

有機合成触媒：

「ものづくりに役立つ協奏機能分子触媒の化学」



特 集

東京工業大学大学院理工学研究科応用科学専攻
教授 碓屋 隆雄

はじめに

私は平成18年から21年度の4年間、文科省特定領域研究「協奏機能触媒の化学」を推進しております。これまでの触媒化学は、均一性触媒、不均一性触媒のそれぞれの分野で独立に発展して来ております。特定領域研究では、この両分野の研究者が一堂に会して共通の触媒概念を打ち立てようと研究展開しており、その共通概念として協奏機能触媒を提案しました。錯体触媒や固体触媒そして生体触媒を研究している研究者が、共通の言葉で触媒化学を論じたいという思いが、この特定領域研究プロジェクトを立ち上げた1つのきっかけですし、この思いを今でも強くもっております。

私の恩師の一人、オレフィンメタセシス触媒の研究でノーベル化学賞を受賞された Grubbs 先生の研究室に1980年頃留学いたしました。当時、オレフィンメタセシス触媒は不均一系触媒として発見されましたが、その反応機構は解明されておりました。Chauvin 博士が反応機構を提案し、それを Grubbs、Schrock 先生が有機金属化学に基づいて、実験的に実証しました。画期的な Grubbs 触媒、Schrock 触媒がこの研究過程で発見されました。固体触媒に対する原子、分子レベルでの深い理解と洞察が、新触媒の開発につながった訳であり、均一系と不均一系の融合の好例であります。

必要なものだけを省エネルギーかつ省資源で、しかも環境への負荷を極力排除した、あらゆる観点からの合理的な「ものづくり」の開発が、今日強く求められています。合成反応は高収率、高選択性および高速であることに加えて、原子効率に優れて、環境に負荷のかかる有機溶媒の使用を最小限に抑えた、グリーンケミストリーに立脚した高効率触媒反応プロセスであることが必須です。「協奏機能触媒」は、グリーンケミストリーを実践するための重要戦略の1つでもあります。

私が本日お話しする「協奏機能」とは何かまず説明します。協奏機能触媒とは、触媒反応において単

一の機能が単独で働くのではなく、同一分子中の複数の機能が動的過程において機能分担しつつ協奏的に発現する触媒作用を言います。古典的な単なる静的に発現する相乗、添加効果とは異なる、立体空間の三次元の静的な化学に時間軸を加えた高次元化学であり、原子・分子レベルで自在に設計・構築できる触媒機能です。従って、この「協奏機能触媒」の概念を中核にすれば、これまで独立に発展してきた均一系、不均一系および生体系の触媒化学が融合して、新たな協奏機能触媒化学の創出を促すとともに、グリーンケミストリーに資する力量ある触媒化学・技術が確立できるものと考えられます。

協奏機能分子触媒の設計

私共が開発した協奏機能分子触媒反応の概念図(図1)を示します。金属と配位元素との結合性に由来して発現する酸・塩基複合効果を有するアミド錯体とアミン錯体が、触媒反応の進行に伴って速やかに相互変換します。この過程において Lewis 酸点や塩基点を交替しつつ反応基質が錯体上でそれぞれ協奏的に活性化され、結果として還元および酸化反応、さらに炭素-炭素結合および炭素-窒素結合形成反



講師 碓屋 隆雄 氏

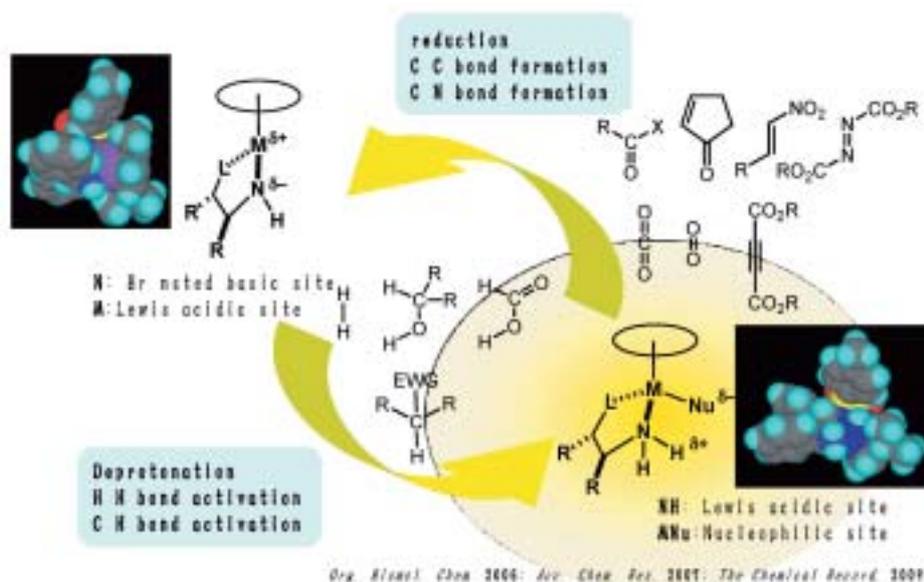


図1. 金属-配位子協奏機能分子触媒の概念 ○ = η⁵-arene, Cp*

応が、触媒的に効率よく促進されます。金属に結合するアミノ基は1級あるいは2級であることが構造的に必須要因であり、協奏機能発現の根源になります。本触媒系にはアミド錯体とアミン錯体の二種類の触媒種のみが存在していて、それぞれの触媒種を有機金属化学の手法を使って構造変換、機能付与など自在に修飾できるなど多くの独創性に優れた点を有しています。

協奏機能分子触媒によるケトン類やイミン類の不斉還元反応

協奏機能触媒としてこれまで数多くの触媒を開発して参りました。図2に示しますように、窒素上にトシル基をもつキラルジアミン配位子 (TsN-N) とアレーン配位子を有する協奏機能ルテニウム錯体は、協奏機能触媒の原型となる触媒ですが、ケトン類やイミン類から高い光学純度をもつキラルアルコール類やイミン類を高効率に与える実用性に優れた不斉還元触媒です。触媒前駆体であるクロロ錯体は塩基

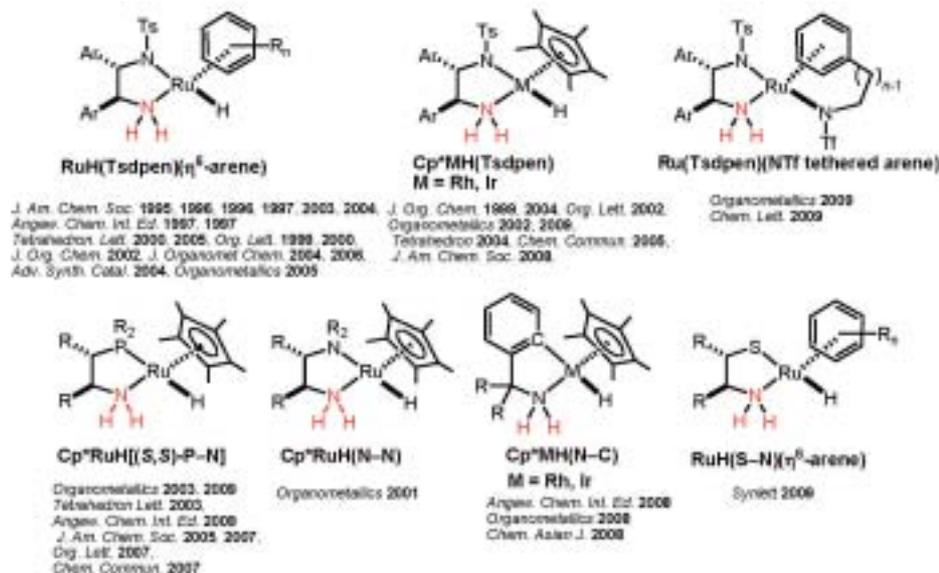


図2. 協奏機能単核触媒の原型と展開型

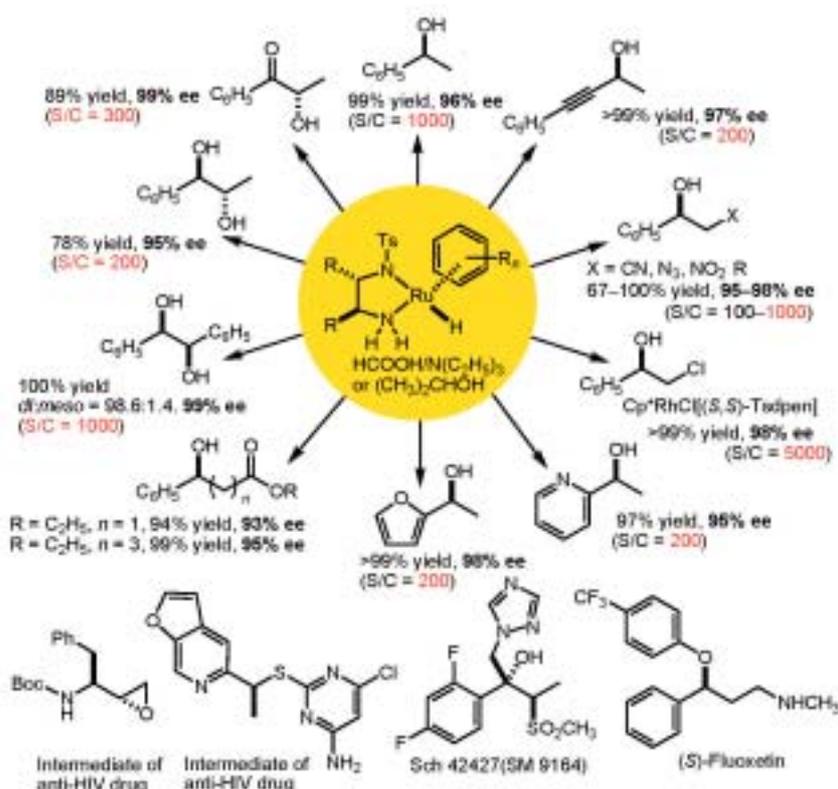


図3. 協奏機能分子触媒によるキラルアルコールの実用的合成反応

と反応し、配位不飽和な16電子アミド錯体を与え、これがギ酸や2-プロパノール等の水素供与体と反応して配位飽和な18電子ヒドリド錯体を生成します。

生成したヒドリド錯体がケトン類と6員環遷移状態を経て、協奏的にヒドリドとプロトンを移動してアルコール類を与えつつ、アミド錯体に戻ります。アミド錯体とアミンヒドリド錯体の速やかな相互変換が高効率発現の理由であります。カルボニル化合物は、金属に直接相互作用することなく活性化され還元されます。高速化が実現できる要因の1つであります。実際、図3に示すように、様々なキラルアルコール類が実用的に合成できます。特に本触媒系はヒドリド錯体が18電子配位飽和であることから、カルボニル基の隣接位に官能基が存在しても還元が円滑に進行する。不斉水素化と相補的に利用することで様々なキラルアルコールが実用レベルで合成できることとなります。

分子触媒構造と協奏機能制御

本協奏機能分子触媒において、触媒活性種であるアミド錯体のプレンステッド塩基性やアミンヒドリド錯体のヒドリド性あるいは求核性は、中心金属や

配位子を適切に選択およびチューニングすることにより精密に制御できます。例えば、図1に例示した基本形のTsN-N錯体はギ酸やアルコールなどを活性化する能力はあるものの、容易には水素を活性化いたしません。一方、電子供与性の原子を有するN-N、P-N型配位子錯体は、水素を活性化できるとともにアルコール類の活性も有します。そのため、水素化活性と水素移動活性を有します。実際、ケトンより極性不飽和化合物であるエポキシドやイミド類が図4に示すように、P-N配位子を有する協奏機能触媒の存在下に位置選択的に水素化されます。

これらの協奏機能触媒作用は、合成化学的に有用



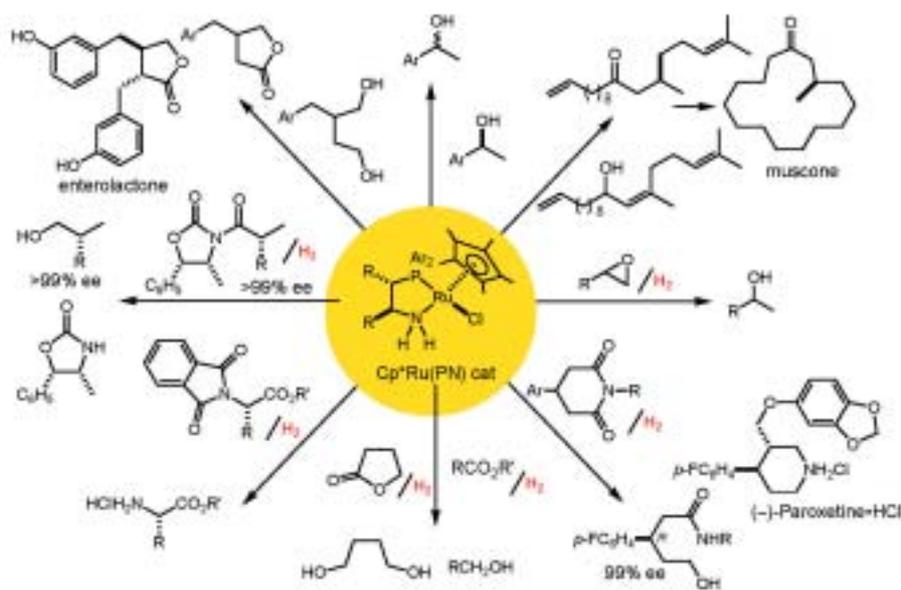


図4. 協奏機能触媒を用いる還元的、酸化的分子変換反応の開発

様々な分子変換反応に応用展開できます。アルコールとケトン類との水素移動反応も有用な分子変換に展開できます。例えば、アリルアルコール類の不斉異性化によるキラルケトン類が合成できます。この反応を鍵段階とするムスコン類の合成プロセスが達成できます。またアルコール類の酸化還元機能はキラルアルコール類の高速ラセミ化反応やジオール類の位置選択的ラクトン化によるリグナン類の合成に応用できます。

さらに、イミド類およびその類縁体の優れた化学選択的水素化は、図4に示すように、キラルオキサゾリジノンの還元的処理によるキラル化合物の合成と高価なキラル補助剤の有効な回収法として利用できます。また、ペプチド類のアミノ基の保護基として用いられるフタロイル基の簡便な脱保護法として利用できます。一方、キラル触媒を用いれば、対称グルタリイミド類の非対称化を伴う不斉水素化によ

り抗うつ剤パロキセチンの中間体が合成できます。さらに、エステルやラクトン類およびアミドやラクタム類が比較的容易に水素化されます。従来の金属水素化物を用いる還元法に代替できる可能性があります。

一方、キレートアミン配位子の配位元素を炭素とするキレートアミン C-N 配位子を有するイリジウムヒドリド錯体が酸素を水素受容体とするアルコール類の空気酸化の触媒として機能します。キラル触媒を用いれば、ラセミ体アルコールの光学分割が効率よく進行する。協奏機能触媒が酸素の活性化にも役立つことを示す結果であります。

以上のように、従来困難であった極性官能基の還元的および酸化的分子変換が協奏機能触媒の配位子の構造を変えることにより、高い化学選択性および立体選択性で実現できます。

協奏機能分子触媒の機能開拓

十分なブレンステッド塩基性を有する不斉ルテニウムアミド錯体 Ru(diamine) (η^6 -arene) は、図5に示すように、不斉還元における協奏機能作用と同様に、ニトロメタンやマロン酸ジエステルなどの酸性水素をもつ有機化合物を活性化させ、対応するルテニウム-炭素結合を有するアミン錯体をそれぞれ定量的に与えます。ここで適切な求電子剤を共存させれば、炭素-炭素結合生成が触媒的に促進する可能性があります。実際、環状、 α -不飽和ケトン類



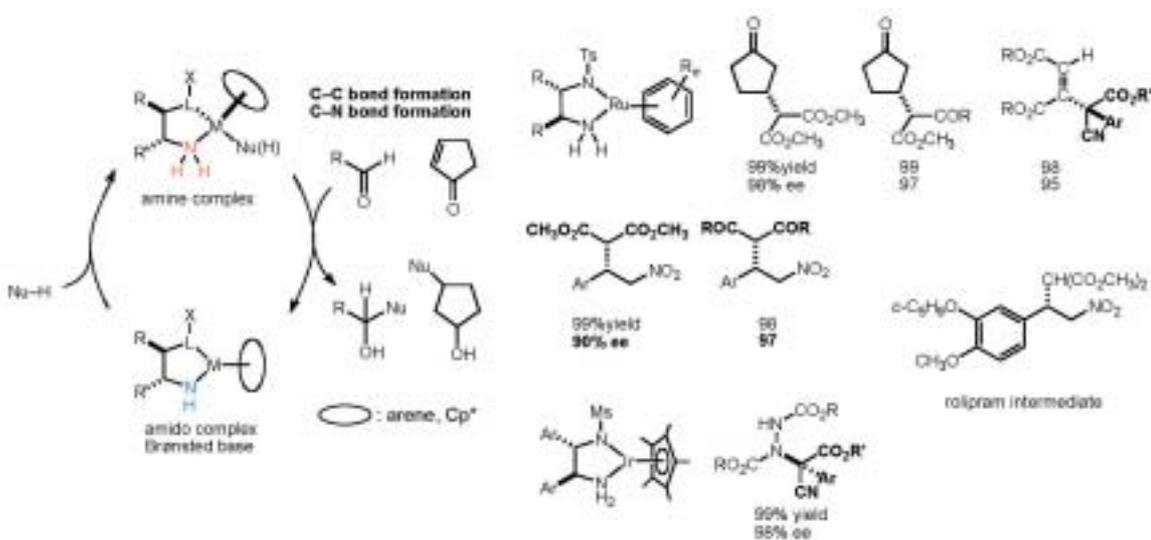


図5. 協奏機能単核触媒による炭素 - 炭素結合形成反応とその事例

とマロン酸ジエステル、 α -ケトエステル、および β -ニトロ酢酸エステルとの不斉マイケル付加反応やニトロアルケン類と1,3-ジカルボニル化合物との不斉1,4-付加反応が本協奏機能触媒の存在下に速やかに進行して対応する高い光学純度の付加体を収率よく与えます。さらに、供与体と受容体の組み合わせを適切に選択すれば、炭素 - 窒素結合形成反応も立体選択的に進行します。基質が触媒種によって段階的に活性化されることから、酸塩基の中和による触媒失活は避けられ、結果として高い触媒回転率が達成され、ここにおいても協奏機能触媒の原理が活かされています。

触媒など異種研究分野への波及効果が期待されます。この二核協奏機能触媒は、開発の緒に就いたばかりであるが、協奏機能触媒の概念の有用性と一般性を示すものであります。

協奏機能二核分子触媒の創製と応用展開

金属1つの単核触媒で確立した協奏機能分子触媒の概念は、金属2つからなる二核協奏機能触媒への展開も可能です。実際、新規に合成したスルホニルイミド (RSO₂N⁻) 配位子で架橋されたロジウム二核錯体の架橋窒素原子が電子求引性のスルホニル基を置換基にもつにもかかわらずブレンステッド塩基性を示すことに着目し、アルコールや水素を協奏的に活性化して対応するアミド架橋錯体に可逆的に変換されることおよび、この可逆性に基づいて、水素分子および第2級アルコールが触媒的に酸素酸化されることを見いだしました。本触媒系では、水素との反応では水素が2電子と2プロトンへと変換されることから、金属酵素のヒドロゲナーゼの水素代謝や燃料電池の電極触媒、あるいは水からの水素生成

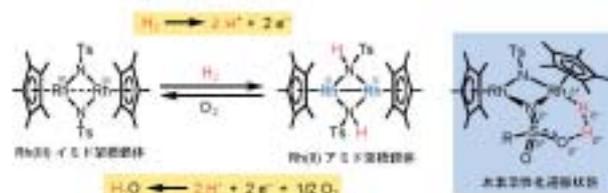


図6. 協奏機能二核錯体による水素、酸素の活性化

むすび

高度な分子設計に基づく協奏機能分子触媒について述べてきました。分子・原子を自在に操ることができる今日の高い学術レベルは、分子触媒における協奏機能の概念を複数の金属からなる多金属系への



展開、さらに固体表面の自在な修飾を可能にできています。すなわち、複数個の金属からなる多金属協奏機能触媒や分子設計の概念を織り込んだ固体協奏機能触媒の開発が可能になるものと考えます。実際、二核協奏機能触媒の開発の手がかりをつかむことができました。一方、協奏機能の分子設計のお手本として、生体系における酵素触媒の仕組みに学ぶことが多いと言えます。ものづくりに役立つ触媒開発のために、生体触媒との協調は不可欠であり、新たな研究分野の開拓にも繋がります。分子設計を基盤とする協奏機能の概念をもとに分子、多金属、固体、生体模倣機能触媒の研究を相互に強く連携して強力に推進することは、真に役立つ触媒を生み出すために必須であります。この新たな協奏機能触媒化学はこれまでの触媒化学の歩んできた、機能の均一化、均質化、複合化そして相乗化を超えた新たな概念に基づく触媒化学であり、それによって新領域の創成はもとより、必要なものを必要なだけ無駄なくつくるものづくりの基盤となり社会の発展に貢献できる化学・技術に展開できるものと信じています。

質疑応答

<問> ルテニウムなど金属の種類が触媒反応の活性相関や金属に独自性を示すような結果はあるのでしょうか。

(答) 触媒反応と金属との相関性を現在系統立てているところですが、還元反応については、多くの金属で協奏機能触媒作用で整理できつつあります。しかし、炭素-炭素結合形成や空気酸化反応になると金属の特徴が出ます。仕分けは今後しなければならぬと思っています。

<問> ファイチューニングは大事だと思います。メチル1つで大きく変わるということですか。



(答) 微妙な触媒構造のチューニングが大切です。そのような微妙な構造を有する触媒設計・合成するためには、配位子合成から錯体合成までかなり時間と手間がかかりますが、丁寧に行います。協奏機能触媒は結晶として単一構造の錯体として作る必要があります。

<問> 選択性を出すには、やはり貴金属を使うことなのでしょう。

(答) 当然のことながら、貴金属に変わって鉄錯体の開発も検討しました。3年程度やってみましたが結果的には成功していません。貴金属触媒と同様な協奏機能をもった鉄触媒を合成することは結構難しいことがわかりました。

<問> 金属を限定される場合、錯体設計のときの量子化学計算はどの程度の段階なのでしょう。

(答) まだ計算化学の結果からのフィードバックして新たな触媒設計できる段階ではありません。今は試行錯誤の段階ですが、やはり触媒の一般性を出すという観点からも、量子化学計算の助けは必要です。