法政大学学術機関リポジトリ

HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

PDF issue: 2024-11-09

プテリジンの水和反応に関する理論的考察

NAKATA, Kazuhide / 中田, 和秀

(出版者 / Publisher)
法政大学教養部
(雑誌名 / Journal or Publication Title)
法政大学教養部紀要. 自然科学編
(巻 / Volume)
125
(開始ページ / Start Page)
71
(終了ページ / End Page)
83
(発行年 / Year)
2003-02
(URL)
https://doi.org/10.15002/00005485

プテリジンの水和反応に関する理論的考察

中田和秀

緒言

含窒素複素環化合物であるプテリジンには、水和反応において水分子が付加 することができるC-N 二重結合は複数ある。中性条件下ではN₃-C, に水分子が 付加した1:1付加体(以下3-H, 4-OH体)が生成し、非付加体と平衡混合物 を与える。酸性条件下では1:1付加体(3-H, 4-OH体)がまず生成た後、N₅-C₆およびN₈-C₇に水分子が付加した1:2付加体(以下5, 8-H, 6, 7-OH体)が 徐々に増加し主生成物となる(図1)⁽¹⁾。



(図1. プテリジンの水和反応)

速度論的研究から本反応は酸、塩基、および水触媒による競争反応であり、 広いpH領域において3-H,4-OH体が速度論支配の生成物であり、5,8-H,6,7-OH 体が熱力学支配の生成物であることが知られている⁽²⁾。これらの反応性を理 解するためには、まず、論理的に可能な全水和反応における反応物および生成

物の熱力学的安定性を知ることが必要不可欠である。同時に各素反応の活性化 エネルギーを明らかにすることも必要である。実験では測定困難なこれらの物 理量を明らかにするために非経験的分子軌道計算を行い,本反応について理論 的な説明を試みた。

方法

プテリジンの水和反応性を反応物および生成物の熱力学的安定性を用いて説明することを目的として、プテリジン1水和物の論理的に可能な全ての付加体についてエネルギーを計算し互いに比較した。プテリジン2水和物については、1水和物の中で最も安定な3-H、4-OH体から生成可能な全ての2水和物および実際に観測されている5、8-H、6、7-OH体についてエネルギーを計算した。熱力学的安定性の計算では、全化学種の構造をRHF/3-21GおよびRHF/6-31G*レベルで最適化しエネルギーを得た。さらにRHF/6-31G*レベルでの最適化構造を用いてMP2/6-31G*レベル(4)で一点計算を行い電子相関を考慮したエネルギー値を得た。また、RHF/3-21GおよびRHF/6-31G*レベルで振動計算を行って零点エネルギーを補正した。

5,8-H,6,7-OH体の生成過程は多段階反応であり、その反応機構の理解は反応制御に重要である。反応速度は活性化エネルギーによって直接的に決定し、反応物、生成物、および中間体の安定性に必ずしも依存しない。この観点から水和過程を決定するため、種々の水和反応について気相中の素反応過程を非経験的分子軌道法によって計算した。遷移状態構造はSchlegelらのSTQN法 (1)によってRHF/3-21G レベルで最適化した。同レベルで振動計算を行って虚の振動の数から遷移状態であることを確認すると共に零点エネルギーを補正した。さらにIRC 計算の後、最適化を行い反応物および生成物の構造を求めた。零点エネルギーは振動計算を行って補正した。

本研究においてプテリジン1水和物の熱力学的安定性が反応機構の理解に重要であることがわかった。各1水和物の相対安定性の要因の解明に必要な種々の化学種についてもエネルギーを計算した。1水和物についてはSCFの解もしくは最適化構造が近傍にもう一つ無いこと確認するため、先の熱力学的安定性の決定で用いた計算レベルに加えてB3LYP/6-31G*レベル⁽⁵⁾で計算し、零点エネルギーを同じレベルで補正した。他の全ての化学種も同じレベルで計算

した。

全ての非経験的分子軌道計算はGaussian98プログラム⁽⁶⁾を用いて DECAlpha互換機上で行った。

結果および考察

(1) プテリジンの水和反応における反応物および生成物の熱力学的安定性

プテリジン1水和物の論理的に可能な全ての付加体についてのエネルギー計 算の結果を表1にまとめた。プテリジン2水和物については、1水和物の中で

表1. プテリジン1水和物の相対安定性

1 水和物 —	相対安定性・			
	RHF/3-21G +ZPE°	RHF/6-31G* +ZPE	MP2/6-31G*// RHF/6-31G*+ZPE*	
3-H,4-OH	3.7	3.7	0.0	
1 -H,4-OH	2.4	4.0	0.02	
8-H,7-OH	0.0	0.0	1.5	
1-H,2-OH	2.8	4.7	2.0	
5-H,6-OH	10.7	11.5	8.0	
1-H,7-OH	15.8	13.8	15.7	
8-H,4-OH	21.6	21.6	19.9	
1-H,10-OH	29.0	28.1	22.4	
3-H,7-OH	23.5	21.0	22.5	
8-H,2-OH	22.1	23.7	22.8	
3-H,2-OH	25.3	25.6	23.1	
3-H,10-OH	32.4	31.1	25.7	
8-H,10-OH	31.4	32.2	26.3	
5-H,4-OH	41.5	40.0	28.4	
1-H,6-OH	46.9	45.0	29.2	
8-H,6-OH	47.4	47.2	30.7	
1-H,9-OH	59.6	60.1	31.7	
5-H,9-OH	39.8	39.2	35.5	
3-H,6-OH	52.6	49.4	35.5	
5-H,10-OH	62.1	60.9	36.2	
3-H,9-OH	66.6	66.8	37.6	
5-H,7-OH	48.1	44.1	37.7	
5-H,2-OH	55.2	54.7	39.0	
8-H,9-OH	58.3	55.4	39.2	

a) 最安定1水和物に対する相対安定性を kcal/mol 単位で表したもの。 b,c) 零点エネルギーはb)の場合経験的な因子0.9409で、c)の場合0.8929 でそれぞれスケールした。 最も安定な3-H, 4-OH体から生成可能な全ての2水和物および実際に観測されている5, 8-H, 6, 7-OH体についてエネルギーを計算し,結果を表2にまとめた。

2 水和物	相対安定性。		
	RHF/3-21G +ZPE*	RHF/6-31G* +ZPE	MP2/6-31G*// RHF/6-31G*+ZPE
5,8-H,6,7-OH (anti)	0.0	0.0	0.0
5,8-H,6,7-OH (syn)	0.2	0.1	1.2
1,3-H,2,4-OH (anti)	3.2	5.7	5.1
1,3-H,2,4-OH (syn)	8.2	6.4	7.1
3.8-H.4,7-OH (anti)	26.1	24.0	26.7
3.8-H,4,7-OH (syn)	26.2	24.0	26.8
3,5-H,4,6-OH (anti)	34.6	32.5	32.9
3,5-H,4,6-OH (syn)	35.2	32.4	33.1

表2. プテリジン2水和物の相対安定性

a) 段安定 2 水和物に対する相対安定性を kcal/mol 単位で表したもの。 b, c) 零点エネルギーは 10の場合経験的な因子 0.9409 で, c)の場合 0.8929 でそれぞ れスケールした。

図2では無水和物,1水和物,および2水和物のエネルギーを直接比較した。



RHF/3-21G+ZPEおよびRHF/6-31G*+ZPEレベルの計算結果では全1水和 物の安定性が65kcal/molにわたって得られた。この結果は定量的には信頼性に 乏しいけれども、単純な理論および基底関数を使用しているために安定性に寄 与する要因を知るうえで重要である。最安定種に対して40kcal/mol以上の不安 定性を示す5-H. 4-OH体以下の1水和物については、5-H. 9-OH体を除いて古典 的な構造式を描くことが出来ない。この事実は1水和物の安定性に共鳴の寄与 が重要であることを示す。また、橋頭位(9-および10位)にヒドロキシル基を 導入した1水和物は30kcal/mol以上の不安定性を示す。橋頭位のsp³炭素が正 四面体型構造をとるため、この原子に接続する複数のπ電子系が平面をとりに くくなり共鳴安定化の度合いが減少したと考えられる。電子相関を考慮したよ り精度の高いMP2/6-31*//RHF/6-31G*+ZPE レベルでは、安定性の広がり が40kcal/molに減少したが、順序などの傾向は同等であり、共鳴安定化の重要 性を支持する。MP2/6-31G*//RHF/6-31G*+ZPE レベルでは、3-H、4-OH体 が最も安定であり無置換プテリジンに対して2.8kcal/mol安定である。次に安 定な化合物は、8-H. 7-OH体および1-H. 2-OH体であるが、3-H. 4-OH体に対して それぞれ1.5 および2.0kcal/mol不安定である。この事実は、生成物の安定性に よって活性化エネルギーが支配され、速度論的生成物が3-H、4-OH体となるこ とを示映する。

2 水和物については、5,8-H,6,7-OH体(anti体)が最も安定である(表2)。 これに対して1,3-H,2,4-OH体(syn体)は5.1kcal/mol,3,8-H,4,7-OH体(anti 体)は26.7kcal/mol,3,5-H,4,6-OH体(anti体)は32.9kcal/mol不安定である という結果を得た。3,8-H,4,7-OH体および3,5-H,6-OH体は非環状共役系で芳 香族性を持たないので大きく不安定化したと考えられる。5,8-H,6,7-OH体お よび1,3-H,2,4-OH体の環状共役系だけを取り出したピリミジンおよびピラジ ンのエネルギー差は3.7kcal/molであり、5,8-H,6,7-OH体と1,3-H,2,4-OH体の エネルギー差に一致した。また、両化合物のヒドロキシル基を水素に置き換え た化合物同士のエネルギー比較も同様の結果(10kcal/mol)を与えた。これら の結果から、両化合物の安定性の差がピリミジン環とピラジン環の芳香族安定 性の差に由来することが示された。2水和物のなかで最も安定な5,8-H,6,7-OH体は、3-H,4-OH体に対して15.6kcal/mol安定である(図2)。これは熱力学 的生成物が二水和物であること支持する。3-H,4-OH体にさらに水1分子が付 加した化学種の中で最も安定なのは1,3-H,2,4-OH体であるが、5,8-H,6,7-OH

体に対して5.1kcal/mol不安定である。生成した8-H, 7-OH体に水分子が速く付加し、最終的に5, 8-H, 6, 7-OH体が主生成物となると考えられる。



(図3. 生成物の安定性から決定された反応機構)

速度論支配の生成物および熱力学支配の生成物がそれぞれ3-H, 4-OH体および5, 8-H, 6, 7-OH体であることが、1水和物および2水和物のエンタルピー比較によって説明できた。

(2) プテリジンの水和反応計算

速度論支配の生成物が3-H, 4-OH体であるのは3-H, 4-OH体生成反応の活性化 エネルギーが他の1水和物生成反応のそれよりも小さいからである。(1) にお いて、1水和物生成反応の活性化エネルギーが生成物の熱力学的安定性に支配 されることが明らかになった。また、8-H, 7-OH体が5-H, 6-OH体に対して 6.5kcal/mol安定であることから、8-H, 7-OH体がまず生成し熱力学支配の生成 物(5, 8-H, 6, 7-OH体)を与えることが示唆される。このような多段階反応を 理解するためには、反応計算を行ない各素反応過程の活性化エネルギーを決定 することが直接的である。この観点から重要な素反応過程をRHF/3-21Gレベル で最適化した。

図4左に1水和物生成反応の水触媒過程のエネルギープロファイルを示す。 本反応は水2分子が付加するC-N二重結合と六員環状の遷移状態をとる。縦軸 はプテリジンと水2分子のエネルギーの和を基準とし,kcal/mol単位で値を示 した。反応物は全ての系で3kcal/mol以内に収まっており溶媒和の仕方によっ て安定性に大きな変化は見られない。水1分子あたり12-13kcal/molの水和エ ネルギーを持つ。遷移状態では3-H,4-OH体が最も安定であり活性化エネルギ ーは28.0kcal/molである。この結果は速度論的生成物が3-H,4-OH体となる事実 を直接支持している。次に安定な化合物は、1-H,2-OH体および8-H,7-OH体で あるが、3-H,4-OH体に対してそれぞれ1.4 および2.2kcal/mol不安定である。5 H, 6-OH体は3-H, 4-OH体に対して10.3kcal/mol不安定である。生成物について は各付加体間のエネルギー差は遷移状態のそれと同等であった。生成物の安定 性によって活性化エネルギーが支配され、速度論的生成物が3-H, 4-OH体とな ることを示す。遷移状態および生成物共に8-H, 7-OH体が5-H, 6-OH体よりも安 定であり、生成した8-H, 7-OH体に水分子が速く付加し最終的に5, 8-H, 6, 7-OH 体が主生成物となる機構を支持する。

図4右に2水和物生成反応の水触媒過程のエネルギープロファイルを示す。 縦軸はプテリジンと水4分子のエネルギーの和を基準としている。5-H, 6-OH 体および8-H, 7-OH体に水が付加する反応では遷移状態の安定性が互いに同等 であるという結果を得た。2水和物生成反応においても遷移状態の安定性が生 成物の安定性に支配されている。5, 8-H, 6, 7-OH体が生成する全素反応過程の 中で, 5-H, 6-OH体生成反応の活性化エネルギーが最も大きい(37.6kcal/mol)。 この結果から8-H, 7-OH体を経て熱力学支配の生成物を与えると結論すること が出来る。



(図4. プテリジンの水和の反応座標)

全水和過程の計算によって得られた重要な結果は、遷移状態の安定性が常に 生成物の安定性に支配されているということである。このことは遷移状態構造 が生成物の構造に近い(late)ことを示唆する。そこで3-H. 4-OH体が生成する ときの遷移状態構造を図5に示した。数値は各結合長をA単位で表したもので ある。また.() 内および [] 内の数値は対応する生成物および反応物の 結合長を示す。N5-C10のピラジン環の構造は反応をとおしてほとんど変化が 見られないのに対して、水分子が付加しつつあるピリミジン環の構造は大きく 変化している。特にN3-C4 およびC4-C9 結合は、原系でそれぞれ1.309 Å およ び1.413 Å であるのに対して、生成物はそれぞれ1.438 Å および1.503 Å と変化し た。これらの長さは典型的なN-C およびC-C 単結合の長さに等しい。反応後に ピリミジン環側の芳香族性が消失することを示している。結合長が大きく変化 するこれらの結合およびC4-011において遷移状態の結合長は生成物のそれに 近い値を示す。一方でN3-H14の結合長は原系に近い値を示しているが、この 変化は共鳴構造の変化に寄与しない。このことは遷移状態および生成物の安定 性が二重結合の消失に伴って変化する共鳴安定化によって支配されていること を示している。



(図5.3-H,4-OH体生成時の遷移状態構造)

(3) 生成物の熱力学的安定性の検討

(1) において各プテリジン1水和物の熱力学的安定性の比較から興味ある 結果が得られた。3-H, 4-OH体を基準にすると, 8-H, 7-OH体および1-H, 2-OH体 はほぼ同程度の熱力学的安定性(3-H, 4-OH体に対してそれぞれ1.5 および 2.0kcal/mol不安定。)を示す。それに対して5-H, 6-OH体は3-H, 4-OH体に対し て8.0kcal/mol不安定であった。気相中の反応計算においても同様の結果が得 られた。水触媒によるプテリジンの水和反応計算をRHF/3-21G +ZPE レベル で行ったところ、遷移状態および生成物共に8-H, 7-OH体および1-H, 2-OH体は 3-H. 4-OH体とほぼ同程度の熱力学的安定性を示す一方で, 5-H, 6-OH体は3-H, 4-OH体に対して約10kcal/mol不安定であった。このエネルギーは水素結合1 つ分に相当するほど大きい。この事実は、全ての遷移状態の安定性が生成物の 安定性によって決定されるとすれば、2水和物の生成経路が5-H, 6-OH体が生 成した後, 5,8-H,6,7-OH体が生成するのではなく,8-H,7-OH体が生成した後, 5, 8-H, 6, 7-OH体が生成するという重要な結論を導く。したがって5-H, 6-OH体 と8-H, 7-OH体の安定性の差の原因を解明することは本反応機構を理解するう えで重要である。この観点から、図6に示した各1水和物の相対安定性の要因 の解明に必要な種々の化学種についてもエネルギーを計算した。

まずプテリジン1水和物(1a-1d)について,SCFの解もしくは最適化構造 が近傍にもう一つ無いことを確認するため、(1)で用いた計算レベルに加えて B3LYP/6-31G*//RHF/6-31G*+ZPE およびB3LYP/6-31G*+ZPE レベルで 計算した。これらのレベルでも5-H,6-OH体は8-H,7-OH体に対して約10kcal/mol 不安定であった。8-H,7-OH体,3-H,4-OH体,および1-H,2-OH体はほぼ同程度 の安定性を示した。この結果は他の計算レベルの結果と一致する。このように 理論,基底関数を変更しても1水和物の安定性について同様の結果が得られた。 この事実は5-H,6-OH体の不安定性が基底関数や最適化など計算上の問題に起 因するものではないということを示している。

つぎに5-H, 6-OH体のC4とN5上の水素原子同士の反発の大きさを見積もるため、プテリジンに水分子ではなく、メタノールが付加した2cおよび2dについて各種計算レベルで構造を最適化した。2cおよび2dは、5-H, 6-OH体(1c)のN5上の水素原子および8-H, 7-OH体(1d)のN8上の水素原子が、それぞれ嵩高いメチル基に置き換えられたものに対応している。B3LYP/6-31G*+ZPEレベ

ルで2cは2dに対して8.9kca/mol不安定であった。これは1cと1dのエネルギー 差(8.3kcal/mol)に等しい。他の計算レベルでも同様の結果を与えた。水付 加体とメタノール付加体で安定性の差にほとんど変化がないので,5-H,6-OH 体(1c)においてC4とN5上の水素原子同士の反発は大きくなく,これが1cの 不安定性の原因ではないことを示している。



(図6. 計算されたヘテロ環化合物)

5-H, 6-OH体(1c)の不安定性がN1とN8のローンペア同士の反発に由来する と仮定し、その大きさを見積もるために4-アミノピリミジン(3cおよび3c') の構造を計算しエネルギーを比較した。3c'はアミノ基のローンペア(非共有 電子対)をピリミジン環のN3上のローンペアの反対側に固定して最適化した ものであり、3cは3c'のアミノ基を180度回転させてエネルギーの1点計算を 行ったものである。全ての計算レベルでは3cは3c'に対して約5kcal/mol不安 定であった。この値は1cと1dのエネルギー差にほぼ等しい。5-H, 6-OH体(1c) と8-H, 7-OH 対(1d)のエネルギー差がN1とN8のローンペア同士の反発に起 因することを示唆している。

一番安定な生成物である3-H, 4-OH体(1b)にもローンペア同士の反発が存 在する。3-H, 4-OH体(1b)が8-H, 7-OH体(1d)と同程度の安定性を有する事 実を説明するため4a-4cdにの各基質について計算を行った。ローンペア同士 の反発のないモデル系として、水が付加していないほうの環のN原子をC原子 に置き換えた、4a,4b、および4cdの構造を各種計算レベルで最適化した。そ れぞれ、1-H,2-OH体(1a)、3-H,4-OH体(1b)、および5-H,6-OH体(1c)と8 H,7-OH体(1d)に対応している。全ての計算レベルで4aと4cdの安定性に顕 著な差は認められない(エネルギー差はB3LYP/6-31G*+ZPEレベルで 3.5kcal/mol。)。3-H,4-OH体(1b)のモデル系である4bは、4aおよび4cdに比 べて安定であり、4bは4cdに対して8.4kcal/mol(B3LYP/6-31G*+ZPEレベル) 安定であった。この結果から、3-H,4-OH体(1b)には何らかの安定化要因が 作用していると考えられる。そこでさらにつぎのような考察を行った。

安定化要因が π 電子共役による安定化にあると仮定し,図6に示した5a-5d を各種計算レベルで最適化した。これらはプテリジン1水和物(1a-1d)の π 電子系を抜き出し,かつローンペア同士の反発がないようなコンホメーション をとらせたものに相当する。5aと5cは互いに同程度の安定性を示した(エネ ルギー差は1.0kcal/mol)。5dは5aおよび5cと比較してわずかに安定であるが, エネルギー差は5cに比べて3.6kcal/molにすぎない。1-H,2-OH体(1a),5-H,6-OH体(1c),および&H,7-OH体(1d)は互いに同程度の π 電子共役による安 定化を持つと考えられる。3-H,4-OH体(1b)の π 電子モデル系である5bは最 も安定で、5cに対して7.5kcal/mol安定であった。この結果から,図7に示す ように3-H,4-OH体(1b)には他の系(1a,1c,および1d)と比較して大きな π 電子共役による安定化が存在すると考えられる。この効果が同程度のローン

ペア同士の反発によって相殺され, 1-H, 2-OH体 (1a) や8-H, 7-OH体 (1d) と 同程度の安定性を示している。5-H, 6-OH体 (1c) には1aや1dと同程度の π 電 子共役による安定化が存在するが, N1とN8原子上のローンペア同士の反発に よって不安定化している。



(図7.プテリジン1水和物の安定化要因)

結目

プテリジンの水和反応性を理解するために、論理的な可能な全ての水和過程 の反応物および生成物の熱力学的安定性を非経験的分子軌道計算によって決定 した。また、反応性は活性化エネルギーによって直接決定するため、種々の水 和反応について気相中の素反応過程を非経験的分子軌道法によって計算した。 1水和過程においては、生成物および遷移状態ともに3-H,4-OH体が最も安定 であった。この結果は速度論支配の生成物が3-H,4-OH体となること支持する。 8-H,7-OH体の生成過程において生成物と遷移状態の安定性は、3-H,4-OH体と 同等であり、5-H,6-OH体に対して約10kcal/mol安定であった。8-H,7-OH体お よび5-H,6-OH体から5,8-H,6,7-OH体が生成する反応の遷移状態の安定性は等 しい値を示した。これらの多段階反応において5-H,6-OH体が生成するときの 活性化エネルギーが最も大きいことから、生成した8-H,7-OH体に2分子目の 水付加が起こり熱力学支配の生成物(5,8H,6,7-OH体)を与えると結論でき た。また,計算した全ての水和過程において遷移状態の安定性が生成物の安定 性に支配されていることが明らかになった。このように水和物の熱力学的安定 性が反応機構の理解に重要であるという結果から,水和物の相対安定性の要因 の解明に必要な種々の化学種についてもエネルギーを計算した。その結果、水 和物の安定性は共鳴安定化と非共有電子対同士の反発による不安定化要因とか ら成立していることが明らかになった。酸、塩基両触媒過程ではそれぞれヒド ロニウムイオン、水酸化物イオンのプテリジンに対する安定化の寄与が各反応 過程で異なるので実験値を再現しない。これらについては溶媒和を考慮した計 算が必要である。今後は、溶媒効果を考慮した全素反応過程に対して計算を行 い、本反応性を理論的に検討する予定である。

参考文献

- (1) A. Albert, T. J. Batterham, and J. J. McCormack, J. Chem. Soc. (B), 1966, 1105.
- (2) Y. Pocker, D/. Bjorkquist, W. Schaffer, and C. Henderson, J. Am. Chem. Soc., 5540-5546, 96(1974).
- (3) C. Moller and M. S. Plesset, Phys. Rev., 46, 618(1934).
- (4) C. Peng and H. B. Schlegel, Israel J. Chem., 33, 449(1993).
- (5) A. D. Becke, J. Chem. Phys. 98, 5648(1993).
- (6) Gaussian 98, Revision A. 5, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr. R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomaperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle. and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

(物理有機化学・第一教養部助教授)