 21.0 Hz), 128.6 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 130.9 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 163.8 (d, *J*_{C-F} = 251.7 Hz); IR (ATR) 3245, 2955, 2925, 2250, 1490, 1454, 1340, 1153, 970, 767, 743 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₀H₉Cl₂FN₂NaO₂S [M+Na⁺]: 332.9643, found 332.9649; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 7.9 min (major), 8.6 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(4-methylphenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17ga)



$[\alpha]_D^{25} +44.1$ (*c* 0.503, CHCl₃, 83% ee); mp = 144.7-145.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 5.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 42.6, 67.2, 71.8, 114.4, 128.7, 129.7, 129.9, 140.8; IR (ATR) 3266, 2957, 2926, 2248, 1489, 1455, 1327, 973, 768, 721 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₂SNa [M+Na⁺]: 328.9894, found 328.9901; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 14.4 min (major), 17.8 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(3-methylphenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17ha)



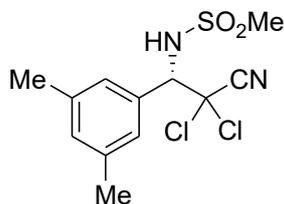
$[\alpha]_D^{25} +50.7$ (*c* 0.50, CHCl₃, 93% ee); mp = 98.0-98.8 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 5.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 42.6, 67.4, 71.7, 114.4, 125.7, 129.1, 129.5, 131.3, 132.7, 139.2; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₂Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 328.9894, found 328.9901; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 12.7 min (major), 15.7 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(2-methylphenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17ia)



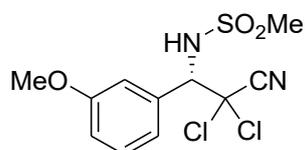
$[\alpha]_D^{25} +66.7$ (*c* 0.467, CHCl₃, 87% ee); mp = 140.7-141.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.54 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 5.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.84 (br, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.3, 42.7, 62.6, 72.7, 114.4, 126.3, 127.2, 130.3, 131.6, 132.5, 137.7; IR (ATR) 3260, 2970, 2925, 2250, 1492, 1435, 1336, 957, 750, 725 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₂Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 328.9894, found 328.9899; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 11.9 min (major), 14.2 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(3,5-dimethylphenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17ja)



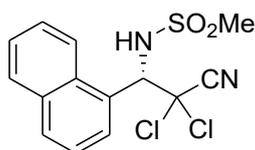
$[\alpha]_D^{25} +37.6$ (*c* 0.23, CHCl₃, 94% ee); mp = 153.2-154.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 5.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.36 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 42.6, 50.3, 67.5, 71.8, 114.4, 126.4, 128.5, 132.2, 132.8, 139.0; IR (ATR) 3255, 2954, 2925, 2250, 1497, 1489, 1333, 979, 770, 710 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₂H₁₄Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 343.0051, found 343.0051; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 10.6 min (major), 14.4 min (minor).

(3*S*)-2,2-Dichloro-3-(3-methoxyphenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17la)



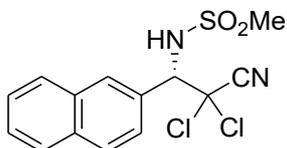
$[\alpha]_D^{25} +50.1$ (*c* 0.437, CHCl₃, 90% ee); mp = 138.7-139.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H); ¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) δ 42.6, 55.6, 67.4, 71.6, 114.4, 114.5, 115.9, 120.9, 130.3, 134.2, 160.0; IR (ATR) 3244, 2946, 2929, 2310, 1494, 1328, 1159, 982, 777, 701 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₂Cl₂N₂NaO₃S [M+Na⁺]: 344.9843, found 344.9836; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 10.6 min (major), 12.8 min (minor).

(3*S*)-2,2-Dichloro-3-(1-naphthyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17ma)



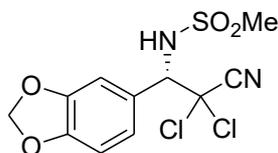
$[\alpha]_D^{25} +40.4$ (*c* 0.453, CHCl₃, 93% ee); mp = 163.2-163.7 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.80 (s, 3H), 6.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.6, 61.2, 71.9, 114.5, 122.6, 125.2, 125.4, 126.8, 127.9, 129.4, 130.1, 131.3, 131.6, 133.8; IR (ATR) 3253, 2961, 2925, 2253, 1513, 1332, 1160, 974, 775, 738 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₂Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 364.9894, found 364.9894; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 15.2 min (major), 17.4 min (minor).

(3*S*)-2,2-Dichloro-3-(2-naphthyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17na)



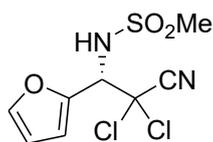
$[\alpha]_D^{25} +45.0$ (*c* 0.387, CHCl₃, 85% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (s, 3H), 5.42-5.39 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.99 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.7, 67.6, 71.8, 114.4, 124.9, 127.3, 127.8, 127.9, 128.6, 129.3, 129.4, 130.0, 132.8, 134.0; IR (ATR) 3267, 3025, 2931, 2248, 1510, 1436, 1325, 1156, 975, 809, 747 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₂Cl₂N₂NaO₂S [M+Na⁺]: 364.9894, found 364.9895; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 15.5 min (major), 21.3 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17oa)



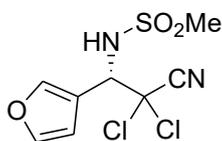
$[\alpha]_D^{25} +40.8$ (*c* 0.583, CHCl₃, 94% ee); mp = 138.1-138.9 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.92 (s, 3H), 5.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.09-5.93 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.6, 67.2, 71.8, 102.0, 108.5, 108.7, 114.4, 123.4, 126.3, 148.4, 149.4; IR (ATR) 3230, 2960, 2924, 2250, 1492, 1326, 1159, 932, 768, 730 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₂NaO₄S [M+Na⁺]: 358.9636, found 358.9637; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 14.0 min (major), 17.9 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(2-furyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17pa)



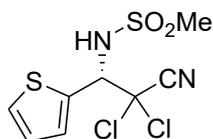
$[\alpha]_D^{25} +37.2$ (*c* 0.353, CHCl₃, 80% ee); mp = 110.4-111.1 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (s, 3H), 5.35 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.51-6.43 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.4, 62.0, 70.5, 111.3, 112.5, 114.1, 144.5, 145.2; IR (ATR) 3255, 2957, 2932, 2215, 1644, 1440, 1323, 1156, 978, 790, 755 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₈H₈Cl₂N₂NaO₃S [M+Na⁺]: 304.9530, found 304.9530; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 10.9 min (major), 13.5 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(3-furyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17qa)



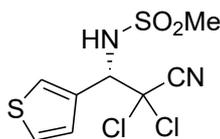
$[\alpha]_D^{25} +37.4$ (*c* 0.397, CHCl₃, 93% ee); mp = 154.1-154.6 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (s, 3H), 5.35 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 42.8, 60.9, 71.6, 109.1, 114.5, 118.9, 142.6, 144.5; IR (ATR) 3250, 2958, 2930, 2250, 1586, 1323, 1155, 1110, 784, 748, 675 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₈H₈Cl₂N₂NaO₃S [M+Na⁺]: 304.9530, found 304.9530; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 10.3 min (major), 11.5 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(2-thienyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17ra)



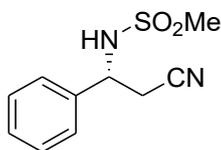
$[\alpha]_D^{25} +48.3$ (c 0.367, CHCl_3 , 93% ee); mp = 152.2-152.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (s, 3H), 5.53-5.56 (br, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 42.6, 63.8, 71.6, 114.3, 127.5, 128.3, 130.1, 134.8; IR (ATR) 3255, 2943, 2928, 2248, 1578, 1448, 1325, 976, 773, 720 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 320.9302, found 320.9313; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 12.4 min (major), 13.5 min (minor).

(3S)-2,2-Dichloro-3-(3-thienyl)-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (17sa)



$[\alpha]_D^{25} +52.0$ (c 0.44, CHCl_3 , 93% ee); mp = 154.4-155.4 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (s, 3H), 5.38-5.33 (m, 1H), 6.08 (br, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.58-7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 42.5, 63.6, 71.5, 114.4, 126.6, 127.0, 127.6, 133.4; IR (ATR) 3253, 2936, 2852, 2338, 1528, 1441, 1324, 977, 773, 670 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 320.9302, found 320.9313; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 10.3 min (major), 11.3 min (minor).

(3R)-3-Phenyl-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (18)

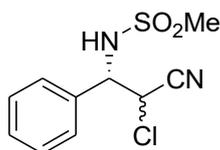


テストチューブに **17da** (17.6 mg, 0.06 mmol), 2 塩化クロム (44.2 mg, 0.36 mmol), THF (0.6 mL) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 8 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、水で洗浄を行い、 Na_2SO_4 で乾燥を行い、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane/AcOEt = 70:30) で精製し、無色の油状生成物が得られた (10.0 mg, 74%)。 $[\alpha]_D^{25} +34.8$ (c 0.257, CHCl_3 , 89% ee); mp = 88.4-89.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.84 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 4.96-5.06 (td, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 5.38-5.55 (br, 1H), 7.37-7.48 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 26.9, 42.2, 54.3, 116.8, 126.4, 129.5, 129.7, 138.0; IR (ATR) 3276, 2970, 2925,

実験項

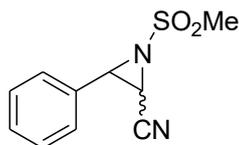
2252, 1497, 1337, 1142, 980, 760, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 247.0517, found 247.0518; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210 nm) t_R = 24.4 min (major), 28.4 min (minor).

(2*R*,3*S*)-and (2*S*,3*S*)-2-Chloro-3-phenyl-3-(methanesulfonyl)aminopropionitrile (19)



テストチューブに **17da** (35.2 mg, 0.12 mmol), 2 塩化クロム (44.2 mg, 0.36 mmol), THF (1.2 mL) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、水で洗浄を行い、 Na_2SO_4 で乾燥を行い、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane/AcOEt = 70:30) で精製し、白色固体の生成物が得られた (31.0 mg, 97%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (s, 3H), 4.82-4.89 (m, 1H), 4.96-5.06 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 5H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 42.3, 42.5, 47.4, 47.5, 60.1, 60.6, 114.8, 115.2, 127.3, 127.5, 129.5, 129.6, 134.3, 134.5; IR (ATR) 3283, 3023, 2963, 2300, 1457, 1320, 1162, 907, 774, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 281.0128, found 281.0127; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®] and IE-3[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 33.6 min (major enantiomer for major-diastereomer), 40.5 min (minor enantiomer for minor-diastereomer), 42.6 min (major enantiomer for minor-diastereomer), 46.8 min (minor enantiomer for major-diastereomer).

(3*S*)-3-Phenyl-1-(methanesulfonyl)-aziridine-2-carbonitrile (20)



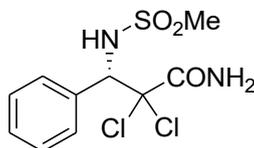
テストチューブに **19** (29.8 mg, 0.115 mmol), 炭酸カリウム (31.8 mg, 0.23 mmol), アセトン (1.8 mL) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane/AcOEt = 75:25) で精製し、無色の油状生成物が得られた (25.6 mg, 91%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H, minor-isomer), 3.24 (s, 3H), 3.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H, major-isomer), 4.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H, major-isomer), 4.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H, minor-isomer), 7.31-7.44 (m, 5H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 31.0, 31.8, 40.3, 41.2, 44.2, 46.5, 113.2, 113.5, 126.6, 127.4, 129.1, 129.3, 129.7, 130.0, 131.4; IR (ATR) 3029, 2935, 2250, 1606, 1498, 1326, 1153, 794, 716, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 245.0361, found 245.0366; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID[®], Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 225 nm) t_R = 11.7 min (major)

実験項

enantiomer for major-diastereomer), 13.8 min (minor enantiomer for major-diastereomer), 11.8 min (major enantiomer for minor-diastereomer), 22.7 min (minor enantiomer for minor-diastereomer).

(3*S*)-2,2-Dichloro-3-phenyl-3-(methanesulfonyl)aminopropanamide (21)



テストチューブに **17da** (13.7 mg, 0.0467 mmol), アセトアルドキシム (8.4 μ L, 0.14 mmol), 塩化インジウム4水和物 (0.7 mg, 0.00234 mmol) およびトルエン (0.3 mL) を加え, 40 $^{\circ}$ Cにて18時間攪拌した。反応終了後, 減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (hexane/AcOEt = 40:60) で精製し, 白色固体の生成物が得られた (13.0 mg, 90%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +47.2$ (c 0.317, CHCl_3 , 91% ee); mp = 178.2-179.0 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2.67 (s, 3H), 4.87-4.92 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CD_3OD) δ 42.0, 66.6, 89.1, 129.2, 130.0, 130.8, 136.8, 169.1; IR (ATR) 3296, 2976, 2930, 2309, 1455, 1309, 1150, 927, 770, 707 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 332.9843, found 332.9843; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC[®], Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 225 nm) tR = 16.7 min (minor), 27.8 min (major).

公表論文

學術雜誌

1. Catalytic Enantioselective Reaction of α -Phenylthioacetonitriles Using Chiral Bis (imidazoline)-Pd Catalysts
Masaru Kondo, Natsumi Kobayashi, Tsubasa Hatanaka, Yasuhiro Funahashi, Shuichi Nakamura
Chem. Eur. J. **2015**, 21 (25), 9066-9070.
2. Catalytic Enantioselective Reaction of α -Aminoacetonitriles Using Chiral Bis (imidazoline)-Pd Catalysts
Masaru Kondo, Tomoki Nishi, Tsubasa Hatanaka, Yasuhiro Funahashi, Shuichi Nakamura
Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, 54 (28), 8198-8202.
3. Direct Catalytic Enantioselective Mannich-type Reaction of Dichloroacetonitriles Using Chiral Bis (imidazoline)-Pd Catalysts
Masaru Kondo, Mami Sugimoto, Shuichi Nakamura
Chem. Commun. **2016**, 52, 13604-13607.

出願特許リスト

出願特許リスト

1. 特願2015-40258「光学活性な α -チオ- β -アミノニトリル類の製造方法」
中村修一, 近藤 健, 小林奈津美, 2015年3月2日
2. 特願2015-40217「光学活性な α , β -ジアミノニトリル類の製造方法」
中村修一, 近藤 健, 西 友暉, 2015年3月2日

学会発表

国内学会における口頭発表

1. ○近藤 健・杉本茉未・中村修一
「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたジクロロアセトニトリルによる不斉マンニッヒ型反応の開発」
第63回有機金属化学討論会，東京，2016年9月

国内学会におけるポスター発表

1. ○近藤 健・西 友暉・中村修一
「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた光学活性 α , β -ジアミノニトリルの合成法の開発」
第61回有機金属化学討論会，福岡，2014年9月
2. ○近藤 健・小林奈津美・中村修一
「イミン類に対するフェニルチオアセトニトリルの不斉求核付加反応による光学活性な α -チオアセトニトリルの合成」
第41回有機典型元素化学討論会，山口，2014年11月
3. ○近藤 健・杉本茉未・中村修一
「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた イミン類に対する不斉ジクロロシアンメチル化反応の開発」
第49回 有機金属若手の会 夏の学校，群馬，2016年7月

国際学会におけるポスター発表

1. **Masaru Kondo**, Tomoki Nishi, Shuichi Nakamura
“Efficient Synthesis of Chiral Diaminonitriles Using Chiral Bis (imidazoline)-Pd Catalysts”
The 3rd International Symposium on Process Chemistry ISPC 2015, Kyoto, July, 2015.
2. **Masaru Kondo**, Natsumi Kobayashi, Tomoki Nishi, Shuichi Nakamura
“Enantioselective Reaction of α -Heteroacetonitriles Using Palladium Pincer Complexes with Chiral Bis (imidazoline)s”
The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM), Honolulu, Hawaii, USA, December, 2015.
3. **Masaru Kondo**, Mami Sugimoto, Shuichi Nakamura
“Catalytic Enantioselective Synthesis of Chiral α , β -Dichloro- α -aminonitriles”
Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, April, 2016.

共同研究者による学会発表

1. ○小林奈津美・近藤 健・中村修一

「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α -アリールチオアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発」

第61回有機金属化学討論会, 福岡, 2014年9月 (ポスター発表)

2. ○西友暉・近藤健・中村修一

「ピンサー型キラルビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたイミン類に対する α -アミノアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発」

日本化学会秋季事業第4回CSJ化学フェスタ, 東京, 2014年10月 (ポスター発表)

3. ○小林奈津美・近藤 健・中村修一

「 α -アリールチオアセトニトリルを用いた不斉求核付加反応によるキラル α -チオ- β -アミノニトリルの合成」

日本化学会秋季事業第4回CSJ化学フェスタ, 東京, 2014年10月 (ポスター発表)

4. ○小林奈津美・近藤 健・中村修一

「キラルピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた光学活性 α -チオ- β -アミノニトリルの合成」

第20回錯体化学若手の会中部東海地区勉強会, 愛知, 2014年10月 (ポスター発表)

5. ○小林奈津美・近藤 健・中村修一

「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α -アリールチオアセトニトリルの不斉マンニッヒ型反応の開発」

第40回反応と合成の進歩シンポジウム, 宮城, 2014年11月 (ポスター発表)

6. ○小林奈津美・近藤 健・中村修一

「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた光学活性な α -チオ- β -アミノニトリルの合成」

日本化学会第95春季年会 (2015), 千葉, 2015年03月 (口頭発表)

7. ○Natsumi Kobayashi, Masaru Kondo, Shuichi Nakamura

“Asymmetric Mannich-type Reaction of α -Phenylthioacetonitriles to Imines Using Chiral Bis(imidazoline)-Palladium Catalysts”

The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto, November, 2015.
(ポスター発表)

8. ○杉本茉未・近藤 健・中村修一

「ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたイミン類に対するジクロロアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発」

第46回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重, 2015年11月 (ポスター発表)

9. ○杉本茉未・近藤 健・中村修一

「キラルビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたイミン類に対するジクロロアセトニトリルの不斉求核付加反応の開発」

日本化学会第96春季年会, 京都, 2016年3月 (口頭発表)

10. ○杉本茉未・近藤 健・中村修一

「光学活性なピンサー型ビスイミダゾリンパラジウム触媒を用いたジクロロアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発」

日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム, 2016年7月 (ポスター発表)

謝辞

謝辞

本研究を行うにあたり、終始懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました名古屋工業大学 中村修一准教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の審査を賜りました名古屋工業大学 山村初雄 教授, 大北雅一 准教授, 平下恒久 准教授に深く感謝いたします。

X線結晶構造解析に際してご協力を賜りました大阪大学 船橋靖弘 教授, 畑中翼 准教授に深く感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、特に献身的にご協力を賜りました西友暉氏, 小林奈津美氏, 杉本茉未氏, 大森将司氏, 斉藤光氏, 北川拓実氏に深く感謝いたします。

さらに、イミダゾリン触媒の発展に貢献していただいた兵藤憲吾 工学博士, 小原睦代 工学博士, 中村将之氏, 秋田悠希氏, 原善睦氏, 松田奈純氏, 羽山大樹氏, 古川貴崇氏に深く感謝します。

また、いろいろとお世話になりました塩見法行氏, 松崎浩平氏はじめ同期の皆様方に深く感謝します。

さらに、同グループで助言をしてくれた中村研究室の皆様方に深く感謝します。

トロント大学の3か月間の留学にて、ご指導いただきましたMark Lautens 教授, David Petrone 博士に深く感謝します。

本研究の一部は、日本科学協会平成26年度笹川科学研究助成, 日本学術振興会特別研究員DC2による科学研究費の援助により行われたものであり、ここに記して深く感謝いたします。

日本科学協会平成26年度笹川科学研究助成

助成期間2014年4月1日－2015年3月31日

研究課題「ビスイミダゾリン捻転不斉触媒の開発と新規不斉合成技術への応用」

日本学術振興会特別研究員DC2 (化学5331)

助成期間2016年4月1日－2018年3月31日

研究課題「新規ビスイミダゾリン不斉触媒の創製と不斉カップリング反応の開発」

最後に、大学院5年間、経済的及び精神的に支えていただいた両親をはじめ家族に深く感謝いたします。