

化学選択的カルボン酸 α 位修飾反応の開発

北海道大学大学院理学研究院 有機金属化学研究室
清水 洋平

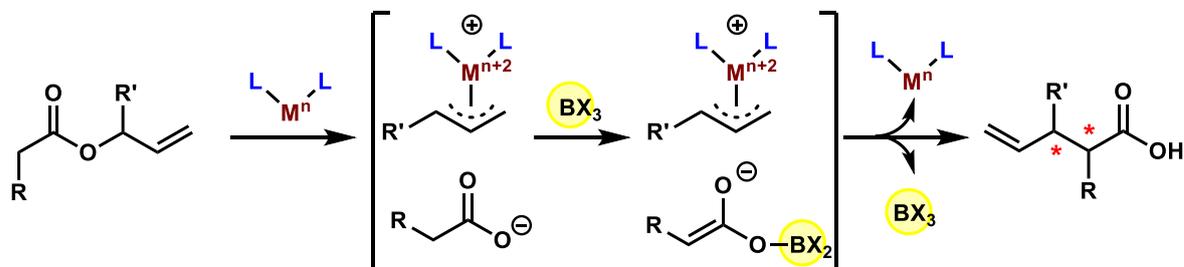
1. 目的

カルボン酸は多くの有機化合物に存在する官能基であり、その直接的 α 位修飾反応の開発は分子の効率的合成に貢献できる。しかし、穏和な条件下エノラートやその等価体を生成できるアルデヒドやケトンと比べて、カルボン酸エノラートの生成には、2当量以上の強塩基を用いた官能基許容性の低い条件が必須であり、合成的利用は限定的であった。申請者は、触媒量の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を用いることで O-B 共有結合を介してカルボン酸を活性化し、DBU を塩基とした穏和な反応条件下、カルボン酸エノラートが生成することを見出し、これを触媒的 Mannich 型反応へと応用した¹。本条件は、ケトンなどの様々な官能基存在下においても**化学選択性高くカルボン酸 α 位で反応が進行する**点特徴的である。一方で、利用可能な求電子剤はイミンやアルデヒド^{2, 3}など強く分極した反応剤に限られてきた。本手法を真に汎用性の高い方法に昇華するためには、求電子剤の適用範囲拡大が必須である。そこで、本研究ではホウ素触媒存在下に生じるカルボン酸エノラートと比較的安定な化合物を求電子剤との反応を実現する新たな触媒系の構築を目指した。

2. 方法

安定な求電子剤前駆体を反応系中で活性化させる方法として、遷移金属触媒を利用することとした。これによって上述のカルボン酸エノラートとも反応できるだけの求電子性を有する活性種を容易に発生させられる。このような反応系を成立させるためには、ホウ素触媒と遷移金属触媒の協奏的な作用が必須であり、両触媒が互いの活性を損なうことなく働く必要がある。この点を確認するためのモデル反応として、触媒的不斉カルボン酸 α 位アリル化反応を選択した (図2)。 π アリル金属種は、それ自身は高い反応性を有さないアリルアセテート等の前駆体から容易に生成することのできる信頼性の高い求電子種であり、ホウ素触媒によるカルボン酸エノラートと炭素-炭素結合形成を行えると考えた。また、遷移金属の配位子およびホウ素触媒の配位子を不斉化することで、触媒的不斉反応へと展開できる。

図2. ホウ素-遷移金属協奏的触媒系で期待される反応経路

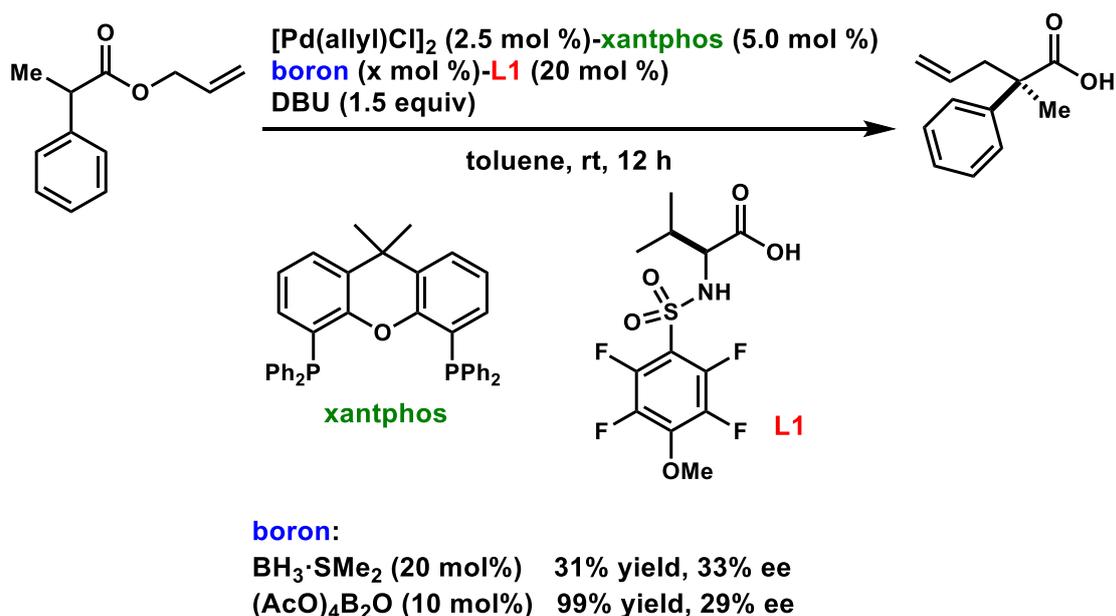


3. 結果

遷移金属として π アリル金属種生成で汎用されるパラジウムを選択し、アリルフェニルプロピオネートを基質とした検討を行った (図3)。これまでカルボン酸の活性化に用いていた $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を触媒としたところ、わずかに反応が進行するのみであったが、新たに $(\text{AcO})_4\text{B}_2\text{O}$ を用いることで、望みのアリル化反応が進行することが分かった。本反応では、パラジウム触媒とアリルエステルが反応することで、 π アリルパラジウムが生成すると同時にカルボキシレートが放出される。このカルボキシレートとホウ素化

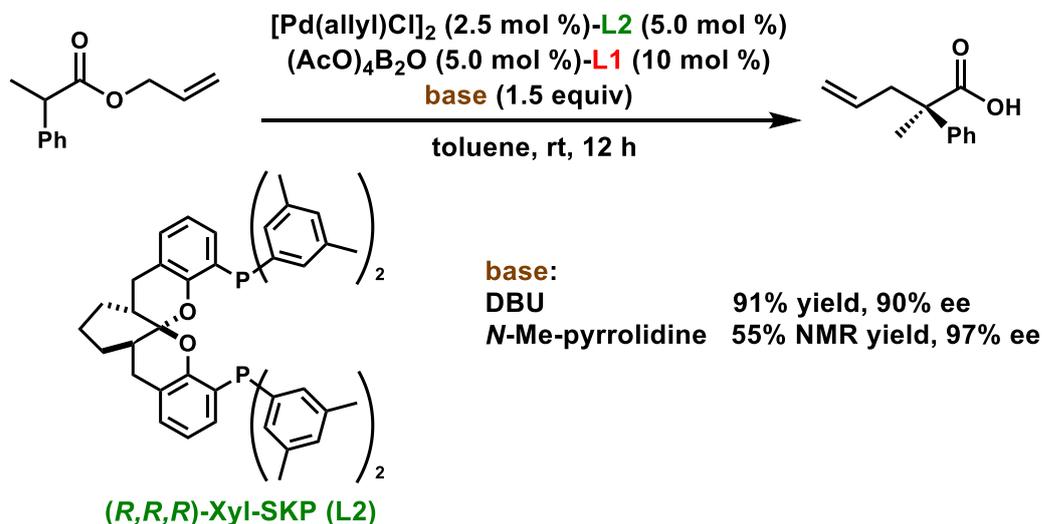
化合物が共有結合を形成することがエノラート形成のカギとなるが、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ とカルボキシレートからはこのような共有結合形成が円滑に進行しないと考えられる。

図3. 初期検討



上記初期検討では、ホウ素上の配位子としてD-パリン由来の化合物を用いていたが、エナンチオ選択性は、29% eeにとどまった。そこで、パラジウム触媒上の配位子も不斉配位子とすることで、高いエナンチオ選択性で反応が進行すると考え詳細に検討を行った（図4）。Xantphosに代えて、Kuiling Dingが報告しているXy1-SKP⁴を用いると90% eeと高い選択性で反応することが分かった。さらに、塩基としてDBUに代えてN-メチルピロリジンを用いると反応性の低下がみられたが、エナンチオ選択性が向上した。

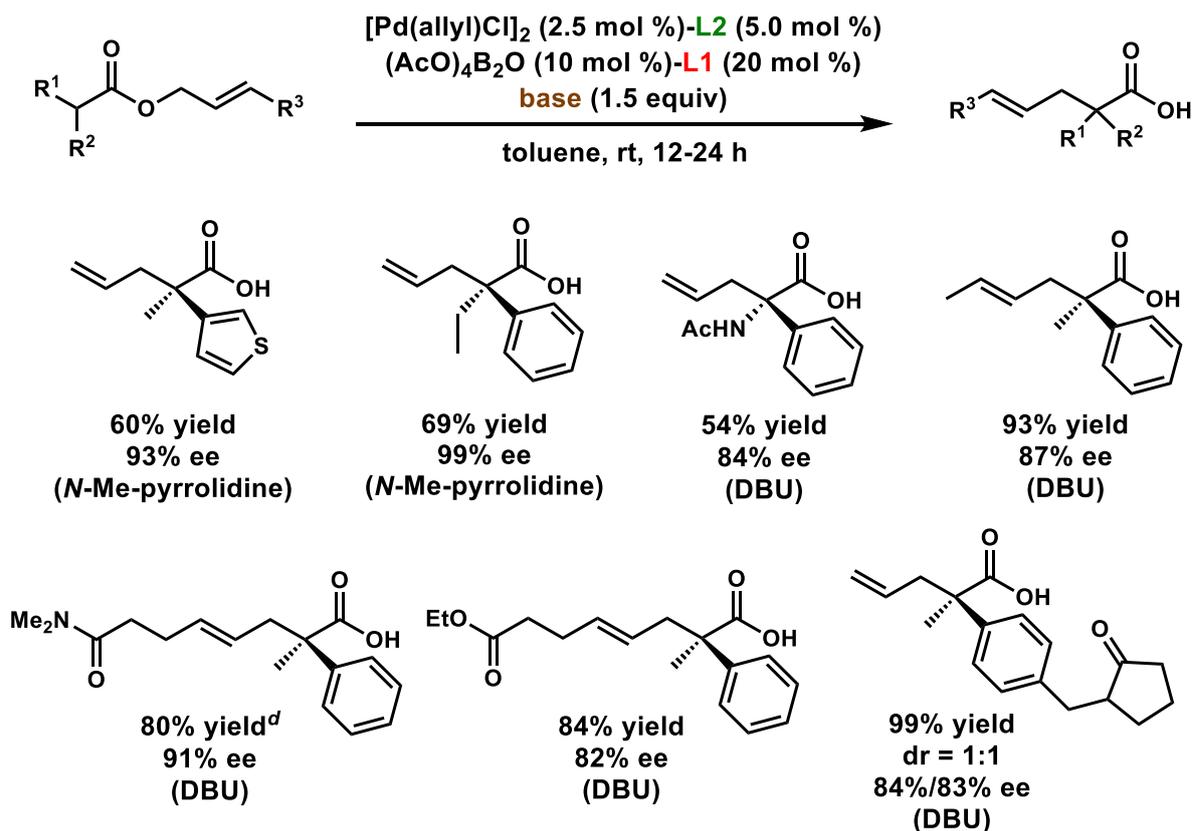
図4. 不斉反応



以上の検討結果より、パラジウム上の配位子をXy1-SKP (L2)、ホウ素上の配位子をパリン誘導体 (L1)として基質適用範囲の検討を行った（図5）。基質の反応性及びエナンチオ選択性によって、適切な塩基を選択している。ヘテロ芳香環であるチオフェンを有する化合物でも反応は良好に進行する。また、 α 位置換基がメチル基からよりかさ高いエチル基もしくは、ヘテロ原子 (NHA c) に変わっても高いエナンチオ選択性で反応が進行する。単純なアリル基のみならず、クロチル基も導入可能である。ホウ素触媒は本反応系においても化学選択的にカルボン酸ユニットを活性化することができ、アミドやエステル存在下であってもカルボン酸の α 位でのみ炭素-炭素結合形成反応が進行する。さらに抗炎症薬であるロキソプロフェンから1工程で誘導したアリルエステルを基質とした場合、分子内にケトンが存在して

も高い選択性でカルボン酸 α 位にアリル基が導入される。

図5. 基質適用範囲



4. 考察 まとめ

ホウ素-パラジウムの協奏的触媒系を確立することでアリルエステルを基質とした触媒的不斉カルボン酸 α 位アリル化反応の開発に成功した。どちらかの触媒だけでは反応そのものが進行せず、2つの触媒が協奏的に作用することが必須である。また、本反応では、ホウ素、パラジウムの双方に不斉配位子を導入することで、構築困難な4級不斉炭素中心の構築に成功している。すなわち、協奏的触媒系を適用することによって従来困難であった反応性と選択性をともに実現できたことになる。ロキソプロフェンのような医薬品にも適用可能であったことから、医薬品や天然物のような多官能基性化合物の誘導体化手法としても利用可能であると考えられる。

本結果は、ホウ素触媒と遷移金属触媒の共存可能性を明確に示すものであり、カルボン酸のアリル化反応にとどまらず、多様な修飾反応への展開が期待できる。

5. 発表論文、参考文献

1. Y. Morita, T. Yamamoto, H. Nagai, Y. Shimizu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075.
2. H. Nagai, Y. Morita, Y. Shimizu, M. Kanai, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2276.
3. K. Ishizawa, H. Nagai, Y. Shimizu, M. Kanai, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 231.
4. Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 936.