

Development of Functional Group Tolerated Cu(I)-Catalyzed Asymmetric C-C Bond Forming Reactions

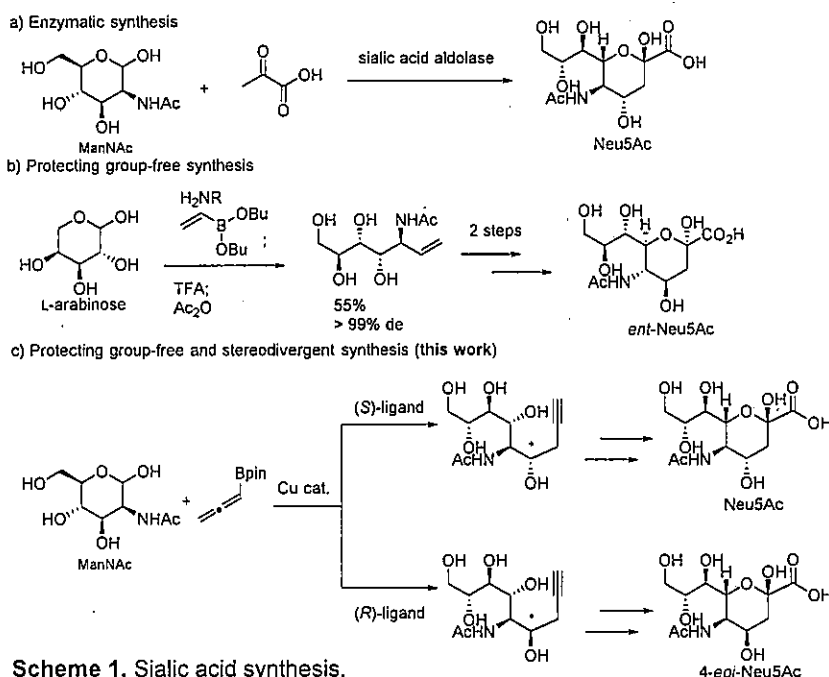
その他のタイトル	保護基フリー合成を指向した不斉銅触媒によるC-C結合形成反応の開発
学位授与年月日	2016-09-16
URL	http://doi.org/10.15083/00075316

魏曉峰は、「保護基フリー合成を指向した不斉銅触媒による C-C 結合形成反応の開発」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

1. 不斉一価銅触媒による無保護糖のプロパルギル化反応を鍵としたシアル酸類縁体の網羅的迅速

合成

シアル酸は細胞膜表面のオリゴ糖の末端に存在し、細胞認識、癌細胞の転移、ウィルス感染など生理機能や病理状態に深く関わっており、生物または医学研究に広く利用されている。一方で、シアル酸が有する立体情報が、その機能に与える影響に関してはほとんど研究が進んでいない。これは、多様な立体を有するシアル酸誘導体の網羅的合成法が存在しないことに起因すると考えられる。現在、シアル酸合成に利用されている酵素合成法は効率的で



Scheme 1. Sialic acid synthesis.

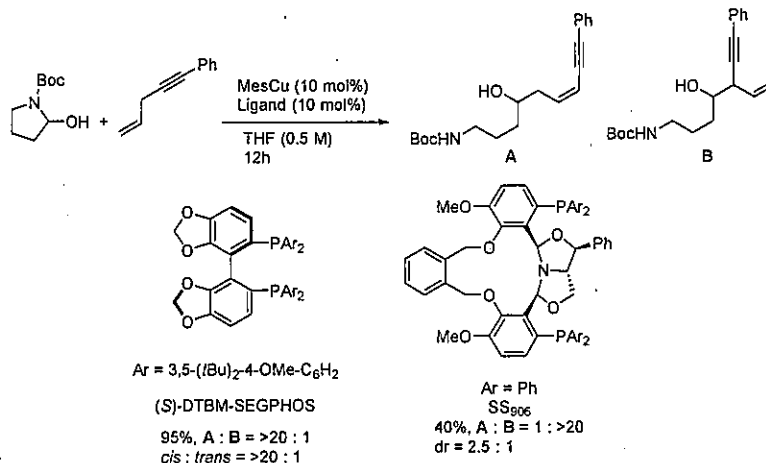
あるが、基質適応範囲は限定的である (Scheme 1a)。化学合成法においては、無保護糖を基質とした、短工程な合成ルートがいくつか報告されているが、鍵反応の立体選択性は基質の立体により制御され、多様な立体を持つシアル酸類縁体の合成に対応しがたい (Scheme 1b)。

魏は、ソフトな性質を有する一価銅触媒とハードな性質を有するヒドロキシ基とは互いに反応しづらいという、直交する反応性を最大限に利用し、無保護の糖を基質として用いた、触媒的ジアステレオ選択的プロパルギル化反応の開発に取り組んだ (Scheme 1c)。アレニルボロネートを求核剤前駆体とし、トランスメタル化によってアレニル銅活性種を反応系中で生成した。しかし、系中にごくわずかにしか存在しないアルデヒド型の糖への求核付加反応は困難であり、アレニル銅のプロトン化が徐々に進行するのみであった。アルデヒド型の存在量を増加させるため、糖の開環促進剤を種々検討したところ、 $B(OMe)_3$ の添加が反応促進に有効であることを見出した。しかし、単純なアルデヒドを求電子剤とした不斉プロパルギル化反応に有効であった種々の不斉配位子を用いても、収率・ジアステレオ選択性ともに低い値にとどまった。一価銅触媒を用いた求核付加反応においては、配位狭角が大きい配位子ほど反応性が高いという過去の知見に基づき、従来用いられてこなかった配位子も含めて広く再検討したところ、不斉 Ph-SKP を利用することで高い反応性・高いジアステレオ選択性にてプロパルギル化反応が進行することを見出した。さらに一価銅触媒のキラリティーを変更するのみで、二種類のジアステレオマーを高立体選択的に作り分けることに成功した。本反応は、種々の無保護糖に適用可能であり、二糖を用いても良好な反応性で目的物を与える。

得られたプロパルギル化生成物からわずか3工程の簡便な変換反応によって、保護基を用いることなく天然または非天然のシアル酸類縁体を合成することに成功している。臭素を用いてアルキンを選択的にブロモ化するとともに環化反応が進行し、ピラン環を形成する。続いて、塩基性条件下ジブロモ部位を水で置換することでハイドレートへと変換し、そのまま酢酸を添加して酸性溶液としたのち、Pinnick酸化によってカルボン酸へと変換し、シアル酸類縁体の合成を達成している。

2. 配位子制御によるエンイン化合物の位置選択的求核付加反応の開発

上記プロパルギル化反応では、活性種である一価銅求核種の生成に、アレニルポロネートという活性化前駆体を必要としている。アトムエコノミーの観点からは、脱プロトン化によって同様の一価銅求核種を生成することができれば理想的である。魏は、一価銅触媒が有するソフトな性質を利用し、エンイン化合物を π 電子との相互作用によって活性化することで脱プロトン化が進行し、一価銅求核種が生成すると想定した。



Scheme 2. Copper(I)-catalyzed regiodivergent addition of enyne compounds.

ヘミアミナールを求電子剤として検討を行った。DTBM-SEGPHOS/MesCuの触媒系を用いることでエンイン化合物からの一価銅求核種生成に成功し、炭素-炭素結合形成反応が末端位置選択的に進行した (Scheme 2)。また、SS₉₀₆を配位子として用いると位置選択性が変化し、エンイン化合物の内部炭素から求核攻撃が進行することを見出した。

以上の業績は、一価銅触媒のソフトな性質に注目した新たな反応性を開拓し、従来は利用が困難であった基質をも適用範囲に含める、触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発に有意に寄与するものであり、博士 (薬科学) の学位論文として合格と認められる。