

審査の結果の要旨

氏名：陳 宜宏

陳は、「一価銅触媒を用いるケトンとβ-二置換エノンに対する不斉四置換炭素構築反応の開発」のタイトルで、主に以下の2つのトピックスについて研究をおこなった。

1. 銅触媒を用いた Danishefsky 型ジェンとケトンとのヘテロ Diels-Alder 反応

Danishefsky ジェンとカルボニル化合物とのヘテロ Diels-Alder 反応は、生物活性化合物のビルディングブロックとして広く一般的に見られるジヒドロピラノン誘導体を与える合成的有用性の高い反応である。カルボニル化合物としてアルデヒドを用いた触媒的不斉ヘテロ Diels-Alder 反応については数多くの報告例があるのに対して、ケトンを用いた不斉四置換炭素を含有する生成物を与える触媒反応は、ラセミ体合成に関しても限られた例しか報告されていなかった。陳は、当研究室で見いだした銅触媒によるケトンに対する不斉アルドール反応の反応機構から論理的に類推して、Danishefsky ジェンからのトランスメタル化を介する求核剤活性化法を組み込んだ、一般性の高い触媒的ヘテロ Diels-Alder 反応を確立した。想定反応機構を基にジェンを改良して、副生成物となるケイ素化合物の排出を極力抑えた反応条件の設定にも成功した。さらにキラルジホスフィンを導入することにより、世界初のケトンに対する触媒的不斉ヘテロ Diels-Alder 反応を開発した (Table 1)。

Table 1. Substrate Scope of Asymmetric Cu(I)-Catalyzed Hetero-Diels-Alder Reaction of Ketones

Product	Walphos	Yield	ee
	5	80	85
	5	67	78
	4	87	76
	4	80	74
	4	87	70
	4	84	70
	4	41	65

2. 銅触媒を用いたエノンに対するホウ素の不斉共役付加反応による四置換炭素構築

炭素-ホウ素結合は酸化やクロスカップリング反応により炭素-酸素結合や炭素-窒素結合、炭素-炭素結合に比較的容易に変換することができるため、有機ホウ素分子は有機合成化学上汎用性の高い化合物群である。また、ホウ酸をカルボン酸ミミックとしたキラル医薬開発も精力的におこなわれている。エノンに対する触媒的不斉ホウ素共役付加反応は、カルボニルβ位にホウ

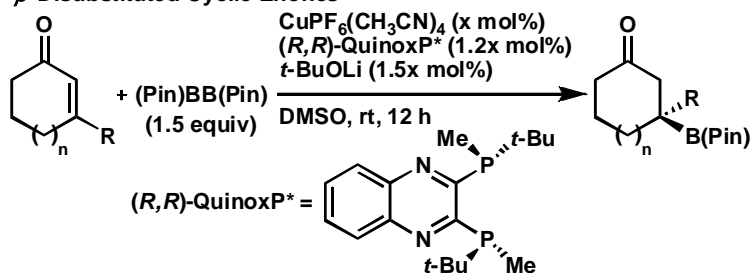
素を導入する反応であり、銅アルコキシド触媒により促進されることが韓国の Yun らの研究により知られていた。しかしながら、βジ置換のエノンに対してホウ素を導入する触媒的不斉反応は報告がなかった。陳は、反応溶媒として DMSO を用い、Yun らの反応では必須であったプロトン源の添加をおこなわない、独自の反応条件を確立することで、世界初のβ四置換炭素を与えるホウ素の触媒的不斉共役付加反応の開発に成功した (Table 2)。

生成物は、さまざまな有用キラ

ル合成中間体へと変換が可能であった。例えば、酸化により、エナンチオ過剰率の低下を最小限に抑えながら不斉四置換炭素を含有するアルドール体へ変換した (Scheme 1, eq. 1)。またホウ酸エステルの加水分解により、キラルホウ酸誘導体へと変換できた (eq. 2)。不斉共役ホウ素化反応の進行にプロトン源を必要としない点は陳の反応の一つのメリットであり、ホウ素共役付加反応後の生成物である活性ホウ

素エノラートからは更なる変換反応が可能である。この特徴を活かして、触媒的不斉共役ホウ素化-アルドール反応-酸化の連続反応にも成功している (eq. 3)。この連続反応においては、連続する3つのキラル中心の立体化学が高度に制御できている。また本テーマでの知見を活かして、直鎖状βジ置換エノンに対しても有効な反応条件を見出している。

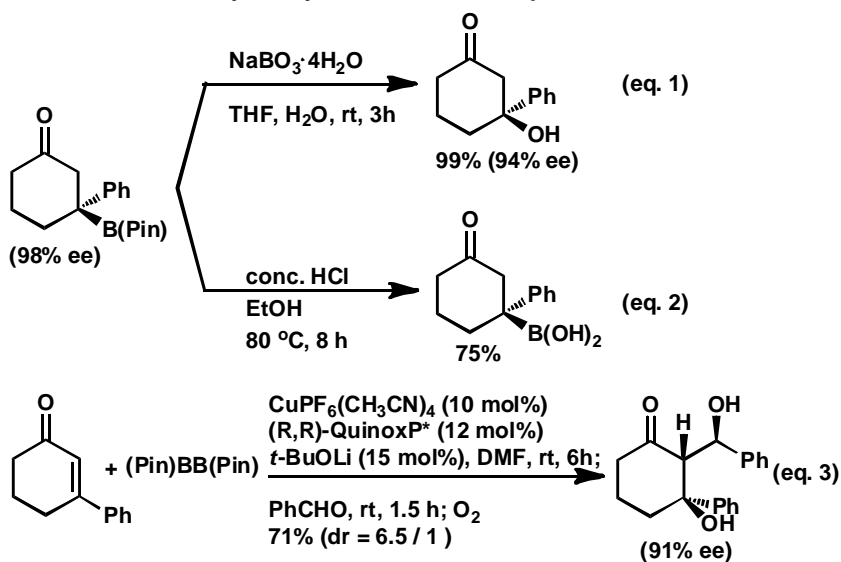
Table 2. Catalytic Enantioselective Conjugate Boration of β-Disubstituted Cyclic Enones



entry	substrate	x	yield (%)	ee (%)
1	R = Ph, n = 1	5	88	98
2	R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ , n = 1	10	84	93
3	R = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ , n = 1	10	86	95
4	R = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ , n = 1	5	80	93
5	R = <i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄ , n = 1	10	83	95
6	R = <i>m</i> -Me-C ₆ H ₄ , n = 1	10	89	98
7 ^a	R = Me, n = 1	5	91	81
8	R = <i>i</i> -Pr, n = 1	10	91	94
9	R = <i>i</i> -Bu, n = 1	10	92	85
10	R = Ph, n = 0	10	85	98
11	R = <i>i</i> -Bu, n = 0	10	94	70
12	R = Ph, n = 2	10	99	98

^a NaOt-Bu was used instead of LiOt-Bu.

Scheme 1. Synthetically Useful Conversions of the Products and Extension to a Catalytic Asymmetric Three-Component Reaction



これらの業績は、特に薬学分野の有機合成化学反応開発に大きく貢献するものであり、博士（薬学）の授与にふさわしいものと判断した。