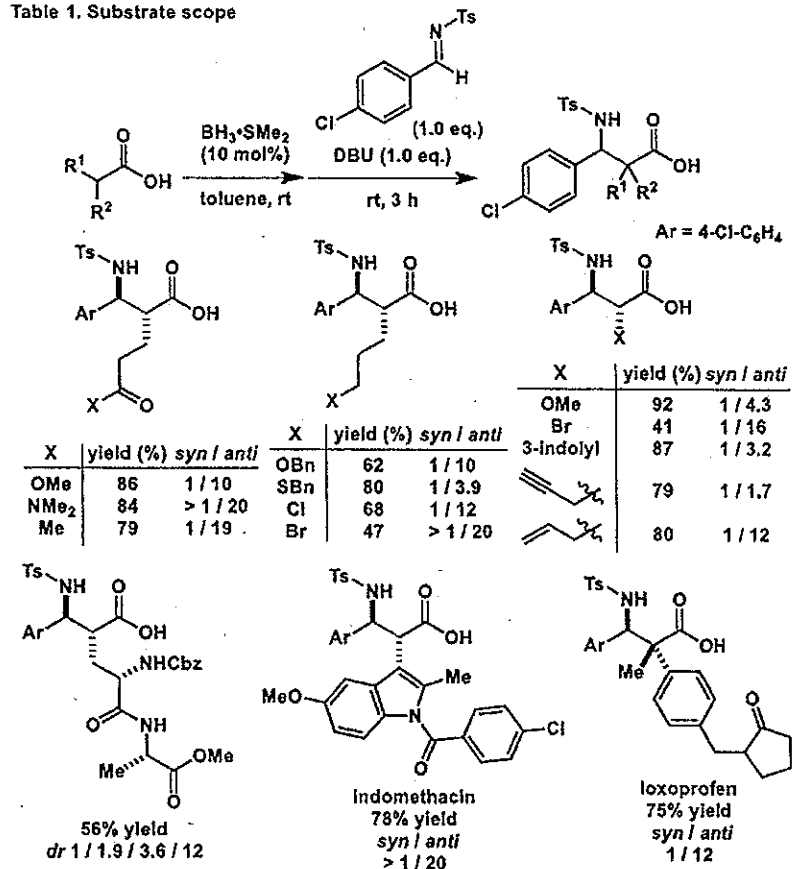


山本倫広は、「ホウ素触媒を用いたカルボン酸α位選択的Mannich型反応およびアリル化反応の開発」というタイトルで、以下の研究を行った。

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

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。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。

Table 1. Substrate scope



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。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報告している。山本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つ基質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。

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

カルボン酸  $\alpha$  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。山本は、ホウ素活性化剤を用いることにより、カルボン酸  $\alpha$  位に直接アリル基を導入する反応の開発に着手した。

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。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。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  $\alpha$  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  $\pi$ -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。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。一方で、パラジウムを用いた条件にて、室温下で中程度反応が進行することを確認した。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、電子求引性の高い配位子を用いた条件において、大幅に目的物の収率が向上した。反応性は向上したものの、配位子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ることでエナンチオ選択性の向上を目指した。検討の結果、パラジウムへの不斉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。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。基質一般性の検討もおこなっている。

以上の業績は、新たな触媒的不斉合成法の開発に有意に寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。