18. 基質支配の位置選択的反応開発

山本　尚

中部大学 総合工学研究所 分子性触媒研究センター

Key words：基質支配，不斉合成，エポキシ化，酸化反応

緒　言

有機合成は古く、「反応剤支配の化学反応」（または、「メカニズム支配の化学反応」）から始まった。現在知られている化学反応のほとんどが、これに該当する。反応剤はその固有のメカニズムに従って、様々な反応性や選択性が決定される。さて、一般に、有機合成の出発原料は必ず何らかの官能基を備えている。官能基のない炭化水素が原料になることは稀である。基質の官能基を起点として、様々な官能基を選択的に導入する「基質支配（基質指向）の化学反応」は非常に限られているが、今日の有機合成の未解決問題を解く上で、重要な鍵になる。

一方、酵素反応は、その圧倒的な触媒機能と高選択性で、フラスコ内の反応とは一線を画すと言われて久しい。確かに酵素反応は、適所に配置されたプロトンが基質を見事に所望の位置で保持し、必要な場所で、必要な反応を進行させる。有機合成において、この水素結合に代替可能なものは、有機金属のルイス酸しかないだろう。すなわち、ルイス酸が基質の水酸基、アミド基、エステル基等の様々なルイス塩基性官能基に配位し、基質を保持する現象は、酵素反応の水素結合の代替となり得ることを示唆している。すなわち、「基質支配反応とルイス酸との組み合わせ」こそ、選択的に位置と立体化学を定めた従来になかった官能基導入に向けた有機合成反応開発の Game Change となる。

これらルイス酸触媒の一般化に成功すれば、これによって得られる新触媒は、古典的有機合成化学を一変させる。即ち、化合物構築に於いて、並列に炭素–炭素骨格を結びつける合成ではなく、骨格の所望の位置に自在に官能基を選択的に導入する新たな手法を提供し、これによって飛躍的な合成工程の短縮化を実現する。言い換えれば、提案する触媒設計の概念は、従来の単機能型触媒反応ではなく、その分子の所望の位置での自在の官能基化を可能にし、結果的には、酵素を模倣・再現する人工触媒を創生する。

しかし、従来の有機合成と同じ考え方を延長しても限界があるのは自明であり、アンカーを起点とした炭素活性化の新概念が必要である。これによって、人間がハンマーで釘を打つように、右手でハンマーを持ち、左手で材木を支えて釘を打つことを、分子の世界で実現することこそ、合成化学の夢である（図 1）。

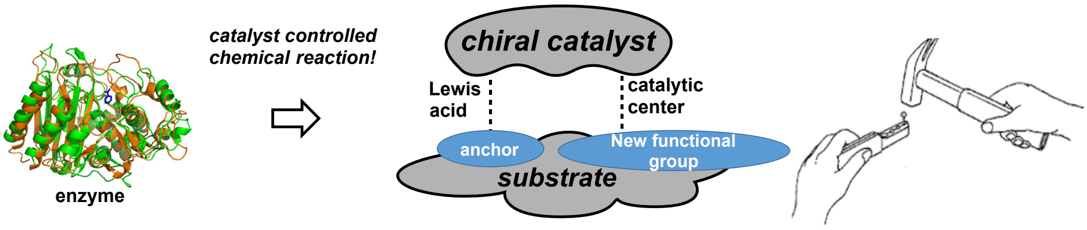

図 1.　基質支配の反応

方法および結果

「基質支配の化学反応」とは、アンカーに水酸基、エーテル基、アミノ基、カルボニル基等を用い、遠隔位のカルボニル基、二重結合や C-H 基を自在に官能基化する化学反応である。具体的には、基質支配の化学反応でアンカー基から離れた位置の、連続不斉中心を思い通りの立体化学で自在に発生させる。特に、ラジカル反応、アミド化反応、エステル化反応、C-C 結合生成反応や C-H 活性化反応を実現する。本研究で、古典的反応では位置の制御ができない反応を、位置と立体化学の双方を満足する触媒的不斉合合成反応を実現させ、有機合成に「基質支配の化学反応」という新研究分野を開く。

複数の金属を触媒内に持ち、それぞれの金属が互いに影響することなく、基質が金属間のキラルな空間に填まらなければならない。具体的には、下図のように光学活性ビナフトールの3,3'位に金属を取り囲む配位グループを結合させる。ここでは、8-ヒドロキシキノリンを用いた。オルソフェナンスロリンやジピリジル等各種ヘテロ環、各種アミド、3 級アルコール等を用いることにも成功した。さらには、上下に異なる配位子を備える触媒を設計して、上側には典型金属を下部には遷移金属を配することで、様々な遷移金属に固有の反応を水酸基から一定の場所で進行させることを試みた。ここでは最も単純な二つのチタンを両側に配した触媒について述べる（図 2）。

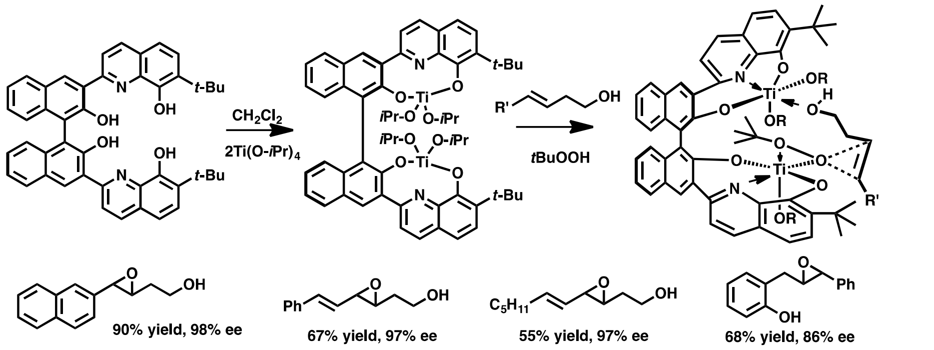

図 2. ジチタン触媒

遠距離の位置のアルコールを起点として、二重結合の不斉エポキシ化はアリル位とホモアリル位では私共の反応開発でほぼ終了したと思われる。具体的にはハフニウムやタングステン触媒で高い光学収率が得られる。しかし、さらに 1 炭素遠隔の位置に存在するビスホモアリルアルコールの不斉オレフィン酸化では反応例はほとんどない。僅かに私達が開発したハフニウム触媒の不斉エポキシ化の例があるだけであるが、置換パターンに制約があり、一般的とは言えなかった。チタンの新しい反応剤では、この懸案の問題を解決できた（図 3）。

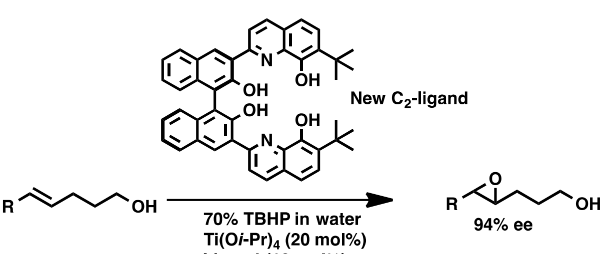

図 3. ビスホモアリルアルコールの不斉エポキシ化

水酸基を持つスルフィドで反応してみた、ほぼ 95%ぐらいの光学収率で酸化反応が進行した。従来のヒドロキシスルフィドの酸化ですと、バナジウム、ハフニウム、タングステン等、試して見たが、反応は全然いかない。軌道の方向で酸化反応に無理があるようである。単一金属ではいかないタイプの反応になっていたのが、複数金属触媒では進行することになった。

さらに反応を水酸基のあるアミン化合物を使うと、アミノ基が酸化されて、N オキシドに変換される。アミンの不斉酸化はこれまでほとんど例がないが、この反応では速度論的分割が進行し、非常に高い光学収率で生成物を得ることができた。これも、複数のチタンを持つ触媒でこそできた反応だと思う（図 4）。

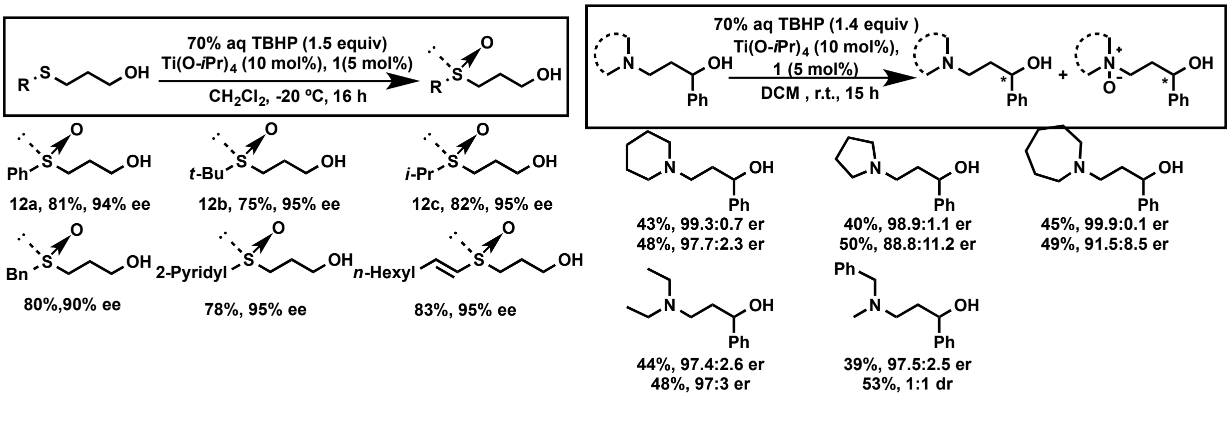

図 4. スルフィド・アミンの酸化

さらに不飽和カルボン酸のエポキシ化に挑戦した。α、β−不飽和カルボン酸のエポキシ化では、すでに求核的なエポキシ化の例はあるが、β、γ−不飽和カルボン酸の不斉酸化反応の実例は皆無であった。そこで、開発したチタン触媒を用いたところ、見事に不斉エポキシ化が進行し、その後、環化したラクトンが高い不斉収率で得られた（図 5）。

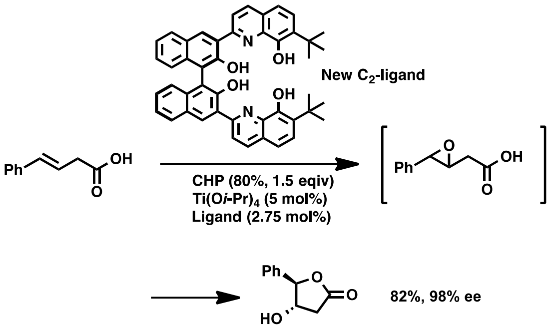

図 5. β、α - 不飽和カルボン酸の不斉エポキシ化

これまでの不斉酸化反応を幾つか試みてみたが、いずれも失敗に終わった基質である。本反応が普通の基質支配の反応が難しいのは、明らかに反応の遷移状態がエポキシ化反応の進行を妨げているからであろう（図 6）。

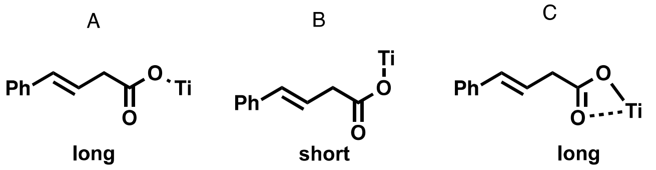

図 6. カルボン酸とチタン金属との配位形式

反応は上の A、B、C のいずれかの中間体を経由すると思われるが、B 以外の中間体ではチタン反応点はオレフィンとは離れており、そのため円滑な不斉エポキシ化反応が進行しなかったことによると思われる。これが、不飽和アルコールではその自由度は広く、このような制約はなかったので、ビスホモアリルアルコールでも反応は進行した。予想通り

であるが、γ、δ−不飽和カルボン酸では反応は進行しない。これを進行させるにはチタン〜チタンの距離を 5 オングストロームから 7 オングストローム位の新しい触媒設計が求められる。

考　察

以上の研究により、古典的な「反応剤支配の化学反応」では達成できなかった「分子を真に位置と立体化学を制御して自在に合成する」という今世紀の合成化学者に課せられた使命に応えることができた。本反応に於ける触媒の設計はまだ端緒についたばかりである。今後、さらに遠隔位の官能基導入を目的とした触媒設計が望まれる。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、中部大学分子性触媒センターの博士研究生である澤野卓大博士である。

文　献

1) Bhadra S, Akakura M, Yamamoto H. Design of a New Bimetallic Catalyst for Asymmetric Epoxidation and Sulfoxidation. J Am Chem Soc. 2015 Dec 23;137(50):15612-5. doi: 10.1021/jacs.5b11429. PMID: 26650178.
2) Sawano T, Yamamoto H. Substrate-Directed Catalytic Selective Chemical Reactions. J Org Chem. 2018 May 4;83(9):4889-4904. doi: 10.1021/acs.joc.7b03180. PMID: 29485865.