

協会賞(学術的なもの)

大熊 毅氏 (北海道大学大学院工学研究院・教授)



(業績)「独自のルテニウム錯体触媒を用いる不斉水素化反応とシアノ化反応の開拓」

有機分子を立体化学も含めて純粋に合成する方法の開拓は、有機合成化学における1つの究極的課題と言える。得られた光学活性化合物は、医薬等として人々の健康な暮らしを支えるとともに、生命の仕組みを解明するプローブとなる。触媒の不斉合成反応は、微量の触媒を用いるだけで効率的に光学活性化合物を与えるため、国の内外で盛んに研究されてきた。大熊毅氏は、独自の光学活性ルテニウム錯体を触媒に用い、不斉水素化反応やシアノ化反応において世界最高水準の触媒活性とエナンチオ選択性を達成した。以下に代表的な研究業績を示す。

1. カルボニル化合物およびイミン類の不斉水素化反応

ケトン類の不斉水素化反応は水素ガスを還元剤とし、100%の原子効率で光学活性第二級アルコールを与える。同氏は、高活性でエナンチオ選択性に優れた触媒があれば理想的な反応になり得ると考え検討を行った。独自に考案した「金属-配位子協働遷移状態」に基づき、光学活性ジホスフィンとジアミン系配位子をもつルテニウム(Ru)錯体触媒を設計し、(1)ケトン類の超高速不斉水素化反応、(2)エステル官能基の水素化による不斉変換反応、(3)イミン類の不斉水素化反応の開拓に成功した。(1)では、特異なテナビシクロ構造をもつ光学活性Ru錯体がケトン類の「超高速不斉水素化触媒」として機能することを見出した。アセトフェノンの水素化で、従来の常識を覆す触媒回転効率: 毎分 35,000 回とほぼ完璧なエナンチオ選択性を達成した。また、Ru錯体のジホスフィンとジアミン系配位子の構造を適宜変えることで、広い基質適用範囲を獲得した。例えば、2-アミノメチルピリジンを配位子に用い、高高い第三級アルキルケトン類の高速かつ高エナンチオ選択的水素化を達成した。この化学を展開し、医薬原料の製造プロセス(540 kg 規模)で実用化に成功した。(2)では、ラセミ α -アミノエステルを、動的速度論分割を経る不斉水素化により光学活性 β -アミノアルコールに変換することに成功した。エステルを水素化する高い反応性とエナンチオ選択性を達成した。また、反応条件を調節することで、 γ -および δ -ケトエステルから光学活性ヒドロキシエステルとジオールを完璧に作り分ける特異な官能基選択性を実現し

た。(3)では、Ru錯体の配位子構造を最適化し、*N*-アリールイミン類とキノキサリン類の水素化でほぼ完璧なエナンチオ選択性を達成した。

反応系中で着脱可能なジアミン配位子をもつRu錯体を触媒に用い、 β,β -二置換 α,β -不飽和ケトンから飽和アルコールを高立体選択的に与える「ダブル不斉水素化反応」に成功した。さらにこの触媒系を展開し、第一級アリールアルコールから光学活性アルデヒドへの不斉異性化反応の開拓に成功した。

2. 不飽和化合物の求核的不斉シアノ化反応

光学活性ジホスフィンBINAPとアミノ酸のフェニルグリシンを配位子とするRu錯体とLi化合物を組み合わせたRu·Li複合錯体触媒系を設計した。この触媒系を用い、以下の成果を挙げた。(1)世界最高水準の反応性、エナンチオ選択性、基質一般性を示すアルデヒド類の不斉シアノシリル化反応およびヒドロシアノ化反応を開拓した。例えば、基質/触媒比 10,000 でベンズアルデヒドと $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ の反応は完結し、シアノ化生成物が97% ee で得られた。この複合触媒系はケトン類のシアノ化にも有効で、多様なケトンが基質/触媒比 100–10,000 で定量的に反応し、生成物を最高99% ee で与えた。(2) α,β -不飽和ケトン類の不斉共役シアノ化反応において、従来最高の反応性とエナンチオ選択性を達成した。この触媒系は*N*-アルコキシカルボニルイミン類の不斉ストレッカー型反応にも適用でき、これまでになく広範な基質一般性と高いエナンチオ選択性の獲得に成功した。

以上のように大熊毅氏は、独自の光学活性ルテニウム錯体触媒を用い、不斉水素化反応とシアノ化反応において世界最高水準の触媒活性とエナンチオ選択性を達成した。その成果は、学術的・実用的観点から世界的に高く評価され、医薬原料合成法として工業化された。よって、同氏の業績は有機合成化学協会賞に相応しいものと認める。

【略歴】平成3年 名古屋大学大学院理学研究科博士課程 後期課程修了

現在 北海道大学大学院工学研究院 教授