

論文の内容の要旨

ホウ素触媒によるカルボン酸エノラート生成法の開発とその応用展開

森田 雄也

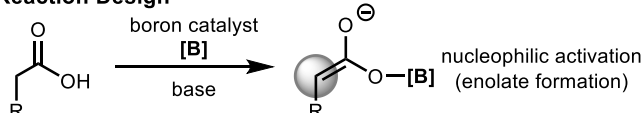
【背景・目的】

カルボン酸は医薬品などの生物活性物質に広く存在する重要な官能基であり、その直接的かつ触媒的な変換反応は多様な化合物の効率的な合成を実現する有用な手法となりうる。これまでカルボン酸のアミド化反応¹などのようにカルボン酸の求電子的な触媒的活性化が報告されている一方で、カルボン酸の炭素求核剤としての触媒的活性化、すなわちカルボン酸エノラート経由の α 位求核付加反応を触媒的に行う方法は報告されていなかった。分子内に高反応性のOHプロトンを有することや、 α 位プロトンの酸性度が低いことがカルボン酸を直接炭素求核剤として用いる反応の開発を妨げており、現状では等量の活性化剤²及び強塩基性条件³を要する例に限られている。そこで私は、穏和な条件下、触媒的にカルボン酸エノラートを生成する手法を開発し、カルボン酸 α 位求核付加反応へと適用することを目指して研究に着手した。

【方法】

私はカルボン酸の活性化触媒としてホウ素化合物に着目した。ホウ素化合物はカルボン酸の求電子的活性化触媒として上で述べたアミド化反応にも利用されている。私は同様の活性化様式を経ることで、ホウ素触媒によるカルボン酸の求核的活性化が可能になると考えた(Figure 1)。すなわち、高酸素親和性 Lewis 酸であるホウ素がカルボン酸 OH を特異的に認識し、可逆的なホウ素-酸素共有結合を介してカルボン酸の α 位プロトンの酸性度を高めることで、塩基存在下カルボン酸エノラートを生成でき、求核付加反応進行後にホウ素上で基質と目的物が交換すればホウ素活性化剤の触媒化が可能になると考えた。以上の反応設計に基づき、私は博士後期課程を通じて、①ホウ素触媒によるカルボン酸の不斉 Mannich 型反応の開発、及び②ホウ素・遷移金属共触媒系による形式的な Ireland-Claisen 転位の開発を行った。

Figure 1. Reaction Design



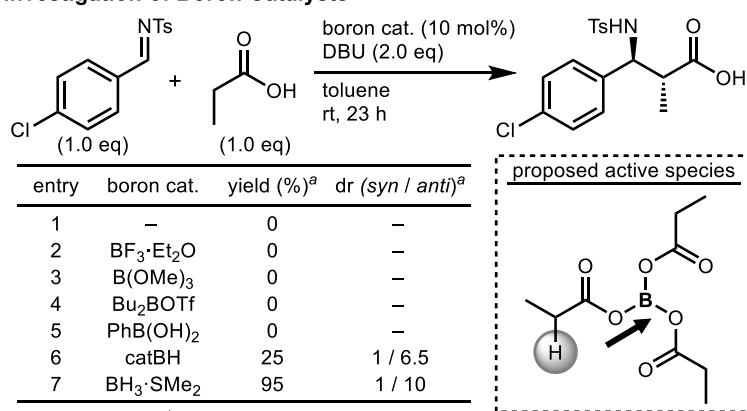
【結果・考察】

① ホウ素触媒によるカルボン酸の不斉 Mannich 型反応の開発⁴

カルボン酸を求核剤とする Mannich 型反応は、 β -アミノ酸を直接的かつ簡便に合成する有用な手法であるがこれまでに報告例はない。私は上記のようにホウ素触媒を用いることでカルボン酸

の Mannich 型反応を進行させることができると考え、プロピオン酸、及び *N*-Ts 芳香族イミンをモデル基質、DBU を塩基として用いて条件検討を行った (Figure 2)。カルボン酸活性化触媒として様々なホウ素化合物 (10 mol%) を検討したところ、Lewis 酸として使われる $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{B}(\text{OMe})_3$ 、 Bu_2BOTf やフェニルボロン酸を用いても目的物は得られなかったが、カテコールボラン (catBH) を用いた場合には 25% の収率で目的物が得られた (entry 6)。さらに検討を進めた結果、ボラン ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) を用いた場合に 95% の収率及び 1/10 の高い *anti* 選択性で目的物が得られた (entry 7)。本反応は、まずボランとカルボン酸がアシロキシボラン中間体を形成してから進行すると想定している。ボランはカルボン酸と特異的に反応するため多官能基存在下でもアシロキシボラン中間体の形成が可能であり、かつ DBU を塩基とした穏和な条件で反応が進行するため、本反応は高い官能基許容性を持つことが期待される。実際にアミド、エステル、ケトンなどのカルボニル基や、ボランとの副反応が懸念されるアルキン、アルケンを同一分子内に有するカルボン酸基質、またエナミンへの異性化が起こりやすい脂肪族イミンへの適用も可能であるなど、高い基質一般性及び官能基許容性を示した。

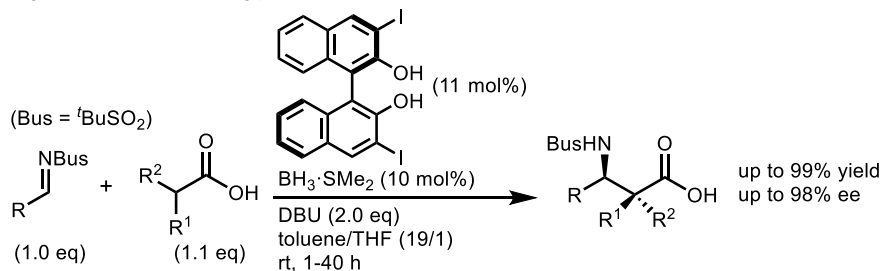
Figure 2. Investigation of Boron Catalysts



^aDetermined by ¹H NMR analysis.

続いてボランに対する配位子を導入することで本反応の不斉化を目指した (Figure 3)。Figure 2 に示したようにアシロキシボラン中間体が活性種であると想定しているため、ホウ素上に二座の配位子を導入して適切な不斉場を構築することができれば不斉化が達成できると考えられる。検討の結果、不斉配位子として (*R*)-3,3'-*I*₂-BINOL、イミンの保護基として Ts 基よりも立体的に高い *tert*-ブチルスルホニル基、溶媒としてトルエン/THF (19/1) の混合溶媒を用いた場合に、最高 98% ee という高いエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功し、本反応の不斉化を達成した。

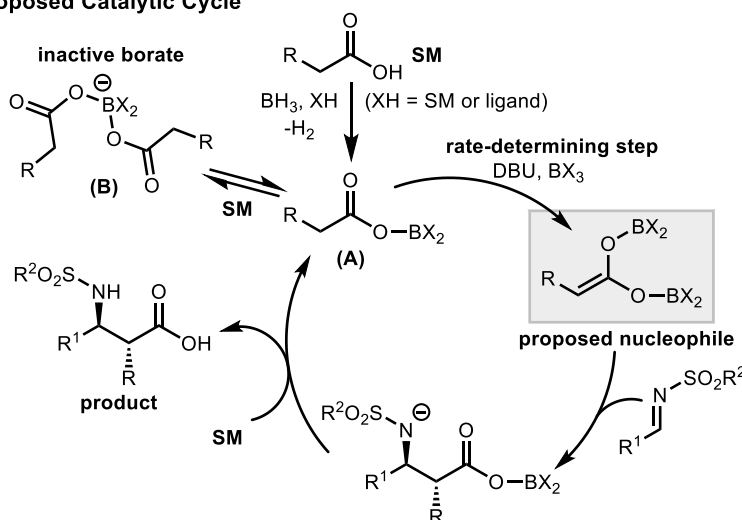
Figure 3. Asymmetric Mannich-type Reactions



不斉 Mannich 型反応において速度論解析を行い、それぞれの化学種に対する反応次数を求めたところ、ホウ素触媒に対して 2 次、DBU に対して 1 次、イミンに対して 0 次、カルボン酸基質に対して -0.6 次であることが判明した。このことから脱プロトン化によるエノラート形成が律速段階であり、2 分子のホウ素触媒が関与していることが示唆される。また、種々の光学純度の 3,3'-*I*₂-BINOL を配位子として用いた不斉反応において正の非線形効果が観測されており、このことから 2 分子のホウ素触媒の関与が支持されている。想定される反応機構を以下に示す (Figure

4)。まずボランとカルボン酸及び配位子が水素分子の放出を伴って活性種であるアシロキシボラン中間体 **A** を形成する。続いてアシロキシボラン中間体 **A** のカルボニル酸素がもう一分子のホウ素触媒に配位し、DBU による脱プロトン化により求核種であるジボラエンジオラートが生成し、このステップが律速段階であると考えられる。求核付加反応進行後、ホウ素上で基質と目的物が交換することでアシロキシボラン中間体 **A** が再生し、触媒サイクルが完結する。またカルボン酸基質に対して負の反応次数を示した理由は、活性種であるアシロキシボラン中間体 **A** は、もう一分子のカルボン酸がホウ素原子に結合した不活性なボレート種 **B** との平衡状態にあるためであると想定している。

Figure 4. Proposed Catalytic Cycle



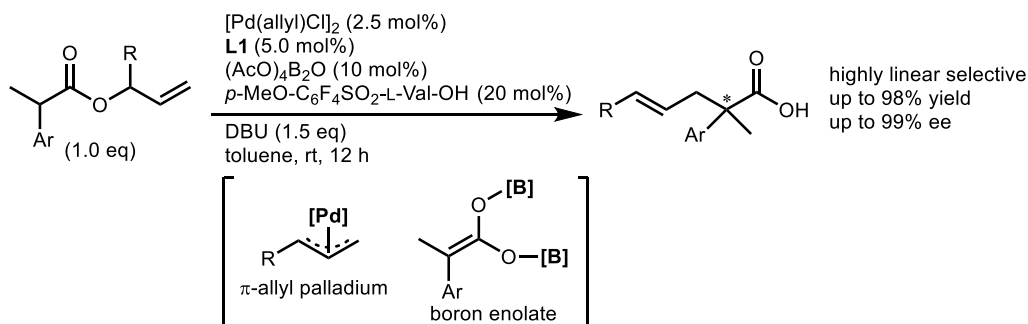
以上のように、私はホウ素触媒を用いることにより有機塩基を用いた穏和な条件でカルボン酸エノラートを触媒的に生成させる手法を開発し、触媒的 Mannich 型反応へと適用した。またキラルな BINOL 誘導体をホウ素上の配位子として導入することで高いエナンチオ選択性が得られた。

② ホウ素・遷移金属共触媒系による形式的不斉 Ireland-Claisen 転位の開発

Ireland-Claisen 転位はキラルなアリルエステルを原料とすることで高度に立体を制御して不斉四級炭素を構築することができる有用な手法である。しかしアキラルな原料を用いた不斉 Ireland-Claisen 転位は等量のキラル源を用いた数例に限られており⁵、触媒的不斉 Ireland-Claisen 転位が開発できれば、 α 位に不斉四級炭素を有するカルボン酸を合成する強力な手法となる。

当研究室では、先に開発したホウ素触媒によるカルボン酸エノラート生成法とパラジウム触媒を組み合わせることで、形式的な触媒的不斉 Ireland-Claisen 転位が進行することを見出している (Figure 5)⁶。すなわち、アリルエステルから π -アリルパラジウム種が生成する際に生じるカルボキシレート種をホウ素触媒により捕捉、活性化することでエノラート形成を促し、生じたエノラートの π -アリルパラジウム種への求核攻撃を経てカルボン酸 α 位がアリル化され、形式的な Ireland-Claisen 転位が進行する。本反応ではホウ素触媒としてはテトラアセトキシジボロキサンが

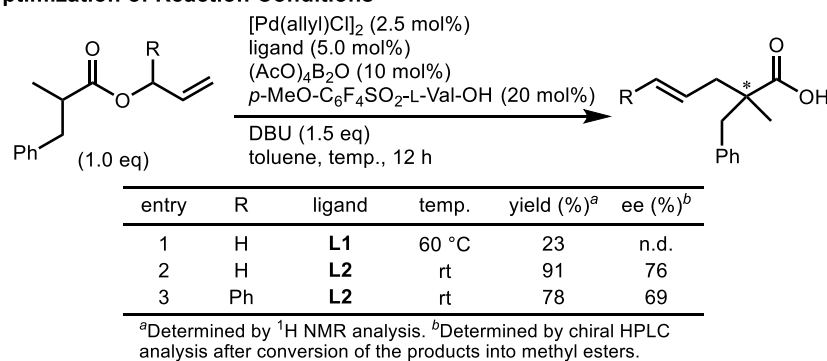
Figure 5. Formal Asymmetric Ireland-Claisen Rearrangements



最適であり、パラジウム上に配位子 **L1**、ホウ素上にアミノ酸型配位子、という2つの不斉配位子を導入することで、良好な収率、linear 選択性、及びエナンチオ選択性で目的物が得られる。本反応は α 位に不斉四級炭素を構築するような基質にも適用できる有用な反応であるが、反応基質は α 位に芳香環を有する比較的 α 位プロトンの酸性度が高い基質に限られていた。

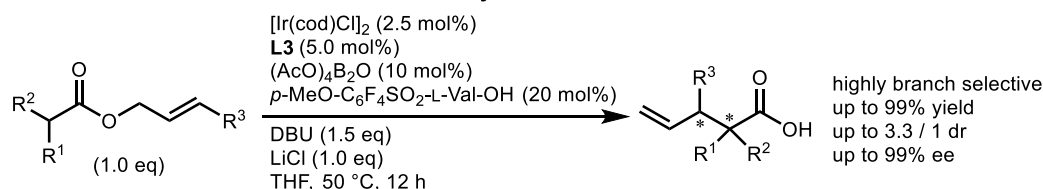
そこで私は基質適用範囲の拡張を目的とし、 α 位に芳香環がない基質への適用を目指した (Figure 6)。パラジウム上の配位子を検討した結果、配位子 **L1** を用いた場合は 60 度に昇温しても低収率でしか目的物が得られなかったが (entry 1)、配位子 **L2** を用いることで室温下でも反応は良好に進行し、91% 収率、76% ee で目的物が得られた (entry 2)。またアリル位に置換基を有する基質を用いた場合には、収率、エナンチオ選択性の低下が見られたものの、linear 型の生成物が選択的に得られた (entry 3)。

Figure 6. Optimization of Reaction Conditions



一方、アリル位置換反応においてイリジウム触媒を用いると、パラジウム触媒の場合とは異なり branch 型の生成物が得られることが知られている⁷。そこでイリジウム触媒の本反応系への適用を検討したところ、イリジウム上の配位子として **L3** を導入し、等量の LiCl を加えることで、branch 選択的に反応が進行し、ジアステレオ選択性に改善の余地を残すものの、高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (Figure 7)。

Figure 7. Branch-Selective Reactions with Iridium Catalyst



以上のように、私はホウ素触媒によるカルボン酸エノラート生成法を利用し、ホウ素・遷移金属共触媒系による形式的な Ireland-Claisen 転位を開発した。本反応は α 位に不斉四級炭素を構築するような基質にも適用可能であり、 α 位に不斉炭素を有するカルボン酸誘導体を合成する強力な手法になると考える。また、パラジウム触媒を用いた場合は linear 選択的、イリジウム触媒を用いた場合は branch 選択的に反応が進行するため、それらを作り分けることも可能である。

【References】

- (a) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8645. (b) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876. 2) Ramachandran, P. V.; Chanda, P. M.; Otoo, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1289. 3) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936. 4) **Morita, Y.**; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075. 5) (a) Corey, E. J.; Lee, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026. (b) Kazmaier, U.; Mues, H.; Krebs, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1850. 6) 山本倫広, 東京大学大学院博士論文, 2016. 7) 武内亮, 有機合成化学協会誌, **2016**, *74*, 885.