

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05063

研究課題名(和文)ハイブリッド型触媒系によるアルキルニトリルの革新的分子変換反応

研究課題名(英文) Innovative molecular transformation of alkylnitrile utilizing hybrid catalysis

研究代表者

齊藤 誠 (Saito, Akira)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・研究員

研究者番号：10772866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：当初想定していたフォトレドックス触媒とピンサー型Ni触媒によるニトリルの二重活性化は困難であったが、その途上でNi錯体によるハロアセトニトリルの活性化を経由する求電子剤との不斉C-C結合形成反応を見出した。これにより、含ハロゲン連続不斉炭素中心構築反応へと展開し、 α -クロロ(フルオロ)- β -アミノニトリルをほぼ単一の立体異性体にて合成する手法を確立することに成功した。含塩素化合物についてはアジリジンをはじめとする多様なキラルビルディングブロック形成に、含フッ素化合物については医薬品合成に有用な β -アミノ酸誘導体としての利用が可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって見出された含ハロゲン連続不斉中心構築反応は、先述のとおり有機合成における重要中間体を多方向的に合成できる重要なツールとなりうるものとなっている。特に含フッ素 β -アミノ酸誘導体の合成意義は医薬品化学において非常に高いものであり、本研究において申請者が見出した反応が創薬研究に直接的に貢献するものとする。

研究成果の概要(英文)：Expected catalysis involving photoredox and pincer Ni complex found to be difficult. However, on the way of the investigation, the asymmetric C-C bond formation of haloacetonitriles with electrophiles was found. The construction of consecutive chiral carbon centers involving halogen atom was investigated, resulting in a successful development of the method of obtaining α -chloro/fluoro- β -aminonitrile in a almost single stereoisomer. Chloro-containing product could be transformed to various chiral building block such as aziridine, and fluoro-containing product itself will be important derivative for drug discovery.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 錯体 ニトリル

様式 C-19、F-19-1 (共通)

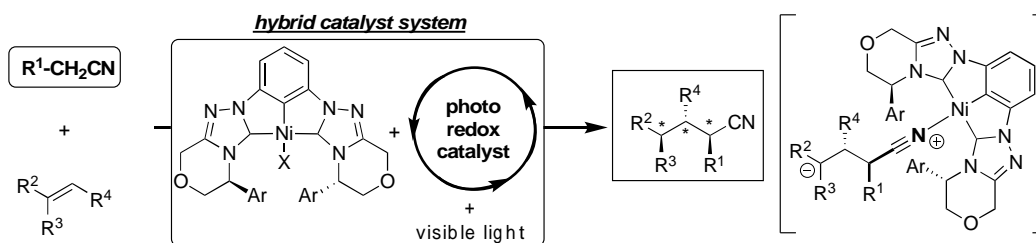
1. 研究開始当初の背景

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に入手可能な化合物である。このような汎用化合物を炭素骨格形成に利用可能とする触媒の精密有機合成法が開発できれば、広範な有用有機化合物の効率的合成が実現できうる。申請者は、剛直かつ包括的な不斉空間を持つ光学活性ピンサー錯体をデザインし、これを駆使したアルジミンおよびアルデヒドへのアセトニトリルの直接的付加反応の開発に成功している。ところで、近年「可視光酸化還元触媒」を用いた分子変換反応に関する報告が盛んに為されている。これは、可視光照射により励起された触媒による基質の一電子酸化、および還元を引き起こすものであり、本来高エネルギーの光源を必要とする光反応を非常に温和な条件下で行うことができる。申請者は「触媒：ピンサー型ニッケル錯体・Bronsted塩基協奏機能触媒系」「触媒：可視光酸化還元触媒」の二つが協奏的に機能すれば、アルキルニトリルの有機合成化学的有用性をさらに引き出せるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

アルキルニトリルを基質とした「触媒による一脱プロトン化」「触媒による中間体の一電子酸化」が連続的に進行するならば、非常に温和な条件下での一シアラジカル発生が可能となる。さらに、生じたラジカル活性種は直ちにオレフィンなどの求ラジカル試薬や別個のラジカル種と反応し、新たな炭素-炭素結合を形成すると考えられる。もしこのような穏やかな条件下での結合形成が実現できるならば、適切な不斉環境場のデザインを施すことにより、容易に不斉反応へと展開できることが期待される。このようなハイブリッドな触媒系を開発し、アルキルニトリルを基質に用いた革新的分子変換法を提示することこそが本研究の主たる目的である。

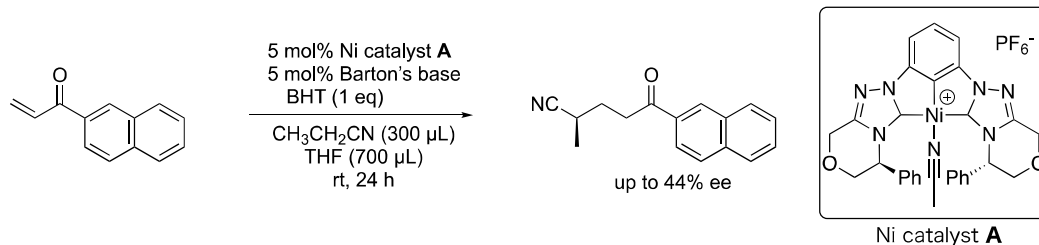
3. 研究の方法



ピンサー型キラルニッケル錯体とフォトレドックス触媒の共存下、アルキルニトリル、およびオレフィン系の基質中にブレンステッド塩基を加え、さらに可視光を照射して反応を開始し、その反応生成物を検討することとした。もし想定通りの反応が進行するならば、アルキルニトリル類の活性化、続く生じたアニオン中間体の可視光酸化還元触媒によるニトリルラジカルの発生が起こり、オレフィンによりトラップされた生成物が得られるはずである。

4. 研究成果

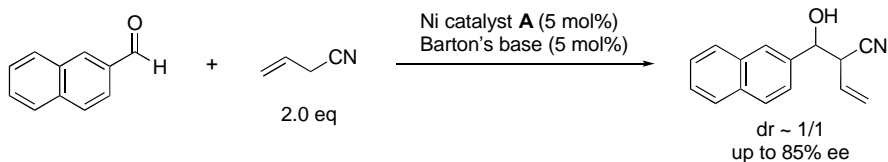
上記の条件を出発点として網羅的に反応条件の検討を行ったが、ニトリルアニオン中間体からの一電子酸化のステップが困難であると考えられ、目的の反応を進行させることはできなかった。一方その研究途上、本触媒系によってプロピオニトリルがビニルケトンに対してエナンチオ選択的に付加することを見出した。コントロール実験によって本反応は可視光酸化還元触媒非関与で進行することが明らかになった。



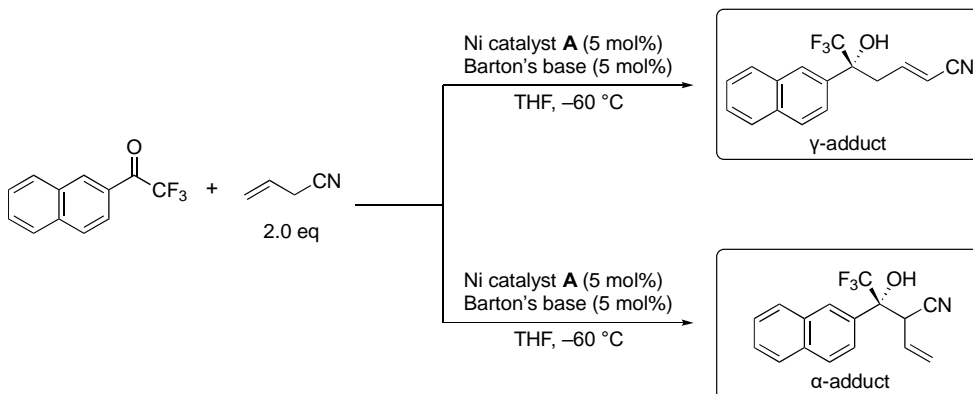
本反応について徹底的な条件検討を行ったものの、満足なエナンチオ選択性を与える条件を見出すことは困難であり、44% eeを最高としてこれ以上の検討を断念することとした。

一方、アセトニトリルなどのアルキルニトリルに代わり、より安定なアニオンを生じるアリルシアニドを基質とした炭素-炭素結合形成反応への展開を試みた。その結果、カルボニル系の求電子剤との反応において興味深い知見が得られた。すなわち、アルデヒドへの触媒的不斉付加反応についてニッケル錯体Aを作用させたところ、完全な選択性で反応が進行し、非常に高い

エナンチオ選択性で目的物が得られることが明らかになった。

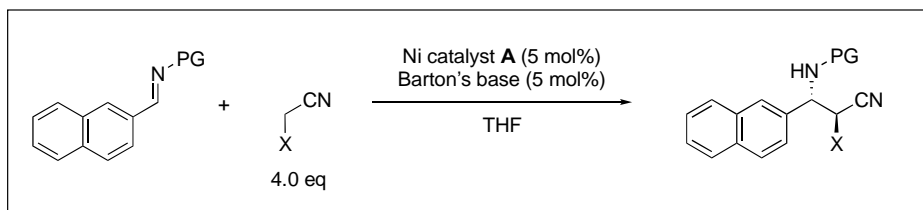


網羅的な反応条件検討の結果、エナンチオ選択性は 85%程度まで向上するものの、ジアステレオ選択性を向上させることはできなかった。さらに CF₃ ケトンについても同様の検討を行ったところ、さらに興味深いことに、反応条件の微細な差異によって反応の位置選択性が制御可能であることが明らかになった。すなわち、THF を反応溶媒に用いるとアリルシアニドの γ 位で反応した生成物が単一の立体異性体で、塩化メチレンを溶媒とした場合には α 位で反応した生成物が得られる位置選択性の傾向が見られた。

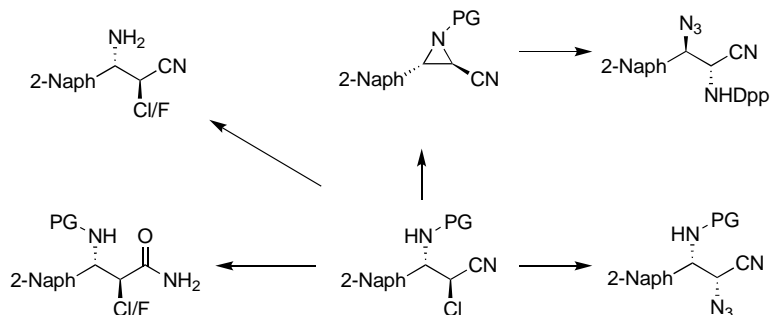


しかし、この場合においても 付加体においてはそのジアステレオ選択性が非常に低く、その改善は著しく困難であった。付加体においてもエナンチオ選択性に大きな課題を残している。そのため、現状これ以上の条件検討は行っていない。ただし反応条件の微細な違いから劇的に選択性が変化する現象は非常に興味深く、これを足がかりとしたさらなる展開を行っていきたい。

さらに、シアノラジカルの発生についての研究を行っている途上に興味深い成果が得られた。すなわち、クロロアセトニトリルのアルジミンの付加反応が立体選択的に進行し、そのジアステレオおよびエナンチオ選択性が前途有望な結果であった。そこで反応条件を詳細に検討したところ、目的物をほぼ単一の立体異性体として得ることが可能となった。さらに、フルオロアセトニトリルの応用にも成功した。反応を進行させるには、クロロアセトニトリルの反応とは異なり、モレキュラーシーブの添加が必須であった。



本反応の重要な点は、生成物の有機合成化学的有用性である。C-Cl 結合を含む不斉炭素中心は必然的に種々の不斉炭素を含む化合物の合成中間体となりうる。実際に分子内および分子間 SN₂ 反応によって有用有機化合物への変換が可能であることも示している。当然ながら C-F 結合を含む光学活性化合物は、フッ素官能基以外の部分の変換によって医薬品合成の重要中間体となりうる。



以上、本研究代表者は、本来想定していた光レドックス型触媒とNi ピンサー錯体のハイブリッド触媒系の開発には至らなかったものの、偶発的にもニッケルピンサー錯体を駆使した興味深い分子変換法を発見し、そのうちキラル C-X 結合構築反応についてはその明確な有機合成化学および医薬品化学における有用性を示したものとなっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Adachi Shinya, Saito Akira, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 24
2. 論文標題 Diastereoselective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reactions of Alkyl Nitriles with a Ni(II)-Carbene Complex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3901 ~ 3906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.2c01624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齊藤誠、柴崎正勝
2. 発表標題 キラルピンサー型Ni錯体を用いたアルキルニトリルの触媒的不斉Michael型付加反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齊藤誠、足立慎弥、熊谷直哉、柴崎正勝
2. 発表標題 アルキルニトリルを基質に用いた触媒的不斉合成
3. 学会等名 第120回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤誠、足立慎弥、熊谷直哉、柴崎正勝
2. 発表標題 アルキルニトリルを基質に用いた触媒的不斉付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤誠、柴崎正勝
2. 発表標題 クロロアセトニトリルの直接的不斉Mannich型付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Shibasaki Lab. https://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html 公益財団法人微生物化学研究会 https://www.bikaken.or.jp
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------