

奨励賞

荒井 孝義氏

(業績)「固相触媒反応の円二色性検出を用いる新規高機能不斉触媒の開発」



荒井 孝義氏

医薬などに広く見られる光学活性化合物の合成に有用な触媒的不斉合成の研究には優れた不斉触媒の開発が重要である。荒井氏は、コンビナトリアルケミストリーの手法を用い、新規で有用な不斉触媒の開発に成功するとともに、興味深い触媒的不斉多成分連結反応の開発を達成した。本不斉触媒の迅速探索システムは、汎用性に富み、様々な不斉反応の開発を可能にするものである。以下にその業績の概要を示す。

1. 不斉触媒の迅速探索システムの開発

一般に用いられている液相不斉触媒の開発・評価の手法では様々な煩雑な操作が必要であり、多くの時間と労力を要する。一方、コンビナトリアルケミストリーの手法を取り入れた触媒探索研究は魅力的であるが、膨大な数の反応に対し、各反応生成物の化学収率・不斉収率を迅速に解析し、評価できる方法が必要となる。荒井氏は、この問題を解決するために、「固相不斉触媒による反応」と「円偏光二色性(CD)検出」を組み合わせた迅速解析システムの開発を行った。荒井氏の開発した「不斉触媒の迅速解析システム」では、まず不斉触媒のライブラリーを固相上に構築し、この固相に担持された不斉触媒を用いて目的とする不斉反応を行う。その後、反応溶液を直接CD検出器に導入し、各CD吸収のピーク強度を比較する。固相不斉触媒を構成する光学活性配位子は担体上に局在しているため、アキラルな反応基質を用いて不斉反応を行う場合、反応が進行して生成物に不斉が誘起されない限り、反応液を直接解析しても有意なCDスペクトルは検出されない。このため、生成物の単離・精製を行うことなく反応溶液のCD解析が可能になるものであり、不斉触媒の有効性を相対的に評価することで、最良の触媒を迅速に探し出すことができる。

各CD検出のピーク強度は、化学収率と不斉収率の双方に依存することから、触媒的不斉反応の効率を評価する指標として、化学収率と不斉収率の相乗積の平方根を不斉変換率[Asymmetric Conversion Yield (ACY)]として新たに定義することも行っている。

2. 新規光学活性イミダゾリン-アミノフェノール—金属不斉触媒の開発

例えば、光学活性なイミダゾリンを基本骨格とする固相ライブラリーを構築し、本迅速解析システムを用いる

ことで、不斉 Henry 反応に有効な新規光学活性イミダゾリン-アミノフェノール-銅触媒の開発に成功している。また、本配位子と CuOTf から調製した錯体がインドールとニトロアルケンの触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応にも有用であることを見出した。さらに、同システムを用いて、一連の光学活性ジアミン-銅触媒の開発に成功している。

3. 固相反応の CD 解析を用いる不斉触媒反応の最適化

一般に、プロセス開発において反応条件の最適化は、溶媒、温度、濃度、添加物などの多くの要素を複合的に考慮しなければならず、煩雑かつ多大な労力と時間を要する。このような問題にも、荒井氏が開発した固相触媒反応の CD 検出を用いる迅速解析システムは、触媒反応を最適化する強力な方法となる。本研究では、ジオールの非対称ベンゾイル化に対し、溶媒や温度などの反応条件を最適化することで、非常に高い光学純度で目的化合物を与える反応を達成している。

4. 触媒的不斉 Friedel-Crafts/Henry 反応による鎖上三連続不斉中心の立体制御

さらに、荒井氏は、反応機構の詳細な解析結果に立脚した新反応の開発にも成功している。独自に開発したイミダゾリン-アミノフェノール-銅触媒を用いる Henry 反応と Friedel-Crafts 反応を組み合わせ、インドール、ニトロアルケン、アルデヒドの触媒的不斉三成分連結反応によって、鎖上三連続不斉中心を有する光学活性インドール化合物を高立体選択的に得ることに成功した。本成績体からは、短工程で様々な官能基化されたインドール系アルカロイド類を合成できる。例えば、ニトロ基を還元し、Pictet-Spengler 反応を行うことにより、三環性の高度に官能基化されたインドール化合物を効率的に得ている。

以上のように荒井氏は、独自に構築した触媒の探索システムを用いて多くの不斉触媒を見出し、特徴ある新反応の開発を達成した。これらの業績は、国内外から高い評価を受けており、有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]平成7年3月東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程中退

現在 千葉大学大学院理学研究科 准教授