

慶應義塾大学理工学部・准教授 佐藤 隆章氏
Takaaki Sato



(業績) 「反応性制御素子を用いたアミド変換反応の開発と応用」

近年、天然物合成・創薬合成の標的化合物は、分子内に多数の官能基を有する複雑な分子構造になっている。既存反応の試行錯誤による効率化には限界があり、真に実用的な反応の開発が強く求められている。佐藤隆章氏は、アミド基への求核付加反応を基盤としたアルカロイド合成法を開発し、天然物合成の効率化に貢献した。以下にその業績の概要について示す。

1. アミド基への求核付加反応の開発

アミド基への求核付加反応は、容易に入手可能なアミドから多置換アミンが一举に得られるため、アルカロイドの強力な合成ツールとなる。しかし、アミドは極めて求電子性が低いため、過激な反応条件が必要であり、複雑な天然物合成への適用は困難であった。そこで、佐藤氏は 2 つのヘテロ原子が結合すると、単独のヘテロ原子とは異なる反応性が発現する反応性変換現象を応用し、*N*-メトキシアミド基への求核付加反応を開発した。本反応では、アミド基上のメキシ基(反応性制御素子)によりアミド基の求電子性が向上し、穏和な反応条件で求核付加反応が進行する。また、メキシ基とカルボニル基由来の酸素とのキレーションにより、分解反応や有機金属反応剤の過剰付加が抑制できる。以上の効果により、高収率かつ幅広い基質一般性を示すアミド基への求核付加反応の開発に成功した。

複雑天然物の全合成では、多数の官能基が共存する中、官能基選択的に望みの分子変換をしなければならぬ。これに対し佐藤氏は、Ir 触媒によるヒドロシリル化を利用し、*N*-メトキシアミド基選択的な求核付加反応を開発した。本反応手法により、アミド基より求電子性の高いエステル基など、様々な官能基を損なうことなくアミド基選択的に求核付加反応が進行することを見出した。

続いて、Ir 触媒の特性を活用し、*N*-ヒドロキシアミド基を用いた還元的ニトロ合成法を開発した。これまで縮合反応や酸化反応による合成法は広く知られていたが、世界初の触媒的還元によるニトロ合成法となった。本反応も高い官能基選択性を示し、これまで合成が困難であった環状ニトロンの簡便合成が可能となった。

2. 多置換ピペリジン環の 2 段階合成法の開発

ピペリジン環は、様々な生物活性アルカロイドに見られる重要な構造モチーフである。佐藤氏は、アミド基窒

素上のメキシ基による反応性制御の手法を拡張し、多置換ピペリジン骨格の 2 段階迅速合成法を開発した。1 段階目は、*N*-メトキシアミドとアルデヒドのカップリング反応である。この工程においても、メキシ基による反応性制御が重要であった。通常、アミド基の窒素原子は求核力が低く、アルデヒドとの分子間縮合は進行しない。しかし、*N*-メトキシアミド基では窒素原子の求核力が通常のアミドより高く、アルデヒドとの縮合が円滑に進行し、*N*-メトキシラクタムが得られた。2 段階目の反応として、*N*-メトキシラクタムへの求核付加反応を用いると多置換ピペリジン環が合成できた。アルデヒドと 2 つの有機金属反応剤の自由な組み合わせにより、容易に入手可能な *N*-メトキシアミドから、わずか 2 工程で多彩なピペリジン環が供給可能となった。

3. ゲフィロトキシンの全合成

佐藤氏は、多置換ピペリジン環の 2 段階合成法を基盤にゲフィロトキシンの効率的な全合成ルートを確立した。*N*-メトキシアミドとアルデヒドのカップリング反応を通して得られた *N*-メトキシラクタムに対し、アミド基選択的な求核付加反応を適用することにより、分子内にあるエステル基を全く損なうことなく、アミド基選択的に求核付加反応が進行した。こうして、煩雑な保護・脱保護ならびにレドックス反応を削減し、ゲフィロトキシンの全合成を達成した。

以上のように佐藤氏は、アミド基の窒素上にメキシ基を導入して反応性を制御し、実用的なアミド基への求核付加反応を基盤としたアルカロイド合成法の開発とその応用を達成した。これらの研究業績は、関連分野の発展に大きく貢献し、国内外から高い評価を受けている。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴] 平成 18 年 東北大学大学院理学研究科
化学専攻博士課程後期修了
現在 慶應義塾大学理工学部応用化学科
准教授