

研究課題別事後評価結果

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. 研究内容及び成果：

本研究は、さきがけ研究21「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、係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た。反応としては不斉加水分解反応、不斉加アルコール反応を選び、研究期間中に見出した定量的な酸化的切断反応についても検討を加えた。

本研究はポスドク1名を加えて、主として北大触媒センターで行われた。

以下得られた結果をまとめる。

①不斉加水分解反応

[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]

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。このうち、コバルトサレン触媒を用いることで、 $kre=10$ が達成され、変換率 38%で 90%ee の水和が達成出来た。

②不斉加アルコール分解反応

[ビナフトール誘導体のビニルエーテル(ラセミ体)の不斉加アルコール分解反応]

パラジウムジアミン触媒系で、ビナフトールやビフェノールの誘導体のビニルエーテル類の不斉加アルコール分解系を見出した。ここでは $kre=40$ という高い選択性が得られ、また高い基質一般性も得られた。これまで、ビナフトール類は不斉酸化カップリング反応で不斉合成する方法が知られていたが、不斉酸化カップリングはビフェノール系では反応性が低く適用出来ない。今回の不斉加アルコール分解系は、これらビフェノール系誘導体の不斉合成にも極めて有効である点が長所である。

[アズラクトン類の不斉加アルコール分解反応]

他の基質として、アズラクトン類の不斉加水分解、不斉加アルコール分解の検討を行った。アズラクトン類は、加アルコール分解によりアミノ酸誘導体を得られるため、最近不斉合成研究のターゲットとなっている物質である。今回、「反応性が低くて、これまで加アルコール分解の報告例がない四級のアズラクトン類の不斉反応」に銅系触媒で $kre=37$ と非常に高活性な系を見出した。

さらに、この反応の研究過程で、この反応が0次反応として進行する速度論的光学分割であることを見出した。これまで、速度論的光学分割反応は、実際の反応回数に関係なく1次反応として解析されるのみであった。今回の研究で、1次反応の速度論分割に比べて0次反応の速度論分割が

高い選択性を出し易いことを見出した。

③C=C 結合の酸化的切断反応

エノールエーテル、エノールエステル類の不斉加水分解の研究過程で、銅触媒存在下で、エノールエーテルの C=C 結合が酸化的に切断される反応を見出した。酸化剤は分子状酸素であり、アルゴン下で反応を行うと、加水分解生成物のみが得られる。

4. 事後評価結果

4-1 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

- ・発表論文 9件
- ・その他著作、レビュー 3件
- ・口頭発表 17件
- ・特許出願 国内 4件・外国 1件

本研究では、さきがけ研究21「形とはたらき」の研究成果を発展して、効率の良い加水分解反応の立体制御を目指した。

近年の有機化学では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。しかし工業的には選択性、基質一般性、触媒回転数などが大幅に改善されると重要な反応となる。

本研究によってビニルエーテルの不斉加水分解、加アルコール分解にコバルト、パラジウム触媒が有効であることが見出されたものの、基質と触媒種の関係についての全体像、たとえば反応原料となる基質の調達方法、さらには反応後の生成物と触媒の分離をどうするかなどについては未検討であり、実用化に向けては解決すべき課題が多い。研究期間中に銅系触媒を用いたアズラクトンの不斉加水分解や、ビニル基の選択的酸化分解等の新反応の発見が行われたことは興味深い、まだ探索段階の域を出ていないといえる。今後は加水分解反応のメカニズムを追求しつつ、社会のニーズをふまえた反応系及び触媒系を構築する方向で、研究を遂行してほしい。

4-2 成果の戦略目標・科学技術への貢献

化学反応に用いる反応剤として「水」は安価で安全な物質である。従って「水」を反応系でコントロールして活用出来れば工業的に優位になる。このため、水を反応剤に用いる反応(主として水和と加水分解)に関しては有機合成反応の重要な項目として古くより取り上げられてきた。しかし、これらの反応系は立体化学の制御、位置選択性の制御といった観点からみれば反応としての完成度は高くなく、立体選択的に自在に取り扱える状況とは言い難い。

本研究は研究代表者によりさきがけ研究21等で先行して進められてきたエポキシドの実用的不斉加水分解反応や末端アルキンの反 Markovnikov 型水和反応などの成果をふまえ、より困難であるが汎用度の高い不斉加水分解反応をターゲットとした。そのため触媒系と反応系を同時に攻めることとなり結果的には基質に制約が加わってしまった。しかしこの研究期間中に基質と有効な相互作用のある触媒の選択がなされてきたことは、今後のこの分野の研究指針となる。また地道なこ

とではあるが、不斉加水分解の速度論的考察を緻密に行い、他の研究者に有用な知見を与えることが出来たことも評価される。

4-3 その他特記事項(受賞歴など)

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

(本研究代表者はこれらの成果をもとに平成18年4月九大理学部教授に昇進した。
またビニル化合物の加水分解反応が「不可逆的」に起こることに注目したNEDOのプロジェクト「金属触媒による不可逆型エステル加水分解反応の開発」に平成17年に採択された。)