分子触媒の設計と組織化に基づく高度分子変換技術の創出

京都大学大学院薬学研究科教授　竹本佳司

私たちは、持続可能な開発目標（SDGs）の理念に沿った人類と地球環境に配慮したモノづくり技術、すなわち省エネ・低排出・リスクフリー合成を可能にする取り扱い容易な〝分子触媒〟の開発に取り組んでいる。新触媒を発見すると、持続可能な合成法が誕生するだけでなく、従来法では困難だった分子変換が可能となり、合成戦略の革新にもつながる。以下に、三つの触媒開発とその応用研究について概説する。

1. アベナオールの不斉全合成

アベナオールは、アフリカで作物被害を与える根寄生菌ストライガの駆除剤として期待されるストリゴラクトン類に属し、2014年に米山らによって単離された植物ホルモンである。合成上の課題は、全シス置換シクロプロパンを含むA，B環の構築とC，D環の8位と2位の不斉炭素の立体制御である（式1）。アレニルジアゾ1のシクロプロパン化によりA，B環、アルコール2の1,3-水素移動を経てB環7位、ジオール3のエーテル環化、続く酸化によりC環8位をそれぞれ構築し4aとした。

一方、生物活性に重要なD環の不斉構築法を検討し（式2）、触媒Dがエノール4bとデテノリド5の置換反応を加速し、6bを選択的（88%ee）に与えることを見出した。最後に、本法を化合物4aに適用し6aを経て（+）-アベナオールの初の不斉全合成を達成した。

2. カルボン酸の触媒的活性化

様々なマイケル受容体が開発されてきたが、不飽和カルボン酸は唯一未開拓であった。私たちはチオ尿素とボロン酸の共触媒を利用したカルボキシ基選択的な活性化法を考案した。ボロン酸Eとチオ尿素F共存下ではフェノール7の分子内付加が高選択的に進行し、アミンの添加により天然物のワンポット合成を行った（式3）。触媒Gはカルボン酸9とBnONH$_2$の分子間反応にも有効であり、付加体10より糖尿病治療薬トコフェロール類を不斉合成した（式4）

また反応解析から、ホウ素原子に水とカルボン酸二分子が配位した四配位ボレート錯体が真の活性種であり、協奏的な求核剤の付加とプロトン化が立体制御の鍵であった。さらに触媒Gはチア-共役付加にも適用でき、溶媒を変えるだけで同じ基質11から鏡像異性体（12）の作り分けが可能な〝キラルスイッチ現象〟を見出した（式5）

3. ペプチドおよびグリコシル化触媒

ペプチドやグリコシド合成に利用できる実用的な触媒は今なお少ない。私たちはgem-ジボロン酸Hを独自に開発し、ジペプチドの触媒的合成法を確立した（式6）。また、ボリン酸Iはジオール13とトリフラート14の1位選択的O-アルキル化を、また触媒Jはホスファイト15とのグリコシル化を効果的に加速し、対応する1,2-cis-グリコシドを与えた（式7、8）。第一級アミド存在下でも不活化されずにイミデート16やガラクタール17のN-グリコシド化を促進するイミダゾリウム塩K、Lの開発にも成功した（式9、10）

以上、私たちは数々の独創的な触媒を世に送り出し、未踏反応への挑戦を通じて、グリーンケミストリーに多少なりとも貢献できた。今後はさらに革新的な高機能触媒を世に送り出していきたい。

図1 チオウレア·第四級アンモニウム塩触媒の開発とAvenaolの不斉全合成

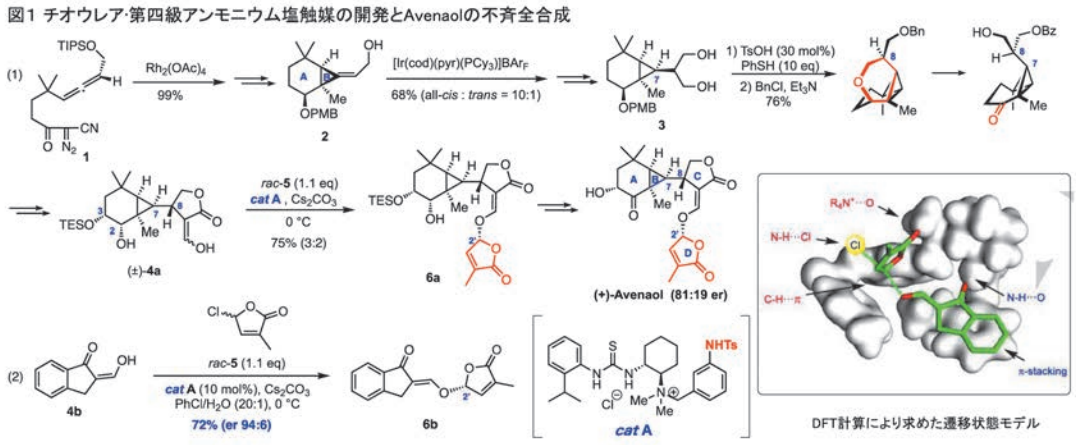


図2 有機·無機ハイブリッド触媒の創製とキラルスイッチ現象

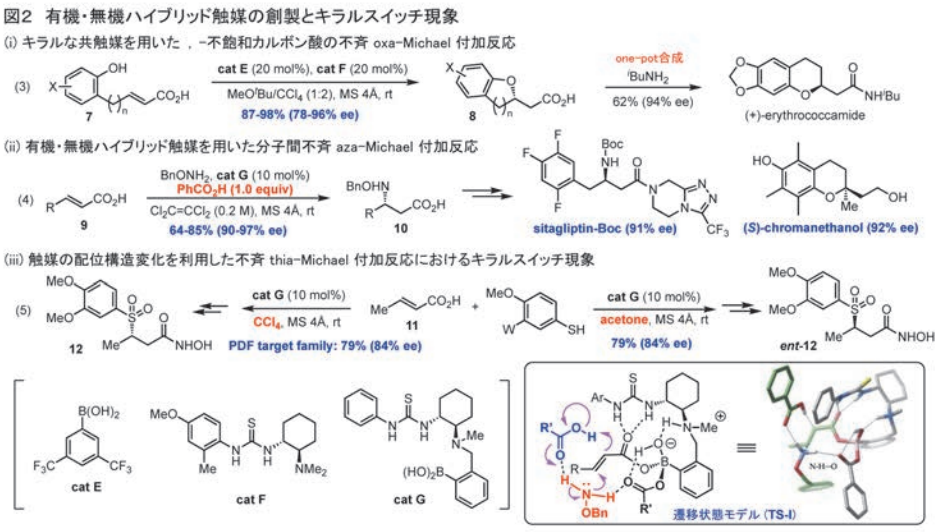
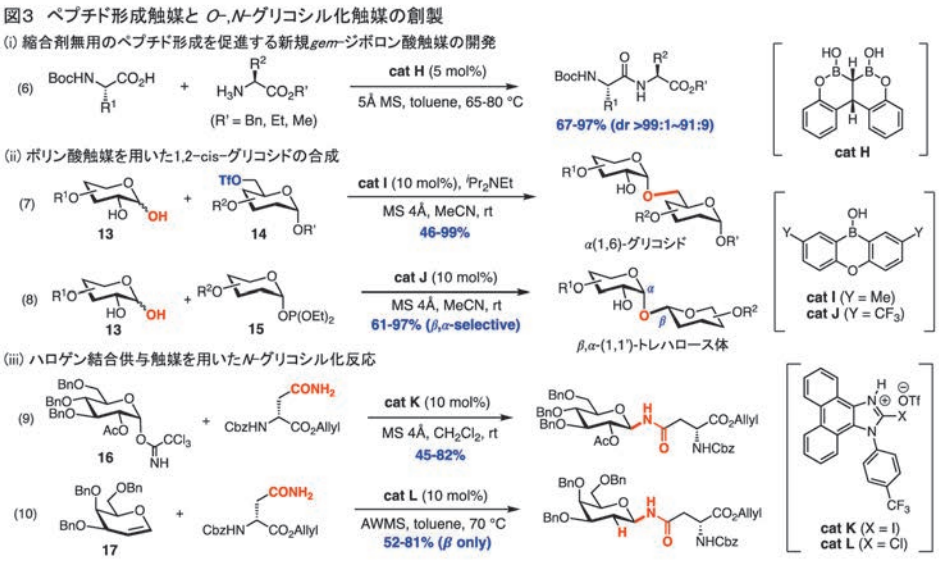
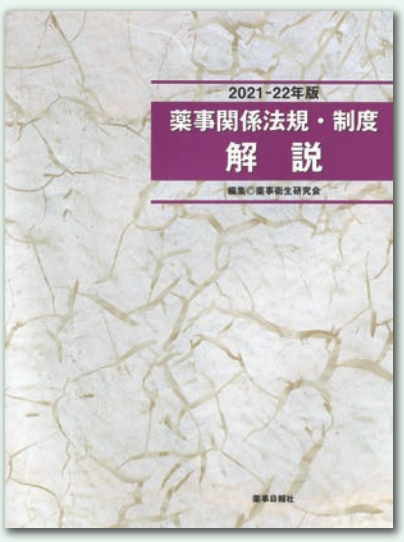


図3 ペプチド形成触媒と O-,N-グリコシル化触媒の創製



薬剤師国家試験出題基準に対応したテキストの決定版！



A4変型判・518頁
定価 3,740円（本体3,400円＋税10%）

2021−22年版
薬事関係法規・制度 解　説
編集◎薬事衛生研究会

薬剤師として社会で活躍するために必要な薬事関係法規・制度の知識を習得できる解説書。
薬剤師国家試験出題基準の「法規・制度・倫理」分野のうち「薬剤師と医薬品等に係る法規範」、「社会保障制度と医療経済」、「地域における薬局と薬剤師」の項目に重点を置き解説。

【ポイント】
- 文章だけではわかりにくい部分には、理解を助ける図や表を多数掲載
- 法規·制度の内容はもちろん、制定の理由や目的なども解説しており理解しやすい。
- 国家試験の過去問題を正しい形にした「出題正文」を記載し、項目ごとの出題内容がわかる
- 毎年内容を改訂し、最新情報にアップデート

目次・詳細はコチラ▶

法律の条文を確認するには
「薬事衛生六法」がおすすめ！

薬事日報社　書籍のご注文は、オンラインショップ（https://yakuji-shop.jp/）または、書籍注文FAX03-3866-8408まで。

当ファイルの著作権は㈱薬事日報社またはコンテンツ提供者に帰属します。当ファイル（印刷物含む）の利用は私的利用の範囲内に限られ、それ以外の無断複製・無断転載・無断引用はご遠慮ください。当ファイル（印刷物含む）を社内資料、営業資料などでご利用される場合はご相談ください。
株式会社薬事日報社　TEL:03-3862-2141　shinbun@yakuji.co.jp　http://www.yakuji.co.jp/