

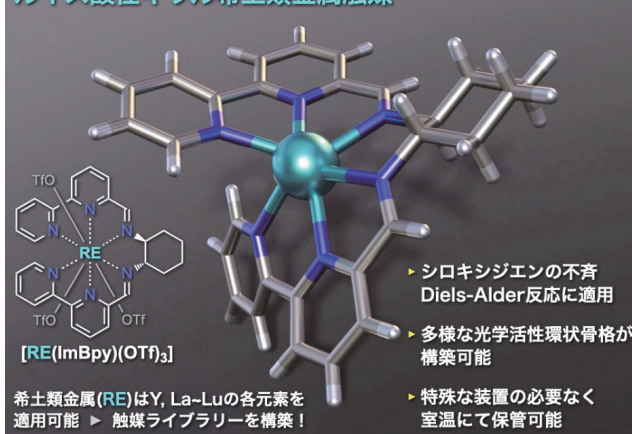
固体試薬として室温保管可能なルイス酸性キラル希土類金属触媒を開発

Harada, S.; Nakashima, S.; Sekino, S.; Oishi, W.; Nishida, A. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 483-486.

Diels-Alder 反応は炭素六員環を構築する反応の 1 つです。一般的に酸の添加により反応が促進されると同時に立体化学の制御ができます。この反応にはジエンとジエノフィルの 2 つの原料を用います。ジエンにシロキシ基 (R_3SiO-) のような電子供与性官能基を導入すると高い反応性を示しますが、シロキシジエンは酸で分解します。そのため、立体選択的なシロキシジエンの Diels-Alder 反応の実現は今日でも難しい課題です。我々は希土類金属の多配位性に基づいた独自の触媒設計によって、酸に不安定なシロキシジエンに適用可能なルイス酸性キラル触媒の開発に取り組んできました。

今回、光学活性六座配位子 ImBpy を開発し、希土類金属トリフレート ($RE(OTf)_3$) と組み合わせることで新しいルイス酸性キラル触媒 ($[RE(ImBpy)(OTf)_3]$) を開発しました。本触媒は、Danishefsky ジエンを代表とする酸に不安定なシロキシジエンの不斉 Diels-Alder 反応に適用可能であり、付加体を高収率かつ高立体選択的に与えます。触媒構造は X 線結晶構造解析によって明らかになりました。さらに、固体試薬として保管可能であることも確認しており、実用的な触媒であることは特筆に値します。

ルイス酸性キラル希土類金属触媒

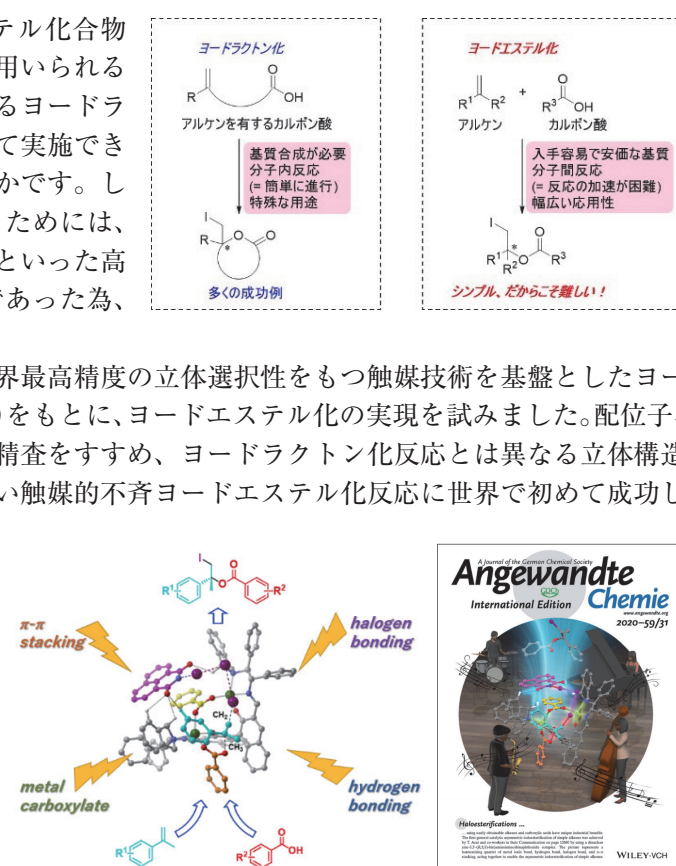


「触媒的不斉ヨードエステル化」に世界初成功!

Arai, T.; Horigane, K.; Suzuki, T. K.; Itoh, R.; Yamanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12680-12683.

カルボン酸とアルコールから得られるエステル化合物は、化成品や医薬品の製造など、工業的に広く用いられる重要な化合物です。中でも、特殊な基質を用いるヨードラクトン化に比べ、安価で入手容易な原料を用いて実施できることから、高い工業的価値をもつことが明らかです。しかし、触媒的不斉ヨードエステル化を実現するためには、分子間での反応を進行させるために立体選択性といった高度な分子構造認識とその緻密な制御が不可欠であった為、これまで実現されていませんでした。

我々が、これまで独自に開発を進めてきた世界最高精度の立体選択性をもつ触媒技術を基盤としたヨードラクトン化反応 (*iScience*, **2019**, *12*, 280-292) をもとに、ヨードエステル化の実現を試みました。配位子、亜鉛カルボン酸塩、ヨウ素化試薬、反応条件の精査をすすめ、ヨードラクトン化反応とは異なる立体構造を有する配位子を開発することで、汎用性の高い触媒的不斉ヨードエステル化反応に世界で初めて成功しました。さらに、この触媒的不斉ヨードエステル体の形成メカニズムを詳細に分析したところ、金属カルボン酸塩の形成、ハロゲン結合、水素結合に $\pi - \pi$ スタッキング、計 4 種の異なる力が 1 つの触媒上で協調することによって、実現されてことが明らかになりました。4 種の力が奏でるカルテットとして、*Angew. Chem. Int. Ed.* 誌の Cover Picture となるとともに、多くの新聞などで報道されました。



千葉大学キラリティーネットワーク研究会

Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU)

令和 3 年 11 月 9 日発行

WCCU Letters vol.8

挨拶

千葉大学キラリティーネットワーク研究会 (WCCU) に平素より多大なるご支援を賜りまして、篤く御礼申し上げます。

新型コロナウイルス感染拡大が長引く中、皆様も健康管理に細心の注意を払われて、社会活動を行われていることと存じます。私たち、WCCU の活動も相当に制約されたものとなっておりますが、本『WCCU Letters』の発行や毎月メール配信しています『WCCU ニュース』で、研究活動や成果を共有できていますことを大切に思っております。

一方、WCCU の大きな行事であります『WCCU シンポジウム』につきましては、さすがにまだ対面で集うことは難しく、開催を見送ってきました。(メディア開催も可能ですが、様々な学会などで類似の Webinar が開催される中、WCCU が独自のメディア開催型のシンポジウムを企画する意義について議論をしているところであります。) WCCU の魅力は、Face to Face での深い交流にございますので、状況が許されるようになりましたら、毎月配信しています WCCU ニュースなどでご案内差し上げます。その際は、奮ってご参加ください。

さて、千葉大学でも 2022 年 4 月より第 4 期中期計画が始まります。第 3 期中期計画において育まりました千葉大学グローバルプロミネント研究基幹の各センター、プロジェクトは自立して行かなければなりません。私たち WCCU が強く連携する分子キラリティー研究センター (MCRC)、ソフト分子活性化研究センター (SMARC) および千葉ヨウ素資源イノベーションセンター (CIRIC) も同様であり、コロナ終結を機に産官学の共同研究を一層活性化して行きます。WCCU の活動が、研究者ネットワーク構築・拡大の一助となり、新たな共同研究に発展ことを願っております。

次ページには、CIRIC での活動を中心に紹介させていただきました。是非、ご覧ください。

また、WCCU では、千葉化合物ライブラリーの運用を引き続き行っております。化合物の提供、利用のご連絡をお待ちしております。

今後ともご支援のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

研究会運営委員

理学研究院	荒井孝義	工学研究院	坂本昌巳
薬学研究院	根本哲宏	理学研究院	柳澤章
薬学研究院	荒井秀	工学研究院	矢貝史樹
工学研究院	三野孝	理学研究院	吉田和弘
理学研究院	森山克彦		

WCCU のホームページ <https://smarc.chiba-u.jp/wccu/> を是非訪問ください。

千葉大学外の皆様も年会費 1,000 円で WCCU の会員になっていただけます。

WCCU の会員になって頂いた方には、講演会の企画や活動内容を WCCU ニュースとして E-mail 配信するほか、WCCU Letters をお送りしています。

入会方法の詳細は、<https://smarc.chiba-u.jp/wccu/admission.html> をご覧ください。

【活動記録】

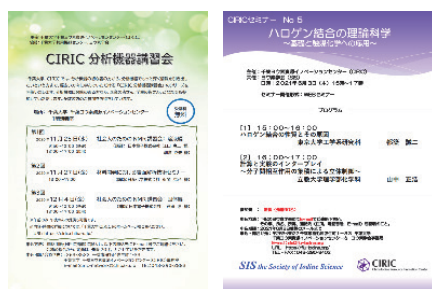
新春企画 Zoom Webinar『新結合様式の開拓と機能の創製』

2021年1月5日（火）に、ハロゲン結合の最先端研究を学ぶ機会として、Zoom Webinar『新結合様式の開拓と機能の創製』を、新春企画しました。京都大学大学院薬学研究科の丸岡啓二教授による招待講演の後、名古屋大学大学院工学研究科 石原一彰教授、大阪大学大学院工学研究科 南方聖司教授、名古屋工業大学大学院工学研究科 柴田哲男教授による講演を頂きました。千葉大学からは、大学院理学研究院（SMARC長、WCCU代表、CIRIC長）の荒井孝義教授が講演を行いました。



CIRIC分析機器講習会・CIRICセミナー

コロナ禍においても、人材育成と研究者ネットワーク構築のため、分析機器講習会やCIRICセミナーを開催しています。分析機器講習会では、分析技術を習得するため、感染防止策を施し、人数を制限して対面で実施しています。講習会に引き続き、実際のCIRIC内共用機器を用いて測定法を学びます。CIRICセミナーは、web開催にて実施しています。



【CIRIC近況報告】

- CIRIC 1 階交流ラウンジの展示ブースに、千葉県での展示が加わりました。ヨウ素関連企業、分析装置メーカー、千葉県の各種パンフレットを展示しています。
- CIRIC 開所以来、ハロゲンの元素分析により多くの産学共同研究を進められてきました「(株) ナックテクノサービス」が、2021年6月をもちまして退所されました。これまでの活動に心より御礼申し上げます。同スペースには、「(株) テクノプロ」が入居し、新たな産学共同研究を推進していきます。
- CIRIC パンフレット、ならびにCIRICに設置されております最先端分析装置を用いた代表的研究成果の紹介集「CIRIC分析機器・研究紹介」を作製しました。CIRIC HPならびに千葉大学 学術研究・イノベーション推進機構 (IMO) [https://imo.chiba-u.jp]に掲載されています。



【関係教員の受賞＜代表的なもの＞】

- ・矢貝 史樹 先生 (千葉大GP) 2020年度 日本学術振興会賞「トポロジカル超分子ポリマーの開拓」
- ・原田 真至 先生 (千葉大院薬) 2020年度 日本希土類学会 足立賞 (奨励賞)「ランタノイドの特性に着目した新規不斉触媒の創生と有機合成化学への応用」
- ・中島 誠也 先生 (千葉大院薬) 2020年度 第5回GPシンポジウム 優秀発表賞「機械学習による超原子価ヨウ素の結合解離エネルギーの予測」
- ・今本 恒雄 先生 (千葉大名誉教授) 2020年度 高砂香料国際賞「野依賞」
- ・荒井 孝義 先生 (千葉大院理) 2021年度 ヨウ素学会 学会賞「ヨウ素の高機能化：ハロゲン結合によって駆動する協奏機能不斉触媒の開発」

【プロジェクト研究成果報告】

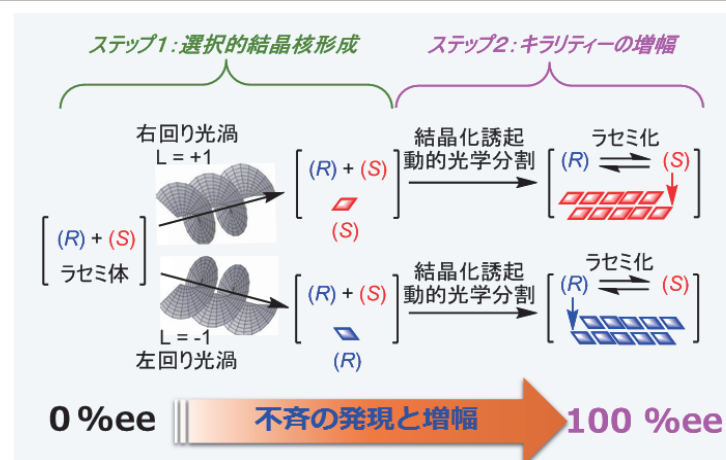
キラル渦光による有機化合物の不斉制御—光のキラリティーを有機分子への高度不斉転写に成功

Sakamoto, M.; Uemura, N.; Saito, R.; Shimobayashi, H.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Omatsu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60, 12819-12823.

地球上の生体分子には、タンパク質を構成するL-アミノ酸やDNAのD-デオキシリボースのように片方の鏡像異性体だけが存在する高度なホモキラリティーが発現しています。しかし、それらの対称性の破れの要因や不斉増幅のメカニズムは未だに解明されていません。

螺旋波面を持つキラル渦光は、照射された物質を捻るトルクを発生する性質を有することから、溶液からの結晶核形成や結晶成長の不斉制御に応用できるのではないかと考えました。天然物や医薬品の骨格に多く含まれるイソインドリノンを用いて、そのラセミ体の過飽和溶液に螺旋位相板を通して発生させたキラル渦光を照射して結晶核を形成させた後に、結晶化誘起動的光学分割法により不斉の増幅を行いました。キラル渦の巻き方向に応じて、高い光学純度の結晶を選択的に得ることに成功しました。

実験では特殊な光学素子を用いて発生させましたが、円軌道を描いて運動する電子からは光渦が放射され、天体のまわりの磁気圏など、自然界の様々な場所にキラル渦光は存在すると考えられています。物理的な光のキラリティーを有機分子のキラリティーへと高度に不斉転写することに世界で初めて成功し、生体分子のホモキラリティー解明の一助になると考えています。



キラル有機ヨウ素触媒によるアルケンの分子間不斉アミノオキシ化反応の開発

Wata, C.; Hashimoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 1745-1751.

アルケンの触媒的不斉アミノオキシ化は、光学活性な β -アミノアルコールの直接的な合成法です。先駆的研究としては、Sharplessらによってオスmium触媒を用いた不斉アミノヒドロキシル化反応が報告されていますが、生成物の低い位置選択性やオスmiumの高コストおよび毒性への懸念が問題となっていました。

一方で、キラル有機ヨウ素触媒には、遷移金属を必要とせずに、アルケンの立体選択的二官能基化を進行させる機能があることが知られています。代表的な例としては、2016年にMuñiz・石原らが不斉ジアセトキシ化反応を、同年にJacobsenらが不斉ジフルオロ化反応を達成しています。しかしながら、少なくとも一つの求核部位を分子内に有するアルケンを基質として用いない限り、異なる二つの官能基を位置選択的に一つずつ導入することは不可能でした。したがって、 β -アミノアルコールの合成手法であるアルケンの不斉アミノオキシ化反応のような合成変換が可能になる、高い位置および立体制御を備えた分子間ヘテロ二官能基化反応の開発は困難な課題でした。

本研究では、アルケンに対して順に窒素および酸素求核剤として作用するような二官能性カルバミン酸エステル試薬を開発することにより、有機ヨウ素試薬を当量用いたアルケンの分子間アミノオキシ化反応の開発、さらにこの成果に基づいたキラル有機ヨウ素による触媒的不斉アミノオキシ化反応への展開に成功しました。

