

審査の結果の要旨

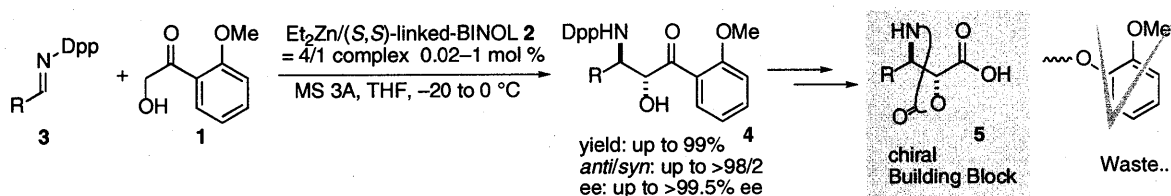
氏名 熊谷直哉

触媒的不斉炭素炭素結合形成反応は、有機分子の炭素骨格構築において最も単純かつ強力な方法である。一般に、高いエナンチオ選択性を発現する触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、反応を官能基選択的かつエナンチオ選択的に進行させるために、あらかじめ活性化した反応剤を用いる例が多い。そのために安価に手に入る原料を当量以上の試薬を用いてあらかじめ活性化する必要があり、必然的に廃棄物を生み、プロセスの効率性の観点から不満が残る。熊谷直哉は、特異的活性化能をもつ触媒系を構築し、安定で安価に手に入る原料を直接に反応系中で活性化することで官能基選択的かつエナンチオ選択的に反応を進行させる研究を行った。

【触媒的不斉マンニヒ型反応】

Zn/linked-BINOL **2** 錯体を触媒として用いて、求電子剤として DPP イミン **3** を用いる触媒的不斉マンニヒ型反応の開発に成功した。Scheme 1 に示すように、わずか 0.02 から 1 mol % の触媒量で反応は円滑に進行し、芳香族イミンではほぼ完全な立体選択性でアンチ選択的に生成物 **4** を与えた。**4** は容易に有用なキラルビルディングブロックになりうる、 β -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸誘導体 **5** に収率よく変換できた。しかしながら、本反応形式では得られた生成物を合成化学的に有用な化合物に変換するのにオルトメトキシフェノールが不要な廃棄物として生じる。生成物の有効利用まで視野を広げると効率が良いとは言えない。

Scheme 1. Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of *N*-Dpp-imine **3** Promoted by Et₂Zn/(*S,S*)-linked-BINOL **2** Complex.



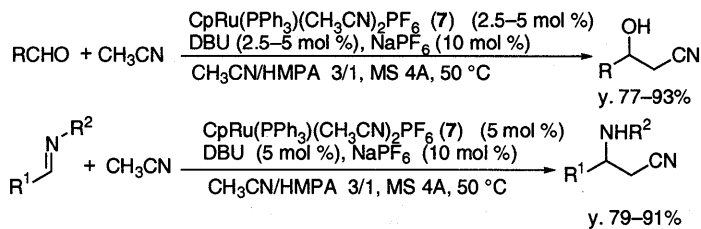
【単純アルキルニトリルの求核的活性化法の開発】

生成物の有効利用も考慮し、単純アルキルニトリルをそのまま求核剤として触媒的反応に適用することを次の課題とした。生成物である β -ヒドロキシニトリルのニトリル基は廃棄物を出すことなく容易に対応するカルボン酸、エステル、アルデヒド、アミド、アミンへと変換可能で、有用な2炭素増炭反応となり得る。本反応実現のためにはカルボニル化合物存在下、アルキルニトリルのみを官能基選択的、求核的に活性化する必要がある。これまでにニトリル類を求核剤として用いる触媒反応の例は、主に β -シアノカルボニル化合物および α -アリーールニトリル類に限られていた。これはアルキルニトリルの α -水素の低い酸性度(pK_a ~31.3)に由来しており、非常に強い塩基性条件が必要である事に起因する。本反応を様々な求電子剤に適用できるよう、アミン塩基程度の温和な塩基性条件で進行する反応条件を探索する必要があった。ニトリルのソフトなルイス塩基性に着目し、ソフトなルイス酸を用

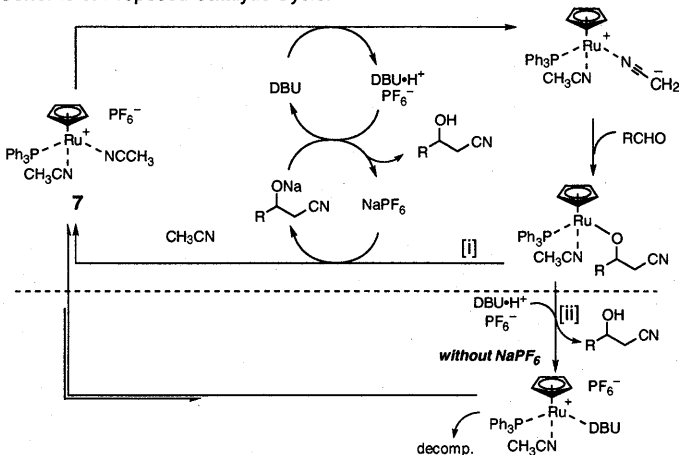
いることで、カルボニル化合物存在下ニトリルのみを選択的に活性化し、 α -水素の酸性度を低下させてアミン塩基程度の弱塩基で脱プロトン化を起し、反応が触媒的に進行するという作業仮説のもと、研究を行った。

種々検討の結果 10 mol %の NaPF_6 存在下、2.5 から 5 mol %の Ru 錯体 **7** 及び 2.5-10 mol %の DBU を用いることで、芳香族および脂肪族アルデヒドへのアセトニトリルの触媒的付加反応が円滑に進行することを見いだした(Scheme 2)。本反応系はイミンへの付加反応にも適用可能で、対応する β -アミノニトリルを高い収率で与えた。また詳細なメカニズム解析の結果 Scheme 3 に示すような触媒サイクル、すなわち Ru によるニトリルの選択的活性化、DBU による選択的脱プロトン化、Na によるカチオン交換が重要であり、不安定な Ru-DBU 錯体の生成が効果的に抑制されて触媒量の Ru と DBU で円滑に反応が進行していることが明らかとなった。

Scheme 2. Direct Addition of Acetonitrile to Aldehydes or Imines Catalyzed by $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PF}_6$ (**7**), DBU and NaPF_6 .



Scheme 3. Proposed Catalytic Cycle.



【2環性アミジン類の新規合成反応の開発】

熊谷直哉はニトリルの反応開発の際に検討していたキラルな DBU 誘導体の合成研究において、不斉官能基化2環性アミジン類の新規合成反応を見いだした。アジドラクタムを原料として用い、

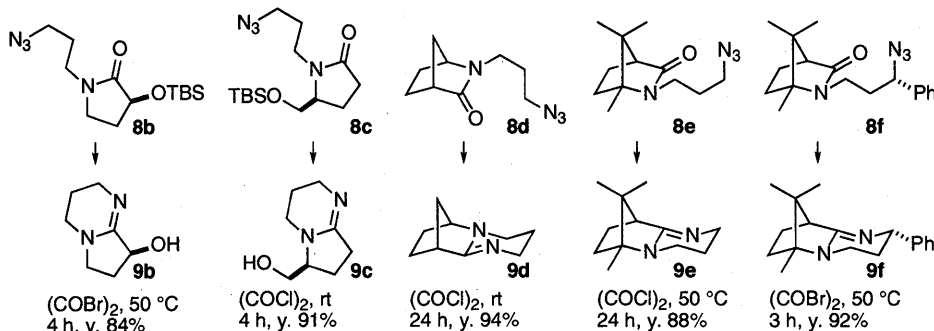


Figure 1. Synthesis of functionalized and chiral bicyclic amidines—a selected example.

アジドの求核性を利用して温和な条件化わずか1工程で2環性アミジン類を与える反応条件を見いだした。すなわちアジドラクタム **8** に塩化メチレン中 $(\text{COCl})_2$ あるいは $(\text{COBr})_2$ を作用させてアミドを求電子的に活性化し、続いてアジドが分子内環化することで、不斉官能基化された二環性及び多環性アミジン **9** が収率良く得られた。

以上の結果は創薬プロセス化学研究に対し重要な貢献をすると考え、博士(薬学)に十分相当する研究成果と判断した。