

【目的】 現在臨床適用されている低分子医薬品の多くは不斉炭素を有する光学活性化合物であり、その自在合成を可能にする不斉合成は多大なる発展を遂げてきた。しかしながら、その進歩は精密な立体化学制御を可能にした反面、目的生成物以上の廃棄物を副生することも多々あるのが現状である。本研究ではその現状を打破すべく、安価な原料から医薬合成に直接利用可能な高付加価値光学活性化合物を量産する技術の開発を目指すこととした。アセトニトリルをはじめとするアルキルニトリルは一般に極性有機溶媒として利用され、有機合成反応における基質として用いられることは少ない。しかしながら、アルキルニトリルの廉価性と汎用性を考慮すれば、その特異的活性化を可能にする合理的触媒デザインにより炭素求核剤として利用することで、有用なキラルビルディングブロックを提供できる C-C 結合形成反応の創出に繋がると考えられる。我々の所属する研究室はこれまで、アセトニトリルからの直接的かつ触媒的なシアノカルバニオン系中発生を軸とした求電子剤との不斉 C-C 結合形成反応を精力的に研究してきた。しかしながら、長年の系統的な触媒系探索にもかかわらず、生成物の不斉収率は中程度に止まっていた。この類を見ない難易度はアセトニトリルの極度に小さい立体バイアスに起因すると推察され、合成化学的に有用な高い立体選択性を実現するためにはそれを補完する剛直かつ包括的な不斉空間を有する触媒構造を再デザインする必要があると考えられた。そこで、我々は上記の条件に合致する新規 Ni (II) ビスカルベン錯体をデザインし、アルジミンへのアセトニトリルの直接的付加反応に適用したところ、高い立体選択性 (平均 95% ee 以上) で β -アミノニトリルを与えることがわかった。本反応は本来溶媒として用いられるほど反応性に乏しいアセトニトリルを有用な C2 ユニットとして実用的な ee で不斉合成に利用可能であることを示した世界初の例である。今回、我々は上述のアセトニトリルのアルジミンへのエナンチオ選択的付加反応において優れた反応成績を示したビス NHC 型ピンサー錯体触媒系を拡張し、プロピオニトリルのアルジミンへの触媒的不斉付加反応を見出し、ジアステレオ選択的な反応に応用させることに成功した。

【方法・結果】 ジフェニルホスフィノイル基 [P(S)Ph₂] を有するイミンを、2 mol% のピンサー型ニッケル錯体 ([Ni]-PF₆)、および同量塩基、プロトン源として 1 当量の BHT の存在下においてプロピオニトリルと反応させたところ、目的のプロピオニトリル付加体が概ね高いジアステレオ選択性および立体選択性で得られた。これまでアルキルニトリルを触媒反応の基質に用いた反応においては、相対的な反応性の問題や立体選択性の問題からほとんどアセトニトリルが用いられており、プロピオニトリルなどのアルキルニトリルはほとんど検討されてこなかった。すなわち、本反応は同系統の触媒的不斉合成反応においてジアステレオ選択性を実用性に足るものとした数少ない例となる。

プロピオニトリルのアルジミンへの触媒的不斉付加反応

