

甲南大学 総合研究所報

第 76 回 総合研究所公開講演会 (オンライン)

「甲南の教員が解説する Nobel Prize2021」

～ノーベル化学賞～

講 師 片桐 幸輔 (甲南大学 理工学部 准教授)

2021 年 12 月 13 日 (月) 12 : 20～12 : 55 (Zoom 配信)



令和3年12月13日

甲南大学理工学部准教授 片桐 幸輔

【片桐】今年受賞された方は、ベンジャミン・リスト先生、ドイツの化学者とアメリカのデイヴィッド・マクミラン先生のお二方が受賞されたということですね。

どういうタイトルで受賞されたかということ、“for the development of asymmetric organocatalysis”ということで、「不斉有機触媒の開発への貢献」という形で受賞されているということですね。

どういう研究かということを中心に簡単に解説させていただきたいと思います。結構深い分野ですので、表面上をなぞる形でいかせていただきます。大分、抜けているところもあるかもしれませんが、御了承ください。

まず触媒と呼ばれるもの。非常に簡単な部分で説明させていただきますが、化学反応において、そのもの自身は変化しない。変わらないけれども反応速度を変化させる物質ということで、反応速度を速くするという形ですね。こんな図がよく使われています。反応物質がある状態、活性化状態になって、結合が組み変わったりとか、そのようにして生成物ができると。こういうエネルギー相関図が書けるのですけれども。ここの活性化エネルギー、要するに壁です。この壁を超えて反応がいくという、この壁を低くしてあげる。触媒がある場合は、その活性化エネルギーが必要。これだけ高さが必要だったものを、ここまで落とせるというような形で反応速度を変化させることができる。そういう物質を触媒というわけです。

大きく分けてですけれども、生体触媒というものと金属触媒、錯体触媒と呼ばれるのですけれども。この2つが知られていました。

今回、新たに有機触媒というのが第3の触媒となるだろうということで、ノーベル化学賞を受賞したということになります。

光とか超音波とか光触媒とか、そういうふうには呼ばれるものもあるのですけれども、化学反応を促進するものであっても化学物質ではないというものは、ここでは触媒とは言わないと定義しています。

この触媒なのですけれども、代表される2つのうちの生体触媒ですね。生体触媒というのは、酵素などに代表される、生体内での反応を触媒するものということで、生体内では当たり前におこなわれている反応で、非常に穏やかな反応条件であり、非常に速い。

それから特徴の一番、効率ですけれども、基質特異性により、副反応がほとんど起こらない。これと決めた反応は、これしか起こらない。非常に優れている性質で、鍵と鍵穴という関係で例えられることが多い。こういうものですね。上にあるような図ですけれども、酵素の形が決まっていて、ぴったり合うものしか反応しない。ぴったり合ったものが酵素基質複合体というものを形成して反応させる。ということで、基質ABのようなものがあつたときに、ほぼ100%、基質Aだけを反応させることができる。極めて有効な触媒であるということです。

欠点としては、酵素自体の安定性がそんなに高くない。温度をかけると失活してしまうとか、そういう意味で反応条件などは、極めて限られています。それから、コストが高いとなっていますが、管理するのが大変だったりするということで、実際に酵素などを有機合成反応に適用しようとした場合、コストは高めかなということで、欠点もあつたということです。

生体内で非常に優れているということから、1970年代頃から酵素を有機合成に利用しようということで、酵素を用いた有機合成によって、多くの医薬品合成がされています。医薬品がつくられていますということで、「化学と教育」という雑誌に載っていた一例なのですけれども、ここにあるような医薬品を合成するのに酵素を使っています。ちょっと立体化学の話になってしまうのですけれども、立体をきっちり制御した状態で合成ができるということで、酵素を使って生体を模倣するという形ですね。生体の模倣を目指して、それを触媒として使おうという研究がされていたということです。

一方で金属触媒、無機触媒とか錯体触媒と呼ばれるものは、金属や無機物により様々な反応を触媒するものということで、歴史的に見ると、ハーバー・ボッシュ法と呼ばれるアンモニアを合成する反応というものが始まりですね。19世紀に発見されたのが始まりと言われていて、触媒自体は鉄アルミナ系という、鉄とか酸化アルミニウムというものを使ったものであるということです。ほかに、プラスチックとなるポリオレフィン、二重結合が何個もつながったような構造をしているのですが、これを合成するチーグラール・ナッタ触媒という触媒ですね。これはチタンとかアルキルアルミニウムを触媒とした例なのですが、こういうものが知られていて、化学工業の発展というときには必ず新しい触媒が開発されるということで、生体触媒とは別で工業的に材料とか、そういうものを発展させる際に使われていたのが、金属触媒であるかと思われま。

このチーグラール・ナッタ触媒は、有機金属化学の発展とか、そういう方向にいくのですけれども、特徴としては、非常に高い反応性があるということで、一番押しと言いますか、金属触媒ならではといたら反応性が高いということが言えるかと思えます。

一方で、金属特有の例えばハーバー・ボッシュだったら、鉄とかアルミニウムですし、チーグラール・ナッタだったらチタンが必要だったりという、金属ごとに性質が変わったりするということで、周期表にある金属、いろいろなものを試したりということで、新しい合成がどんどん生まれているということが特徴的、面白い点だなと思えます。

一方で、欠点のほうは多く挙げているのですけれども、金属錯体の不安定性です。安定なものもあるのですけれども、取扱いが困難な場合があったりします。貴金属を使う例がありますので、コストが高くつく。さらには資源に限りがある。さらには、貴金属なので当然ですけれども、限りがあるとされている。後は残留物ですね。反応が終わった後のものに金属が残ってしまった場合に、環境とか安全面に問題があるのではないかということで、よく有機触媒とかを発表する場では、このあたりが悪者にされがちでした。

今回の反応では、触媒といっても特に「不斉合成」と呼ばれる反応の触媒に限られて話がされています。不斉合成といたら何かというと、簡単にしか言わないのですけれども、例えば分子組成は同じだけれども、共存の関係にある。よく右手と左手の関係などと言われるのですけれども。そういうものですね。互いに性質が異なることが多いということで、例えば、ノーベル賞でこの不斉関係の話が出ると、よく使われる例なのですけれども、リモネンと呼ばれる物質は、S体とR体とあるのですけれども、Sリモネンは、レモンの香りがする。一方でRのリモネンは、オレンジの香りがするということで、同じ物質なのに鏡に映した関係ですね。鏡像異性体、エナンチオマーなどと呼ばれていますが、それぞれによって性質が異なってくる。

医薬品などでも、一方は薬効を示すけれども、一方は毒性を示してしまうというのが極端な例としてあるということで、この鏡像異性体、エナンチオマーを片方だけ、一方だけを取り出したい、合成したいという研究は、非常に多くなされている。その際に、不斉合成や光学分割というのがあるのですけれども、そのための不斉合成を行うための触媒というものも開発されているということですね。

この不斉合成のための触媒として知られているものとしては、1970年代に「酵素を実際に使いましょう」と考えたのが始まりで、生体内では当たり前に行われていることを模倣しようということです。酵素が触媒で立体化学を制御しているということをコーンフォースさんが発見して、ノーベル化学賞を1975年に取られている。さらには、アルトマン博士が1989年にノーベル化学賞を受賞されていますが、RNA触媒、RNAそのものが触媒として作用している。リボザイムと言うらしいのですけれども、RNAも触媒として使える。これを実験系で生体に起こっていることを解明するために、適用しました。

それから、ボイヤール、ウォーカー、スコウは1997年にノーベル化学賞を取っているのですけれども、ATP合成の際の酵素の試行ということですね。この酵素が働いて立体制御をしているという研究でノーベル賞を取っているということで、主に生体触媒を使った例というものに限られていた。

一方で、金属触媒を使っても不斉合成ができるよということを発見されたのが、ノールズや野依先生、シャープレス博士という方が2001年にノーベル化学賞を取っていますが、不斉触媒反応に関する研究ということで、

限られた反応ではありますけれども、生体内反応に匹敵する効率をたたき出したということで、ちょうどこの辺は、私が学生のときに研究していた内容とかぶってくるのですけれども、やっと生体の模倣に道が見えたという感じが、2000年前半だったということです。

圧倒的に、生体触媒というものが不斉合成では優れているとされていたわけですね。それに追いつけ、追い越せという形で金属触媒を使って、いろいろ開発しているという中で、今回のリストやマクミランの発見というのが、不斉有機触媒を開発したということになるわけです。

実際には、2000年ごろから研究されているのですけれども、この有機触媒を使った反応というのが、この生体触媒に大分匹敵するようになってきているというのが、今回のノーベル賞の受賞理由となっております。

有機触媒というのは、生体触媒の長所と短所。金属触媒の長所と短所というのがあるのですけれども。主に金属触媒の欠点とされていた部分を解決するような。金属を含んでいないので、環境安全面で問題解決できる。資源を使わないので、低コストで済むとか。生体を模倣するという形で、高い収率で、選択性は確保できている。そういうメリットがあると言われていました。

一方で、比較的不活性ということで、触媒量が多く必要である。金属触媒や生体触媒は、1%未満の触媒量があれば、反応はササッといくのですけれども、有機触媒は10%とか20%が必要な場合も多いということで、活性はあまり高くないというのは、欠点として今でも解決はできていないのかどうかという研究が、多分されている状態だと思います。

ただ、それをあまりある低コストであるということから、多少、多く使ってもいいのではないかというのが、メリットになっているのではないかと思います。具体的にリスト先生とマクミラン先生の研究を見ていきます。

お二方とも有機触媒というものを開発したのですけれども、アプローチというのが多少違っているということで、リスト先生の場合は、もともと抗体触媒というものを、Catalytic Antibodyを化学反応に使おうという研究をされていたそうです。抗体が化学反応触媒をするというのは1986年に発見されていて、そういうのを使っているいろいろ合成しようという研究をされていて。生体反応を触媒する酵素というのが実際にどう働いているのかというのを調べていたそうです。

酵素というのは、アミノ酸の集合体であるということで、アミノ酸の集合体なのだけれども、実際に反応を行っている触媒として働いている部分が活性部位というのですかね。特定した場合に、少量のアミノ酸部分というのが働いているだけでした。この場合には、2つのアミノ酸が化学反応の触媒として働いているということを見つけ出したということで、こんなにアミノ酸の集合体として、非常に巨大な分子というのが使われているのだけれども、実際に働いているのはここだけであるということで、アミノ酸一分子でも酵素と同じ役割を果たすのであったら、要らないのではないかとということですね。この酵素のうち、実際に触媒として機能するのは一部のアミノ酸だということで、そのアミノ酸を使って見てみようということで、アミノ酸一分子、このプロリンというものを使われているのですけれど、これで触媒作用があれば、実際にリスト先生の仮説は証明できるのではないかとということです。

実際にこのプロリンを使った合成というのは、1970年代に別の先生がされていたそうです。こういう反応で、実際に立体選択的にプロリンが触媒として働くということは見つけられていたそうです。ただ、お二方の1971年、1974年の報告を最後に、一切追試されていないということで、忘れ去られていったということもあります。

リスト先生が実際にアミノ酸一個でいいのではないかと考えたときに、この反応が念頭にあって、プロリンでまず試そうということで、当時、闇実験みたいな形でやられていたそうですが、このLプロリンというものを使いましょうというのが、2000年のJ. Am. Chem. Soc. (アメリカ化学会の雑誌)の有名な論文です。私自身も読ませていただいた論文です。Lプロリンを使って、アルドール反応ですね。アルドール反応を立体選択的に行ったところを発見したというのが、リスト先生の仕事です。

リスト先生は、生体触媒というのを模倣する形で、有機触媒に行きついた。対してマクミラン先生の場合は、

金属触媒を用いた不斉合成というのをもともとされていたそうです。金属触媒は、酵素環境や湿気を嫌うことが多い。取扱いが難しい。高価な金属を使っているということで、実験室レベルでは非常に破壊力があるのですが、工業スケール、大スケールで実際にやろうとした場合には、あまり好ましくないとされていた。

実際にマクミラン先生がやっていた触媒は、この銅錯体だったそうですが、金属を使わないのが好ましいようになっていたので、金属触媒を用いない不斉合成を開発しようと思っていた。その中で金属を持たない、有機分子のみからなる触媒というのをやりましょうということで、やったのがこの反応ですね。こちらが2000年の *J. Am. Chem. Soc.* (アメリカ化学会の雑誌) で、ディールス・アルダー反応をこのような触媒、マクミラン触媒と呼ばれるものですが、こちらは、フェニルアラニンから簡単に合成できるのですが、それを使って立体選択的に反応したということですね。

金属を使わないものを触媒ということで、*organocatalyst* と命名したのは、マクミラン先生です。有機分子触媒、有機触媒を命名したのです。この有機触媒はフェニルアラニンから酸塩化物にした後にアミドに変換して、アセトンでここを保護するみたいな形で合成されます。非常に簡単につくれるということで、実際に販売もされています。ちょっと置換基替えたりしたものは、セットで73, 100円と *Aldrich* (アルドリッチ、試薬会社名) で売っています。ちょっと高価なような気もしますが、実際に売りに出されるぐらい簡単な触媒であり、それを使うといろいろな反応ができるということで、優れものであります。

有機触媒、考え方とかは結構古くからずっと続けられているのですが、リスト先生やマクミラン先生は、結局、有機触媒を使って実際に医薬品等をつくってしまおうということで、実際にそれが製造過程に組み込まれている反応もあるそうです。

これは一例ですが、 α トコフェロールというビタミンE、抗酸化物質ということらしいのですが、このトコフェロールを合成する。キー反応のところ、この触媒 *catalyst40* と書いてあるのが、プロリンの誘導体です。プロリンからつくるものらしいのですが、これを触媒として用いると、非常に高い選択性で中間体が得られて、そこから α トコフェロールが実際に合成されているという例や、アリスキレンという高血圧治療薬ですね。こちらを反応する際に、こちらの47という触媒。これもプロリンの誘導体ですが、これを使って反応するというので、鍵となる反応、立体を制御した部分をつくって、そこから合成するという、こちらは特許になっているらしいのですが、そういうものに適用されている。

有名どころでは、オセルタミビルというインフルエンザ治療薬をつくる際にも、こちらのマクミラン触媒を使った福山透先生という全合成の大家である先生が、タミフル合成をおこなっています。ただ、不斉合成を金属なしで行ったというだけではなくて、実際の医薬品合成の現場でも使えるということを示したことが、今回の大きな受賞理由の一つとなっているわけです。

福山先生はマクミラン触媒を使っていますが、林雄二郎先生という方は、プロリン誘導体を使っているということで、いずれも有機触媒を鍵反応としてオセルタミビルをつくったというところが、非常に使い勝手のいい触媒なのだなということです。

今回、有機触媒ということで、お二方がノーベル賞を取られたのですが、日本人でも有機触媒を古くからやられている先生という方が結構いらっしゃいます。有名な方として、丸岡啓二教授。京都大学の先生なのですが、丸岡触媒と呼ばれる不斉相間移動触媒というもので、アンモニウムですね、ビナフチル骨格が2つついたアンモニウム塩という触媒をつくって、相間移動触媒としてはたらくというようなものを行っています。「有機触媒は」と言われたら、私などは、真っ先に丸岡先生かなと思われるぐらい、ガチッと研究をされている先生です。

それから寺田眞浩先生という方は、不斉有機塩基触媒と呼ばれるもので、グアニジノイミノホスホランという、こんな骨格が非常に強い、塩基として働く不斉触媒として働くということを発表しています。寺田先生は、これ以外にも秋山・寺田触媒という形で、実際にリスト先生に影響を及ぼしたと言われている触媒の概念を考えた人でもあります。現在も新しい強塩基触媒を合成しているということで、非常に活発に研究されています。

このほかにも、有機触媒をやられている先生というのは何人もおられて、後は活性を上げるということですか。実際に医薬品合成にも使えるということで、後は触媒量をどんどん減らせれば、なお生体触媒に追いつくのではないかと。まだまだ発展していく可能性がある分野だと思われまます。

最後にノーベル賞のプレスリリースのところですけども、これまで酵素に比べたら、不斉合成、人工でやる分というのは、石器時代のようなものだったということです。金属を使っても、野依先生らの不斉触媒ぐらいしかなかったというところを、今回のこの有機触媒ができたことによって、新しいツールになるのだと。これを使ってどんどん生体触媒を、生体がやっているようなことをできるようになるだろうということで、より化学を便利なものにするという、そういうツールになるだろうということで、今回ノーベル賞を受賞したという理由として発表されていました。ということです。以上です。御清聴ありがとうございました。

【司会】片桐先生、どうもありがとうございました。Zoomの方、あるいは会場のほうから御質問があればお受けしますが、まだ5分ほど、お時間もありませんけれども。

私のほうから、ちょっと質問させていただきます。今回の受賞理由にも関連するのかもしれないのですが、有機触媒のよかった一つのポイントは、医薬品ということになるのですが、最初、片桐先生はコストとかいう話があったのですが、有機を使うというか、貴金属を使うというところの安全性というか、医薬品などだと特にそういうことが気になるのかなと思って。むしろ、お金はいくらかかってもいいから、かなり安全な形で触媒が残ったとしても、安全な形でやられるので、そういう意味で有機触媒というのが重要だという、そういう考え方なのですかね。

【片桐】実際そうですね。金属を含まないというところを一番に押しはいるのですが、リスト先生のプロリンにせよ、マクミラン触媒にせよ、簡単なアミノ酸一つからできるということで、触媒の合成自体にもコストがかかってないというところが、二重の低コストで済んだということで。有機触媒を新たにつくろうといったときに、結構複雑にコストをかけてつくった場合、「プロリンでいいのでは」ということにはなりかねないかなということで、最初の例が非常に低コストに抑えられているということで、今後も実際に使うとなると、そこも見られるのではないかなと思います。

【司会】日本人の方、お二方ぐらい紹介されていて、僕ちょっと有機化学が全然分かっていないのですが、ノーベル賞を取られた方の触媒というのは、アミノ酸由来というか、そういうところがポイントになっているという感じがするのですが、分子のデザインというか、対象とする反応に対する活性部位と言ったらいいか分からないのですが、そういったもので有機が使える、有機化学的に有機が使える、こういう反応なら使えるとか、そういうのは何となくセンスとしてあるというか、確立されているものなのですか。

【片桐】そうですね。触媒として、ルイス酸として働くとか、塩基として働くとかいう意味で、多少今回紹介した日本人の方の触媒というのは、ちょっと違うので。プロリンとかマクミラン触媒というのは、ルイス酸という形で働くのですが、相間移動触媒は、相間移動触媒なので、そもそもの分子デザインとしては違うかなと。この寺田触媒なども、どちらかという、塩基として働くことを目的としているので、ルイス酸をさらに改良するとすると、プロリン、マクミラン触媒を超えなければいけないので、ハードルが高いので。違うコンセプトで攻めていくという形を今後されるのではないかなと思います。

【司会】ありがとうございます。

【日下部】簡単な質問なのですが、すごく分かりやすかったです。ありがとうございました。タミフルの例がすごく分かりやすかったです。すごく役に立っているなというのが。お聞きしたいのは、この方法が発明されなかったら、タミフルは開発できなかったかも知れないぐらいの感じで思っているのでしょうか。

【片桐】実際にタミフルを合成して、実際に売りに出している方法は、これじゃない方法で既にできていたので。特にこの有機触媒ができたからタミフルが世に出た、というわけではないです。実際に治療薬として使えるものを合成できるよというので、アピールの意味が強いかなと思います。

【日下部】なるほど。これで初めてできた医薬品というものもあるのでしょうか。

【片桐】あると思います。ちょっとそこまで調べきれてないのですが、この α トコフェロールとアリスキレンなどは、これが初めてだというようなことは書いてありました。

【日下部】はい。ありがとうございました。

【司会】そもそも触媒というのは、一体どのように活性化エネルギーを下げ、反応に関与しているものなのでしょう。

【片桐】いろいろな形があつて、実際に活性化エネルギーを下げる方法というのは何種類かあります。例えば、ルイス酸ですが、ルイス酸が反応部位に作用して、反応に必要な電子を欲しが、つまり反応をしたがる部分を、より反応をしたがるように変換するという形を作ります。触媒は基質にくっついて反応が早くなるように作用して、また外れていくという形で反応に関与するというのが簡単な説明かなと思います。

基本的に触媒というのは、遷移状態を安定化させます。例えば酵素というのは、遷移状態の構造が非常に安定なのです。遷移状態が安定化することで、活性化エネルギーが減少して反応が進みやすくなるというのが一般的な触媒の効果です。

【司会】ありがとうございます。

【司会】お時間がきていますので、質問があつたら、学生さんも化学の学生さんが聞いていると思うのですが、授業等々で片桐先生にお会いしたときにでも、たくさん質問してみたりしてはいかがでしょうか。ということで、片桐先生、どうもありがとうございました。

【片桐】ありがとうございました。