総合論文

ハロボレーション反応を利用した有機合成の最近の進歩

原 正 治*

Recent Advance in Organic Synthesis Using Haloboration Reactions

Shoji HARA*

In the reaction of tribromoborane with 1-alkynes, *cis*-addition occurred to give [*Z*]-2-bromo-1-alkenylboranes. On the other hand, bromoboration reaction of acetylene gave *trans*-addition product. Both reactions proceeded stereoselectively and (bromoalkenyl)boranes could be obtained with high selectivity. *trans*-Alkenes, α,β -unsaturated ketones, α,β -unsaturated esters were prepared stereoselectively by the stepwise cross-coupling reaction of the haloboration adducts. As the application, prostaglandin B₁ methyl ester was synthesized. This method was also used for the synthesis of the polyenes which were converted to the polycyclic compounds by the intramolecular Diels-Alder reaction. Bromoboration reaction of allene provided (2-bromoallyl)borane and the reaction of (2-bromoallyl)borane with carbonyl compounds was also described.

1. はじめに

ハロボレーション反応とは、一般にはハロボランの付加反応全般を示すが、ここでは特にアルキンやアレン化合物に付加し、ハロアルケニルボランやハロアリルボランを与える反応を意味する(図1)。

Fig. 1

ハロボレーション反応で得られる、 β 位にハロゲンを持つオルガノボランは、不安定で従来有機合成には利用できないと考えられ、その研究も充分には行われなかった。我々は、ハロボレーション反応の高い可能性に着目

し、研究を行ってきた。その結果、*B*-ヨードあるいは、*B*-ブromo-9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナンが、非常に選択性のすぐれたハロボレーション試薬であることを見だし1983年に発表した。その後もハロボレーション付加体を有機合成に利用する研究を続けてきたが、従来有機合成に利用できないとされてきたハロボレーション付加体も反応条件やハロボレーション試薬を選ぶことによりハロゲン化アルケニルや多置換アルケンなどの立体選択的合成に利用できることを見いだした(図2, 3)。

ハロボレーション反応を利用した、ハロゲン化アルケニル合成や、三置換アルケン合成などについては、以前総説にまとめているので参照していただきたい¹⁾。今回はハロボレーション反応を利用した有機合成についての最近の研究、特に三臭化ホウ素のアセチレン付加体を利用したトランスオレフィン合成、 α,β -不飽和カルボニル化合物の合成、およびこれらの反応を利用した天然物などの合成を中心に述べたい。

2. *B*-ヨード-9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (*B*-I-9-BBN)を用いた反応

B-I-9-BBN (1) は非常に選択性のすぐれたハロボレーション試薬であり立体、位置および官能基選択的に1-アルキンと反応して付加体(2)を与える。2はルイス酸性が弱く、他の官能基へ及ぼす影響も少ない。しかしながら2は塩基に対してきわめて弱く、脱離反応により

平成元年度有機合成化学奨励賞受賞

* 北海道大学工学部応用化学教室 ()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Hokkaido University ()

Fig. 2

Fig. 3

元のアルキンに戻ってしまうという問題点もある (式 1)。

(1)

そのため 2 を利用して反応を行うときは、中性に近い条件で行わなければならない。2 を利用した 2-ヨード-1-アルケン合成や α 、 β -不飽和ケトンとの反応およびアルキニル化反応についてはすでに総説で述べてあるので¹⁾、ここでは最近行った 1 のエトキシエチン付加体を利用した反応について述べる。

2.1. $B-I-9-BBN$ のエトキシエチンとの付加体を用いる反応、その 1。アルデヒドとの反応による α 、 β -不飽

和エステル合成²⁾ エトキシエチンと $B-I-9-BBN$ をベンタン中 $-78^\circ C$ で反応させると付加反応が起こり白色の固体を生じる。この付加体 (3) は室温まで昇温すると反応性を失うが、そのまま低温でアルデヒドを加えると 1,2-付加体 (4) を与える。4 は、単離操作中に α 、 β -不飽和エステルに変わる (式 2)。

(2)

生成物は、トランス体が選択的にできる。この反応は、いわゆる Wittig 型の反応であるが、従来の反応にないすぐれた官能基選択性がある。例えば、アルデヒドとはすみやかに反応するが、ケトン、エステルなどとは全く反応しない。また中性に近い条件で反応を行うのでアル

Table 1 Synthesis of (*E*)- α , β -unsaturated esters.

Entry	Aldehyde	Product ^{a)}	Yield, % ^{b)}	I.P., % ^{c)}
1	PhCHO	Ph-CH=CH-COOEt	(89)	99
2			77	99
3			80	99
4			76	99
5			85	—
6			82	96
7			66	99
8			70	— ^{f)}

a) All the products gave satisfactory IR, ¹HNMR, and high resolution mass spectra.

b) Isolated yields after purification by tlc. In a parenthesis is shown a glpc yield.

c) Isomeric purity (I.P.) determined by capillary glpc analysis.

d) A mixture of (*E*)- and (*Z*)-isomers was used.e) A mixture of (2*E*, 4*E*)- and (2*E*, 4*Z*)-isomers.

f) The product decomposed on glpc analysis.

デヒドの分子内に他の官能基があっても影響が少ない。例えば塩基に対して敏感なプロモアルデヒドでも問題なく反応に利用できる(表1)。

さらにこの反応のすぐれた官能基選択性を利用して、女王蜂のフェロモン(5)の合成を行った。本法を用いると、ケトアルデヒド(6)との反応で、ケトン部分を保護せずに直接反応に利用できる。3は6のアルデヒド部分と選択的に反応し一段階でフェロモン(5)が合成できる(式3)。

2.2. *B*-I-9-BBNのエトキシエチンとの付加体を用いる反応、その2。 α , β -不飽和ケトンとの反応による δ -ケトエステルの合成³⁾ 付加体(3)は、飽和ケトンとは全く反応しないが、 α , β -不飽和ケトンに対してはす

みやかに1,4-付加反応を行う。生成物は、単離操作中に δ -ケトエステル(7)に変わる(式4)。

この反応も温和な条件下で行うため、不安定なメチルビニルケトンなどを用いても高収率で生成物が得られる(表2)。

本反応の特徴を生かして、蚊のフェロモン(8)の合成を試みた。3は α 位にアセトキシ基を持つ不飽和ケトン

Table 2 Synthesis of δ -ketoesters.

Enone	Product	Yield % ^{a)}
93
90
73
75
84
74
95
no reaction

a) Isolated yield based on the ketone used.

(9)に対しても収率よく付加生成物を与える。続いてケトン還元後に、環化することにより目的のフェロモン(8)を合成した(式5)。

なお、付加体(3)や(4)などは不安定で単離できないが、3をアルキニル化した10は安定に単離できる(式6)。

3. アセチレンのプロモレーション付加体を利用した反応

3.1. 段階的クロスカップリング反応を利用したトランスアルケン合成⁴⁾ 三臭化ホウ素はアセチレンに対し選択的にトランス付加する(式7)。この付加体のジイソプロポキシボラン誘導体(11)は大量合成が容易であり、トランスアルケン合成のビルディングブロックとして利用できる。つまり、THF中で11にパラジウム触媒と有機亜鉛化合物を加えると、選択的に臭素位でカップリング反応が起こりトランスのアルケニルボラン(12)が得られる。12は、単離することもできるが、そのまま次のカップリング反応に利用する。つまり反応系に有機ハロゲン化合物と水酸化リチウム水溶液を加え加熱還流下に反応させる。この時、初めに使用した有機亜鉛化合物は、残っていても水溶液を加えることにより分解してしまうので除く必要はない。一方、アルケニルボラン12は、塩基を加えたこの系ではじめて有機ハロゲン化合物とクロスカップリング反応を起こし、ワンポットでトランスアルケンが合成できる(式8)。

このように、有機亜鉛化合物とホウ素化合物の反応性の差を利用することにより、中間体を単離することなく、一挙に炭素-炭素二重結合の両側に置換基を導入できる。従来トランスアルケン合成用のビルディングブロックとして利用されてきた1,2-ジクロロエチレン類は、対称に置換されたエチレンの合成には便利だが、非対称の化合物を合成する時は、いったんモノアルキル化体を単離する必要がある。また、エチレンの両側に導入できる置換基も比較的類似したものに限られる⁵⁾。これに対して、11を利用すると途中で中間体を単離することなくワンポットでトランスアルケンを合成できる。また、各々のアルキル化反応に利用する試薬が全く異なるため二重結

Table 3 Synthesis of *trans*-alkenes.

RZnCl	R'X	Product	Yield, % ^{a)}	Stereo-selectivity, %
	PhCH ₂ Cl		89	99
			79	96
			79	96
	PhI		81	97
			65	97
			74	97
			62	99
	PhCH ₂ Cl		76	96
	PhI		92	99
	PhI		65	97
HexC≡CZnCl	PhI	HexC≡C-CH=CH-Ph	83	98
PhZnCl			85	99

a) Isolated yield based on 11 used.

合の両側に全く違った置換基を導入でき、広い範囲のトランスアルケン合成に利用できる(表3)。

3.2. α, β -不飽和ケトン合成⁶⁾ 11 を利用するトランスアルケン合成において有機亜鉛化合物としてアシルアニオン等価体を用いれば、この反応は α, β -不飽和ケトン合成に利用できる。アシルアニオン等価体としては、多くの物が知られているが、反応後にケトンに変換するのが容易なメトキシビニルアニオンを利用した。まずメチルビニルエーテルを THF 中で *t*-ブチルリチウムと反応させアニオンを作る。続いて塩化亜鉛を加えメトキシビニル塩化亜鉛とする。これに、パラジウム触媒と 11 を加えて室温で反応させるとメトキシジエニルボラン(13)が生成する。13 を単離せずそのまま塩基と有機ハロゲン化物を加え加熱還流下に反応させるとポリエンエーテル(14)が生成する。続いて、塩酸を加えて加水分解すると目的の α, β -不飽和ケトンがワンポットで合成できる(式9)。

この方法は、簡単な α, β -不飽和ケトンはもちろん、

ジエンケトンや多官能基化合物の選択的合成にも利用できる(表4)。

プソイドヨノン(15)およびデヒドロネロリドール(16)の合成にこの反応を利用してみた。この合成に必要なハライド(17)は、6-メチル-5-ヘプテン-1-インから、ハロボレーション反応を利用して合成した(式10)。

まず初めに、19がこの計画に利用できるか検討した。1-メトキシ-1-ヘキセンのメタル化は収率が低く、いったんスズ化合物として単離精製した。このスズ化合物にブチルリチウムを加えた後、塩化亜鉛を加えて19を作る。続いて、反応系に11と触媒を加えて反応させた後、塩化ベンジルを反応させると不飽和ケトン21が良好な収率で得られた(式13)。

11を用いると単なるアルケンだけでなく、かなり複雑な化合物でも簡単に合成できる。

3.4. α , β -不飽和エステル合成⁹⁾ 我々の研究室では先に、アルケニルボランのメトキシカルボニル化反応による α , β -不飽和エステル合成を報告している⁹⁾。プロモエテニルボラン (11) に有機亜鉛化合物を反応させてアルケニルボランに変換した後、この反応を利用して、アルコール中でカルボニル化反応を行うと α , β -不飽和エステルが得られるはずである。ところが、実際に反応を行ってみると予想された不飽和エステルは全く得られなかった。これは、初めのクロスカップリング反応で使った試薬が、二段目のカルボニル化反応の妨害をしているためと考えられる。そこで、初めのクロスカップリング反応後、生成した固体を汙過して除き、さらに汉液を水で洗った後にカルボニル化反応を行ったところ、目的の不飽和エステル (26) が 80% の収率で得られた (式 15)。

この方法により、ポリエンエステルなどが選択性良く得られた(表5)。

また、この方法を1-アルキンのハロボレーション反応により得られたボラン(27)に利用すると、二置換の α 、 β -不飽和エステルが選択性良く得られている(式16)。

Table 5 Stereoselective synthesis of β -monosubstituted α, β -unsaturated esters^{a)}.

Entry	RZnCl	Product	Yield, % ^{b)}	Stereoselectivity, % ^{c)}
1	HexZnCl	Hex- α, β -unsat. COOMe	76	>98
2	HexZnCl	Hex- α, β -unsat. COOEt ^{d)}	80	>99
3	PhZnCl	Ph- α, β -unsat. COOMe	78	>98
4	Hex- α, β -unsat. ZnCl	Hex- α, β -unsat. COOMe	73 ^{e)}	96
5	Hex- α, β -unsat. ZnCl	Hex- α, β -unsat. COOMe	72 ^{e)}	>99
6	BuC $\equiv$ CZnCl	BuC $\equiv$ C- α, β -unsat. COOMe	58 ^{e)}	>99
7	TMS- α, β -unsat. ZnCl	TMS- α, β -unsat. COOMe	63	98
8	Thienyl- α, β -unsat. ZnCl	Thienyl- α, β -unsat. COOMe	50 ^{e)}	98
9	Alkenyl- α, β -unsat. ZnCl	Alkenyl- α, β -unsat. COOMe	74 ^{e)}	— ^{f)}

a) Unless otherwise mentioned, RZnCl (1.5 eq.) and 1 mol% of $(\text{PPh}_3)_2 \text{PdCl}_2$ to 11 were used in the alkylation step, and AcONa (1.5 eq.), LiCl (10 eq.), *p*-benzoquinone (1.5 eq.), and 3 mol% of PdCl_2 were used in the second step.

b) Isolated yield based on 11.

c) Determined by capillary glpc analysis.

d) Ethanol was used instead of methanol in the carbonylation step.

e) Two eq. of RZnCl to 11 was used.

f) Decomposed on glpc.

一般に二置換の α, β -不飽和エステルを立体選択的に合成することは難しく、この方法は利用価値が高い(表 6)。

3.5. 分子内 Diels-Alder 反応への利用¹⁰⁾ 分子内 Diels-Alder 反応は、分子内にジエンとジエノフィルを持った化合物を分子内で Diels-Alder 反応させることにより、多環式化合物を一挙に合成する反応であり、天然物の合成などに利用されてきた。しかしながら、分子内にジエンとジエノフィルを持つポリエン化合物を立体選択的に合成するということは容易でなく、Wittig 反応などを利用しても一般に多段階の反応を必要とする。我々の開発した、11 を利用する段階的クロスカップリング反応は、ポリエン化合物を立体選択的にしかも一挙に合成することが可能なので、分子内 Diels-Alder 反応

の前駆体のポリエンの合成に利用してみた。ハロゲン化合物(28)を用い、アルケニル塩化亜鉛(29)と、ボラン(11)との段階的クロスカップリング反応を行った。生成したポリエン(30)は、単離することもできるが、そのまま Diels-Alder 反応を行うと多環式化合物(31)が一挙に合成できる(式 17)。

31 は、シス体とトランス体の混合物であるが、これは、Diels-Alder 反応の時に生成した異性体であり、前駆体のポリエン (30) は立体選択的に生成している。また、ハロゲン化物 (32) あるいは (33) を用いて同様にクロスカップリング反応と Diels-Alder 反応を行うと、5 員環と 6 員環の縮合した 34 あるいは、6 員環が二つ縮合した 35 が合成できる (式 18)。セスキテルペン類に 35 の骨格を持つものが多く知られており、この方法を利用した天然物合成を検討中である。

Table 6 Stereoselective synthesis of β , β -disubstituted α , β -unsaturated esters^{a)}.

Borane	RZnCl	Product	Yield, % ^{b)}	Stereoselectivity, % ^{c)}
	MeZnCl		73	97
	MeZnCl		79	96
	EtZnCl		61	>99
	PhZnCl		79	>99
			74	>98
			51	>99
	PhZnCl		70	94
	MeZnCl		57	>98

a) In the alkylation step, RZnCl (1 eq.) and 5 mol% of $(PPh_3)_2PdCl_2$ to alkenylborane were used, and AcONa (1.5 eq.), LiCl (10 eq.), *p*-benzoquinone (1.5 eq.), and 3 mol% of $PdCl_2$ to borane were used in the second step.

b) Isolated yield based on alkenylborane used.

c) Determined by capillary glpc analysis.

d) Ethanol was used instead of methanol.

4. アルケニルジアルコキシボランの α , β -不飽和ケトンへの 1,4-付加反応¹⁾

B-ハロ-9-BBN の 1-アルキン付加体は, α , β -不飽和ケトンへ 1,4-付加反応し, δ -ハロ- γ , δ -不飽和ケトンに立体選択的に与える¹⁾。一方, ジアルコキシボラン誘導体は, 安定で取り扱いやすく, 色々な誘導体を合成できるという長所を持っているが, 反応性が低く不飽和ケ

トンとの反応は全く進行しない。しかしながら, 反応系に三フッ化ホウ素のエーテル錯体を加えると, 1,4-付加反応がすみやかに進行し, γ , δ -不飽和ケトンが収率良く合成できることがわかった(式 19)。

(19)

Table 7 Synthesis of γ , δ -unsaturated ketones^{a)}.

Entry	Borane	Ketone	Method ^{b)}	Product ^{c)}	Yield, % ^{d)}
1			A		72
2			B		77
3			B		84
4			C		80
5			B		84
6			D		60
7			B		70
8			E		69
9			F		78
10			B		63
11			D ^{f)}		60
12			B		79
13			B		62

a) The reaction was carried out in dichloromethane with 1.5 eq. of ketone and 1 eq. of BF_3 etherate to borane were used unless otherwise mentioned.

b) Method A : The reaction was performed under reflux for 4 h. Method B : Under reflux overnight. Method C : Under reflux for 2 days. Method D : At room temperature overnight. Method E : At room temperature for 3 h. Method F : At room temperature for 2 days.

c) Isomeric purity, more than 98%.

d) Isolated yield based on the alkenylborane used.

e) Trimethylsilyl group was eliminated from the product during work up.

f) Toluene was used as solvent and 0.1 eq. of BF_3 etherate to borane was employed.

この反応では、初め三フッ化ホウ素のフッ素がアルコキシ基と交換する。その結果Lewis酸性の上昇したアルケニルボランのホウ素がケトンのカルボニル酸素に配位し、6員環の遷移状態(36)を経て1,4-付加反応が起こっているものと考えられる(式20)。

この反応は直鎖のケトンは容易に反応するが、36に示されたコンフォメーションを取れない環状のシクロヘキセンやシクロペンテンは全く反応しない(表7)。

このジアルコキシボラン誘導体は比較的安定なためクロスカップリング反応によりアルキル化を行うことができる。つづいて、1,4-付加反応を行い、 δ 位に置換基が入った γ, δ -不飽和ケトン(37)の合成に利用できる(式21)。一方不安定なB-ハロ-9-BBN付加体はこのような変換には利用できない。

5. アレン類のハロボレーション反応を利用したアリル型ボランの合成とその反応¹²⁾

アレンは三臭化ホウ素と反応して、アリル型ボラン(38)を与える。38はこのままでは単離できないが、ジアルコキシ体(39)に変換すると蒸留により安定に単離できる(式22)。

39は、ケトンやアルデヒドとすみやかに反応しホモアリルアルコール(40)を与える(式23)(表8)。

Table 8 Reaction of 39 with carbonyl compounds.

Carbonyl compounds	Product	Yield (%) ^{a)}
OHCPh		89
OHC(CH ₂) ₄ CH ₃		87
OHC(CH ₂) ₃ CH ₃		80
OHC(CH ₂) ₂ CH ₃		85
OHC(CH ₂)CH=CHPh		95
OHC(CH ₂) ₅ CH ₃		91
OHC(CH ₂) ₄ CH ₃		80
OHC(CH ₂) ₃ CH ₃		88
OHC(CH ₂) ₂ CH ₃		80

a) Isolated yield based on carbonyl compound used.

40は、天然物合成や、 α -メチレン- γ -ラクトン合成に利用できる(式24)。

置換基のあるアレン化合物をハロボレーションするとアリル型ボラン(41)が合成できる(式25)¹³⁾。

反応は、位置選択的に進むが、残念ながら立体選択性

(25)

は余り高くない。そのため、41 とアルデヒドとの反応では、シン体とアンチ体の混合物が生成する (式 26) (表 9)。

(26)

アレンについての置換基が大きくなると 41 は、蒸留では、単離しにくくなるが、単離せずにそのままアルデヒドとの反応に利用できる。収率および立体選択性は、単離した場合とほぼ同じである (表 10)。

おわりに

ハロボレーション反応を利用した有機合成に関する研究を始めてから十余年になろうとしている。ここ数年は、特に多くの人に利用してもらえる反応にしようと心がけてきたつもりであるが、まだまだ努力が充分でないようである。ハロボレーション反応の機構に関する研究を含めてやり残している仕事は多い。これを機会にまた新たな物へ取り組んでいきたいと考えている。

(平成 2 年 9 月 5 日受理)

Table 9 Synthesis of homoallylic alcohols by the reaction of 41 with aldehydes.

Borane	Aldehyde	Product	Yield/% ^{a)}	syn : anti
	PhCHO		61	1 : 6 ^{b)}
			77	1 : 9 ^{c)}
			67	1 : 5 ^{c)}
	PhCHO		90	1 : 5 ^{b)}
	PhCHO		95	1 : 5 ^{b)}
	PhCHO		95	2.5 : 1 ^{b)}

a) Isolated yield based on aldehyde used.

b) Determined by NMR.

c) Determined by glpc.

Table 10 Synthesis of homoallylic alcohols.

Allene	Aldehyde	Product	Yield/% ^{a)}	syn : anti
BuCH=C=CH_2	PhCHO		78	1 : 5 ^{b)}
	90	1 : 6 ^{c)}
	75	1 : 6 ^{c)}
	74	1 : 6 ^{c)}
MeCH=C=CH_2	PhCHO		84	1 : 2.3 ^{b)}
	85	1 : 5 ^{b)}
PhCHO		67	1 : 2 ^{b)}
	78	1 : 1 ^{b)}
t-BuCH=C=CH_2	PhCHO		55	2 : 1 ^{b)}
	72	—

a) Isolated yield based on aldehyde used.

b) Determined by NMR.

c) Determined by glpc.

文 献

- 鈴木 章, 原 正治, 有合化, **43**, 100 (1985)
- Y. Satoh, T. Tayano, S. Hara, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5153 (1989)
- F. Kawamura, T. Tayano, Y. Satoh, S. Hara, A. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1989**, 1723
- S. Hyuga, N. Yamashina, S. Hara, A. Suzuki, *ibid.*, **1988**, 809
- V. Ratovelomamama, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 315 (1981)
- B. Patrizia, M. Benetti, *Tetrahedron*, **43**, 4591 (1987)
- V. Fiandanese, G. Marchese, F. Naso, L. Ronzini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1985**, 1115
- M. Ogima, S. Hyuga, S. Hara, A. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1989**, 1959
- 原 正治, 日向 敏, 荻間正彦, 鈴木 章, 日本化学会第 56 春季年会予稿集 II, p.1744 (1988) (東京)
- N. Yamashina, S. Hyuga, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6555 (1989)
- N. Miyaara, A. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1981**, 879
- 荻間正彦, 日向 敏, 原 正治, 鈴木 章, 日本化学会第 57 秋季年会予稿集 I, p.32 (1988) (仙台)
- S. Hara, S. Hyuga, M. Aoyama, M. Satoh, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 247 (1990)
- 原 正治, 鈴木 章, 日本化学会第 54 春季年会予稿集 II, p.1198 (1987) (東京)
- 佐藤道彦, 原 正治, 鈴木 章, 日本化学会第 59 春季年会予稿集 II, p.1407 (1990) (横浜)