

審査の結果の要旨

氏名 田中雄太

田中雄太は、「不斉四級炭素構築型 α, β -不飽和カルボニル化合物に対する触媒的不斉シアノ共役付加反応の開発」というタイトルで、以下の述べる研究を行った。

触媒的反應による不斉四級炭素中心の構築は、未だ十分に解決されていない困難な課題である。 β -二置換 α, β -不飽和カルボニル化合物に対するシアノ基の触媒的不斉共役付加反応は、カルボニル β 位に不斉四級炭素を構築する方法である。しかし、立体的に込み入った不斉四級炭素を高い選択性をもって構築する本反應の実現のためには、高い活性と選択性を兼ね備えた新規触媒の開発が必要である。田中は複核錯体による求電子剤と求核剤のデュアルアクティベーションの概念に基づき、不斉四級炭素構築型触

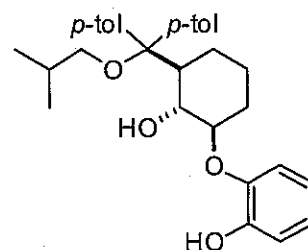
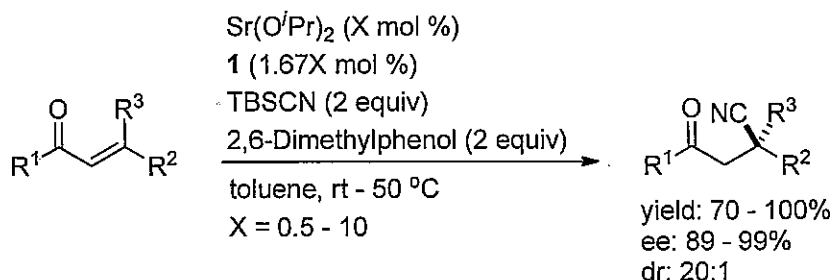


Figure 1. Ligand 1

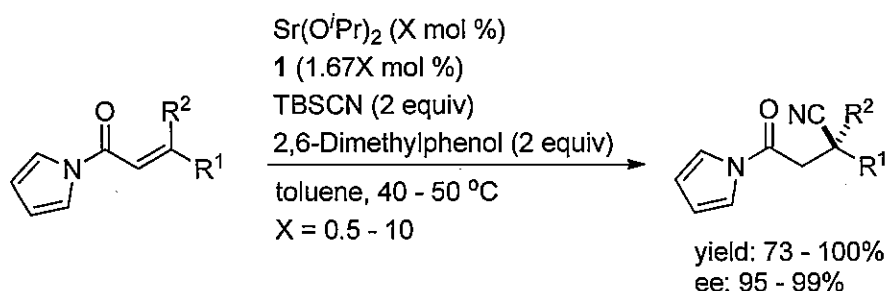
媒的不斉シアノ共役付加反応に有効な独自の不斉配位子1 (Figure 1)とSrからなる触媒を見出した。また、配位子1の特徴的構造といえるルイス塩基性のイソブチルエーテル基がエナンチオ制御において重要な役割を果たしていることをコントロール配位子を用いた実験により示した。

田中はSrと配位子1からなる触媒を β -二置換エノンに対する触媒的不斉シアノ共役付加反応で最適化し、適用した (Scheme 1)。その結果、TBSCNをシアノ化剤として用い、プロトン源として2,6-DimethylphenolをTBSCNと等量添加することで、完全な1,4-付加選択性と、高いエナンチオ選択性、高い触媒活性、高い基質一般性が発現することを見出した。多くの基質に対して約200回の触媒回転と97% ee以上の高いエナンチオ過剰率が得られた。また、エナンチオ制御に加えてジアステレオマー選択性制御も必要な α, β, β -三置換エノンに対しては、反応粗生成物を塩基で処理することで良好な結果が得られた。

Scheme 1. Catalytic Enantioselective Conjugate Cyanation of β, β -Disubstituted Enones

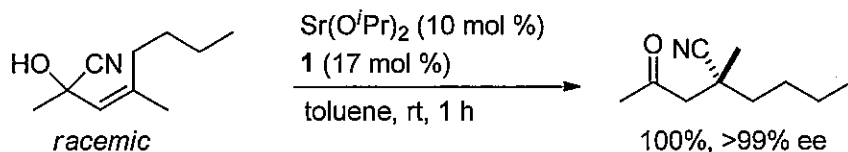
さらに田中はSrと配位子1からなる触媒をエステル等価体であるβ-二置換α,β-不飽和N-アシルピロールに対する触媒的不斉シアノ共役付加反応に適用した (Scheme 2)。その結果、高いエナンチオ選択性、高い触媒活性、高い基質一般性が発現することを見出した。最適な基質に対しては約200回の触媒回転が得られ、また、全ての基質に対して95% ee以上のエナンチオ過剰率が得られた。これらは既存の触媒では実現することのできない、世界初の合成化学的に有用な不斉四級炭素構築型触媒的不斉共役シアノ化の反応例である。本反応の生成物は、シアノ基の合成的な汎用性の高さを活かして、加溶媒分解による1,4-ジエステルへの変換や還元が続く環化によるγ-ラクタムへの変換が可能であった。

Scheme 2. Catalytic Enantioselective Conjugate Cyanation of β,β-Disubstituted α,β-Unsaturated N-Acylpyrroles



質量分析を用いた触媒の構造的解析から、系中で生成する金属と配位子の5対3錯体が活性触媒種であると提唱した。さらに、エノンに対する触媒的不斉シアノ共役付加反応においては、完全な1,4-付加選択性発現の鍵が触媒のもつ校正効果、すなわち、たとえ系中で望みでない1,2-付加体が生成したとしても、触媒がその逆反応を進行させるために最終的な生成物を1,4-付加体に収束させる効果によるものであると提唱した。そして、それを支持する実験結果、すなわち、1,2-付加体であるラセミ体のシアノヒドリンを触媒溶液に加えることで高いエナンチオ過剰率で1,4-付加体が定量的に得られることを示した (Scheme 3)。

Scheme 3. Catalytic Asymmetric Rearrangement of Cyanide



以上のように、田中の業績は新しい不斉触媒反応の開発に有意に貢献するものであり、博士(薬学)の授与に相当するものと判断した。