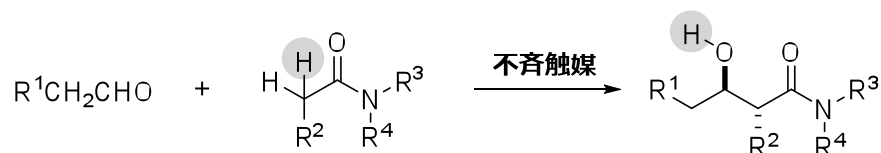


協奏機能型不斉触媒が拓く環境調和型医薬合成： 30年前の北大が出発点

(公財)微化研

柴崎正勝

以下に記す α -アルキルアミドの直接的触媒的不斉アルドール反応の開発は可能であろうか？数年前の問題提起であるならば、世界中のほとんどの有機化学者の答えは“**No**”であろう。アミド α 位水素の酸性度の低さを考えると原子効率 100%の触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応は不可能に近いと考えて当然である。

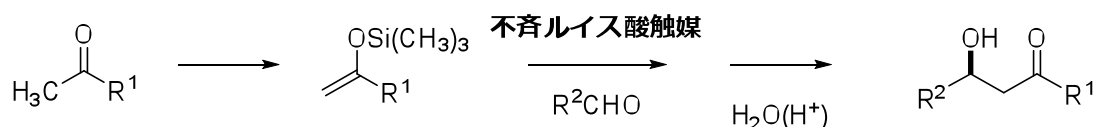


この極めて困難な問題を解決に導いたアイディアは、我々が20年以上に亘って主張している協奏機能型不斉触媒のコンセプトである。本コンセプトはいかなる経緯で手に入れる事が出来たのであろうか、**30**年前に遡って考えてみたい。

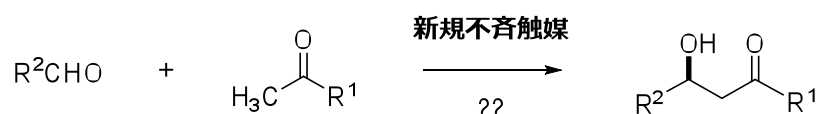
1. 1990年頃の北大薬学部研究室

1990年は、有機化学の歴史に残る素晴らしい研究成果、触媒的不斉向山アルドール反応が発表された年である。¹⁾ その論文を見ながら、酵素反応によっては進行する直接的触媒的不斉アルドール反応は開発出来ないかと多大な興味をもった。勿論私だけの興味ではなく、笹井宏明助手(現阪大産研教授)も強い興味を持っていた。

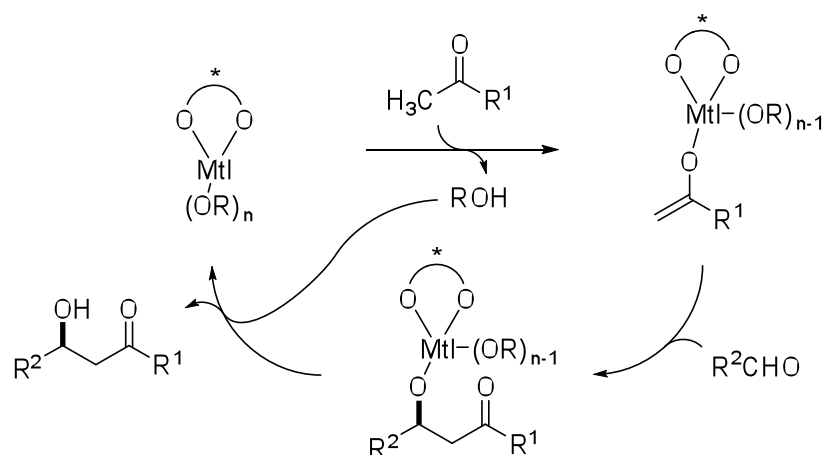
触媒的不斉向山アルドール反応



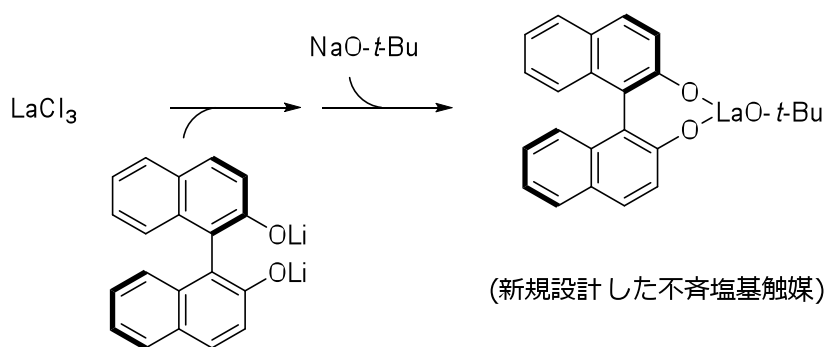
直接的触媒的不斉アルドール反応



この目標を達成すべく、多大な議論の末以下に記す不斉塩基触媒の開発に取り組む事となった。

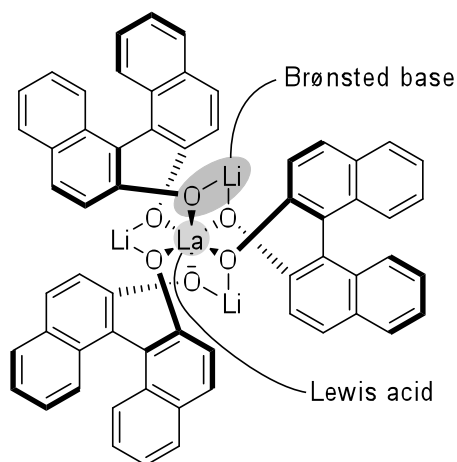


金属としては、金属アルコキシドが弱塩基性を期待出来る $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ に焦点を絞って検討を重ねた。 $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ その物を用いての検討を徹底的に行ったが、目的とする反応は進行するものの触媒量での $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ の反応は実現する事は出来なかった。本問題点を克服すべく希土類アルコキシドに方向を変えた結果、望みの触媒的炭素-炭素結合生成反応が進行する事を見出し、以下に記す不斉塩基触媒を設計するに至った。まず LaCl_3 を出発原料としてその合成を試みた。



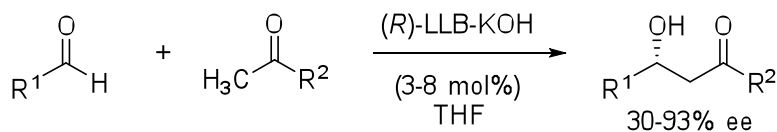
調製した触媒を用いて、先ず第一に触媒的不斉ニトロアルドール反応への適応を検討した。その結果、比較的高いエナンチオ選択性で反応が進行する事を確認した。世界初の触媒的不斉ニトロアルドール反応である。十分な検討を行い、**JACS** に速報として投稿した。審査結果は全く問題無く、不斉触媒の機器データを加えればアクセプトするというものであった。それまで使用していた一級の LaCl_3 を特級に変え、 $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ も新規に調製し、触媒を調製し、反応が進行する事を確認後、機器データをとる事とした。衝撃的な事が起こった。何度反応を検討してもラセミ体の生成物を得るのみであった。私のこれ迄の研究人生で最大の試練の始まりであった。スペースの関係で詳しい事は省略するが、最終的には新規に調製した $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ に問題があることが分かった。北大の研究室のドライボックスに保存されていた $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ は表面が加水分解され、湿った NaOH となっていた。本塩基を用いると特級の LaCl_3 からでも優れた不斉触媒が調製出来る事が分かったのである。即ち、この不斉触媒の調製には H_2O の存在が必須であった。²⁾ となると触媒の構造は？ということになる。構造を決める自信は無かったが、島津の田中博士、田辺製薬（当

時) の伊達、岡村博士等の協力により、以下に示す構造である事が分かった。本触媒は Brønsted base と Lewis acid 機能を基とする協奏機能型不斉触媒であった。³⁾

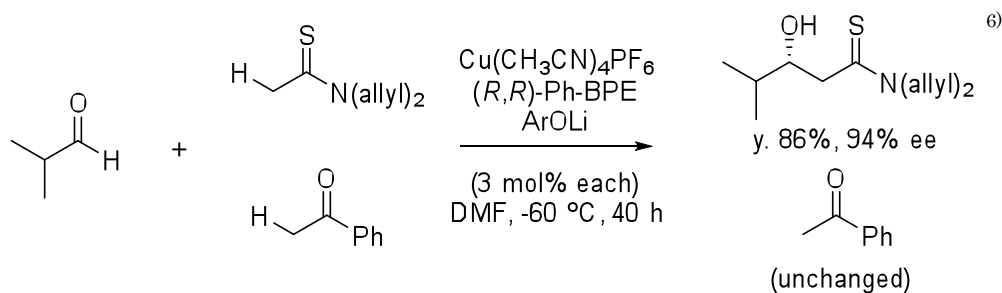
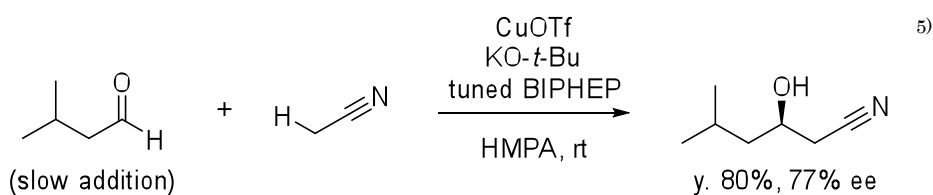


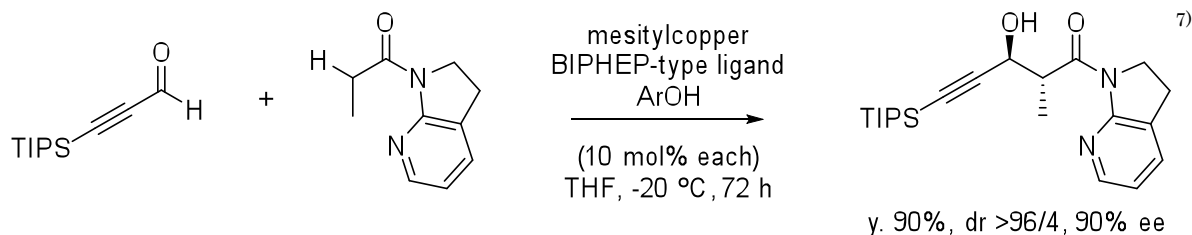
(S)-LLB (LaLi₃BINOL₃)

まさにセレンディピティーである。1997年に初の分子間直接的触媒的不斉アルドール反応を発表した。⁴⁾ List らのプロリン触媒を用いる直接的触媒的アルドール反応の3年前にあたる。



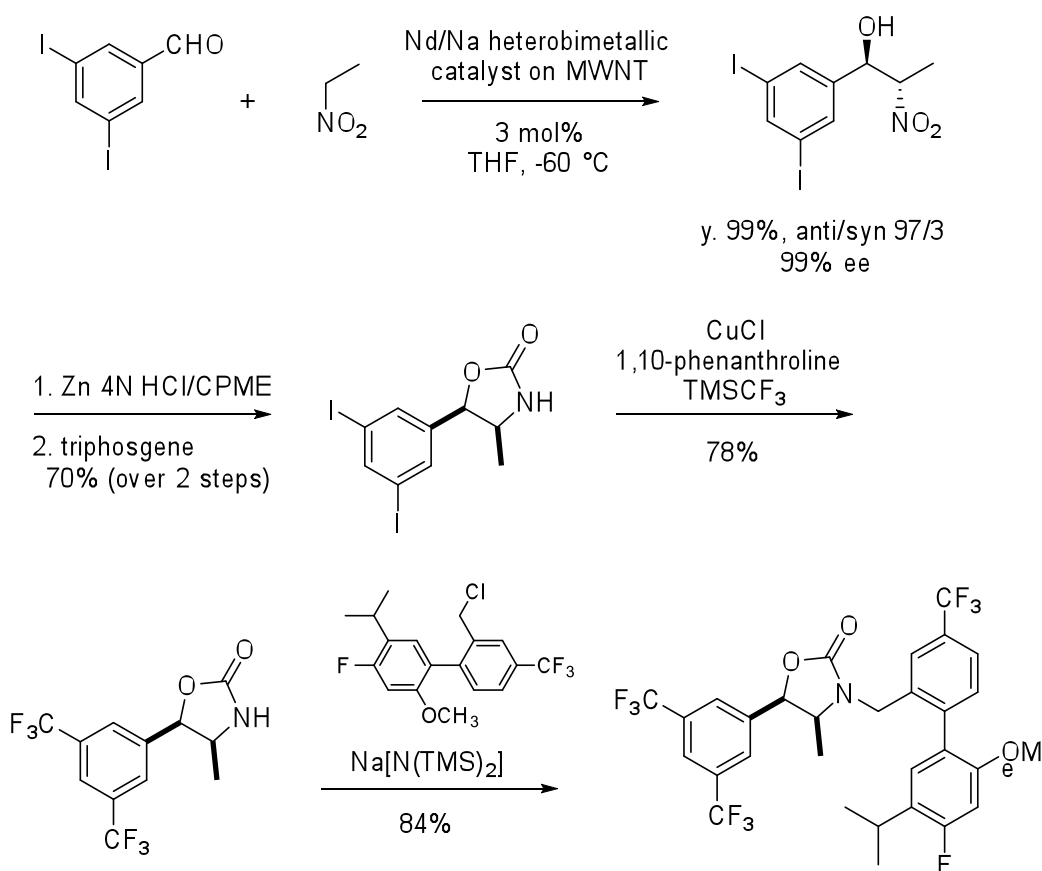
2. 21世紀になってから開発した直接的触媒的不斉アルドール反応



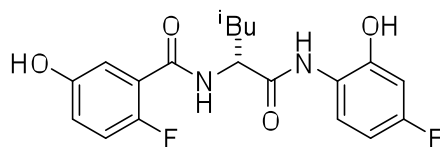


3. 環境調和型医薬合成の代表例

我々のグループでは、開発した触媒的不斉反応を鍵工程とする生物活性物質の合成を積極的に行っている。ここでは、アンチ選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を鍵工程とするアナセトラビブをとりあげる。鍵工程のアンチ選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応はフロー系でも可能である。アナセトラビブはメルク社により開発中(フェーズ III)の anti-hypercholesterolemia 医薬候補化合物である。⁸⁾



本反応を進行させるアミド配位子から調製される不斉触媒の構造の決定が残された大きな課題である。



(アミド配位子)

これ迄の研究の反省点

原子効率の高い触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応を開発し、それを医薬あるいは医薬候補化合物への合成へ展開する事でそれなりに満足してきてしまった。昨年70歳の時に基盤研究 S のヒアリングに選ばれて研究課題および研究の重要性を強調するにあたってはたと困ってしまった。即ち、**目的とする化合物全体**を原子効率よく、かつ工程効率よく化学合成する事への焦点の絞り方がかなり甘かった事に気づいたのである。触媒的不斉反応の開発に手一杯であった事がその原因である。幸運なことに現在でも研究室を持てる立場にあり、その方向に向けた研究は行い得る状況にはある。しかしながらライフワークともいえる触媒的不斉炭素-炭素結合生成はいまだに不満足なレベルにあり、そこに焦点を絞らざるを得ない。この問題点解決は若い研究者の方々に期待する。有機合成化学が解決しなければならない課題は無限である。本日のシンポジウムへの若き参加者の方々、この事を忘れる事なく研究の方向性を考えてもらいたい。

参考文献

- 1) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, *Chem Lett.*, **19**, 129 (1990)
- 2) H. Sasai, T. Suzuki, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4418 (1992)
- 3) H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10327 (1993)
- 4) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 6031 (1997)
- 5) Y. Suto, R. Tsuji, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **7**, 3757 (2005)
- 6) M. Iwata, R. Yazaki, Y. Suzuki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 18244 (2009)
- 7) Z. Liu, R. Takeuchi, R. Pluta, F. A. Arteaga, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **19**, 710 (2017)
- 8) T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 6196 (2013)