

新藤 充氏(九州大学先導物質化学研究所・教授)

Mitsuru Shindo



(業績)「イノラートによるカルボニルの高度オレフィン化反応の開発」

Highly Stereoselective Olefination of Carbonyl Compounds with Ynolates

炭素反応剤は有機合成化学における基本的反応剤であり、その高機能化は有機合成に多大なる進歩をもたらす。イノラートはエノラートの二重結合を三重結合に置き換えた炭素反応剤であるが、ケテンアニオン等価体とも見なされることから独特の反応様式を示すと期待される。しかし、イノラートの化学はその生成の煩雑さからこれまで散発的な研究しかなされず、ほとんど未開拓の状態であった。新藤氏はイノラートの効率的生成法の開発を契機に、その特性を利用した新規有機合成反応の開発を進めてきた。その研究過程で従来法では困難であった多置換オレフィンの立体選択的合成法を見出し、その合成化学的展開も積極的に推進した。これらの業績は、新たな独創的方法論の創出として有機合成化学の発展および生物活性化合物を始めとする機能性分子の合成に貢献すると評価できる。以下にその業績の概略を示す。

1. アルデヒドおよびケトンのオレフィン化反応

イノラートにアルデヒドを室温で加えるだけで3置換オレフィン( $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸)が高E選択的に得られる反応を見出したことが本研究の出発点である。イノラートとアルデヒドとの付加環化中間体であるオキセテンが電子環状反応によって開環するという反応機構が本法の特徴である。従来法では反応性に難があるケトンとの反応でも4置換オレフィンが高収率で生成した。この幾何異性選択性は、オキセテンの同旋の開環時における二次軌道相互作用が強く影響するtorquoselectivity(トルク選択性もしくは回転選択性と訳される)により決定づけられることも示した。

2. アシルシランのオレフィン化反応とその展開

イノラートによるアシルシランの高Z選択的オレフィン化反応を見出し、4置換オレフィンである多置換ビニルシランの新規合成法を開発した。高立体選択的4置換オレフィン化反応の初の成功例である。この高いtorquoselectivityは、トリアルキルケイ素置換基が関与する強力な二次軌道相互作用によることも明らかにした。この生成物である(Z)- $\beta$ -シリルアクリル酸誘導体のケイ素原子は、カルボニルの分子内高配位を受け超原子価構造をとることを見出した。この性質を利用して求電子剤による炭素ケイ素結合の切断反応や、フッ素イオンの添加が不要な檜山クロスカップリング反応を見出し

た。

3. ヘテロ原子により制御されるオレフィン化反応

$\alpha$ 位にアルコキシ基やアミノ基等のヘテロ置換基を導入したケトンのイノラートによる高Z選択的オレフィン化反応を見出した。この制御因子はリチウムイオンに対するヘテロ原子のキレーションではなく、これらヘテロ置換基が関与する二次軌道相互作用であることを明らかにした。

4. エステルのオレフィン化とその展開

イノラートはエステルカルボニルに対して容易に反応し、多置換エノールエーテルを高E選択的に与えることを見出した。エステルカルボニルを高立体選択的に官能基化された多置換オレフィンに変換した初の成功例である。この生成物から誘導された $\beta$ -アルコキシジビニルケトンを経たナザロフ反応も開発し、生物活性天然物の合成研究へと展開した。

5. アルキニルケトン、エステルのオレフィン化反応

アルキニルケトンのオレフィン化により、高E選択的に4置換ケトンを作成することに成功した。アルキニル基がtorquoselectivityの効果的な制御基として機能することを示した初めての例である。

以上、新藤氏はイノラートによる新規高立体選択的オレフィン化反応を開発した。この立体選択性はtorquoselectivityにより決定され、それは二次軌道相互作用により主に制御されることを明らかにした。すなわちカルボニル上の置換基を、軌道相互作用を考える上で「電子受容性」「電子供与性」に分類、序列化することで、生成物である多置換オレフィンの立体化学を推定できるとのことである。これらの結果は、torquoselectivityという概念にも多くの新知見を与え、この化学の発展にも貢献した。また、従来合成が困難であった様々な多置換官能基化オレフィンの物性や反応性を明らかにし、新規合成反応の開発、生物活性化合物の合成へと研究を展開させている点も特徴的である。これらの成果は医薬品や機能材料の合成等、有機合成の多様な局面で有効利用されるとともに、さらなる新規有機合成反応の開発へと波及していくと期待される。よって、同氏の業績は有機合成化学協会第一三共・創薬有機化学賞に値すると認め、ここに選定した次第である。