

コンドウ マサル

氏名	近藤 健
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博第1085号
学位授与の日付	平成29年3月23日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	ビスイミダゾリン触媒を用いるニトリル基の特異的活性化による不斉合成研究 (Asymmetric synthesis based on activation for nitrile groups using bis(imidazoline) catalysts)
論文審査委員	主査 准教授 中村 修一 教授 山村 初雄 准教授 大北 雅一 准教授 平下 恒久

論文内容の要旨

21世紀に入り、様々な不斉触媒が開発され、様々な不斉合成反応が可能となり、多様な光学活性化化合物を容易に得ることができるようになった。しかし、未だ発展途上な不斉反応も存在しており、発展が望まれている。その1つとして、窒素や硫黄などヘテロ原子とニトリル基を有する α -ヘテロアセトニトリルの不斉反応が挙げられる。ヘテロ原子やニトリル基は様々な生物活性物質に含まれているだけでなく、多様な合成的変換反応が可能であるため、光学活性な α -ヘテロアセトニトリル化合物は、キラルビルディングブロックとして有用である。そこで、申請者は当研究室で開発を行っているピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いることで、ニトリル基の特異的活性化を行い、 α -ヘテロアセトニトリルの不斉反応へと展開させることとした。

第一章では、光学活性なニトリル化合物の有用性及びその合成手法についてまとめた。

第二章ではピンサー型パラジウム触媒及びピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた不斉反応についてまとめた。

第三章では、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α -チオアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応によって、高収率、高立体選択的に α -チオ β -アミノニトリルを得ることに成功した。本反応は α -チオアセトニトリルを用いた世界初の不斉反応である。また、アセチルアセトナート銀を用いることで、反応性が大幅に向上することを示した。さらに、 α -シアノカルボアニオンとスルフィドの n - σ^* 相互作用によ

て、高立体選択的に目的生成物が得られることを計算化学によって示した。

第四章では、 α -チオアセトニトリルの不斉反応の知見を活かして、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α -アミノアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応によって、高収率、高立体選択的に α,β -ジアミノニトリルを得ることに成功した。特に、エナンチオ選択性は様々な基質において極めて高い値を示した。また、アゾジカルボン酸エステルと α -アミノアセトニトリルを反応させることで、光学活性な α,α -ジアミノニトリルの合成にも成功した。

第五章では、全く報告例のない α,α -ジヘテロアセトニトリルの不斉反応として、ジクロロアセトニトリルの不斉マンニツヒ型反応の開発を行い、高収率、高エナンチオ選択的に α -ジクロロ- β -アミノニトリルを得ることに成功した。本反応は強塩基を用いた α -シアノカルボアニオンの調製が困難であるが、本触媒を用いることで良好な結果を示すことができた。また、塩素の脱離基としての性質やニトリル基の合成的変換を活かすことで様々な化合物へと誘導することに成功した。

第六章では、本研究の成果を総括した。

論文審査結果の要旨

触媒的不斉合成反応は少量のキラル源から大量の光学活性化合物を合成できるため、医薬品等の開発において、重要である。近年、様々な不斉触媒が開発され、触媒的不斉合成反応は著しい成長を遂げた。その中でも不斉 Lewis 酸触媒や有機分子触媒の開発による貢献は大きく、前者は金属イオンへの配位結合を利用し、後者は水素結合などを利用し、巧みに立体制御を行うことで、高い不斉収率でキラル化合物の合成を可能とした。しかし、不斉 Lewis 酸触媒は複数の配位性官能基がある場合に、競争的配位や触媒の失活、立体選択性の低下が起り、有機分子触媒は水素結合などを形成できない分子・官能基を制御することは困難であるという欠点がある。このような官能基の 1 つとして、ニトリル基が挙げられる。ニトリル基は様々な生物活性物質に含まれる官能基であるとともに、様々な官能基に誘導できるため、合成中間体として有用である。そこで、申請者は配位性官能基としてヘテロ原子を有するニトリル化合物、すなわち α -ヘテロアセトニトリルの不斉反応に着目した。ヘテロ原子は、ほとんどの生物活性物質に含まれる原子であり、合成中間体としても有用であるため、光学活性な α -ヘテロアセトニトリル化合物の合成手法を開発することで、これまでにない生物活性を示す可能性を秘めているだけでなく、医農薬合成の短工程化や新規ルートの開拓に役立てることが可能である。しかし、前述のように配位性官能基を複数有する α -ヘテロアセトニトリル類の活性化は困難な場合が多い。そこで、申請者は、当研究室で開発を行っているピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いることで、光学活性な α -ヘテロアセトニトリル化合物の合成を目指した。本触媒はイミダゾリン環上の置換基を変えることで触媒の電子的・立体的環境の詳細な調整が可能であるとともに、ニトリル基の特異的活性化が可能である。

第 1 章では、光学活性なニトリル化合物の有用性及び合成手法についてまとめ、第 2 章では、ピンサー型パラジウム触媒及びピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた不斉反応についてまとめた。

第 3 章では、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α -チオアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応によって、高収率、高立体選択的に α -チオ- β -アミノニトリルを得ることに成功した。本反応は α -チオアセトニトリルを用いた世界初の不斉反応である。また、アセチルアセトナート銀を用いることで、反応性が大幅に向上することを示した。さらに、 α -シアノカルボアニオンとスルフィドの n - σ^* 相互作用によって、高立体選択的に目的生成物が得られることを計算化学によって示した。

第 4 章では、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた α -アミノアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応によって、高収率、高立体選択的に α,β -ジアミノニトリルを得ることに成功した。特に、エナンチオ選択性は様々な基質において極めて高い値を示した。興味深いことに、本反応で得られる生成物について、 α -チオ- β -アミノニトリルと異なる立体異性体が選択的に得られることが明らかとなった。また、アゾジカルボン酸エステルと α -アミノアセトニトリルを反応させることで、光学活性な α,α -ジアミノニトリルの合成にも成功した。

第 5 章では、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒によるジクロロアセトニトリルの不斉マンニッヒ型反応によって、高収率、高エナンチオ選択的に α,α -ジクロロ- β -アミノニトリルを得ることに成功した。本反応はジクロロアセトニトリルの世界初の不斉反応である。ジクロロアセトニトリルから求核種である α -シアノカルボアニオンを調製するためには、強塩基が必要であり、逆反応や塩素による副反応を伴う可能性があるが、本触媒の特性を生かすことで、反応性と立体選択性を制御することに成功した。

第 6 章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上より、申請者は、ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いて、窒素、硫黄、塩素を有する α -ヘテロアセトニトリルの不斉求核反応の開発に成功した。これらの反応はイミダゾリン環上の置換基チューニングとニトリル基の選択的配位を巧みに利用することで、可能となった。また、分子軌道計算を駆使することで、ニトリル基への α 位に存在する置換基によって、異なる立体発現機構を経由することが分かり、興味深い知見が得られた。さらに、それぞれの反応で得られた化合物が合成中間体として有用であることを示すために、合成的変換を行うことで、本触媒とこれらの反応の有用性を示した。今後、本触媒を用いたニトリル基の特異的活性化を生かしたさらなる展開が期待できる。

以上の結果は、*Chemistry – A European Journal* 誌、*Angewandte Chemie International Edition* 誌および *Chemical Communication* 誌の 3 編の有審査論文としてまとめられている。よって、本論文は、博士（工学）の学位論文として十分価値あるものと認められる。