

学位論文題名

Asymmetric Cyanation of Carbonyl Compounds and Imines with Ruthenium-Lithium Catalyst Systems

(ルテニウム-リチウム複合触媒によるカルボニル化合物とイミン類の不斉シアノ化反応)

学位論文内容の要旨

光学活性シアノヒドリン類および α -アミノニトリル類は、医農薬の重要な原料となる光学活性 α -アミノアルコール、 β -ヒドロキシカルボン酸、および α -アミノ酸類へと容易に変換可能なことから、その効率的な供給法の開発が切望されている。なかでも、カルボニル化合物やイミン類に対してシアニドアニオンを付加させる不斉シアノ化反応が近年注目を集めており、酵素(生体触媒)、有機触媒、および金属触媒を用いた多くの手法が報告されてきた。酵素による光学活性シアノヒドリン合成法は穏和な条件下、高い光学純度の目的生成物が得られるため、この分野に多くの成果をもたらしている。しかし、用いる酵素が高価であるため大量合成には多大なコストがかかること、酵素の活性を維持するための取り扱いが困難なこと、適用できる基質の範囲が限られること、触媒の改良が困難なことなど本質的な課題が残されている。有機触媒および金属触媒を用いた不斉シアノ化反応は、酵素法の課題を克服する手法として期待され、過去 20 年以上に渡り国内外のグループによる精力的な研究が行われてきた。高い光学純度のシアノヒドリン誘導体合成が可能になったが、そのほとんどが反応性の低さや反応条件の過酷さにより、ラボスケールでの使用に制限されている。

一方、我々の研究グループでは、塩化リチウムをはじめとする種々のリチウム塩がカルボニル化合物のシアノシリル化反応において高い触媒活性を示すことを見いだした。無溶媒条件下、触媒のリチウム塩を基質の 10 万分の 1 当量用いるだけで、定量的に目的生成物が得れる。このリチウム塩の高い触媒活性に着目し、適切な不斉環境をリチウム塩に賦与することで、高い反応性とエナンチオ選択性、そして広い基質汎用性を示す不斉シアノ化反応の実現を目的とする研究を行った。

リチウム塩と多彩な不斉環境を容易に構築できる光学活性金属錯体からなる全く新しい複合錯体が優れた触媒機能を示すと考えた。光学活性金属錯体として、ジホスフィン/ルテニウム(II)錯体の不斉反応における高い分子認識能力に着目し、種々のルテニウム錯体を用いて検討を重ねた結果、 α -アミノ酸アニオンの PhGly (フェニルグリシネート) と BINAP (2,2'-ビスジフェニルホスフィノ-1,1'-бинаフチル) を配位子とするルテニウム錯体とリチウム塩の組み合わせが、不斉シアノ化反応において高い活性と立体選択性を示す触媒となることを見いだした。

本論文は 5 章から構成されており、第 1 章では、序論として本研究の背景と目的について述べた。

第 2 章では、はじめに、独自に開発したルテニウム錯体であるアミノ酸 /BINAP/ ルテニウム (II) 錯体の調製法について記述した。次に、ベンズアルデヒドの不斉シアノシリル化反応を標準反応とし、種々のアミノ酸 /BINAP/ ルテニウム (II) 錯体の触媒機能を検証した。PhGly/BINAP/ ルテニウム (II) 錯体触媒がもっとも良好な反応性とエナンチオ選択性を示した。塩基性のリチウム塩である炭酸リチウムと $\text{Ru}[(S)\text{-phgly}]_2[(S)\text{-binap}]$ を触媒として用いた場合には、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件下、触媒を基質の 1 万分の 1 当量用いるだけで光学収率 97% で定量的にシアノヒドリシリルエーテルが得られた。さらに、種々の芳香族および α,β -不飽和アルデヒド類、かさ高い脂肪族アルデヒド類を基質に用いた場合にも高エナンチオ選択的に反応が進行した。

第 3 章では、アミノ酸 /BINAP/ ルテニウム (II) 錯体触媒を用いた種々のケトン類に対する不斉シアノシリル化反応の検討を行った。アセトフェノンの不斉シアノシリル化反応を標準反応として条件検索を行った結果、基質に対して 1000 分の 1 当量のルテニウム錯体およびリチウムフェノキシドの存在下、反応温度 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ において収率 97%、光学収率 90% で対応するシアノヒドリシリルエーテルが得られた。カルボニル基に電子求引性のメトキシカルボニル基が結合した α -ケトエステルを基質として用いると、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件下、基質に対して 1 万分の 1 当量の触媒を添加するだけで収率 98%、光学収率 98% で目的生成物が得られた。カルボニル基の α 位にアルコキシ基が置換したケトン類に対しては、アミノ酸側鎖にかさ高い *t*-ブチル基が置換した *t*-ロイシンを配位子とするルテニウム錯体を触媒に用いることで、高いエナンチオ選択性が得られた。最高 99% の光学収率を達成した。

第 4 章では $\text{Ru}\cdot\text{Li}$ 複合錯体の核磁気共鳴スペクトル、質量分析および X 線結晶構造解析の結果を基に、不斉シアノシリル化反応における触媒作用およびエナンチオ面識別の機構について考察した。複合錯体触媒が基質と反応剤の両方を効果的に活性化することを示唆する結果を得た。

第 5 章では、 $\text{Ru}\cdot\text{Li}$ 複合錯体を触媒として用いたアルジミン類の不斉ヒドロシアノ化反応の検討を行った。基質触媒比 500–5000、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件下、アルキル基、アリール基、および複素環式芳香族基をもつ広範な *N*-ベンジルオキシカルボニルアルジミン類に対してすみやかに反応は進行し、 α -アミノニトリル誘導体が最高 99% の光学純度で得られた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	大熊	毅
副査	教授	原	正治
副査	教授	伊藤	肇

学位論文題名

Asymmetric Cyanation of Carbonyl Compounds and Imines with Ruthenium-Lithium Catalyst Systems

(ルテニウム-リチウム複合触媒によるカルボニル化合物とイミン類の不斉シアノ化反応)

光学活性シアノヒドリン類および α -アミノニトリル類は、医薬品の重要な原料となる光学活性 α -アミノアルコール、 β -ヒドロキシカルボン酸、および α -アミノ酸類へと容易に変換可能なことから、その効率的な供給法の開発が切望されている。なかでも、カルボニル化合物やイミン類に対してシアニドアニオンを付加させる不斉シアノ化反応が近年注目を集めており、酵素(生体触媒)、有機触媒、および金属触媒を用いた多くの手法が報告されてきた。酵素による光学活性シアノヒドリン合成法は穏和な条件下、高い光学純度の目的生成物が得られるため、この分野に多くの成果をもたらしている。しかし、用いる酵素が高価であるため大量合成には多大なコストがかかること、酵素の活性を維持するための取り扱いが困難なこと、適用できる基質の範囲が限られること、触媒の改良が困難なことなど本質的な課題が残されている。有機触媒および金属触媒を用いた不斉シアノ化反応は、酵素法の課題を克服する手法として期待され、過去 20 年以上に渡り国内外のグループによる精力的な研究が行われてきた。高い光学純度のシアノヒドリン誘導体合成が可能になったが、そのほとんどが反応性の低さや反応条件の過酷さにより、ラボスケールでの使用に制限されている。

一方、我々の研究グループでは、塩化リチウムをはじめとする種々のリチウム塩がカルボニル化合物のシアノシリル化反応において高い触媒活性を示すことを見いだした。無溶媒条件下、触媒のリチウム塩を基質の 10 万分の 1 当量用いるだけで、定量的に目的生成物が得れる。このリチウム塩の高い触媒活性に着目し、適切な不斉環境をリチウム塩に賦与することで、高い反応性とエナンチオ選択性、そして広い基質汎用性を示す不斉シアノ化反応の実現を目的とする研究を行った。

リチウム塩と多彩な不斉環境を容易に構築できる光学活性金属錯体からなる全く新しい複合錯体が優れた触媒機能を示すと考えた。光学活性金属錯体として、ジホスフィン/ルテニウム(II)錯体の不斉反応における高い分子認識能力に着目し、種々のルテニウム錯体を用いて検討を重ねた結果、 α -アミノ酸アニオンの PhGly (フェニルグリシネート) と BINAP (2,2'-ビスジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル) を配位子とするルテニウム錯体とリチウム塩の組み合わせが、不斉シアノ化反応において高い活性と立体選択性を示す触媒となることを見いだした。

本論文は 5 章から構成されており、第 1 章では、序論として本研究の背景と目的について

て述べた。

第2章では、はじめに、独自に開発したルテニウム錯体であるアミノ酸/BINAP/ルテニウム(II)錯体の調製法について記述した。次に、ベンズアルデヒドの不斉シアノシリル化反応を標準反応とし、種々のアミノ酸/BINAP/ルテニウム(II)錯体の触媒機能を検証した。PhGly/BINAP/ルテニウム(II)錯体触媒がもっとも良好な反応性とエナンチオ選択性を示した。塩基性のリチウム塩である炭酸リチウムと $\text{Ru}[(S)\text{-phgly}]_2[(S)\text{-binap}]$ を触媒として用いた場合には、 -78°C の条件下、触媒を基質の1万分の1当量用いるだけで光学収率97%で定量的にシアノヒドリンスシリルエーテルが得られた。さらに、種々の芳香族および α,β -不飽和アルデヒド類、かさ高い脂肪族アルデヒド類を基質に用いた場合にも高エナンチオ選択的に反応が進行した。

第3章では、アミノ酸/BINAP/ルテニウム(II)錯体触媒を用いた種々のケトン類に対する不斉シアノシリル化反応の検討を行った。アセトフェノンの不斉シアノシリル化反応を標準反応として条件検索を行った結果、基質に対して1000分の1当量のルテニウム錯体およびリチウムフェノキシドの存在下、反応温度 -60°C において収率97%、光学収率90%で対応するシアノヒドリンスシリルエーテルが得られた。カルボニル基に電子求引性のメトキシカルボニル基が結合した α -ケトエステルを基質として用いると、 -50°C の条件下、基質に対して1万分の1当量の触媒を添加するだけで収率98%、光学収率98%で目的生成物が得られた。カルボニル基の α 位にアルコキシ基が置換したケトン類に対しては、アミノ酸側鎖にかさ高い t -ブチル基が置換した t -ロイシンを配位子とするルテニウム錯体を触媒に用いることで、高いエナンチオ選択性が得られた。最高99%の光学収率を達成した。

第4章ではRu-Li複合錯体の核磁気共鳴スペクトル、質量分析およびX線結晶構造解析の結果を基に、不斉シアノシリル化反応における触媒作用およびエナンチオ面識別の機構について考察した。複合錯体触媒が基質と反応剤の両方を効果的に活性化することを示唆する結果を得た。

第5章では、Ru-Li複合錯体を触媒として用いたアルジミン類の不斉ヒドロシアノ化反応の検討を行った。基質触媒比500–5000、 0°C の条件下、アルキル基、アリール基、および複素環式芳香族基をもつ広範な N -ベンジルオキシカルボニルアルジミン類に対してすみやかに反応は進行し、 α -アミノニトリル誘導体が最高99%の光学純度で得られた。

これを要するに、著者は、光学活性ルテニウム錯体とリチウム化合物からなる新規複合金属錯体を合成し、これを触媒とする各種アルデヒド類、ケトン類、およびアルジミン類の不斉シアノ化反応の開発に成功した。本研究は不斉合成反応における新たな触媒設計指針を提案し、有機合成化学の発展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。