

特集 ノーベル賞受賞技術・理論の普及と化学工学の役割

ノーベル賞を受賞した発見や発明は、学術要素が強く、実用的要素の多い化学工学とは、無縁の話と思いがちである。しかし、化学賞、生理学・医学賞、物理学賞、さらには経済学賞と、幅広い分野にわたって、化学工学が何等かの形で関わっているのではないかと、という編集委員会での議論をきっかけに、本特集企画が立案された。本号が発行される頃に今年のノーベル賞授賞式が開催される予定である。これからも我が国のノーベル賞受賞者の誕生が続くことを期待すると同時に、その実用化へ化学工学が貢献していくことを期待したい。
(編集担当：平岡一高)†

キラルテクノロジー：不斉水素化反応

大熊 毅

1. 分子の左右にまつわるノーベル化学賞

21世紀最初(2001年)のノーベル化学賞は野依良治教授(名古屋大学)、ウィリアム S. ノールズ博士(モンサント社, 米国)、K. バリー シャープレス教授(スクリプス研究所, 米国)(所属はすべて受賞当時)に「触媒的不斉合成反応の開発」への貢献で授与された。そのうち、野依教授とノールズ博士は「不斉水素化反応」、シャープレス教授は「不斉酸化反応」の研究が受賞対象となった。

まず、ノーベル賞の対象となった業績について理解するうえで必要となる基礎事項を簡単に説明したい。右手と左手の関係のように、物体には鏡に映した像(鏡像)が実像と一致しない形があり、その物体の構造はキラルであるという。また、実像と鏡像が一致しない性質をキラリティーとよぶ。 10^{-9} m (nm) を単位とする分子の世界にもキラリティーは存在し、実像と鏡像の関係にある2種類の分子をエナンチオマー(鏡像異性体)とよぶ。一般に、分子(あるいは化合物)の諸性質はアボガドロ数(6.02×10^{23})個程の集合体として測定されるが、キラルな分子の集合体が一方のエナンチオマーで構成されている状態を光学活性とよぶ。このよ

び方は、エナンチオマーどうしが単独では旋光性以外の性質が等しいことに由来する。

この分子のキラリティーが私たちにとって重要となる最大の理由は、私たちの身体をはじめとする生体組織がキラルな分子を区別して認識することにある。例えば図1に示すように、アミノ酸の一種であるアスパラギンの右手型に相当するR(ラテン語の「右」*rectus*に由来)体は甘みがあるが、左手型のS(ラテン語の「左」*sinister*に由来)体は苦く感じる。さらに、右手型分子のデキストロメトルファンは咳止め薬の

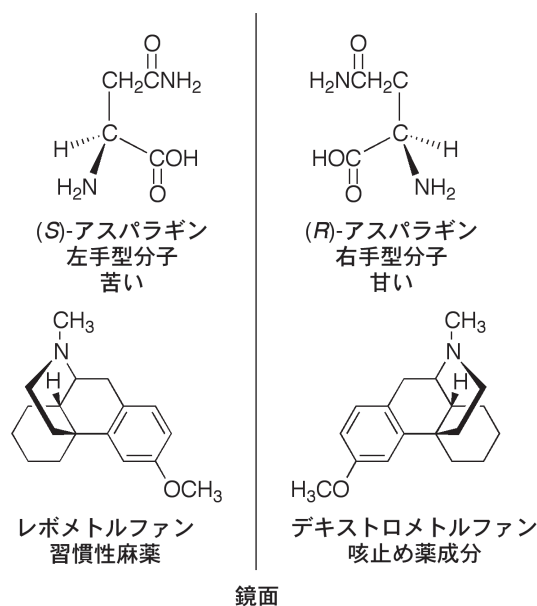


図1 キラルな分子の例



Chiral Technology: Asymmetric Hydrogenation
Takeshi OHKUMA
1991年 名古屋大学大学院理学研究科博士課程後期課程修了
現在 北海道大学大学院工学研究院・フロンティア化学教育研究センター 教授・センター長

2017年9月11日受理

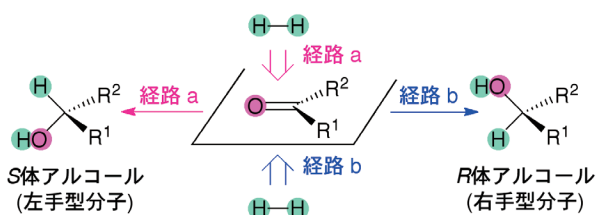
† Hiraoka, K. 平成29, 30年度化工誌編集委員(12号特集主査) 日揮(株)技術イノベーション本部 技術イノベーションセンター

成分として知られているが、左手型のレボメトルファンは習慣性麻薬である。したがって、キラルな分子を医薬とする場合には、その左右を厳密に作り分けて使用しなければならない。農薬や香料成分を合成する場合にも同じことがいえる。

2. 不斉水素化反応：社会に貢献するキラル分子合成技術

野依教授，ノールズ博士，およびシャープレス教授は分子の左右を作り分ける「不斉合成反応」の開発で学術的および社会的に大きく貢献した。本稿では紙面の制限もあるので、野依教授とノールズ博士が長足の進展をもたらした「触媒的不斉水素化反応」について述べる。

水素化反応とは、分子（あるいは化合物）に水素ガスを付加させる還元反応であり、その際に右手型あるいは左手型の生成物を作り分けるのが不斉水素化反応である。水素ガスや分子はともに安定な化合物であるため単に混合するだけでは反応しないが、適切な触媒を添加することにより速やかに反応させることができる。不斉水素化のためにはさらに、分子の左右を作り分ける光学活性触媒が必要となる。アルケンやケトン等の平面性分子の表裏を見分けて選択的に水素を付加させ、右手型あるいは左手型分子を選択的に作る「エナンチオ面選択的水素化反応」が最も一般的である。図2にケトンの不斉水素化を例とした模式図を示す。水素分子がケトン分子面の S 側から（経路a）反応したときに S 体アルコールが得られるのであれば、分子面下側から（経路b）反応すれば R 体アルコールが生成物となる。原理は簡単であるが、ナノメートルオーダーの世界でアボガドロ数個の分子の表裏を見分けて反応させなくてはならない。どうすれば良いだろうか？ここで登場するのが「光学活性触媒」であり、数々の難題を見事に解決することになる。なお、不斉合成反応を評価する指標の一つに生成物の鏡像体過剰率(enantiomeric excess (ee))がある。図2に示した式で計算されるが、生成物中で左右の分子の一方が他方に対してどれだけ過剰に存在しているかを表す。例えば、右型と左型の比率が95：5であれば、90% eeである。



$$\text{鏡像体過剰率 (\%)} = \% \text{ ee} = \frac{|S - R|}{S + R} \times 100$$

図2 ケトンの不斉水素化におけるエナンチオ面選択の様式

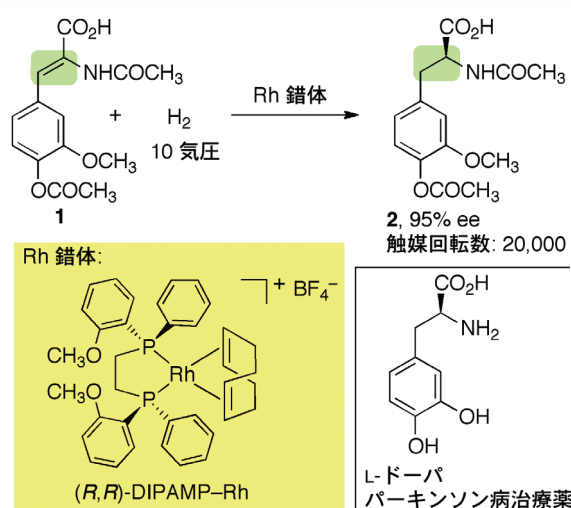


図3 DIPAMP-Rh 錯体触媒によるエナミドの不斉水素化反応

ノールズ博士は図3に示すDIPAMPとよばれる光学活性ジホスフィンを配位子とするロジウム錯体を触媒に用い、アルケン的一种であるエナミド1を不斉水素化し、加水分解を経て左手型のアミノ酸L-ドーパを高選択的に合成することに成功した¹⁾。L-ドーパはパーキンソン病治療薬であり、遷移金属錯体を触媒とする不斉合成反応を工業化した初めての例である。エナミド1の表裏を見分ける仕組みについては割愛させて頂く。

野依教授はBINAPとよばれる光学活性ジホスフィンを開発し、これを配位子とする金属錯体触媒により、数々の優れた不斉合成反応を見いだした²⁾。なかでも、ルテニウム錯体触媒はエナミドに限らず、多様な官能基をもつアルケン類の不斉水素化に適用できる。例えば図4に示すように、アリルアルコールの一種であるゲラニオールを水素化すると、香料等に用いられるシトロネロールが高選択的に得られる。原料の5万分の1当量の錯体を添加するだけで反応は完結し、工業生産もおこなわれた。

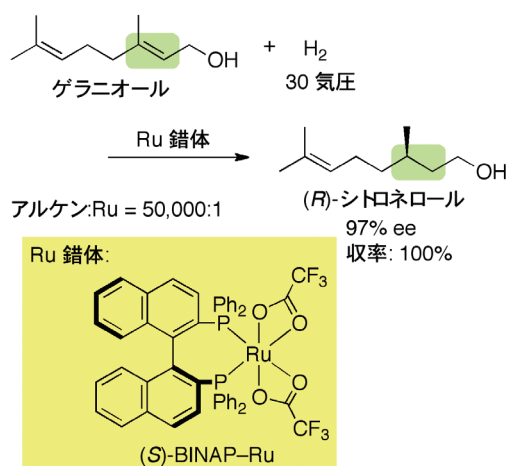


図4 BINAP-Ru 錯体触媒によるアリルアルコールの不斉水素化反応

BINAP-ルテニウム錯体触媒のさらに素晴らしい特徴は、官能基をもつケトン類の不斉水素化にも適用できることである²⁾。RuCl₂型の錯体を用いることで多様な官能基をもつケトン類を高選択的に水素化し、対応する光学活性アルコールを与える。図5にカルバペネム系抗生物質の工業的合成プロセスで用いられた例を示す。「動的速度論分割」とよばれる現象も利用し、一度に二つの不斉炭素の構造を制御できる。すなわち、右型と左型の混合物であるケトエステル3を不斉水素化すると、ヒドロキシエステル4(シン体)が完璧に近いエナンチオ選択性で得られる。なお、2番炭素の立体が反転した望まない異性体(アンチ体)は6%しかできない。

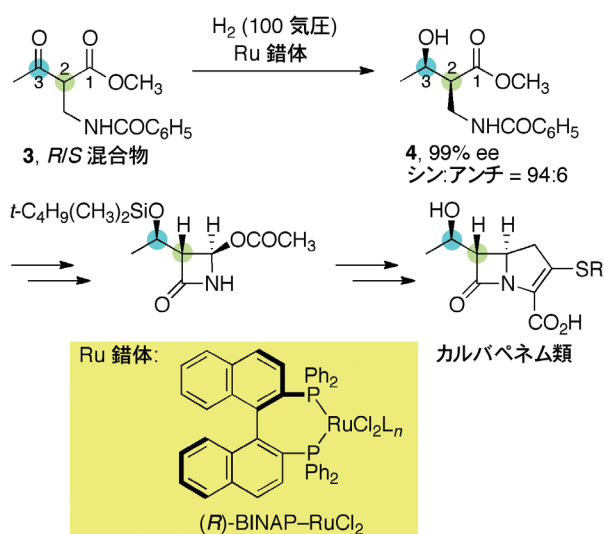


図5 不斉水素化反応を用いた抗生物質の工業的合成

筆者は1992年に野依教授が主宰する新技術事業団(現科学技術振興機構)創造科学推進事業(ERATO)「野依分子触媒プロジェクト」の研究員に採用後、1996年~2004年の名古屋大学助教授時代をとおして「単純ケトン類の不斉水素化反応の開発」を担当した。BINAP-ルテニウム錯体は反応点近傍に官能基をもたない単純ケトン類の不斉水素化にはほとんど触媒活性を示さないため、新しい触媒の開発が必要になったことが理由である。図6に示すように、二つの光学活性配位子XylBINAPとDAIPENをもつルテニウム錯体を塩基と共に用いることで高い反応性とエナンチオ選択性を達成した³⁾。

2004年に北海道大学へ教授として赴任したことを契機に、筆者はより高い活性と多様な構造をもつケトン類に適用できる一般性をもつ触媒の開発を目指した。その成果の一つとして、図7に示す特徴的な環状構造をもつ錯体(RUCYと命名)が塩基の存在下、「超高速不斉水素化触媒」として機能することを見いだした⁴⁾。アセトフェノン(5)の反応では、ケトン/Ru比10万、水素7気圧で15分、水素50気圧

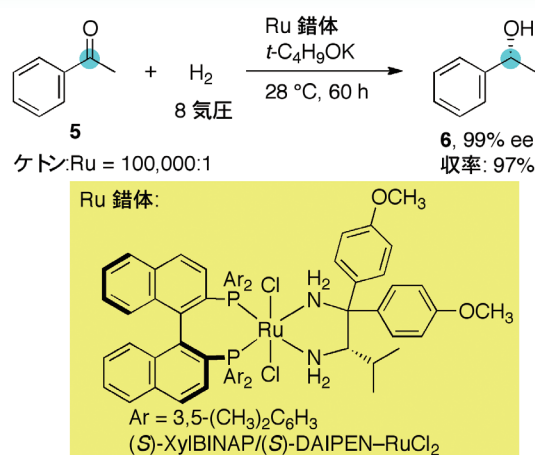


図6 XylBINAP/DAIPEN-Ru 錯体触媒による単純ケトンの不斉水素化反応

では6分で完結し、光学的に純粋なアルコールが定量的に得られた。図6に示したRuCl₂型の触媒による反応時間を240分の1に短縮した。水素50気圧における触媒回転効率(TOF)を測定したところ、毎分3万5千回であることがわかった。この回転速度は、乗用車のエンジンの10倍以上である。なお、ケトン/Ru比2千であれば、大気圧の水素下、3時間で反応は完結する。

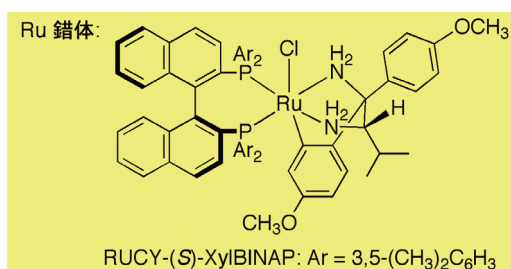
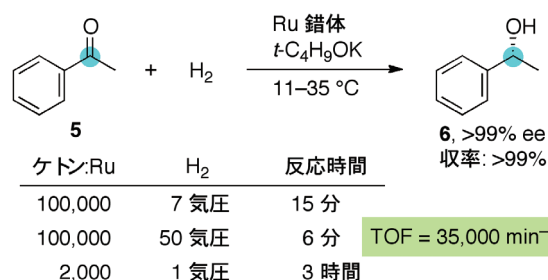


図7 ケトンの超高速不斉水素化反応

筆者らの開発した錯体触媒は、二種類の配位子の組合せを変えることで多様な電子的・立体的性質を賦与できる。例えば、図8に示す二環性ケトン7は表裏の区別が困難で、従来の触媒では高選択的に水素化できなかったが、XylSkewphosとPICAを配位子とするルテニウム錯体を開発することで問題を解決した⁴⁾。ケトン/Ru比10万、水素15気圧の条件で反応は4時間で完結し、再結晶を経て光学的に純粋な(R)-3-キヌクリジノール(8)が得られた。540 kg

スケールの反応にも成功し、尿失禁・頻尿等治療薬ソリアフェナシンの製造プロセスで工業化に成功した。

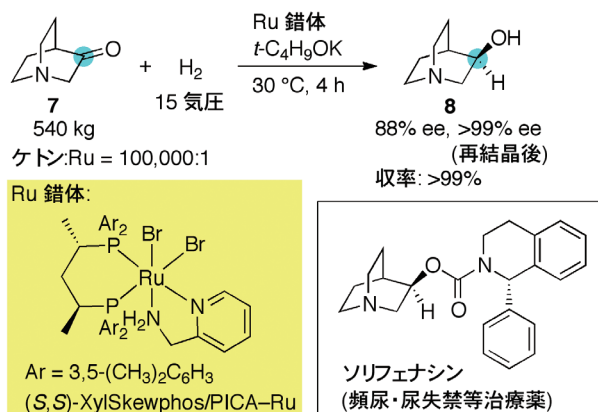


図8 不斉水素化反応を用いた医薬原料の工業的合成

このように、不斉水素化反応は工業化が可能な社会との繋がり強い反応といえる。そのためには、使用量の低減化や反応時間の短縮を実現する高活性と高いエナンチオ選択性を実現する光学活性触媒の開発が不可欠であるが、反応機材の高性能化も忘れてはならない。この反応を工業的スケールでおこなうには、ステンレス製反応釜によるバッチ式が一般的であろう。水素加圧下で安全に反応をおこなうことができる機能が不可欠である。一般に遷移金属錯体

触媒は酸化されることで失活するので、脱酸素下で操作できる環境が必要となる。また、気液二相系での反応なので、液相中の水素分子濃度を最大に保つように十分な攪拌が要求される。さらには、生成物の単離を効率化する仕組みの導入も望まれる。したがって、化学工学的に合理性のあるシステム設計があつてこそ、不斉水素化反応の工業化は達成されたといえるだろう。

3. おわりに

水素は二酸化炭素を排出しないクリーンエネルギー源として注目されているが、医薬、農薬、香料、有機機能性物質等、人々の豊かで健康な暮らしを支える有機化合物の合成においてもクリーン原料として重要な位置を占めている。なかでも、不斉水素化反応はノーベル化学賞の対象となるまでに発展してきたが、研究者・技術者の英知と探究心により、常に進歩を続けている。今後も、持続可能な明るい社会を創る一翼を担っていくことを信じて筆を擱くことにする。

参考文献

- 1) Knowles, W. S. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**(12), 1998-2007(2002)
- 2) Noyori, R. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**(12), 2008-2022(2002)
- 3) Noyori, R. and T. Ohkuma : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**(1), 40-73(2001)
- 4) Ohkuma, T. and N. Arai : *Chem. Rec.*, **16**(6), 2801-2819(2016)

化学工学誌 毎号のアンケートのお願い

化学工学誌編集委員会

化学工学誌編集委員会では、毎月の本誌に対するアンケートを化学工学会のホームページ(<http://www.scej.org/>)上で行なっております。

これは、幅広く読者の皆様のご意見をお聞きして、今後の企画・編集に役立てる目的で行なっているものです。

編集委員会としては、出来るだけ多くの方々のご意見をお聞きしたいと思っておりますので、毎月のアンケートの回答に是非ご協力をお願い申し上げます。

アンケートはその月の号の月上旬から、化学工学会ホームページのトップページ画面下方のバナー「読者アンケート」より、回答できるようになっております。

(アンケート下欄の「ご自由に意見をお書きください」欄に会員番号、またはお名前と連絡先住所をご記入ください。個人情報はこの目的以外には使いません。)

この件についての問合せ：

〒112-0006 文京区小日向4-6-19 共立会館 5F
化学工学誌編集委員会 E-mail : kakoushi@scej.org