

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：新開発の高濃度実用加水分解反応の立体制御

2. 研究代表者：徳永 信（北海道大学触媒化学研究センター 助教授）

3. 研究概要：

本研究は、さきがけ研究2-1「形とはたらき」実施時に見出していた「アルケニルエステルやエーテル類の各種金属による加水分解反応」をさらにレベルを上げ、立体制御して不斉加水分解反応を実現することを目的としている。従来、かかる反応系は生体触媒を用いる系が一般的であるが高濃度での反応が行えないなど、生産性の上で問題が多い。そこで生産性の向上を目指し、均一系錯体触媒反応を開発することに挑戦している。これまでにコバルトサレン触媒系が、2位置換シクロヘキサノールのビニルエーテルの不斉加水分解に有効であることを見出している。さらにビナフトールのビニルエーテルの加水分解反応でパラジウムキラルジアミン触媒系を開発中である。

以下得られた結果を示す。

各種の基質、金属、不斉配位子の組み合わせを探索した。加水分解反応には、パラジウム、白金、水銀、コバルト、銅、ルテニウム、スカンジウムなどに活性があった。そのうち不斉反応にはパラジウム、白金、水銀、コバルトを供した。これまでに良い結果が得られているのはコバルトサレン系とパラジウムアミン系である。

① 2-*t*-ブチルシクロヘキサノールのビニルエーテル類（ラセミ体）の不斉加水分解反応

コバルトサレン触媒を用いることで、高い不斉選択性 ( $k_{rel}=10$ ) が得られ、変換率 62% で 90% ee の未反応原料を回収することができた。（特許出願）

② ビナフトール誘導体のビニルエーテル（ラセミ体）の不斉加水分解反応

パラジウムジアミン誘導体を触媒として、 $k_{rel}=21$  が達成されているがさらに向上する見込みである（特許出願）。この反応は不斉ビナフトールの合成に有用と考えられる。

③ 今後の展開

パラジウムジアミン系による加水分解、加アルコール分解の系が大きな飛躍のポテンシャルを持つと考えられるので、今後基質一般性の検討や更なる選択性改良を行う。

また不斉反応のスクリーニングの過程で、C=C結合切断反応（不斉カルボニル化合物の取得）を見出したので、この反応の機構の検討、合成的応用についても考えたい。さらに、アミノ酸誘導体の合成を目的として、アズラクトン類の不斉加水分解、不斉加アルコール分解についても検討を開始した。まだ始めたばかりだが、 $k_{rel}=3$  がでる系が見つまっている。

④ その他特記事項

徳永助教授は、2002 年度「有機合成化学協会研究企画賞」、2003 年度「有機合成化学奨励賞」を受賞。

## 4. 中間評価結果

### 4-1 研究の進捗状況と今後の見込み

さきがけ研究2「形とはたらき」での研究成果を継続発展して、効率の良い加水分解反応の立体制御を目指しているが、まだインパクトの強い成果は得られていない。アルケンエステル、エーテル類の不斉加水分解において興味深い触媒系を見出しているが、選択性、基質一般性、触媒回転数など今後解決すべき点が多くある。実用化を念頭に置くのであれば、ターゲット物質を絞り、その選択的な合成に向けて触媒の探索を進めることも肝要である。また、新たな方向性を出すためには突破口となった加水分解反応の機構を解明して、それをベースに不斉加水分解反応の開発へと論理的に展開することを望みたい。

### 4-2 研究成果の現状と今後の見込み

近年の有機化学で不斉合成反応の研究は最も活発な分野であるが、本研究のような不斉加水分解反応の研究は殆ど行われていない。選択性、基質一般性、触媒回転数などが大幅に改善されると、工業的にも重要な反応となる。

現在ビニルエーテルの不斉加水分解にコバルト、パラジウム触媒が有効であることを見出しているが、実用化に向けては解決すべき課題が多い。また論文発表も少なく、探索段階の域を出ていないといえる。今後は、残された期間中に反応を絞り、触媒系の最適化を図ってインパクトの高い成果に結びつくような研究を遂行してほしい。

### 4-3 総合的評価

研究主題としてはユニークなところを狙っており、今後のやり方によっては発展する可能性の高いテーマである。とりあえず一年の継続期間内で研究のコンセプトをもう少し明確に出し、最も核心的な問題の解決に向け努力してほしい。コンセプトを明確に打ち出すためには、もう少し反応機構的な研究を行うのも一案であろう。