

黒野 暢仁

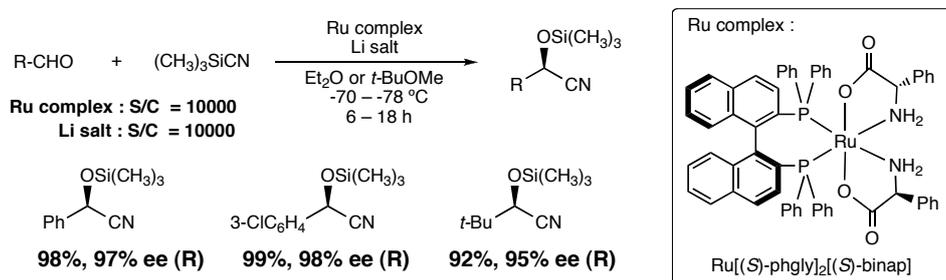
(北海道大学大学院 工学研究院 有機プロセス工学部門)

「光学活性シアノヒドリン類と α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の効率的供給法の開発」

光学活性シアノヒドリンや α -ヒドロキシカルボン酸は、医薬品の重要な合成中間体であり、広範な用途を有する化合物群です。これらを与える反応例は既に多数報告されていますが、我々は新規触媒の開発や適切な反応設計により、それらを凌駕する効率的な不斉触媒反応の構築に取り組んできました。高い基質/触媒比の条件下で、高収率かつ高エナンチオ選択的に生成物を与える反応開発を基本的指針に掲げ、近年の研究で (1) 新規ルテニウム錯体を用いるカルボニル化合物の不斉シアノシリル化反応と (2) キラル銅触媒を用いるラセミ体 α -ヒドロキシラク톤の速度論分割に成功しました。

1) 新規ルテニウム錯体を用いるカルボニル化合物の不斉シアノシリル化反応

光学活性ジホスフィン(BINAP)とアミノ酸(フェニルグリシン)を配位子とした新規ルテニウム錯体 Ru[(S)-phgly]₂[(S)-binap]と単純なリチウム塩 (Li₂CO₃ や LiOPh など) を組み合わせた触媒系がアルデヒド類や α -ケトエステル類の不斉シアノシリル化反応において高い活性を示し、基質/触媒比=1,000–100,000 の条件下、単離収率 90%以上、最高 99%の不斉収率で光学活性シアノヒドリンシリルエーテルを与えました。様々な置換様式をもつ基質に適用できることも明らかにし、特に α -ケトエステルへの反応については我々の報告が最初の例であり、反応中心の隣接位に配位性の官能基を持つ基質にも適用でき、さらなる基質適用性の拡張へ展開しています。



反応機構においては、以下の実験的証拠に基づいて触媒活性種の推定まで至りました。

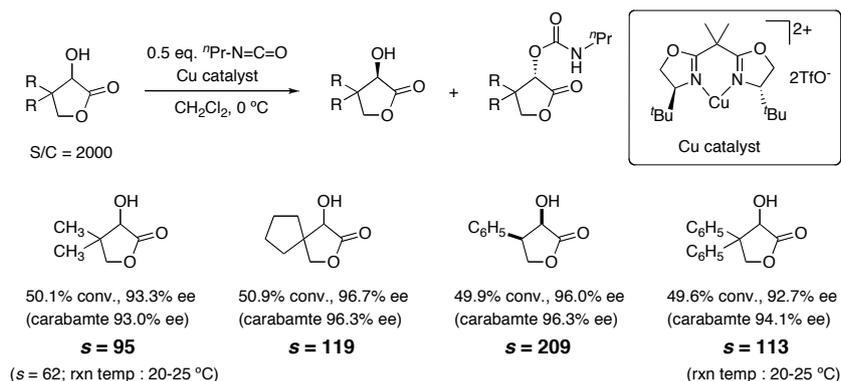
①ルテニウム錯体単体では反応は全く進行せず、もう一つの触媒成分であるリチウム塩との共存下でのみ不斉反応が進行した。(リチウム塩はアキラルなシアノシリル化反応の高活性触媒) ②ルテニウム錯体とリチウム塩から複合錯体が得られ、X線結晶構造解析によりリチウムイオンがアミノ酸のカルボニル酸素に、対アニオンがアミノ基に挟まれるような配位様式であった。③複合錯体を触媒としてシアノシリル化反応に用いた場合にも、同様の反応成績が得られた。④TMSCNとリチウム塩の混合物のNMR

スペクトルより高配位ケイ素化合物などの中間体は観測されなかった。以上のことから触媒活性種については、系中で発生するシアン化リチウムとルテニウム錯体が相互作用して形成した $[\text{Li}(\text{Ru}(\text{phgly})_2(\text{binap}))]\text{CN}$ であると考えています。

2) キラル銅触媒を用いたラセミ体 α -ヒドロキシラク톤の速度論分割

両鏡像異性体の反応速度の差を利用した速度論分割は、反応の転化率を制御することにより確実に光学純度 100%の光学活性体を得られる方法論であります。一般的にラセミ体アルコールの速度論分割ではエステル化が利用されていますが、我々の研究ではラセミ体 α -ヒドロキシラク톤の速度論分割において、キラルビスオキサゾリン-銅錯体を触媒としたカルバモイル化反応が有効であることを明らかにしました。

下式右の立体配置を持つ銅錯体を用いると、ラセミ体原料から *S*体を選択的に反応し、*S*体カーバメートと *R*体ヒドロキシラク톤が得られることになります。本反応を精査することによりエステル化反応を利用した速度論分割では実施例のない基質/触媒比=2000 の条件下で反応が円滑に進行することを明らかにし、各鏡像異性体の反応速度定数の比(*S* 値)は最大で 209 を観測しました。また、グラムスケールの合成にも適用可能であり、約 20 g のラセミ体パントラク톤(ビタミン B5 の前駆体)を用いて、*S* 値から算出した転化率(54%)に制御することにより、光学純度 99%以上のパントラク톤(8 g)を得ることも成功しています。



我々がカーバメート化反応を選択したのは、①エステル化では副生する塩酸を補足するための塩基が必要であり、反応の進行状況に応じて系内の pH が変化するのに対し、カーバメート化反応では塩基不要かつ脱離基を伴わない反応であり、さらにバックグラウンド反応が極めて進行しづらい反応であること、②生成物が原料より触媒に対する親和性が弱い場合、未反応原料により生成物が反応サイトから放出されること（生成物阻害が避けられる）が期待できること、③アルコールのカーバメート化反応は、既報によると基質のヒドロキシ基とイソシアナートの二つの基質が金属錯体により活性化をうけることが説明されています。すなわち、どちらの基質も配位子の不斉環境の影響を受けることが期待できることの3点により、カルバモイル化反応によるラセミ体 α -ヒドロキシラク톤の速度論分割が達成できたと考えています。

この度の日本化学会北海道支部奨励賞受賞を大変光栄に思います。本研究成果は北海道大学大学院工学研究院有機プロセス工学部門 大熊 毅教授の指導の下で行われたものです。大熊教授には、化学に向き合う姿勢をはじめ、研究の御指導いただきましたこと、また学生・卒業生の皆様には昼夜を問わず不断の努力を貫いていただいたことに深く御礼申し上げます。