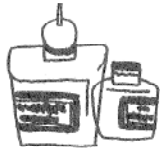


基礎工学部・合成化学科 合成反応・触媒化学講座



研究室紹介

村橋俊一*

1. はじめに

本講座では、有機合成のニーズに応える高選択的合成反応の開発と、これを用いた生物活性物質や機能性物質の合成を目的とした研究を行っている。職員は村橋俊一教授、細川隆弘助教授、直田健助手、今田泰嗣助手と事務補佐員の安岡麻企さんの5名に加え、ESR室と兼任している越田眞三技官から構成されている。大学院の後期過程には、中国からの留学生1名を加えた5名、前期過程には13名、学部4年生は8名が在籍している。

近年、製薬、エレクトロニクス、機能性材料等の多方面における「ものづくり」の基幹として、有機合成は極めて重要な学問領域になっている。資源、エネルギー、労働の面で無駄を省き、欲しいものだけを選択的につくる有機合成反応を開発する方法論の中で、本研究室では次の二つの考え方を基本戦略にしている。まず、生物が効率良く営んでいる酵素反応の機作の原理を抽出し、これらをシミュレートすることにより新しい有機合成触媒反応を開発しよとするものである。第二には、種々の有機金属化合物の特性を探り出し、これを活用しようとする方法である。こうした観点から、これまでにPd, Ru, Rh, W, Mo, Ti, Cu, Li, B, P, Si, Sn等の元素の反応性の特徴を生かし、数多くの新しい触媒反応を開発して来た。ここでは、現在行っている研究の一部を紹介したい。

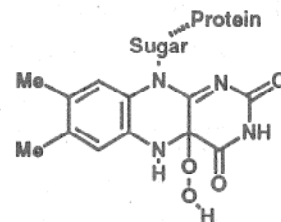


*Shun-Ichi MURAHASHI
1937年5月12日生
昭和32年大阪大学工学研究科修士課程修了
現在、大阪大学基礎工学部合成化学科、教授、工学博士、有機合成化学
TEL 06-844-1151 (内線 4520)

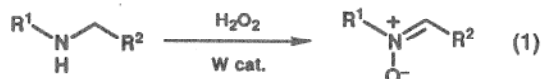
2. 研究内容

(1) 生体機能をシミュレートした有機合成反応

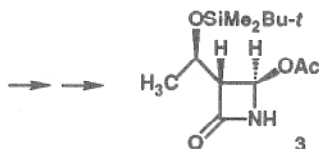
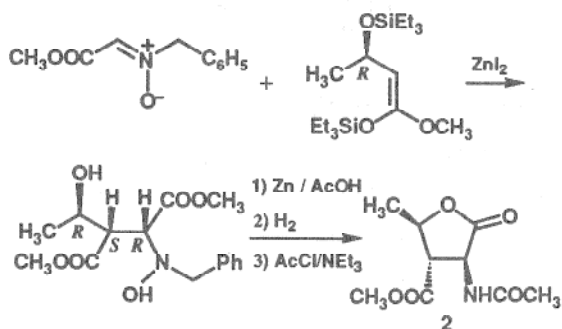
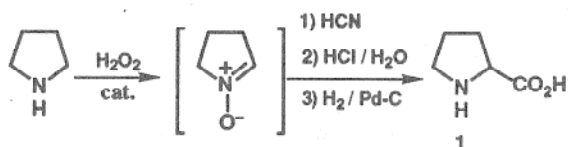
生体内におけるアミノ酸を代謝して生成するアミン化合物の代謝過程は、生化学的あるいは合成化学的に極めて興味深く、かつ重要である。アミンの代謝過程には、(i) アミンを酵素によって直接酸素化する過程(オキシゲナーゼ)と、(ii) 酵素によって脱水素した後、その水素を酸化する過程(オキシダーゼ)の2種類がある。前者の反応の中で、ほ乳類の肝臓にある酸化分解酵素フラビンモノオキシゲナーゼの機能にまず着目し、これをシミュレートした酸化反応の開発を行っている。フラビンモノオキシゲナーゼ酵素では、下に示したフラビンペルオキシドによりアミンや硫黄化合物など種々の有機化合物が直接酸素化されている。この反応を引き起こす基本素子となる種々のフラビン系化合物を設計・合成し、これらを有機触媒とする新しい型の酸化反応を開発している。現在、キラルなフラビン系化合物が有機触媒になることを見出し、これを糸口として、酵素類似の触媒の不斉酸素化反応の開発が行われている。



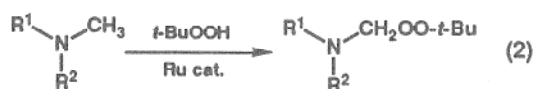
上に述べたフラビン酵素の機能を金属錯体触媒でシミュレートすると、アミンの直接酸素化からニトロ化合物が合成できる(式1)。この反応を用いると、アミンから α -アミノ酸、 β -ラクタムの前駆体となる β -アミノ酸を始



めとして、精神安定作用や循環器制御作用を持つアルカロイド等の種々含窒素化合物の合成が行なえる。鍵反応として、 α アミノ酸(1)および β -アミノ酸(2)と β -ラクタム(3)の合成例を下式に示した。

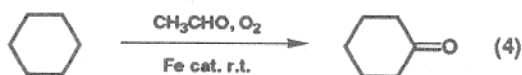
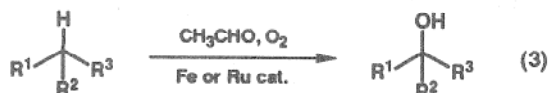
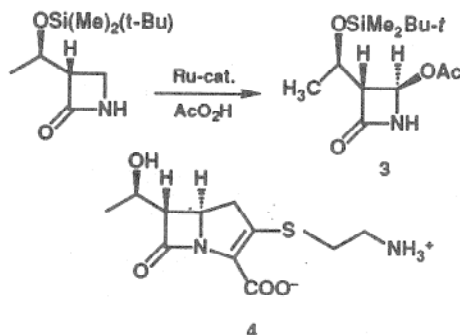


さらに、肝臓内で解毒作用などを行うシトクロム P-450 酵素類似の機能を、ルテニウム等のホスフィン錯体でシミュレートさせることにも成功した。P-450 酵素には、鉄ポルフィリン錯体による酸素分子の活性化を経由したオキソ鉄(IV)錯体の生成と、オキソ鉄錯体から基質への酸素移動の二つの機能がある。P-450 酵素のオキソ鉄中間体に対応する活性種を発生させることを目的としてオキソルテニウム活性種を構築し、その反応性を検討した。その結果、ポルフィリンを用いることなくアミンやアミド化合物等の α 位のC-H結合に直接官能基を導入する酸化反応(式2)を開発した。これらの反応は、従来の有機化学反応では達成できない。この手法を用いると、チエナマイシンに代表さ



れるカルバペネム系抗生物質(4)の重要な合成

中間体として、現在、医薬の分野で注目されている β -ラクタムが下に示すように高選択的に合成できる。また、この手法は炭化水素や(式3, 4)、オレフィンの酸化反応にも適用できる。

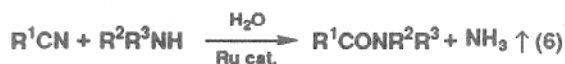


オキシダーゼ酵素によるアルコールの脱水素酸化プロセスは広く生体系に見られるが、これを範とする未来型のクリーンな触媒反応として、新しい脱水素型触媒反応の開発も行っている。例えば、アルコールからエステル(式5)、あるいはラクトン、アミン、ラクタム等のファインケミカルス中間体が合成できる。

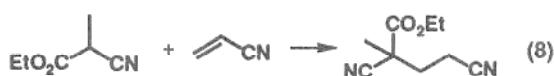
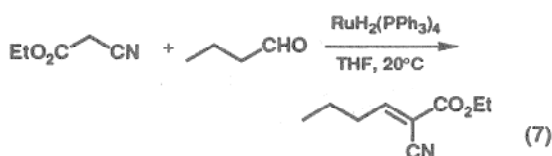


(2) 遷移金属錯体の特性を活用した有機合成反応

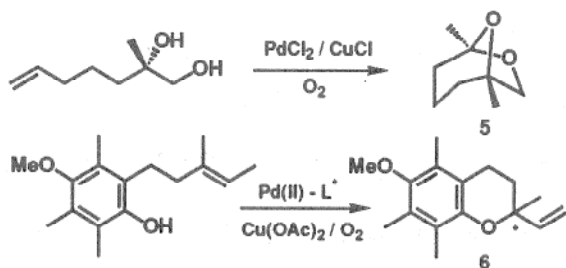
遷移金属錯体の有機基質への配位を活用・制御する手法を用いると、従来の有機反応では実現できない新合成反応を開拓することができる。低原子価ルテニウム錯体のニトリルへの配位を活用して、新しい変換反応が見いだされた。例えば、ルテニウムヒドリド錯体を触媒に用いニトリルとアミンと等量の水をと反応させると、アミドとアンモニアが生成する新形式のクリーンな反応となる(式6)。この反応はまた、ナイロー6,6などのポリアミド合成にも有効である。



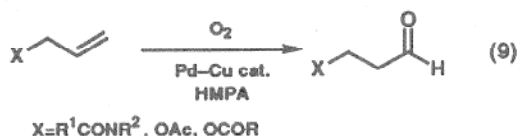
金属錯体触媒のヘテロ原子への配位効果により C-H 結合の直接的な活性化を室温で行わせることも可能である。この手法により、塩基を用いないニトリルのアルドール反応やマイケル付加反応が触媒的にしかも選択的に起こし得る(式7, 8)。



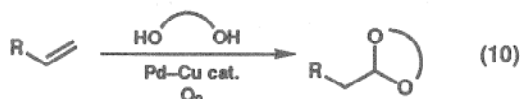
オレフィンに対する求核剤の反応は、従来の有機合成化学的手法では困難であるが、パラジウム触媒を用いると容易である。エチレンに水を求核的付加させ、アセトアルデヒドを製造する手法はワッカー酸化反応として広く知られている。この型の反応をオレフィン類の分子内環化に適用し、昆虫の性誘引物質(フェロモン)(5)や老化防止剤であるビタミンEのクロマン



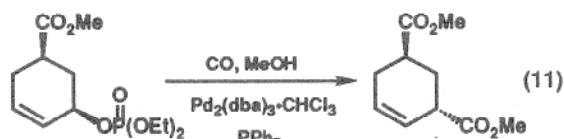
体(6)等の光学活性複素環化合物を簡便に合成する方法が開発された。また、アリル系化合物の末端オレフィン炭素を分子状酸素で直接酸素化し、アルデヒド体を得る反応も見い出している(9)。この反応は、メチルケトン体を与えるワッカー型酸化反応とは対照的である。さらに、オレフィンの末端位に酸素官能基を導入する酸



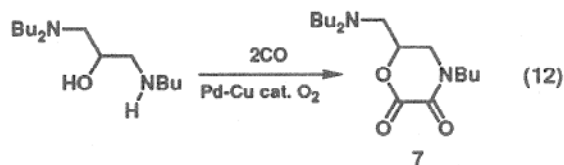
化的な触媒反応の開発を目的とした研究から、パラジウム触媒による選択的アセトアル化反応を見出した(式10)。現在この反応は、不斉反応に展開され、光学活性1-β-メチルカルバペネム体の合成に適用されている。



一酸化炭素を金属触媒により活性化して基質に取り込む反応は、カルボニル化反応と呼ばれ、炭素資源活用の基本的課題として重要である。パラジウム、ロジウム等の金錯体属触媒を用いて一酸化炭素をカルボニル基として基質に取り込み、一つあるいは二つの炭素鎖を増炭する手法として、アリルアセテートやアリルアミンからβ,γ-不飽和カルボン酸誘導体を合成する方法や(式11)、アミノアルコールの交差ダブルカルボニル化によりオキサメートを合成する方法(式12)が見い出されている。これらの反応は精神制御系で重要なβブロッカーとして注目を集めているプロプラノロールや、消炎鎮痛作



用を有する化合物(7)の合成に活用できる。



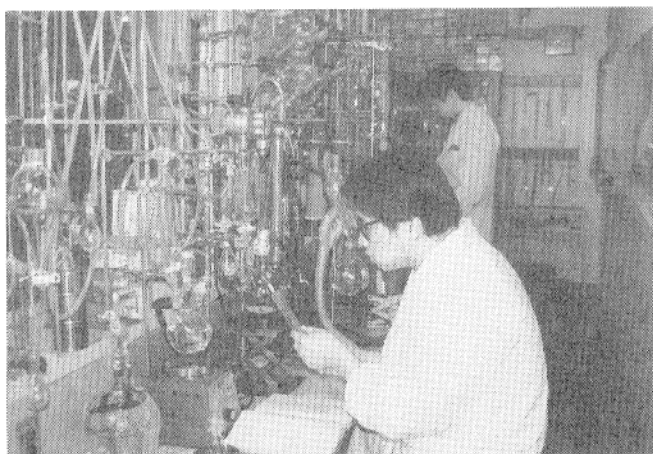


写真1 有機合成実験室の風景

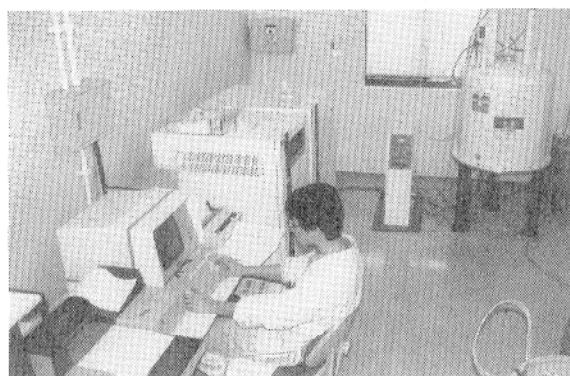


写真2 270 MHz 核磁気共鳴装置

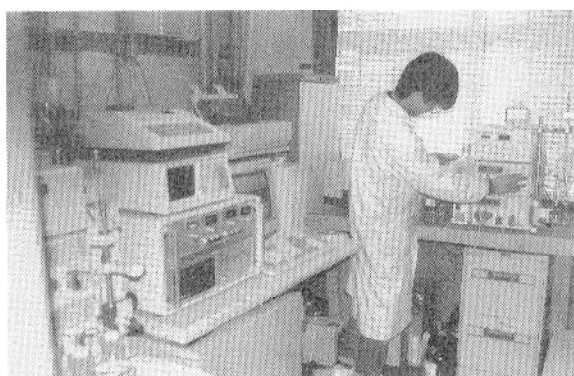


写真3 高速液体クロマトグラフィー
/質量分析装置