

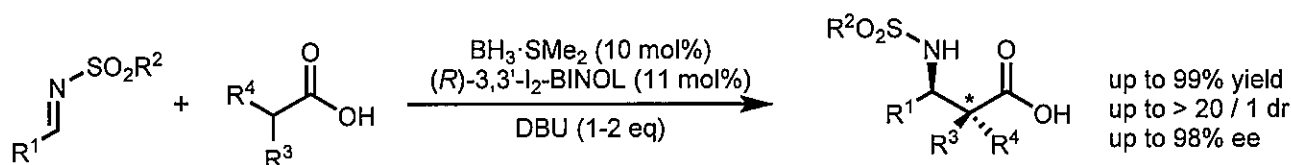
## 審査の結果の要旨

氏名 森田 雄也

森田雄也は、「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」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

### 1. ホウ素触媒によるカルボン酸の不斉 Mannich 型反応

カルボン酸は、天然物や医薬品などの生物活性物質に頻繁にみられる重要な官能基である。カルボン酸エノラートを經由した  $\alpha$  位修飾反応は、これら生物活性物質の効率的合成に寄与すると考えられるが、従来用いられてきた方法では 2 当量以上の強塩基を必要とするために、官能基許容性に乏しく、その利用が大きく制限されていた。これに対して森田は、本学修士課程において当量の  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  をカルボン酸の選択的活性化剤として用いた、穏和な反応条件でのアルドール反応の開発に成功している。活性化剤となるホウ素化合物を触媒量に減じることができれば、より高効率なカルボン酸の変換反応が可能であると考え、触媒的にカルボン酸エノラートを生成することができる反応系の開発を目指した。アルドール反応では、生成物がホウ素と安定な複合体を形成してしまうことが問題であると考え、ホウ素化合物から生成物が解離しやすいと考えられる Mannich 型反応を検討した。その結果、10 mol% の  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  を用いるのみで、望みの生成物を高収率で得ることに成功した。ホウ素触媒は、カルボン酸との可逆的な共有結合形成を介して活性化を行っているため、ケトンやアミドを含む様々な官能基存在下にもカルボン酸選択的に Mannich 型反応が進行する点が特徴的である。さらにホウ素触媒上に BINOL 由来の不斉源を導入することによって、触媒的不斉 Mannich 型反応への展開にも成功した。カルボン酸と同等の酸化度を有する基質を用いた触媒的 Mannich 型反応は、特殊なエステル等価体を用いる例がわずかに報告されているのみであり、容易に入手可能なカルボン酸を直接基質として用いることができる本反応は、従来の報告と比べて簡便かつ高効率な反応であると言える。

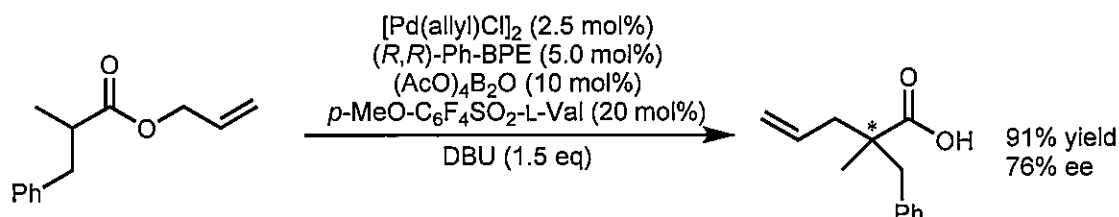


ホウ素触媒によるカルボン酸エノラートの生成法をさらに発展させるためには、その反応機構に関する知見の蓄積が必須である。森田は、上記の触媒的不斉 Mannich 型反応をモデルとして、速度論解析を行った。その結果、本反応は、ホウ素触媒に対して 2 次、カルボン酸に対して -0.6 次、イミンに対して 0 次、塩基である DBU に対して 1 次であることが判明した。この結果は、脱プロトン化段階が律速であり、2 分子のホウ素触媒がこの段階に関与していることを示している。また、不斉源である BINOL 誘導体の光学純度を変えて反応を行ったところ、弱い正の非線形効果が見られており、この実験からも律速段階に 2 分子のホウ素触媒が関与していることが支持された。

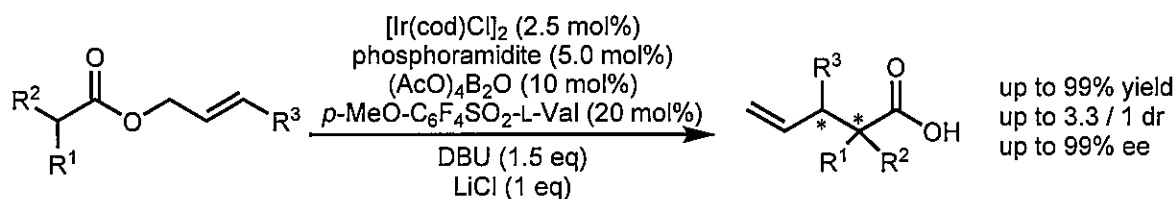
### 2. ホウ素・遷移金属共触媒系による形式的な不斉 Ireland-Claisen 転位の開発

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 転位は等量の不斉源を用いた数例に限られていた。これに対して、当研究室では、ホウ素触媒と Pd 触媒を組み合わせた共触媒系にて形式的な Ireland-Claisen 転位が進行することを見出しているが、利用可能な基質は  $\alpha$  位にアリール基が置換されたエステルに限定されていた。森田は、この反応の一般性を拡張するため、 $\alpha$  位にアリール基がない基質の適用を目指した。本反応では、Pd 触媒上の配位子とホウ素触媒上の置換基とのマッチ・ミスマッチが反応性や立体選択性に大きく影響することから、両者の組み合わせを詳細に検討しなおしたところ、Ph-BPE を Pd 上の配位子とし、バリリン誘導体をホウ素触媒上の置換基とした組み合わせで 91% 収率で反応が進行することを見出した。エナンチオ選択性は 76% ee と中程度にとどまるものの、適切な触媒の組み合わせにより基質適用範囲を拡大できることが示された。



Pd 触媒に変えて Ir 触媒を用いると、アリル化が branch 選択的に進行することが知られている。形式的な Ireland-Claisen 転位においても Pd 触媒による linear 選択的反応に加えて Ir 触媒による branch 選択的反応を確立することで、生成物の多様性が拡張できる。ホウ素触媒として単純な  $(AcO)_4B_2O$  を用いるのみでは、収率 10% と低収率であったが、Pd 触媒との共触媒系で有効であったバリリン誘導体を用いると、反応性は大きく改善し、81% 収率で目的物を得ることに成功した。反応は、非常に高い branch 選択性、エナンチオ選択性で進行する。現段階ではジアステレオ選択性が低いですが、ホウ素触媒上の置換基を変更することで、高いエナンチオ選択性を維持したまま、ジアステレオ選択性が変化することを見出している。



以上の業績は、有機化合物に遍在するカルボン酸の簡便な変換方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。