

独立行政法人理化学研究所・研究員 五月女 宜裕氏
Yoshihiro Sohtome



(業績)「鎖状有機触媒の創製と動的不斉触媒反応への展開」

五月女宜裕氏は、タンパク質の柔軟性から発想を得て鎖状有機触媒を創製し、従来困難と考えられてきた鎖状キラル源を用いる触媒の立体制御法を開発してきた。更に、その動的特性を活用して、単一フラスコ内で複数の機能を発現する動的な不斉触媒反応を実現した。以下にその主な業績を示す。

1. 鎖状有機触媒の創製と動的機能の解析

五月女氏は、まずグアニジニウムカチオンとアニオン性求核剤、チオウレア基とルイス塩基性求電子剤との官能基選択的な相互作用を明らかにした。これにより、鎖状グアニジン/ピストウレア触媒・反応基質の設計指針を得た。

同氏は、この設計指針を応用し、二相系条件において生成物と無機塩基の分離を可能とする動的自己集合反応場を立案し、触媒の不斉ニトロアルドール反応を開発した。ここでは、長鎖アルキル基及びベンジル基が、触媒の自己集合体を構築するために重要な役割を果たすことを明らかにした。更に、レトロ反応の抑制には、ヨウ素アニオンによる鎖状触媒/生成物の解離が必須であることも突き止めた。これらの機構解析により、各種スペクトル解析を駆使しても直接観測が困難な鎖状触媒の動的機能を実験的に示した。

2. エナンチオ多様性触媒反応

次に、五月女氏は立体的に小さなアラニン由来の 1,2-ジアミン型触媒を創製し、それを用いた溶媒依存的なエナンチオ多様性マンニッヒ型反応を開発した。特筆すべきことに、本触媒反応における立体選択性が、活性化パラメーターの補償様式により制御されることを明らかにした。即ち、極性溶媒を用いた場合活性化エンタルピー項 ($\Delta\Delta H^\ddagger < 0$, $\Delta\Delta S^\ddagger < 0$) を反映した立体選択性が発現するのに対し、非極性溶媒を用いると活性化エントロピー項 ($\Delta\Delta H^\ddagger > 0$, $\Delta\Delta S^\ddagger > 0$) を反映した立体選択性が発現される。特に $\Delta\Delta S^\ddagger$ 依存的な触媒反応では、一定の温度範囲 (-40~40 °C) において、温度を上昇させる程エナンチオ選択性が向上する。これは従来の「反応性-選択性原理」とは異なり、脱溶媒和を駆動力とする酵素と類似した立体選択性の制御機構である。更に、同氏は同一フラスコ内で、用いる溶媒を変えるだけでエナンチオ選択性を逆転できることを示した。即ち、第一反応で生じる過剰量の光学活性な生成物の共存下においても、鎖状触媒は異なる不斉空間を構築できることを示した。

3. エントロピー制御型触媒反応

更に五月女氏は、エントロピー効果がより鮮明に現れる触媒系の構築という独自戦略により、多様な動的構造変化を誘起する鎖状 1,3-ジアミン型触媒を創製した。この触媒を用いることで、フェノール類の化学、位置及びエナンチオ選択的 1,4-付加型 Friedel-Crafts (F-C) 反応を実現し、複数の反応点を有するフェノールエノレートの反応性が精密に制御できることを示した。本反応の機構解析研究で見出されたエナンチオ選択性の完全エントロピー制御 ($\Delta\Delta S^\ddagger > 0$, $\Delta\Delta H^\ddagger \approx 0$) は、反応論としての新規性と、幅広い反応温度 (-40~40 °C) で最大のエナンチオ選択性が得られる実践性とを兼ね備えている。また、鎖状 1,3-ジアミン型触媒を用いた温度依存的なエナンチオスイッチングやモノマー/オリゴマー活性種のスイッチング現象も見出し、触媒の動的機能を拡張した。更に、この触媒を用いた様々な炭素及びリン求核剤を用いた 1,4-付加型反応を開発した。

4. プログラム型連続不斉触媒反応

同氏は、更なる展開において、第一の触媒反応で生じた生成物を触媒が再認識することで進行する独創的なプログラム型連続不斉反応を開拓した。即ち、1,3-ジアミン型触媒を用いる F-C 反応の終了後に、アキラル塩基を加えることで Nef 型環化反応、更には速度論的光学分割 [(S,S) vs. meso] を伴う二量化反応が一挙に進行することを見出し、高度に官能基化されたジヒドロフラン環含有ヒドロキシアミンを構築する手法を開拓した。これにより、1,3-ジアミン型鎖状触媒は、第一反応だけでなく第二反応の立体選択性も制御できることを示した。

以上のように、五月女氏は鎖状有機触媒を創製し、その触媒設計・反応開発・機構解析を通じて、不斉空間の動的制御を基軸とする不斉触媒反応の設計戦略を提示した。これらの研究業績は国内外から高い評価を受けており、有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成 18 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科
博士後期課程修了
現在 理化学研究所 研究員