

不斉有機触媒の開発と展開

—医薬品の合成にも用いられる力量と環境調和性

林 雄二郎

はやし ゆうじろう
東北大学大学院理学研究科

2021年のノーベル化学賞は「不斉有機触媒の開発」に貢献した Benjamin List 博士(マックス・プランク石炭研究所)および David W. C. MacMillan 博士(プリンストン大学)に授与された。以下、2021年のノーベル化学賞について解説する。

我々の身の回りには多くの有機化合物があり、有機化合物は我々の生活にはなくてはならないものである。それらは、簡単に手に入る有機化合物から、化学変換(化学反応)を行って、合成されている。したがって、優れた化学反応の開発は重要な研究課題である。

また、対象となる有機化合物は、複雑化している。医薬品は、複雑な有機化合物の最たるものの1つである。例えば、抗癌剤として利用されているエリブリンという医薬品は、天然有機化合物であるハリコンドリンBをもとに開発され、64段階の化学反応によって人工的に合成されている(図1)¹。これは、現在の有機合成化学の力量を示すものである。さらに、現在では、単に合成するだけでなく、環境に害を与えない、環境調和型の合成も求められており、合成化学に要求されているハードルはますます高くなっている。

一方、右手と左手は重ならない。あるいは、鏡にうつしたもの(鏡像)と、元のもの(実像)は重ならない。このように、そっくりであるが、重ね合わせることでできない2種類の分子を鏡像異性体という。鏡像異性体は、生体には異なった作用を示し、医薬品において特に重要な意味をもつ。例えば、サリドマイド(図2)は、一方の鏡像異性体は睡眠薬としての作用を示すが、他方の鏡像異性

体は胎児に奇形を起こす。鏡像異性体の一方のみを選択的に合成すること(不斉合成という)は、非常に重要である。

反応を加速するのが触媒であるが、一方の鏡像異性体を選択的に合成する触媒を不斉触媒という。2000年以前に知られていた不斉触媒は、酵素触媒と有機金属触媒の2つであった。酵素触媒は、分子量が非常に大きい酵素が触媒として作用し、生成物を与えるが、適用可能な反応・基質が限られ、酵素触媒の改変も容易ではない。

有機金属触媒は触媒設計の容易さ、金属と配位子の組み合わせによる触媒の改変の容易さという特徴がある。しかし、金属が廃棄物として生じる問題があり、湿気や酸素で触媒の反応性を失うことが多く、厳密に無水・無酸素の条件で反応を行う必要があるといった問題もある。不斉有機金属触媒の開拓者である野依良治博士(当時名古屋大学)、Barry Sharpless 博士(米国、スクリプス研究所)、故 William S. Knowles 博士(当時モンサント社)の3名に、2001年のノーベル化学賞が与えられている。

これに対し、低分子有機化合物が反応の触媒として作用する不斉有機触媒は、2000年から爆発的に研究が進展した。金属を使用しないことから、金属化合物の廃棄の問題のない環境調和型触媒である。また、金属不使用のため、医薬品合成で問題となる、生成物への残留金属の心配がない。湿気、酸素の影響をあまり受けない、実用的な触媒である。現在、有機触媒は酵素触媒、有機金属触媒に次ぐ第3の触媒の地位を確立している。この発展のもとになる研究成果を2000年に独立に発表したのが、Benjamin List 博士と David W. C.

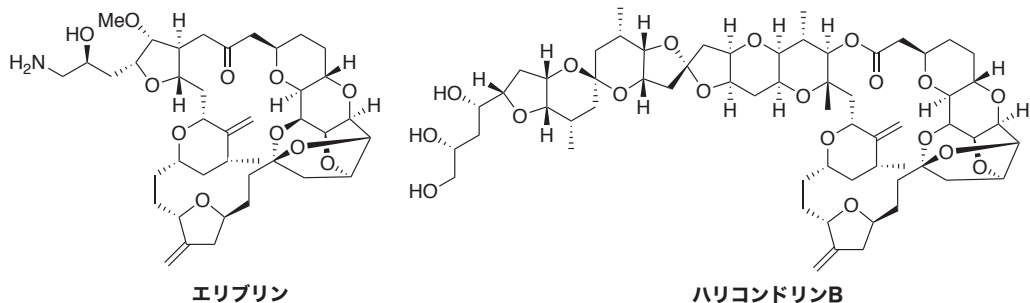


図1—エリブリンとハリコンドリリン B

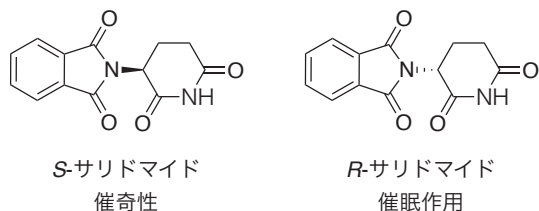


図2—サリドマイド

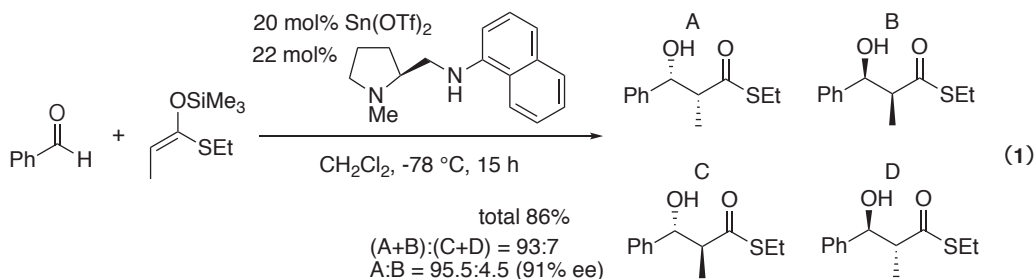
MacMillan 博士の 2 人である。

なお、有機合成化学の分野にノーベル化学賞が授与されるのは、2000 年以降では、先に述べた 2001 年の「触媒的不斉合成の開発」と、2005 年の「オレフィンメタセシス反応の開発」、2010 年の「パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応の開発」であり、化学分野において、化合物の合成手法の開発がいかに重要かを示している。

アミノ酸のプロリンが触媒となり高い立体選択性を与える：List 博士の業績

List 博士は 2000 年に、プロリンが不斉触媒アルドール反応の優れた触媒となることを見出した。アルドール反応は 2 つのカルボニル化合物から β

位に水酸基を有するカルボニル化合物を与える反応であり、有機合成化学上、重要な炭素-炭素結合生成反応である。そのため、多くの研究グループが有機金属を利用したアルドール反応の開発を行っていた。2000 年当時では、金属エノラートを用いたアルドール反応、不斉ルイス酸触媒を用いた向山アルドール反応などにより、相対立体配置、絶対立体配置の高度な制御が可能となっていた。例えば、1990 年の故向山光昭博士(当時東京理科大学)による先駆的な不斉触媒向山アルドール反応を式 1 に示す²。この場合、2 つの立体が新たに生成するために、4 つの立体異性体が生成する可能性がある。一旦カルボニル化合物をシリルエノラートに変換後、無水、無酸素、低温で反応を行うことが必要ではあるが、望みのアルドール生成物 A を相対立体配置((A+B):(C+D))と絶対立体配置(A:B)を制御して合成する手法が既に開発されていた。なお、式中の ee は鏡像体過剰率(enantiomeric excess)といい、一方の鏡像異性体が、他の鏡像異性体よりもどれくらい多いかを表した数値であり、91% ee は 95.5:4.5 の割合で一方の鏡像異性体が得られたことを示す。



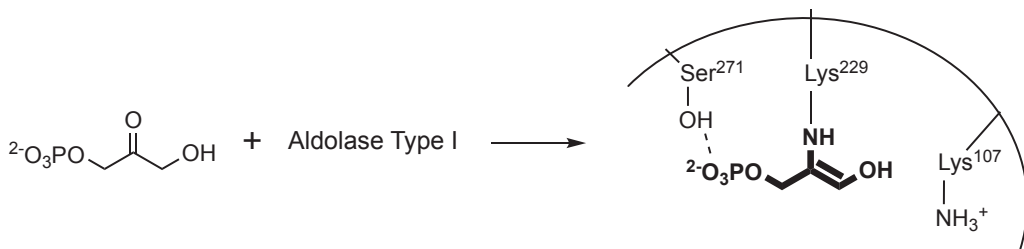
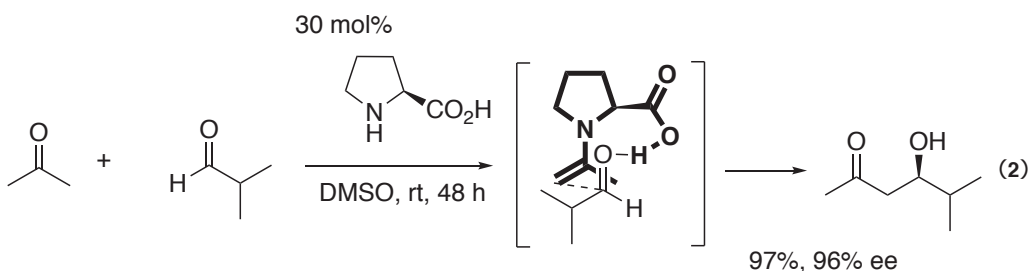


図3—アルドラーゼI型とケトンからのエナミンの生成



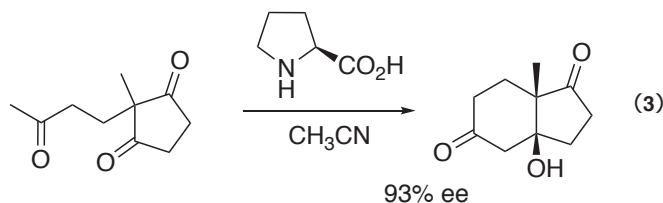
これに対し、カルボニル化合物を一旦シリルエノラートに変換することなく、2つのカルボニル化合物から、直接アルドール体を合成する不斉金属触媒は、1997年に柴崎正勝博士(当時東京大学)により開発されていた³。これは、生体内の亜鉛を補酵素とするクラスII型アルドラーゼという酵素を模倣した手法であり、生成物を高い立体選択性で与える。このように、不斉触媒アルドール反応は、金属触媒で大きな成功を取っていた。

一方、List博士は、1997年にドイツで学位を修得後、米国San DiegoのScripps研究所のBarbas博士のもとで、博士研究員として、抗体触媒を用いたアルドール反応の研究に従事した。抗体が不斉アルドール反応の触媒となることは、Barbas博士のグループが既に明らかにしており、X線結晶構造解析から、抗体は巨大タンパク質であるが、反応に関与するのは、一部のアミノ酸であることが明らかになっていた。生体内のアルドール反応の触媒である酵素にはアルドラーゼI型とII型があるが、I型においてはリシン残基が活性に必要であり、ケトンと反応してエナミンという活性種(図3の太線部分)を経由して反応が進行することも知られていた。

このような状況下、List博士は2000年に、ア

ミノ酸の1つであるプロリンが不斉アルドール反応の触媒として作用し、水、酸素の除去が必要なく、カルボニル化合物から直接アルドール体が、高い立体選択性で得られることを見出した(式2)⁴。1つのアミノ酸が、強大な酵素に匹敵する反応性を示し、しかも高い不斉収率が実現されたのである。反応機構に関しては、計算科学の専門家であるKendall N. Houk博士(UCLA)との共同研究により、アセトンとプロリンからエナミン(式2の太線部分)が生じ、これがアルデヒドと反応するときに、アルデヒドをプロリンのカルボン酸部位が活性化するために、ケトンの反応する面が規定され、不斉が発現することが明らかになった。エナミン経由の反応は、アルドラーゼI型の酵素の反応機構とほぼ同様である。

活性種であるエナミンは1950年代に故Gilbert Stork博士(当時コロンビア大学)のグループで精力的に研究が行われた。また、プロリンがアルドール反応の触媒となることは、分子内反応ではあるが、1970年代にHoffmann-La RocheのHajosと Parrish⁵、またSchering AGのEder, Sauer, Wiechert⁶のグループにより報告されていた(式3)。ステロイドの合成に多用された反応である。50年もの間、忘れられていたのは、驚きである。この



2000年の論文を契機として、エナミンを中間体とする研究が爆発的に進展することになる。

なお、List博士は、2003年にドイツのマックス・プランク石炭研究所に招聘され、現在に至る。帰国後すぐに、ドイツ研究振興協会(DFG)の補助を受け、ドイツにおける「有機触媒」に関する大規模なプロジェクト(Priority Program Organocatalysis)を組織した(2005~2010年)。合成化学者のみならず、計算化学者、物理化学者(20名以上)が参画し、ドイツにおける有機触媒の発展に大きく寄与した。有機触媒の勃興期に多額の研究費を投入して、研究を加速させたList博士をはじめとするドイツの有機触媒のリーダーの先見性には見習うべきものがある。このプロジェクトの最終年度の2010年7月に、有機触媒に関する国際シンポジウムがマックス・プランク石炭研究所で開催され、有機触媒に関する世界中の主要な研究者が一堂に会した。54名の招待講演者のうち、8名が日本人であった⁷。

ちなみに、日本においては、それよりも予算規模は小さいものの新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換(2011~2015年度)」という有機触媒のプロジェクトが、ドイツに遅れること6年にして組織され、日本における有機触媒の発展に寄与した。

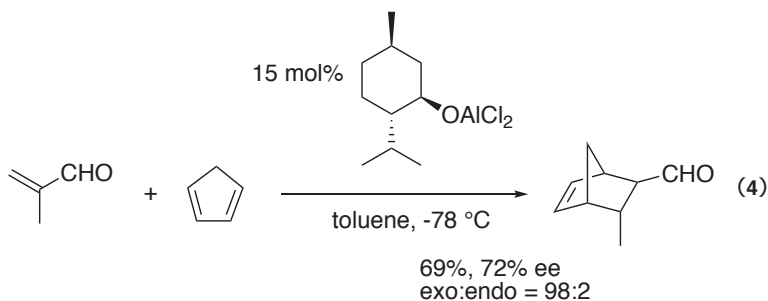
なお、List博士は、その後、エナミンを中間体とする反応開発から、光学活性なリン酸を触媒とする新たな有機触媒・反応開発に研究の中心を移し研究を精力的に展開している。

金属を用いない有機触媒による不斉Diels-Alder反応：MacMillan博士の業績

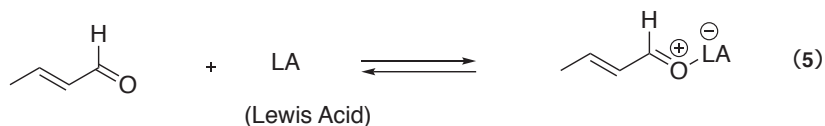
MacMillan博士はまったく独自の視点から、

低分子有機化合物を触媒として用いる反応の着想を得た。Harvard大学で博士研究員として、有機金属を用いる不斉合成に取り組んだ際に、反応を無水・無酸素下で行うために、グローブボックスという反応装置中で、操作を行わなければならないという、有機金属触媒の問題点を痛感した。そこで、水、酸素の厳密な除去が必要ない、低分子有機化合物を触媒とすることを思いついた。California大学Berkeley校でassistant professorとして独立して研究を開始すると、有機化合物を触媒として用いるDiels-Alder反応に着目した。6員環炭素骨格を合成するDiels-Alder反応は、1950年のノーベル化学賞の授賞対象の反応であり、合成化学的に最も重要な反応の1つである。

触媒的な不斉Diels-Alder反応において、初めて高い選択性を実現したのは、1979年のキラルなアルミニウム触媒を用いた故古賀憲司博士(当時東京大学)、橋本俊一博士(当時東京大学)である(式4)⁸。その後、多くの研究者の努力により、2000年には有機金属触媒を用いて、高度な立体制御が可能であった。これらの有機金属を用いる従来法は、ルイス酸がアルデヒドに配位し、二重結合のLUMO(Lowest Unoccupied Molecular Orbital)を下げることにより反応が進行するものである(式5)。ルイス酸は水に弱く、完全な無水条件が必要である。これに対し、MacMillan博士は、アルデヒドに2級アミンを作用させると、イミニウム塩が生成し、イミニウム塩は強い電子吸引基であり、二重結合のLUMOが低下し(式6)、光学活性なアミンを用いれば不斉触媒が実現できると考えた。種々のアミンを検討した結果、アミノ酸の1つであるL-フェニルアラニンから容易に調製されるMacMillan触媒(図4)が優れた触媒であることを見出し、有機触媒を用いる初の不斉Diels-Alder反応



従来のルイス酸を用いる方法



アミンを用いたイミニウム塩による活性化方法

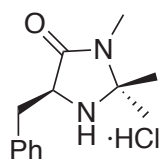
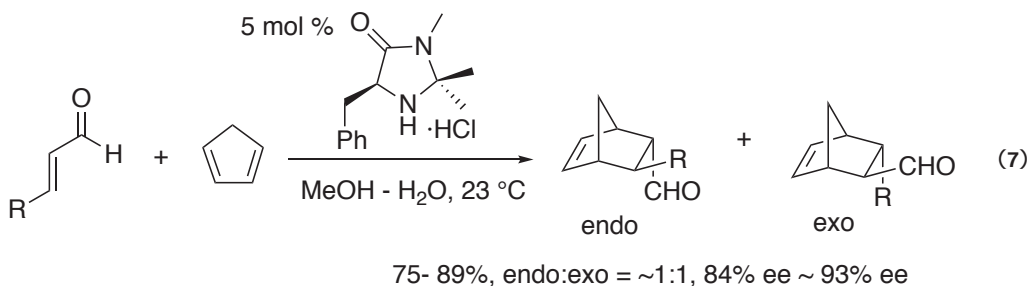
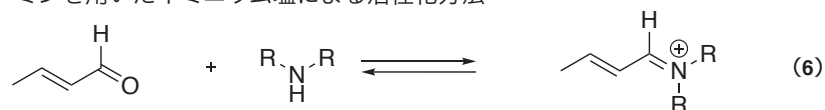


図4—MacMillan 触媒

を実現した(式7)⁹。反応機構を図5に示す。この成果を発表した2000年の論文において、有機触媒(Organocatalysis)という用語を初めて使用し、以降、「有機触媒」という用語は広く化学界において認知されると同時に、「有機触媒」の創始者としての地位を不動のものとした。

なお、 α,β -不飽和アルデヒドに2級アミンを作用させると、イミニウム塩が生成し、これを中間体として反応が進行することは1930年代に既に報告されていた。また、「有機触媒」という言葉

自身も、1935年に発刊された本の題目(Die Organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten)で用いられていた。イミニウム塩経由の反応は知られており、また「有機触媒」という用語は、既に使用されていたが、光学活性なアミンを触媒とした不斉反応は開発されていなかった。光学活性なアミンを用いることにより、実用的な不斉触媒反応の実現に成功した点に2000年の論文の革新性・新規性がある。これらの論文が契機となって、有機触媒の分野が目覚ましい発展を遂げたのは、2000年以降の20年の歴史が示す通りである。

有機触媒のその後の展開

一方、MacMillan博士は、有機触媒の応用として、MacMillan触媒を用いたドミノDiels-Alder

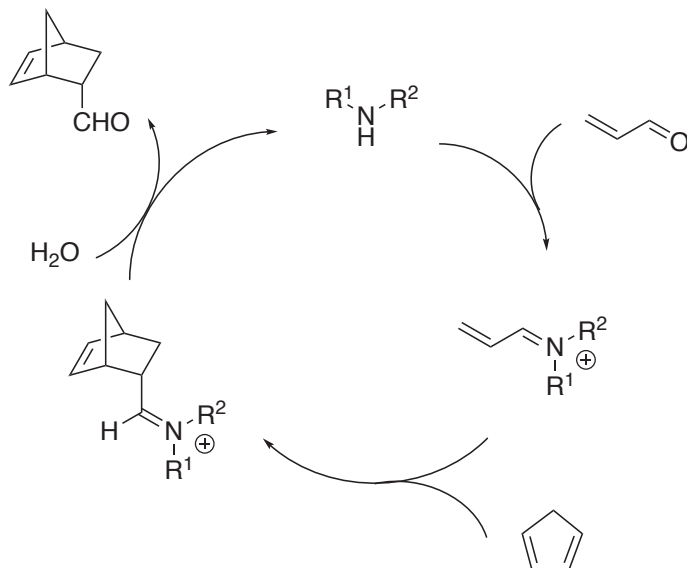


図5—Diels-Alder 反応の反応機構

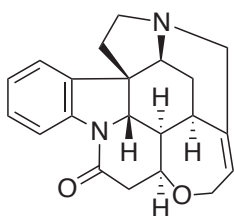


図6—(一)-ストリキニーネ

der / アザマイケル反応を鍵反応とし、有機合成化学者が合成法を競う代表的な化合物の1つであるストリキニーネという化合物(図6)の4環性骨格を良好な収率かつ、高い不斉収率で合成した¹⁰。この短工程(12工程)での見事な全合成は、ノーベル財団の受賞理由で取り上げられた。

MacMillan 博士はその後、有機触媒と金属触媒を組み合わせた新規反応の開発、また、エナミン種から一電子を奪うことにより生成するラジカル種を利用した反応開発(SOMO activation という新たな反応形式)も報告した。さらに有機触媒と光触媒を融合させた光酸化還元触媒(photoredox catalyst)を開発した。この光酸化還元触媒は現在爆発的に研究が進展しており、その創始者としても広く認知されている。このように、有機触媒はエナミン、イミニウム塩以外にも多くの反応パターンが開発され、多様な反応に拡張され、発展を続けている。

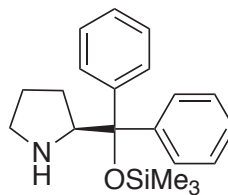


図7—林-Jørgensen 触媒

一方、エナミン、イミニウム塩の化学が大きく発展するためには、他の発見が必要であった。その1つがより優れた触媒の開発である。プロリンはいくつかの反応の触媒として優れてはいるが、すぐにその限界が明らかになった。MacMillan 触媒も同様であった。ブレイクスルーとなったのが2005年に筆者¹¹と Karl Anker Jørgensen 博士¹²(Aarhus 大学)によって独立に開発された林-Jørgensen 触媒(図7)の開発である。高度な立体制御を実現し、エナミン、イミニウム塩の両方の反応に有効な、一般性を有する触媒の登場により、多くの反応の開発に繋がった。また、有機触媒の医薬品などへの展開は、この触媒なしではあり得なかった。

有機触媒の発展期では、多くの反応が開発されていたものの、その多くは有機金属触媒で既に実現されており、有機触媒は懐疑的な目で見られて

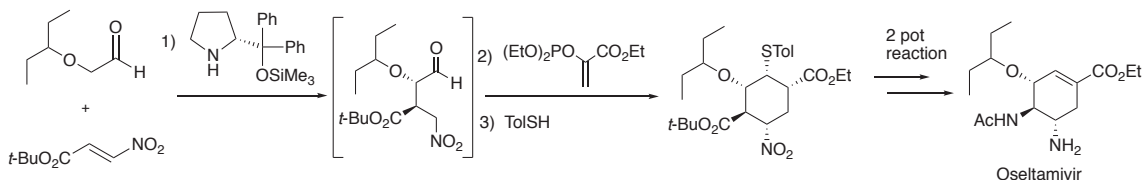


図8-3 ポットでのオセルタミビルの全合成(総収率：57%)

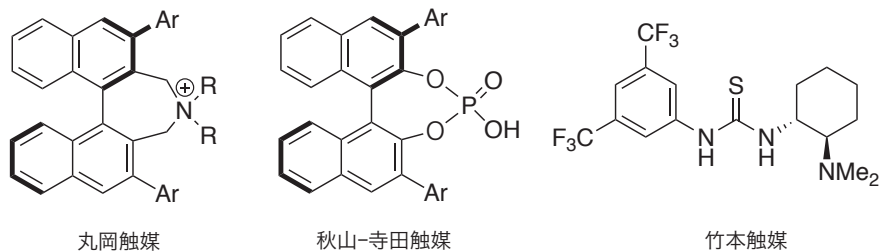


図9-丸岡触媒, 秋山-寺田触媒, 竹本触媒

いた。有機触媒でできることは既に有機金属触媒で達成されており、「なぜわざわざ有機触媒を使わないといけないのか？」と有機触媒の必要性が疑問視されていた。このような中で、筆者は、林-Jørgensen 触媒を用いることによりインフルエンザ治療薬のタミフルが3つの反応容器を用いるだけで、従来法よりもはるかに簡便に合成できることを2009年に発表した¹³(タミフルはオセルタミビルのリン酸塩 図8)。この合成は、有機触媒が、実際の医薬品の合成に役立つことを示したものである。有機触媒に対する世の中の見方を変え、有機触媒の有用性・実用性を世の中にアピールし、さらに有機触媒が発展する基礎を築いたと言える。なお、本タミフル合成は、ノーベル賞受賞者発表の際に、ノーベル財団より有機触媒の成功例として紹介された。

日本における有機触媒研究

有機触媒は、日本においても多くの独創的な研究が行われている(図9)。List, MacMillan 両博士の報告(2000年)前の1999年に、丸岡啓二博士(京都大学)、大井貴史博士(当時京都大学)はビナフチル骨格を有する優れた相関移動触媒(丸岡触媒)を開発・報告している¹⁴。低分子有機化合物からなる触媒

で、有機触媒という名前が使われ始める以前の先駆的業績であり、非天然型アミノ酸の合成に実用化されている。先に述べたように、林-Jørgensen 触媒は、エナミン、イミニウム塩型の最も優れた触媒として認知されている。秋山隆彦博士(学習院大学)¹⁵と寺田眞浩博士(東北大学)¹⁶により独立に、同時期に開発されたビナフチル骨格を有するリン酸触媒は、Brønsted 酸触媒として優れた活性を示し、秋山-寺田触媒と呼ばれ、多くの反応の触媒として利用されている。竹本佳司博士(京都大学)が開発したキラルなチオウレア型触媒は、弱い相互作用を利用しており、多くの反応に利用されている¹⁷。日本において、日本人の名前を冠した多くの有機触媒が開発され、有機触媒の研究領域で日本が世界を先導していると言っても過言ではない。これは、有機合成反応開発が日本のお家芸であり、さらに、不斉有機金属触媒の歴史と伝統があったことにもとづく。また、いち早く日本国内で、丸岡博士が中心となり有機触媒の研究者集団を形成し、切磋琢磨してきたことが大きい。2007年に有機触媒研究会が発足し、第1回有機触媒シンポジウムが2008年に開催され、以後毎年開催されている。先に述べたように、2011~2015年度の新学術領域研究により、日本の有機触媒分野の研究が加速し、研究者数が増大した。

今回のノーベル賞受賞にはいたらなかったが、日本人の果たした功績は大きく、日本人の貢献がなければ、この領域は、今日あるようには発展しなかったであろうし、ノーベル賞もこの領域に授与されることはなかったであろう。実際に、ノーベル財団が公表しているノーベル化学賞授賞業績の科学的背景の説明(Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2021)には、複雑有機化合物への応用例として、ビタミンEと高血圧治療薬アリスキレンが紹介されているが、用いられている有機触媒はいずれも林-Jørgensen触媒である。

文献

- 1—M. J. Towle et al.: *Cancer Res.*, **61**, 1013(2001)
- 2—T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiro & I. Shiina: *Chem. Lett.*, **19**, 129(1990)
- 3—Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai & M. Shibasaki: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**, 1871(1997)
- 4—B. List, R. A. Lerner & C. F. Barbas III: *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395(2000)
- 5—Z. G. Hajos & D. R. Parrish: *J. Org. Chem.*, **39**, 1615(1974)
- 6—U. Eder, G. Sauer & R. Wiechert: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **10**, 496(1971)
- 7—N. Maulide: *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 6491(2010)
- 8—S-I. Hashimoto, N. Komeshima & K. Koga: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 437(1979)
- 9—K. A. Ahrendt, C. J. Borths & D. W. C. MacMillan: *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243(2000)
- 10—S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio & D. W. C. MacMillan: *Nature*, **475**, 183(2011)
- 11—Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi & M. Shoji: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4212(2005)
- 12—M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach & K. A. Jørgensen: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 794(2005)
- 13—H. Ishikawa, T. Suzuki & Y. Hayashi: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 1304(2009)
- 14—T. Ooi, M. Kameda & K. Maruoka: *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519(1999)
- 15—T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota & K. Fuchibe: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1566(2004)
- 16—D. Uraguchi & M. Terada: *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5356(2004)
- 17—T. Okino, Y. Hoashi & Y. Takemoto: *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12672(2003)