

博士論文

新規PキラルPOCOPピンサー錯体の合成 及び キラル— β —アミノニトリル骨格構築への応用

駒井 宏友

目次

Abbreviations	4
第一章 序論	
1. 1 三座型ピンサー錯体	6
1. 2 キラルピンサー錯体及び反応性	
1. 2. 1 キラルNNN型ピンサー錯体	8
1. 2. 2 キラルNCN型ピンサー錯体	1 5
1. 2. 3 P配位型キラルピンサー錯体を用いた不斉反応	1 9
第二章 本論(新規PキラルPOCOPピンサー錯体のデザイン/合成と不斉反応の探索)	
2. 1 配位子のデザイン	2 5
2. 1. 1 Pキラル配位子	
2. 1. 2 POCOPピンサー錯体	
2. 2 錯体の合成	2 7
2. 2. 1 合成法	
2. 2. 2 X線結晶構造解析	
2. 3 不斉反応への応用	2 9
2. 3. 1 ジアリルホスフィンのニトロオレフィンへの付加反応	
2. 3. 2 アザMBH反応	
2. 3. 3 含窒素芳香族化合物のベンジル位でのイミンへの直截的触媒的不斉反応	
2. 3. 4 含窒素芳香族化合物のベンジル位での脱炭酸的触媒的不斉付加反応	
第三章 本論(PキラルPOCOP配位子—Ni 錯体を用いたキラル β アミノニトリル骨格構築)	
3. 1 キラル β アミノニトリル骨格	3 5
3. 1. 1 骨格の重要性	
3. 1. 2 ピンサー錯体を用いた構築法	
3. 2 ベンジルニトリルのシン体選択的不斉 Mannich 型反応	3 7
3. 2. 1 初期検討	
3. 2. 2 条件検討	
3. 2. 3 基質一般性	
3. 2. 4 反応機構	

第四章 本論(脱炭酸的不斉 Mannich 型反応によるキラル β アミノニトリル骨格構築法の開発)

4. 1	アセトニトリルの直接的不斉付加反応	4 4
4. 1. 1	先行例及び課題	
4. 1. 2	作業仮説	
4. 1. 3	初期検討	
4. 2	脱炭酸的不斉付加反応	4 7
4. 2. 1	先行例及び課題	
4. 2. 2	脱炭酸的手法におけるPキラルPOCOPピンサー錯体の有用性	
4. 2. 3	初期検討	
4. 2. 4	条件検討	
4. 2. 5	基質一般性	
4. 3	反応機構	5 8

第五章 考察

5. 1	遷移状態	5 9
5. 2	選択性に関する考察	6 1

第六章 まとめ

第七章 実験項

第八章 謝辞

Abbreviations

Ac	acetyl	ee	enantiomeric excess
aq.	aqueous	<i>ent</i> -	enantio-
Bn	benzyl	eq.	equivalent
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl	Et	ethyl
BOM	benzoyloxymethyl	Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
Bu	butyl	h	hours
Bz	benzoyl	HMPA	hexamethylphosphoric triamido
cat.	catalytic amount	<i>i</i>	iso
Cbz	benzyloxycarbonyl	IR	infrared
CSA	(<i>s</i>)-(+)-10-camphorsulfonic acid	LAH	lithium aluminium hydride
conc.	concentrated	LDA	lithium diisopropylamine
CPME	cyclopentyl methyl ether	LiTMP	lithiumtetramethylpiperidine
decomp.	decomposed	<i>m</i>	meta
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]undec-7-ene	Me	methyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene	min	minute
DEAD	diethyl azodicarboxylate	MOM	methoxymethyl
DIBAL	diisobutylaluminium hydride	mp	melting point
DMAD	dimethyl azodicarboxylate	MS	molecular sieves
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine	Ms	mesyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>n</i>	normal
DMP	Dess-Martin periodinate	N	normality
DMSO	dimethyl sulfoxide	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
DPPA	diphenylphosphoryl azide	NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
DPPB	1,4-bis(diphenylphosphino)- butane	NMR	nuclear magnetic resonance
DPPE	1,2-bis(diphenylphosphino)- ethane	Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
DPPF	1,1-bis(diphenylphosphino)- ferrocene	<i>p</i>	para
DPPP	1,3-bis(diphenylphosphino)- propane	Pd/C	palladium on carbon
		Ph	phenyl
		pH	potential hydrogen
		Piv	pivaloyl
		PP	pyrophosphate
		Pr	propyl
		quant.	quantative

Rt	room temperature	TFAA	trifluoroacetic anhydride
SM	starting material	TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
<i>T</i>	tertiary	THF	tetrahydrofuran
temp.	temperature	tol	tolyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl	Ts	tosyl
TFA	trifluoroacetic acid	xs.	excess

第1章 序論

触媒的不斉炭素—炭素結合構築反応は、その多くがキラルである医薬品・農薬等の研究/開発には不可欠な技術である。それ故、これまで効率的な触媒的不斉炭素—炭素結合構築反応を開発すべく、キラル配位子—遷移金属錯体の研究が精力的に行われてきた。特にキラル二座配位子—遷移金属錯体は過去40年の間に数多くのデザイン・合成が達成されており、触媒的不斉反応技術の発展は、それらの錯体が牽引してきたと言っても過言ではない。また、近年、三座型配位子であるピンサー配位子に注目が集められている。その三座ピンサー配位子—遷移金属錯体は他の金属錯体では実現が困難である反応性を有することが知られており、その不斉化は有機合成技術の発展に不可欠である。それ故、良好な不斉場を構築するキラル三座配位子—遷移金属錯体の開発は重要な課題である。本学博士課程において、著者は新規キラル三座配位子—遷移金属錯体であるキラルP O C O Pピンサー—Ni(II)錯体の合成を達成し、その実用性を示すべくキラルアミノニトリル骨格の構築法の開発を行った。

1. 1 三座型ピンサー錯体

<ピンサー型錯体の構造的特徴>

まず、ピンサー型錯体の特徴について説明する。ピンサー型錯体は、遷移金属と三座モノアニオン性配位子が平面三座配位している錯体である。この錯体は1976年に Shawらによって初めて報告されており^[1]、 $[2,6-(t\text{BuPCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3]\text{MX}$ (M: Ni(II), Pd(II), Rh(III), Pt(II), Ir(III); X: Cl, H, CCPh, CN *etc.*)で表される化合物群の合成を達成している(Figure 1.1)。当初は一つのカルボアニオン性ドナーと二つの中性ドナーを有するもののみがピンサー錯体とされていたが、現在ではカルボアニオン性ドナーを有していないものも広義でピンサー錯体と呼ばれるようになっている。さらに、数多くの研究者がピンサー型錯体の性質を利用した新規有機反応の研究および、機能性材料としての利用法の研究に注力している^[2]。

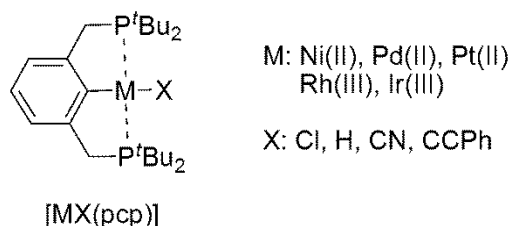


Figure 1.1. First Example of Pincer Complex

＜ピンサー錯体の性質＞

ピンサー錯体に共通している性質について述べる(Figure 2.2)。まず一点目は、非常に堅固であることである。三座で金属と配位していることが、ピンサー錯体の構造を堅固なものとしている。この性質は触媒反応及び不斉反応に適したものであり、反応機構の解析にも役立つものである。

二点目は、ピンサー配位子のモジュラー性は配位子—遷移金属間の配位状態に重大な摂動を与えることなく、微細な立体的・電子的性質を調節することが可能であるという点である。これにより、錯体の電子状態及び立体状態が与える効果の系統的な調査を可能とし、迅速な触媒の最適化を可能とする。

例えば、2、6位に置換された $E R_n$ 基は最小限の電子的効果で金属中心付近の立体環境に劇的な変化をもたらすことが知られている。更に、Z基は立体構造に影響をほとんど与えずに、電子的効果を調整できる。また、X基はトランス効果によって電子的効果に大きな影響を与え、Y基については立体的にも電子的にも重要な効果を与える。これらの他にも官能基が錯体に与える影響は知られており、下図に記載する。

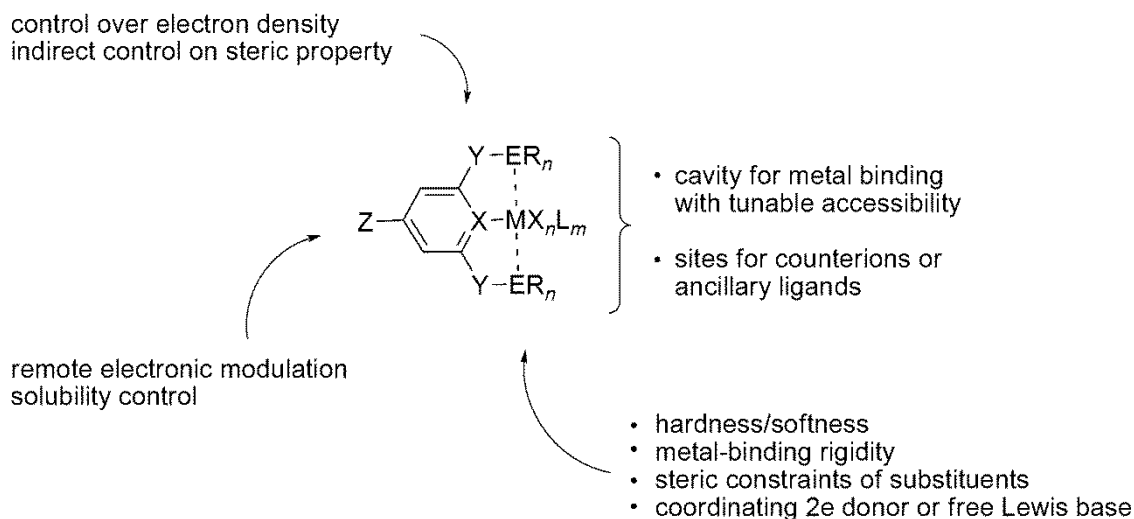


Figure 1.2. Features of Pincer Complexes

これらの共通する性質以外にも、ピンサー錯体は個々に特徴を有していることが知られている。

1. 2 キラルピンサー錯体及び反応性

最近になってキラルピンサー錯体を用いた不斉反応研究の例が報告されるようになってきた。ここでは、その報告例について説明していく。まずは合成例、反応例共に多くの例が報告されている、N配位型キラルピンサー錯体について説明する。

N配位型キラルピンサー錯体を用いた不斉反応

1. 2. 1 キラルNNN型ピンサー錯体

<世界初のキラルNNN型ピンサーを用いた不斉反応>

世界初のキラルピンサー錯体を用いた不斉反応は1989年に西山らによって報告された(Figure 1.3)^[3]。彼らはケトン類の不斉ヒドロ水素化反応で検討を行っている。当時、ケトンの不斉ヒドロ水素化は満足のいく選択性が実現されていなかった。その検討には主にキラルリン配位子—遷移金属錯体の効果について検討を行っていたが、高い選択性の発現は困難であった。そんな中、Brunner 達によって初めてキラル窒素配位子を用いることで90%ee 以上のエナンチオ選択性を出すことが出来ることが報告されており、窒素配位型錯体が有効であることが示唆されていた^[4]。

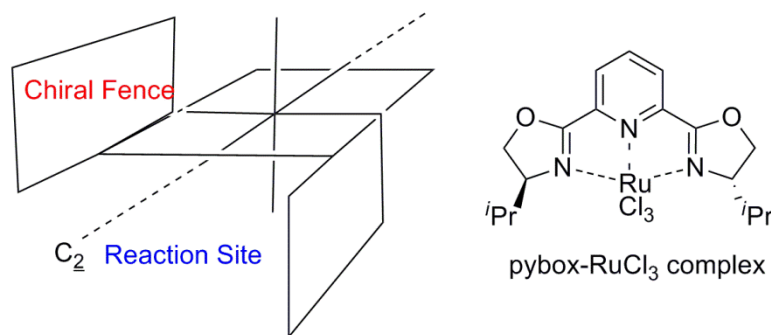
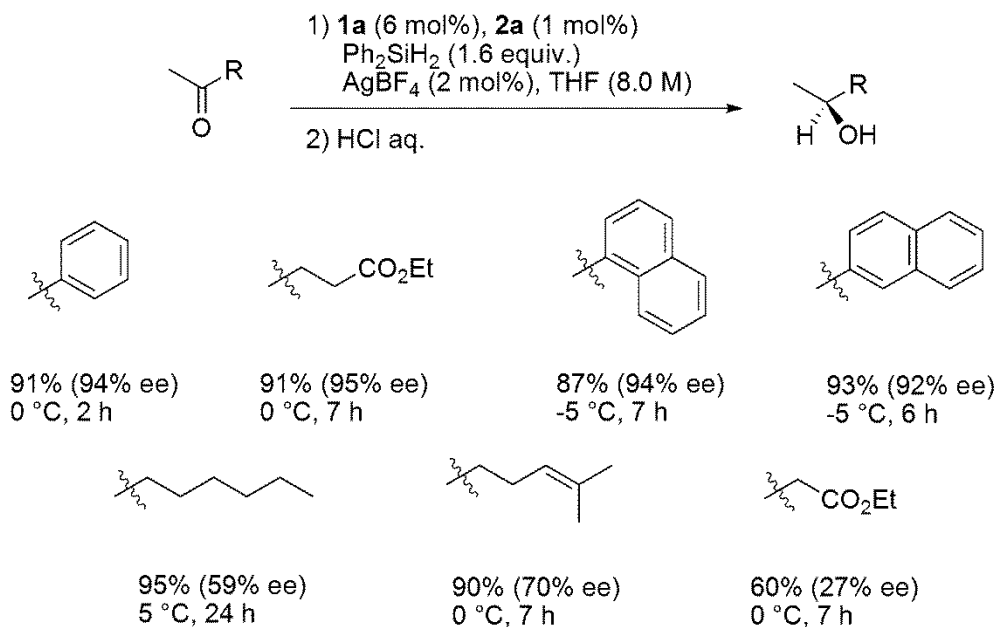


Figure 1.3. First Example of Chiral Pincer Complex

この知見を参考にして西山らは、キラル窒素配位子であるNNN型ピンサー錯体であるキラルビスオキサゾリニルピリジン—Rh(III)Cl₃ 錯体を用いることで高エナンチオ選択性の実現を目指した。本キラルビスオキサゾリニルピリジン—Rh(III)Cl₃ 錯体の特徴は、二つの嵩高いアルキル鎖を有するオキサゾリン環によって、C₂ 対称軸を持つキラル環境を作り出していることである。更に、アルキル鎖がキラルフェンスとしての役割を果たしている。彼らはそれらの点に、高選択性の実現を期待している。

最適化後の基質一般性を示す(Scheme 1.1)。結果、アセトフェノン等の芳香族ケトン、レブリン酸エチルを用いた場合には高い選択性が見られている。その一方で直鎖脂肪族ケトン及びアセト酢酸エチルを用いた場合には高選択性を得ることが出来ていない。依然として一般性には難があるが、一部の基質においては高い選択性が得られている。一般性の高い手法とは言えないが、一部の基質における改良法であると言える

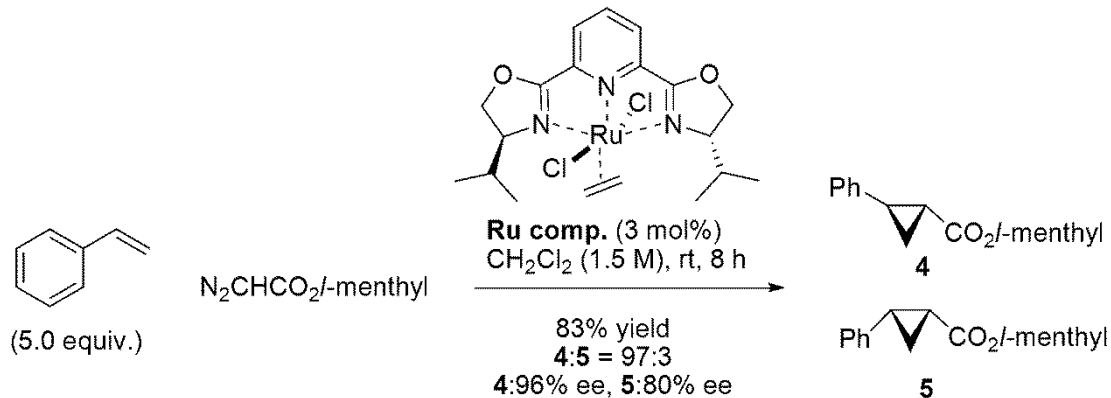
Scheme 1.1 Asymmetric Hydrosilylation of Acetophenones with Diphenylsilane



<NNN型ピンサー錯体を用いた不斉シクロプロパン化反応>

西山らは次いで1994年に、キラルビスオキサゾリニルピリジン—Ru(II)Cl₂を用いた不斉シクロプロパン化を報告した(Scheme 1.2)^[5]。当時、Ru錯体を用いたシクロプロパン化はCuやRhを用いた手法と比較して触媒活性は不十分であるとされていた。

Scheme 1.2. Asymmetric Cyclopropanation of Styrene and Diazoacetates



そこで西山らは前述のキラルビスオキサゾリニルピリジン配位子—Ru 錯体を用いることによる不斉シクロプロパン化の効果について検討を行っている。一般性に関しては不十分であったが、96%ee という高エナンチオ選択性、TON=100 という高反応性にて目的物を得ることが出来ている。

彼ら是对应する Ru-カルベン錯体を観測することが出来てはいない。しかし、カルベン種を活性種であると想定しており、空いた金属配位場で反応が起こっていると考えている (Figure 1.5)。

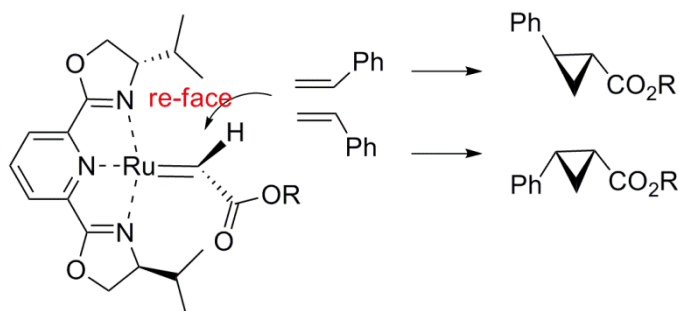


Figure 1.4. Proposed Transition State

<NNN型ピンサー錯体を用いた不斉移動水素化反応>

1998年に Zhang らによってNNN型ピンサー錯体を用いたケトンの不斉移動水素化反応が報告された (Figure 1.5)^[6]。彼らは野依らによって報告された Ru(II)-TsDPEN 錯体を用いた不斉移動水素化反応において確認された^[7]、配位子中のN—Hが六員環遷移状態を形成することで反応を加速しているという効果に着目した。そこで彼らは、そのN—H効果と西山らによって報告されたNNN型ピンサー錯体の不斉反応例に触発されて、ビスオキサゾリニルメチルアミン—Ru(II)錯体をデザイン・合成し、その効果について検討した。

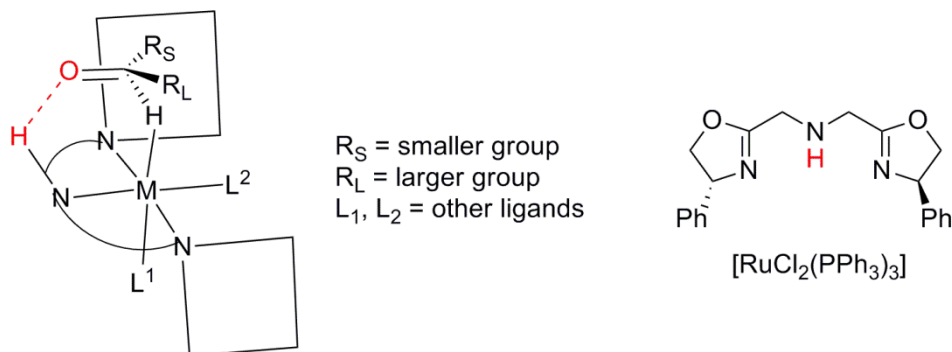
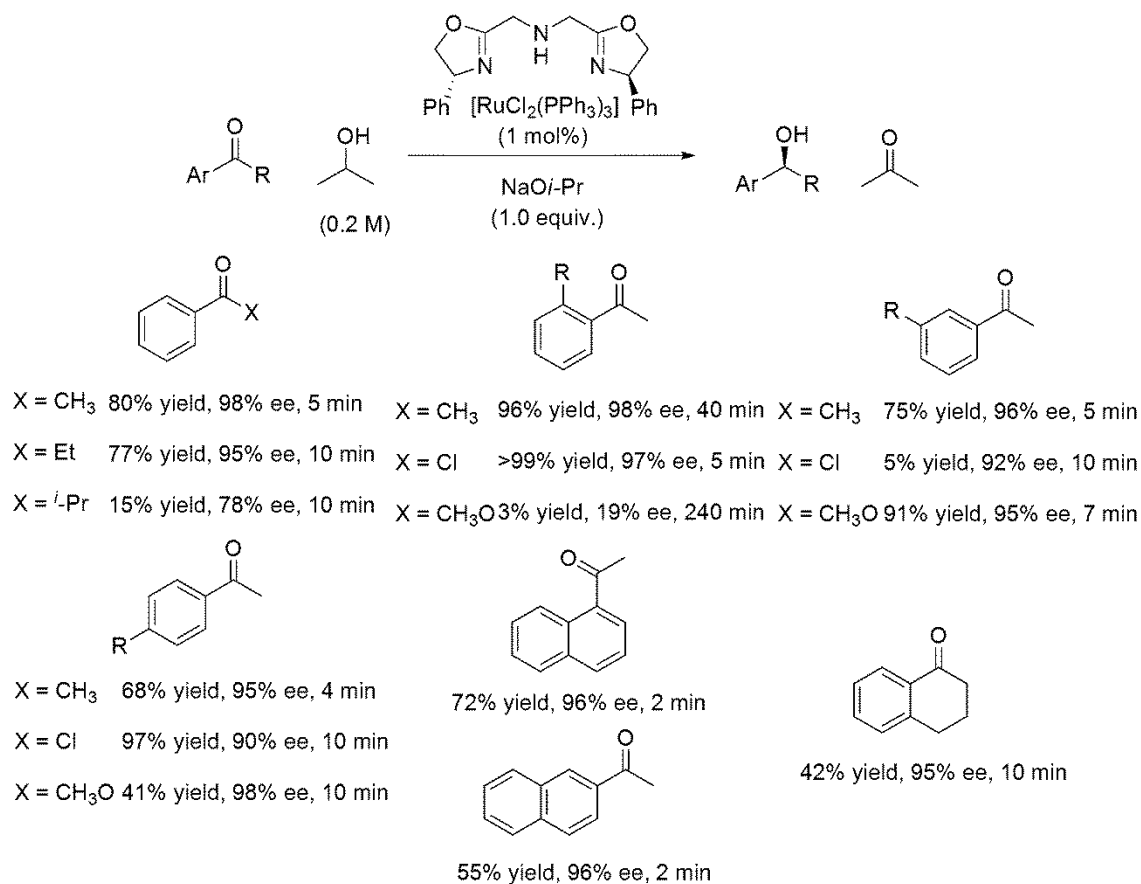


Figure 1.5. Schematic depiction of transition-metal catalysts of chiral tridentate nitrogen ligands with an NH function. Cyclic transition state for transfer hydrogenation of prochiral ketones.

種々検討の結果、最適化された条件を用いて基質一般性について検討を行っている (Scheme 1.3)。非常に高い反応性を示しており、ほぼ全ての基質において10分以内に反応が完結し、高いエナンチオ選択性で目的物が得られている。しかし、カルボニル基付近に配位性官能基を有する基質においてはエナンチオ選択性の大幅な低下が確認されている。更にN-H基の効果についても確認しており、N-H基をMe基で保護した配位子を用いた場合、反応性・選択性ともに大幅に低下している。これはN-H基が不斉触媒において重要な働きをしていることを示唆している。

Scheme 1.3. Results of Transfer Hydrogenation of Ketones under Optimized Conditions



＜NNN型ピンサー錯体を用いた不斉エポキシ化＞

また Beller らは独自のキラルピリジンビスイミダゾリン配位子(pybim)—Ru(II)錯体を用いることで不斉エポキシ化反応を達成している^[8]。本錯体の特徴は、これまでの NNN 型ピンサー錯体であるキラルピリジンビスオキサゾリン配位—遷移金属錯体と同様の不斉環境場を与えることが出来ることに加えて、誘導化が容易であり、反応性の調製が迅速に行えるという点が挙げられる(Figure 1.6)。

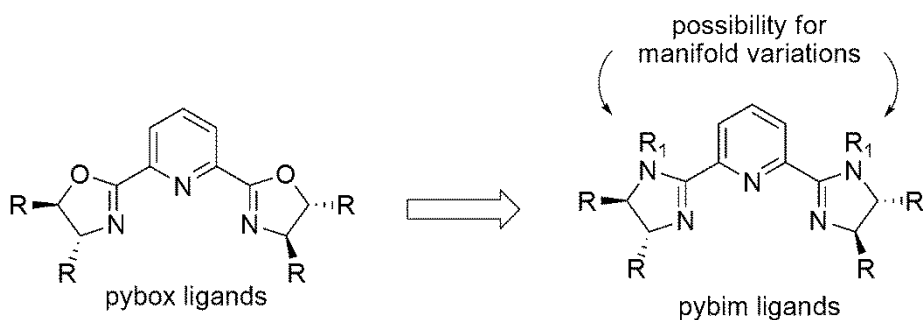
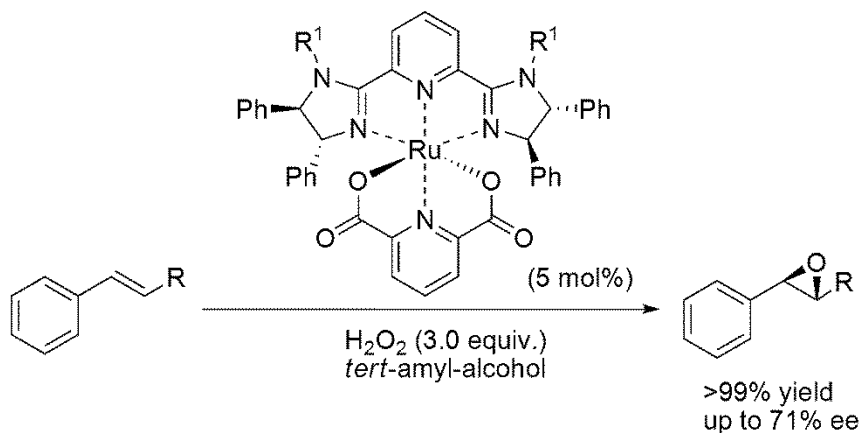


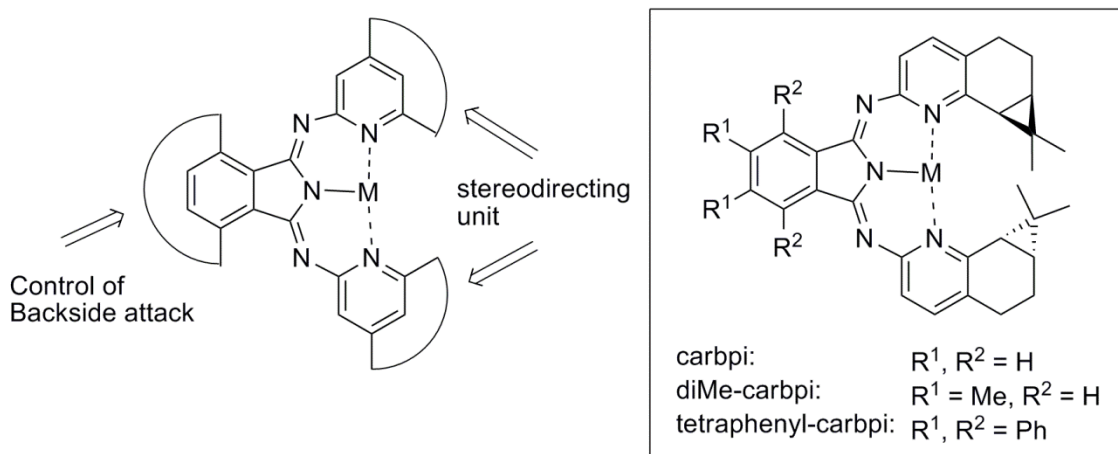
Figure 1.6. From pybox to pybim ligands

彼らは本配位子の有用性を示すべく、過酸化水素を酸化剤とするスチレン類の不斉エポキシ化反応の検討を行っている(Scheme 1.4)。当時、本反応は非常に困難な課題であった^[9]。更に加えて、多くの不斉反応で用いられている pybox 配位子—遷移金属錯体を用いても困難であったという知見を有していたことから、pybim 型配位子の有用性を示すことが出来るのではないかと考えている。その結果、依然として満足のいくエナンチオ選択性を得ることは出来ず、71 %ee であった。これまでの手法から選択性の改善が見られたものの、更なる課題が残った例であると言える。

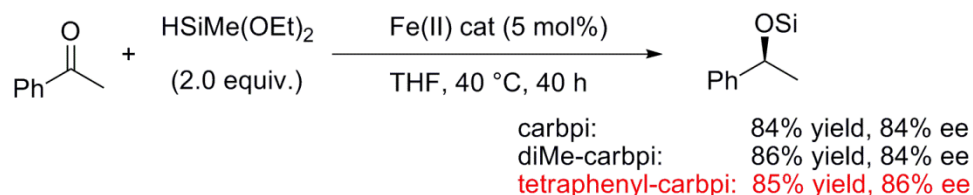
Scheme 1.4. Asymmetric Epoxidation of *trans*-Stilbene Derivatives Using H₂O₂ as Oxidant



<NNN型ピンサー錯体を用いた不斉エポキシ化>



<Asymmetric Hydrosilylation>



<Asymmetric Cyclopropanation>

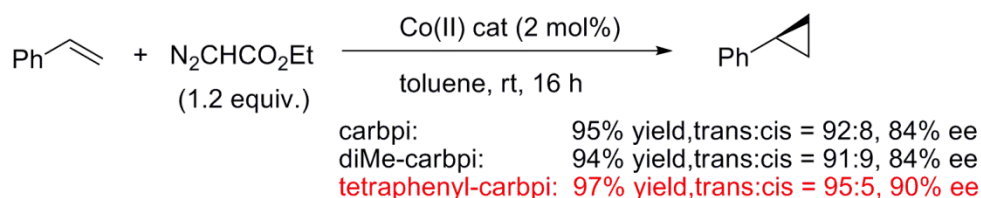


Figure 1.7. Design of Complexes and Investigation of Reactivity

更に Gade らはビスピリジルイミノイソドリン骨格を基盤としたNNN型ピンサー錯体の合成を行い、ケトン類の不斉ヒドロシリル化反応及びスチレン類の不斉シクロプロパン化の開発を行っている(Figure 1.7)^[10]。彼らは、既知ピンサー錯体が不斉誘起に優れていない原因には Backside attack があるのではないかと考察し、その効果を検証すべくイソインドリン骨格に嵩高い置換基を導入できる配位子をデザインした。更にピリジン骨格側に不斉点を導入することで不斉誘起を期待している。

不斉ヒドロシリル化反応では置換基の立体効果はあまり観測されなかった。しかし、不斉シクロプロパン化反応ではエナンチオ選択性の改善が見られた。立体的反発による錯体構造の変化も考えられるため、Backside attack が不斉誘起に悪影響を与えていたとは一概には言えないが、芳香環上の置換基は不斉誘起に影響があることが言える。ピンサー型錯体のデザインにおける新たな可能性を示した論文であると言える。

＜NNN型ピンサー錯体を用いたエンド選択的不斉[3+2]環化反応＞

更に荒井らによって効果的なエンド選択的不斉[3+2]環化反応によるピロリジン構築法が報告された^[11]。イミノエステルとニトロアルケンを用いたエンド選択的なキラルなピロリジン骨格構築法は初の報告例である。彼らは、この手法をビスイミダゾリジんピリジン配位子—銅錯体を用いることで達成している。

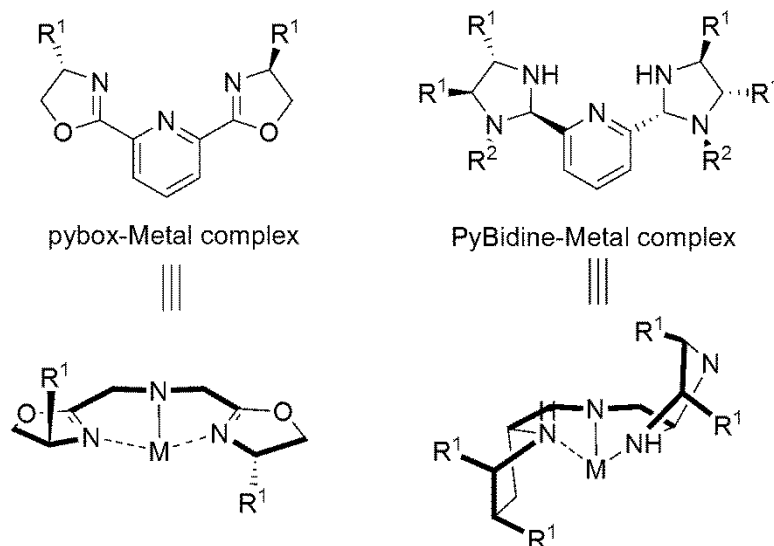
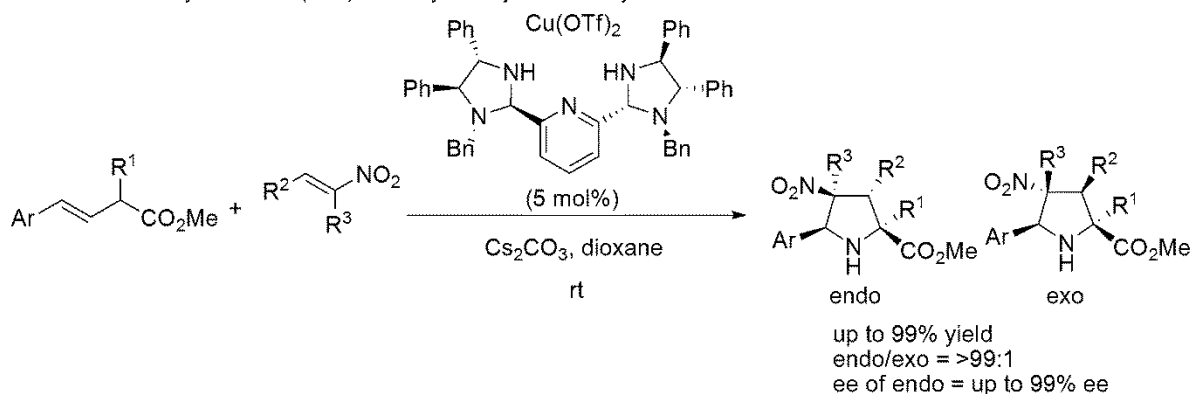


Figure 1.8. Structural comparison of the PyBidine-metal and pybox-metal complexes

この NNN 型ピンサー錯体の特徴について述べる。pybox 配位子—金属錯体との比較を上記した(Figure 1.8)。これらの錯体では、三座で金属中心と配位しており、 C_2 対称軸を有していることが共通している。しかし不斉環境に違いがある。pybox 配位子ではビスオキサゾリン環中のアルキル鎖が Chiral Fence を構築することによって不斉場を誘起している。それに対して、PyBidine 配位子では二つのイミダゾリジン環が平面三座に対して 93° 立っており、イミダゾリジン環自体が Chiral Fence となっている。それ故、より嵩高い Chiral Fence を有していることとなり、優れた不斉場を誘起出来ると考えられる。

基質一般性を示す(Scheme 1.5)。イミノエステル、ニトロアルケン共に芳香族への適用は可能であり、電子供与、及び求引基を有していても反応性、選択性ともに優れていた。ニトロアルケンに関しては脂肪族イミンへの適用も可能であった。本報告はキラル NNN 型ピンサー錯体の更なる可能性を示した論文であると言える。

Scheme 1.5. PyBidine-Cu(OTf)₂-Catalyzed Pyrrolidine Synthesis



1. 2. 2 キラルNCN型ピンサー錯体

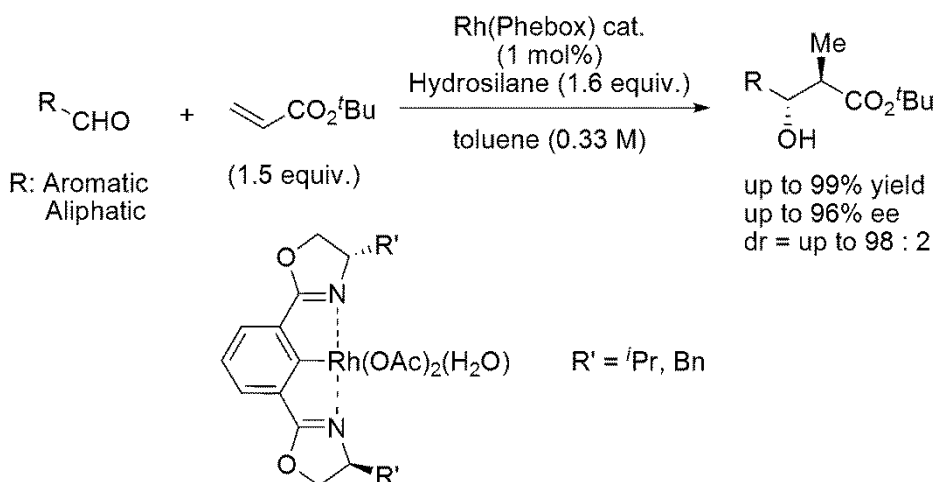
<世界初のキラルNCN型ピンサー錯体>

世界初のキラルNCN型ピンサー錯体は西山らによって報告された^[12]。上記のように西山らはキラルピリジンスオキサゾリン配位子—金属錯体を合成しており、その錯体は様々な不斉反応で有用性を示してきた。しかし、この錯体にも金属が配位子から剥がれてしまうという欠点を有している。これは不斉反応において致命的な欠点である。これを解決すべく、彼らはピリジン環をフェニル環にしたビスオキサゾニルフェニル配位子を用いている。つまりピリジン環の窒素原子で配位結合を形成しているところを、より強固な共有結合とすることで錯体を堅固とし、金属—配位子間の解離を避けることを計画している。本論文中には錯体を用いた不斉反応の報告はなかったが、この報告以降、種々の不斉反応が報告されている。その一例を以下に示す。

<キラルビスオキサゾニルフェニル錯体による還元的アンチ選択的不斉アルドール反応>

西山らはビスオキサゾニルフェニル配位子—ロジウムを用いた還元的アンチ選択的不斉アルドール反応を達成している (Scheme 1.6)^[13]。彼らは本錯体を用いることで α 、 β —不飽和エステルの不斉1, 4還元反応が高効率的に進行することを見出しており^[14]、この発見を基にして、還元的不斉アルドール反応へと展開している。その基質一般性は広く、脂肪族、芳香族アルデヒドの両方において適用可能であり、高いジアステレオ、エナンチオ選択性で反応が進行した。反応機構の解析に当たって、彼らは次のような実験を行っている。①50℃でヒドロシランとアクリレートとを反応させることでシリルエノラート(E:Z=5:95)を得られること。②その反応系にベンズアルデヒドを加えても、反応は全く進行しなかった。これらの実験事実から、彼らはRhが付加反応に関わっていることを示しており、既知であるRh-O エノラート^[15]またはRh—オキサ— π アリール種^[16]が求核種なのではないかと提案している。

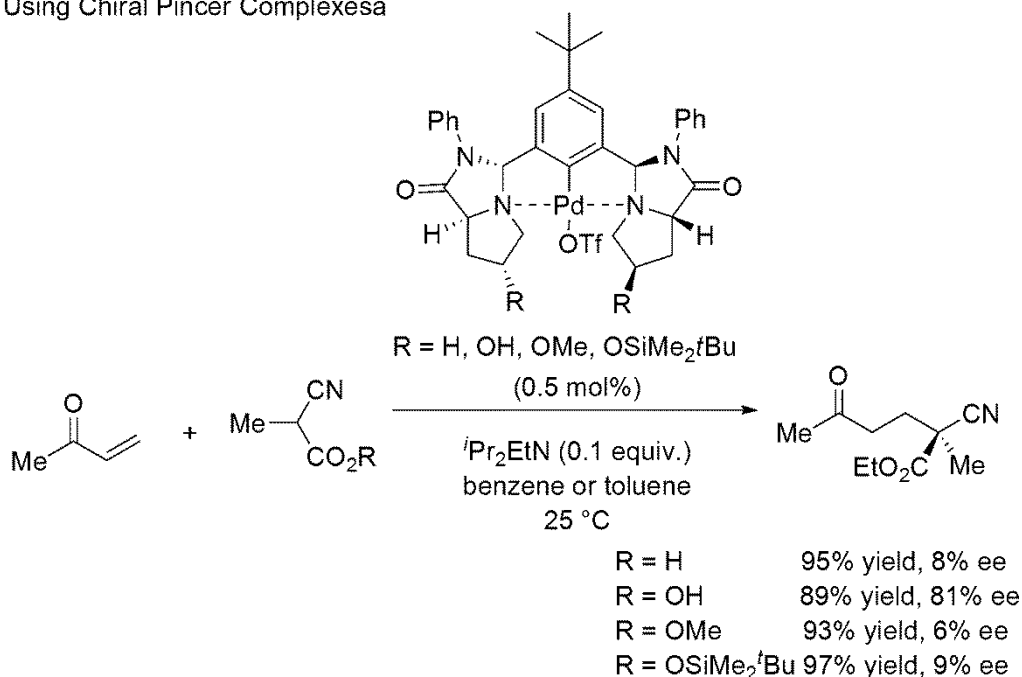
Scheme 1.6. Asymmetric Reductive Aldol Reaction of *tert*-Butyl Acrylate and Benzaldehyde with Rh(Phebox) Catalysts



＜キラル NCN 型ピンサー錯体による不斉マイケル付加反応＞

魚住らは独自のキラル補助基 (hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazolone) の合成を行い、その骨格を用いた新規キラルピンサー錯体の合成を報告している^[17]。更に、その錯体を用いてビニルケトンと α -シアノエステルとの不斉マイケル付加反応を達成している (Scheme 1.7)。本反応の選択性において、錯体中の置換基が反応のエナント選択性に大きな影響を与えることが示されている。つまり、無保護アルコール配位子のみにおいて好エナント選択性を示しており、無置換及び保護アルコール配位子においてはほぼラセミ反応であった。

Scheme 1.7. Asymmetric Michael Addition of R-Cyanoesters to Vinyl Ketones Using Chiral Pincer Complexes^a



分子模型を用いた錯体構造（単結晶を得ることは困難であった為）及び実験結果から、彼らは以下のような遷移状態を提案している (Figure 1.9)。フリーアルコールがビニルケトンのカルボニル基及びエノラートと水素結合を構築することがエナント選択性の発現に重要であるのではないかと提唱している。

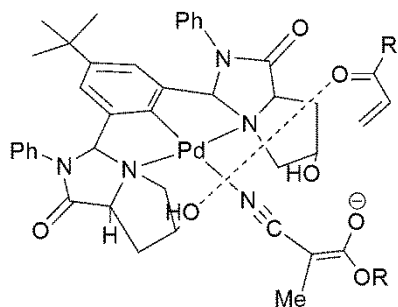
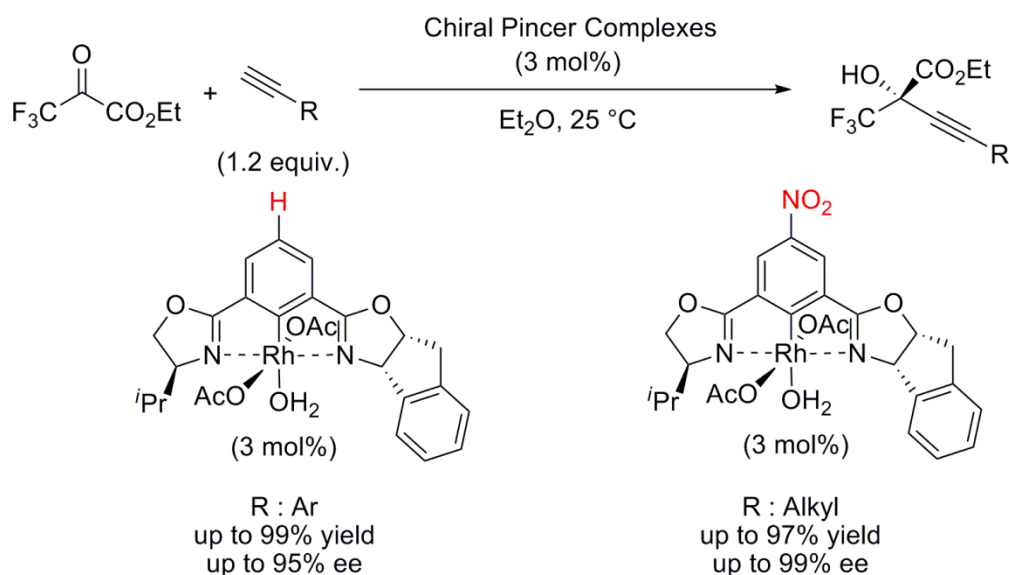


Figure 1.9. The Plausible Transition State of the Michael Addition

＜NCN 型ピンサー錯体 (C_1 対称) による α -ケトエステルの不斉アルケニル化反応＞

大嶋、西山らは C_1 対称なキラル NCN 型ピンサー配位子—Rh 錯体の合成を行い、 α -ケトエステルの不斉アルケニル化反応を達成している^[18]。彼らは C_1 対称錯体— C_2 対称錯体間の反応性の比較に関する調査を行っている。その結果、一部の基質において C_1 対称錯体の有効性を示すことが出来ていたが、ほとんどの基質においては選択性・反応性共に同等の結果であった。

またアルキン側の基質一般性の調査を行っている (Scheme 1.8)。芳香族アルキンを用いた場合においては、無置換インダンフェニルビスオキサゾリン錯体を用いて反応性・選択性共に満足のいく結果を出すことが出来た。しかし、本触媒系をそのまま脂肪族アルキンに適用した場合には満足のいく結果は得られなかった。これを解決する為に、彼らは置換基による電子的効果の検討を行っている。電子的効果による影響は観測されており、電子供与基を用いた場合、反応は全く進行しなくなり、電子求引基であるニトロ基を用いた場合には大半の基質において反応性・選択性ともに優れた結果を得ることが出来た。

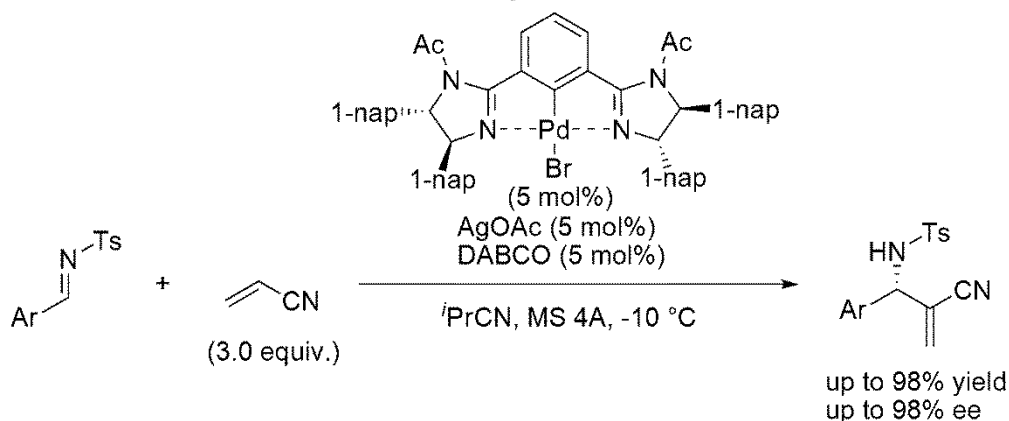


Scheme 1.8. Alkynylation with aryl and alkyl substituted alkynes catalyzed by C_1 symmetric Catalyst

＜キラル NCN 型ピンサー錯体による不斉アザ森田—ベイリスヒルマン（MBH）反応＞

柴田・中村らは独自に開発したキラルフェニルビスオキサゾリン配位子—Pd 錯体がアクリロニトリルとイミンとの不斉森田アザー—ベイリスヒルマン反応の効果的な触媒となることを見出した(Scheme 1.9)^[19]。彼らは本触媒を用いることで α —シアノカルボアニオンとイミンとの不斉反応が進行することを既に見出しており^[20]、同カルボアニオン種が求核種となるアザMBH反応に展開可能ではないかと考えている。また、一般的にMBH反応における律速段階であるとされるプロトン移動過程の加速効果を有するのではないかと推測される^[21]。つまり、d 電子豊富な遷移金属触媒に観測される $d\pi-p\pi$ 反発による塩基性の向上効果を、電子豊富なピンサー配位子がより高めることでプロトン移動過程を加速するのではないかと考えられる。

Scheme 1.9. The aza-MBH reaction of acrylonitrile with various imines



基質一般性に関しては芳香族イミンにおいて広範であった。また、アクリロニトリル類選択性が高く、より高活性であることが予想される α 、 β —不飽和エステルではエナンチオ選択性は全く見られなかった。

他の α 、 β 不飽和カルボニル化合物と比較して、アクロレインを用いた不斉アザ森田—ベイリスヒルマン反応は、低反応性及び重合のし易さ故に困難であるとされている。その困難を克服した、最初の例となっている。

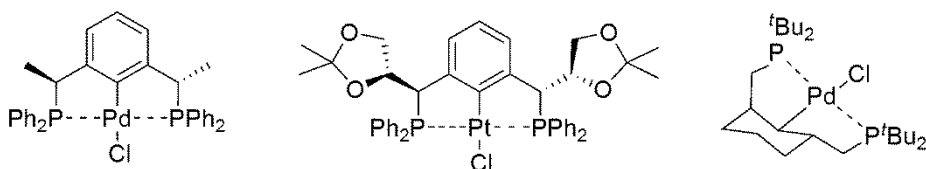
1. 2. 3 P配位型キラルピンサー錯体を用いた不斉反応

次にP配位型キラルピンサー錯体について説明する。P配位型キラルピンサー錯体はN配位型ピンサー錯体と比較して合成例、反応例共に限られている。それには合成的困難さや、不斉誘起能が満足いくものではないといった理由があり、依然として課題が残されている。それでは、以下に合成例及びその反応例を示す。

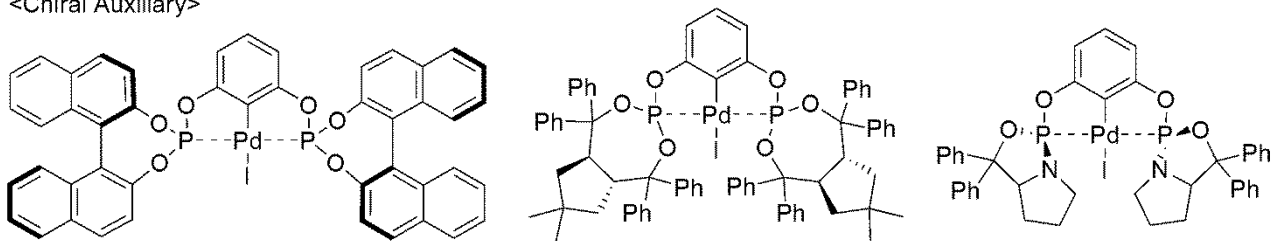
<合成例>

まず合成例から示す^[22]。主に以下に示すキラル配位子—金属錯体が報告されている (Figure 1.10)。その用いられている配位子としては、 C_2 対称軸を有するものが主として研究されており、 C_1 対称軸を有するものも例は少ないものの報告されている。また、ベンジル位に不斉中心を有しているもの、キラル補助基を用いているもの、またPキラルなものが知られている。

<Chiral Ligands having Stereogenic Center on Backbone>



<Chiral Auxiliary>



<P-Stereogenic Ligands>

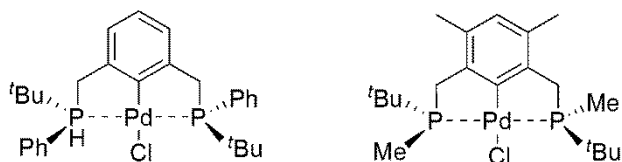


Figure 1.10. Examples of Chiral Pincer Ligand having P as Ligating Atom

<不斉反応例>

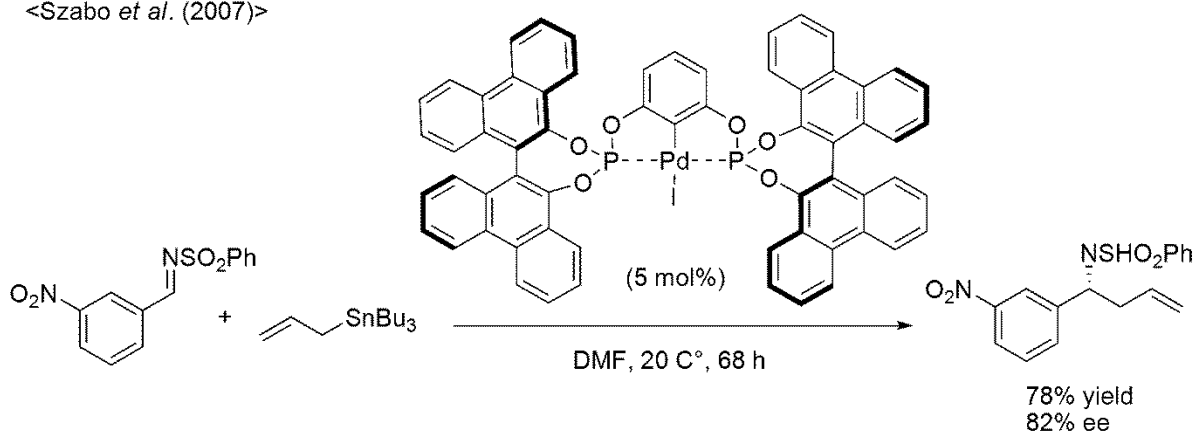
これらのキラル錯体を用いた不斉反応例を示す。

<イミンへの付加反応>

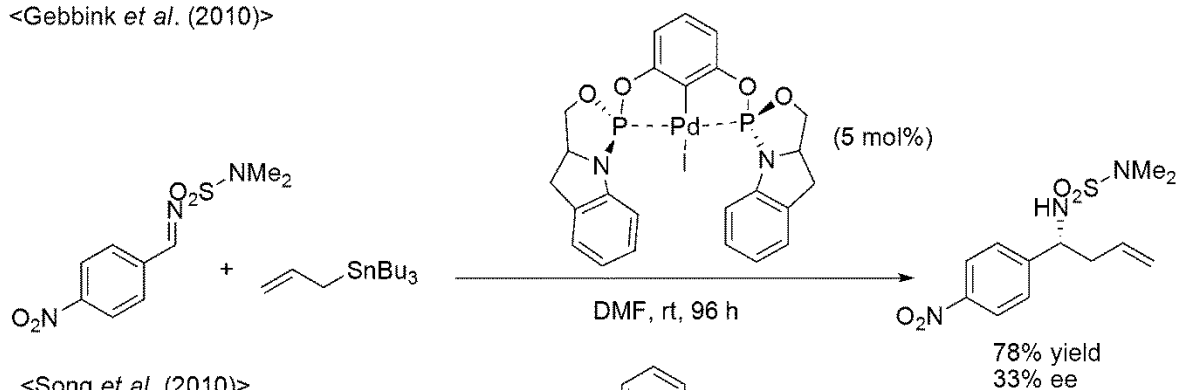
スルホニルイミンとアリルスズ試薬との不斉反応は Szabo, Gebbink, Song らによって報告されている^[22(n,o,p)]。彼らはキラル BINOL 及びキラルアミノアルコール骨格を有するピンサー配位子—金属錯体の合成を達成し、不斉反応の検討を行っている (Scheme 1.10)。しかし、どの例においても満足のいくエナンチオ選択性は得られていない。本不斉反応において、高選択性を得るには、より優れた不斉場を構築出来る錯体の合成が必要である。

Scheme 1.10. Asymmetric Addition of Allyl-Stannan to Imines

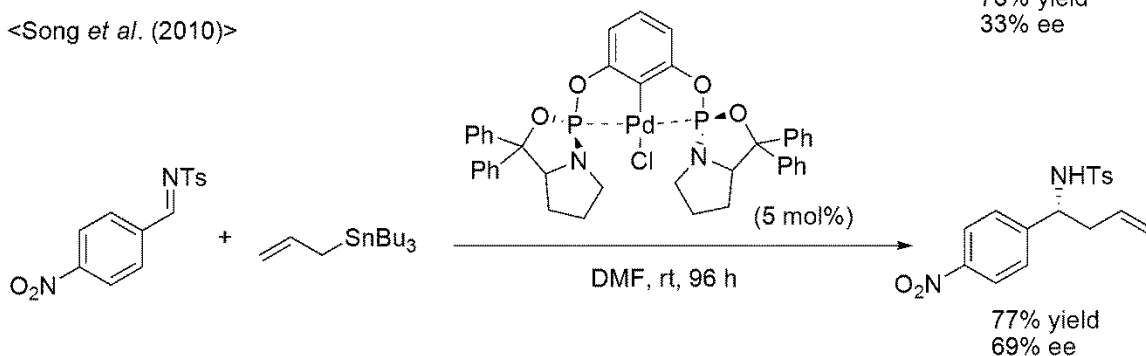
<Szabo *et al.* (2007)>



<Gebbink *et al.* (2010)>



<Song *et al.* (2010)>



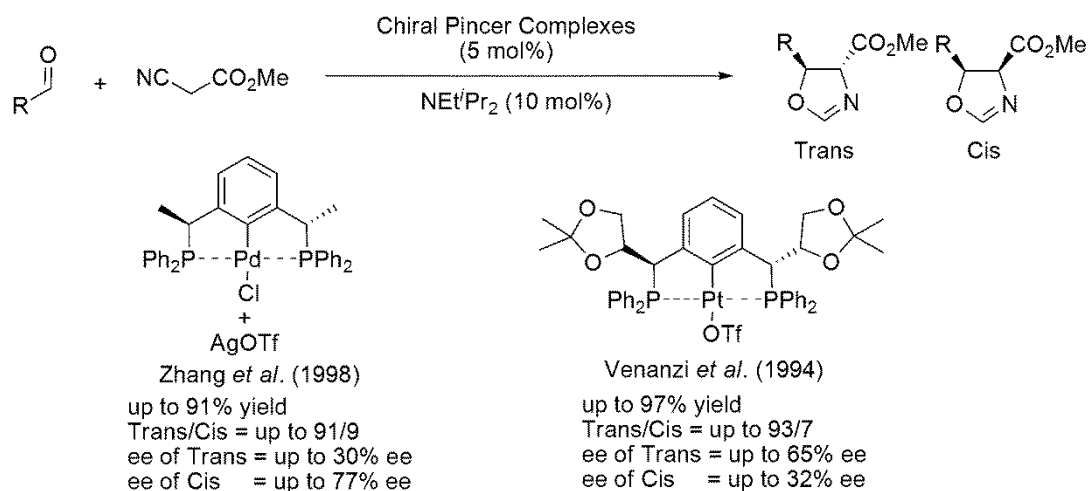
<アルデヒドへの付加反応>

アルデヒドとシアノエステルとを反応させたキラルオキサゾール環構築法は Zhang, Venanzi らによって別々に報告された^[22(b,d)]。どちらの報告でもベンジル位に不斉中心を持つ P C P 型ピンサー錯体を用いて検討を行っている (**Scheme 1.11 upper**)。しかし、どちらにおいても満足のいくエナント選択性を出すことが出来ておらず、まだまだ改良の余地を残している。

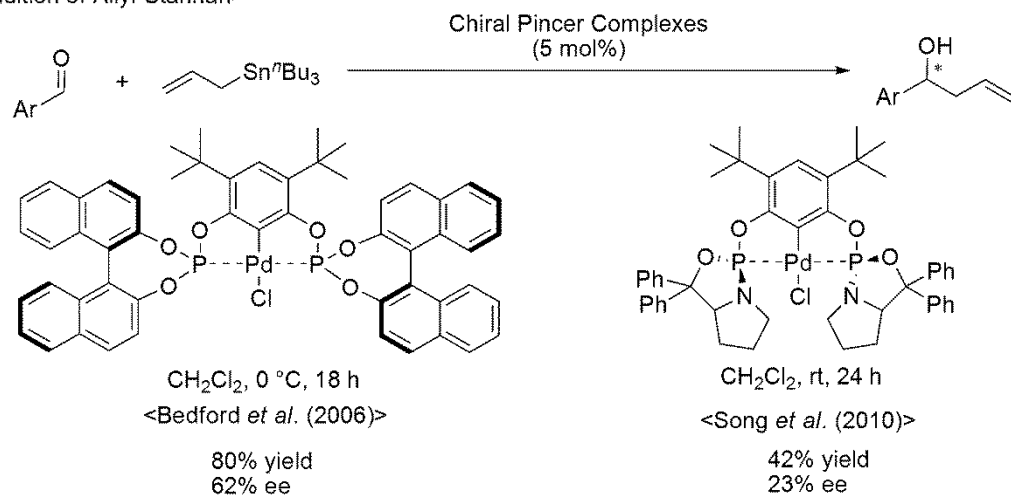
また、アリルスズ試薬とアルデヒドとの不斉反応例も知られており、Bedford や Song らによって報告されている^[22(i,p)]。彼らはリン上の置換基にキラル補助基を有する錯体を用いている (**Scheme 1.11 downer**)。しかし、この場合においても優れた不斉場を構築するには至っていない。

Scheme 1.11. Examples of Asymmetric Aldol Reaction

<Addition of cyano-esters>



<Addition of Allyl-Stannan>

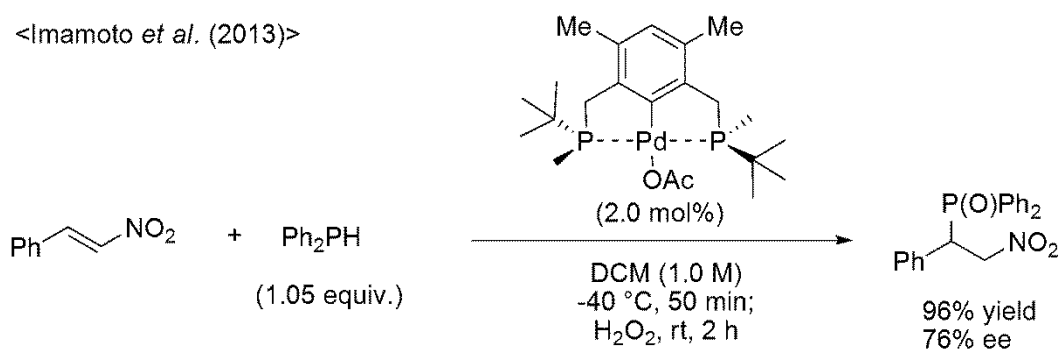


ジアリールホスフィンのニトロオレフィンへの触媒的不斉付加反応

最近ではニトロオレフィンへの不斉的付加反応が今本らによって報告されている^[22q]。彼らは独自に開発したPキラルなピンサー錯体を用いて検討を行っている(Scheme 1.12)。P上置換基には最も小さなアルキル基である Me 基と、嵩高いアルキル基である *t*Bu 基を用いており、これらの立体的差異から不斉を誘起している。結果としては、満足のいくエナンチオ選択性を出すことは出来なかったが、P配位型キラルピンサー錯体の更なる可能性を示した論文であるといえる。

Scheme 1.12. Asymmetric Addition of Diarylphosphine to Nitro-olefines

<Imamoto *et al.* (2013)>



以上に示すようにP配位型のキラルピンサー錯体は、依然として不斉触媒としての優れた力を示した例は無く、まだまだ改善の余地を残している。

<Reference>

- [1] C. J. Moulton, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1020.
- [2] (a) Albrecht, M.; vanKoten, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750. (b) van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759. (c) Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837. (d) Slagt, M. Q.; van Zwieten, D. A. P.; Moerkerk, A. J. C. M.; Gebbink, R. J. M. K.; vanKoten, G. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2275. (e) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (f) Szabo, K. J. *Synlett* **2006**, 811. (g) Morales-Morales, D., Jensen, C. M., Eds. *The Chemistry of Pincer Compounds*; Elsevier: Amsterdam, 2007. (h) Morales-Morales, D. Mini-Rev. *Org. Chem.* **2008**, *5*, 141. (i) Choi, J.; MacArthur, A. H. R.; Brookhart, M.; Goldman, A. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1761. (j) Selander, N.; Szabo, K. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048. (k) Niu, J.; Hao, X.-Q.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5135. (l) Schneider, S.; Meiners, J.; Askevold, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 412. (m) van Koten, G., Milstein, D., Eds. *Organometallic Pincer Chemistry*; Springer: Berlin,

2013.

- [3] Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.
- [4] (a) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3*, 1354. (b) Brunner, H.; Kiuzinger, A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413.
- [5] Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223.
- [6] Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3817.
- [7] (a) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738. (b) Haack, K. J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285. (c) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 288. (d) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. (e) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.
- [8] Bhor, S.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Klawonn, M.; Dobler, C.; Bitterlich, B.; Grotevendt, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3393.
- [9] (a) Grigoropoulou, G.; Clark, J. H.; Elings, J. A. *Green Chem.* **2003**, *5*, 1-7. (b) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457-2473.
- [10] Langlotz, B. K.; Wade, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4670.
- [11] Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338.
- [12] Motoyama, Y.; Makihara, N.; Mikami, Y.; Aoki, K.; Nishiyama, H. *Chem. Lett.* **1997**, 951.
- [13] Nishiyama, H.; Shiomi, T.; Tsuchiya, Y.; Matsuda, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6972.
- [14] Tsuchiya, Y.; Kanazawa, Y.; Shiomi, T.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2004**, 2493-2496. Tsuchiya, Y.; Uchimura, H.; Kobayashi, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2004**, 2099-2102.
- [15] Slough, G. A.; Bergman, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 938-949.
- [16] Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
- [17] Takenaka, K.; Minakawa, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12273.
- [18] Ohshima, T.; Kawabata, T.; Takeuchi, Y.; Kakinuma, T.; Iwasaki, T.; Yonezawa, T.; Murakami, H.; Nishiyama, H.; Mashima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6296.
- [19] Hyodo, K.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10337.
- [20] a) Hyodo, K.; Nakamura, S.; Tuji, K.; Ogawa, T.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385 – 3390. b) Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443 – 1448; c) Nakamura, S.; Ohara, M.; Nakamura, Y.;

Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360 – 2362; d) Ohara, M.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285 – 3289. e) Hyodo, K.; Kondo, M.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4128

[21] Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.

[22] (a) Gorla, F.; Venanzi, L. M.; Albinati, A. *Organometallics* **1994**, *13*, 43. (b) Gorla, F.; Togni, A.; Venanzi, L. M.; Albinati, A.; Lianza, F. *Organometallics* **1994**, *13*, 1607. (c) Longmire, J. M.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1725. (d) Longmire, J. M.; Zhang, X.; Shang, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 4374. (e) Dani, P.; Albrecht, M.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. *Organometallics* **2000**, *19*, 4468. (f) Williams, B. S.; Dani, P.; Lutz, M.; Spek, A. L.; von Koten, G. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3519. (g) Morales-Morales, D.; Cramer, R. E.; Jensen, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *654*, 44. (h) Medici, S.; Gagliardo, M.; Williams, S. B.; Chase, P. A.; Gladiali, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 694. (i) Baber, R. A.; Bedford, R. B.; Betham, M.; Blake, M. E.; Coles, S. J.; Haddow, M. F.; Hursthouse, M. B.; Orpen, A. G.; Pilarski, L. T.; Pringle, P. G.; Wingad, R. L. *Chem. Commun.* **2006**, 3880. (j) Wallner, O. A.; Olsson, V. J.; Eriksson, L.; Szabo, K. J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1767. (k) Kuznetsov, V. F.; Lough, A. J.; Gusev, D. G. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2806. (l) Benito-Garagorri, D.; Bocoki, V.; Mereiter, K.; Kirchner, K. *Organometallics* **2006**, *25*, 3817. (m) Aydin, J.; Kumar, K. S.; Sayah, M. J.; Wallner, O. A.; Szabo, K. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4689. (n) Aydin, J.; Ryden, A.; Szabo, K. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1867. (o) Li, J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; Gebbink, R. J. M. K. *Organometallics* **2010**, *29*, 1379. (p) Niu, J.-L.; Chen, Q.-T.; Hao, X.-Q.; Zhao, Q.-X.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2010**, *29*, 2148. (q) Ding B.; Zhang Z.; Xu Y.; Liu Y.; Sugiya M.; Imamoto T.; Zhang W. *Org. Lett.* **2015**, *15*, 5476.

二章 本論(新規PキラルPOCOPピンサー錯体のデザイン/合成と不斉反応の探索)

序論に示したように、P配位型キラルピンサー錯体を用いた不斉反応では、高いエナンチオ選択性を出した例はない。それ故、私は不斉誘起に優れたP配位型ピンサー錯体を開発すべく、新規Pキラルピンサー錯体のデザイン・合成を行い、それを不斉反応に用いることを計画した。本論では、まず配位子のデザイン・合成について述べ、その不斉反応について説明する。

2. 1 配位子のデザイン

新規P配位型キラル配位子をデザインするにあたり、私はPキラルであること及びPOCOP型ピンサー配位子であることの利点を取り入れることにした。以下にその理由について説明していく。

2. 1. 1 Pキラル配位子

Pキラル配位子は二座配位子では、多くの合成例が知られている。以下に、その例を示す(**Figure 2.1**)。これらの中で、最も小さなアルキル基であるMe基と嵩高いアルキル基である^tBu基をP上に有する配位子群は、非常に優れた不斉誘起能を有することが知られている。これと同じことは三座配位子であるピンサー配位子にも当てはまると考えられる。それ故、私はP上にMe基と^tBu基を有する配位子をデザインすることを計画した。

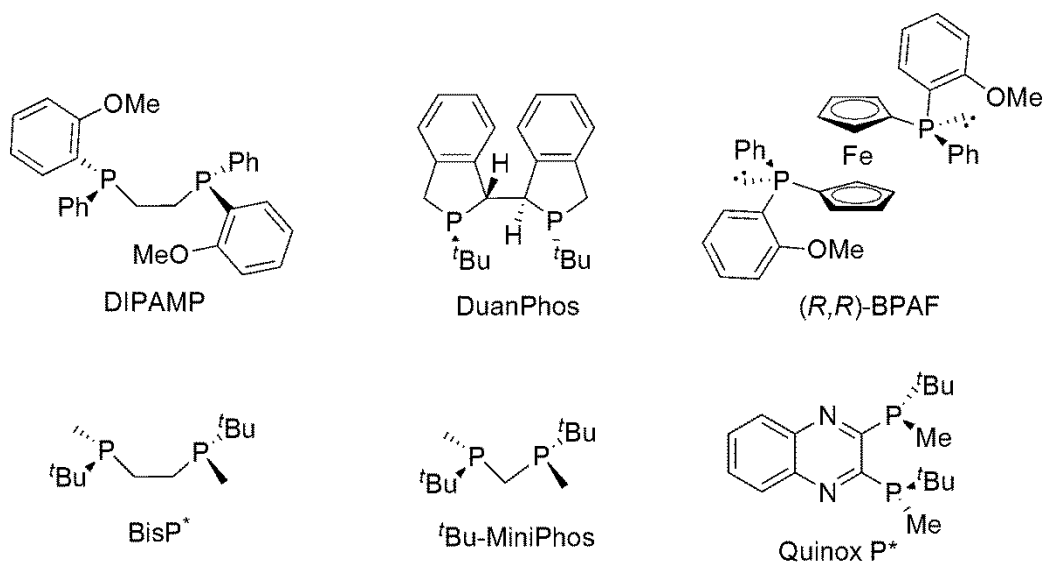


Figure 2.1. Examples of P-Chiral Bidentate Ligand

2. 1. 2 POCOPピンサー錯体

上記のように私はPキラルピンサー錯体を用いることとした。しかし、序論にも示したようにPキラルなピンサー型配位子は数例報告されている。更に言えば、Pキラル配位子として不斉誘起に最も期待できるP上にMe基と^tBu基を有するピンサー錯体を用いた不斉反応例も今本らによって報告されている。それにも関わらず依然として満足いくエナンチオ選択性は得られていない。つまりPキラルであるだけでは不十分であり、不斉誘起に効果的な何らかのデザインが必要になってくると言える。そこで私は、今本らによって用いられているPCP型ピンサー配位子から改良出来ると考えられる、Ni-POCOP型ピンサー配位子に着目した。以下にその理由を示す(Figure 2.2.)。

一番の理由は、金属-P間の距離がPOCOP型錯体の方が短い点にある。Pキラルであることの最大の利点は、金属中心とキラル中心が隣接している点である。それ故、不斉誘起には金属-キラル中心間の距離が短い方が有利であると考えられる。その為、PCP型錯体よりも金属-不斉中心間の距離が短い、POCOP型ピンサー錯体は不斉誘起に優れていると考えられる。更に原子半径の小さい第一列遷移金属触媒を用いることで、金属-リン間の距離を短くすることが出来る。更に、一酸化炭素を用いたIR実験からPOCOP型錯体はPCP型錯体よりも高いLewis酸性を有していることが示されており、反応のデザインによっては反応性に優れていることが想定される。以上の不斉誘起能及び反応性の観点から、私はPOCOP型ピンサー配位子を合成することとした。

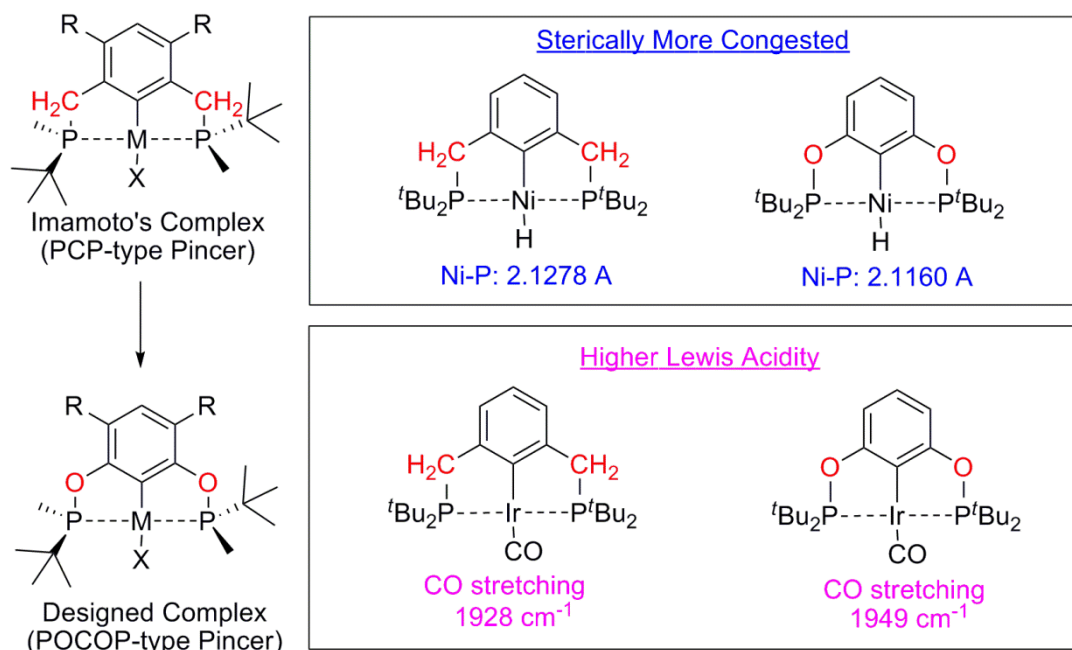


Figure 2.2. Steric and Electronic Features of POCOP Complexes Compared with PCP Complexes

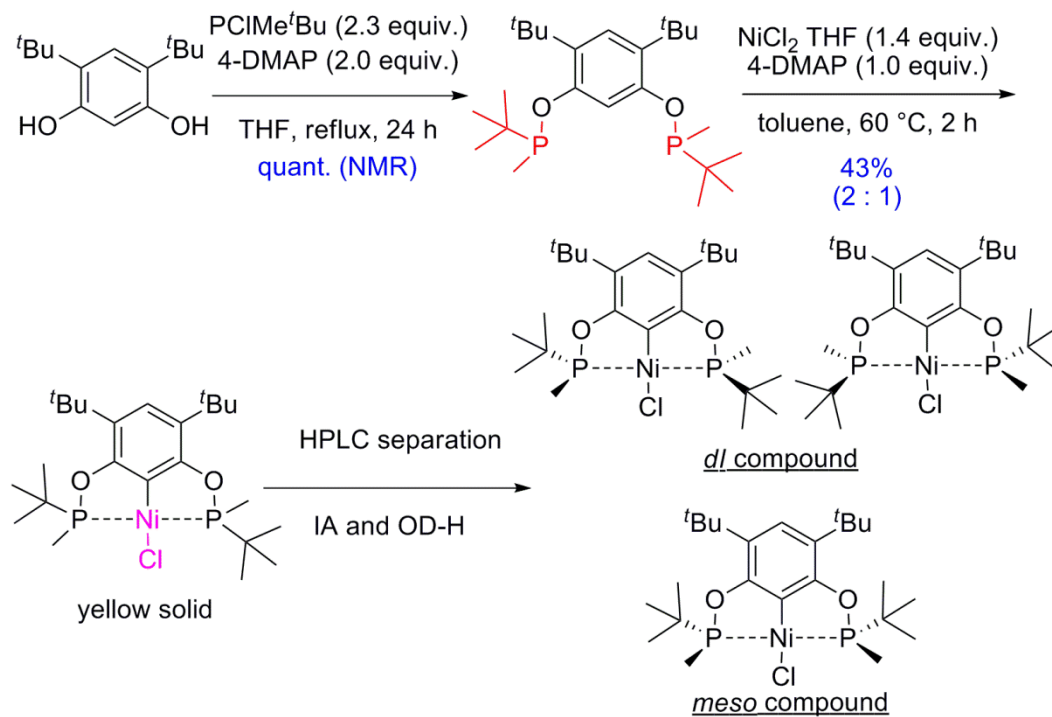
2. 2 錯体の合成

2. 2. 1 合成法

t Bu 置換錯体を代表例として、以下に合成法及び単離法を示す(Scheme 2.1.)。合成法はラセミ合成で報告されている手法に従い、必要に応じて最適化を行った。レゾルシノール誘導体を開始物質とし、塩基性条件下、2.3 当量の塩化ホスフィンとを反応させることで対応するホスファイト体を定量的に合成した。次いで塩化ニッケル(II) THF 錯体を用いてホスファイト配位子と錯形成させることで、POCOP ピンサー配位子—ニッケル錯体のラセミ合成を達成した。更にそのラセミ体の分取にはキラル分取カラム (IA と OD-H) を用いることで、キラル錯体の単離に成功した。

金属中心としては Ni の他に Pd 錯体の合成にも成功した。更に、無置換・電子供与基(Me 基)・電子求引基(Cl, I 基)を有する錯体の合成にも成功している。しかし、強い電子求引基である CF_3 基や非常に嵩高い Ad 基を有する錯体の合成は出来なかった。

Scheme 2.1. Synthesis of P-Chiral POCOP Complexes



2. 2. 2 X線結晶構造解析

更に得られた錯体の単結晶を取り、X線結晶構造解析を行った(**Figure 2.3.**)。この構造から、本錯体に関して以下のことが分かる。Ni の周りに C_2 対称環境を有している。Ni は配位子中の芳香環と共有結合を有しており、更にリン配位子と配位しておりニッケラサイクルを構築している。更に Me 基と *t*Bu 基の立体的な差異が不斉誘起を期待させる。繰り返になるが、これによってキラルな錯体であることが明確に確認された。

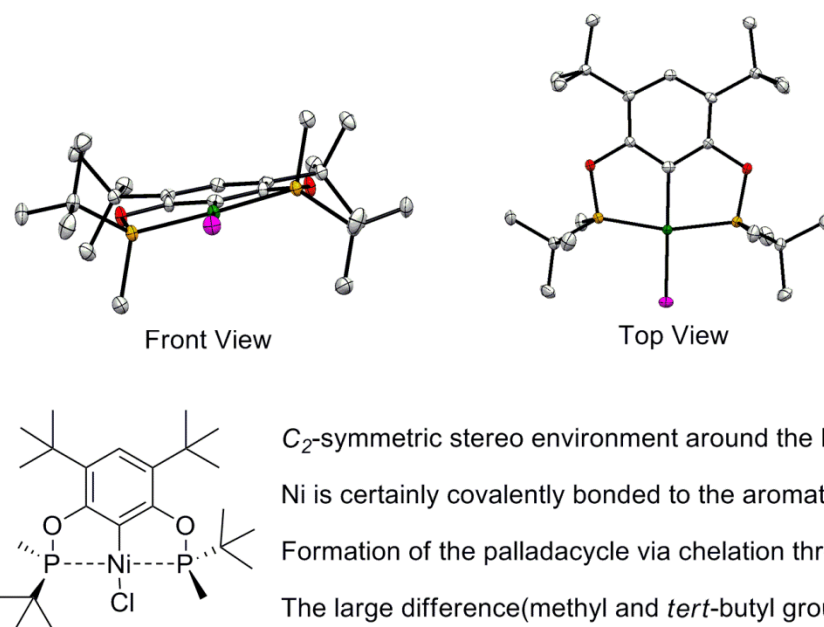
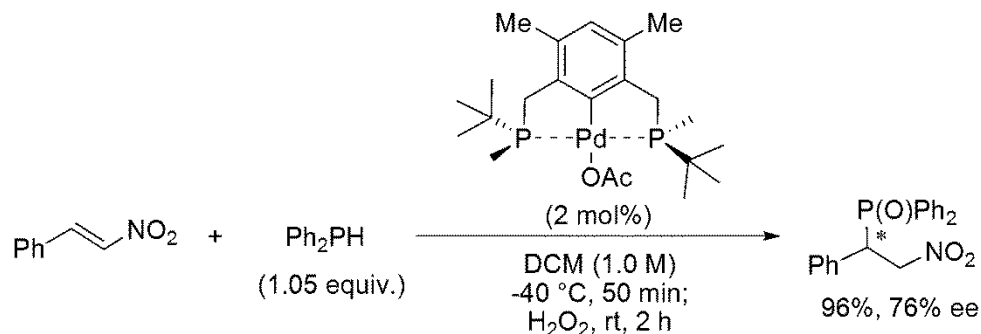


Figure 2.3. Structure of Complex

2. 3 不斉反応への応用

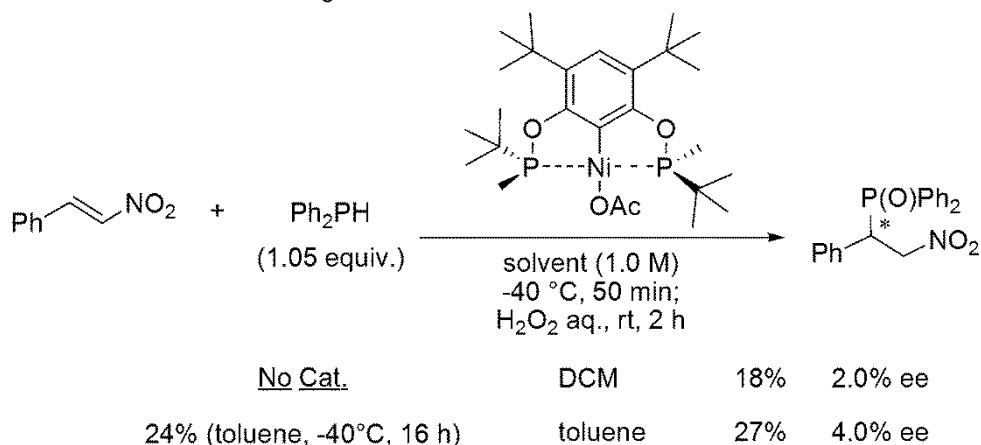
2. 3. 1 ジアリールホスフィンのニトロオレフィンへの付加反応

Scheme 2.2. Precedent (Asymmetric Reaction of Diarylphosphine to Nitro-olefines)



私は、まず今本らによって報告されたジアリールホスフィンのニトロオレフィンへの付加反応を用いて、PキラルP O C O P型ピンサー錯体の有用性について検討を行うこととした(**Scheme 2.2.**)。本手法によって得られる化合物を還元することで、配位子等において重要な骨格であるキラル1,3-アミノホスフィンが構築される。それ故、重要な反応であると考えられる。しかし、先行例では76% eeという中程度のエナンチオ選択性を出すことしか出来ておらず、PキラルP O C O P錯体を用いることで高エナンチオ選択性を出すことが期待される。

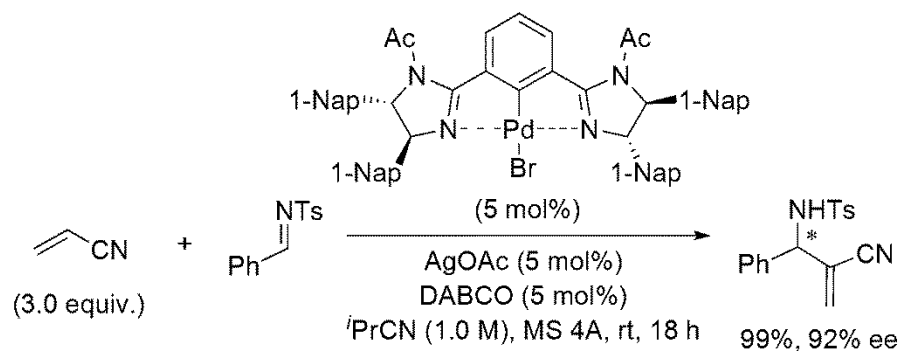
Scheme 2.3. Initial Investigation



先行例の反応条件を参考にして初期検討を行った(**Scheme 2.3.**)。その結果、目的物は得られたものの、エナンチオ選択性に関しては望ましいものではなかった。無触媒条件下での反応性と比較して、本触媒による反応の加速効果は確認されるものの、エナンチオ選択性においては効率的なものではなかったことから、本反応系においてPキラルP O C O P錯体は不適であると考えた。それ故、別の反応で更なる検討を行うこととした。

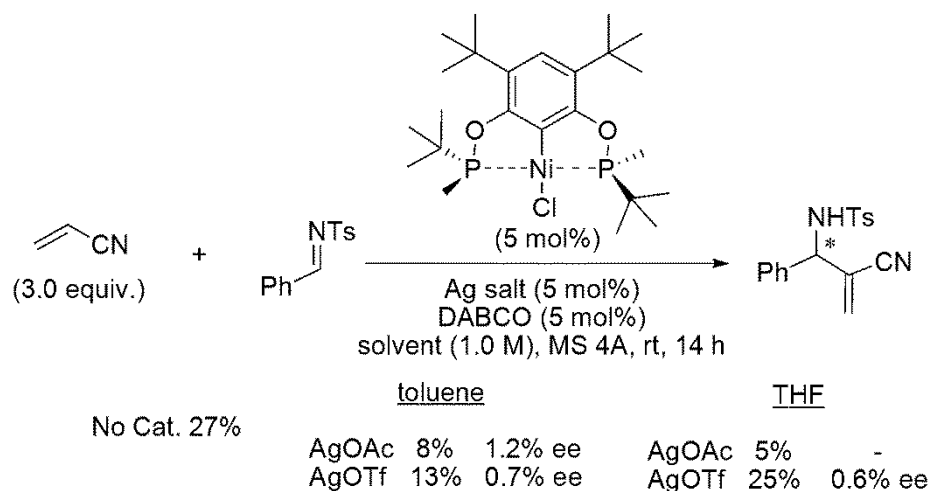
2. 3. 2 アザMBH反応

Scheme 2.4. Precedent (Asymmetric Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction)



次にアザ森田-Baylis-Hillman 反応を用いて検討を行うこととした(**Scheme 2.4.**)。本反応系においては Pd 触媒が用いられているため、より汎用性の高い金属である Ni 触媒を用いた手法の開発を期待した。

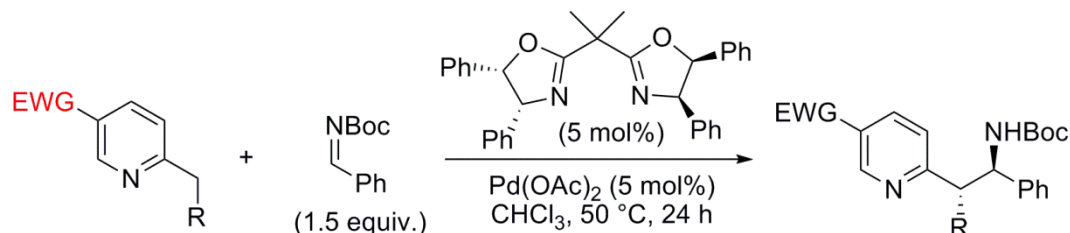
Scheme 2.5. Initial Investigation (Asymmetric Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction)



この反応においても先行例を参考にして検討を行った(**Scheme 2.5.**)。無触媒条件と同程度の反応性しか得られず、更にエナンチオ選択性も見られないことから、本反応系においては Pキラル POCOP ピンサー錯体がほとんど関与していないのではないかと考えられる。

2. 3. 3 含窒素芳香族化合物のベンジル位でのイミンへの直截的触媒的不斉反応

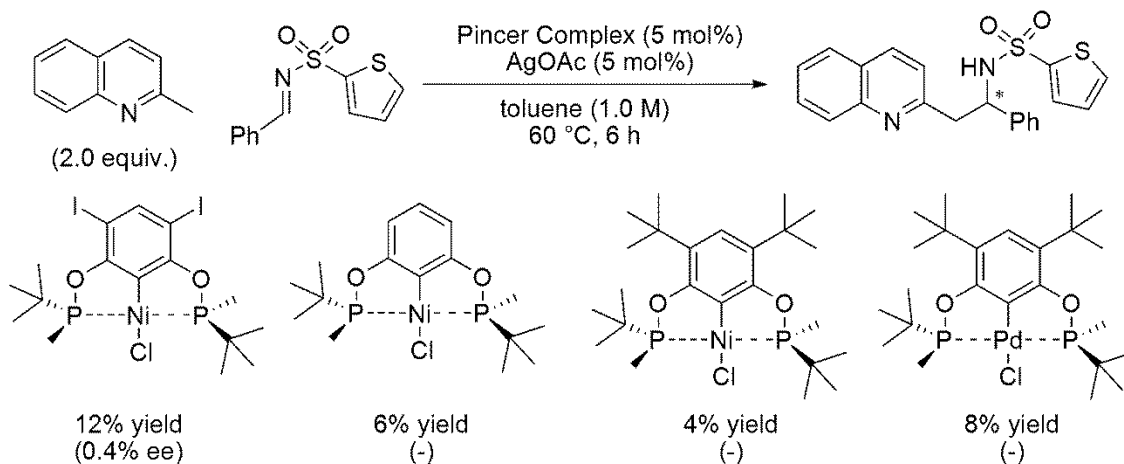
Scheme 2.6. Precedent (Asymmetric Reaction of Aza-arenes to imines)



次に含窒素芳香族化合物のベンジル位でのイミンへの直截的触媒的不斉反応を検討した (Scheme 2.6.)。この直截的手法は上記の例のみが報告されている。しかし、不活性であるベンジル位 C-H 結合を活性化することが困難であるため、その活性化に電子求引基を用いる必要がある。つまり一般性に課題が残されている。私は本 P キラルピンサー錯体によって一般性に関する課題を克服できるのではないかと考えた。

ベンジル位の活性には主に二つの大きな要素がある。Lewis 酸性と塩基性である。本錯体には主に塩基性の面で期待できる。一般的に d 電子豊富な遷移金属触媒は酸素等の共有電子対と d π -p π 反発を起こすことで、結合は弱められる。そういった効果から、金属アルコキシドなどは塩基性が高められている。更に電子豊富な配位子が金属配位することで、その傾向が強められる。本配位子は P 上にアルキル基を有しており、電子豊富な配位子である。それ故、d π -p π 反発による塩基性の向上が期待できる。また、Lewis 酸性及び塩基性の調整も置換基を変えることで可能である。

Scheme 2.7. Initial Investigation (Asymmetric Reaction of Aza-arenes to imines)



これらの効果に期待して、種々錯体の効果について検討を行った (Scheme 2.7.)。しかし、残念ながら反応性・エナンチオ選択性ともに望ましい結果は得られなかった。更に Lewis 酸性を高めるべくカチオン性銀を用いることも考えられるが、強酸条件下では金属が関与せずに反応が進行するという実験的知見を有していたため、検討は行わなかった。

2. 3. 4 含窒素芳香族化合物のベンジル位での脱炭酸的触媒的不斉付加反応

上記のように直截的手法による不斉化は困難であった。そこで、次に脱炭酸的手法をとることとした(**Table 2.1.**)。ピリジンカルボン酸を基質として用い、反応溶媒毎の反応性の検討を行った。結果は以下の通りである。反応は進行しているにも関わらず、エナンチオ選択性が非常に低かった。これはピリジンカルボン酸が非常に不安定であり、脱炭酸した後に構築される求核種がイミンと反応したことが原因と考えられる。実際、ピリジンカルボン酸は不安定であり、室温下で泡を立てながら徐々に分解していくことが観察されている。つまり、本反応系においては脱炭酸過程が早すぎるが故に、錯体が反応に関与しなかったと考えられる。

Table 2.1. Initial Investigation (Asymmetric Decarboxylative Reaction of Aza-arenes to imines)

Slowly decomposed

(3.0 equiv.)

Ph-CH=N-Ts

(5 mol%)

AgOAc (5 mol%)

solvent (1.0 M), MS 4A, rt, 14 h

NHTs

Entry	Solvent	Yield(%)	ee
1	toluene	38	0.5%ee
2	THF	43	0.5%ee
3	1,4-diox.	30	0.3%ee
4	DCM	28	0.5%ee
5	DMF	31	0.4%ee
6	IPA	45	0.5%ee
7	CH ₃ CN	47	0.4%ee

3章本論(PキラルPOCOP配位子—Ni錯体を用いたキラルβアミノニトリル骨格構築)

3. 1 キラルβアミノニトリル骨格

3. 1. 1 骨格の重要性

私は本錯体の有用性を示すべく、キラルβアミノニトリル骨格の構築法の開発に取り組むこととした。キラルβアミノニトリル骨格構築法を選択した理由を以下に示す。

一点目は骨格の重要性である(**Figure 3.1**)。βアミノニトリル骨格は医薬品・農薬等の生物活性物質等に多く見られる。それ故、新規医薬品をデザイン及び合成するためには、この骨格の効率的な構築法の開発は重要と考えられる。更に、ニトリル基は非常に柔軟な官能基であり、様々な官能基へと変換が可能である。特にニトリル基を還元して得られる、キラル1,3-ジアミン骨格は他の合成法では工程数が長くなることから、本法は非常に有用であると考えられる。

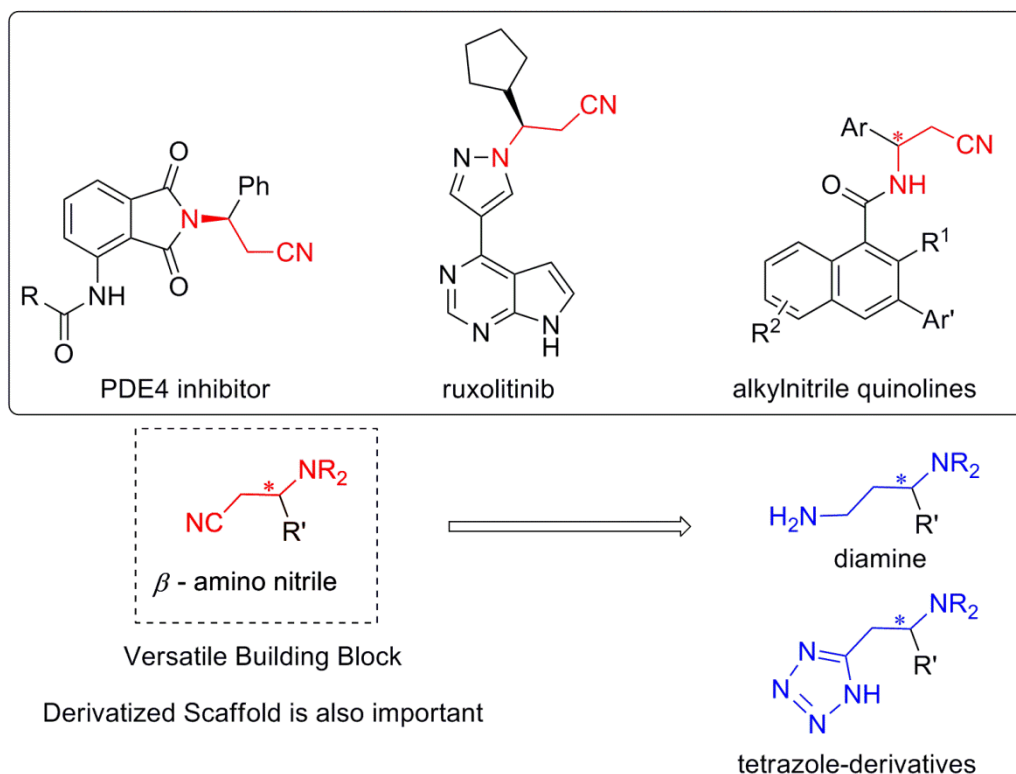


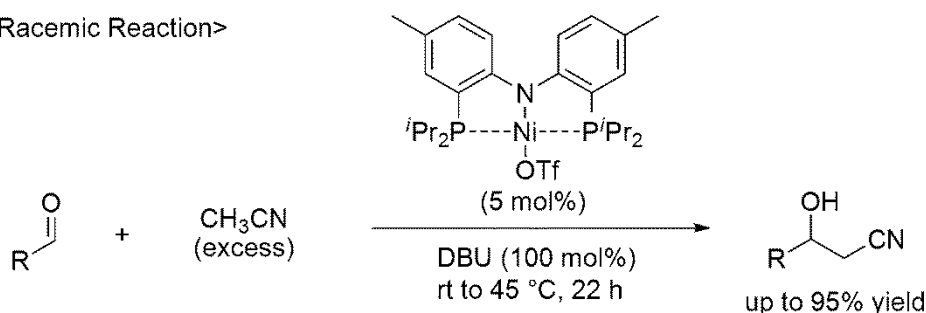
Figure 3.1. Synthetic Utility of Chiral β -amino nitriles

3. 1. 2 ピンサー錯体を用いた構築法

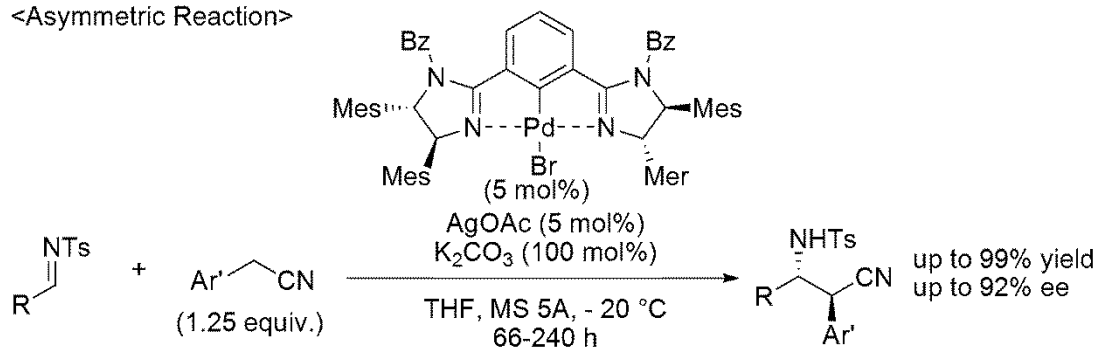
二点目はピンサー錯体を用いた、 β アミノニトリル骨格構築法が報告されている点である(**Scheme 3.1.**)。ラセミ反応ではあるが、 α -プロトンの酸性度が低いため($pK_a=31$ in DMSO)、困難であるアセトニトリルの触媒的アルドール反応がピンサー型錯体を用いて達成されている。更に、ベンジルニトリルのような活性 α -プロトンを持つ基質においては不斉反応も報告されている。これら以外にも、ピンサー錯体を用いた β アミノニトリル骨格構築法は知られている。

Scheme 3.1. Precedents (Direct Addition of Nitrile Derivatives Catalyzed by Pincer Complexes)

<Racemic Reaction>



<Asymmetric Reaction>



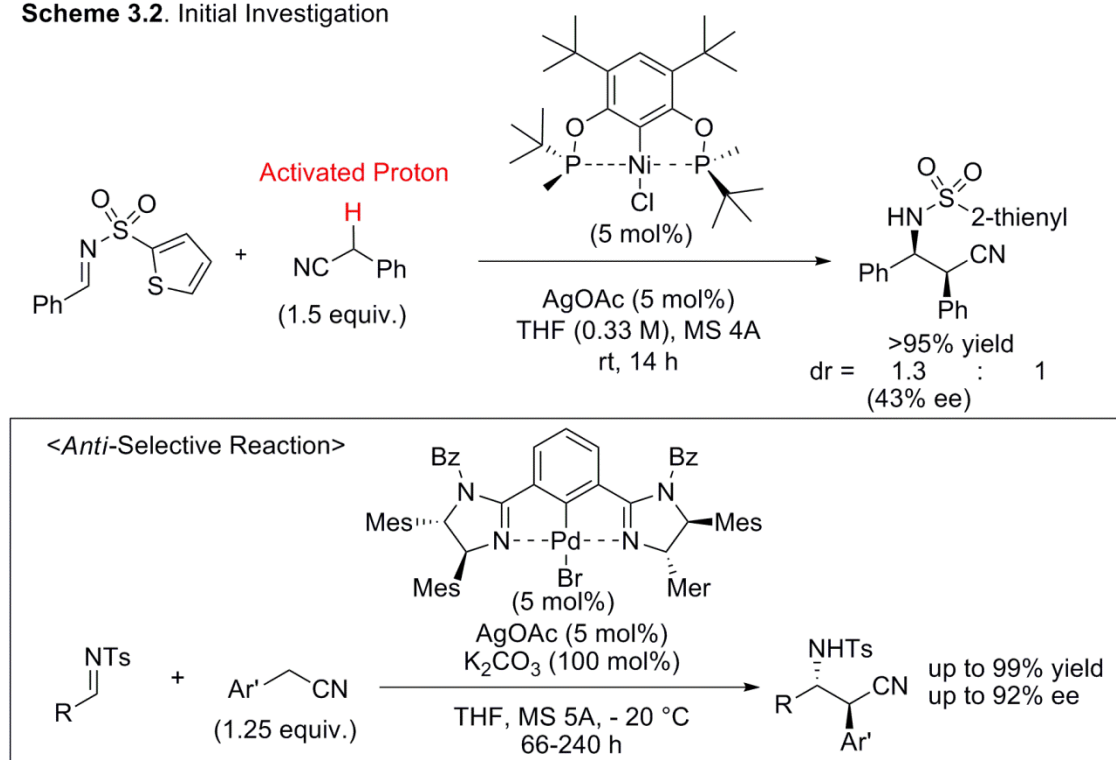
以上のように、骨格的重要性及びピンサー錯体の反応性の二点から私は、本触媒をキラール β アミノニトリル骨格構築法へと用いることを決めた。

3. 2 ベンジルニトリルのシン体選択的不斉 Mannich 型反応

3. 2. 1 初期検討

まずは活性プロトンを有するベンジルニトリルを用いて検討を行った(Scheme 3.2.)。条件は中村らによって報告された手法を模倣した。つまり、THF 溶媒中、ピンサー触媒、酢酸銀を 5 mol% 存在下、室温下にてイミンと 1.5 当量のベンジルニトリルとを 14 時間反応させた。結果、反応性は非常に優れており、ほぼ定量的に目的物を得ることが出来た。また、エナンチオ、ジアステレオ選択性ともに満足のいくものではなかったものの、シン体を主に得ることが出来た。これまでアンチ選択的不斉反応では満足のいく結果が報告されているが、シン選択的反応において優れた選択性を示した例はない。それ故、私は本反応を更に改良していくこととした。

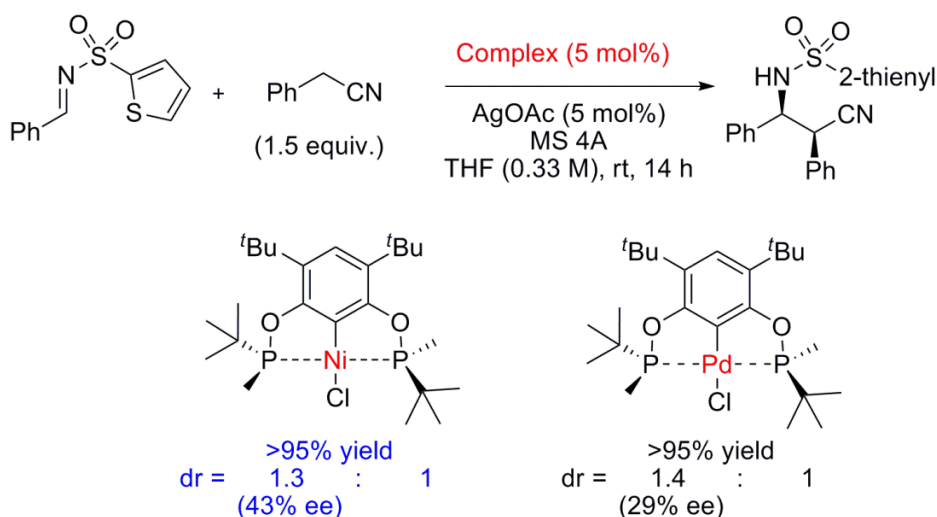
Scheme 3.2. Initial Investigation



3. 2. 2 条件検討

<錯体の効果（金属中心）>

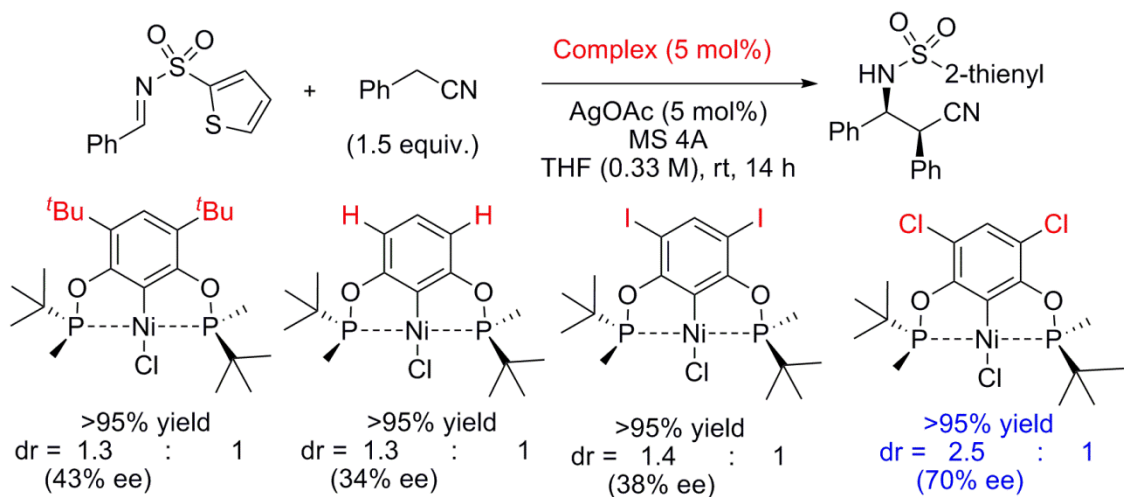
まず触媒の効果について検討を行った(**Scheme 3.3.**)。金属中心に関しては、Ni 錯体と Pd 錯体で比較検証を行った。その結果、反応性に関して大きな違いは確認されなかったものの、エナンチオ選択性に関しては違いが見られた。これは Pd が、より大きな原子半径を有するが故に、ピンサー錯体中の反応場がより開いた状態になったことが原因であると考えている。 **Scheme 3.3. Metal Effect**



<錯体の効果（置換基）>

次に配位子上の置換基の効果について検討を行った(**Scheme 3.4.**)。この際に種々置換基は 4,6 位に置かれたものを用いた。これは 4,6 位に置換基を有している POCOP 型ピンサー錯体は立体効果によって金属—リン間がより隣接するという知見に基づいている。実際に、この立体効果は実験結果にも表れている。例えば、無置換ピンサー錯体を用いた場合には、他の置換ピンサー錯体と比較して低選択性であった。種々検討した中で、唯一、Cl 置換錯体においてジアステレオ及びエナンチオ選択性の両面で改善が見られた。

Scheme 3.4. Substituent Effect

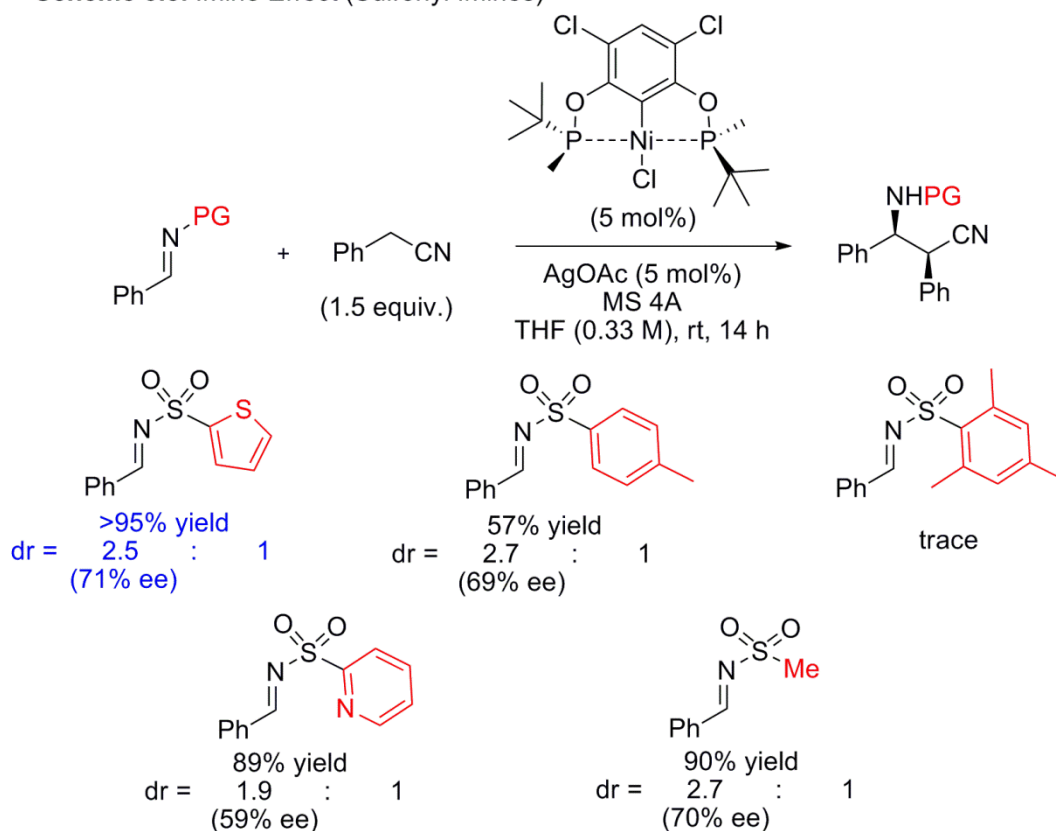


<イミンの効果 (スルホニルイミン)>

次にイミンの置換基効果について検討を行った。イミンの置換基は求電子性の調整のみならず、立体的効果や電子的効果によって不斉場にも影響を与えた例が数多く報告されている。それらの効果に期待した。

まずイミン類の中で反応性の高いことが知られている、スルホニルイミン類を用いて検討を行った(**Scheme 3.5.**)。Cl 置換錯体を触媒として用いた場合、反応性はスルホニルイミンの求電子性に依存しており、ピリジン、チオフエン、トシル、メシチル置換の順番で高反応性を示した。しかし、エナンチオ、ジアステレオ選択性共に影響は少なく、ピリジンスルホニルイミンのみ選択性の低下が確認された。

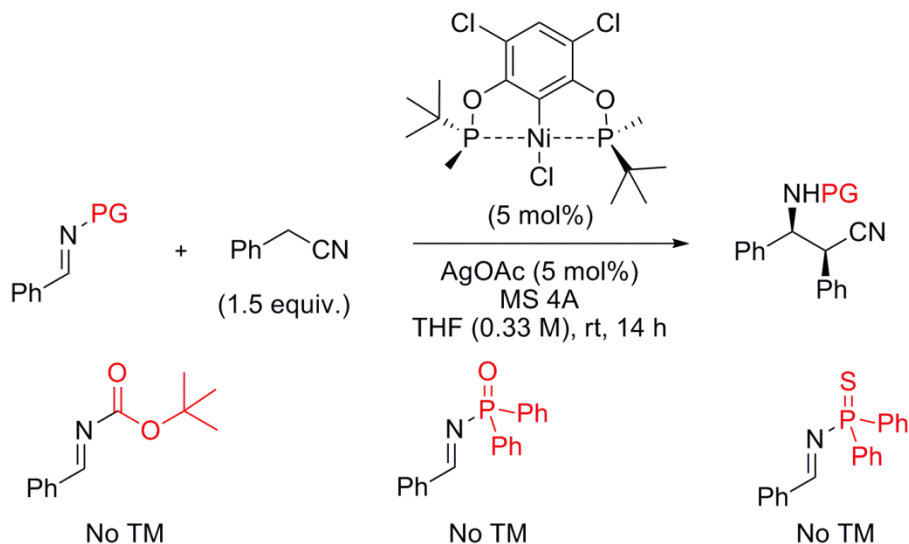
Scheme 3.5. Imine Effect (Sulfonyl Imines)



<イミンの効果 (スルホニルイミン以外) >

更に他のイミンについても検討を行った(Scheme 3.6.)。しかし何れも目的物を得るに至らなかった。

Scheme 3.6. Imine Effect (Except Sulfonyl Imine)



<溶媒効果>

次に配位による立体選択性への影響に期待して、溶媒効果の検討を行った(Table 3.1.)。溶媒としてはプロトン性溶媒、非プロトン高極性溶媒、中程度の極性溶媒、低極性溶媒といった一般的な溶媒を一通り検討した。初期検討にて用いたTHFと同様に極性を有するCH₃CN、DMF、IPA及びハロゲン系溶媒であるDCMにおいては、改善が見られなかった。一方、非極性溶媒であるトルエンを溶媒として用いた場合においてはジアステレオ選択性の向上が確認された。今後、トルエンを最適溶媒として用いることとした。

Table 3.1. Solvent Effect

Entry	Solvent	Yield	dr	ee (major)
0	THF	>95%	2.5 : 1	70% ee
1	CH ₃ CN	80%	1.8 : 1	55% ee
2	DMF	94%	1.5 : 1	57% ee
3	IPA	>95%	1.6 : 1	56% ee
4	DCM	>95%	1.8 : 1	55% ee
5	toluene	89%	3.5 : 1	70% ee

<濃度効果>

次に反応濃度に関する検討を行った(**Table 3.2.**)。結果、低濃度であるほどエナンチオ選択性の向上が確認された。しかし、それに伴い収率の低下も見られた為、収率、選択性のバランスが最もとれた 0.33 M を最適反応濃度として選択した。

Table 3.2. Concentration Effect

Entry	Concentration	Yield	dr	ee (major)
1	0.1	34%	2.0 : 1	73
2	0.2	44%	2.2 : 1	68
3	0.33	89%	3.5 : 1	70
4	0.5	>95%	3.2 : 1	67
5	1.0	>95%	3.2 : 1	67

<反応温度効果>

次に反応温度に関して検討を行った(**Table 3.3.**)。反応温度によるエナンチオ選択性の向上は確認され、0℃条件下では80% eeまで改善された。しかし反応性は低下し、ジアステレオ選択性には影響が見られなかった。更に-10℃及び-20℃でも検討を行ったが、反応が全く進行しなくなった。低温条件下では選択性の向上が確認されるものの、大幅な反応性の低下も見られた。その為、反応性の向上に向けた条件検討を行うことにした。

Table 3.3. Temperature Effect

Entry	temperature (°C)	Yield	dr	ee (major)
1	rt	89%	3.5 : 1	70
2	0	23%	3.2 : 1	80
3	-10	No TM	-	-
4	-20	No TM	-	-

<当量効果>

まずベンジルニトリルの当量を検討した(**Table 3.4.**)。当量の増加により反応性は向上したものの、依然として満足のいくものではなかった。

Table 3.4. Equivalent Effect

(5 mol%)
AgOAc (5 mol%)
MS 4A
toluene (0.33 M), 0 °C, 14 h

Entry	equivalent	Yield	dr	ee (major)
1	1.25	18%	3.3 : 1	78
2	1.5	23%	3.2 : 1	80
3	2.0	34%	3.3 : 1	83
4	3.0	42%	3.4 : 1	83

<塩基効果>

そこで更なる反応性の向上を期待して、添加剤に塩基を用いることとした(**Table 3.5.**)。塩基としては、中村・柴田らの先行例を参考にして炭酸塩を用いた。結果、大幅に反応性が改善され、0 °C条件下においても良好な反応性を得ることに成功した。−10 °Cにおいても目的物が得られ、85 % ee まで選択性は改善されたものの反応性は満足いくものではなかった。

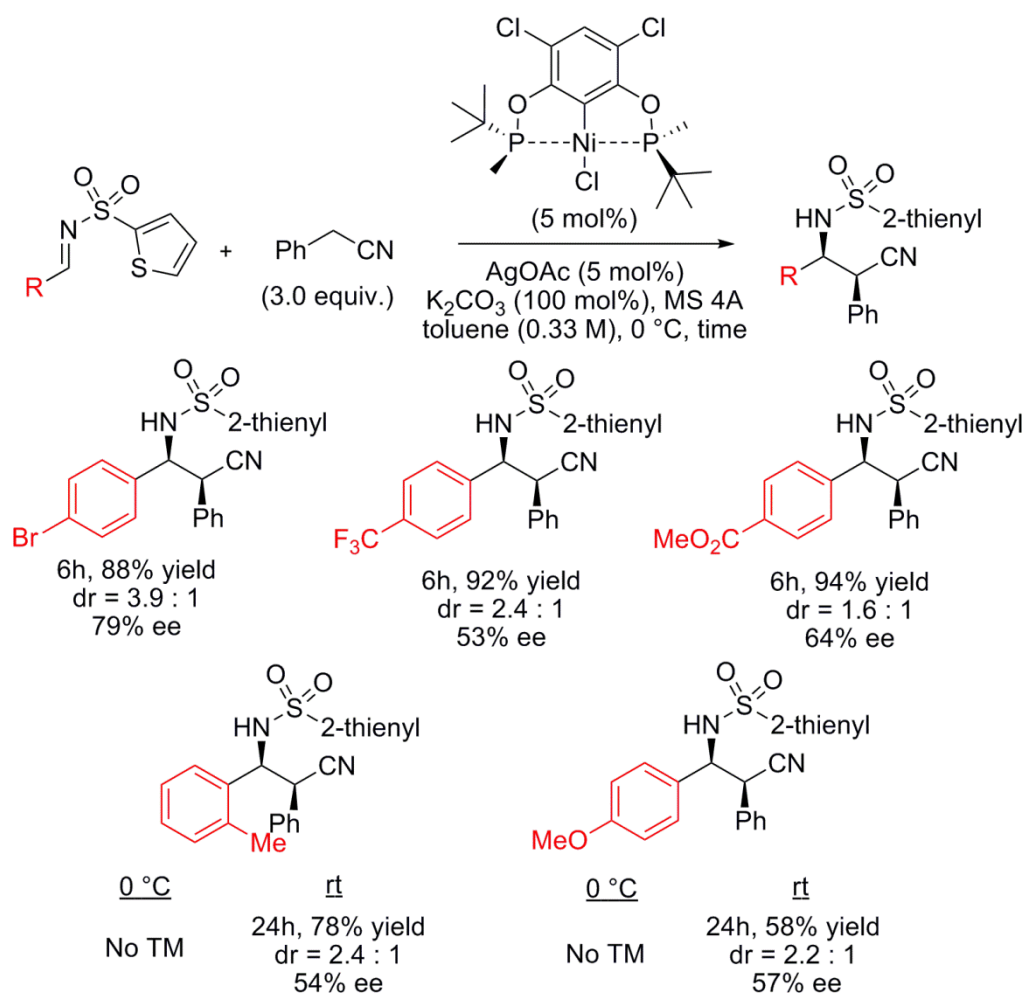
Table 3.5. Base Effect

(5 mol%)
AgOAc (5 mol%)
Base (100 mol%), MS 4A
toluene (0.33 M), temp., 14 h

Entry	temp. (°C)	Base	Yield	dr	ee (major)
0	0	none	42%	3.4 : 1	83
1	0	Na ₂ CO ₃	56%	3.3 : 1	83
2	0	K ₂ CO ₃	>95%	3.2 : 1	82
3	0	Cs ₂ CO ₃	>95%	2.8 : 1	81
4	-10	none	No TM	-	-
5	-10	Na ₂ CO ₃	10%	3.3 : 1	85
6	-10	Cs ₂ CO ₃	18%	2.8 : 1	83

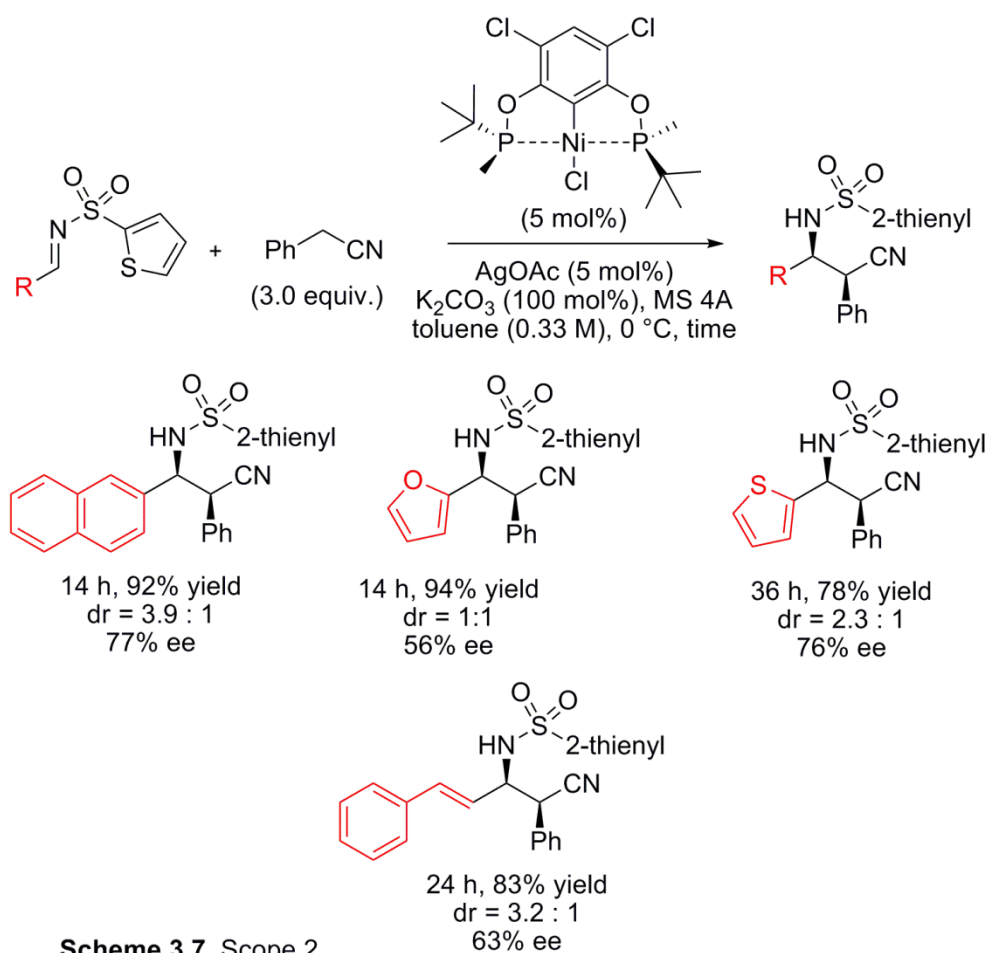
3. 2. 3 基質一般性

次に基質一般性に関する検討を行った。まず、電子求引基を有する芳香族イミンを用いた場合、反応は円滑に進行し、高収率にて目的物を得ることが出来た。しかし、選択性に関しては満足いくものは得られず、中程度に留まった。更に電子供与基を有する芳香族イミンを用いた場合、最適化された0℃の温度下では反応は全く進行しなかった。そこで、反応温度を室温まで上げて反応性の調査を行ったところ、24時間の反応時間を要したものの目的物を得ることが出来た。しかし、温度を上げたことで選択性の更なる低下が確認された。



Scheme 3.6. Scope 1

次に他の芳香族イミンや α, β -不飽和イミンの反応性に関する調査を行った。他の芳香族イミンを用いた場合、ナフタレン環、フラン環を有するイミンでは良好な反応性を得ることが出来た。チオフェン環を有するイミンでは反応性の低下が確認され、36時間の反応時間を要した。選択性に関しては何れも中程度に留まった。 α, β -不飽和イミンへの適用も可能であり、高収率にて目的物を得ることが出来た。しかし、この基質においても同様に選択性は中程度であった。



Scheme 3.7. Scope 2

3. 2. 4 反応機構

<想定反応機構>

次に本反応において想定される反応機構について述べる (**Figure 3.2.**)。まず酢酸銀とピンサー配位子—塩化ニッケル錯体との配位子交換によって、ピンサー配位子—酢酸ニッケル錯体が触媒活性種として形成される。次にベンジルニトリルと錯体とが配位することで、カチオン性錯体となる。この配位によってニトリルの α プロトンは活性化されており、塩基によって脱プロトン化され、求核種であると考えられる Ni—ケテンイミド種となる。その求核種がイミンと反応し、出来た Ni—アミド種が酢酸、または活性化ベンジルニトリルの α —プロトンを脱プロトン化することによって目的物が得られると同時に触媒回転する。

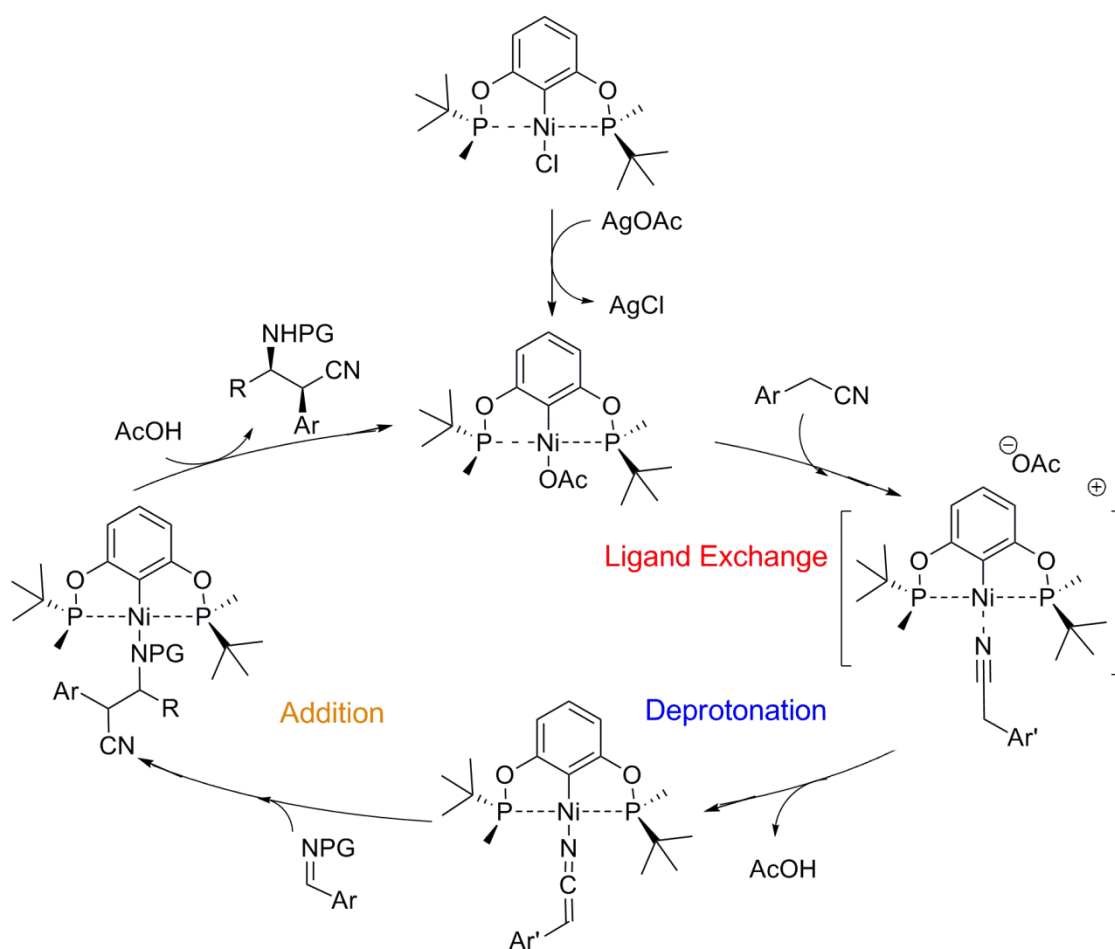


Figure 3.2. Plausible Reaction Mechanism

4 章本論(脱炭酸的不斉 Mannich 型反応によるキラルβアミノニトリル骨格構築法の開発)

4. 1 アセトニトリルの直接的不斉付加反応

4. 1. 1 先行例及び課題

以上のように、私は新規 P キラル P O C O P ピンサー配位子—Ni 錯体を用いることで、ベンジルニトリルの不斉 Mannich 型反応がシン体選択的に進行することを見出した。また同時に、現存するキラル P 型配位ピンサー錯体では最も高いエナンチオ選択性の発現に成功したことになる。そこで本錯体の有用性を更に明示する為に、私は活性化されていない単純アセトニトリルを用いた不斉 Mannich 型反応に着手することにした。

この反応は依然として困難な課題であり、柴崎らによって報告された Cu(I)を用いた手法が唯一である(Figure 4.1.)。しかし、その手法においても満足のいくエナンチオ選択性を得るまでには至っておらず、最高でも 52% ee であった。

この単純アセトニトリルの不斉 Mannich 反応を困難なものにしている点が二点ある。まず α-プロトンの酸性度が低いことである。DMSO 中、 pK_a が 31 という不活性なプロトンを活性化することは容易ではなく、ラセミでの触媒的手法の開発ですら困難である。更に、活性化を達成されたとしてもアセトニトリルのサイズが小さすぎる為、不斉誘起が困難であることが挙げられる。アセトニトリルの不斉 Mannich 反応を開発するには、これらの問題を解決することが求められる。

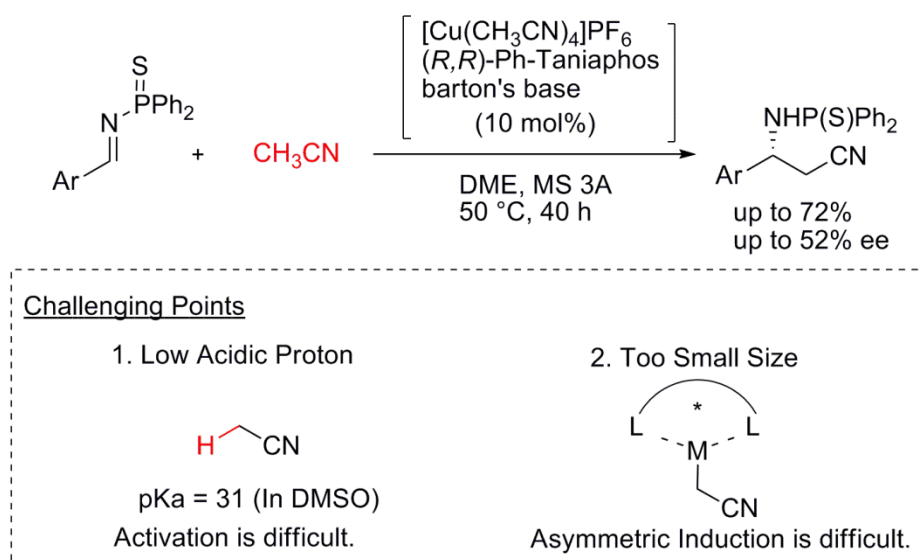


Figure 4.1. Precedent Work and Problematic Points of Asymmetric Mannich-type Reaction of Simple Nitriles

4. 1. 2 作業仮説

私はこれらの問題点はPキラルP O C O P配位子—Ni 錯体ならば解決できるのではないかと考えた(**Figure 4.2.**)。まず困難である不活性プロトンの活性化に関する点は、錯体のLewis酸性を向上させることで可能であると考えた。配位子の置換基として電子求引基を用い、更に錯体をカチオン性にする事でLewis酸性を高めることが可能である。このLewis酸性に関する仮説は、先行例を参考にしている。つまり先行例では当量の塩基を必要としているが、カチオン性ピンサー錯体で触媒的手法の開発に成功している。本反応系における錯体は電子供与性の置換基を有しており、電子求引基を有する錯体を用いることで当量の塩基を用いずに触媒的不斉反応の開発を達成できるのではないかと考えられる。

次に不斉誘起に関する点である。前述のようにPキラル錯体であることから、反応場は非常に混雑した状態となっている。この立体環境は単純アセトニトリルのサイズに関する問題を解決するのではないかと期待される。これらの効果に期待して、単純アセトニトリルの直接的な不斉 Mannich 型反応の開発に着手した。

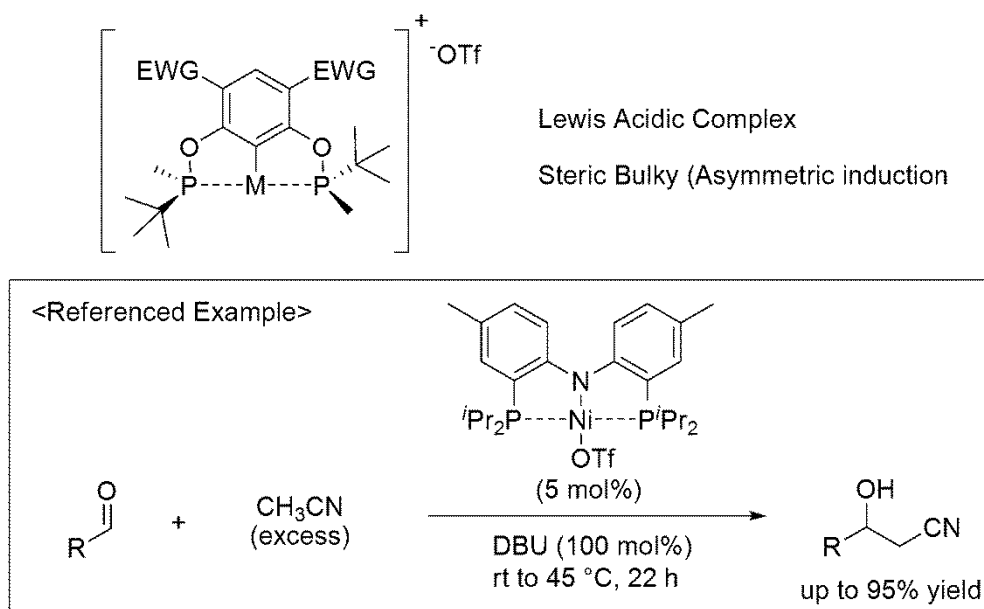


Figure 4.2. Working Hypothesis

4. 1. 3 初期検討

まず私は Cl 置換ピンスー錯体と酢酸銀の触媒系を用いて検討を行った(**Table 4.1.**)。しかし反応は全く進行しなかった。そこで Lewis 酸性の高いカチオン性錯体を出すことを目的に、トリフルオロメタンスルホン酸銀を用いた触媒系も検討したが、同様に反応は全く進行しなかった。塩基性の不足が問題なのではないかと考え、添加剤として塩基の検討を行った。その結果、目的物は得られたものの、残念ながら痕跡量のみであった。反応温度の検討も考えられるが、ベンジルニトリルでのエナンチオ選択性から考えても十分な選択性が出るとは考えられない。それ故、反応温度に関する検討は行わなかった。初期検討ではあるが、触媒量以上の収率でさえも進行しなかったことから、直接的手法の検討は諦めることにした。

Table 4.1. Initial Investigation

Reaction scheme: A thienothiopyran derivative (with a phenyl group and a sulfonamide group) reacts with CH_3CN (excess) in the presence of a nickel complex (5 mol%), silver salt (5 mol%), and base (100 mol%) at room temperature (rt) for 14 hours to yield a thienothiopyran derivative with a cyano group.

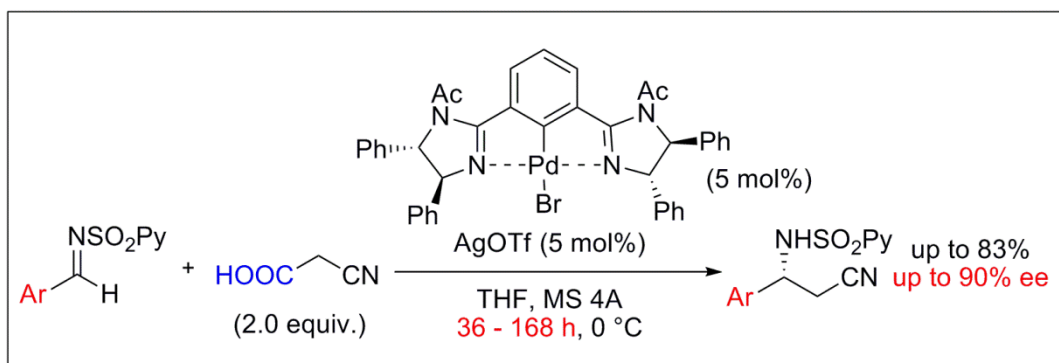
Entry	Silver Salt	Base	Yield (%)	ee (%)
1	AgOAc	none	No TM	-
2	AgOTf	none	No TM	-
3	AgOTf	Na_2CO_3	Trace	-
4	AgOTf	K_2CO_3	Trace	-
5	AgOTf	Cs_2CO_3	Trace	-
6	AgOTf	DBU	Trace	-

4. 2 脱炭酸的不斉付加反応

4. 2. 1 先行例及び課題

私は代替的手法として、非直接的手法を用いることとした。非直接的手法としては脱炭酸的手法を選択した(**Figure 4.3.**)。脱炭酸的手法は直接的手法では困難であった脱プロトン化過程を弱塩基で行うことが出来る為、温和な条件で反応が進行させることが可能である。更に理論上の副生成物が二酸化炭素のみであり、反応後には系外に放出され、反応系に影響を与えないため、非直截的手法の中でも優れた手法の一つであるといえる。

この脱炭酸的手法を用いたアセトニトリルの不斉 Mannich 反応は中村らによって報告されている。しかし、36 – 144時間という長い反応時間が必要であること、エナンチオ選択性の更なる向上といった課題がのこされている。私はPキラルP O C O P ピンサー錯体を用いることでこれらを解決できるのではないかと考えた。



<Advantageous Points>

Mild Condition
Waste is only CO_2

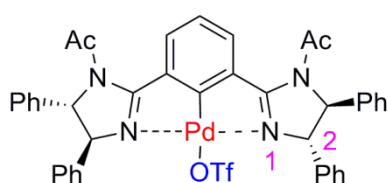
<Points of Improvement>

Reactivity (Long Reaction Time)
Selectivity
Substrate Scope (Only Aromatic Imine)

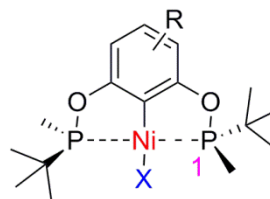
Figure 4.3. Precedent Work and Problematic Points of Asymmetric Decarboxylative Mannich-type Reaction

4. 2. 2 脱炭酸的手法におけるPキラルPOCOPピンサー錯体の有用性

PキラルPOCOP型ピンサー錯体に関する考察を示す(**Figure 4.4.**)。中村・柴田らが用いているキラルビスイミダゾリン-Pdピンサー錯体は金属-不斉中心間が二原子分離れている。エナンチオ選択性の向上には金属-不斉中心間の距離は短い方が有利であることが予想される。また金属中心としてPdを用いており、よりLewis酸性の高い金属中心を用いることで反応性の向上が期待される。それに対して、PキラルPOCOPピンサー錯体は金属-不斉中心間が一原子分子しか離れておらず、金属が不斉中心により隣接した状態になっており、エナンチオ選択性の向上が期待できる。更に、Pdと比較してLewis酸性の高いNiを用いることで、反応性の向上、及び基質一般性拡大が考えられる。



Shibata & Nakamura's Complex



Catalyst Candidate

1. Metal Center Separate from Chiral Center (**Two Atoms**)
2. **Pd Center** (Less Lewis Acidic)
3. Strong Acid is Generated (TfOH)

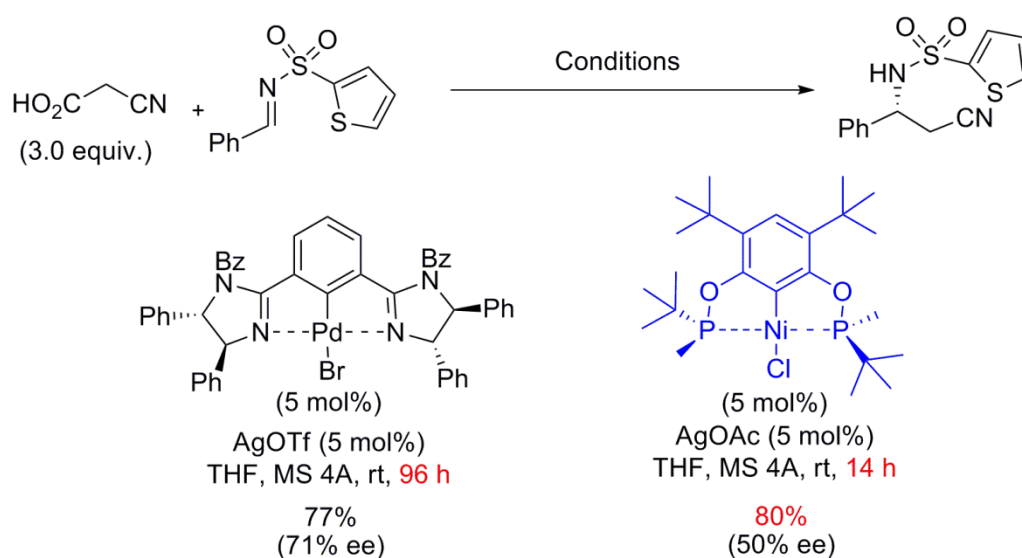
1. **Stereogenic center is proximal to metal.**
2. More Lewis Acidic Metal (**Pd to Ni**)
3. No Strong Acid (**No use OTf**)

Figure 4.4. Structural Comparison

4. 2. 3 初期検討

これらの効果を期待して初期検討を行った(Scheme 4.1.)。条件としては *t*Bu 基置換 Ni 錯体、酢酸銀の触媒系を用いて THF 溶媒中、室温で反応させた。その結果、先行例と比較して高い反応性を得ることに成功した。しかし、エナンチオ選択性は先行例と比較しても満足いくものではなかった。検討次第では十分に改善可能であると考え、更に検討することとした。

Scheme 4.1. Initial Investigation

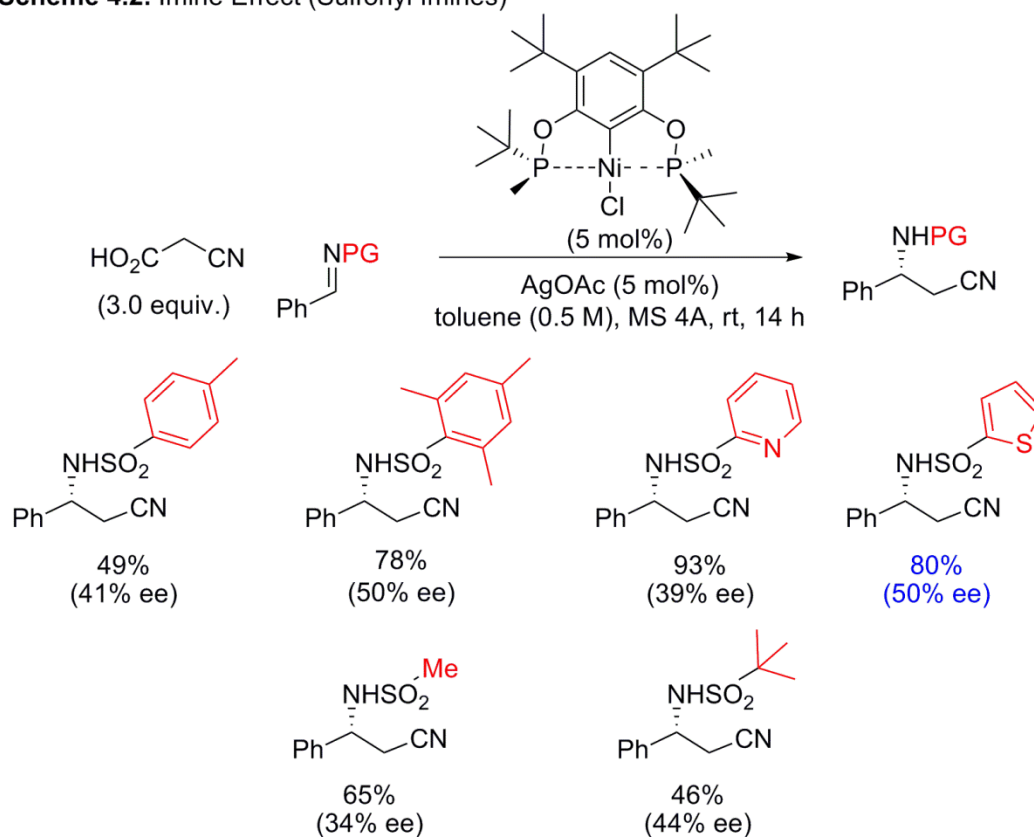


4. 2. 4 条件検討

<イミン置換基の効果 (スルホニルイミン)>

最初にイミン上の置換基の効果について検討を行った(Scheme 4.2.)。ベンジルニトリルを用いた際と同様にスルホニルイミンを用いて検討を行った。反応性・エナンチオ選択性共に置換基の影響を受けることが分かった。反応性に関してはトシルイミンとメシチルイミンとの比較から、イミンの求電子性のみに依存するのではないことが分かった。この実験事実から、イミンが本反応において塩基として働いており、塩基性・求電子性のバランスが反応性を決定づけているものと考えている。更にエナンチオ選択性に関しても置換基による効果が多少ながらも確認された。

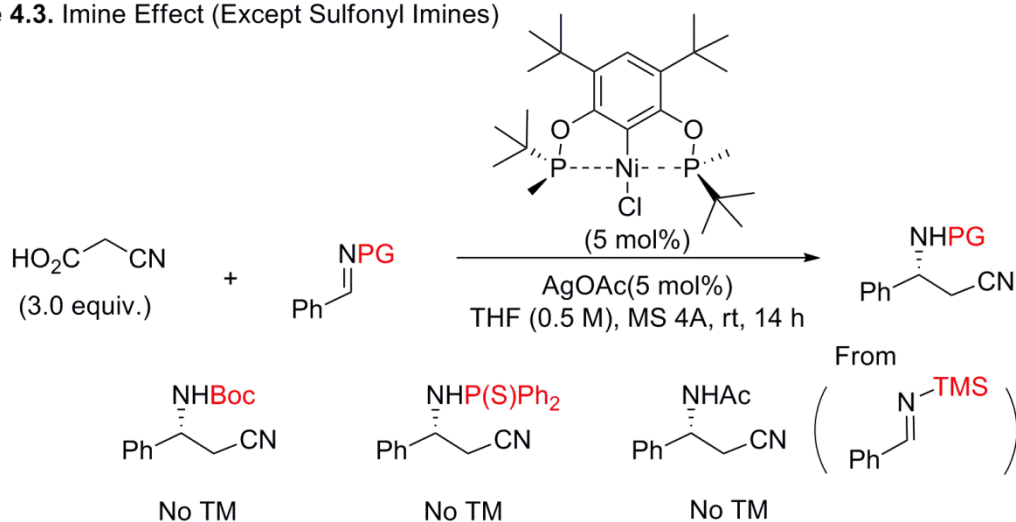
Scheme 4.2. Imine Effect (Sulfonyl Imines)



<イミンの効果 (スルホニルイミン以外) >

更に他のイミンについても検討を行った(Scheme 4.3.)。しかし、本反応系の場合においても同様に反応性が低く目的物を得るに至らなかった。

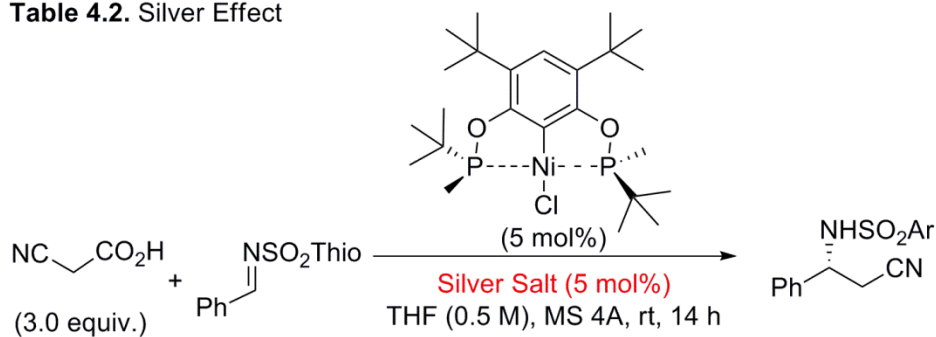
Scheme 4.3. Imine Effect (Except Sulfonyl Imines)



<銀塩の効果>

次に銀塩の効果について検討を行った(Table 4.2.)。銀塩を用いない場合、反応は全く進行しなかった。他のカルボン酸銀であるピバル酸銀も検討を行ったところ、酢酸銀とほぼ同等のエナンチオ選択性が得られたものの、反応性は低下した。次にカチオン性錯体を経由させることを目的にカチオン性銀塩を用いて検討を行った。その結果、反応性・エナンチオ選択性ともに酢酸銀を用いた場合と比較して優れた結果を得ることが出来なかった。

Table 4.2. Silver Effect



Entry	Silver Salt	Yield (%)	ee (%)
1	none	No TM	-
2	AgOAc	80	50
3	AgOPiv	60	52
4	AgOTf	65	46
5	AgPF ₆	69	10
6	AgNTf ₂	69	29
7	AgBF ₄	18	13
8	AgClO ₄	51	48

<反応溶媒の効果>

次に反応溶媒に関して検討を行った(**Table 4.3.**)。溶媒としてはベンジルニトリルの直接的付加反応の場合と同様に、プロトン性溶媒、非プロトン高極性溶媒、中程度の極性溶媒、低極性溶媒といった一般的な溶媒を一通り検討した。その結果、THF溶媒を用いた場合において多少ではあるが最も優れた結果を示した。そこでエーテル系溶媒の効果についての検討を行った。しかし、THF以上のエナンチオ選択性を示した溶媒を見出すことは出来なかった。それ故、今後はTHFを溶媒として用いていくこととした。

Table 4.3. Solvent Effect

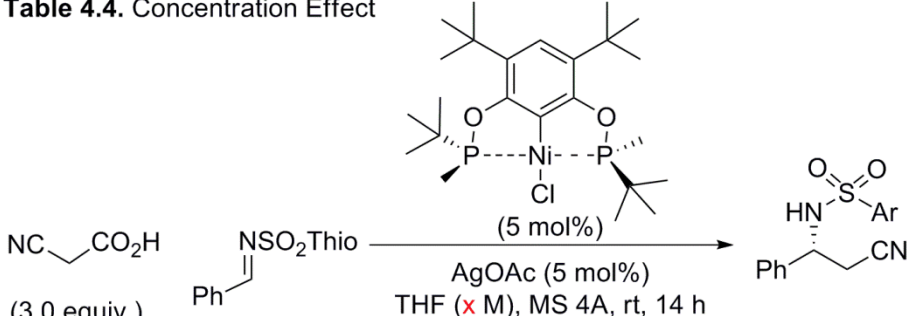
NC(=O)CC(=O)O (3.0 equiv.) + Ph-CHO $\xrightarrow[\text{solvent (0.5 M), MS 4A, rt, 14 h}]{\text{AgOAc (5 mol\%), (5 mol\%)}}$ Ph-CH(O-SO2-Ar)-CH2-CN

Entry	Solvent	Yield (%)	ee
1	toluene	58	45
2	THF	80	50
3	1,4-diox.	83	49
4	<i>t</i> BuOMe	87	46
5	DCM	15	45
6	DMF	53	45
7	CH ₃ CN	12	45

<反応濃度の効果>

次に反応濃度に関して検討を行った(**Table 4.4.**)。高濃度であるほど反応性・エナンチオ選択性共に優れた結果を示した。しかし、基質の溶解性を下げるほどに溶媒量を減らすと、反応性が大幅に減少するとともに、エナンチオ選択性にも影響が見られた。

Table 4.4. Concentration Effect

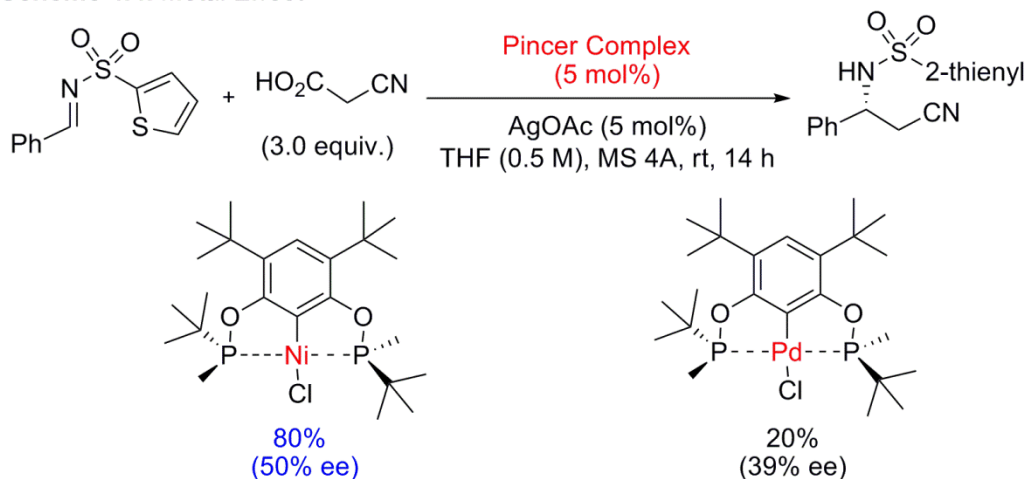


Entry	x (M)	Yield(%)	ee
1	0.05	58	37
2	0.10	54	44
3	0.20	57	49
4	0.50	80	50
5	1.0	68	55
6	2.0	27	39

<金属中心の効果>

次に錯体の効果について検討を行った(**Scheme 4.4.**)。ベンジルニトリルの付加の場合と同様に、金属中心の違いによるエナンチオ選択性の変化が見られた。それ故、本反応におけるエナンチオ選択性には金属中心付近の混雑具合が重要な要素の一つになってくることが予想される。また、反応性に関しては大きな差が生じることも分かる。ベンジルニトリルを用いた反応と比較して、Lewis 酸性の高さがより一層重要な要素となっていることが言える。

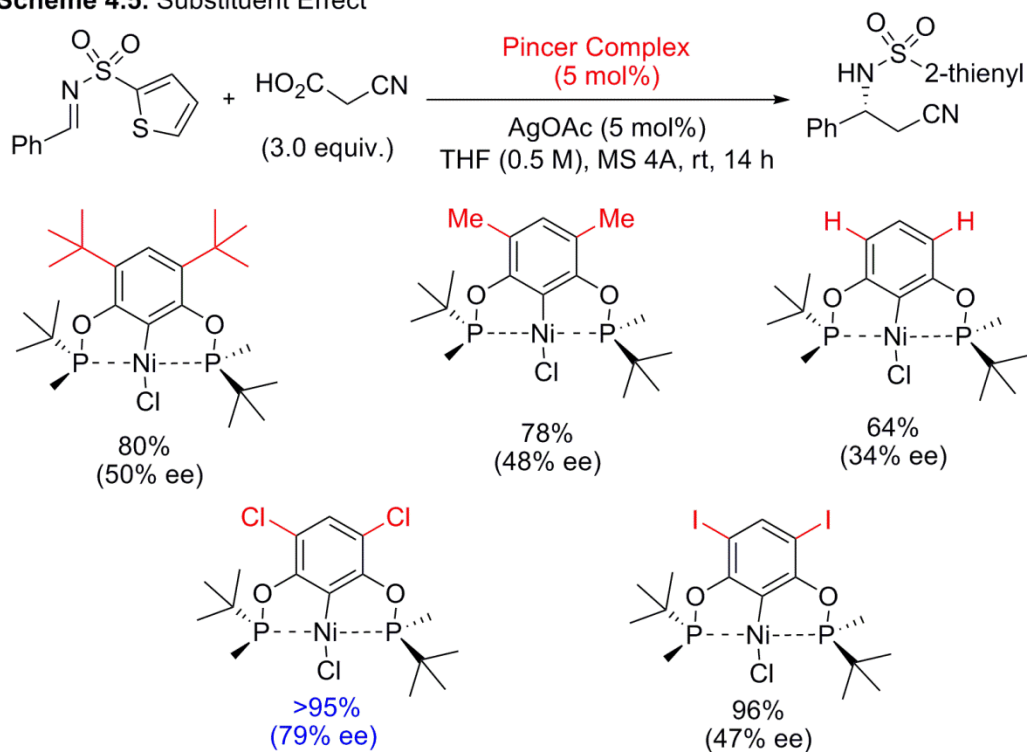
Scheme 4.4. Metal Effect



＜錯体上置換基の効果＞

置換基の効果も検討した(Scheme 4.5.)。金属中心の効果から予測されたように、電子求引基を有する Lewis 酸性の高い錯体において高い反応性を示した。しかし、無置換錯体—電子供与基置換錯体間の反応性の比較で、電子供与基を有する錯体の方が反応性に優れており、かつ電子求引基置換錯体でも十分な求核力を有していることから、錯体の塩基性もまた反応に重要であることを示唆している。つまり、本反応における律速段階は脱プロトン化過程ではないかと考えている。

Scheme 4.5. Substituent Effect



更にエナンチオ選択性に関する考察を述べる。本反応においても同様に、無置換錯体では他の錯体と比較して低いエナンチオ選択性であった。これは先述したように、立体効果によって Ni—リン間がより近接した状態が不斉誘起に優れていることを示唆している。また、今回の場合においても Cl 置換錯体において、他の錯体と比較しても優れた選択性を示すことが分かった。

本反応のエナンチオ選択性は付加段階でほぼ決定していると考えている。以下にその根拠について述べる。

まずエナンチオ選択性を下げる要因の一つとして触媒が関与しないラセミ反応が進行している可能性がある。そこで私はピンサー錯体非存在下での反応性についての調査を行った(**Table 4.5.**)。種々、銀塩の反応性についての検討を行ったが、何れの条件においても目的物は全く得ることが出来なかった。これは、本反応はピンサー錯体の関与無く進行しないことを示している。つまり、シアノ酢酸が脱炭酸を起こすことで進行するなどのラセミ反応は全く進行しないことになる。

Table 4.5. Control Experiments

NC-CH2-CO2H (3.0 equiv.) + Ph-CH=N-SO2-2-thienyl

Silver Salt (5 mol%)
 THF (0.5 M), MS 4A, rt, 14 h

NC-CH2-CH(Ph)-NH-SO2-2-thienyl

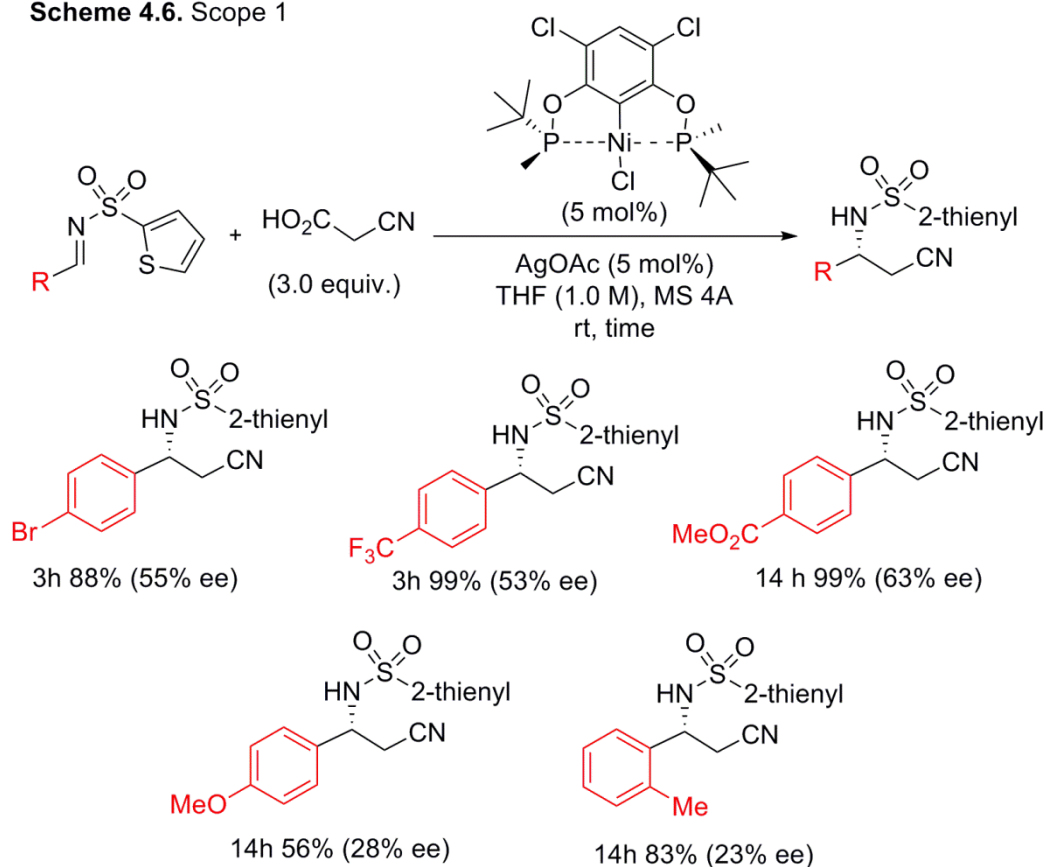
Entry	Silver Salt	Yield(%)	ee
1	AgOAc	No TM	-
2	AgOTf	No TM	-
3	AgPF ₆	No TM	-
4	AgBF ₄	No TM	-
5	AgClO ₄	No TM	-

もう一点のエナンチオ選択性を下げる要因としては、脱炭酸段階で動的速度論光学分割が起こる可能性である。これに関しても、あまり影響がないと考えている。動的速度論光学分割を起こすためには中間体である炭酸化合物が、ある程度の安定性を有していなければならない。しかし反応終了後に炭酸化合物が全く観測されず、動的速度論光学分割が可能であるほどの安定性を有しているとは考えにくい。そういった点から、速度論的光学分割を起こしている可能性は低いと考えている。

4. 2. 5 基質一般性

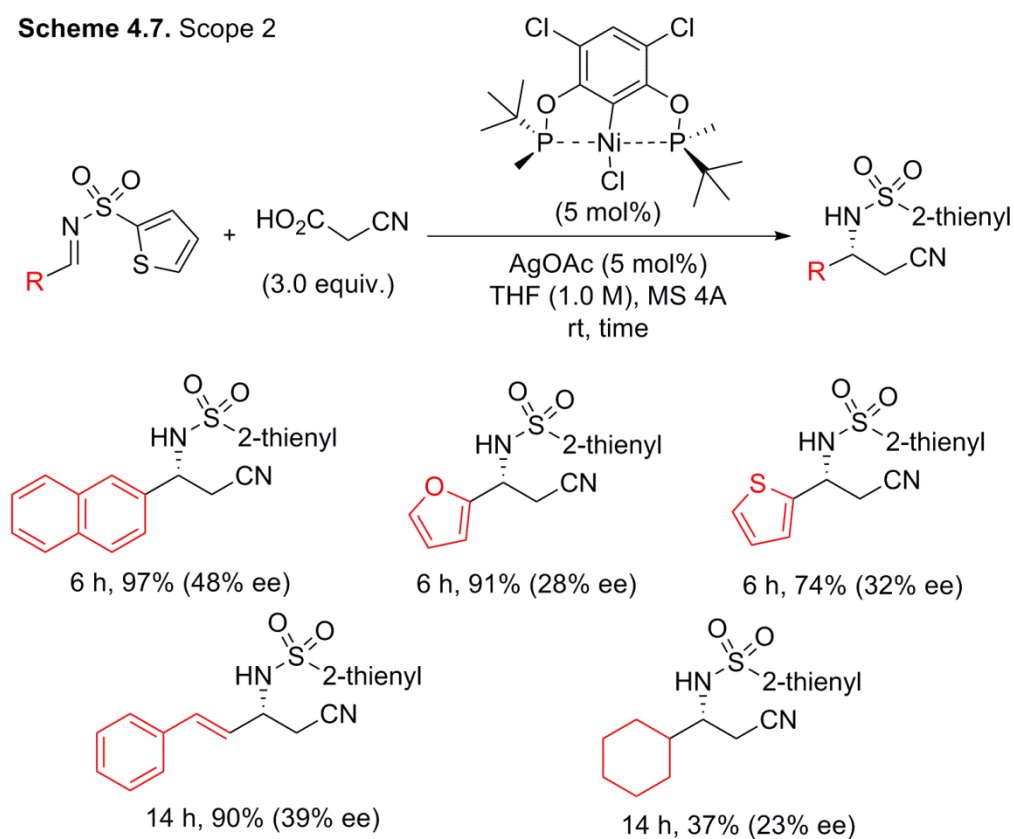
次に基質一般性に関する調査を行った(Scheme 4.6.)。まず芳香環上に電子求引基及び供与基を有する基質に関しての調査を行った。反応性に関しては、求電子剤を有するイミンにおいては良好な反応性を示した。更に、電子供与基を有するイミンにおいても反応性の低下は確認されたものの、反応時間を延ばすことによって副反応無く高収率で目的物を得ることが出来た。しかし、エナンチオ選択性に関しては、どちらにおいても望ましい結果を示さなかった。電子求引基を有する基質においては中程度しかエナンチオ選択性を得ることが出来なかった。更に残念なことに電子供与基を有する基質においては大幅に選択性が低下しており、最高でも 28% ee であった。これらの結果から電子的効果がエナンチオ選択性において重要な要素の一つとなっていることが分かる。

Scheme 4.6. Scope 1



次に種々芳香環・ α 、 β 不飽和・脂肪族イミンの反応性及びエナンチオ選択性についての検討を行った(Scheme 4.7.)。反応性に関しては、ナフタレン環・ヘテロ環を有する基質においては良好であった。不飽和イミンでは1, 2付加体のみが高収率且つ選択的に得られた。脂肪族イミンでは反応性の低下が見られたものの、想定通りに目的物を得ることに成功した。エナンチオ選択性は、いずれの基質においても望ましい結果を出すことは出来なかった。

Scheme 4.7. Scope 2



4. 3 反応機構

<想定反応機構>

想定される反応機構について述べる(**Figure 4.5**)。まず酢酸銀と配位子交換することで酢酸Ni錯体を形成する。その後、シアノ酢酸と配位子交換をし、シアノ酢酸ニッケル錯体を構築する。カルボン酸Ni塩となっていることで α プロトンが活性化され、塩基による脱プロトン過程が促進される。脱プロトン化が起こることでケテンイミドが求核種として構築される。次いでイミンへの付加反応が起こり、脱炭酸を経ることで目的物が構築される。更に、Ni—アミド種が塩基として働き酢酸から脱プロトン化することで触媒の再構築または活性化 α プロトンを脱プロトン化することのどちらかを経由することで触媒回転するという機構を提案する。

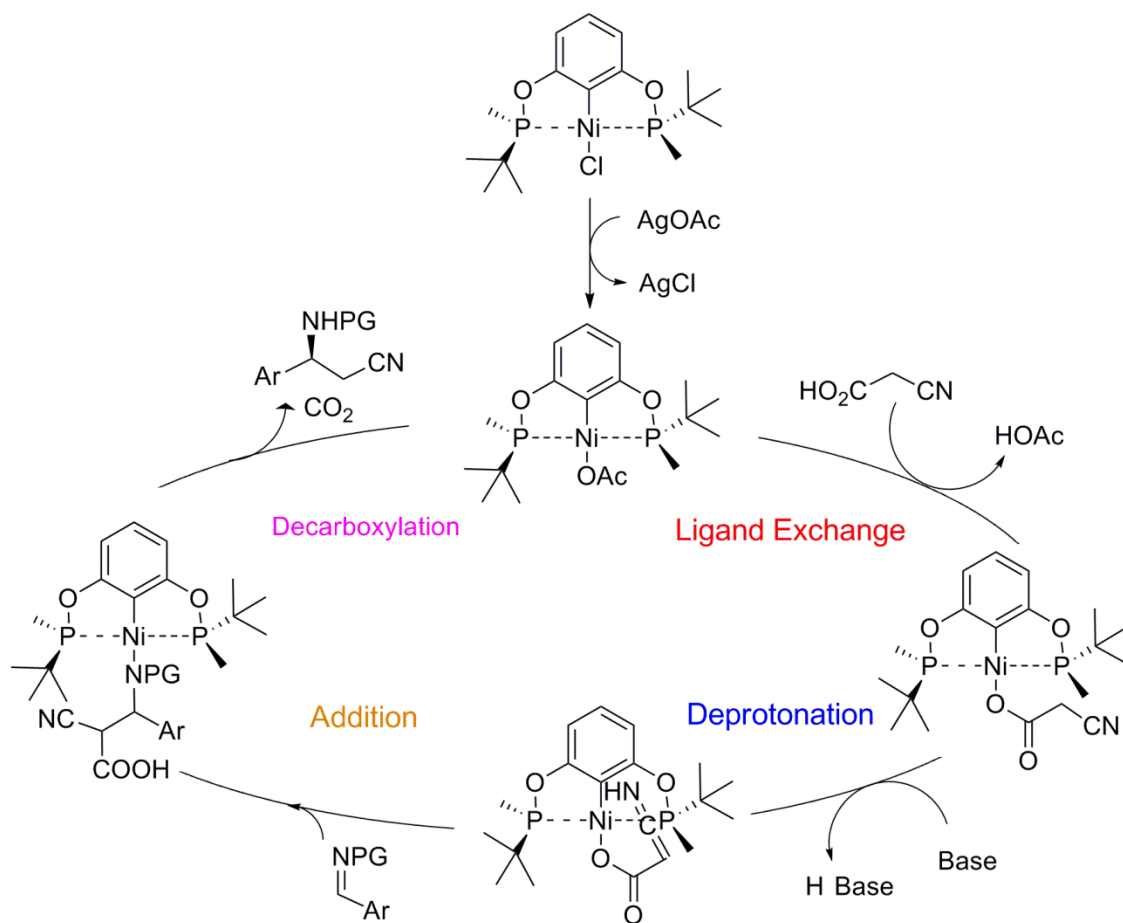


Figure 4.5. Plausible Reaction Mechanism

5. 考察

5. 1 遷移状態

ここで、二つの反応における遷移状態に関する考察を行う。まず、注目する点としてフェニルアセトニトリルとシアノ酢酸の二種類の Mannich 反応では、生成物のスルホニルアミド α 位の絶対立体配置が逆になっていることが分かる。これは、二つの反応における遷移状態が異なることが原因であると考えている。結論を先に述べると、フェニルアセトニトリルの付加反応ではイミンが金属中心に配位した環状遷移状態を経るのに対して、シアノ酢酸の付加反応では直線状遷移状態を取っているものと考えている (Figure 5.1.)。これは、得られた化合物の絶対立体配置及び 18 電子則に基づいて考察したものである。以下に更なる詳細を述べていく。

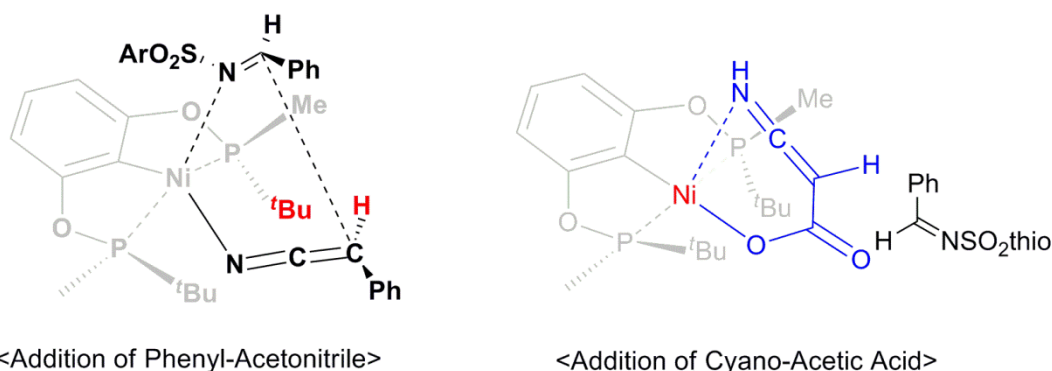


Figure 5.1. Plausible Transition States

<フェニルアセトニトリル類の触媒的不斉 Mannich 型反応の遷移状態>

以下に本反応における遷移状態に関する考察を示す (Figure 5.2.)。本反応における求核種であることが想定される Ni-ケテンイミド種は 16 電子状態であり、配位場は一つ空いていることになる。そこで、遷移状態ではその空いた配位場にイミンが配位してくるものと考えられる。その為、18 電子錯体である環状遷移状態を取るものとして考察を行った。

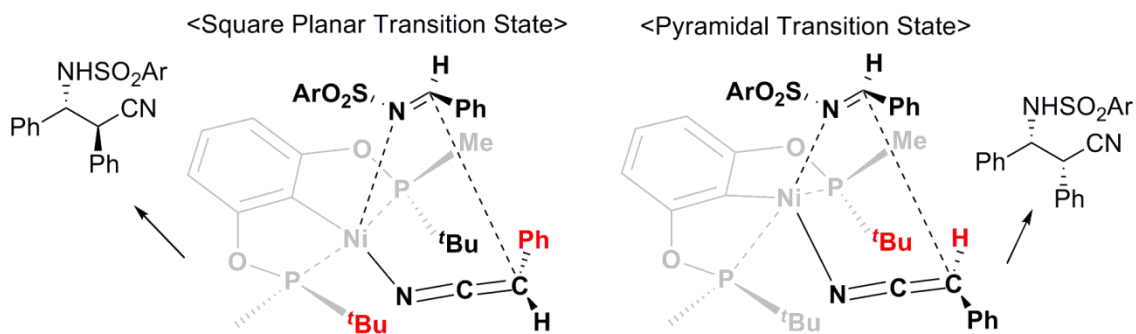
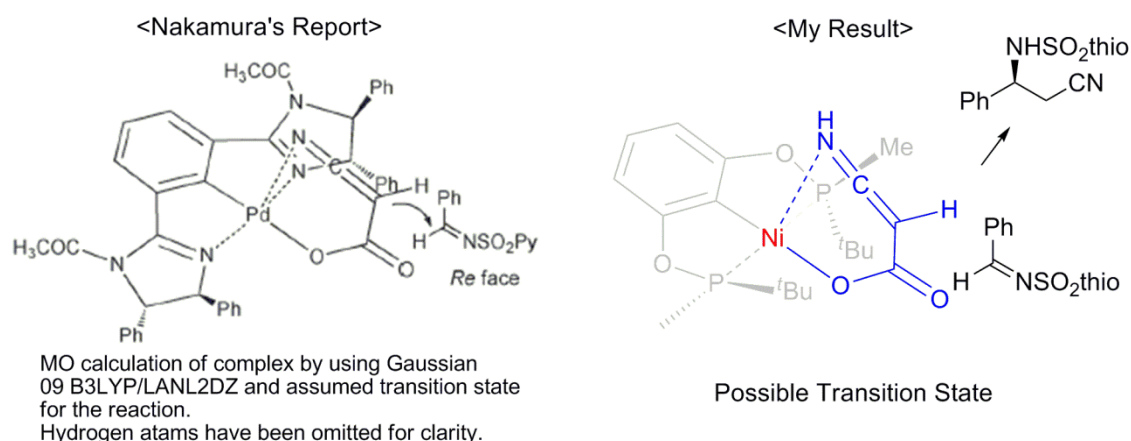


Figure 5.2. Transition State (Addition of Phenyl Acetonitrile)

Ni がピラミッド構造を取っていると仮定し、求核剤であるケテンイミドがピンサー平面の下側で生成すると、リン原子上の *t*Bu 基を避けるようにケテンイミドの Ph 基が位置する (Figure 5.2.右側、3 章とはリガンドの絶対配置を逆にして示している)。スルホニルイミンは Ni の上側から近づくが、この時にやはり上側に張り出しているリン原子上の *t*Bu を避ける向きにイミン窒素原子上のスルホニル基が位置すると、イミン炭素上の Ph 基はスルホニル基とトランスに位置し、シン体が生成すると考えられる。

<シアノ酢酸類の触媒的不斉 Mannich 型反応の遷移状態>

次にシアノ酢酸類の触媒的不斉 Mannich 型反応の遷移状態に関する考察を行う。この場合においては、中村らによって報告された遷移状態と同一のものを取っていると考えている。以下にその理由について説明する (Figure 5.3.)。



Nakamura et al. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 4128.

Figure 5.3. Transition State (Addition of Cyano Acetic Acid)

先述のように本手法ではフェニルアセトニトリルで得られた化合物と、スルホニルアミド α 位の絶対立体配置が異なる。これは、二つが異なる遷移状態を取っていることを示唆している。その為、環状遷移状態は取っていないものだと考えている。更に中村らによって報告された遷移状態では、カルボン酸部位とケテンイミド部位の二点で金属中心と配位していることによって 18 電子状態を取っているため、イミンが金属中心に接近することが困難となっている。これでは環状遷移状態を取ることは困難である。

実際、遷移状態における求核種の構造が 18 電子錯体を有していることを想定して、イミンが配位子との立体反発を避けるように接近した場合、実際の化合物と同じ絶対立体配置を有することになる。それ故、現在はこの遷移状態を取っているものと考えている。

5. 2 選択性に関する考察

ここで、本錯体の不斉誘起能の更なる向上を目指して、不斉誘起における重要な要素を考察することとした。以下に考察を示す。

これまで得られた結果から金属中心の原子半径の効果及び置換基の嵩高さの効果が、不斉誘起能に大きな影響をもたらすものであることが示唆された。しかし、選択性に最も優れた効果を有する塩素錯体の効果は、それだけでは十分に説明しきれない。そこでニッケル錯体のX線結晶構造解析を行い、選択性に関する要因の考察を行った(Figure 5.4.)。

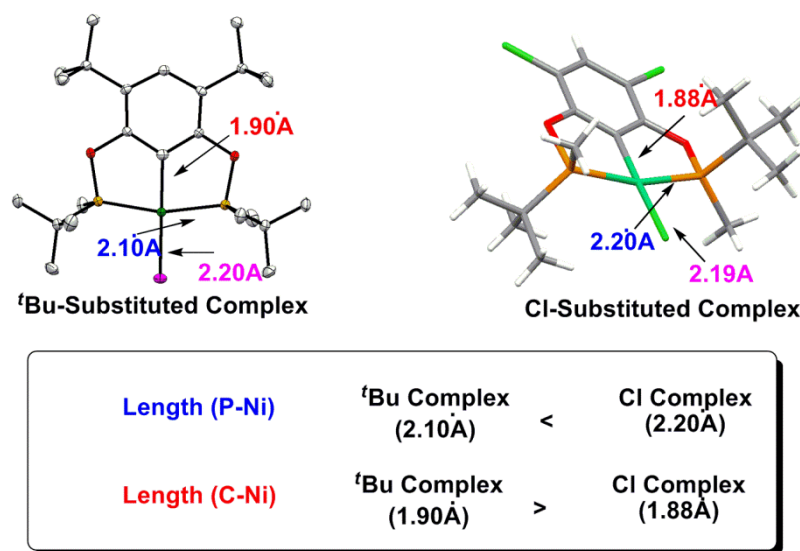


Figure 5.4. X-Ray Structures

R = 塩素置換錯体と R = ^tBu 置換錯体とを比較すると、P—ニッケル間の距離は塩素置換錯体の方が長く、不斉誘起に不利であることが分かる。一方で、塩素置換錯体の方がより C—Ni 間及び Ni-Cl が近接しており錯体内に入り込んでいることが分かる。これが選択性に効果的であったと考えられる。つまり、塩素錯体中の Ni ケテンイミドの芳香環がより配位子側に接近することで、P 上の ^tBu 基との立体反発が強められたことが選択性に良好な効果を生み出したのではないかと考えられる。

今後は、本結果から得られた知見を活かして立体反発をうまく利用することで、更に優れた錯体の合成が可能であると考えている。

六章 まとめ

筆者は世界で初めてPキラルPOCOPピンサー錯体の合成を行い、更にキラル β アミノニトリル骨格構築法を用いて本錯体の不斉誘起能に関する評価を行った。結果、これまで報告されたP配位型ピンサー錯体の中では最も高い不斉誘起能を示す錯体ではあったが、依然として満足のいく選択性を出すことは出来なかったが、X線結晶構造解析により新たな可能性を見出すことが出来た。

第七章 実験項

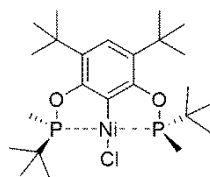
General procedure for the preparation of P-chiral pocop pincer ligands

Under an argon atmosphere 15 mL of THF was added to a mixture of resorcinol (330 mg, 3.0 mmol), PClMe^tBu (953 mg, 6.9 mmol) and 4-DMAP (732 mg, 6.0 mmol). While the solution was being boiled at reflux for 24 h, a white precipitate formed, which was removed by celite filtration after the mixture was cooled to room temperature. Removal of solvent under reduced pressure gives a residue, which was used without further purification in next step.

General procedure for the preparation of P-chiral Ni (II)-pocop pincer complexes:

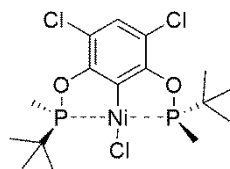
Under an argon atmosphere 5 mL of toluene was added to a mixture of 1,3-(^tBu(Me)PO)₂C₆H₄ (315 mg, 1.0 mmol), NiCl₂·THF (278 mg, 1.4 mmol) and 4-DMAP (122 mg, 1.0 mmol), giving an orange suspension. While the solution was being boiled at 60°C for 2 h, a brown precipitate formed, which was removed by celite filtration after the mixture was cooled to room temperature. Removal of solvent under reduced pressure gives a residue, which was purified by column chromatography (Hexane/AcOEt=4:1) giving yellow solids. These products were separated by DAICEL CHIRALPAK ID to give desired P-chiral Ni (II)-pocop pincer complex.

(1*R*,1'*R*)-(4,6-di-*tert*-butyl-1,3-phenylene)bis(oxy)bis(*tert*-butyl(methyl)phosphine)-NiCl



A Yellow solid; 14% yield; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (s, 1H), 1.76 (t, *J*_{P-H} = 2.3 Hz, 6H), 1.36 (t, *J*_{P-H} = 7.5 Hz, 18H), 1.29 (s, 18H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID, Hexane:*i*PrOH = 30:1, 1.0 mL/min, 254 nm) *t* = 7.8 min, 14.8 min (enantiomer).

(1*R*,1'*R*)-(4,6-dichloro-1,3-phenylene)bis(oxy)bis(*tert*-butyl(methyl)phosphine)

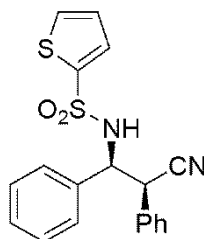


A Yellow solid; 13% yield; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 1.79 (t, *J*_{P-H} = 2.3 Hz, 6H), 1.34 (t, *J*_{P-H} = 8.1 Hz, 18H); HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID, Hexane:*i*PrOH = 30:1, 1.0 mL/min, 254 nm) *t* = 8.4 min, 15.3 min (enantiomer).

General procedure for the reaction of phenylacetonitrile with *N*-sulfonylimines catalyzed by P-chiral Ni (II)-pocop pincer complexes:

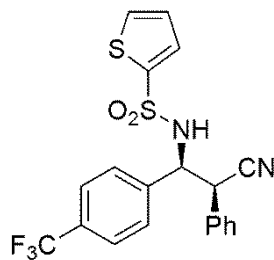
N-((1*S*,2*S*)-2-cyano-1,2-diphenylethyl)thiophene-2-sulfonamide: (*E*)-*N*-benzylidenethiophene-2-sulfonamide (50.2 mg, 0.20 mmol) was added to a mixture of AgOAc (1.7 mg, 0.01 mmol), complex (4.8 mg, 0.01 mmol), K₂CO₃ (27.6 mg, 0.20 mmol) and molecular sieves 4A (10 mg) in toluene (0.60 mL) at 0 °C. Phenylacetonitrile (71.2 mg, 0.60 mmol) was added. After disappearance of imine in the reaction mixture, the mixture was filtered through a Silica gel short pad to remove molecular sieves 4A, and washed with AcOEt (4 mL). Removal of solvent under reduced pressure gives a residue, which was purified by column chromatography (Hexane/AcOEt=8:1 to 4:1) giving *N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-1,2-diphenylethyl)thiophene-2-sulfonamide (59.3 mg, 77%) as a colorless solid.

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-1,2-diphenylethyl)thiophene-2-sulfonamide**



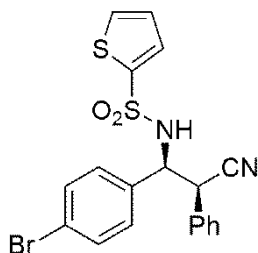
[Major isomer] A Colorless solid; (77% yield, 83% ee) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.54 (m, 5H), 7.02-7.27 (m, 7H), 6.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.72-4.85 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 133.4, 132.9, 132.4, 130.9, 130.7, 129.3, 129.2, 128.3, 128.1, 127.2, 123.6, 117.9, 54.2, 45.3; IR (KBr) 3738, 3200, 1640, 1328, 1157, 1109, 1025, 746, 718 cm⁻¹; HRMS for C₁₉H₁₆N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 391.0551, found 391.0552; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC Hexane:*i*PrOH = 60:40, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 16.8 min (major), 18.5 min (minor). [Minor isomer] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.57 (m, 5H), 7.03-7.28 (m, 7H), 6.90-6.93 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.87-4.96 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H).

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-2-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)thiophene-2-sulfonamide**



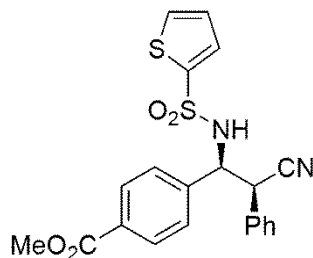
[Major isomer] A Colorless solid; (74% yield, 53% ee) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.48 (m, 6H), 6.95-7.05 (m, 5H), 6.87-6.92 (m, 1H), 5.49-5.63 (m, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.3 ($d_{\text{C-F}}$, $J = 72$ Hz), 133.6, 132.8, 132.7, 131.6, 130.8, 130 (q_{C-F}, $J = 245$ Hz), 129.0, 129.2, 128.9, 128.2, 127.4, 123.1, 117.6, 60.7, 45.4; IR (KBr) 3734, 3211, 1654, 1330, 1156, 1116, 1019, 748, 720 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 459.0425, found 459.0424; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ID Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm) $t = 30.0$ min (major), 36.3 min (minor). [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.48 (m, 6H), 6.92-7.06 (m, 5H), 6.82-6.86 (m, 1H), 5.37-5.52 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

***N*-((1*S*,2*S*)-1-(4-bromophenyl)-2-cyano-2-phenylethyl)thiophene-2-sulfonamide**



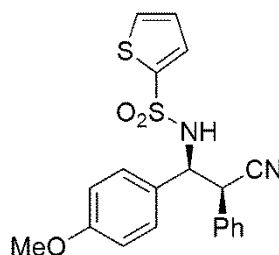
[Major isomer] A Colorless solid; (70% yield, 79% ee) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.13 (m, 7H), 7.10-6.79 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.57-4.72 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 133.6, 132.8, 132.7, 131.6, 130.8, 129.0, 129.2, 128.9, 128.2, 127.4, 123.1, 117.6, 60.7, 45.4; IR (KBr) 3342, 3092, 2239, 1404, 1340, 1147, 1089, 1010, 728 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 468.9656, found 468.9659; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:*i*PrOH = 100:10, 1.0 mL/min, 254 nm) $t = 48.5$ min (major), 56.6 min (minor). [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.54 (m, 7H), 6.75-7.08 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 134.7, 132.7, 132.6, 131.7, 130.8, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 127.3, 123.1, 117.6, 60.2, 44.9.

Methyl 4-((1*S*,2*S*)-2-cyano-2-phenyl-1-(thiophene-2-sulfonamido)ethyl)benzoate



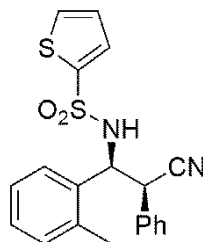
[Major isomer] A Colorless solid; (58% yield, 64% ee) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21-7.53 (m, 6H), 6.92-7.04 (m, 4H), 5.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 140.3, 139.4, 132.8, 132.6, 130.6, 129.8, 129.2, 129.0, 128.6, 128.1, 127.4, 127.3, 117.6, 60.8, 52.3, 45.4; IR (KBr) 3350, 2370, 1717, 1439, 1273, 1151, 1088, 1020, 699 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ [M+Na]: 449.0606, found 449.0602; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm) t = 42.8 min (major), 50.5 min (minor). [Minor isomer] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19-7.57 (m, 6H), 7.00-7.12 (m, 4H), 5.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H);

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl)thiophene-2-sulfonamide**



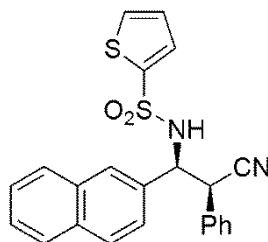
[Major isomer] A Colorless solid; (40% yield, 57% ee) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 6.99 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.76-6.85 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 136.4, 132.9, 131.3, 130.8, 130.2, 128.9, 128.8, 128.5, 127.1, 126.5, 125.8, 114.6, 55.3, 54.0, 26.3; IR (KBr) 3339, 2371, 1509, 1458, 1146, 1090, 1022, 723 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$ [M+Na]: 421.0657, found 421.0658; HPLC (DAICEL CHIRALPAK ICP, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm) t = 24.8 min (major), 29.6 min (minor). [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.55 (m, 6H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.75-6.89 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz), 5.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 2.88 (s, 3H);

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-2-phenyl-1-*o*-tolylethyl)thiophene-2-sulfonamide**



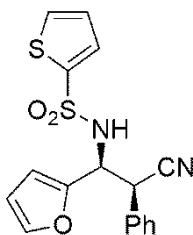
[Major isomer] A Colorless solid; (55% yield, 54% ee) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.21-7.46 (m, 7H), 6.98-7.02 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 5.47-5.59 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 136.3, 135.1, 133.4, 132.5, 131.2, 130.7, 130.3, 128.9, 128.8, 128.5, 127.1, 126.5, 125.8, 118.2, 55.8, 45.3, 18.7; IR (KBr) 3104, 2887, 2218, 1599, 1342, 1162, 1067, 8203, 702 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 405.0707, found 405.0708; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:*i*PrOH = 20:1, 1.0 mL/min, 254 nm) t = 68.6 min (minor), 75.3 min (major). [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.50 (m, 8H), 6.80-6.86 (m, 2H), 5.58-5.69 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 136.2, 135.0, 133.3, 132.4, 131.0, 130.6, 130.4, 128.9, 128.7, 128.3, 126.9, 126.4, 126.1, 117.9, 56.5, 44.7, 19.2

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-1-(naphthalen-2-yl)-2-phenylethyl)thiophene-2-sulfonamide**



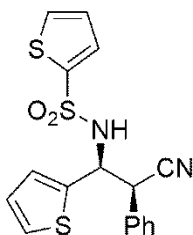
[Major isomer] A Colorless solid; (73% yield, 77% ee) ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$) δ 7.72-7.89 (m, 3H), 7.26-7.57 (m, 9H), 6.70-6.89 (m, 1H), 5.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$) δ 142.8, 135.1, 134.0, 133.8, 133.7, 132.9, 129.6, 129.5, 129.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 127.9, 127.3, 127.2, 125.8, 119.3, 62.5, 45.6; IR (KBr) 3270, 3130, 2202, 1483, 1389, 1320, 1102, 900, 720 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 441.0707, found 441.0707; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IB, Hexane:*i*PrOH = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm) t = 27.5 min (major), 31.6 min (minor). [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$) δ 7.99-8.12 (m, 3H), 7.26-7.58 (m, 9H), 6.65-6.69 (m, 1H), 5.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-1-(furan-2-yl)-2-phenylethyl)thiophene-2-sulfonamide**



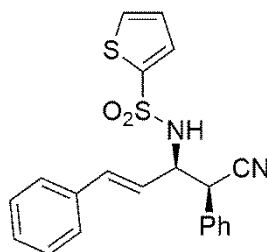
[Major isomer] A Colorless solid; (47% yield, 56% ee) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.34 (m, 6H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 6.05-6.16 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 143.0, 140.6, 132.7, 132.5, 130.8, 129.0, 128.9, 128.4, 117.8, 110.5, 109.6, 55.3, 43.9; IR (KBr) 3246, 2966, 2247, 1447, 1345, 1159, 1024, 922, 729 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}_2$ [M+Na]: 381.0344, found 381.0346; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:*i*PrOH = 20:1, 1.0 mL/min, 254 nm) $t = 60.1$ min (minor), 65.1 min (major). [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.47 (m, 6H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 5.84-5.91 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 142.8, 140.5, 132.6, 132.4, 130.8, 129.0, 128.9, 128.1, 127.3, 117.7, 110.7, 109.0, 55.2, 43.6.

***N*-((1*S*,2*S*)-2-cyano-2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)ethyl)thiophene-2-sulfonamide**



[Major isomer] A Colorless solid; (54% yield, 76% ee) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.79 (m, 2H), 7.18-7.51 (m, 6H), 6.90-7.00 (m, 1H), 6.70-6.83 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 137.0, 132.8, 132.6, 131.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.7, 127.5, 127.0, 126.7, 126.0, 117.8, 57.2, 46.1; IR (KBr) 3201, 2912, 2270, 1470, 1387, 1312, 1167, 1085, 722 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_3$ [M+Na]: 397.0115, found 397.0118; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:*i*PrOH = 20:1, 1.0 mL/min, 254 nm) $t = 69.8$ min (minor), 75.6 min (major). [Minor isomer] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.98 (m, 2H), 7.18-7.51 (m, 6H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 5.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 137.0, 132.8, 132.6, 131.1, 129.1, 129.1, 129.0, 128.7, 127.5, 126.9, 126.7, 125.9, 117.8, 57.0, 45.6.

***N*-((1*S*,2*R*)-(*E*)-1-cyano-1,4-diphenylbut-3-en-2-yl)thiophene-2-sulfonamide**

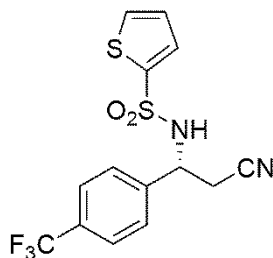


[Major isomer] A Colorless solid; (63% yield, 63% ee) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 6.84-6.92 (m, 1H), 5.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 132.9, 132.8, 131.5, 130.5, 129.3, 129.2, 128.5, 128.1, 127.8, 127.4, 125.4, 125.4, 117.4, 60.7, 45.3; IR (KBr) 3343, 2372, 1406, 1338, 1156, 1094, 1019, 748, 696 cm^{-1} ; HRMS for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 417.0707, found 417.0708; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, Hexane:*i*PrOH = 20:1, 1.0 mL/min, 254 nm) t = 34.8 min (major), 65.6 min (minor); [Minor isomer] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.47 (m, 9H), 7.06-7.15 (m, 1H), 6.93-7.05 (m, 4H), 6.79-6.82 (m, 1H), 5.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

General procedure for the reaction of cyanoacetic acid with *N*-sulfonylimines catalyzed by chiral Ni (II)-pocop pincer complexes:

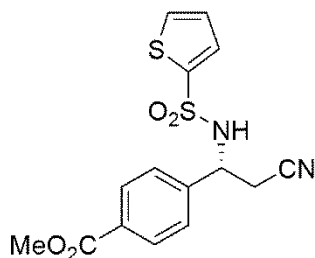
Method : Cyanoacetic acid (51.0 mg, 0.60 mmol) and *N*-sulfonylimine (50.2 mg, 0.20 mmol) were added to the mixture of AgOAc (3.0 mg, 0.01mmol), complex (4.8 mg, 0.01 mmol) in THF (0.20 mL) at room temperature. After disappearance of *N*-sulfonylimine monitored by TLC, the crude mixture was filtered through silica gel short pad and washed with AcOEt (10 mL). Filtration and removal of solvent under reduced pressure gives a residue, which was purified by column chromatography (hexane/AcOEt=4/1 to 2/1) giving (3*R*)-(2-Thiophensulfonyl)amino-3-phenylpropionitrile (57.4 mg, 98%) as a colorless solid. To determine absolute configuration, Nakamura's report^[20] was referred.

(*R*)-*N*-(2-cyano-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)thiophene-2-sulfonamide



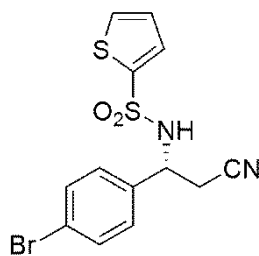
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 9.4 (c 0.16, CHCl₃, 53% ee), 99% yield; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.64 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 5.73-5.80 (m, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 2.9, 6.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (d_{C-F}, *J* = 72.0 Hz), 133.1, 132.9, 128.0 (q_{C-F}, *J* = 267 Hz) 127.6, 126.8, 126.2, 126.1, 122.5, 115.9, 54.0, 26.2; IR (KBr) 3265, 2254, 1698, 1404, 1326, 1160, 1068, 1017, 837, 670 cm⁻¹; HRMS for C₁₄H₁₁F₃N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 383.0112, found 383.0113; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) t = 41.6.0 min (major), 47.8 min (minor).

(R)-Methyl 4-(2-cyano-1-(thiophene-2-sulfonamido)ethyl)benzoate



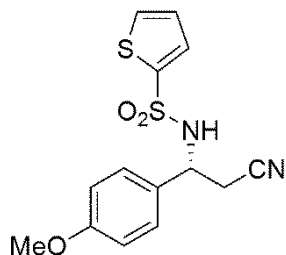
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 7.2 (c 0.29, CHCl_3 , 63% ee), 99% yield; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48-7.63 (m, 2H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 3.4, 4.6 Hz, 1H), 5.25-5.48 (m, 1H), 4.69-4.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 6.3, 5.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 141.6, 140.3, 133.0, 132.9, 131.0, 130.5, 127.6, 126.3, 115.8, 54.0, 52.3, 26.2; IR (KBr) 3170, 2902, 2251, 1698, 1436, 1296, 1157, 1064, 706 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 373.0293, found 373.0294; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane: i PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) t = 93.7 min (major), 106.4 min (minor).

(R)-N-(2-(4-bromophenyl)-3-cyanopropyl)thiophene-2-sulfonamide



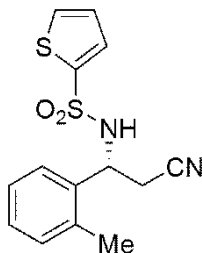
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 5.2 (c 0.42, CHCl_3 , 55% ee), 88% yield; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.63 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 4.0, 5.2 Hz, 1H), 5.60-5.80 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 136.0, 133.0, 132.8, 132.4, 127.9, 127.6, 123.2, 116.1, 53.9, 26.2; IR (KBr) 3245, 3110, 2255, 1458, 1401, 1314, 1161, 1070, 730 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 392.9343, found 392.9345; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane: i PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) t = 33.0 min (major), 37.5 min (minor).

(R)-N-(2-cyano-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)thiophene-2-sulfonamide



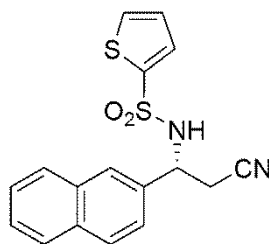
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 5.0 (*c* 0.22, CHCl₃, 28% ee), 56% yield; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.68 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 1.4, 5.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 140.3, 132.9, 132.6, 128.9, 127.5, 114.6, 55.3, 54.0, 26.3; IR (KBr) 3238, 2960, 2251, 1516, 1321, 1155, 1028, 821, 720 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄N₂NaO₃S₂ [M+Na]: 345.0344, found 345.0343; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 70:30, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 36.2 min (major), 40.3 min (minor).

(R)-N-(3-cyano-2-*o*-tolylpropyl)thiophene-2-sulfonamide



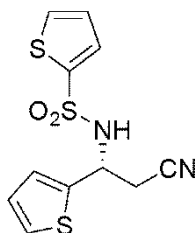
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 17 (*c* 0.1, CHCl₃, 23% ee), 83% yield; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, *J* = 5.0, 6.2 Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.06-7.22 (m, 4H), 6.96 (dd, *J* = 3.7, 5.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 4.4, 13.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 135.3, 135.1, 132.8, 132.7, 131.1, 129.0, 127.5, 127.2, 125.1, 116.3, 50.2, 25.8, 19.0; IR (KBr) 3283, 3104, 2885, 2252, 1599, 1334, 1152, 1065, 820, 741 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₃H₁₂N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 329.0394, found 329.0394; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 39.2 min (major), 52.7 min (minor).

(R)-N-(2-cyano-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)thiophene-2-sulfonamide



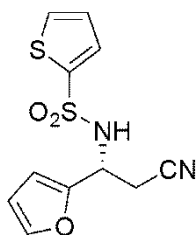
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 5.6 (*c* 0.16, CHCl₃, 48% ee), 97% yield; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.82 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82-6.93 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.3, 134.1, 133.1, 132.9, 132.8, 132.5, 129.3, 128.1, 127.6, 127.3, 126.8, 125.8, 123.2, 123.1, 116.4, 54.6, 26.2; IR (KBr) 3268, 3144, 2244, 1483, 1401, 1330, 1158, 945, 736 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₇H₁₄N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 365.0394, found 365.0395; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 52.5 min (major), 65.0 min (minor).

(R)-N-(2-cyano-1-(thiophen-2-yl)ethyl)thiophene-2-sulfonamide



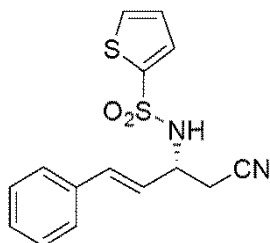
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 4.5 (*c* 0.20, CHCl₃, 48% ee), 74% yield; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.63 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 1H), 6.12-6.36 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.68-4.87 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 143.2, 140.4, 132.9, 132.7, 127.5, 115.9, 110.7, 108.5, 48.4, 24.5; IR (KBr) 3174, 2909, 2265, 1469, 1403, 1335, 1156, 1072, 723 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀N₂NaO₂S₃ [M+Na]: 320.9802, found 320.9804; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 50.7 min (major), 55.1 min (minor).

(R)-N-(3-cyano-2-(furan-2-yl)propyl)thiophene-2-sulfonamide



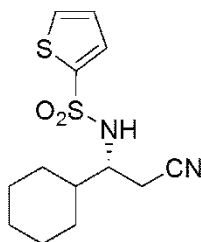
A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 20 (*c* 0.16, CHCl₃, 28% ee), 91% yield; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.49 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 2H), 6.26-6.32 (m, 1H), 6.16-6.24 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 6.3, 7.5 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 143.3, 140.5, 132.9, 132.7, 127.5, 115.9, 110.7, 108.5, 48.5, 24.5; IR (KBr) 3176, 2906, 2266, 1467, 1337, 1158, 1034, 854, 722 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₁H₁₀N₂NaO₃S₂ [M+Na]: 305.0031, found 305.0029; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 43.7 min (major), 48.2 min (minor).

(R)-(E)-N-(1-cyano-4-phenylbut-3-en-2-yl)thiophene-2-sulfonamide



A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 12.7 (*c* 0.15, CHCl₃, 39% ee), 90% yield; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.68 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 16.0 Hz 1H), 5.97 (dd, *J* = 16.0, 14.5 Hz 1H), 5.24 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.27-4.48 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 8.3, 16.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 134.9, 134.4, 132.9, 132.6, 128.7, 128.7, 127.6, 126.7, 123.7, 116.3, 52.5, 25.6; IR (KBr) 3267, 3094, 2252, 1337, 1159, 1092, 1066, 967, 723 cm⁻¹; HRMS (ESI, positive) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄N₂NaO₂S₂ [M+Na]: 341.0394, found 341.0394; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) *t* = 42.6 min (major), 47.8 min (minor).

(R)-N-(2-cyano-1-cyclohexylethyl)thiophene-2-sulfonamide



A Colorless solid; $[\alpha]_D^{25}$ 6.1 (*c* 0.18, CHCl_3 , 23% ee), 37% yield; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.68 (m, 2 H), 7.09 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.24-3.35 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 2H), 1.52-1.76 (m, 6H), 1.00-1.28 (m, 3H), 0.92 (ddd, $J = 12.6, 11.5, 2.9$ Hz, 1H), 0.73 (ddd, $J = 13.2, 9.8, 1.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.0, 132.5, 132.3, 127.5, 116.8, 55.2, 40.2, 29.4, 28.1, 25.8, 25.6, 25.5, 22.4; IR (KBr) 2929, 1716, 1455, 1338, 1160, 947, 731, 667 cm^{-1} ; HRMS (ESI, positive) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 321.0707, found 321.0705; HPLC (DAICEL CHIRALPAK IC, Hexane:*i*PrOH = 80:20, 1.0 mL/min, 210 nm) $t = 39.3$ min (minor), 30.2 min (major).

謝辞

この論文を執筆するにあたり、多くの人からの助けを受けました。特に、金井求教授及び松永茂樹北海道大学教授の助言が無ければ、決してここまでやりきることは出来なかったと思います。両教授には本当に感謝しきれません。

また、研究を行うに当たって精神的な支えとなって頂いた、家族、妻、そして研究室の皆さんへの感謝も忘れません。研究で上手くいかないことが多くても、腐らずに継続して検討し続けることが出来たのは、皆様の協力あってのことです。ありがとうございました。