

ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	11. 新合成手法
中項目	11-1. 有機触媒
小項目	11-1-2. 求核触媒

<p>概要（200字以内）</p> <p>求核触媒はアルコール類やアミン類のアシル化による速度論的分割、ミオイノシトール類のリン酸化、また Morita-Baylis-Hillman 反応などの優れた触媒である。</p> <p>今後は汎用性獲得や触媒活性向上への取り組み、ポリオール類の位置選択的官能基化や活性化を可能にする触媒の開発、それを利用する多糖類や配糖体天然物の短段階合成、さらにポリオール系バイオマスの官能基化に基づく有効利用と非化石燃料への変換法開発が望まれる。</p>	
<p>現状と最前線</p> <p>求核触媒は酸、塩基、または Lewis 酸触媒とその機構を異にし、求核攻撃を介して触媒作用を発現する特異な反応触媒である。代表的な反応例としてアルコール類のアシル化、Morita-Baylis-Hillman 反応、ベンゾイン縮合、ペプチド結合形成、[2+2] 及び [3+2] 環化付加などがあげられる。求核攻撃を担う反応中心は多くの場合、窒素もしくはリンで、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、イミダゾール、3級ホスフィンなどが代表的であるが、<i>M</i>-複素環カルベンでは炭素が反応中心となる。最も良く研究されているのは DMAP 及びそのキラル類縁体を用いるアルコール類のアシル化である。ラセミ体アルコールの不斉アシル化による速度論的分割はリパーゼ等の酵素を用いる方法が一般的であったが、Vedejs らによるキラルホスフィン触媒を用いる不斉アシル化法の開発 (1996年) により非酵素的な手法開発の端緒がつけられた。アリールアルキルカルビノールの分割に有効なキラル DMAP 触媒が Fu らにより、またその後多くの研究者により開発された。しかしアリールアルキルカルビノールは対応するアリールアルキルケトンの不斉還元により得る方が効率的である。一方、ケトンの不斉還元が有効に働かないアルキルアルキルまたはアルキルアルケニルカルビノールの求核触媒を用いる効率的な速度論的分割法の開発が望まれる。そこでジオール誘導体やアミノアルコール誘導体の求核触媒による高選択的な速度論的分割の報告例が散見されるが、汎用性のある高選択的触媒は未だ開発されていない。最近、不斉シリル化によるジオール類の不斉非対称化が Snapper らにより報告され、話題を呼んだ (<i>Nature</i>, 2006, 443, 67)。</p>	

今後はアルコール類の汎用性かつ高活性不斉アシル化触媒の開発が望まれる。求核触媒が求核攻撃を介して触媒作用を発現する宿命として、選択性向上が反応性低下につながるジレンマがある。これを回避するため遠隔不斉誘導を利用する方法が川端ら、稲永ら、Vedejsら、Spiveyらにより報告されている。一方、Zipseらは活性中間体を安定化する触媒設計を行い、DMAPの6倍の触媒活性を報告している。

今後発展が期待されるのは、糖などのポリオール類の位置選択的アシル化及び官能基化である。グルコース誘導体の2級水酸基選択的アシル化が吉田ら、Millerらにより報告されているが、選択性は中程度である。最近、Millerらはerythromycinの2級水酸基の位置選択的アシル化を報告した。この報告は先駆的であるが、3つの2級水酸基の固有の反応性の差をうまく引き出したに過ぎず、触媒により位置選択性を任意に制御する段階にはまだハードルが高い。Millerらはまた、保護ミオイノシトールの位置選択的リン酸化を報告している。今後は無保護ミオイノシトールの選択的リン酸化が課題であろう。

求核触媒によるラセミ体アミンの速度論的分割はFuらにより2、3の成功例が報告されている。アミン類は触媒非存在下にも容易にアシル化を起こすため本反応には特殊な条件が必要で、一般性獲得にはまだ改良の余地があるものの、達成可能と予測される。

Morita-Baylis-Hillman反応も求核触媒が得意とする反応である。アルデヒドまたはイミンと $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物から $\alpha$ -メチレン- $\beta$ -ヒドロキシ（またはアミノ）カルボニル化合物を一気に得る有用な方法である。岩淵-畑山ら、Shiら、笹井らにより高選択的な不斉触媒が報告されているが、反応速度、汎用性の点で課題を残している。

#### 将来予測と方向性

求核触媒の触媒する反応は多岐に亘るが、他の触媒系でも達成可能な分子変換は他に譲り、ここでは、求核触媒が最も威力を発揮し今後発展すべき分子変換を以下のように予測する。

##### ・5年後までに解決・実現が望まれる課題

アルコール類やアミン類の速度論的分割の汎用的かつ高活性求核触媒の開発。

ポリオール類の位置選択的保護基導入触媒の開発。

Morita-Baylis-Hillman反応の汎用的かつ高活性求核触媒の開発。

ポリオール類の位置選択的活性化を可能にする高度な基質認識能を持つ触媒の開発とそれに基づく位置選択的結合形成法の開発。

##### ・10年後までに解決・実現が望まれる課題

ポリオール類の位置選択的活性化を利用する多糖類および配糖体天然物の短段階合成。

ポリオール系バイオマスの官能基化に基づく有効利用と非化石燃料への変換。

無保護糖、無保護ポリオール類の位置選択的官能基化。

無保護アミノ酸を基質とするペプチド縮合触媒の開発。

#### キーワード

アシル化、速度論的分割、位置選択的官能基化、ポリオール、Morita-Baylis-Hillman反応

(執筆者： 川端猛夫 )