



清水洋平

(北海道大学 大学院理学研究院 化学部門)

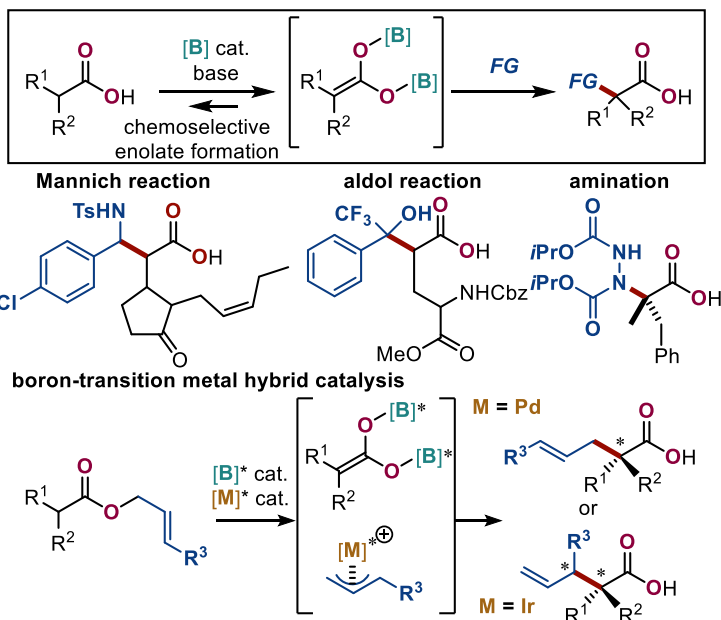
### 保護基フリー合成を指向した化学選択的触媒反応の開発

医薬品等の多官能基性化合物の合成には、多段階の変換反応を要する。従来、適切な保護基の利用により目的の変換反応を確実に進行させてきたが、最終生成物に保護基は存在しないため、保護基を用いずに各種変換を行うことが理想的である。このような保護基フリー合成を実現するためには、多官能基存在下において意図した官能基のみを選択的に反応させる、化学選択的触媒反応の開発が重要課題である。本研究は、入手容易な原料やさまざまな有機分子に一般的に含有される官能基をターゲットとした化学選択的触媒反応の開発を主眼とし、種々の変換を実現した。以下概要を述べる。

#### ① カルボン酸選択的α位修飾反応の開発

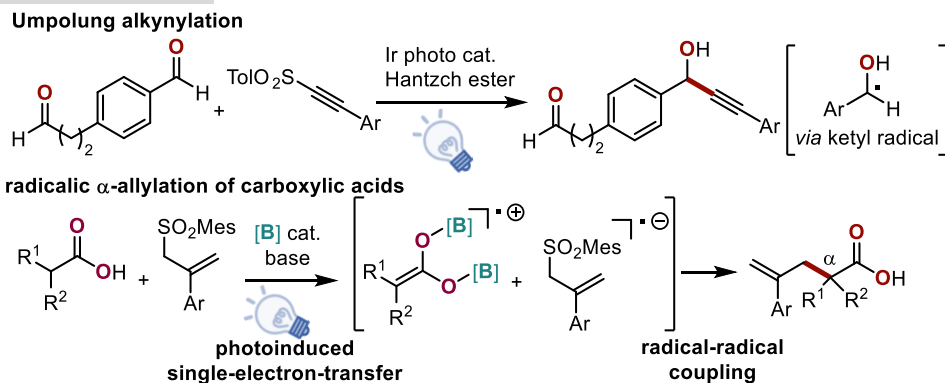
カルボン酸は、入手容易なビルディングブロックであるが、エノラートとして利用されることは少ない。利用を妨げる一因は、α位プロトンの酸性度が低く、エノラート形成に過剰量の強塩基を必要とする官能基許容性に乏しい反応条件である。

我々は、ホウ素触媒とカルボン酸との特異かつ可逆的な共有結合形成による活性化に着目し、DBUを塩基とした穏和な条件でカルボン酸エノラートを生成する触媒系を開発した。本触媒系は、Mannich型反応、アルドール反応、アミノ化反応へと適用可能であり、ケトン・エステル・アミド存在下においても、カルボン酸α位のみで反応が進行する化学選択性を示す。さらに、遷移金属との協奏的触媒系の構築にも取り組み、カルボン酸エノラートの生成とπアリル金属種の生成を共存させた、アリルエステルのOtoC転位を経るカルボン酸α位不斉アリル化反応を実現した。不斉ホウ素触媒と不斉遷移金属触媒の協奏的効果によって鎖状4級炭素の立体選択的構築が可能である。



#### ② 可視光エネルギーを利用した新規反応開発

可視光吸収による分子の励起を利用することができれば、従来の熱的反応では不可能であった高難度反応を実現できる。さらに、光励起によって誘起されるラジカル反応は、極性反応とは異なる化学選択性を示すため、多様な分子



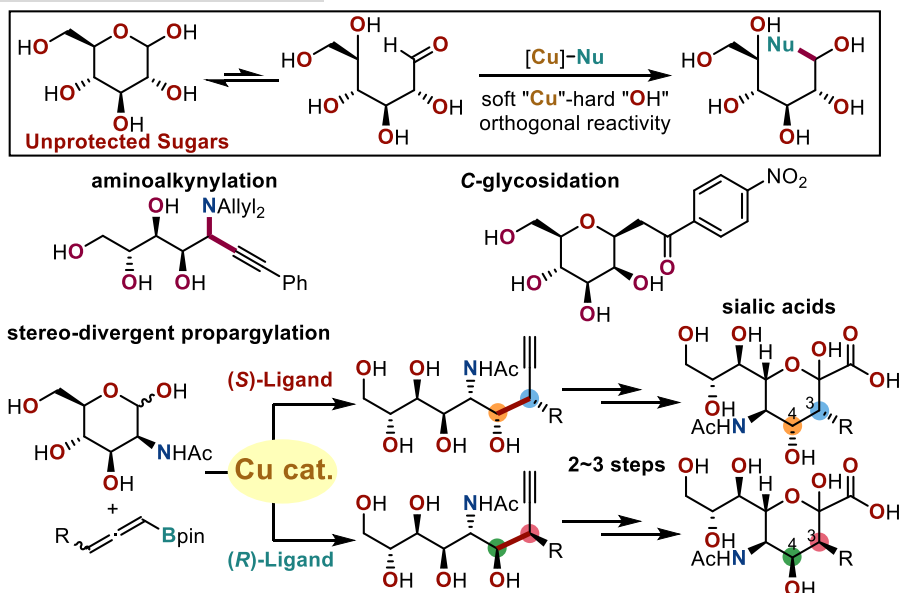
合成に活用できる。この考えの下、アルデヒド選択的極性転換型アルキニル化反応とラジカル的カルボン酸 $\alpha$ 位アリル化反応を開発した。アルキニル化反応は、同一分子に存在する2つのアルデヒドの違いを見分け、芳香族アルデヒドのみが反応するという顕著な化学選択性を示した。またラジカル的 $\alpha$ 位アリル化反応は、①のプロジェクトとの融合研究であり、ホウ素エノラートが可視光によって直接励起され、1電子移動を経てラジカル反応を誘起するという、特徴的な反応機構で進行する。いずれの反応も分子の可視光励起によって生成したラジカル活性種が特異な反応性と化学選択性を示している。

### ③ 無保護糖を求電子剤とした炭素-炭素結合形成反応の開発

糖類は、多数の水酸基の存在ゆえに、保護・脱保護に依存した原子効率の低い変換反応を行うことが一般的である。そこで、希少な高次糖や人工糖誘導体の高効率な合成には、無保護糖を基質とした炭素鎖伸長反応が必要不可欠であると考えた。

ソフトな有機銅活性性種は、ハードなプロトン性官能基と反応しづらいという、HSAB則の考え方に基づいて、一価銅触媒炭素-炭素結合形成反応の検討を行った。その結果、アミノアルキニル化、C-グリコシル化、プロパルギル化の3種類の変換反応を開発した。

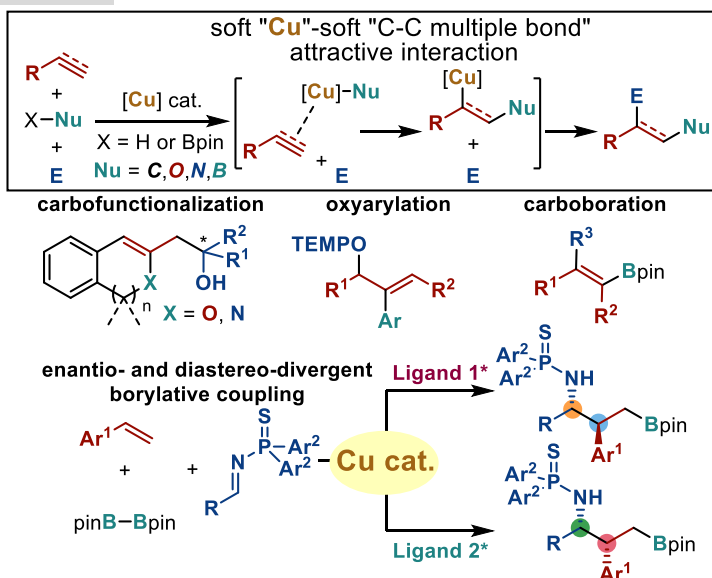
特に、プロパルギル化反応では、触媒のキラリティーを変えるのみで任意のジアステレオマーを合成できた。さらに、2~3工程の保護基フリーの変換によってプロパルギル化体を付加価値の高い多様なシアル酸誘導体へと導く合成法も確立し、無保護糖の直接変換が合成化学上有用であることを示した。



### ④ 銅触媒によるC-C不飽和結合の二官能基化反応の開発

C-C不飽和結合の二官能基化反応は、分子の複雑度を一挙に高められる魅力的な手法である。触媒的にこれを達成するためには、求電子剤存在下、初期求核剤がC-C不飽和結合と優先して反応する必要があり、高度な化学選択性の制御が求められる。

我々は、ソフトな銅触媒活性種とソフトなC-C不飽和結合の親和性の高さを利用することで、各種C,O,N,B中心が初期求核剤となる、二官能基化反応を開発した。特に、(Bpin)<sub>2</sub>、スチレン、イミンからなる3成分反応は、化学選択性のみならず、エナンチオ・ジアステレオ選択性も制御し、生じる4つすべての立体異性体を任意に作り分けられる反応である。



**謝辞:** 本研究は、澤村正也教授(北大院理)および金井求教授(東大院薬)の研究室で行われたものであり、両教授のご協力に深謝申し上げます。また、日夜研究に邁進していただいた学生・研究員の皆様の不断の努力に厚く御礼申し上げます。本奨励賞を励みに、有機合成化学の発展に向けて一層精進して参る所存です。