有機反応を意のままに操るために

名古屋大学大学院工学研究科教授 石原 一 彰
Kazuaki Ishihara

己にとって研究はこの世に生かされたことの証であり、最期まで全うできるなら、我が人生の本懐であろう。

数万から数十万の分子量を誇る酵素は、特定の基質のみに作用し立体選択性も完璧である。その上、反応条件も人の生活環境に優しい。これが生物進化の成せる技かと感服する。しかし、自然界に存在する酵素は片方の鏡像異性体のみであり、反応の種類も限られている。有機合成化学が目指す最終目標は、有機反応を意のままに操り、あらゆる物質を合成可能にする技術を手にすることであろう。化学者は、酵素反応を手本に生物が活用しない元素や反応条件をも駆使し、生物が使わない反応様式を数多く開拓してきた。また、水以外の溶媒も使いこなし、数百から数千の分子量の小分子人工触媒を用いて反応性のみならず選択性をも制御できる分子技術を獲得してきた。それでもなお人間の手で合成できるものはごく限られている。しかも、有用性ゆえにその物質を大量生産したいとなると、できる限り効率的で安全安価な合成方法の開拓が求められる。

こうした現状を踏まえ、触媒研究に身を捧げる者として、この次に何をを目指して研究すべきかを己に問いかけてみたい。限られた人生だからこそ、与えられた時間を無駄にできない。これまでの触媒開発の流れは汎用性や基質一般性を重視するレディメイド触媒が主流であったと言える。レディメイド触媒は基質特異的な酵素とは真逆の特徴も有し、比較的小分子で入手容易なこと、そして汎用性と基質一般性を兼ね備えた触媒機能が重視される。しかし、現実には、レディメイド触媒だけで有機反応を意のままに操ることはできない。酵素は精巧に設計されており完璧だからこそ基質特異性を発現する。一方、基質一般性の高いレディメイド触媒は、その分、分子設計が甘いという見方もできる。つまり、完璧な触媒設計ではなく程々の触媒設計ゆえの基質一般性獲得とも言えるのではないかと。レディメイド触媒の果たす重要性は言うまでもないが、酵素のような基質や反応に特異的なテラーメイド触媒を設計する技術の獲得も必要である。安価で入手容易なレディメイド触媒と高価にはなるがここはという時に威力を発揮するテラーメイド触媒の両技

術を手にしてこそ、有機反応を意のままに操り欲しい物質を自在に合成できるようになるのではないだろうか。言わば、「二刀流の勧め」である。もちろん、標的化合物の構造的特徴を活かした逆合成が重要であることは言うまでもない。基質依存の反応制御と触媒による反応制御を今のままに使い熟することができれば、何でも欲しいものが合成できるはずである。

己がこの先も有機合成化学の一翼を担うことができるなら、「テラーメイド触媒の合理的設計の開拓」をこれからの研究課題の一つに挙げたい。例えば、有機反応の選択性と言っても、エナンチオ-, ジアステレオ-, 位置-, 配向-, 官能基-, 基質-, 反応選択性など、様々な選択性がある。エナンチオ選択的反応を制御するための不斉触媒は既に数多く報告されているが、その原料は対称面を分子内にもつ物質に限られており、基質依存性がないため、純粋に触媒による制御が可能である。しかし、同じ不斉触媒を対称面のない物質に對し用いる場合は基質依存性の問題が生じる。そのため、両エナンチオマー及び両ジアステレオマーの合計4種の異性体を全て作り分けるのは難しい。この課題を克服するためには、基質依存性を凌駕するテラーメイド触媒の開拓が必要である。対称面を分子内にもつ基質の反応でも、Diels-Alder 反応はエナンチオ選択性と配向選択性(エンド/エキソ)の両方を制御しなければならず、既存の不斉触媒ではエンド/エキソ異性体の作り分けが難しい。また、複雑な構造を有する物質を全合成する際、対称面を有する物質を扱うことは稀であり、用いるほとんどの反応が基質依存となる。基質依存性を利用できる場合はよいが、利用できない場合は保護基や迂回経路に頼るしかない。この難題も基質特異的なテラーメイド触媒で克服できれば工程数の大幅な削減が期待できる。テラーメイド触媒を酸塩基複合化学に基づいて合理的に設計できかどうか己の研究の鍵となろう。

やりたい研究課題をもう一つ挙げるとしたら、「金属の代替元素としてのハロゲンを活用する触媒開発」である。研究する上で最も重要なのは「何ができるか」ではなく「何を成すべきか」である。(2017年12月14日受理)