

ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの触媒的不斉合成法を開発 ～ 構造多様性四置換不斉炭素の構築とキラル合成素子ライブラリーの拡充 ～

名古屋大学大学院工学研究科（研究科長：新美 智秀）化学・生物工学専攻の石原 一彰教授（いしはら かずあき）、波多野 学（はたの まなぶ）准教授、山川 勝也（やまかわ かつや）博士後期課程1年生らの研究チームは、不斉触媒を用いるケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの効率的な合成法を開発しました。

α -シアノヒドリンとは、同一炭素原子にヒドロキシ基とシアノ基が結合した有機化合物の総称です。ヒドロキシ基やシアノ基は、化学変換が容易な官能基のため、 α -シアノヒドリンは様々な光学活性化合物に変換することができます（ α -シアノヒドリンの構造多様性）。例えば、光学活性 α -シアノヒドリンは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの有用な光学活性化合物に変換できます。これらの化合物を集めたキラル合成素子ライブラリーは光学活性原料・中間体として医薬品の開発・製造には欠かせません。アルデヒド由来の光学活性シアノヒドリンについては優れた合成法が多数報告されており、既に工業スケールでも製造されています。しかし、アルデヒドに比べ、ケトンは反応性が低く不斉誘導も難しいうえに、生成するケトン由来のシアノヒドリンは分解しやすく、反応条件の許容範囲が狭いために、これまでは優れた製造法がありませんでした。また、ケトン由来の光学活性シアノヒドリンは、構造多様性を有する四置換不斉炭素を持っており、キラル合成素子としての価値が極めて高いため、合成化学者が克服すべき重要な研究課題となっています。

今回、我々は新規不斉触媒として光学活性ビナフトール由来の2-ホスホリルフェノールのリチウム塩を開発し、助触媒としてシアン化リチウムを共存下、リチウムシアン化トリメチルシリルをシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功しました。スケールアップも十分に可能です。

この不斉触媒技術を用いれば、これまで入手困難であった市場ニーズの高い多品目の光学活性化合物を製造することができ、キラル合成素子ライブラリーの飛躍的な拡充となるため、このライブラリーが新規な医薬品や不斉触媒の開発・製造の一助になるものと期待されます。

本研究成果は、ドイツ化学会誌「*Angewandte Chemie International Edition*（アンゲヴァンテ ケミー インターナショナル エディション）」（DOI: 10.1002/anie.201510682）のオンライン版に early view として掲載されました（2016年2月2日）。また、本論文は本誌の Cover Picture に採用される栄誉を受けました。なお、本研究は科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）の研究領域「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」（研究総括：入江 正浩（立教大学））によってサポートされました。

【ポイント】

- キラル合成素子は医農薬品や不斉触媒の開発・製造に欠かせない重要な物質です。
- 光学活性 α -シアノヒドリンはその構造多様性のため、様々な光学活性化合物に変換でき、その用途も広く、光学活性原料のなかでも特に商品価値の高い物質です。
- これまで、反応性の高いアルデヒド由来の光学活性 α -シアノヒドリンについては製造法がありました。しかし、反応性の低いケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンについては製造が困難でした。
- 反応性の低いケトンを原料に光学活性 α -シアノヒドリンを触媒的に不斉合成する方法を開発しました。
- 今回の研究成果によって合成可能になったケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンは四置換不斉炭素を有しており、その構造多様性から、様々な四置換不斉炭素を有する光学活性化合物を合成することも可能です。このことはキラル合成素子ライブラリーの大幅な拡充を意味しており、新規医農薬品や不斉触媒の開発の一助となることが期待されます。

【背景】

α -シアノヒドリンとは、分子内の同一炭素上にシアノ基とヒドロキシ基の2つの官能基が結合した化合物の総称です。光学活性 α -シアノヒドリンは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの様々な有用な光学活性化合物に化学変換できるため、光学活性原料として医農薬品の開発・製造に欠かせません（図1）。アルデヒド由来の光学活性シアノヒドリンについては優れた合成法が多数報告されており、既に工業スケールで製造されています（図2）。しかし、ケトン由来の光学活性シアノヒドリンについては未だ確立された製造法もなく入手困難であることから、化合物としての有用性についても十分に検討できていないのが現状です。

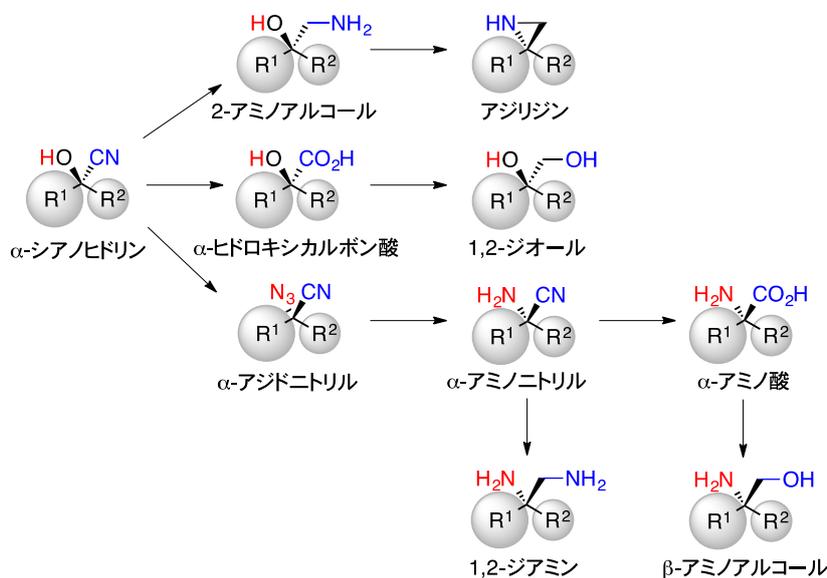


図1. 光学活性 α -シアノヒドリンとその誘導体

ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの製造を困難にしているのには幾つかの理由があります（図2）。第一に、ケトンはアルデヒドに比べ反応性に乏しく、反応性を高める工夫が必要です。第二に、ケトン由来の α -シアノヒドリンは不安定で逆反応によってケトンに分解しやす

いため、穏やかな反応条件が求められます。第三に、ケトンはアルデヒドに比べ不斉触媒によるプロキラル面の識別が難しく、より精密な不斉触媒の設計が求められます。

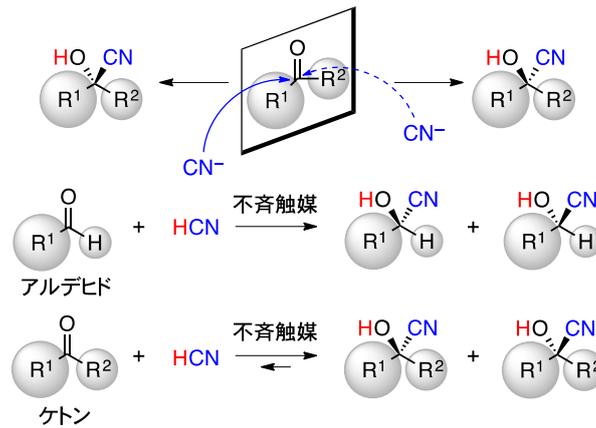


図2. アルデヒドまたはケトンから光学活性シアノヒドリンへの変換反応

これまでも、幾つかの研究グループによって、ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンを不斉合成するための触媒が開発されていますが、いずれも1~2日の反応時間を要したり、基質適用範囲が狭かったり、スケールアップが難しいなどの課題が残っており、現在も、より優れた不斉触媒の開発が求められています。

【研究成果】

今回、我々は光学活性ビナフトール由来の2-ホスホリルフェノールのリチウム塩**1**を新規不斉触媒として開発し、取り扱い容易なシアン化トリメチルシリル(Me_3SiCN)をシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功しました(図3)。この反応には触媒の他にシアン化リチウム**2**が助触媒として用いることが重要です。触媒**1**及び助触媒**2**は反応系中で調製されます。

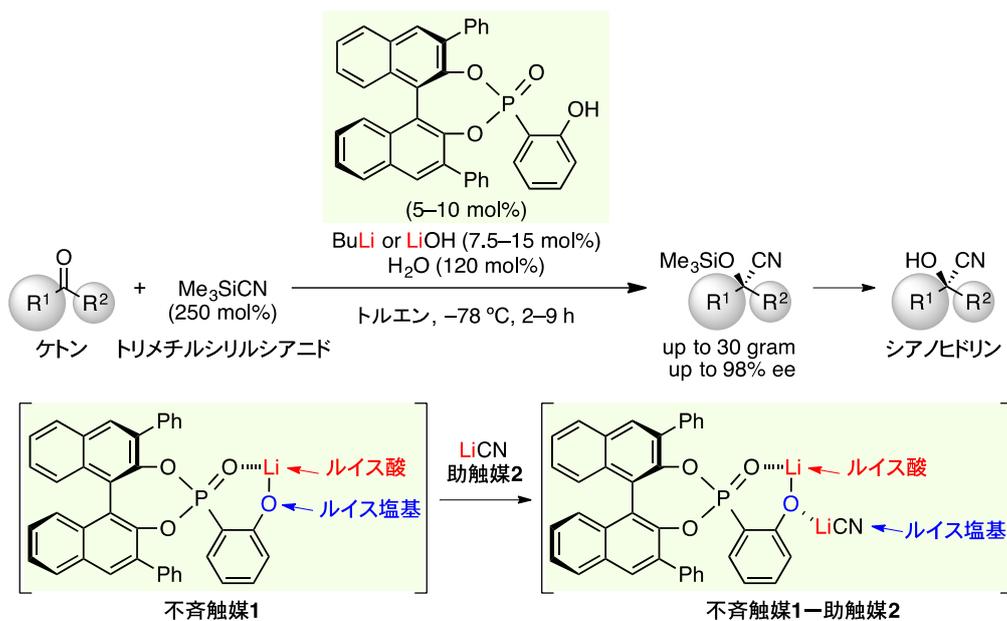


図3. ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応

それぞれ5~10 mol%の不斉触媒と2.5~5 mol%の助触媒2を用いて-78°Cで反応を実施すれば2~9時間で完結します。基質一般性も広く、25の実施例があります(図4)。

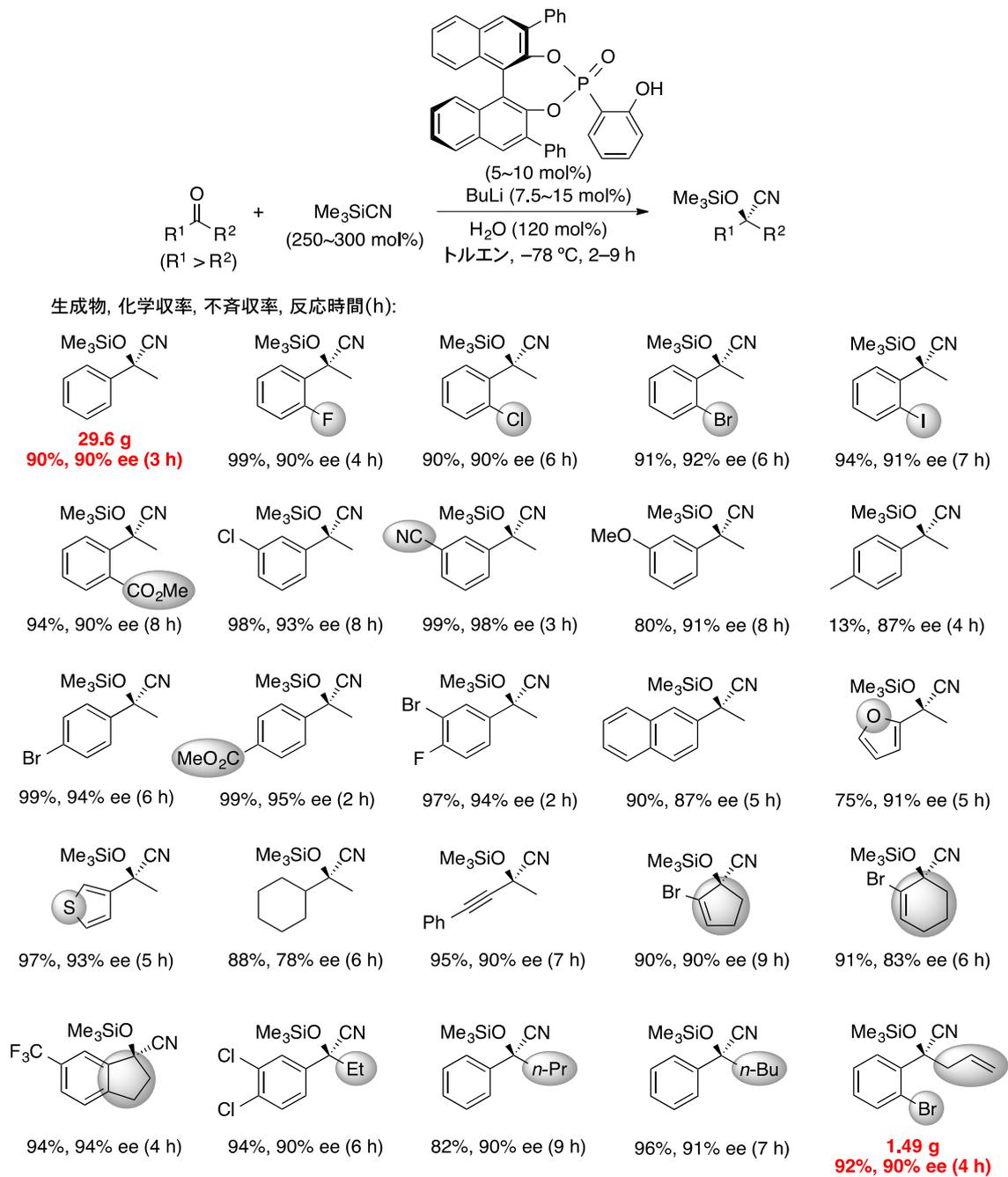


図4. 反応実施例

5 mol%の不斉触媒1と助触媒2を用いて30グラムスケールでも反応実施可能であることを実証しており、さらなるスケールアップも十分に可能です(図5)。



触媒調整(室温)

1リットルフラスコでの反応(-78 °C)

シアノヒドリン生成物(29.6 g)

図5. 30 グラムスケールでのシアノシリル化反応実験

光学活性ビナフトールは両鏡像異性体を手に入れますので、不斉触媒**1**も(*R*)/(*S*)-鏡像異性体を作り分けることができます。*(R)*-**1**を用いれば(*S*)- α -シアノヒドリンが、(*S*)-**1**を用いれば(*R*)- α -シアノヒドリンが選択的に得られます(図6)。

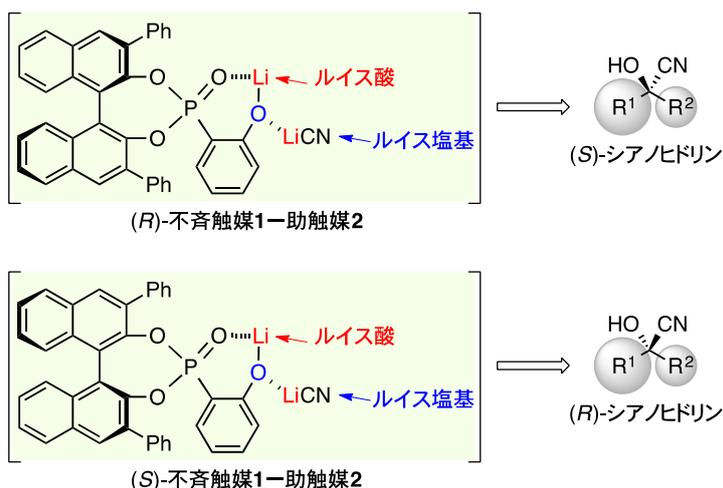


図6. 不斉触媒と生成するシアノヒドリンの鏡像異性相関

今回開発した2-ホスホリルフェノールのリチウム塩触媒は触媒内に酸点と塩基点が共存し、シアノシリル化反応を二重活性化することを特徴としています(図7)。触媒のリチウムカチオンが酸としてケトンを変性化し、同時に触媒のフェノキシアニオンが塩基としてシアノ化剤を変性化します。触媒の酸性および塩基性は共に非常に弱いものですが、協同して働くことにより相乗的に反応を変性化することができます。シアノ化剤として用いるシアン化トリメチルシリルは安全に扱うことができる試薬です。これ自身、シアノ化剤としての活性は十分ではなく、適量の水と触媒量のブチルリチウムを添加することで、助触媒であるシアン化リチウムが発生し、それがシアン化トリメチルシリルと反応し、リチウムジシアノシリケート($\text{LiMe}_3\text{Si}(\text{CN})_2$)と呼ばれる高活性シアノ化剤が発生することを見つけました。この高活性シアノ化剤は既知化合物ですが、活性が高すぎるため不斉触媒による立体化学制御には不向きであると考えられてきました。しかし、今回、反応性の低いケトンを経質に、この高活性シアノ

化剤を活用したところ、この酸塩基複合触媒が有効に働き、短時間で高選択的かつ高収率で望むシアノヒドリンのシリルエーテルを合成することに成功しました。

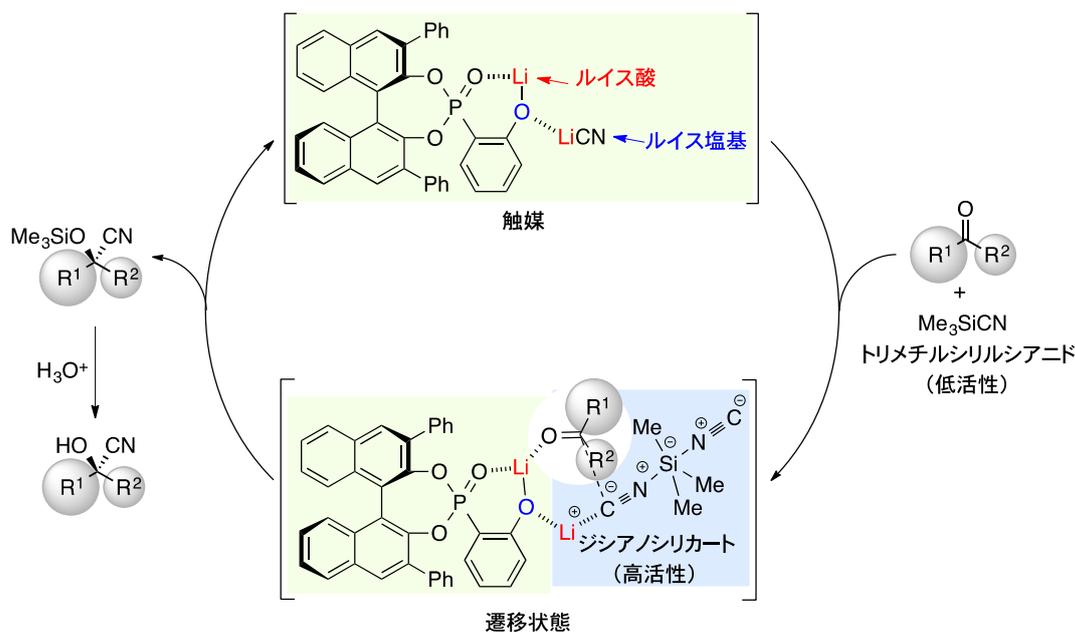


図7. 予想される反応機構

最後に、本触媒反応を鍵反応に光学活性スペルミジンアルカロイドの一つである(+)-13-ヒドロキシイソシクロセラベンジンの部分構造の不斉合成経路を示します(図8)。スペルミジンアルカロイドとは天然に広く存在する非蛋白性の塩基性窒素化合物の総称です。スペルミジアンアルカロイド類は特異な生理作用を示すことが知られており、抗菌活性、抗腫瘍活性、血圧降下作用などの生理活性が期待されます。

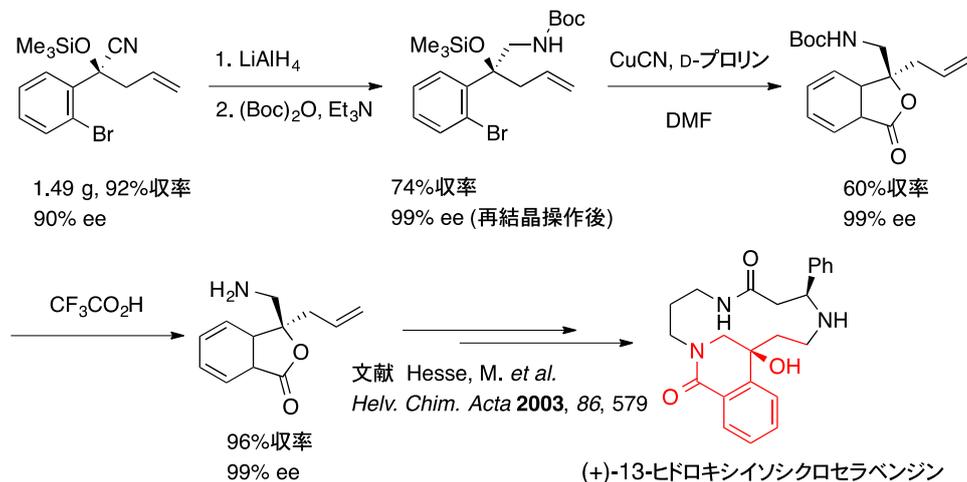


図8. (+)-13-ヒドロキシイソシクロセラベンジンの形式全合成

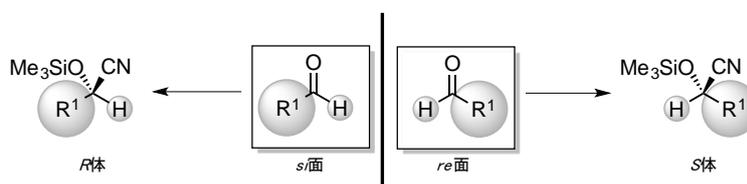
【今後の展開】

今回不斉合成したケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンは、従来の合成技術では合成困難であった四置換不斉炭素を有する α -アミノ酸、 α -ヒドロキシカルボン酸、 β -アミノアルコールなどに化学変換できます。本不斉触媒技術を利用して市場ニーズの高い多品目の光学活性化合物を製造し、キラル合成素子ライブラリーとして活用すれば、新規な医薬品や不斉触媒の開

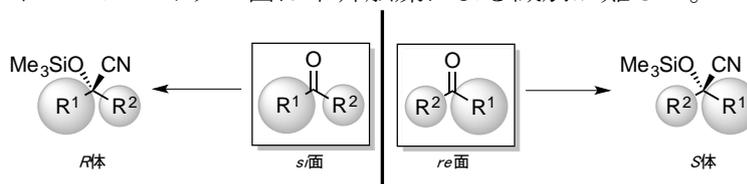
発・製造の一助になるものと期待されます。また、本触媒を用いるか、あるいは今回と同様な触媒戦略でトリメチルシリルシアニド以外のシリル系求核剤を用いる様々な不斉反応に展開できる可能性があります。反応性が低さゆえにまだ達成できていない高難度不斉反応をターゲットに研究を継続していく予定です。こうした研究はキラル合成素子ライブラリーのさらなる拡充に繋がるものであり、新たな機能性物質の発見に繋がっていきます。

【用語説明】

- ・ キラル合成素子：英語ではchiral building blockあるいはchiral synthonと表記する。標的とするキラル化合物を合成するための不斉炭素を含む部分構造や原料を指す。
- ・ α -シアノヒドリン：同一炭素原子にヒドロキシ基(-OH)とシアノ基(-CN)が結合した有機化合物の総称。
- ・ 構造多様性：多様な化学変換可能なこと。 α -シアノヒドリンはヒドロキシ基とシアノ基という化学変換可能な官能基を2つ有しており構造多様性に富む化合物である。
- ・ 四置換不斉炭素：同一炭素原子に四つの異なる置換基が結合した不斉炭素。一般に四置換不斉炭素を含む光学活性化合物の合成は非常に難しい。
- ・ キラル合成素子ライブラリー：様々な種類のキラル合成素子を集めた化合物群。合成素子の種類が多ければ多いほど、多様な光学活性化合物を合成できるので、医薬品候補の探索や不斉触媒の設計に有利である。
- ・ アルデヒド：カルボニル基(C=O)の炭素原子にメチル基やフェニル基などの炭素置換基と水素原子がそれぞれ1つずつ結合した化合物。カルボニル基の近傍はケトンよりもアルデヒドの方が嵩低く反応性に富む。ケトンに比べアルデヒドのプロキラル面は不斉触媒による識別が易しい。



- ・ ケトン：カルボニル基(C=O)の炭素原子にメチル基やフェニル基などの炭素置換基が2つ結合した化合物。例えば、アセトンは溶剤として、アセトフェノンは香料の成分として使われている。カルボニル基の近傍はアルデヒドよりもケトンの方が嵩高く反応性に乏しい。アルデヒドに比べケトンのプロキラル面は不斉触媒による識別が難しい。



- ・ プロキラル面：化学反応によって生成物に不斉炭素が生じる際、その出発原料の反応面にはre面とsi面の2つのプロキラル面がある場合、その反応面をプロキラル面と呼ぶ。

【原著論文】

論文題目：“Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Extremely Reactive Lithium(I) Dicyanotrimethylsilicate(IV) Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide”

著者：波多野学（准教授）、山川勝也（博士後期課程1年生）、河合知明（学部卒、現社会人）、堀部貴大（博士後期課程修了、現特任助教）、石原一彰（教授、責任著者）

所属：名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 生物機能工学分野

掲載誌：*Angewandte Chemie International Edition*（ドイツ化学会誌、Wiley-VCH出版）
アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション

DOI: 10.1002/anie.201510682