

直接エナンチオ収束反応による 光学活性アリルホウ素化合物の合成

北海道大学大学院工学研究院 伊藤 肇

1. はじめに

最近の有機合成化学の進歩、特に遷移金属錯体触媒による不斉合成研究の進展には目を見張るものがある。筆者が学生であった頃（1990年代前半）は、遷移金属錯体触媒を用いた不斉合成の研究は、とても高度で難しいものという認識が一般的であった。その頃は、*J. Am. Chem. Soc.* や *Angew. Chem. Int. Ed.* を毎号眺めてみても、そうそう「触媒的不斉合成」の成功例が掲載されているわけではなかったように思う。それが今や、有機合成系のジャーナルで「触媒的不斉合成」「00 mol% catalyst, 00 % ee」の文字を見ない日はない。現在、触媒を用いた不斉合成研究が極めて盛んである理由は、光学活性化合物に対するニーズが高い点や、多くの優れた不斉配位子が市販され、スクリーニング的な実験方法が可能になった背景もあるが、筆者は、エナンチオマー生成制御の精緻さそのものが、多くの研究者の知的好奇心を強く揺さぶり、それぞれのチャレンジ精神を呼び起こすからだと思う。残念ながら筆者は学生時代「触媒的不斉合成」に成功することはなかったが、将来キラル中心ができる反応をもし見つけたなら、それを「不斉反応」へと鍛え上げ、自分オリジナルの「触媒的不斉合成反応」を開発してみたい... という希望は持ち続けていた。

さて出発物の反応点にキラリティがなく、反応によってキラル中心が生成する反応は、ストレートであり、触媒的不斉合成の分野では最も広く研究されている。しかし、出発物にはじめからキラル中心が存在し、かつ両エナンチオマーの当量混合物であるラセミ体を出発物とする反応も同様に重要である。ラセミ混合物の速度論的光学分割は古くから知られている方法であり、信頼性や汎用性が高いものの、もし理想的に反応が進行しても最大50%収率でしか目的の光学活性化合物が得られない（図 1a）。このコンバージョンの問題を解決するために、動的速度論的光学分割などのより高度な方法が開発されたが（図 1b, c）、基質のラセミ化や対称化という余計なプロセスを組み込むことが必須である¹⁻³⁾。筆者らは、光学活性有機ホウ素化合物の銅(I)触媒による触媒的不斉合成反応を研究する中で、「直接エナンチオ収束反応」という珍しい不斉合成反応パターンに出会った（図 1d）¹⁾。この反応は、他の方法では必須とされるラセミ化あるいは対称化を含まないにもかかわらず、ラセミ体基質を100%コンバージョンで目的の光学活性化合物に変換できるという特徴を持つ。本講演では、この珍しい「直接エナンチオ収束反応」について述べる。

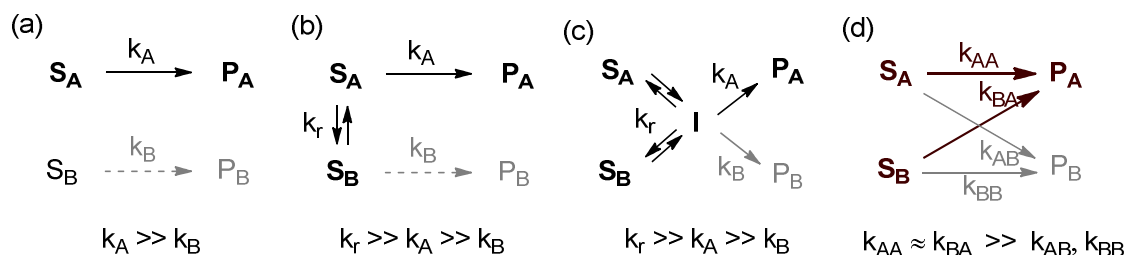


図 1.

2. 銅(I)触媒による光学活性アリルホウ素化合物の触媒的不斉合成

ホウ素置換基の α 位に不斉点をもつ光学活性アリルホウ素化合物は、反応剤として大変有用である。C-B 結合が安定でラセミ化しにくく、かつ立体選択的な官能基への変換や炭素-炭素結合形成が可能であるうえ、アルデヒドとの反応では、不斉点を立体選択的に構築しながら炭素-炭素結合を形成し、光学活性ホモアリルアルコールを選択性よく与える。特に γ, γ -非対称二置換でかつホウ素の α 位に不斉点をもつアリルホウ素化合物は、カルボニル化合物との反応で第四級不斉中心を形成できる。しかしこのような多置換アリルホウ素化合物は合成が困難で、触媒的不斉合成の例はない。

我々は、2000年に銅(I)触媒によるホウ素化反応を始めて報告し、さらにこれをベースにしたさまざまな有機ホウ素化合物の新規合成法を多数開発した⁴⁻⁷⁾。有機ホウ素化合物合成法の大部分が、ホウ素化合物の求電子的反応性を利用しているのに対して、この銅(I)触媒によるホウ素化反応は、ホウ素置換基が形式的に求核反応性を示すユニークなものである^{8,9)}。さらに2007年には光学活性銅(I)触媒によるアリルホウ素化合物の触媒的不斉合成反応の開発に成功した(図2)¹⁰⁾。この反応では、千葉大学名誉教授今本恒雄先生が開発された QuinoxP*配位子を不斉配位子として用いた場合に最も高い選択性を与える¹¹⁾。

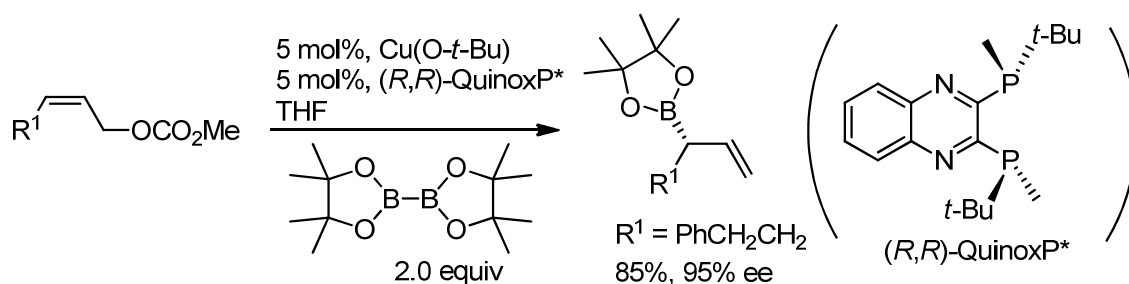


図 2

同様の触媒系を多置換型ラセミ基質に適用し、「速度論的光学分割で、多置換光学活性アリルホウ素化合物の合成法開発を行う」ことを試みた。ラセミ体基質の二つのエナンチオマーのうち、片方のエナンチオマーの変換速度がもう片方よりも大幅に早ければ、速度論的光学分割が起こる。理想的に反応が進行すれば、高い光学純度を持った目的物 50%と、未反応の光学活性な出発原料 50%が得られる。上記の触媒系を用いて、下記のラセミ体基質 **1a** で反応を行ったところ、目的のアリルホウ素化合物 **2** が 44%収率 90%ee で得られた

(表1)。予想ではこの場合、約半分残った出発原料は、比較的高い光学純度を示すはずである。しかし回収した原料化合物**1**の光学純度を調べると予想に反して26%eeと低かった。次に原料を100%コンバージョンさせると、高いエナンチオ選択性で目的物が得られた。通常速度論的光学分割では、100%コンバージョンさせた場合は目的物の光学純度は0%eeのはずであるが、これも予想に反していた。

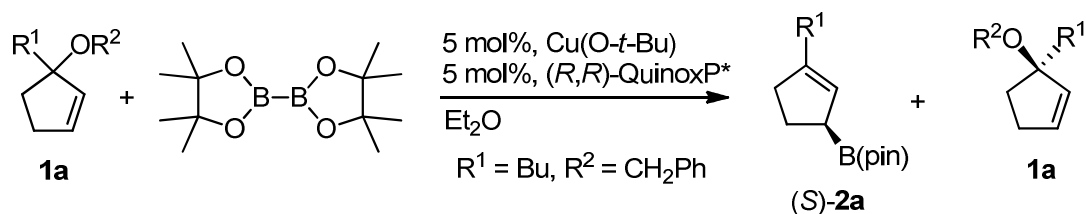


表1

50%コンバージョンの場合			
予想	生成物 2 : 収率 50%, > 90% ee	回収原料 1 : 収率 50%, > 90% ee	
実験結果	生成物 2 : 収率 48%, 90% ee	回収原料 1 : 収率 50%, 26% ee	
100%コンバージョンの場合			
予想	生成物 2 : 収率 100%, 0% ee	回収原料 1 : 0%	
実験結果	生成物 2 : 収率 83%, 92% ee	回収原料 1 : 0%	

これらの結果は一見、出発物のラセミ化を伴う動的速度論的光学分割が進行しているようにみえる。しかし出発物は三級アルコールのエーテルで、これをうまくラセミ化できる条件は知られていない。酸性条件下でアルコキシ基が脱離して三級アリルカチオンが生成しラセミ化した可能性も考えられるが、この反応はカルボカチオンが発生するような条件ではない。ラセミ化が進行してしないことを確かめるために、光学活性な出発物 (**R**)-**1** を用いておよそ50%のコンバージョンで反応を停止する反応を行った(図3)。回収された出発物の光学純度は高く、動的速度論的光学分割は否定された。

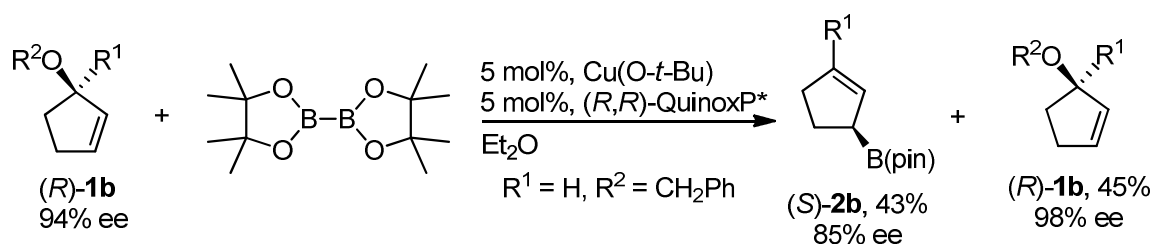


図3

触媒反応の過程で、出発物の不斉点が消失していったん単一の間体が生成し、光学活性体に変換される場合がある。例えば Trost の不斉アリル位置換反応が有名であるが、これらの反応では、 π -アリル中間体形成の際に基質のキラル構造の消失がおり、次のステップがエナンチオ選択的に進行し目的の光学活性体が得られる。しかしもともとこの銅(I)

触媒によるホウ素化反応は π -アリル中間体を経ないと考えられる上、今回の基質では、アリル系に対して非対称なパターンで置換基を持つため、もし π -アリル中間体を生じてもキラリティは消失しない。

反応機構を探るために、図4のように重水素ラベル化した二つの出発物のエナンチオマー**1c**でそれぞれ反応をおこなったところ、ジアステレオマー**2c**がそれぞれの反応で得られた。これらの生成物は、エーテルまわりの立体化学が **S** 体の原料では *anti-S_N2'* 型の反応が進行するのに対して、**R** 体の原料からは *syn-S_N2'* 型で反応が進行することを意味している。一般的には置換反応の立体選択性の傾向は、ある基質や反応剤の組み合わせが決まれば一定である。しかしこの反応では、不斉触媒が原料の二つのエナンチオマーに対して立体選択性を正反対に切り替え、さらに同じ絶対配置を持った生成物を与えるという、複雑な反応が進行していたことが明らかになった。

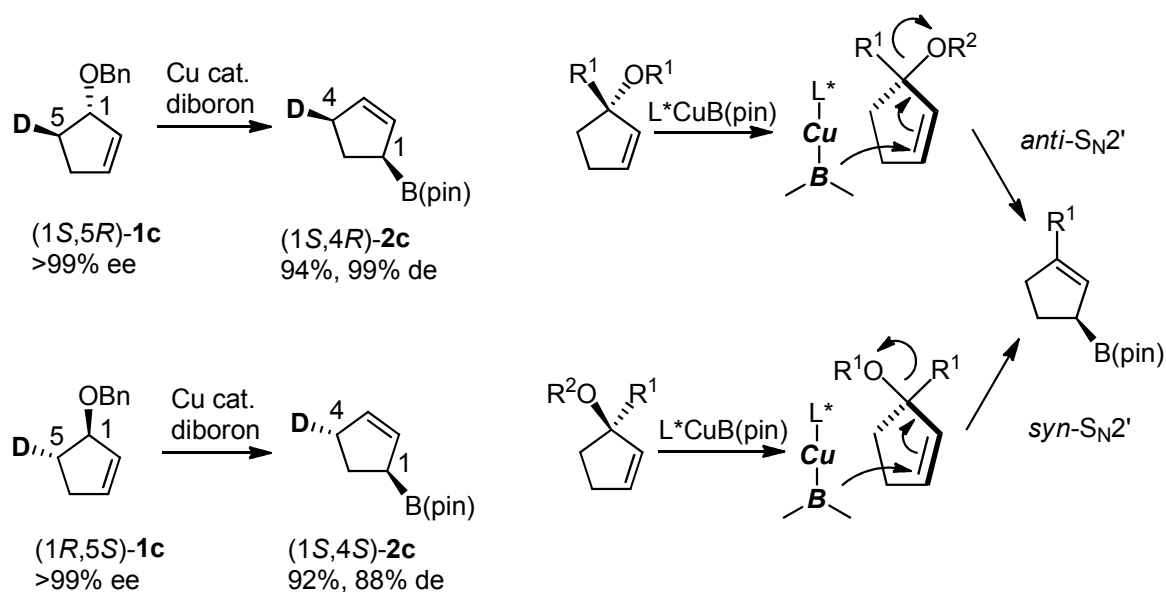


図4

詳しく文献を調べてみると、ある種の酵素反応が、この反応と概念的によく似たメカニズムで進行するという報告がすでにあり、Faberらはこれらを単に *enantio-convergent* 反応と呼んでいた¹²⁾。しかし、動的速度論的光学分割なども *enantio-convergent* 反応に相当し、これらを明確に区別できないため、我々は今回見つけた反応パターンを、あらためて直接エナンチオ収束反応 (*direct enantio-convergent transformation*) と名付けた。RajanBabuらも、不完全ではあるが、直接エナンチオ収束反応に近い反応を最近 *Science* 誌に報告している¹³⁾。

生成した光学活性 γ , γ -非対称二置換アリルホウ素化合物を系中でアルデヒドと反応させると、第四級不斉炭素を含むホモアリルアルコール **3** が高いエナンチオおよびジアステレオ選択性で得られ、合成化学的に興味深い結果となった。

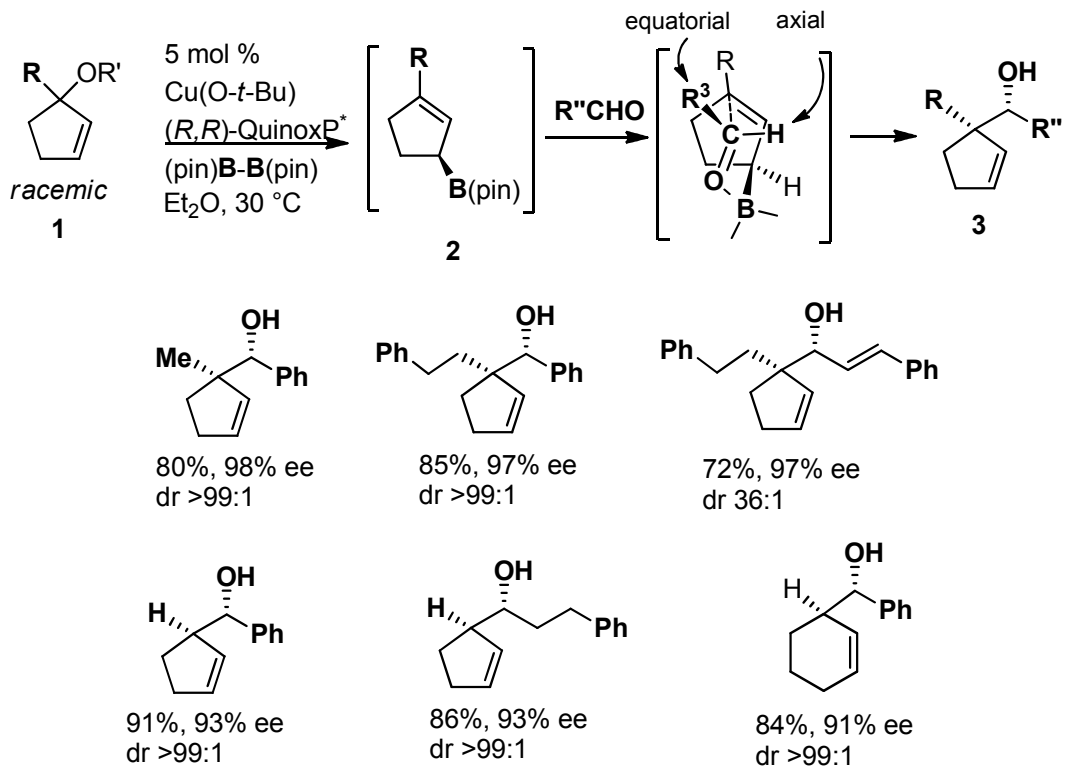


図 5

直接エナンチオ収束反応では、二つの速度論的光学分割が独立して進行していると見ることができる。しかし今後もしこのタイプの反応を検討する場合は、旧来の速度論的光学分割における考え方から発想を大きく転換する必要がある。速度論的光学分割では、ある反応の立体選択性は極めて高くかつ変化しないことが必要条件として要求される。その反応が内在的にもつ立体選択性と、不斉触媒によって誘起されるエナンチオ選択性がマッチングする原料エナンチオマーは大きな反応速度で目的物に変換され、立体選択性とエナンチオ選択性がミスマッチとなる側の原料エナンチオマーでは反応速度が小さく原料が消費されない。これが速度論的光学分割が成立する条件である。それに対して直接エナンチオ収束反応では、ミスマッチ側の立体選択性は不斉触媒のエナンチオ選択性に従属し、これが柔軟に切り替わることで結果的にマッチの関係となり反応が進行する...と解釈することができる。

今回の反応は、わかってしまえばコロンブスの卵と同じで、ちょっと「なーんだ」の感もないではないが、このパターンを考慮に入れた反応設計は将来可能であろうし、すでに考え方がすべて出揃ったように見えた「触媒的不斉合成」にも、まだまだ「頭をひねる」余地があることを示せた点は、筆者や共同研究者¹⁶⁾にとって大変痛快な点であった。

- 1) H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nature Chemistry* **2**, 972 (2010).
- 2) K. Faber, *Chem. Eur. J.* **7**, 5004 (2001).

- 3) J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* **14**, 8060 (2008).
- 4) H. Ito, H. Yamanaka, J. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **41**, 6821 (2000).
- 5) H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 16034 (2005).
- 6) H. Ito, Y. Kosaka, K. Nonoyama, Y. Sasaki, M. Sawamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47**, 7424 (2008).
- 7) Y. Sasaki, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 1226 (2010)
- 8) 伊藤肇, *有機合成化学協会誌* **66**, 1168 (2008).
- 9) 伊藤肇, *化学と工業* **61**, 224 (2008).
- 10) H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 14856 (2007).
- 11) T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 11934 (2005).
- 12) W. Kroutil, M. Mischitz, K. Faber, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3629 (1997).
- 13) B. Wu, J. R. Parquette, T. V. RajanBabu, *Science* **326**, 1662 (2009).
- 14) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **57**, 2449 (2001).
- 15) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **29**, 982 (2000).
- 16) 本研究を遂行するにあたり、共同研究者である北海道大学澤村正也教授には有益なアドバイスを頂きました。心より感謝申し上げます。本研究の実験パートは、一緒に研究をおこなった当時学生の國井峻氏（現宇部興産）がそのほとんどを担当しました。氏の努力に心より感謝申し上げます。