

力量ある機能性有機分子触媒の創製と活用

京都大学大学院理学研究科

丸岡 啓二

1. はじめに

創薬化学では、様々な生理活性物質において、生理活性作用の可能性を持つ母核を「プリビリッジド・ストラクチャー (privileged structure)」と呼んでいる。インドール骨格、ピペジリン骨格やトリアゾール骨格等は、多様な生理活性を発現することが認められている。これと同様に、触媒化学分野でも、触媒活性の基になる基本構造を「プリビリッジド・ストラクチャー」と呼んでおり、これを如何に構築するかは、高活性あるいは高選択性を発現する高性能触媒の触媒設計における最重要課題であろう。本講演では、有機分子触媒の合理的な設計において、この問題に対して如何に答えるかについて、講演者の考え方や実現化への取り組みについて述べてみたい。

2. 高性能キラル相間移動触媒の創製

2-1. 丸岡触媒[®]及び簡素化丸岡触媒[®]の開発と α -アルキルアミノ酸合成

20世紀後半に急速に発達したキラル触媒は、生体触媒に加え、そのほとんどが金属元素に不斉要素を持った配位子を配位結合させた金属触媒であった。一方、興味深いことに、このような金属を用いないキラル触媒としての有機触媒は既に1970年代に使われていたものの、約30年間研究の表舞台には登場しなかった。しかし、2000年頃、研究者の興味の熟成が大爆発を起こし、「Organocatalyst (有機触媒)」という言葉が生まれた。私どもの研究室では、1999年、市販の安価なキラル有機分子としての光学活性(*R*)-及び(*S*)-ビナフトールから独自の発想に基づいて第四級スピロアンモニウム型キラル相間移動触媒のデザインを行ない、スピロ型キラル相間移動触媒(*R,R*)-**1**体及び(*S,S*)-**1**体を調製した¹⁻³⁾。このキラル相間移動触媒**1**を1モル% (基質の100分の1の量) 用いて、最も簡単なアミノ酸であるグリシンの誘導體**2a**の不斉アルキル化反応を行うと、(*R,R*)-**1**体からは天然型のアミノ酸**3**が、一方、(*S,S*)-**1**体からは非天然型のアミノ酸**4**が得られる。この際、エナンチオ選択性は、触媒**1**のアリール置換基(Ar)に大きく依存する。すなわち、アリール置換基がフェニル基やナフチル基に較べて、3,5-ジフェニルフェニル基や3,4,5-トリフルオロフェニル基を導入したキラル相間移動触媒**1d**や**1e**は、グリシン誘導體の不斉アルキル化反応において極めて高いエナンチオ選択性、一般性を有することが判り、ほとんどの場合、98~99% eeという極めて高いエナンチオ選択性が認められた³⁾。このようにキラル触媒を使い分け、しかも各種のアルキルハライド (**R-X**)と組み合わせるだけで、無数の天然型、及び非天然型のアミノ酸が合成できることになる (**Figure 1**)。これらの手法を利用すると、生理活性アミノ酸であるパーキンソン病の治療薬L-ドーパ、

抗生物質 L-アザチロシン、白血球インテグリン LFA-1 の拮抗剤 BIRT-377 や ACE 拮抗剤などが容易に合成できる。本キラル触媒は実用性の点で産業界からも注目を集めており、既に試薬会社最大手の米国シグマ・アルドリッチ社や和光純薬工業から「丸岡触媒® (Maruoka Catalyst®)」として、本キラル触媒の商品化、販売が行なわれている。

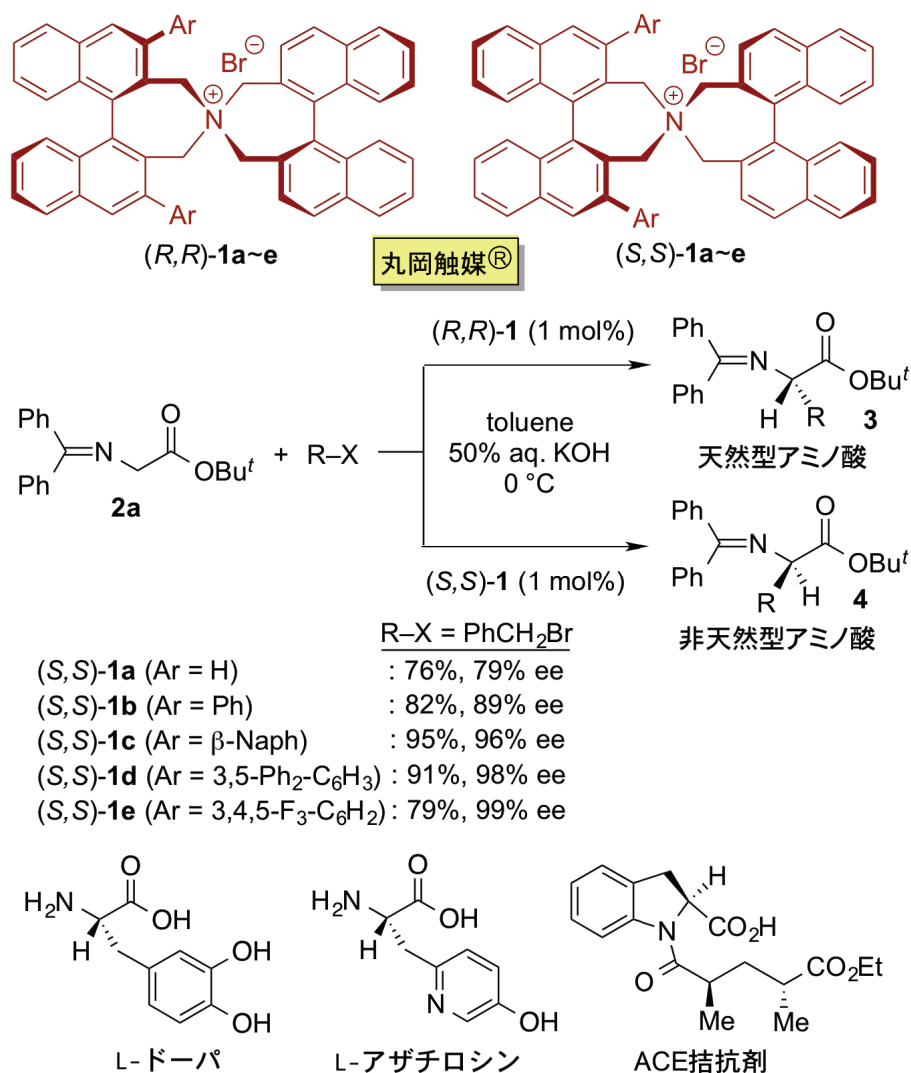


Figure 1. 丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性α-アミノ酸の合成

「丸岡触媒®」は、通常、不斉反応に 1 モル%程度使われており、学術的には十分満足のいく触媒量ではあるものの、産業界では更なる低減化が要求される。そこで、「丸岡触媒®」の高性能化および構造簡素化に挑み、三成分連結法を駆使して、鍵中間体となる光学活性 3,3'-ジブromo-2,2'-ビナフチルジカルボン酸、市販の第二級アミンおよびアリアルボロン酸から容易に簡素化されたキラル相間移動触媒を合成する方法を開発した。特に、ジブチルアミンと 3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸から導かれた触媒 **5** をグリシン誘導体 **2a** の不斉アルキル化反応に適用したところ、触媒活性が極めて高いことが判り、わずか一万分の 1 の触媒量でも反応が円滑に進

行し、しかも優れたエナンチオ選択性が得られることを見出した (**Figure 2**)^{4,5)}。この触媒は、「簡素化丸岡触媒®」(Simplified Maruoka Catalyst®)として国内外で登録商標され、現在、関東化学、シグマ-アルドリッチ、ストレム社から世界中で販売されている。この触媒は新しい医薬品を作るための人工アミノ酸の大量合成に極めて有望であり、現在、世界中の医薬品分野で売上げ上位 500 種のうち約 20% (約 100 種) がアミノ酸から合成されているという事実に基づき、10 年ほど前から長瀬産業 (株) が「簡素化丸岡触媒®」を用いる人工アミノ酸の事業化 (ワンバッチ、~300 Kg の製造) に乗り出している。現在、国内だけでなく、欧米の製薬会社から新規医薬中間体用としての人工アミノ酸の受託合成を請け負っており、そのうちの幾つかは治験薬の段階に来ている。

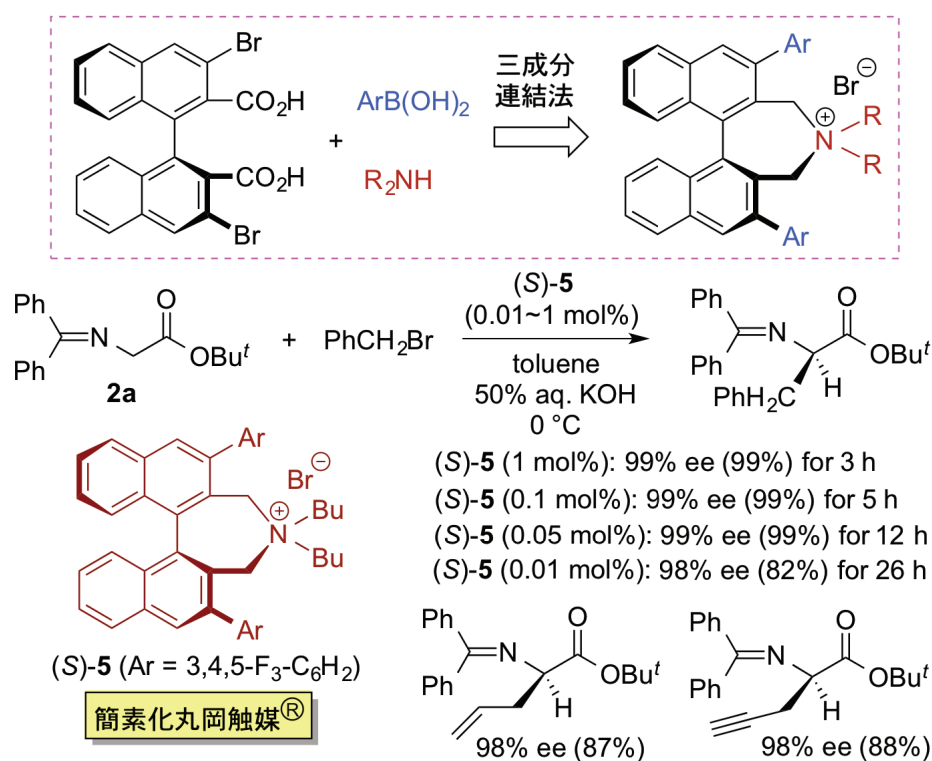


Figure 2. 簡素化丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性 α -アミノ酸の合成

2-2. α, α -ジアルキルアミノ酸の実用的合成

光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸は完全に人工的な構造を持ち、天然には存在しない。ペプチド修飾や酵素阻害剤あるいは不斉合成におけるキラル素子として高い潜在需要を持っているものの、これまで実用的な触媒的合成法が無かった。このため、私どもは光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸の最も直截的な不斉合成手法の開発に取り組んだ。すなわち、グリシン誘導体 **2b** にキラル相間移動触媒(*R,R*)-**1e** を用い、二種の異なるアルキルハライドを順次加えることにより、同一容器内で一挙に不斉二重アルキル化反応が進行する。得られたジアルキル化体は、酸処理によって容易に光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸へと導ける (**Figure 3**)²⁾。この手法の利点は、二種の異なるアルキルハライドの加える順序を入れ替えれば、同じキラル

触媒を用いて両方のエナンチオ生成物が合成できることである。また、簡素化触媒 **5** を用いて、アラニンやバリン等の α -アルキルアミノ酸の不斉モノアルキル化によっても、実用的に光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸が得られる⁶⁾。この手法を利用すると、L-メチルドーパや新規 PET 診断薬 [¹⁸F]AA-7 などが容易に合成できる。また、長瀬産業 (株) では、この技術を用いて多種の光学活性ジアルキルアミノ酸を合成し、それらを「新規医薬用ライブラリー」として販売している。

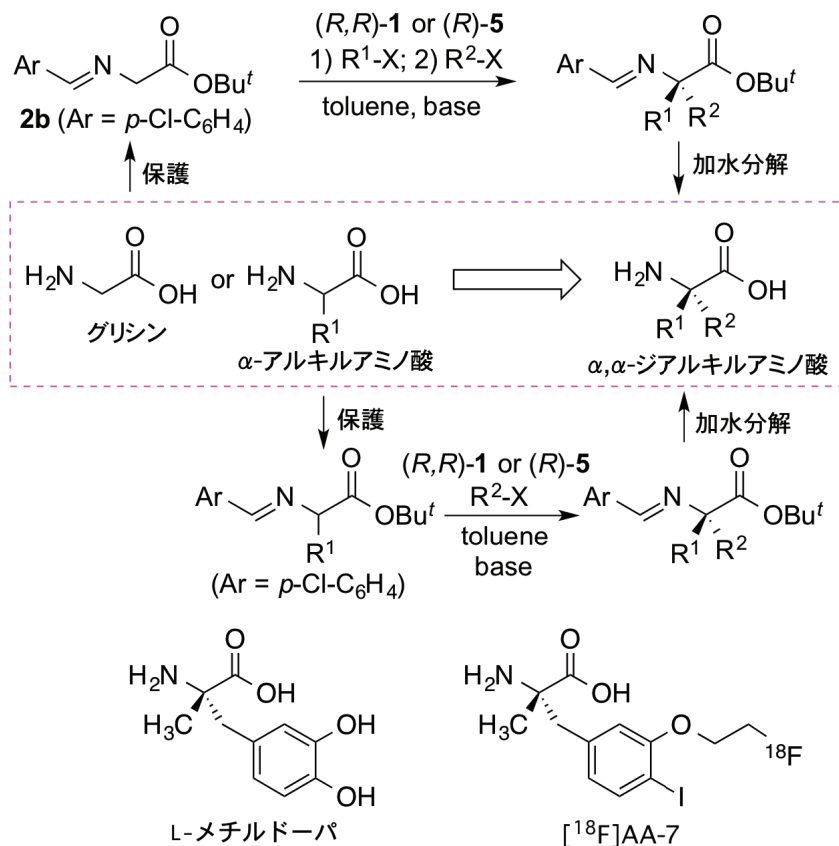
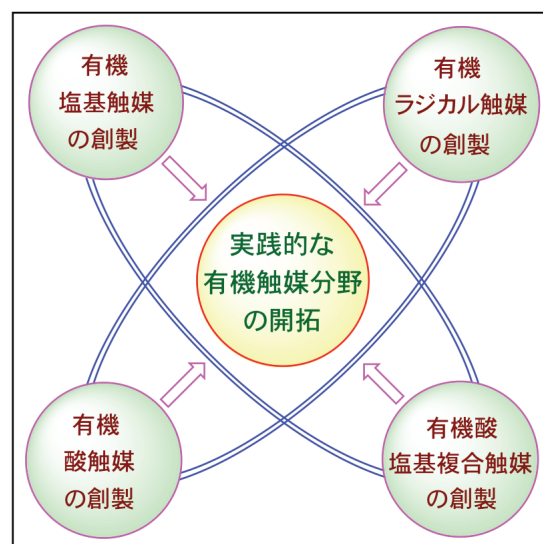


Figure 3. 光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸の実用的不斉合成

3. 他の高性能キラル有機触媒の創製

その後、「高性能有機触媒プロジェクト」を手掛け、有機触媒の性能に応じて、「高性能有機塩基触媒」、「高性能有機酸触媒」、「高性能有機酸塩基複合触媒」、「高性能有機ラジカル触媒」という四つの研究項目に分けて、高性能有機触媒の合理的な設計と創製を手掛けるとともに、これら高性能有機触媒を駆使して、精密有機合成反応の開発を目指した⁷⁾。ここでも重要な点は、触媒設計において如何に「プリビリッジド・ストラクチャー」を見出すかであろう。その一例



として、光学活性ビナフトール由来の二官能性アミノ Tf-アミド触媒 **6** は、天然由来のプロリン触媒とは全く逆の選択性を発現することを見出した。例えば、プロリン触媒を用いる不斉アルドール反応や不斉マンニッヒ反応では、それぞれアンチ、シン選択性が得られるが、二官能性アミノ Tf-アミド触媒 **6** では、全く逆のシン、アンチ選択性が認められた (Figure 4) ^{8,9)}。

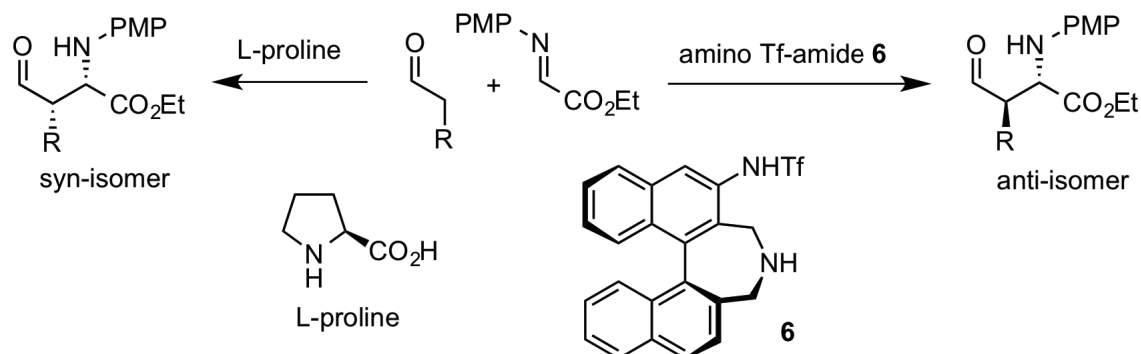


Figure 4. 不斉マンニッヒ反応におけるシン体とアンチ体の選択的合成

このように、私どもはこれまでに光学活性ビナフトールなど C₂ 対称軸を有する人工キラル源を出発原料とする合理的な触媒設計を目指し、高性能を有する有機分子触媒の合理的な触媒設計に携わってきた。高性能有機酸塩基複合触媒や有機酸触媒の創製も手掛け、幾つかの高性能有機酸塩基複合触媒や有機プレンステッド酸触媒のデザインと試薬化に成功しているが、¹⁰⁻¹²⁾ 残念ながら有機ラジカル触媒の開発および応用研究に関しては、最近、ようやく成果が出始めたところである。もとより、ラジカル化学は極めて難しい分野であり、そのため有機ラジカル触媒化学の分野は世界的にも未開拓で、他の分野に較べ著しく遅れているのが現状である。私どもの研究室では、ラジカル化学の理解をより深めるため、反応性の高いラジカルあるいは反応性の低いラジカルを発生させることにより、それらが有機ラジカル反応の反応性や選択性にどのような影響を及ぼすかについて考察してみた ^{13,14)}。

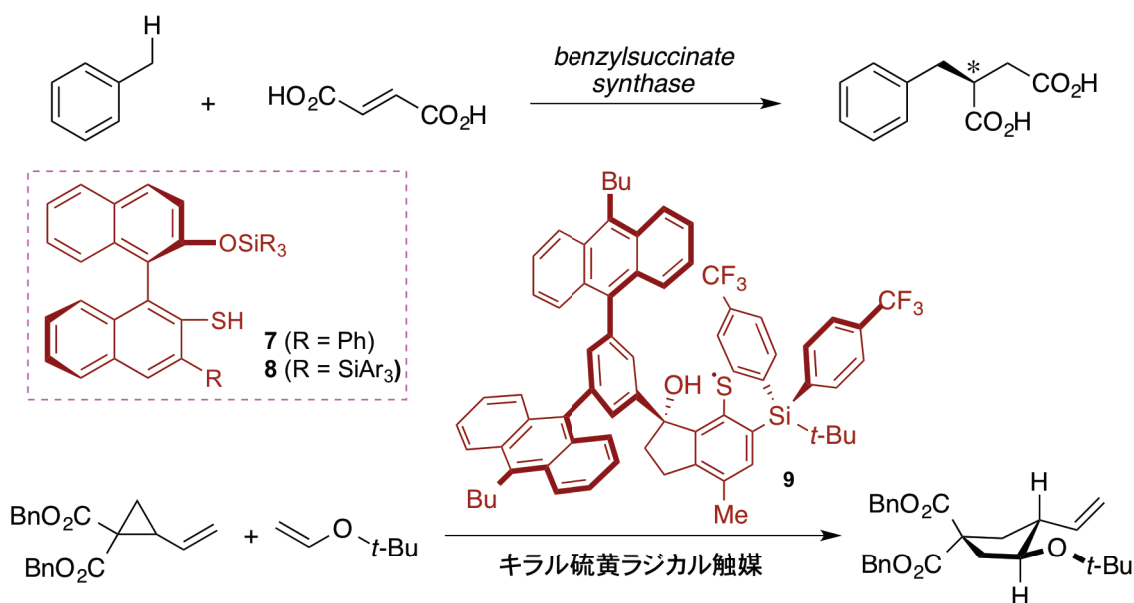


Figure 5. キラル硫黄ラジカル触媒9を用いる不斉環化反応

例えば、生体内ではベンジルコハク酸シンターゼによって、トルエンとフマル酸から光学活性ベンジルコハク酸を生成する反応が知られている (**Figure 5**)¹⁵⁾。こういった硫黄ラジカルは反応性が低いものの、生体内で触媒として作用していることから比較的安定で長寿命なラジカル種であることが推察される。そこで、既に硫黄ラジカルを用いるビニルシクロプロパンとオレフィンとの環化反応が報告されているため^{16,17)}、その不斉環化反応に的を絞り、まずは光学活性チオールのデザインに取り掛かった。

最初に光学活性ビナフトール由来のチオール **7**、**8** を調製し、上記の不斉環化反応を試みたところ、低い光学収率 (13~44% ee) に留まった。そこで不斉環化反応の中間体としてのアリルスルフィドの三次元構造を知るため、その X 線構造解析を行った。この知見から不斉環化反応の遷移状態を予測することが可能になり、それに沿った触媒設計を行い、光学活性チオール **9** を用いると、不斉環化反応において、高い不斉収率が得られることが判った¹⁸⁾。本講演では、こういった有機ラジカル化学においても、高性能有機ラジカル触媒を設計するために如何に「プリビリッジド・ストラクチャー」を見出すのかについて述べてみたい。

4. 参考文献

- 1) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520.
- 2) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229.
- 3) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.
- 4) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551.
- 5) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Arimura, Y.; Wang, X.; Maruoka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1702-1714.
- 6) NAGASE の非天然アミノ酸ライブラリー (長瀬産業株式会社), Ver. 23 (2017).
- 7) Sakamoto, R.; Maruoka, K. *有機合成化学協会誌* **2017**, *75*, 1141-1149.
- 8) Wang, Y.-G.; Kumano, T.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2027-2029.
- 8) Kano, T.; Sugimoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18130-18133.
- 9) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409.
- 10) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312-4348.
- 11) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 907-915.
- 12) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 1217-1230.
- 13) Moteki, S. A.; Usui, A.; Zhang, T.; Alvarado, C. R. S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8657-8660.
- 14) Moteki, S. A.; Usui, A.; Selvakumar, S.; Zhang, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11060-11064.
- 15) Heider, J. *Eur. J. Biochem.* **1996**, *238*, 661-668.
- 16) Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5135-5138.
- 17) Feldman, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3300-3302.
- 18) Hashimoto, T.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 702-705.