キラルホウ素アート錯体の形成 を鍵とした不斉合成

隅田 有人

Asymmetric Synthesis based on the Formation of Chiral Boron "Ate" Complex

Yuto Sumida

Recent progress in asymmetric synthesis based on the formation of chiral boron "ate" complex is overviewed. Hoppe and Aggarwal have reported stereo-controlled homologation of chiral boron "ate" complex via stereoselective 1,2-rearrangement. Aggarwal has also observed the inversion of stereochemistry during the formation of boron "ate" complex, in the reaction of sterically-hindered chiral carbanion with boronic acid ester. These results will provide a new direction to the field of asymmetric synthesis.

はじめに

有機ホウ素化合物は、有機リチウム試薬をはじめとする様々な求核剤と反応し、ホウ素アート錯体を形成する。このとき、ホウ素もしくは求核剤の有機基上により脱離基があると1,2-転位が起こり、結果として炭素鎖伸長反応(ホモロゲーション)が進行する。Mattesonらは、ホウ素上で起こる1,2-転位が高立体選択的に進行することに注目し、立体化学を制御しながらホモロゲーションを行う方法を開発した(スキーム1)¹⁾。これは優れた不斉合成法の1つであるが、基質の不斉補助基に依存した立体制御法であるため、対応するジアステレオマーを合成しようとした場合には、ときとして不斉補助基の架け替えが必要となる。

Scheme 1 Matteson-type homologation.

1. リチオ化カルバマートを用いたホモロゲーション

1990年、Hoppeらは、(-)-スパルテイン(sp)存在下、O-アルキルカルバマートにsBuLiを作用させると、酸素原子の隣接位において立体選択的に脱プロトン化が起こり、不斉炭素アニオン種が生じることを見出した²⁾。その後、彼らは、このリチウム種を単離可能な不斉ピナコールボロン酸エステル(Bpin)へと変換し、これに対しGrignard試薬を反応させると、立体化学を保持しながら1,2-転位が進行することを報告している(図1、式1)³⁾。本反応では、カルバマート(図中ではOCb)がよい脱離基として働くため、ホウ素アート錯体形成後、1,2-転位が効率よく進行する。一方、この報告を受けてAggarwalらは、Hoppeらの方法で調製したリチオ化カルバマートに対し、様々な有機ボランあるいは有機ボロ

ン酸エステルを反応させることで、直接同様の1,2-転位を行えることを示した(図1、式2)⁴⁾。いずれの反応の場合も、過酸化水素水処理を施すことにより、光学純度の高い第二級アルコールを得ることができる。これらは、基質に依存しない試薬(不斉配位子)による立体制御法であるため、両光学異性体の合成が容易である。

Fig. 1 Hoppe- and Aggarwal-type homologation.

2. ホウ素アート錯体形成の際の立体反転

Aggarwalらは、この方法論をさらに、不斉第三級アルコールの合成へと展開した⁵⁾。すなわち、アリール、アルキル二置換の不斉第二級アルコールから誘導した不斉カルバマートから、立体化学を保持した不斉炭素アニオン種を生じさせ、これと有機ホウ素化合物を反応させることで、1,2-転位反応生成物として不斉第三級アルコールを高い光学純度で得ることに成功した。彼らはこのとき、意外な現象に出会っている。すなわち、有機ホウ素化合物として有機ボロン酸エステル(R-Bpin)あるいは有機ボラン(R-9BBN, またはEt3B)を用いているが、ボロン酸エステルのようにホウ素に酸素原子が結合

している場合と、9BBNやEt₃Bのようにホウ素上がすべて炭素原子である場合とで、生成する第三級アルコールの立体化学が異なることを見出した(スキーム2)。

Scheme 2 Enantiodivergent synthesis of tertiary alcohols.

これは次のように説明される。通常、ホウ素アート錯体へといった反応は、いわゆるS_E2型で進行し、炭素アニオンとホウ素が結合を形成するとともに、金属イオン(この場合リチウム)が脱離する。このとき、有機ホウ素化合物(求電子剤)がリチウムと同じ側から接近する場合は、有機ホウ素化合物のLUMOと炭素-リチウム結合のHOMOとの相互作用は結合性であり、許容されるため、その立体化学は保持される(図2、式1)。第一級アルコールから誘導されたカルバマートの反応では、用いる有機ホウ素化合物にかかわらず、このメカニズムで進行していると考えられる。ところが、第二級アルコールから誘導されたカルバマートから生じるリチオ化体は嵩高く、トリアルキルホウ素がリチウムと同じ側から近づくことが難しく、反対側から近づくことになる。このとき、アルキルリチウムのHOMOの逆側への広がり小さいが、その対称性からは結合形成が許される。これは部分的許容と呼ばれ、その結果、立体化学が反転した生成物が得られたものと考えられる(図2、式2)⁶⁾。一方で、ボロン酸エステルを用いると、生成物は立体保持で得られる。この場合、ボロン酸エステルの酸素原子がリチウムと相互作用することにより、立体的には不利にもかかわらず、同じ側からS_E2反応が進行することで説明される(図2、式3)。不斉第三級アルコールの合成はいまだ容易ではないことから、用いるホウ素化合物の種類を変えるだけで、同じ出発原料から両エナンチオマーを立体選択的に作り分けられることは注目に値する。

Fig. 2 Plausible mechanism of stereoselectivity.

3. ホウ素アート錯体の求電子剤とのS_E2反応

さらに最近、Aggarwalらは、アリールリチウムを不斉ピナコールボロン酸エステルに作用させることで生じるホウ素アート錯体が、様々な求電子剤と反応する際にも立体反転を伴うことを報告している⁷⁾。これも同じく、ホウ素-炭素結合の逆側へのHOMOの部分的広がりを鍵とする、S_E2反応によるものと考えられる(スキーム3)。

Scheme 3 Stereo-inverting reaction of boron-ate complex with diverse electrophiles.

おわりに

本稿では、キラルホウ素アート錯体の形成法と、その立体選択的な反応への応用について紹介した。最近、杉野目、大村らをはじめとするいくつかのグループが、適切な位置にカルボニル基を有するアルキルホウ素化合物を用いた鈴木-宮浦カップリングにおいても、立体反転が起こることを報告している⁸⁾。この場合には、パラジウムとのトランスメタル化の段階で立体が反転するものと考えられている。今後、不斉合成の分野における新たな切り口として、これら不斉ホウ素アート錯体を用いる手法のさらなる発展が期待される。

文 献

- 1) Review: D. S. Matteson, *Tetrahedron*, **54**, 10555(1998)
- 2) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 1422(1990)
- 3) E. Beckmann, D. Hoppe, *Synthesis*, **2005**, 217
- 4) J. L. Stymiest, G. Dutheuil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 7491(2007)
- 5) J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature*, **456**, 778(2008)
- 6) 大学院講義有機化学I, 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一編, 東京化学同人, 1999, pp 375-376
- 7) R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 16794(2011)
- 8) T. Ohmura, T. Awano, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 13191(2010)

(2012年3月21日受理)

隅田 有人 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所・助教 博士(工学)(研究室主宰者) 細谷孝充
〔経歴〕2007年京都薬科大学大学院修士課程修了(指導教官) 太田俊作, 2010年京都大学大学院工学研究科博士課程修了(指導教官) 大島幸一郎, 同年よりハーバード大学化学生物化学科博士研究員(研究室主宰者) Daniel Kahne, 2011年東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所 特任助教, 2012年1月より現職。〔研究分野〕ケミカルバイオロジー, 有機金属化学, 有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: sumida.cb@tmd.ac.jp