

野依分子触媒による光学活性化合物の合成

Preparation of optically active compounds with Noyori Molecular Catalysts

関東化学株式会社 中央研究所 村田 邦彦

Kunihiko Murata

Central Research Laboratory, Kanto Chemical Co., Inc.

1. はじめに

光学活性化合物は、キラル医薬品や農薬、機能性材料の合成中間体などとして利用される。特に、最近世界で承認されたキラルな構造をもつ合成医薬品の70%以上が光学活性体であり¹⁾、医薬品の分野での光学活性化合物の重要性はますます高まってきている。当社は平成9年に科学技術振興事業団(現 独立行政法人 科学技術振興機構)野依分子触媒プロジェクト展開試験に参加して以来、野依分子触媒を機軸とする不斉合成技術を開拓してきた。その結果、様々な構造をもつ光学活性アルコール類を効率的に合成できるようになり、その一部は医薬品原料として工業化レベルに達している。

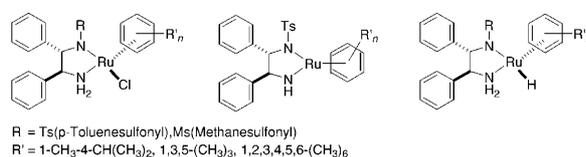
本稿では、当社が提供できる、野依分子触媒を機軸とする特徴ある不斉合成技術と、それらを利用した光学活性化合物の合成に関して紹介する。

2. 当社所有の不斉合成技術

2.1 ケトンの水素移動型不斉還元触媒

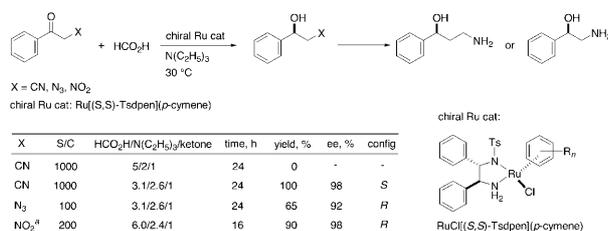
野依分子触媒プロジェクトで開発されたアレーンとトシルジアミンを配位子とする不斉ルテニウム触媒は、ケトン類やイミン類の不斉還元触媒として実用性に優れている²⁾。当社は、科学技術振興機構のライセンスを得て、スキーム1に示したこれらの不斉ルテニウム錯体を試薬として製造、販売しており、キログラム以上のバルク供給にも対応している。また、当社試薬カタログに示した構造の触媒以外にも、種々の置換基をもつ錯体も取り揃えており、触媒のスクリーニングの依頼にも応えている。

スキーム 1



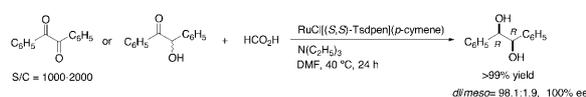
この触媒の特徴は、様々な官能基をもつケトン類を効率的に不斉還元できることにあり、数多くの応用例が報告されている^{2de,f)}。最初に、側鎖に官能基をもつ芳香族ケトン類の反応について説明する。我々は、この触媒を利用して側鎖に窒素官能基をもつアセトフェノン類が効率的に不斉還元されることを見出した³⁾。α-ニトロアセトフェノンは、S/C(基質/触媒モル比) = 200の条件で還元され、98% eeのニトロアルコールを90%収率で与える。また、α-シアノアセトフェノンは、スキーム2に示すように、S/Cが1000を超える条件でも効率的に不斉還元され、98% eeのシアノアルコールを定量的に与える。このアルコールは、ボラン還元により、光学純度を損なうことなく、対応するγ-アミノアルコールに誘導化できる。これらは、フロオキセチン⁴⁾などの一連のγ-アミノ構造をもつキラル医薬品に誘導可能である。

スキーム 2



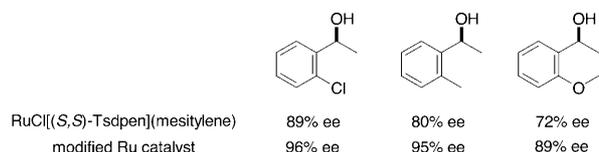
ギ酸/トリエチルアミン中で反応することの特徴を生かし、スキーム3に示すように、ベンジルの不斉還元により光学活性ヒドロベンゾインを合成することに成功した^{5a)}。ラセミ体のベンゾインからも、光学活性ヒドロベンゾインが定量的に得られることから、ベンジルの反応は、中間に生成するベンゾインの動的速度論分割を伴って進行することがわかる。同触媒を利用する動的速度論分割を伴う反応例としては、その後、2位に置換基をもつ1,3-ジケトン類^{5b)}、2位にアミノ基をもつβ-ケトエステル類^{5c)}、および、α位にハロゲン基をもつ環状ケトン類^{5d)}の反応などが報告された。

スキーム 3



ここまでは側鎖に置換基をもつケトン類の反応に関して述べたが、芳香環上に置換基をもつアセトフェノンの反応についても紹介する。反応のエナンチオ選択性は、置換基の位置により大きく影響されることがわかる。メタ位やパラ位に置換基をもつアセトフェノンの反応では95% eeを超えるエナンチオ選択性が得られる場合が多いが、オルト置換アセトフェノンの反応ではエナンチオ選択性の低下が見られる。例えば、スキーム4に示すように、2-クロロアセトフェノンや2-メチルアセトフェノンは、ギ酸ナトリウムを水素源とする反応において、それぞれ、89% ee、および、80% eeの置換フェニルエタノールを与えることが報告されている^{6a)}。そこで、種々検討した結果、最適な触媒配位子を選択することによりエナンチオ選択性は向上し、95% eeを超える置換フェニルエタノールを得ることができた。

スキーム 4

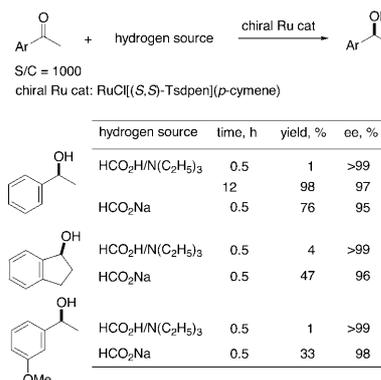


このように、当社はスルホニルジエチルアミンを配位子とする不斉ルテニウム触媒を製品化し、それらのバルク供給、さらに、改良をおこなってきた。その結果、プロトタイプ触媒では不満足なケトン基質にも良好なエナンチオ選択性を示す触媒を開発できた。様々な構造の触媒を用意しており、触媒のスクリーニングや、これら不斉還元触媒を用いる光学活性

化合物の受託製造や製法の受託開発にも応じている。

尚、不斉ルテニウム触媒を用いるケトン類の還元は、初出の論文では2-プロパノールを水素源として用いられたが、ケトンの濃度やS/Cなど熱力学的平衡に起因する制限が見受けられた。ギ酸を水素源として使用することで、これらの問題は解決され、多くの応用検討は、ギ酸/トリエチルアミンを水素源として実施された。その後、ギ酸塩を水素源とする方法が開発された。最初、Deng教授によりスルホニル基を有するDPEN (1,2-ジフェニルエタンジエチルアミン)をもつルテニウム触媒で^{6a)}、その後Xiao教授らによりRuCl₂(Tsdpen) (p-cymene)を用いる反応が詳細に検討された^{6b)}。反応は、ギ酸塩を含む水とケトン基質(ケトンが固体の場合には、溶媒を添加する)との二相系反応条件で実施される。ギ酸/トリエチルアミン中の反応に比べて反応速度は大幅に向上する。例えば、アセトフェノンの反応では、ギ酸を用いると、スキーム5に示すように、0.5時間ではわずか1%の転化率しか得られず、反応が完結するには12時間が必要である。これに対し、ギ酸ナトリウムを用いる二相系反応条件では、0.5時間で、76%の転化率が得られると報告されている。高い触媒活性は、触媒が水中で安定化されているとの説明がされている。実際にこの反応を追試すると、ギ酸/トリエチルアミン中の反応に比べて高い反応性や触媒活性が得られた。また、反応の初期と終了時にpHの大きな変化がないことやガスの発生が見られないことから、反応進行に伴って副生する二酸化炭素は反応系から遊離せず、ギ酸ナトリウムは、最終的に炭酸水素ナトリウムの形で系中に残存し、反応系のpHを調節していることが推測される。ギ酸塩を用いる二相系反応は、不斉アレーニルルテニウム触媒の活性を向上させたが、わずかに不斉収率の低下が見られる。これらの問題点に関しても、反応条件や触媒の最適化によりかなり解決できることがわかった。

スキーム 5

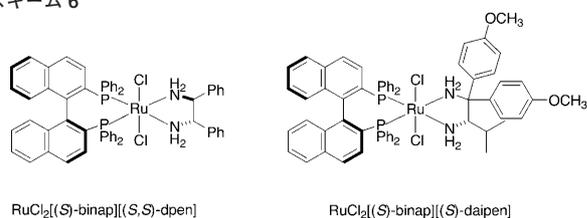


二相系の反応は、その後同じ著者らにより改良された。Cp*RhCl(Tscydn)を触媒として用いることで、アセトフェノンの反応はS/C = 1000、室温の条件で、わずか0.25時間で完結し、95% eeのフェニルエタノールが定量的に得られるようになった^{6c)}。さらに、カンファースルホニルジアミンを配位子とするロジウム、および、イリジウム触媒は、水素移動型不斉還元触媒としては非常に高い触媒活性をもつことが報告されている^{6d,e)}。

2.2 ケトンの不斉水素化触媒

野依分子触媒プロジェクト展開試験では、ルテニウム前駆体とジアミンから調製済み触媒を調製し、これを用いてケトン類を効率的に水素化することに成功した⁷⁾。スキーム6に示す調製済み触媒の性能は非常に高く、アセトフェノンの反応でS/C = 2,400,000というケトン基質に対して触媒をわずか240万分の1モル当量使用するだけで、水素化反応が完結するという結果が得られた。当社は、科学技術振興機構の許可を得て、以下に示す調製済み触媒を試薬として販売しており、また、キログラム単位のご要望にも応えている。

スキーム 6

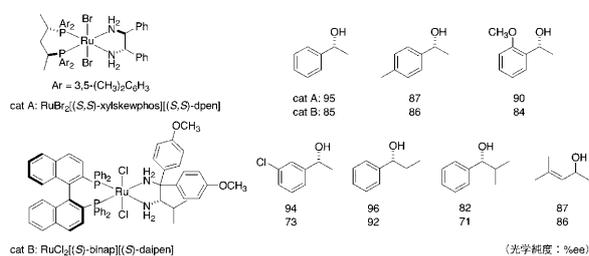


これらの触媒は、非常に高い触媒性能を発揮する。但し、基質の種類にもよるが、DPENに比べてDAIPEN (1,1-ビス(*p*-メトキシフェニル)-2-イソプロピルエタン-1,2-ジアミン)を配位子とする触媒がより高い性能を示す場合が多い。しかし、DAIPENは、その製造過程において爆発性、かつ、猛毒のアジ化水素酸(HN₃)を使用する問題があり、DAIPENを用いない触媒についても開発をおこなった。すなわち、以下に示すようなXylSKEWPHOS (2,4-ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]ペンタン)を配位子とする触媒は、DPENとの組み合わせにおいても高いエナンチオ選択性を示すことを見出した。

この触媒 RuBr₂(xylskewphos)(dpem)は、スキーム7に示すように、RuCl₂(binap)(daipen)触媒に比べても高いエナンチオ選択性を示す場合が多く、基質により前述した

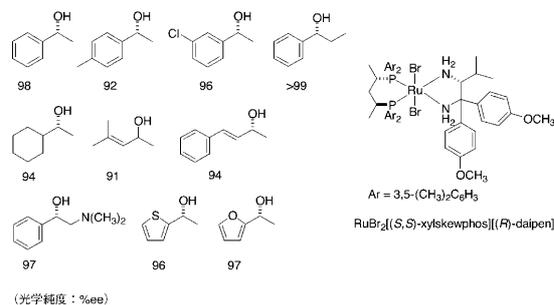
BINAP系触媒と使い分けができるようになった。

スキーム 7



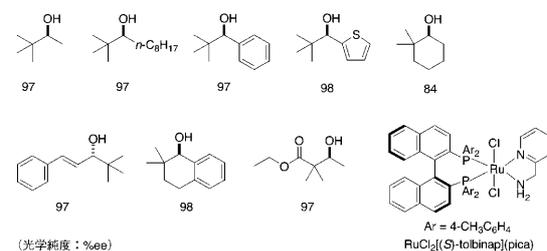
一方、DAIPENをもつXylSKEWPHOS触媒の不斉認識能は、基質によってはさらに向上し、スキーム8に示すように、アセトフェノンの反応で、98% eeが達成できた。他の芳香族ケトン類でも高い光学純度のアルコールが得られる。また、シクロヘキシルメチルケトンの反応では94% eeが得られ、この基質に対しては最も高いエナンチオ認識能が得られる不斉水素化触媒の一つである。

スキーム 8



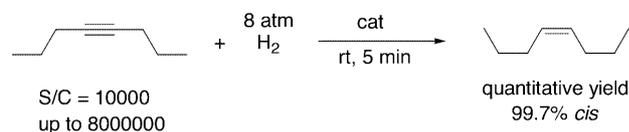
かさ高い三級アルキル基をもつケトン類の効率的な不斉水素化触媒は知られていなかったが、大熊教授、野依教授らにより開発されたRuCl₂(binap)(pica)触媒は、これらのケトン類の効率的な水素化触媒となる⁸⁾。例えば、スキーム9に示すように、ピナコロンの反応で97% eeが得られるようになった。当社は、財団法人 名古屋産業科学研究所の実用化研究開発事業に参加し、これらの触媒の使用権を取得している。

スキーム 9



また、名古屋産業科学研究所の実用化研究開発事業により、名古屋大学で開発されたアルキンのシス選択的部分水素化触媒を展開することができた。この触媒を用いると、様々な構造のアルキンが部分水素化され、高い純度のシス-アルケンが得られるようになった。例えば、本触媒存在下、4-オクテンは部分水素化され、シス含量99.7%の4-オクテンを定量的に与える。リンドラー触媒に代表される既存の触媒に比べてより高い触媒活性やシス選択性を示すこと。また、リンドラー触媒で用いられる鉛化合物を添加することなしに、生成したアルケンの過反応が抑制され、異性化したアルケンやアルカンの副生が見られないことから、アルキンの立体選択的部分水素化触媒として今後の展開が期待される。

スキーム 13



当社は前述したように、不斉触媒を開発し販売しているが、医薬品中間体として、これらの不斉触媒技術を利用する各種光学活性化合物の受託合成や製法の受託開発もおこなっており、併せてお問い合わせいただければ幸いです。

3. 謝辞

本研究は、当社が野依分子触媒プロジェクトに参加することで始まり、RuCl₂ (binap) (dpen)などの不斉水素化触媒の製品化を実施することができた。その後、東工大 碓屋隆雄教授のご指導のもと、RuCl(Tsdpn) (*p*-cymene)をはじめとする不斉還元触媒の製品化や応用研究をおこなった。その間、不斉還元触媒の知見を蓄積し、当社の研究の不斉合成に関する研究の基盤をつくることができた。その後、名古屋大学 野依良治特別教授、北海道大学 大熊毅教授のご指導のもと、名古屋産業科学研究所の実用化研究開発事業に参加し、中性から弱酸性で働く新しい不斉水素化触媒を見出し、ケトン基質の種類を拡張することができた。また、不斉炭素形成反応に関しては、碓屋教授のご指導をいただいた。

本稿に記載した不斉触媒技術は、名古屋大学 野依良治特別教授、東京工業大学 碓屋隆雄教授、北海道大学 大熊毅教授らのご指導を受けた賜物であり、厚

く御礼申し上げる。

引用文献

- 1) 新開一郎監修、「キラル医薬品中間体ビジネスの展望」、シーエムシー出版、2002年。
- 2) (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. (b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. (c) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. (d) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (e) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393. (f) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300.
- 3) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712.
- 4) Corey, E. J.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5207.
- 5) (a) Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119. (b) Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1263. (c) Mohar, B.; Valleix, A.; Desmurs, J. R.; Felemez, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 2572. (d) Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Fernandez, R.; Alvarez, E.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127.
- 6) (a) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Zhu, J.; Deng, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103. (b) Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818. (c) Wu, X.; Vinci, D.; Ikariya, T.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2005**, 4447. (d) Li, X.; Blacker, J.; Houson, I.; Wu, X.; Xiao, J. *Synlett* **2006**, 1155. (e) Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449.
- 7) (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675. (b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417. (c) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. E.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1703. (d) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 40.
- 8) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288.
- 9) Zhang, X.; Takemoto, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318.
- 10) (a) Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Tsutsumi, K.; Murata, K.; Sandoval, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8724. (b) Ohkuma, T.; Tsutsumi, K.; Utsumi, N.; Arai, N.; Noyori, R.; Murata, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 255. (c) Ohkuma, T.; Utsumi, N.; Watanabe, M.; Tsutsumi, K.; Arai, N.; Murata, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2565.
- 11) 白井慎洋、奈良秀樹、碓屋隆雄 3C4-38、2005年日本化学会春季年会。
- 12) (a) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7508. (b) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148. (c) Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M.; Murata, K. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377.