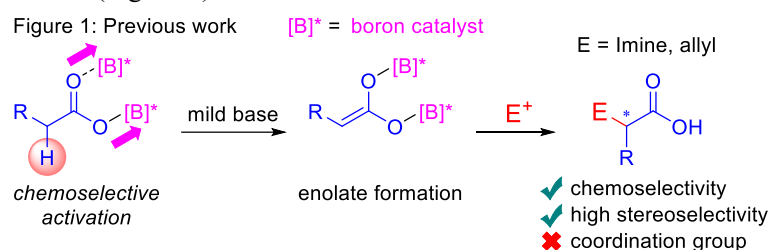


論文の内容の要旨

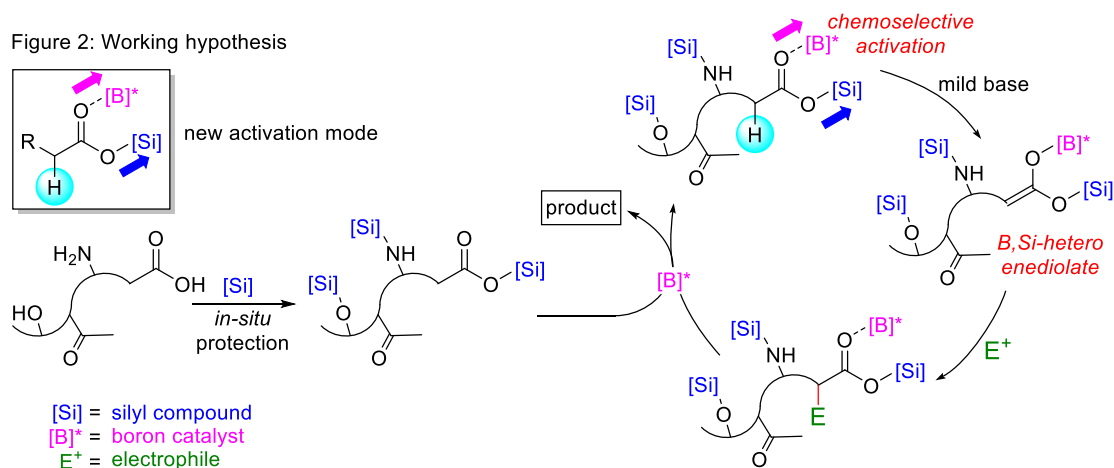
論文題目: ケイ素 traceless 保護によるカルボン酸選択的触媒的不斉アルドール反応

氏 名 藤田 大樹

カルボン酸は医薬品や天然物を初めとする生物活性物質中に幅広く存在する重要な官能基である。従って多官能基存在下、カルボン酸部位を温和な条件で化学選択的に誘導体化することが出来れば、複雑化合物の後期誘導体化が可能となり新規医薬品創出プロセスに貢献し得る。当研究室ではこれまでホウ素化合物がカルボン酸を化学選択的に活性化し、温和な DBU 塩基性条件下エノラート形成できることを見出しており (Figure 1)、カルボン酸選択的 Mannich 型反応や不斉アリル転位反応などに応用してきた¹。しかし、同じく生物活性物質に頻出する水酸基やアミノ基といった強い配位性官能基存在下においては、ルイス酸性の高いホウ素原子と配位性官能基が不可逆的に結合し、安定な不活性中間体を形成するため基質や反応に適用限界があった。特に、カルボン酸をエノラート前駆体とする不斉アルドール反応は官能基密集型の骨格を容易に構築できるため汎用されるが、生成物に含まれる水酸基のためにこれまでは触媒的な活性化が困難²であり不斉反応自体も殆ど例がない。



筆者は本問題に関してケイ素化合物に着目した。電子求引的なケイ素化合物は系内で保護基として働くと同時に、カルボン酸をケイ素エステルとして活性化し得る。即ち、複雑基質中のカルボン酸及び高配位性官能基を *in-situ* に全てケイ素保護した後、ホウ素触媒を用いることで触媒が不活化されることなくカルボン酸ケイ素エステル選択的にエノラート形成が可能となると想定した (Figure 2)。ケイ素化合物を保護基と同時にカルボン酸活性化剤としても用いる本手法は、ホウ素触媒/DBU 系の温和さ由来する官能基許容性や化学選択性及び、ホウ素のカルボニル親和性



に由来する高い立体制御能を維持したままに官能基許容性を拡張することが期待される。更にアルドール反応においては、塩基性度の差に従いホウ素よりもハードな元素であるケイ素が、カルボキシレートから生成するアルコキシドへと転位することで触媒への被毒を防ぎ、反応が進行するようになることも期待した。

以上の作業仮説に基づき、ベンズアルデヒド、プロピオン酸をモデル基質として種々の条件検討を行った結果、ケイ素化合物あるいはホウ素触媒のいずれを欠いても反応は殆ど進行しなかったが、ケイ素化合物として電子求引性を有するトリエトキシクロロシラン((EtO)₃SiCl)を用いた場合、高い収率及びジアステレオ選択性で反応が進行した。

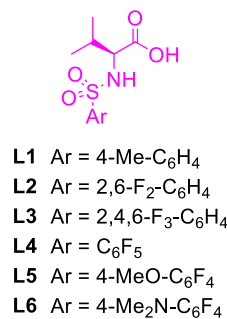
ホウ素上の配位子を種々検討したところ(Figure 3)、アリールスルホン保護バリン誘導体(ArSO₂-L-Val)が有効であり、アリール上にフッ素原子を導入することで顕著なエナンチオ選択性向上もみられた(entry 1-5)。一方で高反応性エノラートに起因すると思われるジアステレオ選択性低下がみられたため、反応性制御を目指しパラ位に電子供与性基を導入したところ(entry 5-6)、NMe₂基を導入したときにエナンチオ選択性を損なうことなくジアステレオ選択性が向上した。更に、塩基の当量及び濃度を減じることで選択性はさらに向上した(entry 7)。

Figure 3 Ligand screening



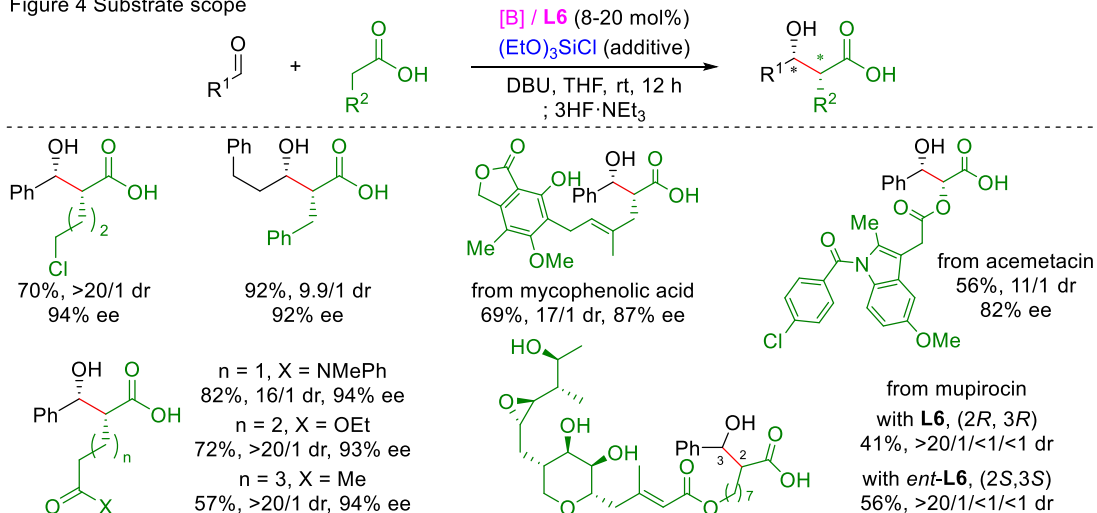
entry	ligand	yield (%)	dr <i>syn/anti</i>	ee (%)
1	L1	71	15/1	6
2	L2	79	11/1	62
3	L3	82	4.7/1	78
4	L4	72	1.6/1	85
5	L5	82	1.8/1	86
6	L6	71	5.5/1	86
7 ^a	L6	69	16/1	86

^a isolated yield. 3.5 eq of DBU and 0.1 M.



得られた最適条件をもとに、基質一般性の検討を行った(Figure 4)。本手法は反応性の高いアルキルハライド類を含む基質に適用可能なほか、カルボン酸より酸性度の高いαプロトンを持つケトンやエステル、アミドを有する基質やエノール化容易な脂肪族アルデヒドも求電子剤として適用可能であり、いずれも高立体選択的に反応が進行し高い官能基許容性を示した。また本反応は触媒毒となる官能基を系内で先に保護するため多官能基を有する複雑基質に対してもホウ素触媒の機能が発現することが期待される。実際、免疫抑制効果を有するミコフェノール酸や抗炎症薬アセメタシン、抗生物質のムピロシンなどを初めとする多官能基性の複雑基質に対しても本アル

Figure 4 Substrate scope



ドール反応は進行し、本手法が立体選択的な後期誘導体化に応用可能であることを示した。

ケイ素エステル中間体のホウ素触媒による活性化を利用する本手法は上述の通り単にケイ素が traceless 保護基として働いているだけでなく、カルボン酸の活性化にも寄与している。実際、本手法を既報の Mannich 型反応^{1a}及びアリル化反応^{1b}に適用したところ、ホウ素触媒のみを用いた場合に比べ本手法は高い活性を示したほか、アルドール反応と同様に複雑基質の変換が可能になった (Figure 5)。この高い活性はカルボン酸をケイ素エステルとして扱うことで、カルボキシレートがホウ素触媒に対して過剰に配位し、不活性なボレート種が形成することを妨げていることに由来すると考えている。

続いて反応機構に関する知見を得るべくキラルホウ素触媒と生成物の光学純度の関係を調べた

(Figure 6)。アルドール反応においては両者に一次の比例関係がみられた。一方、ホウ素触媒のみでも反応が進行する Mannich 型反応においてはホウ素のみを用いる従来の手法 (Condition A)^{1a} では非線形効果が観測されたのに対して、ケイ素を添加剤として用いる本手法 (Condition B) では線形関係が観測された。これらの結果は、ケイ素化合物を用いることで反応機構が変化し、ケイ素ホウ素ヘテロエンジオラート種を経由するようになるという想定機構と矛盾しない。

Figure 5 Comparison with previous method

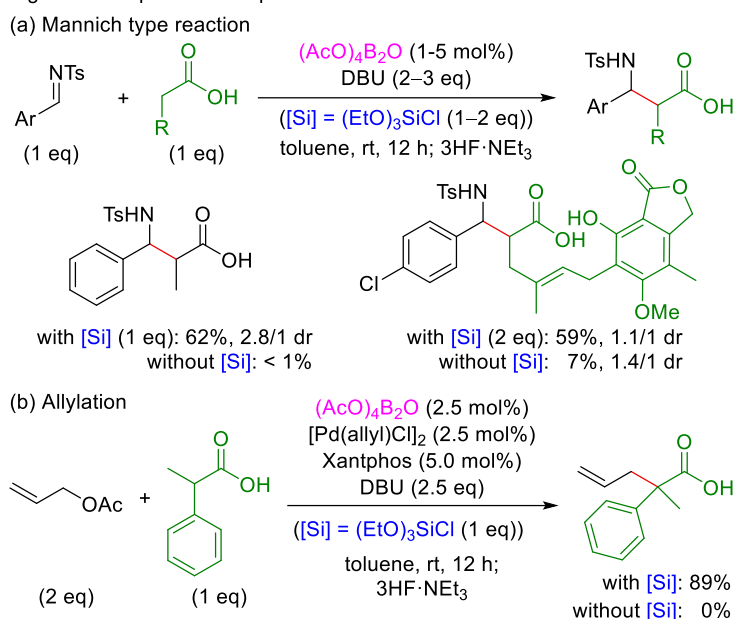
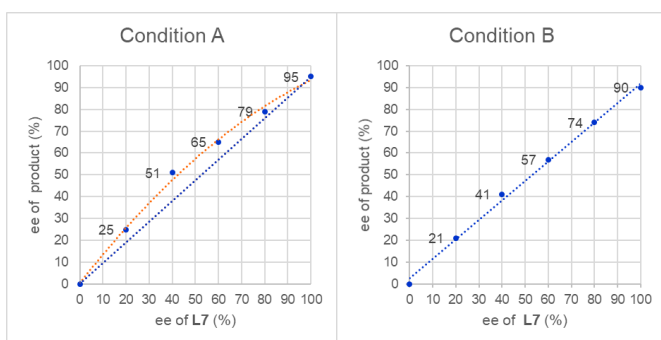
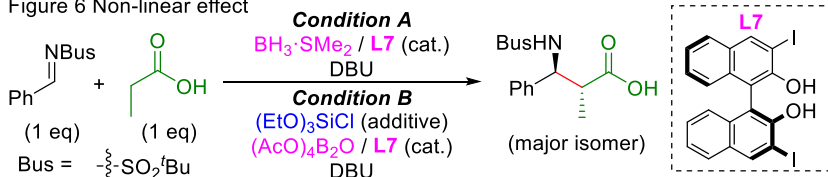
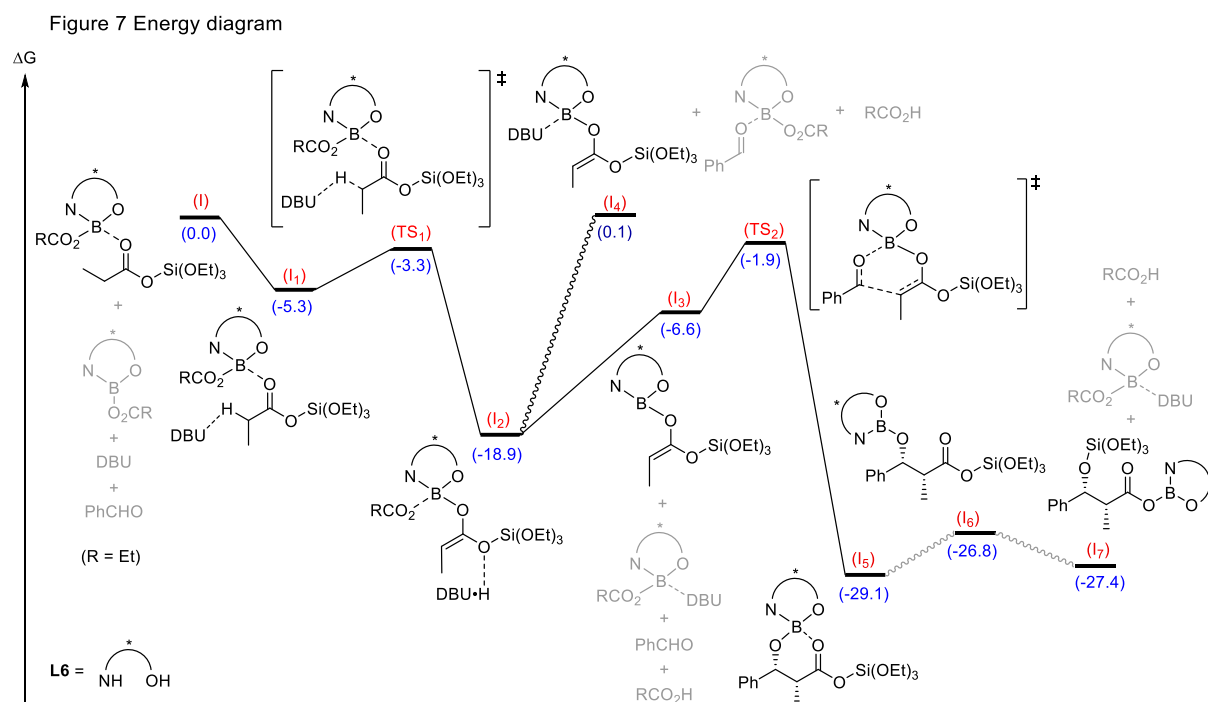


Figure 6 Non-linear effect



最後に DFT 計算を用いた反応機構解析を行った。最後に DFT 計算による機構解析を行った (Figure 7)。ケイ素エステルからの脱プロトン化は 2 kcal/mol の活性化エネルギーで進行し、出発点よりも 18.9 kcal/mol 安定な Z-enolate が生成する。律速段階は活性化エネルギーが 18.0 kcal/mol である炭素炭素結合形成であるがこの時、配位子の立体障害に由来して椅子型ではなく舟型六員環遷移状態を経由することで出発点から 29.1 kcal/mol だけ安定なホウ素アルドラー種が生成し、立体選択性は計算値と実験値がよく一致した (calculated values: 19/1 dr, 85% ee, experimental values: 18/1 dr, 86% ee)。その後、ホウ素とケイ素が交換することで 1.7 kcal/mol だけエネルギーの高いケイ素アルドラー種が生成するという計算結果は、ケイ素化合物を

用いたときにだけホウ素が触媒回転可能になるという実験事実を矛盾なく説明可能である。



カルボン酸は医薬品等の最終生成物にそのままの形で含まれる官能基である。本研究ではカルボン酸を系内でケイ素エステルへと変換することで官能基許容性と活性が顕著に向上することを明らかにし、複雑化合物の後期誘導体化に適用可能な化学選択的触媒的不斉アルドール反応の開発に成功した³。

References: (1) (a) Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075. (b) Fujita, T.; Yamamoto, T.; Morita, Y.; Chen, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5899. (2) Nagai, H.; Morita, Y.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2276. (3) Fujita, T.; Yamane, M.; Sameera, W. M. C.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24598.