

高活性不斉求核触媒の創製と応用

岡山大学大学院自然科学研究科 教授 菅 誠治

生理活性物質や機能性材料に用いられる有機化合物を迅速、純粹、かつ経済的に合成することは、優れた物質を創製する上で極めて重要である。有機反応の高効率化の方法として、「いかに素早く分子を変換するか」、「いかに単一のほしいもの（立体異性体や光学異性体）だけを得るか」というテーマはこの分野の中心的な課題であり、先人により、素晴らしい素反応が多数見出されてきた。50年ほど前からは、高度に設計された分子触媒（均一系触媒）を用いる反応化学が飛躍的に発展し、これをベースとした合成化学も成熟度を増してきた（2001年ノーベル化学賞「キラル触媒による不斉反応」、2010年同賞「パラジウム触媒を利用したクロスカップリング」などが代表例）。

一方、15年ほど前から、金属を含まない有機化合物そのものが選択的な化学反応を促進する触媒として働くことがわかり、大きな注目を集めている。これらの触媒は「有機分子触媒」あるいは「有機触媒」と呼ばれ、①触媒自体を安価に合成できる、②触媒の構造をチューニングしやすい、③生体触媒や金属触媒よりも化学的に安定なものが多い、④廃棄物の毒性が少ない、といった利点を有している。とくに有機分子触媒を用いて、一方の鏡像異性体を作り分ける不斉触媒反応は、最近の有機合成の分野における大きな潮流である。

N,N-4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)に代表される「求核触媒」は、有機分子触媒の中でも比較的歴史が古く、アルコールのアシル化反応や森田-Baylis-Hillman反応、Steglich転位反応などを著しく加速することがよく知られている。同時に、これを不斉化するために、様々なキラルな求核触媒の開発も活発に行われてきた。しかしながら、触媒の汎用性が低い、触媒活性が低いために触媒量がたくさん必要、触媒合成が煩雑、などの欠点があり、これらの問題は高効率合成プロセス開発上、解決すべき重要な課題とされてきた。

当研究室では、多様な反応に用いることができ、かつ、基質適用範囲が広い求核触媒反応系を開発すべく研究を進めている。以下に、本研究で用いている求核触媒の設計指針を記す。DMAPを用いるアシル化反応やSteglich転位反応では、反応中間体として*N*-アシルピリジニウムイオンが生成することが知られている。この*N*-アシルピリジニウムイオン中間体からのアシル基のトランスファーが反応の律速段階であると考えられるが、本研究では求核触媒内に水素結合性の極性基を導入することにより、この反応の遷移状態を安定化させ、反応を加速・制御することはできないだろうか？と考えた。このようなコンセプトのもと、①キラルなバックボーンとして、しな

やかなビナフチル骨格を用い、②その 3,3' 位を置換基で修飾することにより水素結合性官能基を反応サイトの近傍に導入・配置した触媒をデザインした (図 1)。この新しい触媒の合成はスキーム 1 に示す方法で行った。まず、1,1'-ビ-2-ナフトール (BINOL) を出発物質として 3,3' 位にエステル基を有する DMAP 誘導体 **1** を鍵化合物として合成し、続いてエステル基をカルボキシル基やアミド基、第三級アルコール等へと変換することで極性基を有する多様なキラルな DMAP 誘導体を得た。

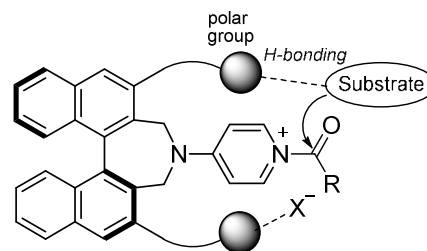
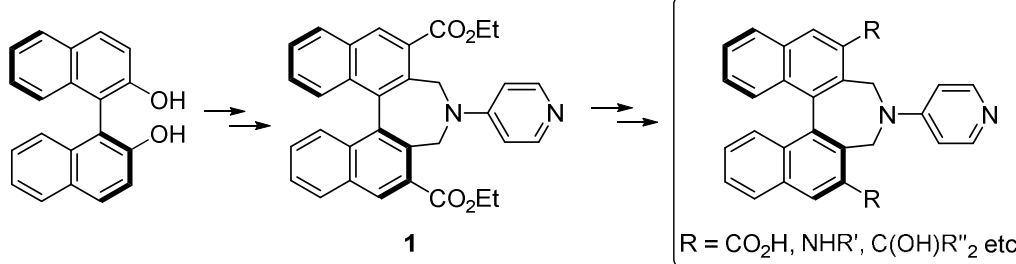


図 1 触媒のデザイン

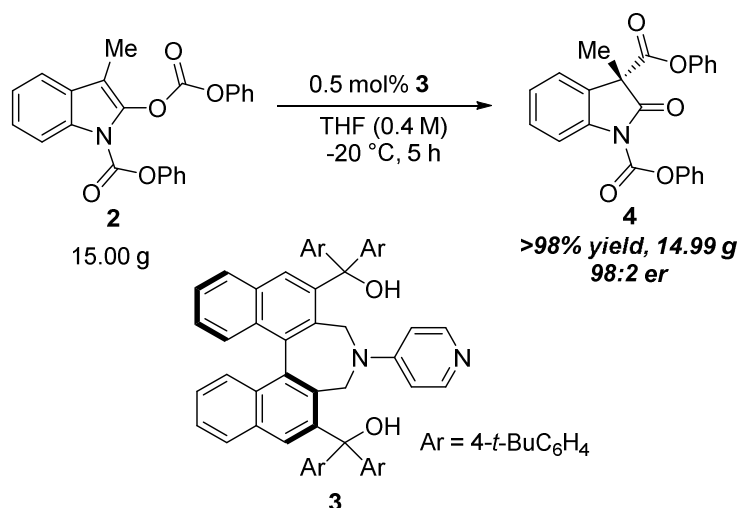
スキーム 1



このように合成した触媒を Steglich 転位反応に用いてみた。Steglich 転位反応とは、オキシインドールやアズラクトンなどの O-アシル化体のアシル基が炭素-炭素結合生成を伴いながら転位することにより、新たに四級不斉炭素が生成する反応であり、生理活性物質の合成に汎用される有用な反応である。オキシインドール類の不斉 Steglich 転位反応については、これまでに先駆的な報告が数例あるが、いずれの反応においても、触媒量が多く (5-10 mol %)、反応が完結するまでに長時間 (24-48 h) が必要であった。今回新しく設計・合成したキラルな DMAP 誘導体を用いて、オキシインドール誘導体 **2** の Steglich 転位反応を試みた結果、エステル基、アミド基を有する DMAP 誘導体では中程度の選択性が見られ、第三級アルコール部位を有する触媒では高い選択性を示した。触媒構造の最適化を行った結果、化合物 **3** が最もよい選択性 (98:2 er (er とは enantiomer ratio の略で二つの鏡像異性体の比率を表す)) を示した (スキーム 2) (Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11297.). 特筆すべき点は、わずか 0.5 mol % の触媒量で反応を行った場合でも、約 5 h という比較的短

時間で反応が完結する点であり、また、大スケールでも問題なく反応を行うことができる点である。15 g の **2** を用いた場合でも極めて高い鏡像体過剰率の転位生成物 **4** がほぼ定量的に得られた。化合物 **3** の二つのヒドロキシ基をメトキシ基に変えた化合物を用いた場合には、反応速度が約 50 分の 1 に減速すると共に、選択性は 64:36 er まで低下した。この結果は、水素結合部位としてのヒドロキシ基の重要性を如実に示すものである。

スキーム 2



この現象を計算科学的に考察するため、律速段階と考えられるアシル基のトランスファー過程の遷移状態の計算を行った(岩手大学・是永敏伸先生との共同研究)。結果を図2に示す。*S*体の生成物を与える遷移状態 *TS-Si* は、*R*体の生成物を与える遷移状態 *TS-Re* に比べて 3.1 kcal/mol 安定

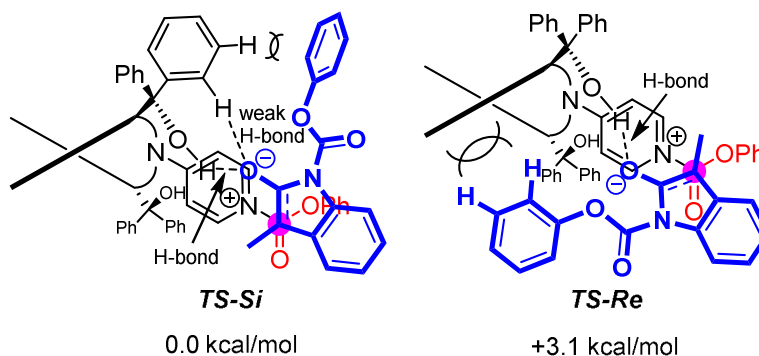


図2 遷移状態

であることがわかった。*TS-Si* では、エノラート部位と触媒のヒドロキシ基およびアリール基のオルト位の水素原子による2つの水素結合によって、効果的に安定化されることが示唆された。*R*体の生成物を与える *TS-Re* においても同様の水素結合は存在するが、触媒のビナフチル部位とエノール体のカルバメート部分が立体反発するために、エネルギー的に不利になっていると考えられる。この反応は広範囲の反応基質に応用可能であり、ほぼすべての基質において、高収率かつ高エナンチオ選択性で反応が進行し、対応する生成物が得られた(図3)。

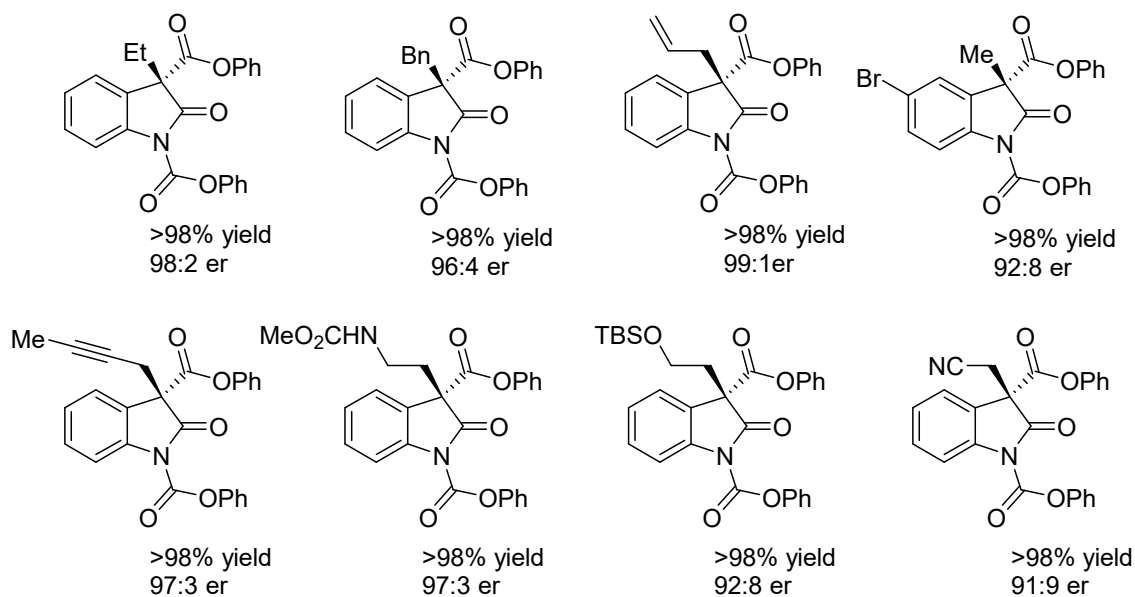


図3 基質一般性の検討

現在、本触媒系を *d,l*-1,2-ジオールの速度論的光学分割や *meso*-1,2-ジオールの非対称化に用いて検討を行っており、これらの反応においても、非常に高いレベルの反応活性化と高エナンチオ選択性が発現することがわかってきている。引き続き、より効率的な触媒を開発し、工場の反応釜のレベルで用いることが可能な高速不斉触媒反応プロセスを実現するために邁進していきたい。

「平成 28 年度特別研究 (内山勇三科学技術賞) 受賞者」

1. 学術研究集会学術講演会の助成

平成 28 年度の学術研究集会・学術講演会の助成（第 3 回分）の申請件数は 5 件でした。この分野の選考は、研究助成選考委員会（委員長 太田 勲 兵庫県立大学副学長）により行われ、下表のとおり決定いたしました。

研究集会名称	主催団体	世話人
日本生産管理学会中国・四国支部支部研究会	日本生産管理学会中国・四国支部	岡山大学 柳川 佳也
第 37 回日本熱物性シンポジウム	日本熱物性学会	岡山大学 春木 直人
平成 28 年度多元技術融合光プロセス研究会第 4 回研究交流会	一般社団法人 光産業技術振興協会	岡山大学 岡田 晃
第 86 回レーザ加工学会講演会	一般社団法人レーザ加工学会	岡山大学 岡本 康寛
日本放射線安全管理学会第 15 回学術大会	一般社団法人日本放射線安全管理学会	岡山大学 小野 俊朗

2. 学術研究集会等のお知らせ

- ☆ 名 称 **日本生産管理学会中国・四国支部 支部研究会**
主 催 日本生産管理学会中国・四国支部
内 容 支部研究会として、「食品工場のトヨタ生産方式」というタイトルで、生産管理に精通したコンサルタントおよび大学関係者を招き、講演・質疑応答を通じて、生産管理技術についての見識を深める。
日 時 **平成 28 年 11 月 18 日（金）**
場 所 岡山大学大学院自然科学研究科棟 第 2 講義室
問合せ先 岡山市北区津島中 3-1-1 〒700-8530 電話 (086) 251-8168
岡山大学大学院自然科学研究科（工学系） 柳川 佳也
- ☆ 名 称 **第 37 回日本熱物性シンポジウム**
主 催 日本熱物性学会
内 容 本シンポジウムは、日本における熱物性に関連する学術・技術の発展と、会員相互の親交を図ることを目的としている。本シンポジウムでは、111 件の最新の熱物性に関する講演と質疑応答を行うとともに、学生を含めた研究者間の親睦と情報交換を行う。
日 時 **平成 28 年 11 月 28 日（月）～11 月 30 日（水）**
場 所 岡山国際交流センター
問合せ先 岡山市北区津島中 3-1-1 〒700-8530 電話 (086) 251-8048
岡山大学大学院自然科学研究科（工学系） 春木 直人
- ☆ 名 称 **日本放射線安全管理学会第 15 回学術大会**
主 催 一般社団法人日本放射線安全管理学会
内 容 本学会は放射線安全管理学、放射線防護学、放射線生物学、放射線影響科学等の全国の研究者が集い、最新の研究について意見を交換し、この学問領域の発展と、そ

の成果の社会への還元を目指し開催する。

日 時 平成 28 年 11 月 30 日 (水) ～12 月 2 日 (金)

場 所 岡山大学創立五十周年記念館

問合せ先 岡山市北区鹿田町 2-5-1 〒700-8558 電話 (086) 235-7497

岡山大学自然生命科学研究支援センター 光放射線情報解析部門 小野 俊朗

☆ 名 称 平成 28 年度多元技術融合光プロセス研究会第 4 回研究交流会

主 催 一般社団法人 光産業技術振興協会

内 容 「レーザ加工・計測技術の最新動向」と題し、テラヘルツ波を用いた化学計測、光メタマテリアルの作製とセンシングへの応用、レーザ微細溶接の高機能化等の国内外の最新学術研究、ならびにレーザ加工の産業応用に関して講師を招いての特別、招待講演などを行う。

日 時 平成 28 年 12 月 6 日 (火)

場 所 岡山大学創立五十周年記念館 2 階会議室

問合せ先 岡山市北区津島中 3-1-1 〒700-8530 電話 (086) 251-8038

岡山大学大学院自然科学研究科 (工学系) 岡田 晃

☆ 名 称 第 86 回レーザ加工学会講演会

主 催 一般社団法人レーザ加工学会

内 容 レーザ材料相互作用の基礎科学からレーザ加工技術の現状、次世代のレーザ加工のトピックスまで広く取り扱い、レーザ加工を支える科学基盤、レーザ加工技術の実用化を制限する要因、それを克服するために必要な科学技術を議論する。

日 時 平成 28 年 12 月 12 日 (月) ～12 月 13 日 (火)

場 所 岡山大学創立五十周年記念館

問合せ先 岡山市北区津島中 3-1-1 〒700-8530 電話 (086) 251-8039

岡山大学大学院自然科学研究科 (工学系) 岡本 康寛

《事務局よりお知らせ》

学術研究集会、学術講演会への助成について

第 4 回 (平成 29 年 1 月～3 月開催) 11 月 11 日 (金) 申請締切り

※ 平成 29 年度公募要項は財団ニュース 3 月号に掲載します。

《ほっと交流会》

「岡振サロン」では毎月第 2 金曜日に色々な方に「ほっとな話題」を提供していただき、気軽に意見を交わす「ほっと交流会」を開催しています。お気軽にご参加下さい。

日時：平成 28 年 11 月 18 日 (金) 18:00～

場所：岡山大学新技術研究センター 1F

参加費 (軽食付)：賛助会員、非会員共：1,000 円

《(公財)岡山工学振興会賛助会員の募集について》

(公財)岡山工学振興会は、平成元年2月3日に設立された特定公益増進法人です。本財団は、理工学に関する研究を振興するとともに、先端技術の向上を目指した大学と産業界等との連携をはかり、もって学術および技術開発の進展に寄与することを目的としています。本会の趣旨にご賛同のうえ、是非とも賛助会員をお引き受け頂き、ご支援賜りたくお願い申し上げます。

平成27年度から賛助会費については、定款の変更に伴い、寄附金控除の対象となります。

- (1) 理工学に関する研究の助成と研究者の要請援助
- (2) 理工学に関する研究調査およびその斡旋
- (3) 理工学に関する研究成果の普及
- (4) 先端技術研究に関する情報の収集および提供
- (5) 理工学に関する教育研究機関と地域社会との連携交流事業

当財団が今後事業活動の発展、充実を図っていくためには、基金の充実を緊急の課題と致しております。このため、広く関係各位のお力添えを賜りたく、当財団の定款第47条に定めている賛助会員の募集とその充実を計画いたしております。

◆ 賛助会員の特典 ◆

- 1 研究課題および研究者についての各種の情報(最新の研究年報等)が提供されます。
 - 2 講演会、セミナーに参加できます。
国の内外から第一線の研究者を招き、理工学分野で話題となるトピックスについての講演会やセミナーを開催します。「バイオテクノロジー」「ネットワーク技術」「ナノテクノロジー」「高速デジタル技術」など、先端技術の研究成果と今後の展望について、研究者の生の声をお伝えします。
 - 3 学会が開催するセミナーあるいは特定分野における短期の技術者養成を行える研究室などを紹介し、若手技術者の養成を援助します。
 - 4 技術相談のお世話をします。工学的な立場からのアドバイスを希望されるときには、その相談に応じます。
 - 5 産学交流に協力できます。共同研究、委託研究等についても、緻密な人的ネットワークを駆使して適切な研究者を紹介します。
- 上記の他、賛助会員に有意義な事業の企画について、各位からご提言賜れば幸いです。

◆ 申し込み手続き

ホームページよりダウンロード、または(公財)岡山工学振興会事務局までご連絡いただければ、「賛助会員申込書」をご送付します。

電話/Fax : (086)255-8311 e-mail : ofst@cc.okayama-u.ac.jp

賛助会費(年額)

- | | | | |
|----------|----|---------|------|
| (1) 法人会員 | 1口 | 50,000円 | 1口以上 |
| (2) 個人会員 | 1口 | 5,000円 | 1口以上 |

上記の他、賛助会員に有意義な事業の企画について、各位からご提言賜れば幸いです。

※詳しくは当財団ホームページ <http://ww1a.biglobe.ne.jp/ofst/> をご覧ください。