

有望な合成中間体であるアレニルアミンの不斉合成法を開発 ～機械学習を利用した中心不斉と軸不斉の同時制御に成功～

【発表のポイント】

- プロパルギルニトリルをアレン構造 (*1) の前駆体として利用する新たな方法を開拓
- 有望な合成中間体であるアレニルアミンの中心不斉・軸不斉 (*2) の同時制御を実現
- 密度汎関数理論 (DFT) 計算により、反応機構や選択性発現要因、独自触媒の機能を解明
- ガウス過程回帰とベイズ最適化を組み合わせた機械学習の反応条件改良への適用例を提示

【概要】

名古屋工業大学の三宅航成氏 (工学専攻 博士後期課程2年)、西願寺彩音氏 (工学専攻生命・物質化学プログラム 博士前期課程2年)、木村静花氏 (研究当時:工学専攻生命・応用化学系プログラム 博士前期課程)、小山田悠介氏 (研究当時:工学専攻 博士後期課程)、山崎進太郎氏 (研究当時:工学専攻生命・応用化学系プログラム 博士前期課程)、生命・応用化学類の安川直樹助教、中村修一教授の研究グループは、名古屋大学大学院工学研究科 機械システム工学専攻 機械知能学の竹内一郎教授、名古屋工業大学情報工学類の稲津佑准教授、大阪大学産業科学研究所の鈴木健之准教授らの研究グループと共同で、有望な合成中間体である光学活性アレニルアミンの不斉合成法を開発しました。

本研究では、 α 位に置換基を持たないプロパルギルニトリルをアレン骨格の前駆体として用い、独自のパラジウム触媒によって、イミンへの不斉付加とアレン骨格の形成を同時に制御しました。これにより、従来は困難であった中心不斉とアレンに由来する軸不斉の同時制御を実現し、高い位置選択性および立体選択性で光学活性アレニルアミンを合成することに成功しました。また、触媒量、反応温度、濃度、試薬の当量など、複数の反応条件の探索に、ガウス過程回帰とベイズ最適化を組み合わせた機械学習を補助的に活用し、効率的に反応条件を最適化しました。

得られた光学活性アレニルアミンは、さまざまな生物活性物質や医薬品候補化合物に見られる有用な化学構造であるとともに、多様な化学変換が可能なアレン骨格とシアノ基を併せ持っています。実際に、含窒素複素環化合物やテトラゾール誘導体などへ変換できることを示し、合成中間体としての有用性も明らかにしました。



図1 本研究の概要: プロパルギルニトリルのアレン構造の前駆体としての利用と機械学習を利用した条件最適化による光学活性アレニルアミンの不斉合成

本研究により、プロパルギル化合物をアレン骨格の前駆体として活用する新たな方法論が示されました。本成果を契機として、光学活性アレニルアミンの合成研究がさらに発展し、これらの化合物を利用した有機合成化学および創薬化学の進展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国化学会の国際学術誌 *ACS Catalysis* のオンライン版に、2026年6月26日付で掲載されました。

【研究の背景】

光学活性アレニルアミンは、生物活性物質に見られる重要な構造であり、多様な化合物へ変換可能な合成中間体としても期待されています。しかし、炭素原子に由来する中心不斉と、アレン骨格に由来する軸不斉を1つの反応で同時に制御することは難しく、その合成例は限られていました(図2上段)。これまで、アレニルエステルを用いる反応や、プロパルギルアミドをアレン骨格の前駆体として用いる反応が報告されています。

中村教授らは、独自に開発したピンサー型(*3)パラジウム触媒を用い、シアノ基を利用して求核剤の活性化と立体制御を行う不斉反応を研究してきました。そこで本研究では、プロパルギルニトリルを求核剤として用い、同触媒によるシアノ基指向型の活性化を鍵とする、光学活性アレニルアミンの新たな不斉合成法の開発に取り組みました(図2下段)。

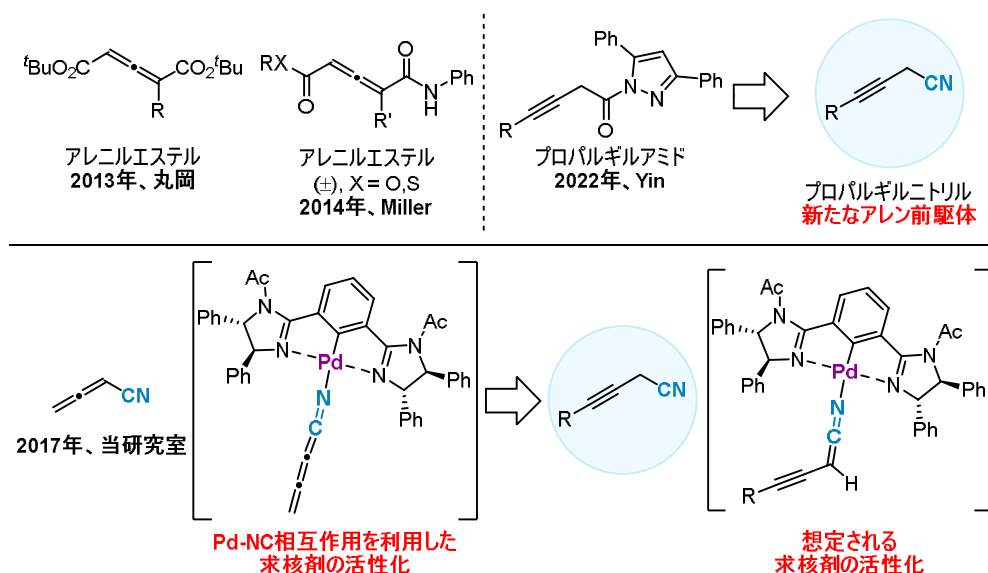


図2 先行研究の求核剤とプロパルギルニトリル（上段）、独自触媒による求核剤活性化（下段）

【研究の内容と成果】

本研究では、プロパルギルニトリルとイミンを、独自に開発したピンサー型パラジウム触媒の存在下で反応させ、光学活性アレニルアミンの不斉合成を試みました。触媒構造、溶媒、銀塩などを検討した後、求核剤の当量、濃度、温度、触媒量の4項目について、ガウス過程回帰とベイズ最適化を組み合わせた機械学習を用いて条件を最適化しました。その結果、計18種類の条件の中から、目的化合物を99%収率、93:7のジアステレオマー比、98:2のエナンチオマー比で得る条件を見いだしました(図3)。

さらに、触媒量を5 mol%から1 mol%に低減した場合にも良好な収率と立体選択性が維持され、1.0 mmol スケールの反応でも同等の結果が得られました(図4)。また、さまざまな芳香族・複素芳香族イミンおよび置換プロパルギルニトリルに適用でき、得られたアレニルアミンを含む窒素複素環化合物

やテトラゾール誘導体などへ変換することで、合成中間体としての有用性も示しました。

高分解能質量分析、対照実験およびDFT計算から、シアノ基の配位によって活性化されたパラジウム-ケテンイミド型中間体を経由する反応機構を提案しました。さらに、アレンニトリルを経由する可能性など、想定される別の反応経路についても実験と計算の両面から比較し、提案した反応機構の妥当性を支持する結果を得ました。

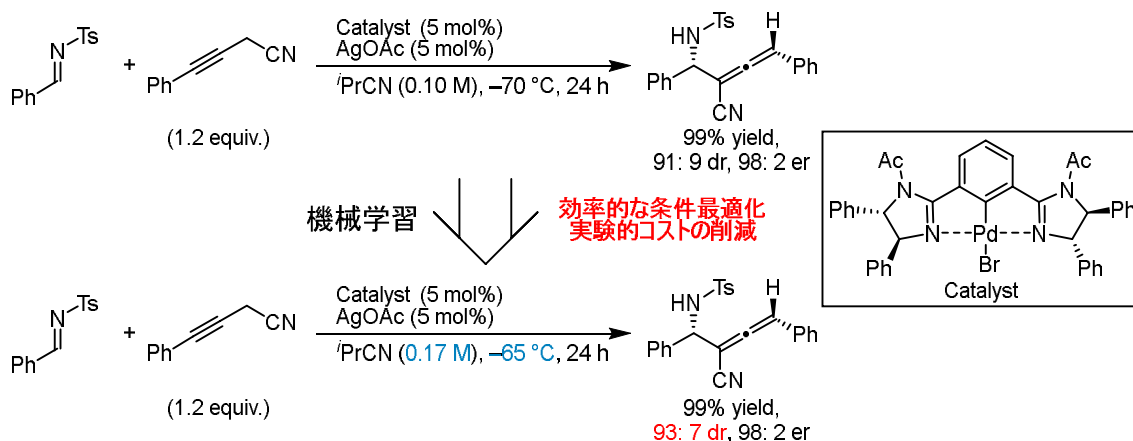


図3 機械学習による反応条件の改良

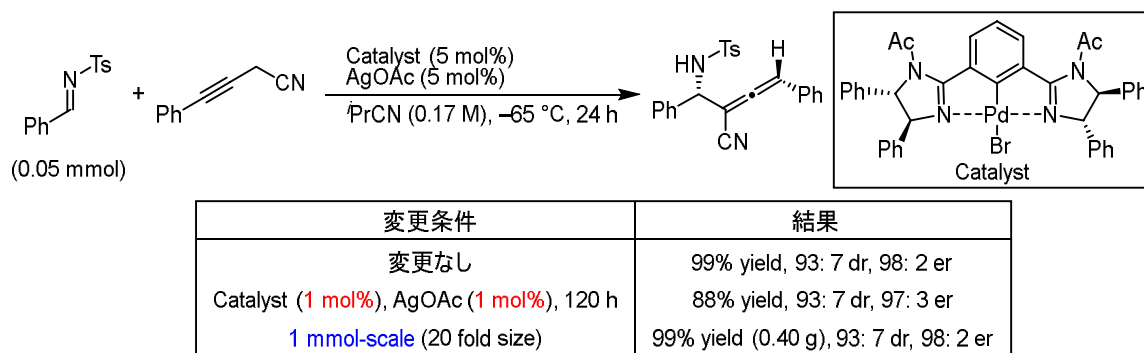


図4 本反応の合成上の有用性の実証

【社会的な意義と今後の展望】

本研究では、プロパルギルニトリルをアレン骨格の前駆体として利用する新たな方法を開拓しました。本成果は、電子求引基を有するプロパルギル化合物をアレン骨格の構築に活用する合成戦略の可能性を広げるものです。また、これまで報告例が限られていた中心不斉と軸不斉の同時制御を達成し、独自に開発したピンサー型パラジウム触媒が、複数の立体化学を同時に制御する不斉触媒として有効であることを示しました。アレン骨格は、その特徴的な構造と反応性から、さまざまな分子への変換が可能です。本研究によって、アレン骨格とシアノ基を併せ持つ光学活性化合物を選択的に合成できるようになったことで、より複雑な含窒素化合物や生物活性物質の合成への応用が期待されます。今後、本手法を基盤として新たな分子変換法が開発されることにより、有機合成化学や創薬化学をはじめとする幅広い分野への波及が期待されます。さらに本研究では、有機合成反応の条件探索に、ガウス過程回帰とベイズ最適化を組み合わせた機械学習を補助的に活用しました。有機合成では、反応温度、濃度、触媒量、試薬の当量など、多数の条件が反応結果に影響します。そのため、研究者の経験

に基づいて条件を1つずつ変更する従来の方法では、多数の実験が必要となる場合があります。本研究で用いた機械学習手法は、限られた実験データを基に、次に検討すべき有望な条件を提案することができます。このような手法を今後さらに発展させることで、条件最適化に必要な実験回数、時間、試薬および溶媒の使用量を削減できる可能性があります。その結果、研究開発の効率化に加え、化学実験に伴う廃棄物や環境負荷の低減にもつながることが期待されます。

今後は、ピンサー型触媒の配位子構造をさらに改良するとともに、中心金属の異なる触媒へと展開し、多様な触媒ライブラリを構築します。これにより、従来の触媒では反応しにくかった化合物を、より穏和な条件で効率的に変換できる新たな触媒機能の創出を目指します。また、機械学習を触媒構造と反応条件の同時最適化に応用することで、触媒開発と有機合成反応の探索を一層効率化し、これまでにない分子変換法の開発を目指します。

【用語解説】

(*1) アレン構造

3つの連続する炭素原子がそれぞれ二重結合で連結した構造。中央の炭素において、2つの二重結合は直交しており、その直交性により軸不斉が存在することがある。

(*2) 中心不斉・軸不斉

中心不斉は、一般に4種類の異なる置換基が結合した炭素原子などを中心として生じる。一方、軸不斉は、分子内の特定の軸の周囲にある置換基の立体的な配置によって生じ、本研究ではアレン骨格がその軸となる。本研究では両者を同時に制御した。

(*3) ピンサー型 (錯体)

配位子が3ヶ所で中心金属イオンに結合した構造。本研究の触媒では、中心金属であるパラジウムに2つの窒素原子と1つの炭素で結合している。

【謝辞】

本研究は名古屋大学の竹内一郎教授、名古屋工業大学の稲津佑准教授との共同研究として実施されました。また、笹川科学研究助成[2025-3013]、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2112 (研究代表者: 三宅航成) の助成を受けて実施されました。さらに、分子軌道計算には自然科学研究機構分子科学研究所の計算機を利用しました。ここに記して謝意を表します。

【論文情報】

タイトル: Palladium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Allenylation of Imines with Propargyl Nitriles via Cyano-Directed Activation Assisted by Machine-Learning-Guided Condition Screening

著者名: Kosei Miyake, Ayane Saiganji, Seika Kimura, Yusuke Oyamada, Shintaro Yamasaki, Yohei Kanzaki, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Naoki Yasukawa, Yu Inatsu, Ichiro Takeuchi, Shuichi Nakamura* (*責任著者)

掲載誌: *ACS Catalysis*

DOI: 10.1021/acscatal.6c03779

URL: <https://doi.org/10.1021/acscatal.6c03779>

本件への問い合わせ先

<研究に関すること>

名古屋工業大学 生命・応用化学類

教授 中村 修一

TEL : 052-735-5245

E-mail : snakamur@ni tech. ac. jp

<広報に関すること>

名古屋工業大学 企画広報課

TEL : 052-735-5647

E-mail : pr@adm. ni tech. ac. jp