

【目的】本研究の目的は、未だ実現していない不活性オレフィン類の不斉ハロ環化反応を導出することにより創薬研究に供給可能な含ハロゲン有用キラル合成素子のケミカルスペースを飛躍的に拡大することである。課題実現のための戦略として、不斉ハロ環化反応の研究において盲点となっているキラルオレフィンの触媒的応用を提案し、キラルオレフィンを基盤とする新しい不斉触媒デザインが高活性なキラルハロゲン化剤の生成に繋がるかを検証する。既存のアプローチでは改善の余地を残す基質適用制限を、新たな立体制御原理に基づく触媒開発により打破する。これにより、不斉ハロ環化反応を魅力的な構造や生物活性を有する含ハロゲン天然物の合成、反応生成物を組み込んだ新規医薬品や既存医薬品の短工程合成化に資する実用的技術へと発展させる。

【方法】キラルオレフィンを不斉プロモ化触媒として利用するには、触媒オレフィンが基質オレフィンよりも高い反応性を有することが必要である。これを踏まえて、林・カレイラらによって開発された市販のキラルジエンを触媒に用いて、すでに公知の不斉プロモラクトン化反応によりアイデアの妥当性を検証した。

【結果】キラルジエンは二座配位によって基質に優先してプロモ化剤を活性化できると期待され、不斉制御下でのオレフィン交換による基質の立体選択的プロモ化と目的環化反応が進行すると想定したが、有望な立体制御能や反応加速効果を見出すことは困難であった。一方で、これまでに筆者らが見出していたリン化合物を触媒とする不斉プロモ環化反応に関して大きな進展があった。すなわち、対称ビスアリルアミド化合物の非対称化型不斉プロモ環化反応の開発に成功し、これを鍵反応とした抗 HIV 薬の短工程合成に成功した。

オレフィン触媒を用いるプロモラクトン化およびリン化合物を用いる非対称化型プロモ環化反応

