

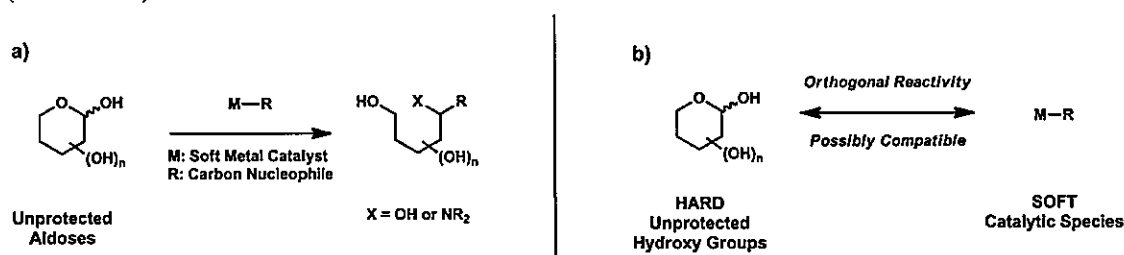
審査の結果の要旨

氏名 木村 康明

木村康明は、「糖誘導体の効率的合成を指向した無保護のアルドースに対する触媒的アミノアルキニル化反応の開発」というタイトルで、研究を行った。

オリゴ糖や複合糖鎖は、細胞分化や免疫応答などの重要な生命現象に関与していることが知られている。そのため合成糖類縁体は、医薬化学や分子生物学の研究領域において最も重要な分子種の一つである。従来の糖類縁体の合成においては、多くの反応を阻害する水酸基を保護することが一般的であった。保護基の使用により高い確実性をもって様々な化学変換を行うことが可能になったが、保護基の着脱に関わる煩雑な操作のために、合成効率が大きく低下する例も多い。

保護基の使用を最小限に抑えることで、糖類縁体の効率的な合成を実現した研究はいくつか存在するものの、近年の精密有機合成の発展にも拘わらずその例は限られている。これらの先駆的な研究例において、効率的な合成を可能にした主要因は、基質内に多数存在する無保護の水酸基に耐える（極性官能基許容性）、炭素-炭素結合形成反応であると考えられることができる。更により一般的な観点から言えば、高い化学選択性・官能基許容性を持つ炭素-炭素結合形成反応の開発は、現代の精密有機合成における重要な課題の一つでもある。以上のような背景を踏まえ木村は、無保護のアルドースに対する触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発に着手した (Scheme 1a)。



Scheme 1. a) Research objective: C-C bond-forming reaction to unprotected aldoses by means of soft metal catalysis, b) Strategic point: Orthogonal reactivity of hard functional groups and soft catalytic species

目的とする反応の開発にあたり、基質と触媒種の反応性の直交性(Orthogonality)を鑑み、ソフトな金属触媒に共役した反応活性種を用いる反応形式が適切であると考えた (Scheme 1b)。また、生成物の合成化学的有用性も踏まえ、ソフトな1価銅触媒により、無保護のアルドースに対するアミノアルキニル化反応の開発に取り組んだ (Table 1)。無保護のアラビノースを基質として検討を行った結果、ホウ酸またはホウ酸エステルの添加が反応の進行に必須であることを見出した。更に1等量のホウ酸を添加剤として、銅触媒のリガンドと Lewis 塩基性添加物の探索を行ったところ、トリス(ペンタフルオロフェニル)ホスフィンとイソプロパノールを用いることで、目的のプロパルギルアミンが良好な収率で得られることを見出した。

得られた条件を最適条件とし、アルキンと糖の基質一般性を調べた。アラビノースを基質とした場合、様々な種類のアルキンが導入可能であった (Table 2)。

一方、糖に関しては、基質範囲は比較的限られており、糖の立体化学が反応性に著しく影響を与えていることが示唆された (Table 3)。なお興味深いことに、リボースを基質とした場合、高い立体選択性が発現された。また無保護 2 糖に対しても良好な収率で反応が進行することが明らかとなっている。

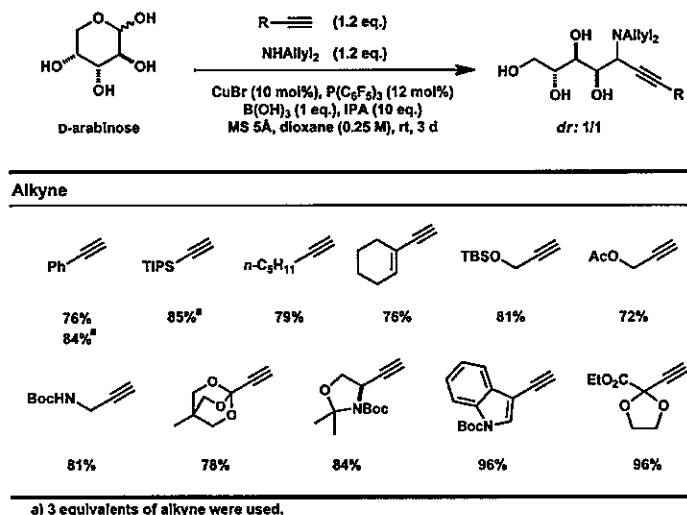


Table 2. Substrate scope of alkynes

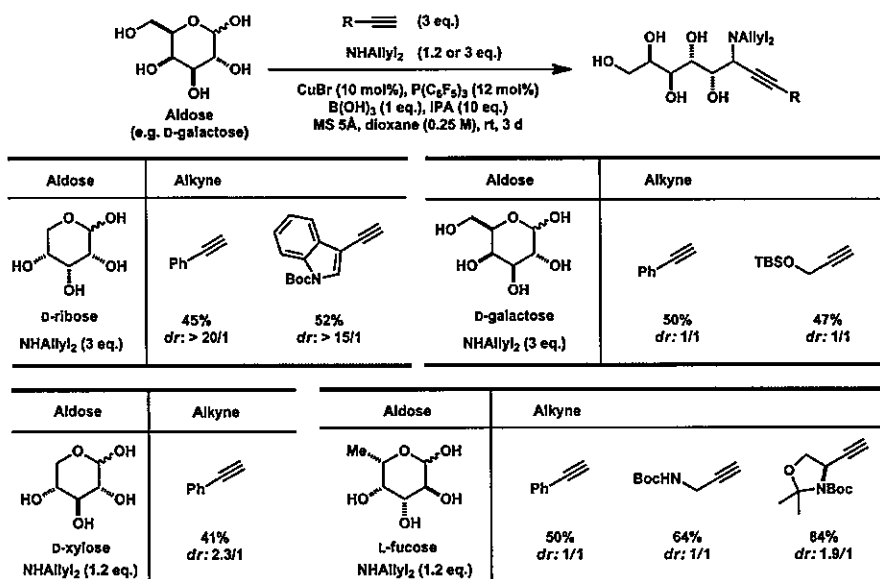


Table 3. Substrate scope of aldoses

ジアステレオ選択性の更なる改善の余地を残したものの、無保護糖を基質とした有用なビルディングブロックを与える触媒的炭素骨格構築反応をに挑戦し、その端緒を開いている点で評価できる。

以上のように、木村の業績は保護基の使用を最小限に抑えた触媒反応の開発と医薬品等の生物活性化合物の触媒的不斉合成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。