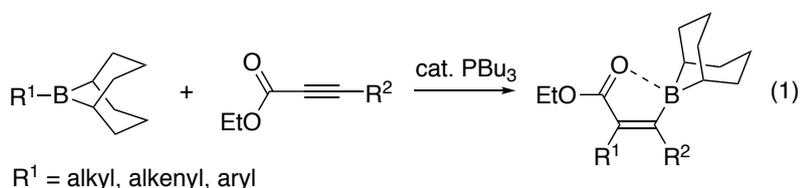


有機触媒による官能基集積型アルケンの新合成法の開発

金沢大学 医薬保健研究域 薬学系
大宮 寛久

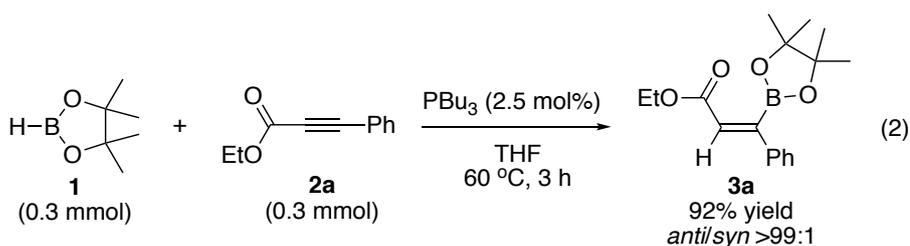
本研究では、創薬科学研究を指向した複雑系高付加価値化合物の合成に資することのできる有機触媒による官能基集積型アルケン合成法の開発を目指した。鍵となるホスフィン有機触媒による不飽和結合へのホウ素官能基化反応は、ルイス塩基触媒の作用原理にホウ素の特性を取り入れた独自の研究手法により実現する。

研究者は、2014年に世界初となるホスフィン有機触媒によるアルキンのvicinal-カルボホウ素化反応の開発に成功した。PBU₃触媒により、C(sp³)-B、C(sp²)-B結合が切断され、炭素-炭素三重結合に完全な位置およびアンチ選択性で導入できる。有用な合成プラットフォームである多置換アルケニルホウ素誘導体が得られた(式1)。ルイス塩基触媒の作用原理に基づき、双性イオン型アレノラート内におけるホウ素上有機基の転位によって実現された。



JACS 2014, 136, 10605

本研究では、上記研究の展開研究として、ホスフィン有機触媒によるヒドロホウ素化反応の開発に成功した。ピナコールボラン **1** とアルキノエート **2a** を触媒量の PBU₃ 存在下、THF 溶媒中 60 °C で作用させると、ヒドロホウ素化反応が進行し、アルケニルホウ素化合物 **3a** が 92% で得られた(式2)。H 基とホウ素基はアルキノエートの三重結合に対してアンチ付加の形式で導入される。



本反応は、中性かつ温和な反応条件であることから、幅広い官能基許容性をもつ(図1)。したがって、多様な官能基集積型アルケンの合成が可能となった。アルキノエート基質にアミン、アリアルハライド、ケトン、エーテル、アセタールやシリルエーテルなどの官能基が存在しても良好に反応は進行する。アルキン基質として、アルキノエートの代わりにアルケニルアミドやヘテロ芳香族置換アルキンのアンチ選択的ヒドロホウ素化も可能であった。

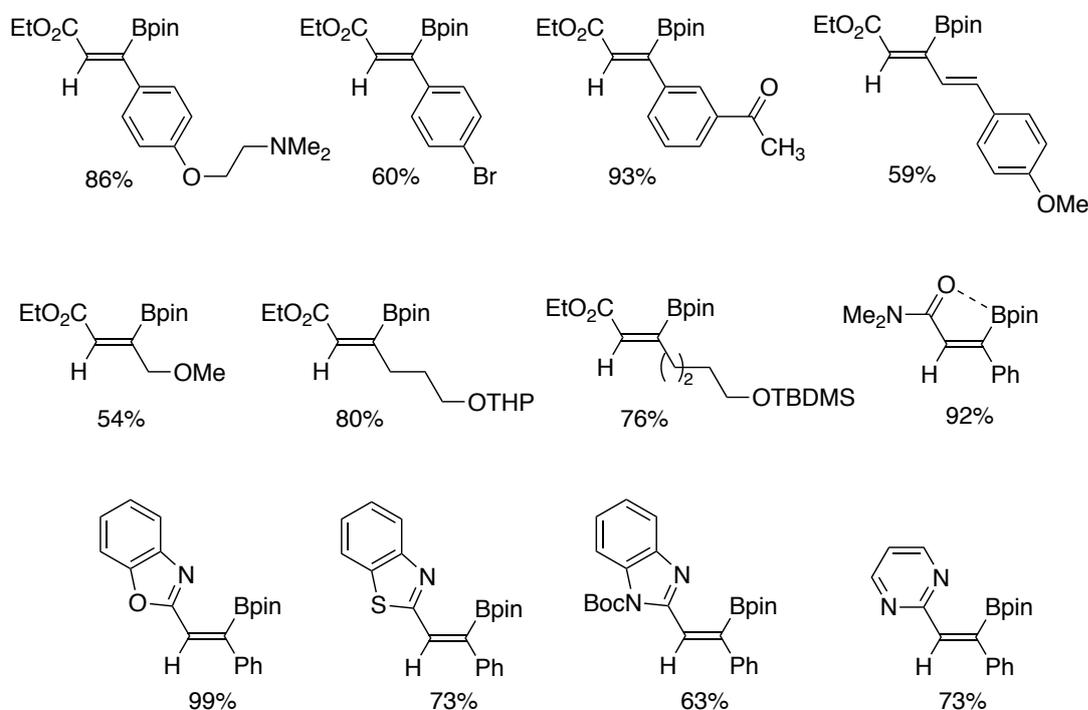


図 1. 基質適用範囲

本反応は、以前開発されたホスフィン有機触媒カルボホウ素化と類似の反応機構で進行する (図 2)。初めに、 PBu_3 触媒がピナコールボランによって活性化されたアルキノエートに対して共役付加する。そして得られた双性イオン型のボレート種 **A** において、ホウ素上の H 基がアレン sp 炭素中心に 1,4-転位を起こし、ホスホニウムイリド **B1** を形成する。中間体 **B1** から **B2** に幾何異性化後、イリド炭素が近傍のホウ素原子と結合を形成し、環状のボレート中間体 **C** が生成する。最後に、ホウ素-X結合の開裂を伴った PBu_3 の脱離により、ヒドロホウ素化体を得られ、同時に PBu_3 が再生する。

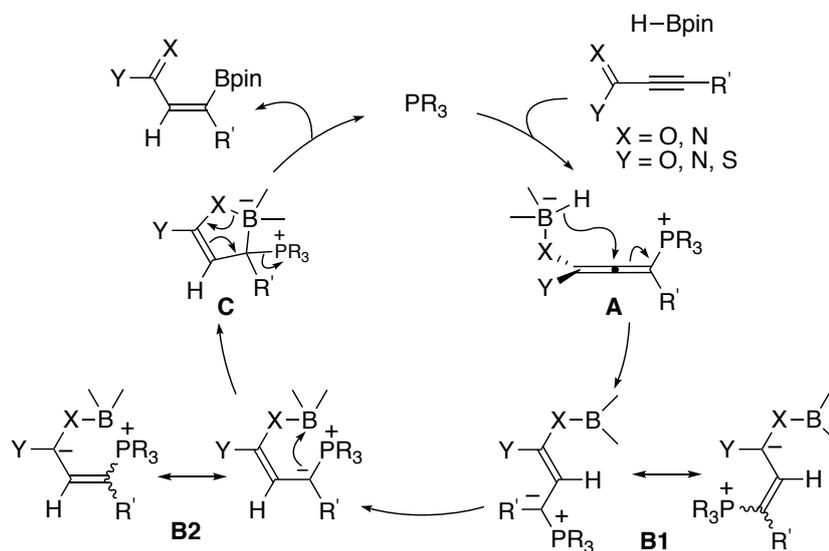
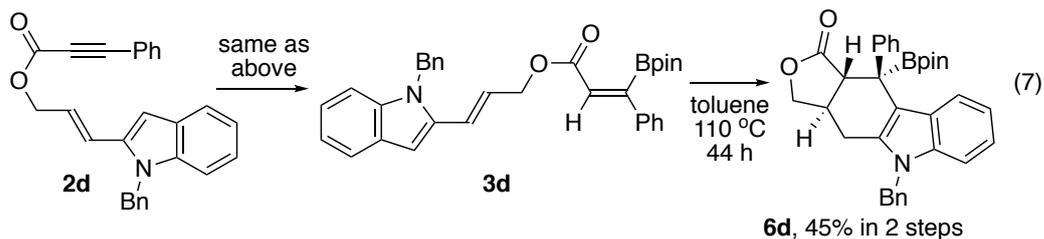
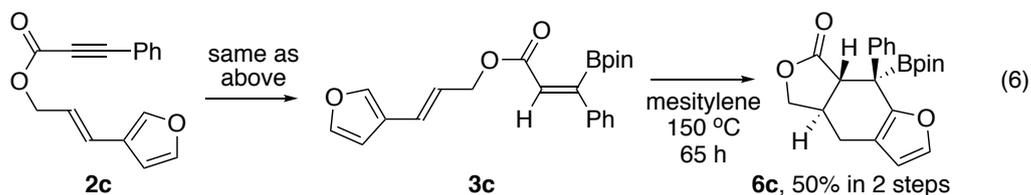
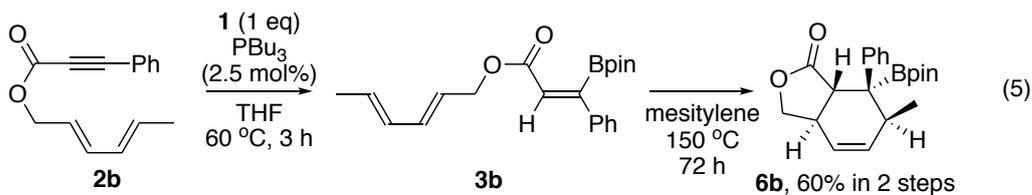
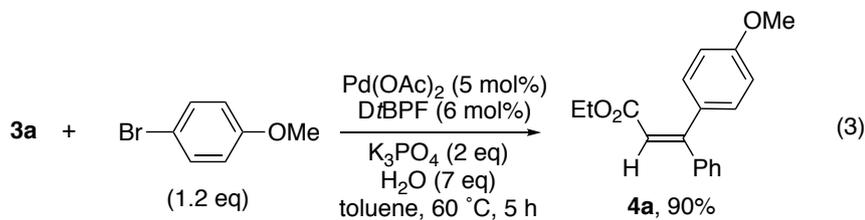


図 2. 触媒サイクル

ヒドロホウ素化反応によって得られたアルケニルホウ素化合物の誘導に成功した。たとえば、**3a** と 4-ブロモアニソールとの鈴木宮浦クロスカップリングを行うことで、三置換アルケン **4a** に変換できた (式 2)。銅触媒による共役還元により第 2 級アルキルホウ素化合物 **5a** を合成した (式 3)。ジエン部位を有するアルキノエート基質を用いて、ヒドロホウ素化続く立体選択的 Diels-Alder 反応を検討し *trans* 縮環ビスクロ- γ -ラクトン **6b** が選択的に得られた (式 4)。本手法により、フランやインドール縮環した多環性化合物 **6c**, **d** を合成した (式 5, 6)。



以上のように、研究者は、独自に打ち立てたホスフィン有機触媒による官能基集積型アルケン合成法を格段に発展させた。本研究で合成した化合物に関して、既存の手法で達成することは容易ではない。たとえできたとしても、複雑な多段階有機合成を要し、非現実的なコストと時間を要する。したがって、複雑系高付加価値化合物の合成戦略を一新する可能性を秘めている。そして、医薬品や医薬品候補化合物の合成に向けた有力な炭素骨格構築法となる。