

北海道大学大学院薬学研究院・助教 美多 剛氏  
Tsuyoshi Mita



(業績)「二酸化炭素を一炭素源として用いた  
新規カルボキシル化反応の開発」

二酸化炭素ガス(CO<sub>2</sub>)は地球上に豊富に存在し、安価でかつ低毒性であることから、化石資源(石油等)に代わる魅力的な一炭素源である。そのため、CO<sub>2</sub>を用いて付加価値の高い有機化合物を合成することは天然資源の乏しい日本にとって非常に重要な研究テーマである。美多氏は独自の新たな視点で、CO<sub>2</sub>の固定化反応の研究開発を推進し、 $\alpha$ -アミノ酸の化学合成を初め、以下に示す数々の成果を収めたのでその概要を述べる。

### 1. CO<sub>2</sub>を用いる $\alpha$ -アミノ酸の化学合成

$\alpha$ -アミノ酸はタンパク質の構成成分であるとともに、医薬品、栄養補助剤、食品添加物等として我々の生活に欠くことのできないものである。それ故、これまでに数多くの化学合成法が開発されてきたが、CO<sub>2</sub>を  $\alpha$ -アミノ酸のカルボン酸ユニットとして導入する方法は報告例が少なく開発の余地を残していた。BuLi 等の強塩基により窒素  $\alpha$  位にカルバニオンを発生させ CO<sub>2</sub> で捕捉する方法が知られていたが、強塩基を用いるため官能基許容性が低く、低温での反応の実施が問題点として挙げられた。そこで、より効率の良い  $\alpha$ -アミノ酸の合成法を開発すべく、同氏はアルデヒドから容易に調製可能なイミンを基質として用いることを考えた。すなわち、通常プラスに分極しているイミノ炭素上での極性転換が可能となれば、求電子剤である CO<sub>2</sub> とのカップリング反応が進行し  $\alpha$ -アミノ酸が得られると予想し検討を行った。その結果、シリルスズのようなビスメタル試薬と CsF から発生させたスズアニオンをイミンに付加させ、生成した  $\alpha$ -アミノスズを再度 CsF で活性化することで CO<sub>2</sub> によるワンポットカルボキシル化が進行することを見出した。この際、不安定なイミンを用いるよりも、その前駆体である  $\alpha$ -アミノスルホンの使用がより効果的であることがわかった。本ワンポット反応は、イミンの生成、 $\alpha$ -アミノスズの生成、カルボキシル化が同一容器内で順次進行し、使用する CsF は塩基、ビスメタル試薬の活性化、 $\alpha$ -アミノスズの活性化の三役を担う全く新しいタイプの  $\alpha$ -アミノ酸の合成法である。その後、シリルスズに代わり、低毒性かつ高活性なシリルボランを用いる手法を開発し、より穏和な条件下、多種多様な  $\alpha$ -アミノ酸をワンポットで合成することに成功した。加えて、ビスメタル試薬の代わりに安価なマンガン金属、BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>、および LiCl を用いた合成法の開発にも

成功した。続いて同氏は  $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成法の開発にも取り組んだ。すなわち、光学活性ジアミン-銅錯体を用いたイミンに対する触媒的不斉シリル化反応を開発し、生じる光学活性な  $\alpha$ -アミノシランの立体特異的なカルボキシル化により、対応する  $\alpha$ -アミノ酸がエナンチオ選択的に得られることを明らかにした。このように同氏は、端緒となったスズを用いる合成法の欠点を克服し、最終的には毒性の低いケイ素試薬や安価なマンガンを用いて穏和な条件下、 $\alpha$ -アミノ酸を合成する手法を確立した。また、 $\alpha$ -アミノ酸のみならず、Brook 転位-カルボキシル化を経由したアルデヒドからの  $\alpha$ -ヒドロキシ酸の合成にも成功している。

### 2. C-H シリル化、およびトリホウ素化反応の開発

一方で同氏は不活性な C-H 結合に対する官能基化反応の開発にも精力的に取り組み、現在でも報告例の少ない C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の遷移金属触媒によるシリル化やホウ素化の開発に成功した。C-H シリル化反応によって得られた化合物は単離、精製することなく、CsF を作用させることで CO<sub>2</sub> との反応が円滑に進行し、対応するカルボン酸が効率良く得られることを見出した。これは2工程を要するものの、C-H 結合のワンポットカルボキシル化といえる。これら開発した触媒反応の中でもトリホウ素化反応は、同一炭素上の C-H 結合がイリジウム触媒により三回切断され、トリホウ素体へと変換されるため、学術的にも非常に興味深い。また、トリホウ素化された炭素が塩基存在下カルバニオンを生じやすいという利点を生かして CO<sub>2</sub> を求電子剤として用いるカルボキシル化の開発にも成功した。

以上のように、美多氏は積極的に研究展開を重ね、CsF による活性化法を巧みに利用し、CO<sub>2</sub> によるカルボキシル化の新たな可能性を切り開いた。これらの研究成果は独自性が高く、日本の有機合成化学の発展に寄与できるものと考えられる。ここに有機合成化学奨励賞に値するものと認め選定した次第である。

### [略歴]

平成 19 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科  
博士後期課程修了

現在 北海道大学大学院薬学研究院 助教