

WCCU Letters vol.3

挨拶

千葉大学キラリティーネットワーク研究会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。

千葉大学キラリティーネットワーク研究会の活動も大分認識されてきており、最近では、学会などで「千葉大で面白い取り組みをしていますね」と声をかけて頂くこともあります。また、Web検索で「キラリティー」と「研究会」をキーワードに検索しますと、上位で本研究会が表示されます。今後とも認知度を高め、千葉大学の特徴ある取り組みとして、研究を発信して行きたいと考えております。

さて、そのような状況のもと、千葉大学では、分子キラリティー研究センターが、融合科学研究科付属のセンターとして、2015年4月1日よりスタート致しました。本センターは、多方面にわたるキラリティー科学を融合させ、新キラル科学の創出を目的として、「分子キラルフォトニクス」、「分子シグナル」、「キラル分子化学」の3研究部門から構成されています。私どもWCCUは、主にキラル分子化学研究部門を担い、触媒化学、合成化学、生命化学、マテリアル化学の幅広いキラル物質科学を展開して参ります。(次ページには、尾松センター長の挨拶もあります。是非お読みください。)

2013年度よりスタートさせました「千葉大学化合物ライブラリー」も順調に規模を拡大し、学内外の研究推進に幅広く活用されています。千葉大学化合物ライブラリーを利用してみたいと思われる方は、是非、ご連絡ください。

引き続き、WCCUの活動を発展させて行きますので、今後ともご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

研究会運営委員

理学研究科	荒井孝義	工学研究科	坂本昌巳
薬学研究院	西田篤司	理学研究科	柳澤章
薬学研究院	荒井秀	薬学研究院	荒井緑
工学研究科	三野孝	工学研究科	矢貝史樹
理学研究科	吉田和弘	理学研究科	森山克彦

WCCUのホームページ<http://wccu.chem.chiba-u.jp/>

千葉大学化合物ライブラリーのホームページ<http://wccu.chem.chiba-u.jp/index-2.html>
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、<http://wccu.chem.chiba-u.jp/members.html>をご覧ください。

分子キラリティー研究センター長よりご挨拶

センター長 尾松 孝茂



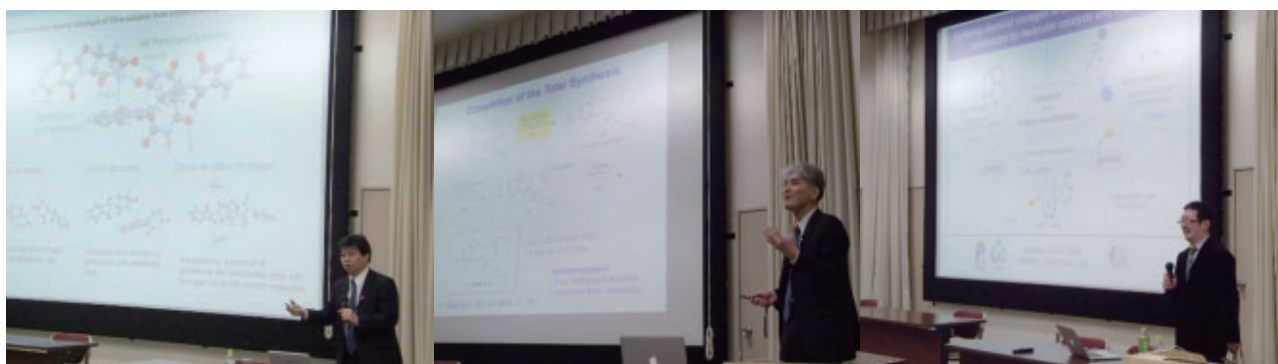
常に物質科学の中核に位置して長い研究の歴史を持つ「キラリティー」。未だベールに包まれた謎である「ホモキラリティー」。「キラリティー」は常に研究者の好奇心を掻き立てる普遍的な魅力を持つテーマです。でも光に「キラリティー」があることを知っている人は数少ないのではないのでしょうか？

その歴史を遡るとわずかに20年、その間、もっぱら理論屋の興味でしかありませんでした。しかしこの数年、光の「キラリティー」はホットなテーマに変貌しつつあります。きっかけは、光の「キラリティー」がナノ空間における物質の構造や性質を激変させることが分かったことです。最近では、光科学のトップジャーナルであるOptics Expressにも数多くの論文が発表されていますし、国際会議も急増しました。

「常により高きものを目指して」。本学ではこれまでも部局の垣根を越えた学際研究に果敢にチャレンジしてきました。それが本学の大きな強みであり魅力です。このたび設置した「分子キラリティー研究センター」では、理学・工学・薬学・医学に跨るメンバーが一丸となって光の「キラリティー」を大胆に駆使した新時代の「キラリティー」を目指し、新たなチャレンジに船出します。ご期待ください。

【活動記録】

第3回講演会を、2015年3月10日に開催しました。



朝日 透 先生

高尾 賢一 先生

五月女 宜裕 先生



第3回講演会では、早稲田大学の朝日 透先生、慶応義塾大学の高尾 賢一先生、理化学研究所の五月女 宜裕先生に講演を頂きました。研究会からは、幸本 重男先生(工学研究科)、原田 真至先生(薬学研究院)、赤間 邦子先生(理学研究科)がプロジェクト研究の成果報告を行いました。また、山内 光陽君(工学研究科、矢貝研究室)、佐藤 透君(理学研究科、荒井<孝>研究室)、米山 達朗君(薬学研究院、石橋研究室)が学生発表を行いました。今回も発表、質疑応答を英語で行い、大変に盛り上がりました。日本分光(株)様にはポスター展示、東京化成工業(株)様にはブースを開設頂きました。参加、ならびにご支援を頂きました皆様に篤く御礼申し上げます。

【プロジェクト研究成果報告】

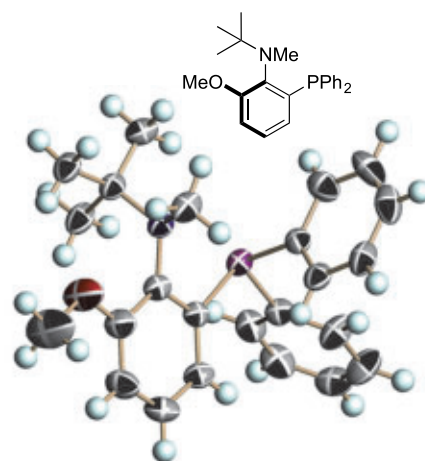
キラルな *N*-(*tert*-ブチル)-*N*-メチルアニリン誘導体の開発と触媒的不斉反応への利用

Mino, T.; Asakawa, M.; Shima, Y.; Yamada, H.; Yagishita, F.; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **2015**, [DOI: 10.1016/j.tet.2015.01.027]

遷移金属錯体を用いた触媒的不斉反応は、極少量の不斉配位子を不斉源として用いることで、多くの光学活性化合物を合成することが可能であります。不斉配位子は、このような不斉反応の生成物の光学収率を左右することから、効果的な不斉配位子の開発は、重要な研究分野の一つであります。私たちは、炭素-窒素間の軸不斉に着目し、これを不斉源とした新たな不斉配位子の開発を行ってきました。

今回、光学活性体であるとは一見思えないような *N*-(*tert*-ブチル)-*N*-メチルアニリンの2位にジフェニルホスフィノ基、6位にメトキシ基を持つ化合物を設計・合成したところ、アニリン部位の炭素-窒素間に軸不斉を有することを発見しました。さらに光学分割を行い、光学活性体として得ることに成功し、その絶対構造を単結晶X線構造解析から決定することができました(右図)。また、25℃における軸不斉のラセミ化の半減期は約4ヶ月と非常に安定であることも明らかにしました。このようにして得た光学活性体をパラジウム触媒による触媒的不斉反応の不斉配位子として利用したところ、最高95% eeの光学収率で反応が進行することを見出しました。

研究グループでは、引き続き、自分たちの開発した不斉配位子でなければ高い光学収率の生成物を得ることができないようなオンリーワンの触媒的不斉反応の開発を進めていきます。



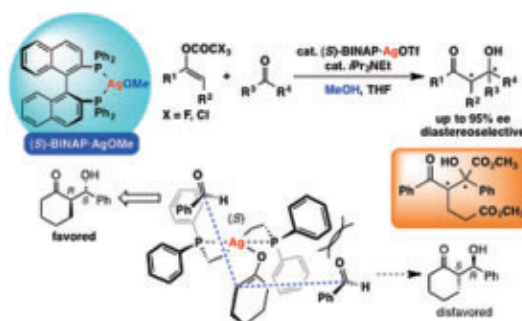
キラルホスフィン・銀メトキシド錯体を触媒とするアルケニルエステル類の不斉アルドール反応

Yanagisawa, A.; Miyake, R.; Yoshida, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4248-4253.

光学活性 β -ヒドロキシカルボニル化合物は天然物や生物活性有機分子などによく見られる物質です。その代表的な合成法として、不斉アルドール反応があります。これまで数々の触媒的不斉アルドール反応が開発されてきましたが、その多くはケイ素エノラートを基質とした向山型アルドール反応または有機触媒を用いたカルボニル化合物間の直接的アルドール反応であり、アルケニルエステルを基質に用いた例はありませんでした。これに対し我々のグループでは、メタノールの存在下でキラルホスフィン・銀トリフラート錯体と三級アミンを触媒前駆体に用い、反応系中でキラル銀メトキシドを発生させ、このキラルルイス塩基化合物を不斉触媒としてプロキラルな環状ケトンのアルケニルエステルとアルデヒドまたは α -ケトエステルとの不斉アルドール反応を試みたところ、光学活性 β -ヒドロキシカルボニル化合物がジアステレオ選択的かつ高いエナンチオ選択性で得られる事を見出しました。これはキラル銀アルコキシド触媒による不斉アルドール反応の初めての例です。

この反応では *S*体の触媒から *2R,1'S*配置の生成物が得られますが、中間体として生成しているキラル銀エノラートに対し、その配位子のフェニル基を避けるようにアルデヒドが接近し、反応が起こるためと考えられます。

また、反応基質として γ, δ -不飽和 δ -ラク톤を用いても不斉アルドール反応が効率良く進行する事がわかりました。この場合に求電子剤を α -ケトエステルとすると、カルボニル基、水酸基に加えて2つのエステル基が含まれる高極性の物質が生成しますが、触媒活性への影響はほとんどみられません。

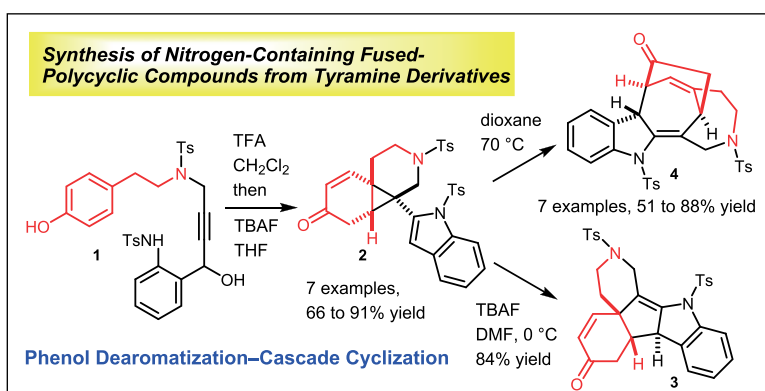


スピロシクロヘキサジエノン中間体を經由する複雑縮環状分子の迅速合成法開発

Yokosaka, T.; Nemoto, T.; Nakayama, H.; Shiga, N.; Hamada, Y. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12275–12278.

複雑に縮環した含窒素複素環分子は、医薬化学的に極めて魅力的な化合物群であり、その効率的な合成法の開発は魅力的な研究課題といえる。私達は近年、フェノール類の求核的脱芳香化を利用したスピロシクロヘキサジエノン類の合成法開発を行っており、特徴的な構造を持つ分子の短工程合成法を数多く報告してきた。今回、チラミンユニットとアニリン性置換基を持つプロパルギルアルコール誘導体原料とした、酸により促進されるカスケード反応系の開発を行った。

図中の基質1をトリフルオロ酢酸で処理したのち、溶媒置換後にテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)と反応させると、生成したプロパルギルカチオンに対するフェノールの ipso-Friedel-Crafts 型付加によりアレニルスピロシクロヘキサジエノンが生成した後、TBAFにより促進されるインドール環の形成、生成したアニオンの共役付加が連続的に進行し、2が良好な収率にて得られた。さらに本生成物をDMF中、再度TBAFで処理するとレトロ共役付加に続く骨格の巻き直しが起こり3へと変換された。さらに、2を加熱するとシクロプロパンの開裂を伴うシグマトロピー転位により、複雑に縮環した化合物4へと変換されることもわかった。現在はこれらの化合物を光学活性体として得るための不斉合成法の開発を進めるとともに、合成サンプルの抗腫瘍活性試験についても検討を行っている。



ハーモニーを奏でる光学活性亜鉛三核錯体:超効率的触媒的不斉ヨードラクトン化

Arai, T.; Sugiyama, N.; Masu, H.; Kado, S.; Yabe, S.; Yamanaka, M. *Chem. Commun.* **2014**, 42, 8287-8290.

ヨウ素を含有する化合物は、有機化学において反応性の高い合成中間体として多用されているほか、医薬品、光学材料、電子材料など私たちの生活を豊かにするために不可欠であります。ヨウ素化合物の実用的な合成法の確立は、ヨウ素を産出・輸出する日本の元素戦略としても重要であります。例えば、ヨードラクトン化は、直接的に目的化合物中にヨウ素を導入できる反応として研究されてきましたが、光学活性なヨウ素化合物を与える触媒的不斉ヨードラクトン化反応の成功例は限られていました(最近の報告:Jacobsen *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7332; Johnston *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6068)。これは、ヨードラクトン化の多くが無触媒でも速やかに進行し、反応制御が困難なためであります。私たちは、独自にビス(アミノイミノ)ピナフトールと酢酸亜鉛から調製できる亜鉛三核錯体を開発しました。本錯体を用いると、わずか1 mol%の触媒量で、定量的に99.9% eeの選択性にて目的化合物を与える触媒的不斉ヨードラクトン化が実現できます。反応は、錯体中の酢酸イオンと基質のカルボン酸が交換して亜鉛-カルボキシレートとして活性化し、複数の亜鉛が適切な位置で協調することにより高活性が実現できていることが示唆されています。

本成果は、右に示すような掲載雑誌のカバーピクチャーになりました。複数の亜鉛がハーモニーを奏でることで、効果的に反応を触媒することを表しています。(アミノイミノ)ピナフトール配位子は、(株)東京化成工業(TCI)から販売が開始されています(製品コード:B4485)。

