

奨励賞

武藤 慶氏 (名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (WPI-ITbM)・特任准教授)



(業績)「パラジウム触媒による多成分連結型の脱芳香族の変換反応の開発」

医薬品候補分子の未踏ケミカルスペースである、三次元性の高い構造をもつ分子群への関心が高まっている。脱芳香族の変換反応は、そのような分子群へのアクセスを容易にする有用な合成手法である。しかし、芳香族安定化効果のため、通常、反応の進行には大きな困難を伴う。そのため、フェノール類やアジン類などの各芳香環がもつ電子的な偏りを活用することで当該反応が達成されてきた。これは裏を返せば、ベンゼノイドなど電子的な偏りの小さい芳香環では適用が困難なことを意味する。実際、不活性芳香環の変換には、化学量論以上の金属試薬の使用や、大過剰量の芳香族化合物の使用が避けられない。武藤氏は、この現状に対し、金属触媒による σ 結合切断を起点に、 π 結合の活性化へと移行する触媒反応系を設計し、芳香環の電子状態に依存しない触媒的な脱芳香族の変換反応を確立した。以下にその業績の概要を示す。

1. ブロモアレーン類の脱芳香族的三成分連結反応

σ 結合切断と続く π 結合活性化型の触媒システムの実現に際し、アリール求電子剤が酸化的付加した後、特異な反応性をもつベンジルパラジウムを生成する反応系を考案した。具体的にはブロモアレーンの結合切断を起点に、ジアゾ化合物を反応させてパラジウムカルベン、続いてベンジルパラジウム中間体を生成させる。この中間体に求核剤を反応させ、脱芳香族的官能基化をするという反応系である。同氏はこの設計に基づき、パラジウム触媒によるブロモアレーンとジアゾ化合物、求核剤にアリールボラートやマロン酸エステルを用いる三成分連結反応を開発した。本手法では、芳香環の電子状態がパラジウム触媒への酸化的付加へ大きく影響しないことから、ブロモベンゼンをはじめ、アジンやヘテロールなど、様々な芳香環を変換することができた。医薬品化合物の合成終盤での変換も可能であり、本反応が高い基質一般性をもつことを明白にし、設計した触媒反応系の有用性を実証した。

2. 脱芳香族的スピロ環化反応と天然物の迅速合成

アザスピロ環は、生物活性物質のみならず不斉配位子にもみられる有用な骨格である。同氏は、本パラジウム触媒系において、アミノアルキル基をもつブロモアレーンを用い、*N*-トシルヒドラゾンと反応させると脱芳香族的な環化反応が進行し、アザスピロ環分子を合成でき

ることを見出した。ベンジルパラジウム中間体を經由して分子内C-N結合形成することが鍵である。本反応においてもナフタレン、チオフェン、フランなどを変換可能である。本反応は、既存の脱芳香族的アザスピロ環化がフェノールやアニソール類に限定的であった点や、単分子反応であった点とは対照的である。本反応を鍵とし、アザスピロ環を含む複雑な構造をもつ天然物 fortuneicyclidins A と B, cephalotine B の迅速合成を達成した。総工程は8から9工程であり、他グループの合成例と比べ短工程である。

3. オルトキノジメタン(*o*-QDM)の多成分連結型生成法と多環式骨格の迅速構築

o-QDMは高反応性のジエンとして、複雑な天然物合成の鍵反応として用いられる反応活性種である。通常、*o*-QDMの前駆体から反応系中で生成させる必要があるが、その生成に過酷な条件が必要なこと、前駆体調製に多工程を要することが長年の課題であった。同氏は、本パラジウム触媒系により、2-アルケニルブロモアレーンとジアゾ化合物、マロン酸エステル類との多成分連結による*o*-QDM生成法を見出した。生じた*o*-QDMを、マロン酸エステル上に付与したジエノフィル部位とDiels-Alder反応させ、ジアステレオ選択的な多環式分子合成を可能とした。入手容易な原料の多成分連結反応であり、その組合せにより環員数の異なる縮環構造や、ヘテロ芳香環含有の多環式骨格などが合成できる。機構解明研究から、ベンジルパラジウムが π -アリルパラジウムへ異性化する新規な反応機構も明らかにした。本反応により equilenin の迅速合成も可能であり、反応形式の新規性と合成的有用性の両面で画期的な成果といえる。

以上のように武藤氏は、ブロモアレーンを触媒的な多成分連結により脱芳香族化し、多様な分子構造を創出する手法を確立した。金属触媒による結合切断を反応の起点とする本方法論は、当該分野の抱えていた基質制限を回避できる。複雑分子の合成の簡便化や、未踏ケミカルスペースの化合物群へのアクセスを容易にした一連の成果は、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ふさわしいものと認める。

[略歴] 平成 27 年 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻(化学系)博士後期課程修了

現在 名古屋大学 WPI-ITbM 特任准教授