

論文の内容の要旨

論文題目：ホウ素触媒を用いたカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反応およびアリル化反応の開発

氏名：山本 倫広

① 多官能基存在下におけるカルボン酸 α 位選択的 Mannich 型反応

【背景】カルボン酸は生物活性物質中に広く存在する基本構造であり、その α 位炭素を直接修飾することができれば、様々な含カルボン酸生物活性物質を、直接的かつ短工程にて合成することが可能となる。従来、カルボン酸 α 位を修飾する方法として、塩基性条件下エノラートを発生させ、求電子剤と反応させる手法が取られてきた。しかしながら、カルボン酸からエノラートを発生させるためには酸性度の高い OH プロトンと α 位プロトンの二つの脱プロトン化を行う必要があるため、過剰量の強塩基が不可欠であった¹。そのため、官能基許容性が低く、様々な官能基が存在する生物活性物質には適用することができない、という問題点を抱えている。

【結果】当研究室では、カルボン酸を活性化するホウ素試薬を触媒量添加し、系中でトリアシロキシボランを形成することで、穏和な塩基である DBU 存在下にエノラートが生じることを見出した(Figure 1)²。このエノラートを用いることで、触媒的不斉 Mannich 型反応が進行することも見出している。私はホウ素試薬がカルボン酸を特異的に活性化することに着目し、多官能基が存在する複雑基質においても、Mannich 型反応がカルボン酸選択的に進行すると考え検討を行った

(Table 1)。想定通り、本反応の化学選択性は高く、他のカルボニル基であるエステル、アミド、ケトン存在下においてもカルボン酸選択的に Mannich 型反応が進行した。また、ボランに配位性のあるエーテル、スルフィド、脱離能のあるハロゲンをも有した基質に

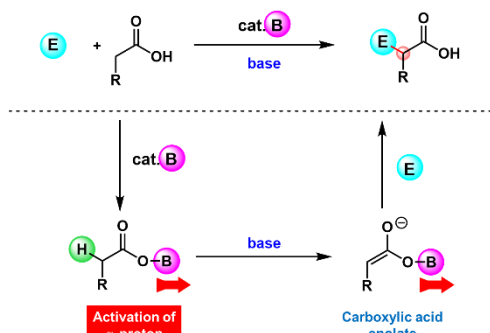
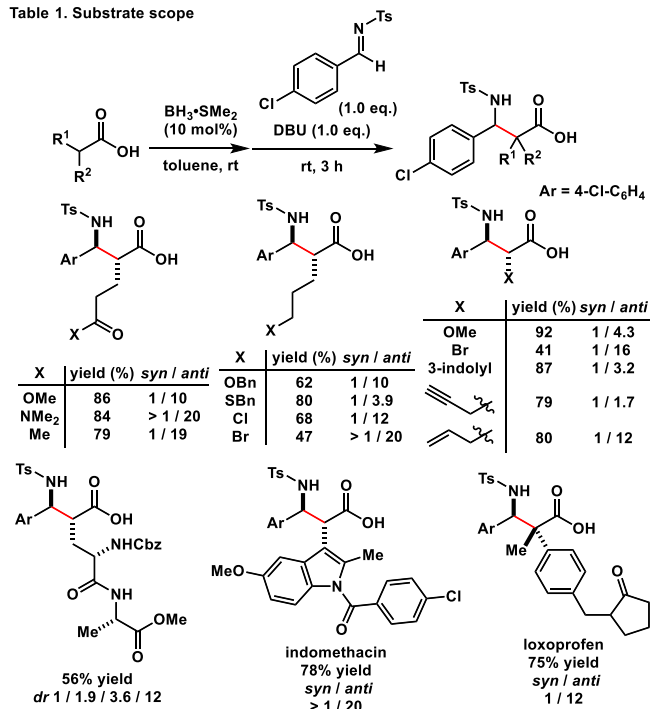


Figure 1. Outline of activation by boron

Table 1. Substrate scope



においても中程度の収率で反応は進行した。ボランに還元されうるアルキン、アルケンを持つ基質においても、目的物を良好な収率で得ることに成功した。さらに、複雑な構造を持つジペプチドや医薬品であるインドメタシン、ロキソプロフェンを用いても、カルボン酸 α 位選択的に反応が進行し、良好な収率にて目的物が得られた。これらの結果は、本触媒反応が含カルボン酸生物活性物質の直接的修飾に適用できることを示している³。

② ホウ素・パラジウム共触媒系によるカルボン酸 α 位不斉アリル化反応の開発

【背景】カルボン酸 α 位のアルキル化反応は基本的な反応であり、多様な炭素骨格を構築可能とするため非常に有用である。中でもアリル化反応は導入したアリル基を種々の官能基に変換可能であることから、その汎用性は高い。そこで、私はホウ素活性化剤を用いることにより、カルボン酸 α 位に直接アリル基を導入する反応の開発に着手した。

【結果】初期検討として、*p*-メトキシフェニル酢酸を原料、当量の $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (33 mol%) を活性化剤とし、検討を行った。求電子剤にアリルヨードを選択したところ、中程度の収率にて反応が進行することが確認された

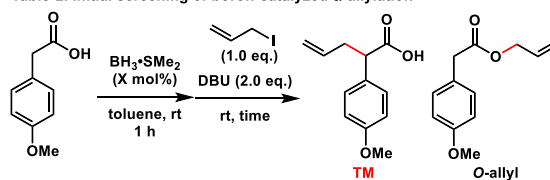
(entry 1)。しかしながら、 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ を触媒量に減じると、副反応である *O*-allyl 化が優先し

たことにより、目的物の収率が大幅に低下した(entry 2)。これはホウ素が配位していないカルボキシレートが求電子性の高いアリルヨードと、酸素原子で反応したためだと考えられた。触媒反応での α 位アリル化条件において *O*-allyl 化体の生成は不可避であるため、収率の向上には系中で生じた *O*-allyl 化体を原料のカルボン酸に戻す反応を共存させる必要があると考えた。すなわち、ホウ素触媒と別途に遷移金属触媒を添加することで、*O*-allyl 化体を基質とした π -allyl 金属形成を経て、カルボン酸を再生することとした。

求電子剤に酢酸アリルを選択し、条件検討を行った(Table 3)。ロジウム、イリジウムなどの金属触媒を検討したが加熱条件下においても反応は全く進行しなかった(entry 1)。一方で、パラジウム⁴を用いた条件にて、室温下で中程度反応が進行することを確認した(entry 2)。反応性の向上を狙い、ホウ素上に配位子を導入し、検討を行った。種々の配位子を検討した結果、電子求引性の高い **L1**

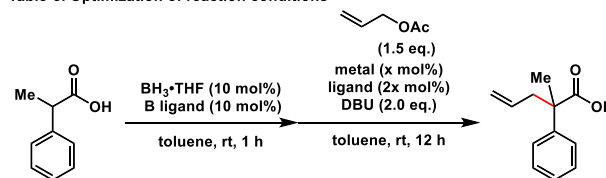
を用いた条件において、大幅に目的物の収率が向上した(entry 3)。反応性は向上したものの、**L1** による不斉誘起は低選択性にとどまったため、次にパラジウム上に不斉配位子を導入す

Table 2. Initial screening of boron-catalyzed α -allylation



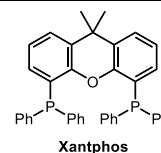
entry	$\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (X mol%)	time (h)	TM yield (%)	<i>O</i> -allyl yield (%)
1	33	0.5	67	2
2	10	10	27	36
3	0	0.5	0	89

Table 3. Optimization of reaction conditions



entry	metal (x mol%)	B ligand	ligand	TM (<i>O</i> -allyl) yield (%)	ee (%)
1	[Rh] ₂ (2.5)	-	Xantphos	0 ^a (16)	-
2	[Pd] ₂ (2.5)	-	Xantphos	51 (3)	-
3	[Pd] ₂ (2.5)	L1	Xantphos	77 (23)	24
4	[Pd] ₂ (2.5)	L1	L2	41 (8)	91
5	[Pd] ₂ (1.0)	L1	L2	94 ^b (6)	87

[Rh]₂ = [Rh(COD)Cl]₂
 [Pd]₂ = [Pd(allyl)Cl]₂
 a : 100 °C
 b : DBU (3.0 eq.), allyl acetate (2.0 eq.)



ることによってエナンチオ選択性の向上を目指した。検討の結果、**L2** 配位子を加えた条件において、高エナンチオ選択的に反応が進行した(entry 4)。この際、反応性の低下がみられたが、DBU を 3.0 当量、酢酸アリルを 2.0 当量に増量することでパラジウム錯体を 1.0 mol% にまで減じても高収率・高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した(entry 5)。

見出した本触媒反応を応用することで、アリルエステルを原料とした、エステル α 位へのアリル基転位反応を計画した。すなわち、アリルエステルから π -allyl パラジウムが生成する際に副生するカルボキシレートを用いて炭素求核剤として活性化

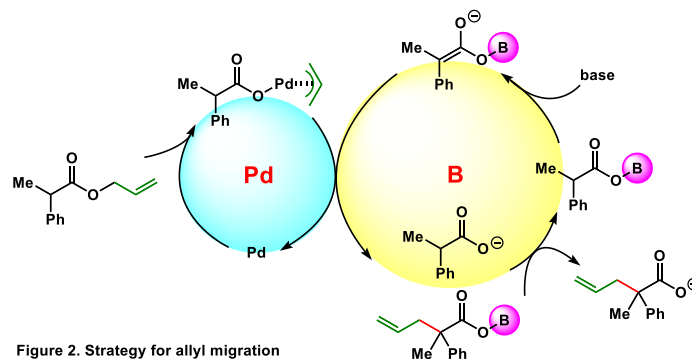
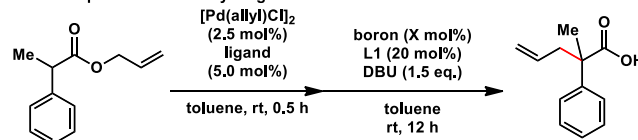


Figure 2. Strategy for allyl migration

化できれば、廃棄物を生じることなくカルボン酸 α 位アリル化反応が進行すると考えた (Figure 2)。

条件検討の結果を Table 4 に示す。まず、先ほどと同様に $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を用いて反応を行ったが、低収率に留まった (entry 1)。原料であるアリルエステルや系中で生じるカルボキシレートには酸性度の高い OH が存在しないために、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を利用した反応系では活性種であるトリアシロキシボラン構造を形成

Table 4. Optimization for allyl migration

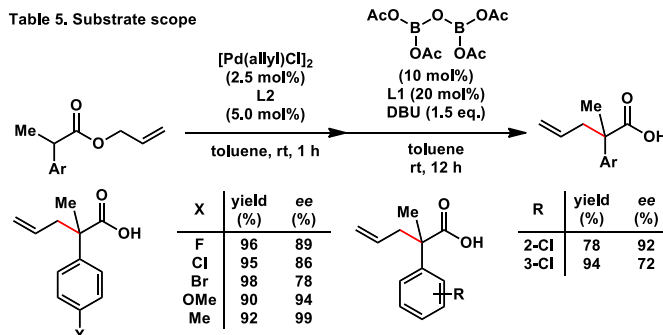


entry	boron (X mol%)	ligand	yield (%)	ee (%)
1	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (20)	Xantphos	31	33
2	BBr_3 (20)	Xantphos	69	3
3	BCl_3 (20)	Xantphos	88	19
4	$\text{B}(\text{OMe})_3$ (20)	Xantphos	0	ND
5	$\text{AcO}-\text{B}(\text{OAc})_2$ (10)	Xantphos	99	29
6	$\text{AcO}-\text{B}(\text{OAc})_2$ (10)	L2	99	92

成していないことが原因であると推察した。そこで、トリアシロキシボランを生じうるホウ素試薬の検討を行った結果、entry 5, 6 に示すテトラアセトキシジボロキサンを用いた条件にて定量的に反応が進行することを見出した。また、上述の反応と同様に、**L2** を用いることで高いエナンチオ選択性の発現を確認した。

基質一般性を Table 5 に示す。4 位にハロゲンや電子供与基、電子求引基を導入しても高収率・高エナンチオ選択的に反応は進行した。また、2 位や 3 位に置換基を持つ基質においても同様に良好な収率、エナンチオ選択性で反応は進行した。

Table 5. Substrate scope



【参考文献】 1) a) Creger, P. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2500; b) Stivala, C. E.; Zakarian, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936; 2) 森田雄也, 東京大学大学院修士論文, 2014; 3) Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075; 4) a) Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *121*, 6759; b) Trost, B. M.; Lehr, K.; Michelis, D. J.; Xu, J.; Buckl, A. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915