

ルイス酸触媒および有機分子触媒を活用した有機分子の精密合成

豊橋技術科学大学 応用化学・生命工学系 准教授
柴 富 一 孝

1. テーマ設定の背景

有機化合物は医薬品をはじめ、半導体材料、液晶材料、化粧品、化学繊維など様々な用途に利用されている。有機化合物の構造と機能には密接な関連があるため、目的の機能を発現させるためには構造を精密に制御して化合物を合成する必要がある。このため、有機化合物を精密に合成する技術は様々な工業分野において不可欠である。中でも、不斉炭素を持つキラル化合物を立体選択的に合成する技術（不斉合成）は創薬分野で必須であり、またプラスチック・液晶材料の開発分野においても近年注目されている。不斉合成においてキラル触媒は有用なツールとなるが、コスト・適用範囲等の問題から工業的な有機化合物の製造において十分に活用されているとは言い難い。このような背景から、有機材料を利用する分野への貢献を目的として、新たなキラル触媒の開発と高難度不斉合成反応への応用を研究課題とした。

2. 素形材分野との関連性

これまでに、独自に開発したキラル触媒を合成樹脂上に結合させることで、合成樹脂に触媒機能を付与することに成功している。成形可能な素形材に触媒機能を持たせることで、従来の分子性の触媒では実現できなかった触媒の回収・再利用、および連続フロー合成反応への応用などが可能となり、医薬品原料等の製造プロセスの大幅な効率化が期待できる。

また、筆者はこれまでに有機フッ素化合物の合成研究を鋭意行ってきた。テフロンに代表されるフッ素系樹脂は家庭用調理器具から半導体、医療分野に渡り広く活用されている。有機高分子の機能は重合前の低分子化合物の構造に大きく依存するため、新規フッ素系樹脂の開発への寄与が期待

される。

3. 研究開発の成果

3.1 新たなキラル触媒の開発と高難度不斉分子変換反応への応用

有機分子触媒（金属を含まない触媒）を用いた分子変換反応は触媒の環境毒性が低いこと、希少金属を必要としないことなどから環境調和型の化学プロセスとして注目されている。筆者は図1に示す新たなキラル有機分子触媒（C1）を設計・合成した。C1は分岐型アルデヒドの不斉フッ素化反応において高収率、高立体選択性（最高94% ee、eeはエナンチオマー過剰率）を示した（図1、式1¹⁾。同反応は多置換フッ素化合物を合成する有用な手法であるが、高い収率と立体選択性を両立する触媒はこれまで報告されていなかった。C1は筆者の技術協力により現在、東京化成工業株式会社から販売されている。

さらに、ルイス酸触媒として機能するキラル銅触媒（C2）を開発した。C2はβ-ケトエステルの不斉塩素化反応において、従来に無い高い立体選択性と基質適用範囲を示した（図1、式2²⁾。本反応を利用した糖尿病治療薬候補分子（GPR119 agonist）の合成も報告している³⁾。また、C2をフッ素系の合成樹脂であるNafion上に結合させることに成功した。このNafion-C2はアルケンの不斉シクロプロパン化反応に有効に機能した（図1、式3）。本触媒は粒子状であるため、濾過操作による回収・再利用が可能である。

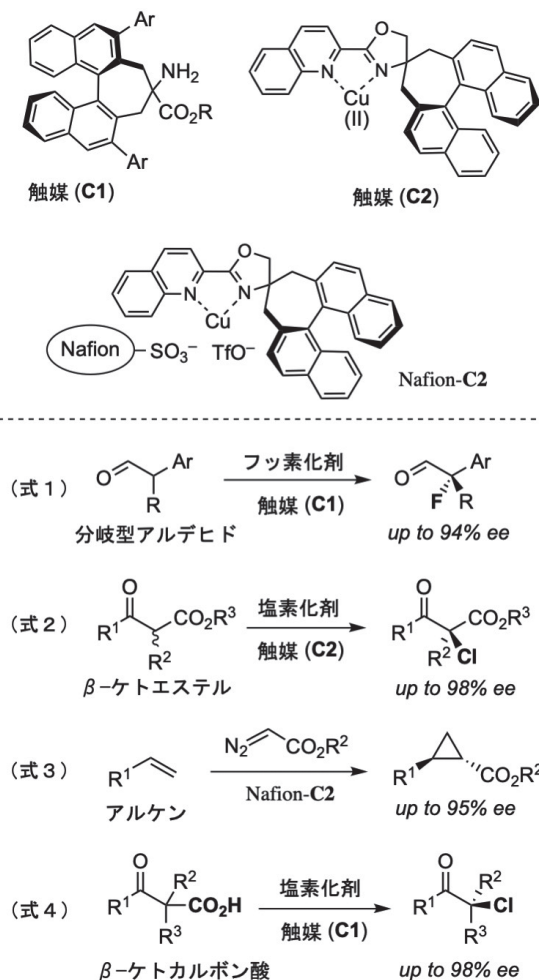


図1 新規触媒を利用した不斉分子変換反応

3.2 カルボン酸の脱炭酸を伴う塩素化反応

カルボン酸の脱炭酸を伴うハロゲン化反応は有用なハロゲン化合物の合成法である。本反応は1861年に初めて報告された長い歴史を持つ反応であるが、これまで不斉合成への応用に成功した例はなかった。一方で、 β 位にカルボニル基を持つカルボン酸 (β -ケトカルボン酸) は容易に脱炭酸を起こしてプロトン化されることが知られている。筆者は β -ケトカルボン酸を上述のキラルアミン触媒 (C1) 存在下でN-クロロスクシンイミド (NCS) と反応させることで脱炭酸を伴う塩素化反応が進行し、対応する α -クロロケトンが最高98% eeで得られることを見出した(図1、式4)^{4,5)}。これはカルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応を不斉化した世界初の例となった。さらに、本反応を利用した中枢神経系作用薬の合成への応用も報告している。

4. 訴求点

本研究で主に合成ターゲットとした有機ハロゲン化合物は、ハロゲン原子のユニークな特徴から様々な機能性分子合成への応用が可能である。例えば、生物活性物質にフッ素原子を導入することで機能が向上する例が多く報告されていることから、有機フッ素化合物は医薬品合成において重要な中間体となる。またハロゲン原子は良好な脱離基となることから、様々な置換基へ容易に変換することができる。実際に、これまでの研究で幾つかの医薬品候補分子の合成を行ってきた^{3,4)}。反応開発の鍵となるのは新たな高機能触媒の開発である。今後、新触媒を合成樹脂等の素形材へ担持させる手法をさらに研究することで、医薬品に代表される機能性有機分子の工業的な製造プロセスの開発へ繋げていきたい。

参考文献

- 1) K. Shibatomi, K. Kitahara, T. Okimi, Y. Abe, S. Iwasa, *Chemical Science*, Vol. 7, No. 2, pp. 1388-1392 (2016).
- 2) K. Shibatomi, Y. Soga, A. Narayama, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 134, No. 24, pp. 9836-9839 (2012)
- 3) K. Shibatomi, M. Kotozaki, N. Sasaki, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Chemistry A European Journal*, Vol. 21, No. 40, pp. 14095-14098 (2015)
- 4) K. Shibatomi, K. Kitahara, N. Sasaki, Y. Kawasaki, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Nature Communications*, Vol. 8, 15600 (2017)
- 5) K. Kitahara, H. Mizutani, S. Iwasa, K. Shibatomi, *Synthesis*, Vol. 51, No. 23, pp. 4385-4392 (2019)