

不斉自己触媒の創製と
新しい不斉自己増殖反応への展開
Invention of Asymmetric
Autocatalysis and Development
of New Asymmetric
Automultiplicative Reaction



峽 合 憲 三

東京理科大学・理学部・教授

生年月日	昭和25年 5 月 3 日 (50歳)
略 歴	
昭和49年 3 月	東京大学理学部化学科卒業
54年 3 月	同 大学院理学系研究科博士課程 (化学専攻) 修了
54年 3 月	理学博士 (東京大学)
54年 4 月	日本学術振興会奨励研究員 (東京大学理学部)
54年10月	ノースカロライナ大学 博士研究員
56年 4 月	東京理科大学理学部 専任講師 (応用化学科)
61年 4 月	同 助教授
平成 3 年 4 月	同 教授
受 賞	
昭和63年	有機合成化学協会 奨励賞
平成 2 年	有機合成化学協会 研究企画賞

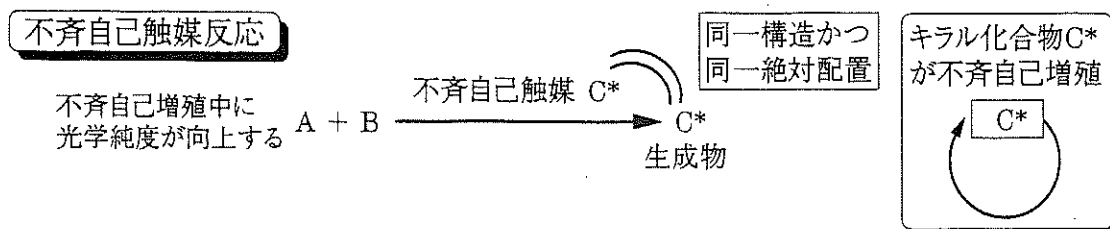
業績の概要

天然のアミノ酸はL型、一方、遺伝子を構成する糖はD型であり、生体関連化合物では、可能な二つの光学異性体がそれぞれ生体に対して異なる作用を示すことが多い。したがって一方の光学異性体のみを選択的に得ること、とりわけ少量の不斉源から多量のキラル化合物を合成できる不斉触媒反応の研究は現代の重要な課題の一つとされている。

峽合氏は、きわめて独創的な着想により、従来知られている不斉触媒反応とは全く異なる原理に基づく不斉自己触媒反応を発見した。すなわち、生成物自体が不斉触媒と

なり、自己と同一構造および同一絶対配置をもつ分子を自己増殖するという全く新しい現象である。本研究の一部は、*Nature* 誌に論文が掲載されたのをはじめ、*Chem. Eng. News* 誌 [1998 (Nov. 30) 9] の News of the Week として報道され、さらに、ハイライト (C. Bolm *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, 1657; "Organic Synthesis Highlights III," Eds. J. Muler, H. Waldmann, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, pp. 79; *Chem. & Ind.*, 1996, 300; 日本化学会第69および72春季年会 (1995および1997) 講演ハイライト), トピックス (化学と工業, 1996, 49, 1580; 1999, 52, 892; 現代化学, 1996, No. 5, 11; 化学, 1996, 51,

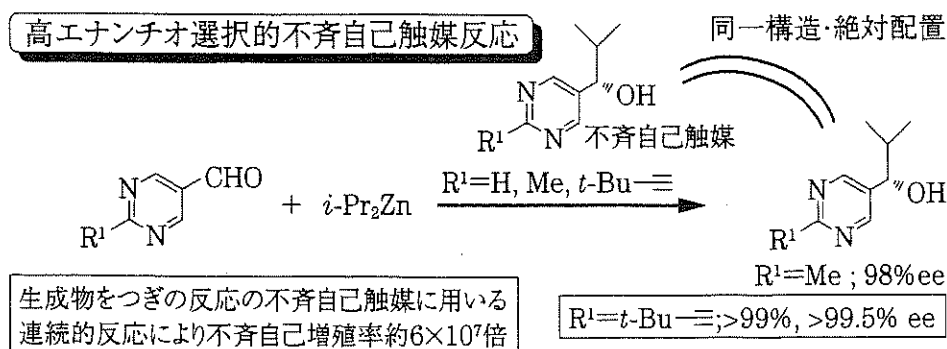
328 ; 1996, 51, 600 ; 1997, 52, 70 ; *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, 1997, 45, 622; *New Scientist*, 1998, No2164, Dec. 12, 16) として学会誌等にしばしば取りあげられ、また多くの総説・解説等でも引用言及され、現在世界的な注目をかつ集め高い評価を受けている。



同氏が見出した不斉自己触媒反応の内容は、以下のとおりである。

1. 不斉自己触媒の創製と高エナンチオ選択的な不斉自己触媒反応の発見

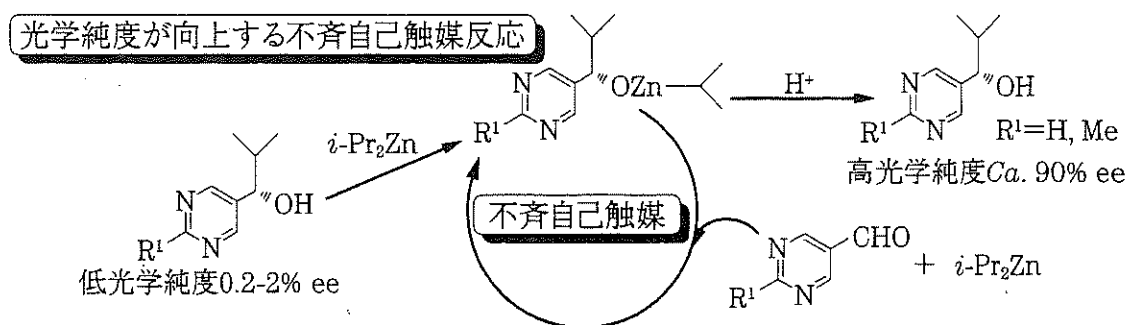
同氏は、不斉自己触媒反応を実験的に解明する具体例も全く知られていない時点にこの研究を開始し、まず、世界最初の不斉自己触媒としてキラルな3-ピリジルアルカノールを見出した(1990年)。さらに、キラルな5-ピリミジルアルカノールが、きわめて高エナンチオ選択的(98%ee)な不斉自己触媒となり、ジイソプロピル亜鉛の5-ピリミジンカルパルデヒドへの付加反応において不斉自己増殖し、自己と同一の構造および絶対配置をもつきわめて高い光学純度(98%ee)のピリミジルアルカノールが得られる反応を見出した(1996年)。



また最近、ほぼ完全な不斉自己触媒反応(合成収率>99%, 不斉収率>99.5%ee)を見出すことにも成功している(1999年)。この反応によれば、生成物をつぎの反応の不斉自己触媒に用いる操作を10回繰り返すことにより、光学的にほぼ純粋なピリミジルアルカノールを原理的に約6千万倍不斉自己増殖させることができることになる。さらに、キノリルアルカノールおよび5-カルバモイルピリジルアルカノールも高エナンチオ選択的な不斉自己触媒として有用であることを明らかにしている(1996年)。

以上のように同氏が新たに解明した不斉自己触媒反応は、従来の不斉合成反応と異なり、不斉触媒の添加、触媒と生成物との分離操作も必要としない優れた特色をもつ次世代に望まれる新しい型の不斉合成反応と言える。

さらに同氏は、次のきわめて興味深い現象も発見している。すなわち、低い光学純度のピリミジルアルコール（2%ee）が、最初に優勢であったエナンチオマーを不斉自己触媒反応により優先的に自己増殖させながらその光学純度をほぼ90%eeに向上させる現象であり（1995年）、この反応は従来の不斉増幅反応（触媒と生成物が異なるので、一回の反応で得られる生成物の光学純度をさらに向上させることはできない）とは本質的に異なるものである。すなわち、ここに述べる不斉自己触媒反応の利点を生かし、生成物をつぎの反応の不斉自己触媒として繰り返し用いることにより光学純度をさらに向上させることが出来る。同氏はこの現象の一般性を、キラルなキノリルアルコールについても実証する（1996年）とともに、わずか0.28%eeという超低光学純度のピリミジルアルコールを用いるワンポット型不斉自己触媒反応でも、触媒すなわち求める生成物の化学収率を92%、その光学純度を87%eeに向上させることに成功している（1997年）。



このように、不斉自己触媒的増殖によってキラルな分子の低い光学純度が著しく向上する反応は、生命の化学的起源において一方の鏡像異性体のみを生じる過程のひとつの化学的モデルとして大きな意義をもつものと考えられている。また、「不斉性」と「自己増殖」は生命の重要な特質であり、不斉自己触媒として自己増殖反応に関与するピリミジルアルコール等の一群の化合物は、生命の特質を併せ持つきわめて興味深い機能性分子であるといえることができる。

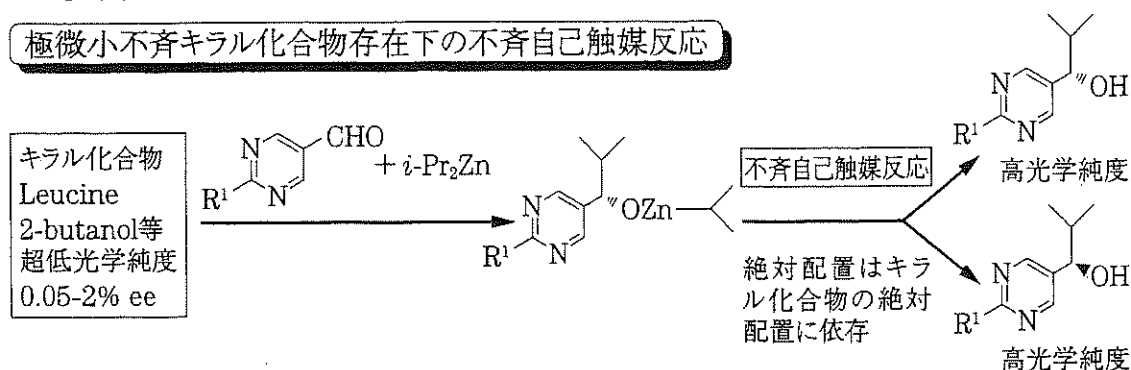
以上述べたとおり、不斉自己触媒反応は、硯合氏が初めて発見し実験的に明確にしたものであり、現在でもなお同氏の反応系が知られているのみで、まさに他の追随を許さない研究成果であり、きわめて独創的かつ先導的研究といえることができる。

2. 極微小不斉のキラル化合物を用いる高エナンチオ選択的不斉自己触媒反応

キラルな有機化合物の不斉の起源の要因として円偏光などが知られている。しかし、これらにより有機化合物に誘起される不斉は微小であり、生体関連化合物に見られる高い光学純度との隔たりを埋める過程の解明は、長年の謎とされていた。同氏は、円偏光照射による不斉分解で生じることが知られているわずか2%eeのL-ロイシン（2 mol%）存在下で、ピリミジンカルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛との反応を行うと、L-ロイシンにより不斉がわずかに誘起され、引き続く不

斉自己触媒反応により、高い光学純度をもつ (*R*) - ピリミジルアルコールが生成することを見出した(1998年)。逆に D- ロイシン存在下では、(*S*) - ピリミジルアルコールが生成する。さらに同氏は、0.05 - 0.1% ee という極微小不斉の種々のアルコール、アミン、カルボン酸類 (1 - 2 mol%) の存在下で、それぞれ対応する絶対配置をもつピリミジルアルコールが、高エナンチオ選択的に生成することを見出している。

極微小不斉キラル化合物存在下の不斉自己触媒反応



ここに示す反応のように、微量かつ極微小不斉の種々の有機化合物が不斉源になって高い光学純度の生成物を与える反応は、他に類がないきわめてユニークな研究成果で、まことに独創的なものである。さらに本反応は、円偏光などにより生じる程度の微小不斉と、高い光学純度化合物との隔たりを合成化学的に埋めるものであり、長年の謎を解明する手がかりとなり得るものである。

3. 高エナンチオ選択的な触媒的不斉共役付加反応およびイミン、アルデヒドの高エナンチオ選択的な不斉アルキル化反応

同氏は不斉自己触媒反応以外にも、独自に開発したキラルなピロリジニルメタノール、*N,N*-ジアルキルノルエフェドリン、ピペラジンをを用い、表記の優れた反応を開発している。また、同氏が開発した不斉配位子は、医薬品エファビレンツの不斉合成に用いられており、きわめて実用的であることが実証されている。

以上のように同氏は、不斉合成反応の研究、特に高エナンチオ選択的な不斉自己触媒を創製し、光学純度の向上を伴う不斉自己増殖反応を実現して化学の基礎分野できわめて有意義かつ顕著な業績を挙げている。