

## 主論文の要旨

論文題目 Strategy for Vinylogous Nitronate Generation for Highly Selective Aza-Henry Reactions Catalyzed by Chiral Ammonium Betaine (ビニログスニトロナートの生成に立脚したキラルアンモニウムベタインを触媒とする高選択的アザHenry反応)

氏名 小柳津 圭吾

## 論文内容の要旨

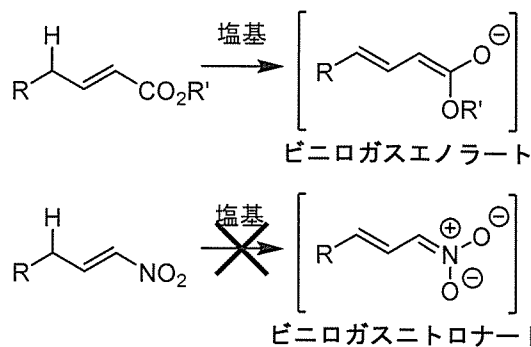
## Chapter 1

ニトロ基はアミノ基やカルボニル基をはじめとする様々な官能基への変換が可能である。そのため、ニトロ化合物は有機合成化学において重要な合成中間体と位置付けられており、ニトロ化合物の触媒的不斉合成プロセスの開発は高い注目を集め、様々な研究が展開されてきた。既存の方法の多くは、ニトロアルカンを求核種前駆体とする反応と、ニトロオレフィンに求電子剤とする共役付加反応の2つに大別される。

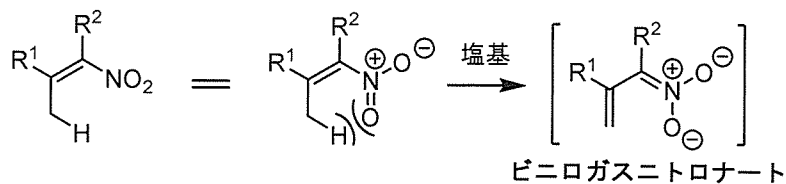
一方で、オレフィンもまた同様に多様な反応性を示す官能基であり、酸化反応や還元反応、付加反応を用いることで様々な官能基への変換が可能である。そこで著者は、オレフィン部位を持つキラルニトロ化合物に注目した。多様な反応性を示す2つの官能基を備えた本分子は、複雑な分子の合成を可能にする有用な合成素子になると期待できる。本研究では、そのような分子の不斉合成を実現するための求核剤としてビニログスニトロナートに着目した。

ビニログスニトロナートに類似した構造を持つ求核剤としてビニログスエノラートが挙げられる。ビニログスエノラートは、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に塩基を作用させることで生成することが明らかとなっている。実際にビニログスエノラートを求核剤とする立体選択的な反応系が複数報告されており、多くの場合 $\gamma$ 付加体を優先的に与えることが知られている。

この知見から、 $\alpha,\beta$ -不飽和ニトロオレフィンに塩基を作用させることで対応するビニログスニトロナートが生成すると期待したが、実際にはそのような反応は進行しなかった。そこで今回、ビニログスニトロナートを発生させるための新たな戦略を立案した。すなわち、 $\beta,\beta$ -二置換ニトロオレフィンを基質とし、これに塩基を作用させることで対応するビニログスニトロナートが生成すると想定した。 $\beta,\beta$ -二置換ニトロオレフィン

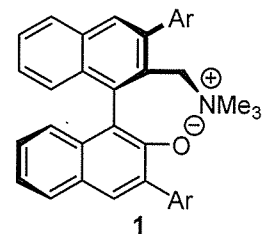


においては、分子内のシスの置換基、すなわちニトロ基とβ位の置換基の間に立体反発が存在すると予想される。この分子内の立体的反発によりニトロ基のγ



位水素の酸性度が向上し、塩基によりγ水素が引き抜かれることでβニトロガスニトロナートが生成すると想定した。これまでにβニトロガスニトロナートを求核種として用いた反応系は知られておらず、その求核剤の特性は未知であった。この戦略によりβニトロガスニトロナートを発生させ、その反応性を調べることは有機合成化学における重要な知見となり得る。今回用いる塩基としては、著者の所属する研究室で開発されたキラルアンモニウムベタインを用いることとした。

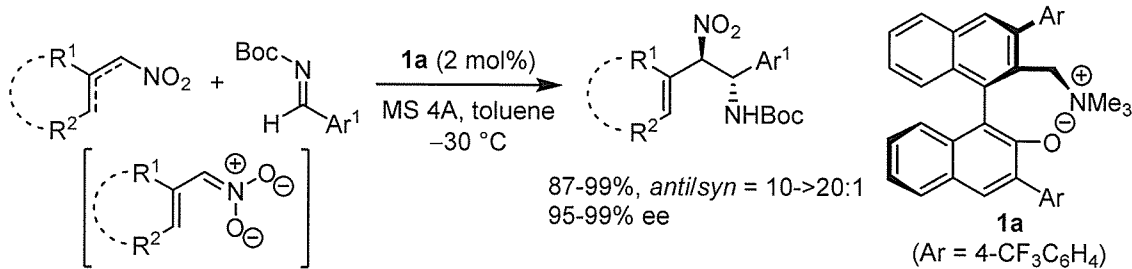
アンモニウムベタインは、単一分子内に陰陽両イオン部位を持った分子内イオン対型アンモニウム塩である。アンモニウム塩は、反応性アニオンを制御できる触媒として知られ、古くから様々な研究が展開されてきた。しかし既存のアンモニウム塩の多くは分子間イオン対型であり、触媒のアニオン部位を含んだイオン対全体の機能を利用した反応系は非常に限られていた。これは多くの場合、イオン交換プロセスにより触媒由来のアニオンが反応系外に放出されることに起因している。これに対し、同一分子内に両



イオン部位を備えたアンモニウムベタインは、両イオン部位を含んだ触媒分子全体の機能を利用できると期待できる。以上の想定に基づき設計されたキラルアンモニウムベタイン1は、有機分子触媒として高い活性を持つことがこれまでの研究で明らかとなっている。この分子はアニオンとしてアリールオキシド部位を持っており、このアニオンが塩基として働くことでアンモニウムベタイン1は二官能性有機塩基触媒として機能する。一方で、このアニオンの求核力を利用することで、アンモニウムベタイン1はキラルイオン性求核触媒として働くことができる。

## Chapter 2

以上の想定に基づき、アンモニウムベタイン存在下、β-メチルニトロスチレン及び*N*-Bocイミンをそれぞれ基質として反応を行なったところ、期待通り目的の付加体が得られ、高い収率と立体選択性を示した。このときγ付加体の生成は確認されず、本反応はほぼ完全にα選択的に進行することが明らかとなった (Scheme 1.)。



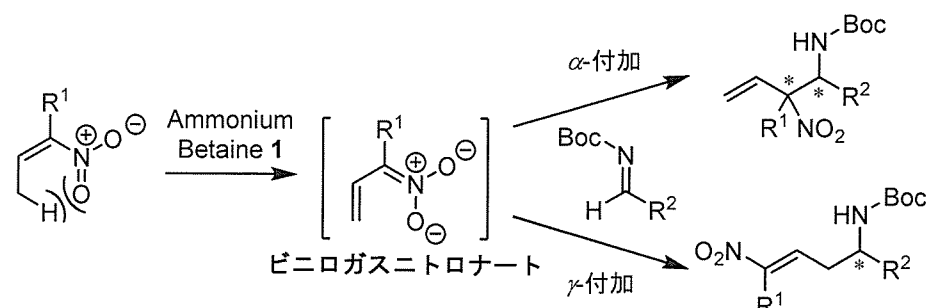
βニトロガスニトロナート  
Scheme 1.

一方、他の研究グループによって、求核触媒を用いることで、同様の基質から目的の付加体が得られることが報告されている。この報告では、求核触媒がβ, β-二置換ニトロオレフィンに共役付加することでBaylis-Hillman型の間体を生成し、この中間体がイミンに付加することで目的の付加体が得られると想定されている。一般に、ニトロオレフィンに対し求核触媒を作用させると、ニトロオレフィンの強力な電子求引性により、ニトロオレフィンのポリマー化が容易に進行することが知られているが、

$\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンを経験として用いた場合、ニトロオレフィンの $\beta$ 位置換基の立体障害によりポリマー化反応が阻害されると考えられている。

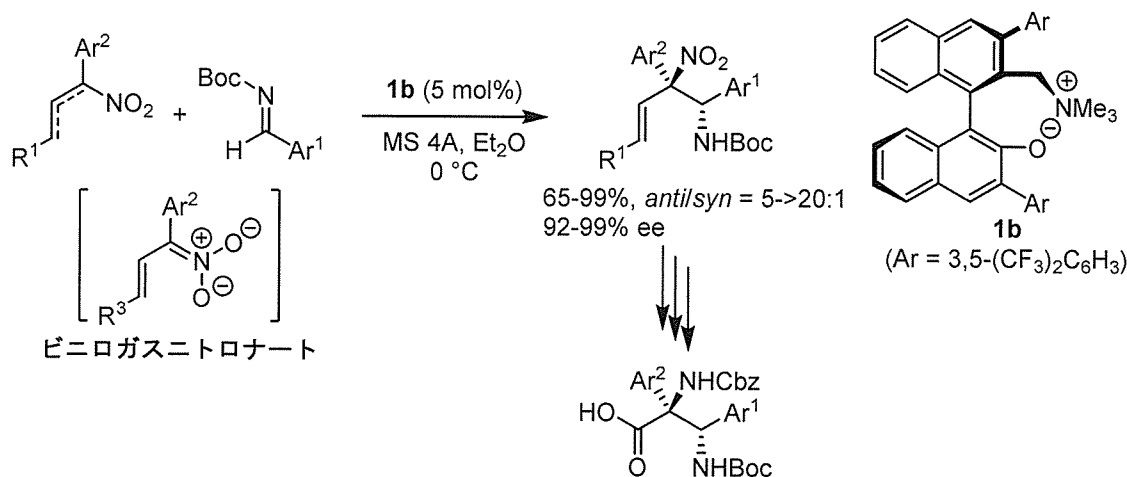
アンモニウムベタイン1は、求核触媒としても塩基触媒としても働くことが知られている。そこで著者は、本反応の反応機構を明確にするため、複数の予備実験を行った。その結果、いずれの予備実験においてもキラルアンモニウムベタインが塩基として機能していることを示唆する結果を得た。そこで著者は、本反応系においてはアンモニウムベタインが塩基として機能し、ビニロガスニトロナートを経て反応が進行する、つまり当初の想定通りの機構で反応が進行していると結論付けた。

### Chapter 3



Chapter 2で示した反応において、生成したビニロガスニトロナートはほぼ完全に $\alpha$ 選択的に反応した。ここで生じたニトロナートの構造に注目すると、ニトロ基の $\alpha$ 位近傍は比較的立体障害が少なく、反応しやすくなっていることが窺える。そこで著者は、ニトロ基の $\alpha$ 位に置換基を導入した時の反応の位置選択性への影響を調べることにした。

$\alpha, \beta$ -二置換ニトロオレフィンは、 $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンと同様に、ニトロ基に対してシスとなる位置に置換基を持っている。そのため、これに塩基としてキラルアンモニウムベタイン1を作用させることで、ニトロ基の $\alpha$ 位に置換基を持ったビニロガスニトロナートが生成すると予想される。実際にキラルアンモニウムベタインを塩基触媒として、*N*-BocイミンへのアザHenry反応を検討したところ、 $\alpha$ 付加体のみが選択的に得られることが分かった (Scheme 2.)。これは、ビニロガスニトロナートの $\alpha$ 位の立体環境は位置選択性に影響を与えないことを示している。更に、得られた反応生成物から $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸へと誘導できることを確認し、本反応の合成化学的価値を示した。



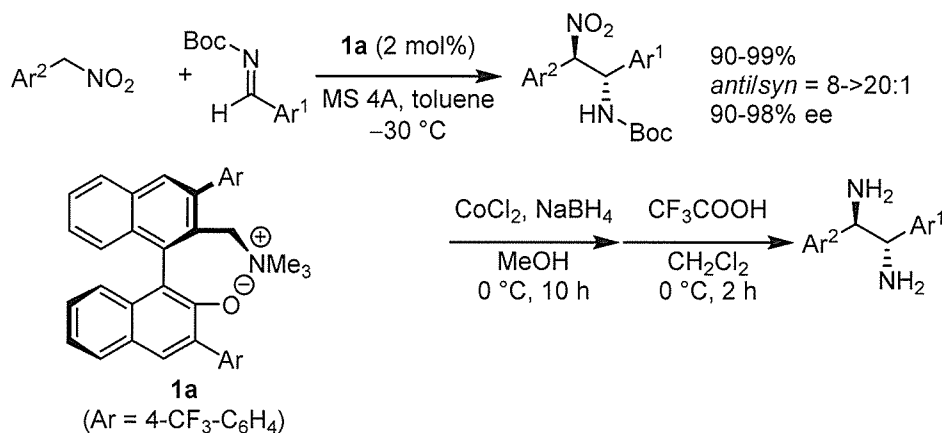
Scheme 2.

## Chapter 4

アンチ体のキラル1,2-ジアリールエチレンジアミン骨格は、(-)-Nutlin-3等の生理活性化合物の鍵構造として知られる重要な構造素子である。 $\alpha$ -アリールニトロメタンを求核剤とするアザHenry反応は、反応生成物が1,2-ジアリールエチレンジアミンの前駆体となり得ることから、高立体選択的な反応系の開発が望まれている。これまでに2例の報告が知られているものの、基質適用範囲や立体選択性に課題を残していた。

著者は、Chapter 2で述べた反応において、 $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンにキラルアンモニウムベタインを作用させることで効率よく対応するビニロガスニトロナートが発生したことから、本触媒系を $\alpha$ -アリールニトロメタンを求核剤とするアザHenry反応へ適用できるのではないかと考えた。想定通り反応は進行し、目的の付加体が高い収率と立体選択性で得られた(Scheme 3.)。基質一般性について検討を行ったところ、本反応は様々なアリール置換基を持つ求核剤や求電子剤が利用可能であることが明らかとなった。

次にグラムスケールの反応について検討したところ、反応活性や立体選択性は見られなかった。更に反応生成物の誘導化を行い、実際にキラル1,2-ジアリールエチレンジアミンへと変換できることを確認した。つまり、本反応を利用することで、様々なアリール置換基を持つキラル1,2-ジアリールエチレンジアミンの合成が可能になると考えられる。



Scheme 3.

## 結論

分子内に立体的反発を持つニトロオレフィンの構造的特性を利用し、塩基としてキラルアンモニウムベタインを作用させることでビニロガスニトロナートが生成することを見出した。さらに、生成したニトロナートはイミンへの付加反応においてほぼ完全に $\alpha$ 選択的に反応することを明らかにした。これはニトロ基の $\alpha$ 位に置換基を持つビニロガスニトロナートを用いた場合も同様であり、反応の位置選択性は求核部位の立体的環境に左右されないことが示された。得られた反応生成物は、ニトロ基とオレフィンの反応性を組み合わせることで様々な有用化合物への変換が期待できる。

次に、 $\alpha$ -アリールニトロメタンに塩基を作用させることで生成する $\alpha$ -アリールニトロナートが、 $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンを基質とする反応において生成したビニロガスニトロナートと類似した構造をもつ点に着目し、キラルアンモニウムベタインが $\alpha$ -アリールニトロメタンを求核種前駆体とするアザHenry反応に適用できることを見出し、キラル1,2-ジアリールエチレンジアミン骨格の合成へとつなげた。