

① 有機合成化学分野

有機分子触媒化学の躍進



いしはらかずあき
石原一彰
名古屋大学大学院工学研究科

グリーン & サステナブルケミストリーの重要性が声高に唱えられるなか、今、有機分子触媒化学の躍進に注目が集まっている。その立役者となった革新論文を振り返り、近未来を考える。

① キラルチオ尿素触媒の先駆け

「パラレル合成ライブラリーから発見・最適化した不斉 Strecker 反応に有効な Schiff 塩基触媒」

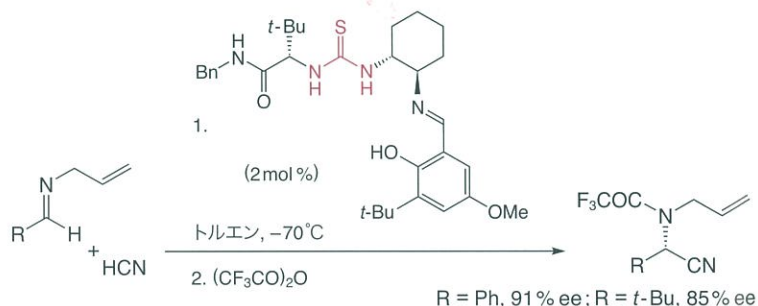
“Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries,” M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4901-4902 (1998).

キラルチオ尿素触媒を用いる世界初のエナンチオ選択的反応に関する論文。この発表を機に、E. N. Jacobsen (ハーバード大学)、竹本佳司 (京都大学)、長澤和夫 (東京農工大学) らによってキラルチオ尿素触媒の有用性が続々と報告されるようになった。

興味深いことに本論文にはチオ尿素骨格の重要性について記載がなく、触媒を Schiff 塩基として位置づけている。当時の Jacobsen の狙いは Schiff 塩基との金属錯体触媒にあったようだが、結果として、チオ尿素基をもつキラル Schiff 塩基に不斉触媒能があることを見いだした。その後の研究で、Jacobsen らはチオ尿素の酸性プロトンと基質のイミノ基間の二つの水素結合が不斉誘起および触媒活性にきわめて重要な役割を果たしているこ

とを明らかにしている。

本論文がこの分野の先駆けであったことはまちがいない。ただ、その4年前に D. P. Curran (ピッツバーグ大学) がチオ尿素を触媒にした反応を報告していることも忘れてはならない [*J. Org. Chem.*, **159**, 3259-3261 (1994)].



② キラル相間移動触媒化学を躍進させた一報

「 α -アミノ酸の実用的不斉合成に有効な C_2 対称キラル相間移動触媒の分子設計」

“Molecular Design of a C_2 -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids,” T. Ooi, M. Kamada, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519-6520 (1999).

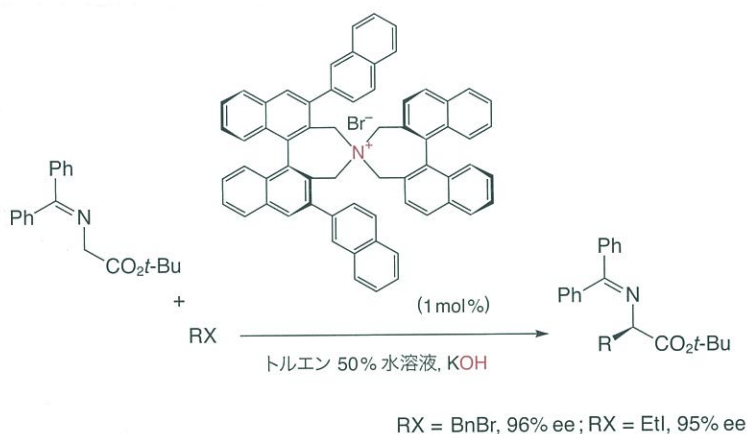
ビナフチル骨格を利用した C_2 対称キラル相間移動触媒の最初の論文。1984年に Merck 社の研究グループがシンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒によるインダノン誘導体のエナンチオ選択的アルキル化反応に成功し

て以来、キラル相間移動触媒といえばシンコナルカロイドであったが、触媒設計における化学修飾の制限、キヌクリジニウムイオンの Hofmann 脱離による分解などが問題となり、なかなか進展しなかった。丸岡啓二 (京都大学) は C_2 対称性と

安定性に優れたスピロ型ビナフチルアンモニウム塩触媒を開発し、キラル相間移動触媒化学を急速に発展させた。

ただし丸岡によれば、開発した触媒は有機相/水相の二相系で働くものの、'実際には相間移動せず有機相あるいはその界面にとどまって働いている可能性が高く、触媒の親油性こそが重要とのことである。

2002年には柴崎正勝(東京大学)が二点認識型キラル相間移動触媒を開発、最近では丸岡の共同研究者であった大井貴史(名古屋大学)が多官能基性ホスホニウム塩触媒へと展開している。



3 忘れられていたプロリン触媒が再び表舞台に!

「プロリンを触媒に用いる直截的不斉アルドール反応」

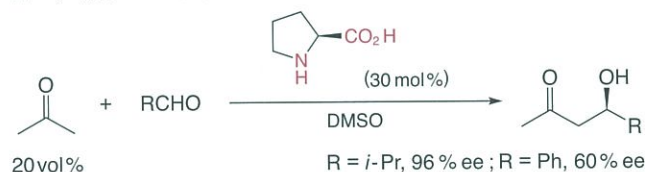
“Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions,” B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395-2396(2000).

天 然アミノ酸の一つであるプロリンが、分子間での直截的アルドール反応の不斉触媒として有効なことを示した論文。プロリンは酸塩基複合触媒としてエナミン経由でアルドール反応を触媒する(クラスIアルドラーゼと類似の反応機構)。

このB. List(マックス・プランク研究所)の発表より30年ほど前の1971年に、Hoffmann-La Roche社およびSchering AG社の研究グループはそれぞれ独自に同触媒による直截的分子内アルドール反応を報告したが、当時はほとんど注目されなかった。また、Listの論文発表の3年前に、柴崎正勝(東京大学)がいち早くヘテロ複合金属触媒を用いて分子間での直截的ア

ルドール反応(クラスIIアルドラーゼと類似の反応機構)に成功している [*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1871-1873 (1997)]。

一度は忘れ去られたプロリン触媒であるが、Listの論文発表をきっかけに多くの研究者がこの分野に参画し、爆発的に進歩した。なかでも林雄二郎(東京理科大学)のプロリン誘導体は、活性と選択性で際立っている。

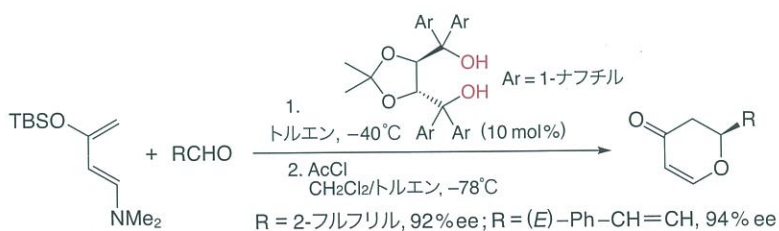


4 20年ごしに光学活性アルコールの不斉触媒能を見いだした一報

「キラルアルコール触媒から単一エナンチオマー」

“Single Enantiomers from a Chiral-Alcohol Catalyst,” Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **424**, 146(2003).

酒 石炭より誘導されるキラルジオール(TADDOL)がDiels-Alder反応の不斉触媒となることを明らかにした、V. H. Rawal(シカゴ大学)による論文。たった1ページの報文であるが、そのインパクトは大きかった。中性キラルアルコールがその水素結合を介して高エナンチオ選択的にDiels-Alder反応を促進したというのである。



TADDOLは1980年代にD. Seebach(元スイス連邦工科大学チューリヒ校)や奈良坂紘一(ナンヤン工科大学)によって開発されたTi(IV)のキラル配位子で、20年も経過してから、それ

自身の不斉触媒能が発掘された。その後、山本尚(シカゴ大学)も参画し、エナンチオ選択的ニトロソアルドール反応やニトロソDiels-Alder型環化付加反応へと展開している。

5 キラル Brønsted 酸触媒化学を躍進させた一報

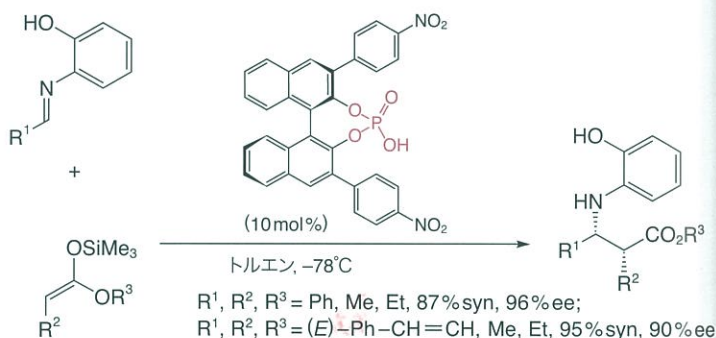
「キラル Brønsted 酸触媒によるエナンチオ選択的 Mannich 型反応」

“Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid,” T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 1566-1568 (2004).

C2 対称なビナフトールのリン酸ジエステルをキラル Brønsted 酸触媒として用いた最初の論文。この論文で秋山隆彦(学習院大学)は、アルジミンとケテンシリルアセタールの Mannich 型反応の不斉触媒となることを報告した。この3か月後、寺田眞浩(東北大学)は同触媒を用いたアルジミンとアセチルアセトンとの直截的 Mannich 反応を報告している。独立に発表されたこれら2報の論文をきっかけとして、世界中でリン酸触媒を用いた反応開発が進み、わずか数年のあいだに多くの研究成果が発表されてきている。

本触媒も、かつてはH. Alper(オタワ大学) [*J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2803-2804 (1990)] や稲永純二(九州大学) [*New. J. Chem.*, **19**,

707-712 (1995)] によって金属触媒のキラル配位子として開発されたものであり、優れたキラル配位子は優れた有機分子触媒としての潜在的能力を秘めていることを物語っている。



私が選んだ
有機分子触媒化学のフロントランナー

現在45歳以下の人に絞って、独断と偏見で5人を選んだ。しかし、もちろんほかにも優れた化学者は大勢いる。

1 Gregory C. Fu (マサチューセッツ工科大学化学科)
フェロセン骨格に DMAP を縮合させた面性キラル求核触媒を開発し [*J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1492-1493 (1997)], アシル化反応, ケテン付加反応などを高エナンチオ選択的に進行させることに成功した人物。最近では有機分子触媒にこだわることなく、面性キラルヘテロ環配位子を利用した金属触媒を設計し、新たな不斉反応を開拓しており、きわめて独創的な世界を築いている。

2 岩淵好治 (東北大学大学院薬学研究科)
古くから知られる TEMPO 触媒によるアルコール酸化は立体的にかさ高いアルコールに不向きだったが、岩淵が2-アダマンタン N-オキシ (AZADO) を触媒に用いてこれを克服した [*J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8412-8413 (2006)]. AZADO は1978年に Dupere, Rassat により合成され物性もわかってはいたが、岩淵のすごさは酸化触媒として着目した点にある。

3 寺田眞浩 (東北大学大学院理学研究科)
秋山とは独立にキラルビナフトールリン酸触媒を用いる直截的 Mannich 型反応を発表した [*J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5356-5357 (2004)]. 秋山らが求核剤としてケテンシリルアセタールを用いたのに対し、1,3-ジケトン直截的に用いた点を高く評価したい。以後、次つぎと直截的炭素-炭素結合形成反応を開発した。常に一步先を見すえる日本が誇る若手化

学者とっていい。

4 Scott J. Miller (エール大学化学科)
ラセミアルコールの速度論的光学分割を目的に、1998年にコンビナトリアル合成技術を駆使して不斉アシル化反応に有効なオクタペプチド触媒の設計に成功した人物 [*J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1629-1630 (1998)]. この触媒は天然酵素に比べてはるかに小分子でありながら、酵素に匹敵する選択性と触媒活性を示した点で大きなインパクトを与えた。ペプチド触媒の第一人者である。

5 David W. C. MacMillan (プリンストン大学)
2000年にフェニルアラニンから誘導した環状二級アミンのアンモニウム塩を触媒に用いてイミニウム中間体として LUMO を活性化し、エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に成功した人物 [*J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243-4244 (2000)]. List のプロリン触媒の論文に1か月遅れての発表であった。最近では、同触媒を用いる SOMO 活性化法を発表しており、その着想力と若さに驚かされる。

※ Fu と Miller は D. A. Evans 研 (ハーバード大学) で Ph.D. を取得し、MacMillan は同研でポスドクをしており、共通の経歴をもっている点が興味深い。

【この10年を振り返り、その未来を語る】



有機分子触媒は今、その選択性と活性において 従来の金属錯体触媒を凌駕しつつある！

高機能・高活性な均一系触媒の開発研究は有機金属化学を基盤に1980年ごろからさかんになり、めざましい発展を遂げた。その歴史は金属錯体化学から始まり、触媒活性中心としての役割を担う金属イオンの特性を最大限に生かすための金属の選択と、その配位子の設計に主眼が置かれた。ところが1990年代後半から、地球環境の悪化、エネルギー不足、資源枯渇などが深刻化し、グリーン&サステイナブルケミストリー (GSC) の重要性が唱えられるようになるなか、有機分子触媒化学、とくにその不斉触媒技術が爆発的に進歩した。少なくともここに紹介した5報の論文は、その火付け役としてこの分野に強烈なインパクトを与えたと同時に、この分野の発展に大きく寄与した。

不斉触媒といえは10年前までは金属錯体触媒が主流であったが、当時でも有機分子触媒の報告例がなかったわけではない。不斉有機分子触媒の歴史は意外にも古く、金属錯体触媒の陰に隠れて最近まであまり注目されなかった感がある。先の論文紹介で触れた先駆的な業績には1971年に発表されたもの(プロリン触媒)もあるが、ほかにも、たとえばWynbergらのシンコナルカロイドを触媒に用いたチオールのエノンへのエナンチオ選択的共役付加反応や、井上らの環状ジペプチドを触媒にしたベンズアルデヒドのエナンチオ選択的ヒドロシアノ化反応が1981年に発表されている。当時からこれら先駆的な業績が少なからずあったにもかかわらず、残念ながら広く普及することはなかった。金属錯体触媒の化学が隆盛を極めるなかで、金属元素を使わずに金属錯体触媒に匹敵、あるいは凌駕する有機分子触媒を小分子サイズで創製するなど、多くの化学者にとっては非現実的であり、興味をもてなかったのも無理はない。

ところが、1990年代後半ごろより、GSCの観点から非金属系触媒の重要性に化学者の関心が高まってきた。環境調和型社会のニーズに応えるかたちで、1998年以降、有機分子触媒化学は爆発的に進歩し、今もその勢いは続いている。機が熟すのにそれだけの時間を要したとも、GSCが牽引したともいえる。こうして、金属錯体を酸・塩基触媒として用いる多くの不斉反応が、プロトン酸、オニウム塩、アミン塩基、アゾリウム塩などの有機分子触媒を用いる反応に転換されつつある。有機分子触媒の魅力は、金属錯体触媒よりも低毒性で水や空気に安定というだけでなく、先の紹介論文が示すように、合成が比較的簡単な有機分子でも従来の金属錯体触媒を凌駕する高い選択性と活性を発現できるかもしれないという期待感にある。実際そうなりつつある！

今後は、遷移金属が得意とする酸化・還元触媒についても、有機分子触媒に転換していく方向に研究は進展していくであろう。そういった意味で、岩淵らのAZADOの開発や北らのキラル超原子価ヨウ素触媒を用いたエナンチオ選択的ラクトン化反応^{*1}は、今、最も注目すべき成果である。その一方で、酵素反応でも金属イオンが重要な役割を果たす場合もあるように、反応によっては金属錯体触媒のほうが有機分子触媒よりも有利な場合もあろう。リチウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、銅、亜鉛、ホウ素、アルミニウム、ケイ素など、比較的安くて、かつ資源として豊富な金属は積極的に使いこなしていくべきであろう。また、この分野を、酵素の機能に学び、酵素を凌駕する小分子人工酵素を開発するという視点で捉えることもできよう。

最後に一言申し添えたい。有機分子触媒化学は創薬化学に似た点がある。有機分子触媒の探索・設計は薬の探索・設計に、触媒活性や反応選択性は薬理活性やその選択性に相当する。どちらの化学も金属を含まない有機分子間の弱い非結合性相互作用が鍵である。有機分子触媒化学は、化学者、なかでもとくに有機合成化学者にとってこの上なく魅力的な研究分野であり、そこから創出される環境調和型触媒の合成技術は医薬・化学産業の生産性向上に大きく貢献するに違いない。

グリーン&サステイナブルケミストリー
環境に優しく持続的
社会に必要な化学・技術体系である。とくに有機合成化学においては、化学プロセス全体を通して環境負荷を最小にするための化学・技術である。

H. Wynberg
(フローニンゲン大学)

井上祥平
(東京大学名誉教授、
東京理科大学)

有機分子触媒
金属元素を含まない有機分子の触媒のことを指す。有害な金属元素を含まないことから、環境に優しい高機能触媒として近年注目されている。

岩淵好治
(東北大学)

北 泰行
(大阪大学名誉教授立命館大学)

*1
Angew. Chem., Int. Ed., **47**,
3787-3790 (2008).