



Science Plaza

2021年ノーベル化学賞 『不斉有機触媒の開発』

北海道大学化学反応創成研究拠点 (ICReDD)
辻 信弥

2021年のノーベル化学賞は『不斉有機触媒の開発』への貢献に関して、その分野の立役者である独・マックスプランク研究所のベンジャミン・リスト教授と米・プリンストン大学のデビッド・マクミラン教授の両氏が受賞する運びとなりました。

ノーベル化学賞「不斉有機触媒」について

そもそも不斉有機触媒とは何でしょうか。『不斉』『有機』『触媒』の三つに分けると分かりやすいかもしれません。

最初に三つ目の要素である『触媒』について話しましょう。『触媒』とは反応を促進するがそれ自体の構造は反応の前後で変化しないもののことです。例えば我々が食物を摂取し消化する過程も立派な化学反応なのですが、それに必要となる酵素も立派な触媒の一つと言えます。すなわち、1分子の糖を分解する過程で1分子の酵素が変化してしまうことなく、また別の分子の反応を促進することができます。他の有名な例としては、自動車に必須な排ガス処理触媒があげられます。ガソリンの燃焼とともに、自動車のエンジンからは窒素酸化物や一酸化炭素といった有毒な気体が発生

します。これらが無害な二酸化炭素や窒素、酸素へと変換する働きをしているのがこの触媒ですが、これも上記の例と同様に、一分子の一酸化炭素が処理されることで触媒の構造が変わってしまうことは無く、再び有毒ガスを処理し続けることが可能なのです。

それでは『不斉』とは一体何でしょうか。『斉』というのは一斉に、という言葉に用いられるように『同じ』という意味です。すなわち、不斉とは『同じでない』という意味になります。これは有機化学の文脈で使うと、鏡像異性体の存在比が等しくないことを表します。ここで鏡像異性体とは教科書に書いてある通り、同じ部品からできていても鏡写しの関係になっていて、実物と鏡像のように互いに重ね合わせることができない分子の組み合わせのことです。例えばメントールという分子はL体とD体の鏡像異性体が存在します。これらの分子は同じ分子式を持ちながらも立体配置だけが異なるのですが、L体は清涼感のあるハッカのような香りがするのに対し、D体はかび臭いような香りがすることで知られています。このように、我々の体は鏡像異性体を全く違うものとして感じ取っているのです。臭いくらいならまだ良いのですが、これが医薬

Contents

Science Plaza

2021年ノーベル化学賞
『不斉有機触媒の開発』

北海道大学化学反応創成研究拠点 (ICReDD) 辻 信弥 1

さまざまな感覚を感知する
仕組みとその応用

東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授 三坂 巧 6

新課程教科書紹介特集

物理	麻布中学校・高等学校教諭 加藤義道	12
化学	academia 開成学園教諭 齊藤幸一	14
化学	埼玉県立浦和第一女子高等学校教諭 河端康広	16
生物	東京都立八王子東高等学校教諭 長尾嘉崇	18

高校生へ私が選んだ1冊の本

料理と科学のおいしい出会い	20
近畿大学附属福岡高等学校 藤原 彩羽	

品になってくると片方は薬でもう片方は毒、ということにもなり得るわけなので、片方の鏡像異性体だけを選択的に合成する方法は重要になってくるのです。しかし、なぜ我々の体はこんなに鏡像異性体を敏感に感じ分けることができるのでしょうか？これは偏に我々の体がタンパク質からできていることによります。タンパク質はアミノ酸が連なってできているのですが、このアミノ酸は不斉点を持つ分子で、基本的に体タンパク質を構成するアミノ酸はL体のみなのです。そのため我々の体も不斉であり、様々な不斉な分子はしばしば異なる振る舞いを体内でするのです。

最後に『有機』とはどういうことでしょうか。これを理解するためにはこれまでの『不斉触媒』についての理解が欠かせません。2001年のノーベル化学賞は『触媒的不斉合成』の貢献に対し、野依良治教授、ウィリアム・ノールズ博士、およびバリー・シャープレス教授らに授与されています。ここまで読んだ皆様であれば、触媒的不斉合成というのは、どちらかの鏡像異性体を選択的に合成可能にするような不斉触媒の話であることは分かると思います。彼らの用いていた不斉触媒は、遷移金属に不斉配位子を組み合わせた錯体でした。この2001年のノーベル化学賞に代表されるように、以前の不斉触媒は基本的に不斉配位子を用いた金属錯体によるもの、そうでないならば酵素や抗体といった複雑な生体分子を用いたものの二択だと考えられていたのです。今回のノーベル化学賞は不斉『有機』触媒の開発ですから、金属を含まないような小分子触媒による不斉合成反応を意味するのです。これは今でこそ当たり前前に受け入れられていますが、当時はそんなことが可能であるという発想自体が無かったため、リスト・マクミラン両氏の最初の論文は当時の研究者達に大きな驚きをもたらしたのです。

不斉有機触媒が見つかるまで

さて、そんな不斉有機触媒ですが、その歴史を紐解いていくと最初の例は1世紀以上遡ります。1912年、ブレイディヒとフィスケらはキナの樹皮より取れるキニンやキニジンといった化合物を不斉触媒として使用することで、高い選択性ではありませんが、片方の鏡像異性体が優先して得られたことを報告しています。それから半世紀以上後の1971年、スイス・ロシュ社のヘイオースら、およびドイツ・シェーリンク AG社の

エダーらによって、ステロイド骨格の合成においてプロリンが不斉触媒として機能することを報告しています。こういった例がありながらも、これらの研究は報告した著者らを含め、その後深く反応機構を理解されることも、より一般化されることもなく、あくまで特殊な例として考えられていました。その後不斉金属触媒の研究分野が盛り上がり、これらは30年近く注目を集めることなく、いわば放置されることとなったのです。

そんな中、ベンジャミン・リスト博士はベルリン自由大学にて博士号を取得した後、米・サンディエゴのスクリプス研究所で博士研究員として抗体を生体触媒として用いた不斉アルドール反応の研究を行っていました。そこで彼は触媒として用いていた抗体の結晶構造を観察したのですが、そこで活性部位にアミノ酸側鎖のアミン部位と酸性官能基が水分子によって架橋されていることに気づきました。こういった酵素を用いたアルドール反応はアミン部位の働きが重要だとは考えられていたのですが、その際に近傍にある酸性官能基も重要な働きをしているのではないかと彼は気づきました。逆に言えば、生体分子のような巨大な構造は反応を触媒する上で全て必要ではなく、酸と塩基が正しい位置にさえあれば十分なのではないか、もしかしたらもっと小さい分子によって同様の反応が触媒できるのではないかと彼は考えたのです(図1)。そして酸と塩基を持つ小分子と言えばアミノ酸であり、その時に彼は上記のヘイオースらによって報告されていたプロリンによる触媒も、もしかしたら同様のエナミン中間体とプレnstetted酸による同様の反応機構によって進行しているのではないかと考え、全てが一本の線でつながったのです。そこで研究室に行き、プロリン、アルデヒド、ケトンを混ぜて家に帰り、次の朝出勤して反応を観察すると、想定通りの目的化合物ができていたのです(図2)。とは言え、実際の実験結果を見るまでは、自分はとても馬鹿なことをやっているんじゃないか、他の研究者にこんなことをしていることがバレたら馬鹿にされるんじゃないか、と疑心暗鬼だったそうです。というのも、この不斉アルドール反応というのは当時、前述の抗体触媒の例以外だと、そのたった3年前の1997年に東京大学の柴崎らが洗練された金属触媒と不斉配位子を用いてようやく達成したような、有機化学界にとって非常に大きな挑戦とさ

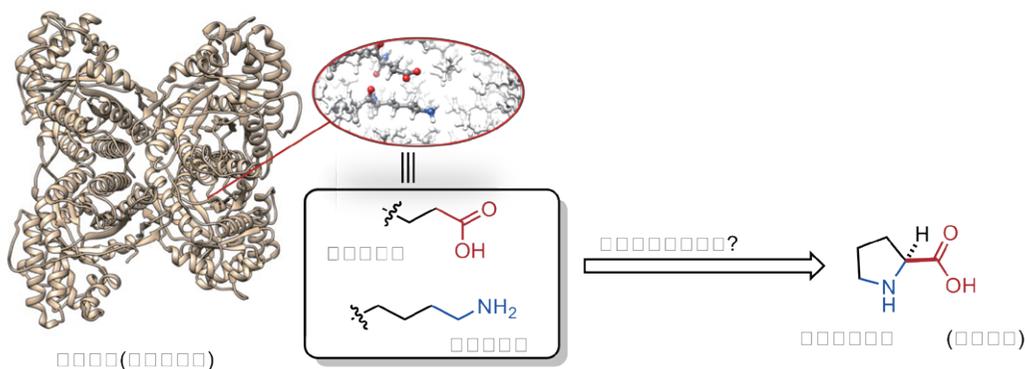


図1 生体触媒から小分子有機触媒(プロリン)へ

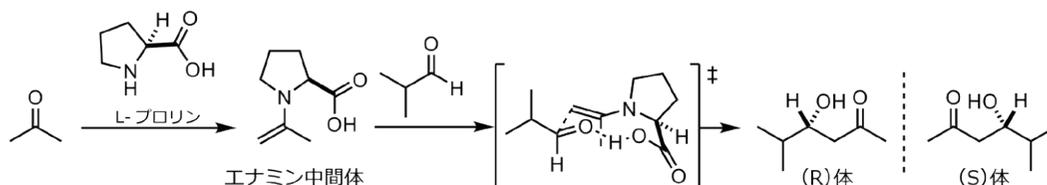


図2 リストによって報告されたプロリンを用いた不斉アルドール反応

れていた反応だったためです。そんな難題がプロリンのようなどこにでもある分子で解決可能であるなんて、その当時一体だれが想像したでしょうか。

それとほぼ期を同じくして、マクミラン博士はハーバード大学で博士研究員をした後、カリフォルニア大学バークレー校で独立してグループを持ちました。それまで遷移金属触媒の研究をしていたマクミラン博士はその取扱いの難しさ、不自由さに辟易して、遷移金属を用いない不斉触媒が作れないだろうか、と考えていたのです。そんな折、受け持っていた授業中に還元のアミノ化反応の解説をすることとなり、その反応途中に生じるイミニウム中間体を黒板に描いたのですが、その時に彼はこれが本質的に金属触媒の代わりとなり得ることに気づきました。すなわち、金属触媒がカルボニル化合物へと配位する代わりに、イミニウム中間体を作るような触媒を作ることができれば、同様にカルボニル化合物の電子不足な状態を作ることができ、望みの反応が触媒できると考えたのです(図3)。そして研究室の学生にそのアイデアを伝え、実験してみるよう頼むと、しばらくしてその学生が肩を落としながら報告に来ました。先生、目的化合物はとれたけど、たった74:26の選択性だったよ、と。これは確かに不斉金属触媒の結果と比べると低いのですが、マクミラン博士は金属を用いることなくこれだけの結果が出たことを大いに喜び、その後触媒構造を改良して、非常に

高い選択性で目的化合物を得ることに成功したのでした(図4)。そしてその最初の論文において、『不斉有機触媒 (asymmetric organocatalysis)』という言葉を実験室で定義し、新しい不斉触媒の枠組みを示しました。

リスト・マクミラン両氏の論文は2000年のほぼ同時期に発表され、その後世界中の研究者達によってその概念の一般性は一段と拡大され、一気に研究分野として注目されることとなりました。その中には多くの日本人研究者達もおり、彼らの貢献のお陰で今日の不斉有機触媒があると言えます。

不斉有機触媒の意義

さて、ここまで不斉有機触媒の誕生の歴史を書きました。ですが、それでは不斉有機触媒はなぜそんなに重要だと考えられるのでしょうか？

そもそも望みの反応を選択的に進行させるにあたり、触媒の構造を自由自在に変換できるのは大きな強みです。生体触媒は強力ですが、その構造を変換して望みの機能を得るのは難しく(とは言え、2018年のノーベル化学賞を受賞したフランシス・アーノルドらは酵素を進化させることで触媒機能を向上させることに成功しているのですが)、簡単に狙った構造を作れる小分子を触媒として用いる不斉有機触媒には大きなメリットがあります。また遷移金属錯体を触媒として用いると非常に様々な反応が可能になるのですが、その一方でその

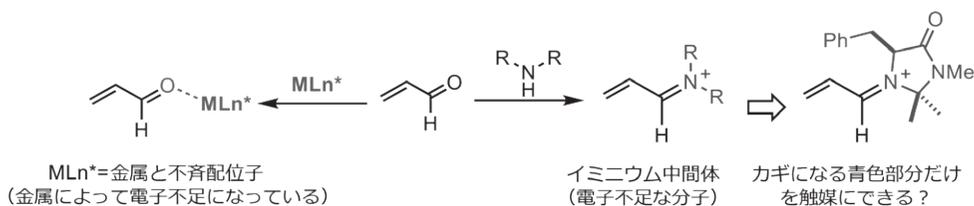


図3 金属による活性化とイミニウム中間体による活性化

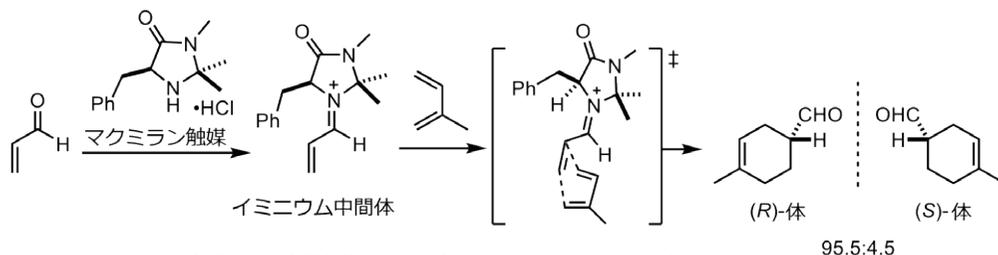


図4 マクミランによって報告された有機触媒による不斉ディールス・アルダー反応

反応性の高さから空気中の水分や酸素といった成分によって触媒機能が容易に失われてしまうため、特殊な装置を用いて注意深く実験を行う必要がありました。金属を用いない有機触媒は一般的に空気中でも安定なので、ただ混ぜるだけで目的の反応が選択的に進行するため、実験にかかるコストや労力を削減することができます。これはよく考えてみれば、不斉合成の分野自体を大きく広めることに繋がっています。すなわち、それまでは最先端の機材が揃っている先進国の研究室や製薬会社でしか不斉触媒を使った反応はできなかったのですが、こうした堅牢な有機触媒の登場により、設備の整っていない発展途上国でも不斉合成が可能になった、というのは見逃せない利点の一つでしょう。また遷移金属はコスト面や環境負荷の点でもデメリットがあるため、それらを回避できる不斉有機触媒を用いた手法は、持続可能な社会を構築していく上で、これからますます注目されていくと考えられます。

不斉有機触媒は実際に医薬品製造などの過程で既に使われており、例えばオランダ・DSM社から抗HIV薬として販売されているダルナビルはプロリンを用いたアルドール反応によって大量に合成され、世界中の患者へ届けられています。とは言え、現時点では不斉有機触媒を実際に医薬品の大量合成に用いた例は多くありません。これは製造・精製・回収等のトータルのコストを考えた時に、現時点では多くの場合に不斉金属錯体の方に利があるためです。これから更に不斉有機触媒は進化する必要がある、それは我々研究者が乗り越えなければならない課題であると言えるでしょう。

さいごに

ここまで見てきたように、不斉有機触媒の歴史にはリスト・マクミランの両氏より以前にも、振り返ってみればこの枠組みに入るような先端的な仕事をしてきた研究者たちもいました。しかしながら、そのような個別の事例で終わらせずに理論を体系立て一般化したのは彼らであり、事実として両氏の論文を発表した2000年以降、多くの化学者達が不斉有機触媒を用いた反応を報告しはじめ、さながら不斉有機触媒のゴールドラッシュと言われる時期が来ることになるのです。

また今回受賞した両氏に共通していたのは、それまでの常識を疑うことを恐れなかった点にあるのではないのでしょうか。複雑な生体分子、あるいは扱いの難しい遷移金属を用いないで同様の反応を可能にする、ということはそもそも当時は課題として設定すらされていなかったはずですが。その解決策がプロリンやアミノ酸誘導体のような単純な分子だったとしても、いや実際にそれまで誰もが実験することができたはずなのに数十年物間まったく報告されていなかったことこそ、自らの「当たり前」を疑うことの難しさ、またその重要性を物語っているのではないのでしょうか。しかし残念ながら、年を重ねるほどに先入観は固定化され、それを覆すことは難しくなる傾向にあります。これを読んでいる読者、高校生の皆様も、周りの年長者の凝り固まった意見にただ流されるのではなく、自分の信じる方向に突き進んで世界を変えていっていただければ幸いです。