

| | |
|------|-------------|
| 報告番号 | 甲 第 13888 号 |
|------|-------------|

主 論 文 の 要 旨

論文題目 **Catalytic Asymmetric Transformations
Based on Exploitation of Cyanide Ion and
Cyano Group**
(シアン化物イオンおよびシアノ基の活用
に基づく不斉触媒反応)

氏 名 森田 悠亮

論 文 内 容 の 要 旨

Chapter 1. Introduction

ニトリルは、シアノ基を有する化合物であり、その還元や加水分解によってアミドやカルボン酸などの種々の類縁体に変換可能であるため、合成中間体として有用な化合物である。また、シアノ基は医薬品や機能性ポリマーなどの機能性分子中に幅広く存在しており、高い電子吸引性を示すほか、水素結合をはじめとする超分子相互作用を形成する配向基としての機能も有している。そのため、種々の応用が期待できるキラリニトリル化合物の合成がとりわけ精力的に研究されてきた。なかでも、シアン化物イオンを求核剤として用いた触媒的不斉シアノ化反応は、光学活性なニトリルを合成する最も効率的な手法のひとつであり、ケトンやイミン、電子不足オレフィンなどの多様な求電子剤への付加反応に関する研究が精力的に展開されてきた。

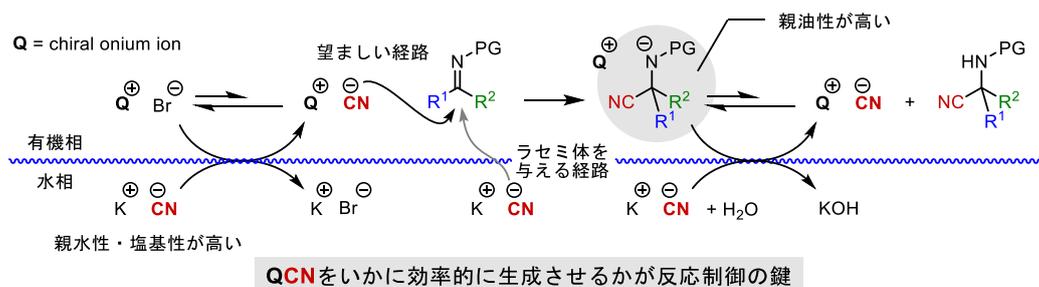
シアノ化反応の開発における重要なポイントのひとつは、シアノ源の選択である。既存の手法に用いられている反応剤に着目すると、ほとんどの場合、温和な反応性と有機溶媒への高い溶解性を併せ持つシリルシアニドが利用されている。しかし、シリルシアニドは高価かつ毒性や揮発性が高く、取り扱いに難点があるため、代替するシアノ化剤の利用が触媒的不斉シアノ化反応の開発における重要な課題となっている。一方で、シアン化カリウムに代表される金属シアニドは、安価かつ取り扱いが容易な固体であるため理想的なシアノ化剤であるが、有機溶媒に難溶であり触媒による反応制御が困難であるため、不斉触媒反応における利用に成功した例は未だ限定的である。そこで、本研究では優れたアニオン補足能を有する

光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩¹を触媒として用い、シアン化カリウムを用いた高難度な不斉触媒反応の開発を行った。

Chapter 2. Catalytic Asymmetric Strecker Reaction of Ketoimines with Potassium Cyanide

ストレッカー反応は、 α -アミノ酸誘導体の合成法として古くから知られており、古典的でありながら潜在的に幅広い適用範囲をもつ優れた手法として、長年活発に研究が行われている。特に、ストレッカー反応をケトイミンの不斉付加反応に応用すると、合成化学的に価値の高い光学活性 α -四置換アミノ酸誘導体の合成が可能となる。これまでに、ケトイミンの触媒的不斉ストレッカー反応が複数報告されてきたが、その多くは芳香族イミンの立体制御には効果的である一方で、脂肪族イミンの制御においては未だ不十分である²。また、シアノ化剤に着目するといずれの手法でもシアン化水素やシリルシアニド、シアノギ酸エステルなどの反応剤が用いられている。有機溶媒に難溶な金属シアニドを用いる場合、固体または水溶液中のシアン化物イオンを有機溶媒中に移動させる相関移動反応が必須となるが、その素過程の制御が比較的困難となる。実際、金属シアニドを用いた不斉ストレッカー反応の成功例は数少なく、アルジミンまたはその前駆体を基質としたわずかな例が報告されているのみである³。

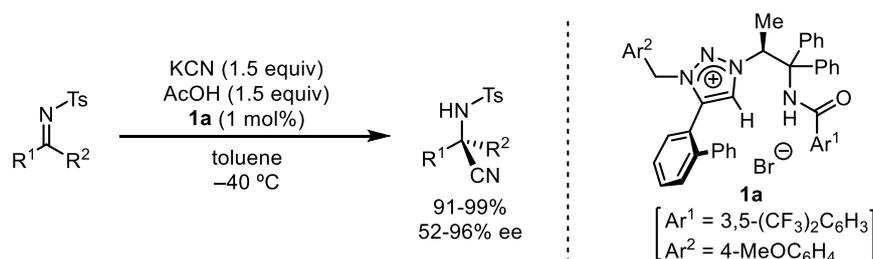
相間移動触媒反応では、イオン性化学種の親水性・親油性の差が反応の重要な駆動力となる。親水性の高い金属シアニドを用いる場合、安定化能の低い非プロトン性溶媒中に鍵中間体であるキラルオニウムシアニドを生成させる平衡は、本来的に不利となる。また、シアン化物イオンの求核性が高く、キラル触媒非関与で反応が進行しラセミ体を与える経路が存在することも、反応の制御を一層困難にする。すなわち、シアン化物イオンを有機溶媒中にいかに効率的に抽出し、制御するかが不斉反応を実現するための鍵となる（下図）。



そこで、高いアニオン捕捉能を有する光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を活用することで、シアン化物イオンの効率的な抽出を実現し、ケトイミンの触媒的不斉ストレッカー反応が達成できると考えた。モデル基質として、*N*-トシルケトイミンを選択し、光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩存在下で反応を行ったところ、高立体選択的に反応が進行したが収率は中程度に留まった。続いて、収率向上のために反応条件を精査する過程で、反応時間の経過とともに生成物の光学純度が低下するという現象がみられた。この原因を精査したところ、本反応にはエナンチオ選択的な逆ストレッカー反応が介在し、生成物の収率および光学純度の低下につながることを見出した。また、逆ストレッカー反応を抑制するためには Brønsted

酸の添加が有効であると考え、実際に酢酸を添加して反応を行ったところ、逆ストレッカー反応の抑制に成功し、反応時間の経過に伴う立体選択性の変動が見られなくなった。続いて、酢酸添加条件下で再度反応条件の最適化を行ったところ、触媒 **1a** 存在下、トルエン溶媒中、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で固体のシアン化カリウムを作用させることで、高収率かつ高立体選択的に反応を進行させることに成功した（下図）。

最後に、基質一般性を確認したところ、本反応は幅広い脂肪族ケトイミンの立体制御に有効であり、特に、立体環境の差異が小さいメチル基とエチル基を有する基質を用いた場合でも高立体選択的に反応が進行した。

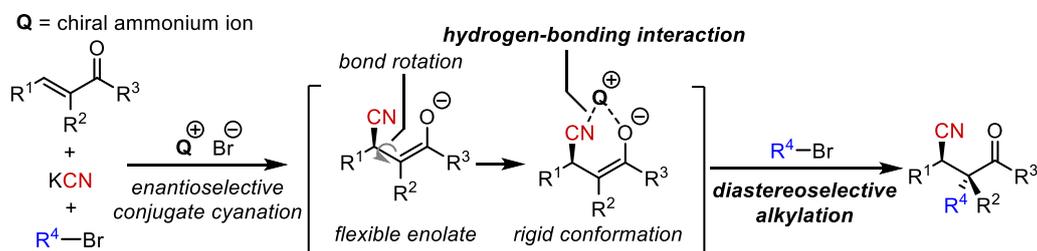


Chapter 3. Catalytic Asymmetric Cyanoalkylation of Electron-Deficient Olefins with Potassium Cyanide and Alkyl Halides

オレフィンに2つの炭素置換基を一挙に導入する1,2-二炭素官能基化反応は、入手容易な原料から複雑な骨格を有する多様なキラル化合物を迅速に合成できる有用な手法である。しかし、反応系に複数の求電子剤および求核剤が存在するため化学選択性の制御が困難である。また、鎖状骨格を有するオレフィンを基質とする場合、1つ目の炭素—炭素結合形成後に生じるキラルアニオン中間体が柔軟に結合回転をするため、続く2つ目の炭素—炭素結合反応における立体制御が容易でないという点が本反応の基質一般性の拡張を一層困難にしている。上記の理由から、オレフィンの不斉二炭素官能基化反応の達成例は未だ限定的である。また、既存の報告例に用いられているオレフィンに着目すると、2つ目の炭素—炭素結合反応における立体制御を容易にするために、シクロペンテノンをはじめとする環状オレフィンを使用している⁴。

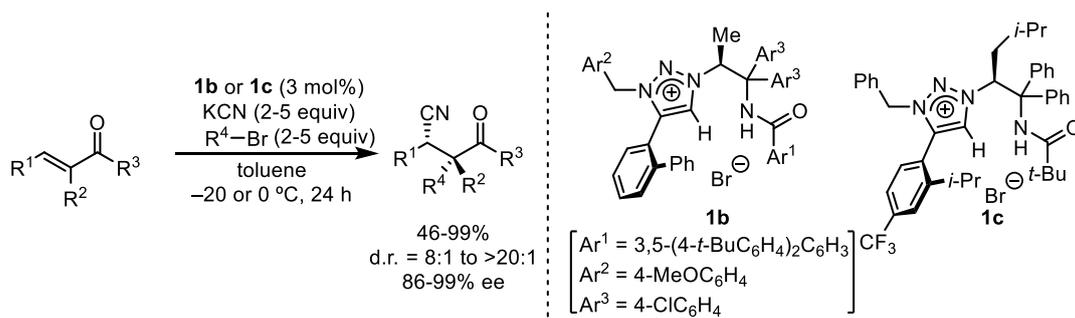
このような背景のもと、電子不足オレフィンとシアン化カリウム、アルキルハライドを用いたオレフィンの不斉二炭素官能基化反応を考案した。合成化学的価値の高い不斉四級炭素を構築する観点から、三置換オレフィンを基質とし、化学選択性の観点から、求電子剤には電子不足オレフィンよりも反応性の低いアルキルハライドを選択した。また、chapter 2の不斉ストレッカー反応における逆ストレッカー反応がトリアゾリウムイオンによるアミノニトリルの立体認識によりエナンチオ選択的に進行していると推察し、このことからトリアゾリウムイオンによるキラルエノラート中間体の立体認識およびアルキル化の立体制御が可能ではないかという着想を得た。具体的には、シアン化物イオンの共役付加によって生じるキラルエノラートとトリアゾリウムイオンが水素結合を介して相互作用することで結

合回転を抑制し、エノラートのアルキル化がジアステレオ選択的に進行することを期待した（下図）。



実際に、光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩存在下、アルキリデンシアノエステルとシアン化カリウム、ベンジルブロミドをトルエン溶媒中で反応させたところ、目的とする生成物が定量的かつ高ジアステレオ選択的に得られた。続いて、触媒構造および反応条件の最適化を行った結果、触媒 **1b** を用いることで高エナンチオ選択性かつ完全なジアステレオ選択性で反応を進行させることに成功した（下図）。本反応は、立体環境や電子状態の異なるアルキリデンシアノエステルやアルキルハライドに適用可能であるだけでなく、触媒構造を適切に改変することで、全く異なる構造の電子不足オレフィンを経験した反応においても優れた立体選択性で反応が進行することを見出した。

本反応の優れた立体選択性の起源を明らかにするため、各結合形成段階における機構解析実験を行った。その結果、シアン化物イオンの共役付加はエナンチオ選択的に進行し、続くエノラートのアルキル化は、触媒が有効に働くことではじめて、ジアステレオ選択的に進行していることが明らかとなった。また、トリアゾリウムイオンの水素結合供与性部位とキラルエノラート上のシアノ基間の相互作用が、エノラートのアルキル化におけるジアステレオ選択性の発現に重要な役割を果たしていることが示唆された。



結論

本研究では、シアン化物イオンとシアノ基の特性を活用した、高難度な新規不斉触媒反応の開発を行った。当研究室で独自に開発された高いアニオン補足能を有する光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を利用することで、シアン化物イオンの効率的な抽出を実現し、シアン化カリウムを用いたケトイミンの不斉ストレッカー反応を達成した。また、エナンチオ選択的な逆ストレッカー反応が生成物の光学純度の低下を招いていることを明らかにするととも

に、Brønsted 酸の添加によって逆反応を抑制し、高収率かつ高立体選択的に反応を進行させることに成功した。さらに、シアン化カリウムとアルキルハライドを用いた電子不足オレフィンの不斉シアノアルキル化反応を達成した。本反応は、シアン化物イオンのエナンチオ選択的な共役付加とそれに続くジアステレオ選択的なアルキル化反応から成り、また、トリアゾリウムイオンと中間体のキラルエノラートとの相互作用により高ジアステレオ選択的にエノラートのアルキル化が進行することを明らかにした。

参考文献

- (1) Ohmatsu, K.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307.
- (2) (a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634. (b) Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15118.
- (3) (a) Zuend, S. J.; Coughlin, M. P.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Nature* 2009, **461**, 968. (b) Yan, H.; Oh, J. S.; Lee, J.-W.; Song, C. E. *Nature Commun.* 2012, **3**, 1212.
- (4) (a) Tissot, M.; Poggiali, D.; Hénon, H.; Müller, D.; Guénée, L.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8731. (b) Germain, N.; Guénée, L.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 118.

発表論文

- (1) Ohmatsu, K.; Morita, Y.; Kiyokawa, M.; Hoshino, K.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2021**, XX, XX.
- (2) Ohmatsu, K.; Morita, Y.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *Asian. J. Org. Chem.* In press (doi: 10.1002/ajoc.202100608).