

# 不斉を制御する触媒

## 物質理工学院応用化学系 田中 健 研究室

田中 健 教授 1967年福岡県生まれ。東京大学大学院理学系研究科化学専攻修士課程修了。東京大学大学院応用生命化学研究科博士課程修了。2014年より、東京工業大学理工学研究科応用化学専攻教授。改組のため2016年より同大学物質理工学院教授。



田中研究室では、有機化合物の不斉合成を主に研究している。研究の対象となる分子の中には、単純な不斉をもつ分子だけでなく、ベンゼン環がベルト状やらせん状に繋がったユニークな構造のものもある。本稿では、不斉の種類について解説したのち、田中研究室で行なっている不斉合成やそれに関連する研究について触れる。

### 不斉の種類

皆さんは有機化合物からなる物質と聞いて何を連想するだろうか。例えばプラスチック、衣服の繊維、油など、有機化合物によって構成されている身近な物質を挙げればきりが無い。医薬品も有機化合物でできているし、最近ではテレビやスマートフォンなどの画面においても、有機化合物を用いて創る研究がなされている。

しかし、これらの有機化合物は全てが天然に存在しているわけではなく、工場で人工的に合成されているものがほとんどである。そして、医薬品や有機ELディスプレイなどに含まれる有機化合物を合成する際に重要となるのが、鏡像異性体をどのように選択して合成するかということである。

ここで鏡像異性体について触れておく。鏡像異性体と聞いて皆さんが最初に思いつくのは、それぞれ違う4つの官能基と結合している炭素原子、いわゆる不斉炭素原子が存在する化合物だろう。

この化合物のもつ不斉は、中心不斉と呼ばれる。しかし実は、不斉要素は中心不斉以外にも3種類存在し、それらの要素をもつ化合物も鏡像異性体をもつのだ。3種類のうち1つ目は、分子内のある結合を軸とする回転が、分子の立体障害により制限されることによって生じる軸不斉(図1-左)。2つ目は、平面構造をもつ環状分子内のいくつかの炭素原子が架橋されて、面の向きが固定されることによって生じる面不斉(図1-中)。3つ目はらせん形分子において、らせんの巻き方の違いによって生じるらせん不斉である(図1-右)。

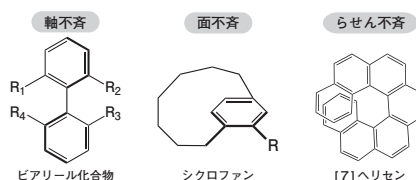


図1 不斉の種類

このような鏡像異性体をもつ分子を、不斉を制御して合成することを不斉合成といい、先述したように薬学や工学において重要な役割をもつ。田中研究室では、中心不斉だけでなくさまざまな不斉要素をもつ化合物の不斉合成について主に研究を行なっている。

では、実際の合成に用いている反応について詳しく見ていこう。

### 芳香族化合物の不斉合成

初めに、ビアリール化合物と呼ばれる物質の合成について見ていく。ビアリール化合物とは、2つのベンゼン環が単結合でつながった化合物であり、それぞれのベンゼン環のオルト位に置換基が存在する場合、立体障害によるベンゼン環同士のねじれが原因で軸不斉が生じる。軸不斉をもたないビアリール化合物の合成に関して、一般的に利用されているのは鈴木・宮浦カップリングと呼ばれる反応である。この反応を簡単に言えば、反応させたい芳香族化合物にそれぞれ特別な置換基を導入し、触媒を用いて置換基のあった部分同士を結合させるという反応だ(図2)。しかし、軸不斉をもつ分子を合成する際はこの反応は使えない。2つのベンゼン環のオルト位にある置換基が大きな立体障害となって反応の進行を妨げてしまうからだ。そこで先生は、炭素-炭素三重結合を用いて軸不斉をもつビアリール化合物を合成することができないかと考えた。アセチレン3分子を繋げてベンゼンを生成する反応は皆さんもご存じだろう。それを分子内の三重結合で行うのだ(図3)。この合成法は、反応中に立体障害を受けにくい

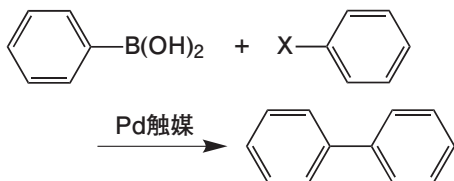


図2 鈴木・宮浦カップリング

Xはハロゲンを表す。

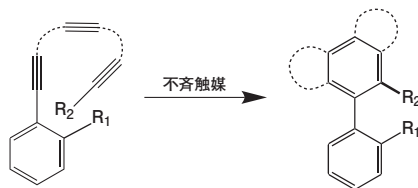


図3 三重結合の芳香族化

ベンゼン環の上部にある3つの三重結合が互いに付加して、新たなベンゼン環となる。破線部分には結合があってもなくてもよい。

め、クロスカップリング反応より格段に進行しやすいというメリットがある。

しかし、従来の方法で三重結合をベンゼン環にする反応を進行させようとする、百数十度まで加熱しなければならないため扱いづらい。また、この方法では真の目的である不斉合成は不可能であった。そこで先生は、不斉要素をもつロジウム触媒を用いることにより、軸不斉をもつビアリール化合物の不斉合成を可能にした(図4)。この反応は従来の方法と比べて、不斉合成が可能であるだけでなく、室温で反応が進行することも大きな強みとなっている。

先生はこの「ロジウムを主とした金属錯体の触媒を用いて3つの炭素-炭素三重結合をベンゼン環にする」という反応をさまざまに応用し、面不斉やらせん不斉をもつ分子の不斉合成にも成功している。また、面白い応用として、芳香環をいくつも繋げた化合物の合成にも成功している。

例として、まずシクロパラフェニレンと呼ばれ

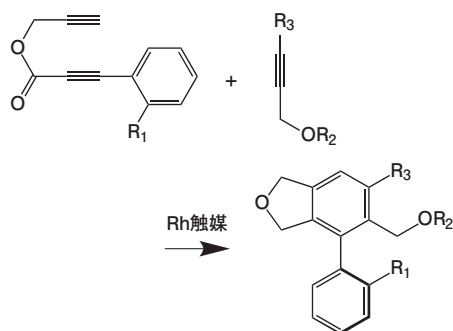


図4 ビアリール化合物の不斉合成

2つの出発物に存在する合計3つの三重結合が、Rh触媒の下で付加して新たなベンゼン環となっている。

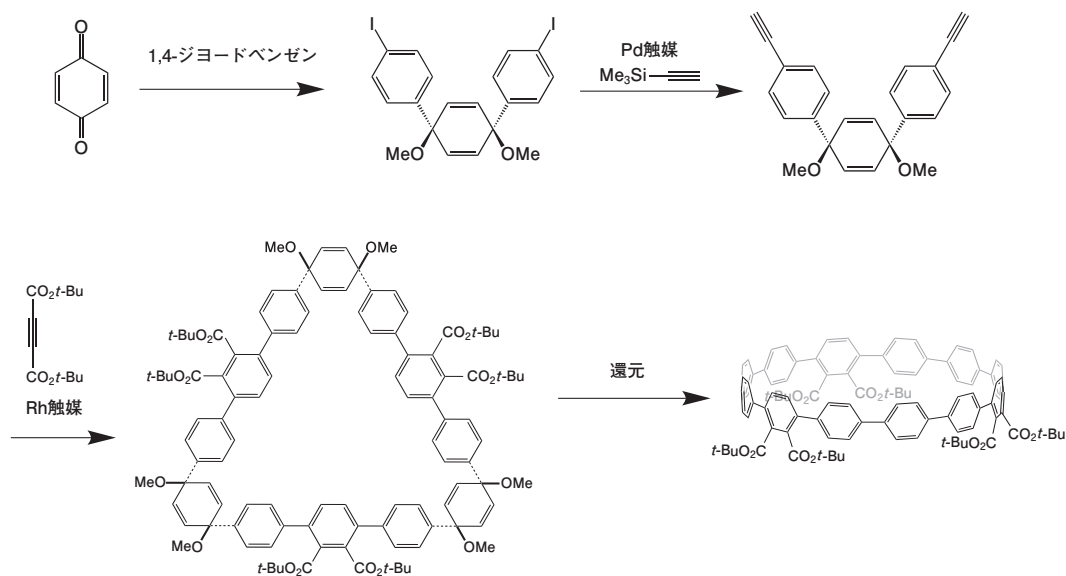


図5 シクロパラフェニレンの合成

ベンゾキノンを3つの六員環化合物にするために、1,4-ジヨードベンゼンが使われる。その後ヨウ素がPd触媒下でアセチレンに置換される。この分子が3つ結合して大きな三角形の分子となる。

る環状分子の合成について見てみよう。はじめに、ベンゾキノンを出発物質とし、官能基である酸素をどちらもメトキシ基( $\text{MeO}-$ )とフェニル基に置換したのちアセチレンを付加して、三重結合を2つもつ化合物を合成する(図5-上)。これと、別の三重結合をもった物質を、ロジウム触媒を用いて反応させると、ベンゼン環がつながった三角形の物質ができる。これを還元することで、ベンゼン環が輪っかのように連結した物質を生成することができる(図5-下)。この物質はシクロパラフェニレンと呼ばれている。ここで、エステル結合が環の片側に揃うのがミソだ。

では、この化合物はどのような分野においてどう活かせるのだろうか。先生はいくつかの応用を

考えているが、ここではそのうちの1つを紹介する。この分子のエステルを加水分解することができれば、エステルがカルボキシ基となる。カルボキシ基は極性をもつので、極性分子で形成された何らかの土台の上に垂らすと、環の片側に揃っているカルボキシ基が下になって整列する。ここに更にアセチレンのような分子を反応させることにより、ベンゼン環同士の連結部分に新しいベンゼン環ができる。これを繰り返すことで、カーボンナノチューブを生成することができるというのだ(図6)。この応用が考えられるのは、エステルが環の片側に揃っているからこそである。

次に、ヘリセンの不斉合成について見てみよう。ヘリセンとは、らせんのように連なったベンゼン

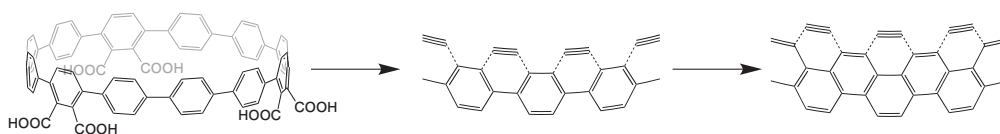


図6 カーボンナノチューブの合成

カルボキシ基が極性土台に結合し、アセチレンが上に積み重なることを繰り返すことで、最終的に長いチューブができる。

環を骨格とする化合物の総称であり、らせん不斉をもつ。連なっている環の数を $n$ として、 $[n]$ ヘリセンと表す。また、純粋ならせんでなくても、らせん型構造をもつ分子であればヘリセンと呼ばれることがある。田中研究室では、ロジウムのみならず金や銀の錯体を用いた触媒も使って、平面構造をもつ分子からヘリセンを合成するという方法をとっている。ベンゼン環と複数の三重結合をもつ分子を合成し、分子内の三重結合を、触媒を用いて新たなベンゼン環にするのだ。

これらの成果として先生は、ヘリセンの中でも大きな、 $[10]$ ヘリセンや $[11]$ ヘリセンなどの不斉合成に成功している。また、単純ならせん型だけでなくS字型や3の字型のヘリセン分子の合成にも成功している(図7)。もちろん、これらの反応は室温で進行する。

先生はヘリセンの応用として、有機ELディスプレイの材料としての利用を考えている。ここで重要になるのが、円偏光発光という少し特殊な偏光の性質を示す度合いと、エネルギーを光として出力できる割合である。この2つのパラメータが高いほど優秀な材料ということになるのだが、ヘリセンについてこれらの要素を調べてみたところ、ヘリセンの中ではS字型の分子が一番優秀な材料であることが分かった。まだまだ実用には遠いが、いつの日かヘリセンが有機ELディスプレイとして、スマートフォンやテレビの開発に役立つ日が来るかもしれない。

## その他の研究

先述したように、先生が主に研究しているのは芳香族化合物の不斉合成である。しかし先生は、不斉合成以外にもいくつかの研究を行なっている。

その中の1つに、ロジウム錯体の触媒を用いたインドール誘導体の合成がある(図8)。インドールとは多くの医薬品の骨格になる分子であり、その誘導体を合成することは医薬産業において非常に重要な部分である。

触媒にはシクロペンタジエンの骨格をもったロジウム触媒を利用している。このシクロペンタジエン骨格が新しいアイデアであり、これがベンゼ

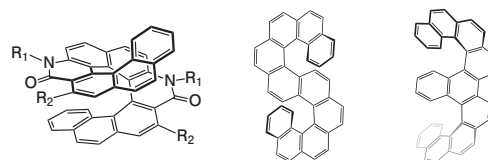


図7 いろいろな種類のヘリセン

左から順に、 $[10]$ ヘリセン、S字ヘリセンの骨格、3字ヘリセンの骨格である。

ン環のC-H結合の活性化に寄与して反応が進行するのだ。従来の方法ではこの工程は高温でないと反応が進行しないが、先生が開発したこの反応は室温かつ空气中で進行するため、従来の方法と比べて優秀である。

他にも先生は2つの研究を行なっている。これらについて少し触れておこう。

第一に、ベンゼン環を作るのではなく壊すことで鏡像異性体をもつ分子を生成するといった反応の研究である。これまで、ベンゼン環に1つの置換基が導入された化合物に、新たに別の置換基を導入して芳香族性を失わせる反応に関しては、いくつも成功例があった。しかし、同じ化合物に同時に2つの置換基を導入して芳香族性を失わせる反応の成功例はなかった(図9)。先生はここに目をつけ、複雑な分子ではあるがこの反応を進行させることに成功したのだ。

第二に、ある有機化合物のC-H結合を活性化させ、炭素と水素の間に置換基を挟むといった形の反応の研究である。この反応は、従来は金属を含む有機化合物やハロゲンが必要だったのだが、ロジウム錯体の触媒を使うことにより、ハロゲンを使わずとも室温で進行し、さらに不斉合成まで可能という非常に優れた反応へと進化したのだ。

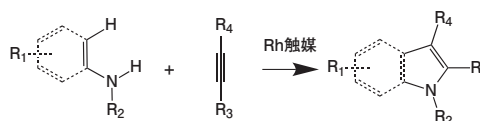


図8 インドール誘導体の合成

破線は、反応に寄与しない部分を表す。 $R_1$ はベンゼン環内のどこに置換されていてよい。

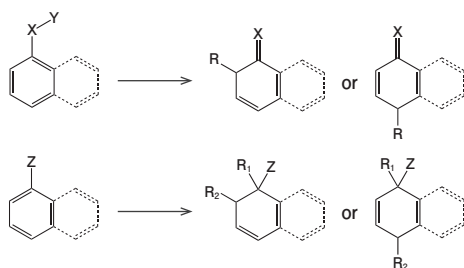


図9 ベンゼン環の脱芳香族化

図の上部は1つの置換基をもつ芳香族化合物の脱芳香族化であり、下部は2つの置換基をもつ芳香族化合物の脱芳香族化である。

## 研究における信条

これらの研究成果はもちろん先生と学生の努力の賜物であるが、ではどのような研究方針でこれらの成果を挙げてきたのか。先生は2つの方針を掲げていた。

第一に、研究テーマを決める時に、論文を読んでテーマを探すべきではないということだ。なぜなら、先行研究を読んで自分の研究を始めようとすると、考えや発想が先行研究に似てくるおそれがあるからだ。先行研究と似た考えでは、魅力的なアイデアは生まれない。論文を見て研究を始めるのではなく、どういう反応があれば理想的かということを考えて、それについて研究している論文があるかを調べる方がよいという。現に、触媒を用いた様々な分子の不斉合成については先生自身のアイデアであり、同じようなことを既に研究している人がほとんどいないことを確認して研究に手をつけたそうだ。

第二に、セレンディピティを大切にするということだ。セレンディピティとは英語で、思いがけない発見を意味する。なぜかという、偶然に起きた反応というのは、人間の推測の域を外れた反応であることが多いため、その反応に関する文献や研究が一般的にほとんどないからである。つまり、その反応を起点とした合成・反応経路の開発が一気に広がる可能性を秘めていると言うことができる。

過去の例でいうと、東工大の白川秀樹先生の導電性プラスチックの発明にもセレンディピティが

関わっている。実験中に入れる試薬の量を、誤って1000倍にしてしまうミスが発生したのだが、それがきっかけとなって導電性プラスチック発明という大きな成果に至ったのである。田中研究室においても、前述したロジウム錯体触媒を用いたインドール誘導体の合成は、直接は不斉合成に関係ない。先生がこの研究を始めるに至った過程にも、セレンディピティが大きく関係している。一見不斉合成と脈絡のないこの研究は、学生が不斉合成の研究をしていた時に偶然に生成した化合物を見逃さずに追求し、その機構を学生自身が考えて新規かつ有用な触媒反応へと導いた結果、生まれたものだという。これらの例を見れば、セレンディピティを起点とした研究が大きな可能性を秘めていることはよくわかるだろう。

また、研究に対するモチベーションは、実用性よりも幾何学的な構造の面白さによるところが大きいそうだ。先生は企業で働いていたこともあったが、大学と企業の違いについて「企業は実利を求めるのに対して、大学は基礎的な知見を求める」と話していた。ヘリセン型分子に関しても、応用よりも基礎に重点を置き、面白い形の分子が合成できたこと自体を成果としていた。また先生は、合成したヘリセンの3Dモデルを見せて「かわいいでしょう」とも話していた。このエピソードからも、先生の分子の造形に対する熱意を感じることができる。

これらの信条に基づいた研究で、先生はこれまでの成果を挙げてきた。これからも、先生のためまね努力によって生み出されていく新しい化合物や反応が科学技術に貢献することに違いない。

## 執筆者より

本稿の執筆にあたって、先生には取材と記事の校正において多大なるご協力をいただきました。とくに取材では、記事を書く側の観点に立った助言をいただき、執筆に大きく役立ちました。また、取材内容についても、興味を惹かれるお話ばかりで、様々な分野に関する知見を得ることができました。ご協力ありがとうございました。

(亀井 海聖)