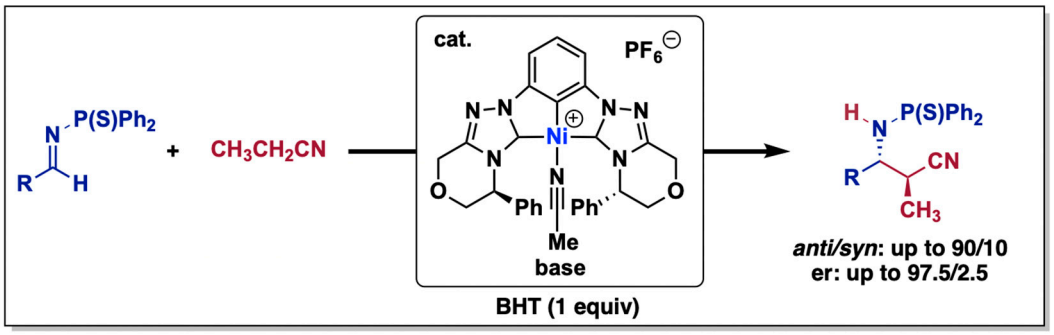
112　汎用化合物を原料とした光学活性医薬品合成法の開発	齊藤　誠

【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）Ph_2]を有するイミンを、2 mol%のピンサー型ニッケル錯体（[Ni]-PF_6）、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



112. 汎用化合物を原料とした光学活性医薬品合成法の開発

齊藤　誠

微生物化学研究会 有機合成研究部

Key words：有機合成化学，触媒的不斉合成，アセトニトリル，遷移金属触媒，ピンサー

緒　言

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内包する光学活性化合物であり、その最も効率的な合成手法を提供する触媒的不斉合成は現代の医薬品合成に不可欠な基幹産業技術である。しかしながら、活性化試薬等で反応促進を担保した上で精密な立体化学制御を可能にする反応形式が主流であるため、目的生成物を凌駕する量の廃棄物を副生する例も多く、サステイナビリティの追求がもはや必須命題となっている合成化学の理念との乖離が問題視されている。その現状を打破すべく、我々は不斉触媒の戦略的デザインにより反応促進能を増強し、安価に大量入手可能な原料から触媒の力のみで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、汎用化合物である「アルキルニトリル」の医薬合成の基本原料としての利用可能性に着目した。アルキルニトリルは通常溶媒として用いられるほど安価・安定な化合物であり、ニトリル官能基の変換多様性も鑑みると、その不斉合成への直接適用は医薬品をはじめとする高付加価値化合物の安価な供給に直結する強力な方法論となる。

問題点は、アルキルニトリルの非常に低い化学反応性である。我々の所属する研究室は、2003 年にアルデヒドの触媒的シアノメチル化反応を世界に先駆けて報告し、アルキルニトリルを触媒の力のみで活性求核剤化し、廃棄物ゼロで C-C 結合形成反応へ付すことが可能であることを明示した［1］。以降、当研究室ではアセトニトリルを基質とし、種々の求電子剤との反応において立体制御を伴う触媒的不斉 C-C 結合形成反応を精力的に報告してきた。しかし、その立体化学の制御は困難であり、長年の網羅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。

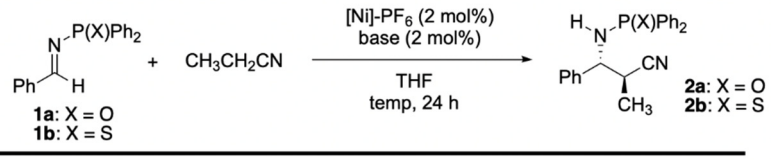
アルキルニトリルを触媒的不斉反応の基質として利用する反応は多大な困難が予測され、当研究室以外における報告例は僅かである。小林らは、KHMDS／キラルクラウンエーテル触媒系を用いたα,β-不飽和アミドへの不斉共役付加反応を報告している［2］。しかしながら、いずれの例においても高い不斉収率を与える触媒系は見出されていない。類似反応に比して異常に低い立体選択性は、アセトニトリルの立体バイアスが極端に小さいことが主要因と推測され、これを補完する緻密な触媒構造デザインが必要と考えられた。我々はこの予測に基づき、剛直かつ包括的な不斉空間を持つ光学活性ピンサーNi 錯体をデザイン・合成し、アルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉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［3］。本反応はアルキルニトリルを実用的な 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。続いて本触媒系を芳香族アルデヒドへの不斉付加反応へと適用したところ、この場合にも非常に高い立体選択性にて付加体が得られることが明らかになった［4］。

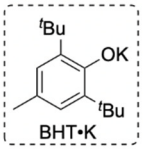
上記背景を踏まえ、我々は剛直ピンサー触媒を用いる本手法がアルキルニトリルを基質とした様々な不斉 C-C 結合形成反応へ展開可能であると考え、安価な原料から高付加価値化合物の基本構造を簡便にかつ環境調和性高く合成する方法論として確立することを目的とし、その中でもプロピオニトリルのアルジミンへのジアステレオ選択的付加反応に焦点を当て研究を行うこととした。

方法および結果

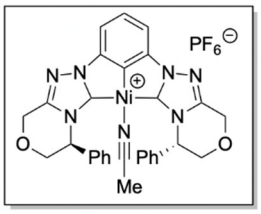
1. 反応条件の検討

まず、以前に開発したアセトニトリルの触媒的不斉付加反応同様、ジフェニルホスフィノイル基 [P（O）Ph_2]を有するイミンを基質とし、2 mol%のピンサー型ニッケル錯体（[Ni]-PF_6）、および同量の ^{t}BuOK 存在下、THF 中にて反応を試みたところ、予想とは異なり生成物は全く得られず反応が複雑化した（図 1）。そこで望まぬ副反応を抑制すべく、立体的に嵩高い BHT のカリウム塩（以下 BHT･K と呼称する）を代替の塩基として使用したところ、低収率ではあるものの目的のプロピオニトリル付加体が概ね良好なジアステレオ、およびエナンチオ選択性（*anti*／*syn*＝81／19、er＝84／16）で得られた。低収率の要因が触媒の回転効率が低いためである可能性を考慮し、プロトン源として 1 当量の BHT を加えて反応を行った場合には収率が 69%まで向上した。一方で立体選択性の向上を期待し反応温度を 0℃まで低下させた場合には望みの結果は得られず、収率の低下をも招くこととなった。続く種々の検討の結果、ジフェニルチオホスフィノイル基 [P（S）Ph_2]を有するイミンを基質に用いた場合に立体選択性の顕著な上昇が見られることがわかった。この場合においても反応温度の低下は反応成績の向上には繋がらず、更なる条件検討が必要であると考えられた。





entry	X	base	temp	additive	yield (%)	*anti*/*syn*	er*
1	O	^{t}BuOK	rt	—	-	-	-
2	O	BHT•K	rt	—	20	81/19	84/16
3	O	BHT•K	rt	BHT (1 eq)	69	79/21	86/14
4	O	BHT•K	0 °C	BHT (1 eq)	40	80/20	85/15
5	S	^{t}BuOK	rt	—	-	-	-
6	S	BHT•K	rt	BHT (1 eq)	62	87/13	87/13
7	S	BHT•K	0 °C	BHT (1 eq)	28	90/10	87/13



[Ni]-PF_6

図 1. 初期反応条件の検討

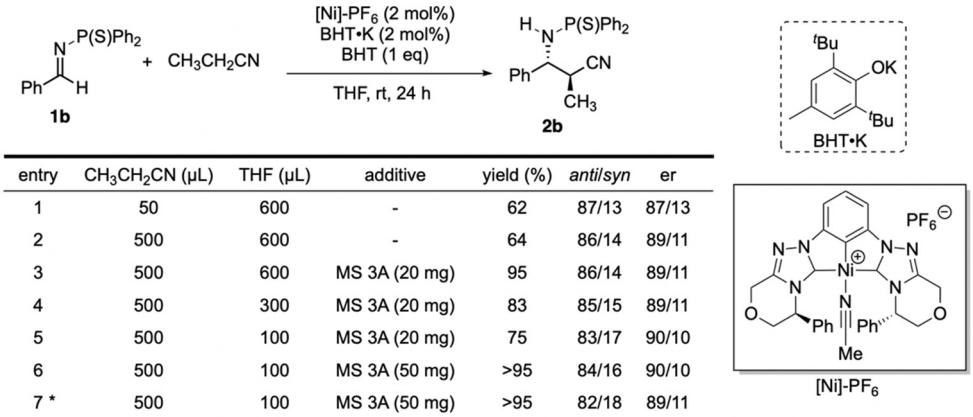
基質：0.05 mmol、CH_3CH_2CN：50 μL、THF：600 μL。

* は *anti* 体のエナンチオマー比を表す。

さらに反応条件の検討を行うこととし（図 2）、まずプロピオニトリルの量を 50 μL から 500 μL としたところ僅かではあるが er の向上が観察された。また、基質の分解に起因する副反応を抑制すべく添加剤として MS 3A を加えて反応を行ったところ顕著に収率が向上した。さらに反応溶媒の THF を漸減させたところ、収率はやや低下するものの不斉収率はさらに向上し er＝90／10 となった。この収率の問題は添加する MS 3A の量を 20 mg から 50 mg へと増量することで解決された。また、ここでプロトン化剤である BHT を加えずに反応を行った場合にはジアステレオマー比の低下がみられ、このことから BHT の添加が必須であることがわかった。

2. 基質一般性の検討

これまでの検討によって得られた結果をもとに、種々のアルジミン 2c-2l について本触媒系を適用した（図 3）。その結果、ナフチル基、種々の置換基を有するベンゼン誘導体、チオフェンなどの複素環を有する基質においても反応は進行し、構造に応じて選択性に差はあるものの、概ね良好な立体選択性で反応成績体を与えた。中でも o-トリル基を有する基質においては最も高いジアステレオ選択性（90／10）およびエナンチオ選択性（97.5／2.5）にて目的物が得られた。そこでこの基質に対し、プロピオニトリルに代えてブチロニトリルおよびペンタンニトリルを用いて本触媒系に適用させたところ、この場合にも反応は問題なく進行し、高い立体選択性を実現することが明らかになった。



entry	CH_3CH_2CN (μL)	THF (μL)	additive	yield (%)	*anti*/*syn*	er
1	50	600	-	62	87/13	87/13
2	500	600	-	64	86/14	89/11
3	500	600	MS 3A (20 mg)	95	86/14	89/11
4	500	300	MS 3A (20 mg)	83	85/15	89/11
5	500	100	MS 3A (20 mg)	75	83/17	90/10
6	500	100	MS 3A (50 mg)	>95	84/16	90/10
7 *	500	100	MS 3A (50 mg)	>95	82/18	89/11

図 2. 溶媒および添加剤の検討

基質：0.05 mmol。*：BHT を加えずに反応を行った。

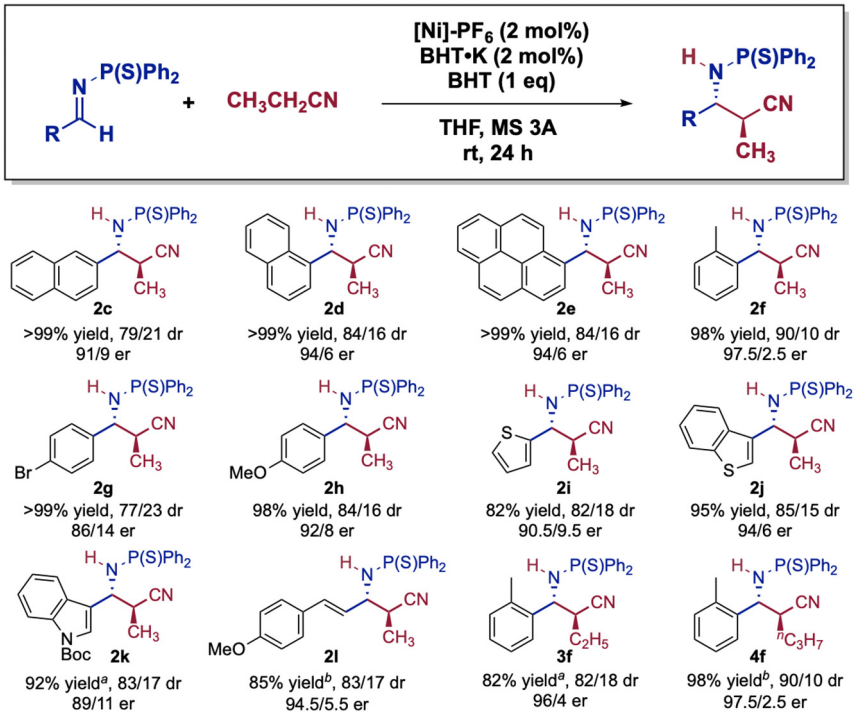


図 3. 種々の基質を用いた反応

基質：0.1 mmol、CH_3CH_2CN：800 μL、THF：200 μL、MS 3A：100 mg。

a）触媒量 4 mol%、b）触媒量 5 mol%。

考　察

本成果は我々が当初予想していたものとは全く異なり、以前報告したアセトニトリルの付加反応と同様の反応条件においては生成物すら得られなかった。先述の通りこれはプロピオニトリルがアセトニトリルと比較して立体的な環境が大きく異なることに起因する差異であろうと考えられる。また、アルジミン窒素上の保護基における差異（酸素・硫黄）が反応性に大きく影響した点については、おそらく相対的によりソフトな硫黄原子が触媒のニッケル原子に対して何らかの形で配位した結果によるものと推測されるが、詳細なモデルによる検討などは行っておらず、その解明に関しては

今後の課題である。しかしながら本成果は、不活性なアルキルニトリルを基質に用いた触媒的不斉合成反応においてほぼ実現されることのなかったジアステレオ選択性を実用に足るレベルで実現した貴重な例である。本稿では詳細に述べずにおくが、得られた反応成績体は直ちに対応する光学活性なアミノ酸誘導体に変換可能であり、その有機合成科学的実用性も高いといえる。我々は今回開発した本反応が医薬品合成の根幹をなすキラルビルディングブロック構築法として生命科学の発展に貢献するものであることと確信する。

文　献

1） Kumagai N, Matsunaga S, Shibasaki M. Cooperative Catalysis of a Cationic Ruthenium Complex, Amine Base, and Na Salt: Catalytic Activation of Acetonitrile as a Nucleophile. Journal of American Chemical Society. 2004 Oct 27;126(28):8777-85. Epub 2004 Oct 5. PMID: 15493917 DOI: 10.1021/ja0450509

2） Yamashita Y, Sato I, Suzuki H, Kobayashi S. Catalytic Asymmetric 1,4-Addition Reactions of Simple Alkylnitriles. 2015 Oct;10(10):2143-6. Epub 2015 Jun 1. PMID: 25955891 DOI: 10.1002/asia.201500405

3） Saito A, Kumagai N, Shibasaki M. Direct Catalytic Asymmetric Addition of Acetonitrile to Aldimines. Org Lett. 2019 Oct 18;21(20):8187-8190. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411484 DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02821.

4） Saito A, Adachi S, Kumagai N, Shibasaki M. Direct Catalytic Asymmetric Addition of Alkylnitriles to Aldehydes with Designed Nickel-Carbene Complexes. Angew Chem Int Ed Engl. 2021 Apr 12;60(16):8739-8743. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33528875 DOI: 10.1002/anie.202016690.