イオンの力を利用した不斉配位子の開発に成功

【ポイント】

- 単純な二つの分子を、陽イオンと陰イオン間に働く引力（イオン間相互作用）で引き合わせることで、一つの優れた不斉配位子として機能させることに成功した。
- 単純な分子の組み合わせから、数多くの配位子及び触媒を簡単につくるための新しい方法を提案し、その有効性を実証した。
- 開発した配位子を用いることで、アミノ酸誘導体の効率的不斉合成を実現した。
- 医薬品等の開発、製造分野へ大きく貢献できる。

名古屋大学大学院工学研究科の大井貴史教授らは、医薬品等の生体内で重要な働きをするキラル注1な化合物をつくるための革新的ツールとして、「イオンの力を利用した不斉配位子」注2の開発に世界で初めて成功しました。

配位子とは、金属原子にくっつく（配位する）ことで、化学反応を促進する触媒としての機能を引き出す化合物です。精密に構造設計された不斉配位子を用いることで、医薬品、香料、生物活性物質等のキラルな化合物の化学合成が可能になります。不斉配位子の重要性は、2001 年に、この分野に対してノーベル化学賞が授与されていることからも明らかです。

従来の不斉配位子は、金属原子に配位する部位を含むキラルな一つの分子でした。化学反応を促進するとともに、生成物のキラリティーをコントロールするという二つの役割を同時に果たすためには、配位子は形がきちんと定まった一つの分子でなければならないと考えられてきたためです。しかし、ひとつひとつの不斉配位子をつくるプロセスには、多くの手間や長い時間を要するといった問題があります。

大井教授らの研究チーム（大松亨介助教、博士後期課程１年・伊藤充範氏、博士前期課程２年・國枝友温氏、大井貴史教授）が今回開発したイオン対型不斉配位子は、単純な構造の二つの分子からできています。金属原子の触媒機能を引き出すアキラルな（キラルではない）配位子と、配位子としての機能を持たないキラルな分子で構成されており、これら二つの分子が陽イオンと陰イオン間に働く引力によって引き合っているという点が最大の特徴です。二つの分子を引き合わせることで、形が定まった分子と同じように一つの不斉配位子として働かせるという戦略は、非常に画期的です。この考え方により、反応の促進とキラリティーの制御という二つの役割を二つの分子に分担させることができるため、ひとつひとつは単純な形の分子でもよくなります。開発した配位子は性能面でも優れており、遷移金属触媒反応注3に利用することでアミノ酸誘導体注4の効率的不斉合成が可能になります。この成果は、目的に応じて不斉触媒をデザインするための新しい概念を提供し、医薬品等の開発研究や製造技術の進歩に大きく貢献すると期待されます。

本研究成果は、英国科学雑誌「Nature Chemistry」に近く掲載されるのに先立ち、日本時間４月２日にオンライン速報版で公開されます。

【背景】

有機分子の中には、右手と左手のようにその鏡像と重ね合わせることができない形をした“キラル”な分子（図１）が存在します。生体分子である DNA やたんぱく質を始め、医薬品等の私達の体内で働く物質の多くは、キラルな有機分子です。このような右手型と左手型の分子は、生体内で異なる働きをすることが知られており、一方は薬として働くけれどももう一方は毒ということもあり得ます。そのため、キラルな有機分子のうち必要な鏡像体のみを選択的につくることが重要になりますが、通常の化学合成を行うと二つの鏡像体が 1:1 の比で混ざった混合物が得られてしまいます。この問題を解決する方法の一つが、片方の鏡像体の選択的合成を可能にする不斉合成であり、そのために必要なツールが不斉配位子及び不斉触媒です。これまでに世界中の化学者が優れた不斉配位子／不斉触媒を開発してきましたが、それらはいずれも形の定まった一つのキラルな分子です。目的の不斉反応を完全な選択性で実現するためには、たくさんの触媒をつくり、その機能を検証する試行錯誤が必要ですが、従来の触媒はつくるのが非常に大変であるため、望みの機能をもった触媒に辿り着くまでに、膨大な労力を要するというのが現状でした。

【研究の内容】

今回、本研究チームは不斉配位子をつくる画期的な手法として、二つの分子をイオン間力で引き合わせることで一つの配位子として働かせるという考え方を提唱しました。そのための化合物として、分子内にアンモニウムイオン[注5]部位をもつアキラルなホスフィン[注6]配位子と、光学活性ビナフトラート[注7]からなるイオン対（図３）を設計、合成しました。それぞれの分子は、市販の化合物から簡単に合成可能であり、様々な構造類縁体の合成も容易です。このイオン対型配位子を、パラジウム[注8]を触媒とする化学反応に適用した結果、非常に優れた不斉配位子として機能することが明らかになり、「イオン間力で引き合わせる」という概念が、不斉触媒の設計に有効であることを実証できました。また、イオン間力の存在が機能発現に必須であることや、アキラルな配位子のリン原子とアンモニウムイオン部位を適切に配置することが重要であることを証明しています。さらに、開発した配位子を用いることで、アミノ酸誘導体の効率的不斉合成が可能になりました。

【成果の意義】

本研究は、医薬品等のキラルな化合物の開発、製造に欠かせない不斉配位子／不斉触媒を創製するための新しい概念を提案し、その有効性を実証したものです。原理的には、単純な分子の組み合わせから、数多くの配位子及び触媒を簡単につくることができるため、目的とする不斉反応の高い選択性の実現や、新たな化学反応の開発をより迅速に達成できるようになります。今後、他の金属との組み合わせや、従来の配位子を凌駕する機能の創出が進むことで、有機化学の進歩に寄与すると同時に、暮らしに役立つ物質の開発、製造技術の発展に大きく貢献するものと期待されます。

【用語説明】

注1 キラル：三次元の物体が、その鏡像と重ね合わすことができない性質（キラリティー）を持つこと。

注2 不斉配位子：金属に配位子し不斉触媒としての機能を引き出すキラルな化合物。不斉合成は、キラルな物質を作り分ける化学合成。

注3 遷移金属：周期表で第 3 族元素から第 11 族元素の間に存在する元素の総称。

注4 アミノ酸誘導体：アミノ酸は、アミノ基とカルボキシル基の両方の官能基を持つ有機化合物の総称である。本研究では、タンパク質の構成ユニットである「α-アミノ酸」を指す。誘導体とは、ある有機化合物を母体として考えたとき、官能基の導入、酸化、還元等、母体の構造や性質を大幅に変えない程度の改変がなされた化合物のこと。

注5 アンモニウムイオン：窒素原子に四つの水素または有機基が結合した陽イオンの総称。

注6 ホスフィン：リン原子に三つの水素または有機基が結合した有機リン化合物の総称。

注7 ビナフトラート：1,1'−ビ−2−ナフトール（BINOL）が酸素原子上の水素を失うことで生じる陰イオン。BINOL は不斉合成でしばしば用いられる化合物の名称。

注8 パラジウム：原子番号 46 の元素。元素記号は Pd。クロスカップリング反応をはじめ、様々な化学反応の触媒として重要。

【論文名】

Ion-paired chiral ligands for asymmetric palladium catalysis

イオン対型キラル配位子の創製と不斉パラジウム触媒反応への応用

図１　キラルな分子の例（互いに鏡像体の関係にある）

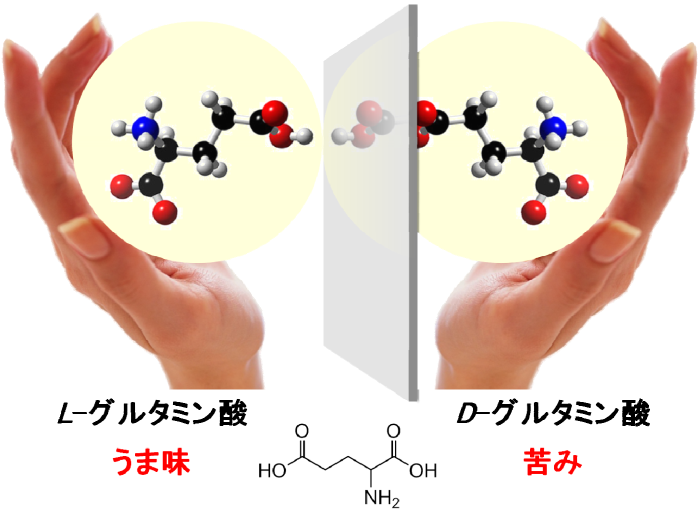

図２　従来の不斉配位子と今回開発したイオン対型不斉配位子の概念図

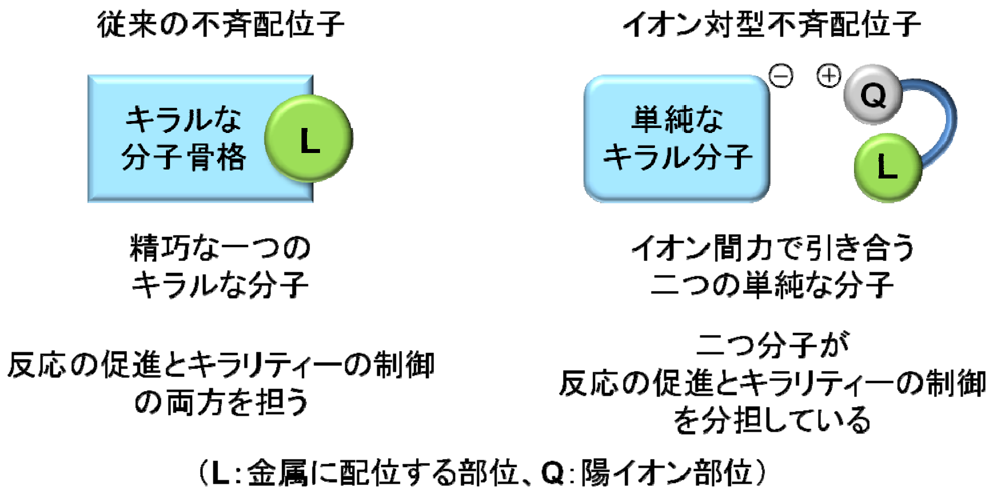

図３　イオン対型配位子の三次元構造と構造式

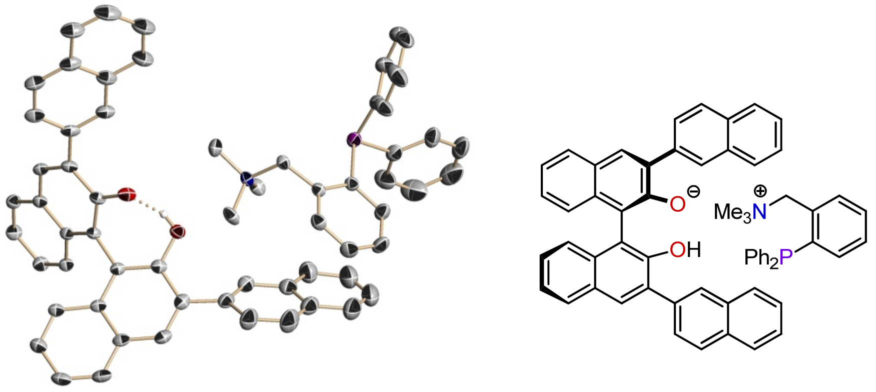
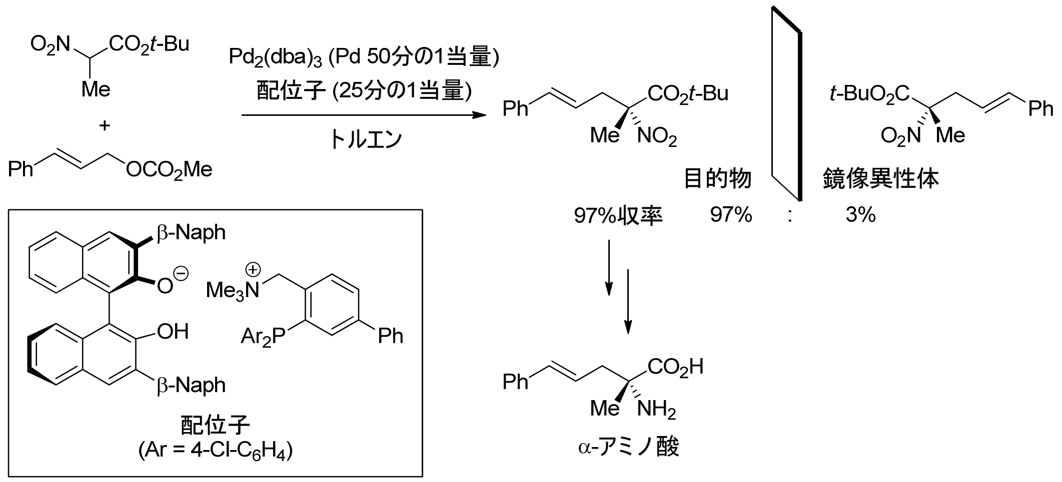
図４　実際行なったパラジウム触媒反応のスキーム