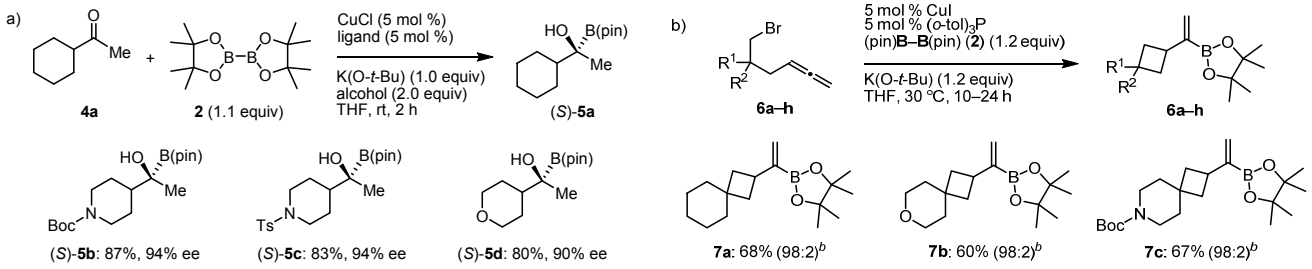
3　多官能光学活性有機ホウ素化合物の創薬志向新合成法	伊藤　肇

【目的】本報告者らは、2000 年に銅（I）錯体を触媒とするジボロンによるホウ素化反応を世界に先駆けて報告したのち、これを光学活性アリルホウ素化合物の立体選択的合成、光学活性有機ホウ素化合物のエナンチオ選択的合成の開発へと発展させた。銅（I）触媒を用いるホウ素化法は、高い立体選択性、エナンチオ選択性をもち、かつ官能基許容性に優れているため、旧来の有機ホウ素化合物の合成法が持つ欠点を大幅に改善できる点が特長であり、現在では報告者をはじめ世界中で多くの研究者がこの手法をベースにした有機ホウ素化合物の合成方法の研究を行っている。本研究は、報告者らが最近見つけ出した新しい知見をもとに、以下の 2 つの方向性で、新しい光学活性ホウ素化合物の新規合成方法を開発する。「1. 三級不斉をもつ直鎖型光学活性α-ヘテロアルキルホウ素化合物の不斉合成法確立　2. 芳香族化合物の不斉脱芳香族ホウ素化によるヘテロ環状光学活性有機ホウ素化合物の合成」である。これまでの知見を活用して、より幅広い芳香族化合物の脱芳香族ホウ素化を達成し、これまでに合成が不可能であった、3. 光学活性有機ホウ素化合物の合成方法を確立する。

【方法】1. 光学活性銅（I）触媒による脂肪族ケトンのエナンチオ選択的ホウ素化について、銅（I）/キラル *N*- 複素環カルベン錯体触媒の存在下、反応最適化を行った。2. 銅（I）触媒によるインドール類の脱芳香族アルキルホウ素化について、indole-2-carboxylate の銅（I）触媒位置選択的及びジアステレオ選択的反応の最適化を行った。3. 銅（I）触媒存在下、ハロゲン化アルキル部分を有する末端アレンの最初の銅（I）触媒分子内アルキルボレート化を検討した。

【結果】1. 反応最適化の結果、CuCl および trans-1-amino-2-indanol（*S,S*）- **L1** NHC 塩の存在下、（5 mol %）、KOtBu（1.0 equiv）、と MeOH（2.0 equiv）をプロトン源として、1-cyclohexylethan-1-one が THF 中でジボロンと反応し、目的とする光学活性化合物を高収率、高選択性で与えることを見出した（下図 a、96% yield、92% ee）。2. 最適化実験の結果、Boc で保護された methyl indole-2-carboxylate、bis(pinacolato)diboron 及びアルキル求電子剤として MeOTs を、塩基として K(O-t-Bu)の存在下、10 mol%の CuCl と NHC 配位子である IC y を触媒として、THF 中、30℃ で反応を行ったところ、目的のカルボニル化合物を高収率、高選択性で得た（60%、dr＝90 : 10）。3. ハロゲン化アルキル部分を有する末端アレンの最初の銅（I）触媒分子内アルキルボレート化を検討した。配位子として（*o*-tol）$_3$P を用いた場合、反応は IA を経るパスが優先して起こり、四員環生成物のみが選択的に得られた（下図 b）。

光学活性銅(I)触媒による脂肪族ケトンのエナンチオ選択的ホウ素化および
ハロゲン基をもつアレン化合物の銅（I）触媒による環化ホウ素化反応



3. 多官能光学活性有機ホウ素化合物の創薬志向新合成法

伊藤　肇

北海道大学 大学院工学研究院 応用化学部門

Key words：有機ホウ素化合物，不斉合成，銅（I）触媒，ジボロン，光学活性中間体

緒　言

有機ホウ素化合物の化学は1950年代から活発に研究が行われ、その有機合成における有用性が示されてきた。例えば有機ホウ素化合物を用いた鈴木カップリング反応（2010 年ノーベル化学賞・鈴木章名誉教授・北海道大学工学部）が特に有名で、製薬やEL素子などの有機材料合成の現場でも多用されている。また有機ホウ素化合物では、様々な官能基が共存できることや、キラルなC−B結合が不斉合成に活用できることから、精密合成反応剤として価値が高い。さらに最近では、有機ホウ素化合物自体の生理活性や医薬への応用が注目を浴びている（図1）。例えば、ボルテゾミブはオリゴペプチド末端のロイシン部位のカルボン酸がホウ素に置換された含むプロテアソーム阻害剤であり、抗多発性骨髄腫剤として上市された分子標的薬である。また、環状ホウ素化合物タバボロールは、爪真菌に有効な抗真菌剤である。さらに例えば、複数のβ-ラクタマーゼを阻害する活性を持つホウ素化合物が報告され、注目されている。しかし、有機ホウ素化学の研究が長く行われているにもかかわらず、複雑な構造（ホウ素近傍の不斉点や官能基）を持つ有機ホウ素化合物の合成方法は十分整備・研究されているとはいえない。本研究では、合成研究が立ち遅れている官能化光学活性有機ホウ素化合物に着目し、その革新的合成法を開発することで、これからの創薬研究に必要とされる新構造有機ホウ素化合物を迅速に提供できる手法を確立することが目的である。

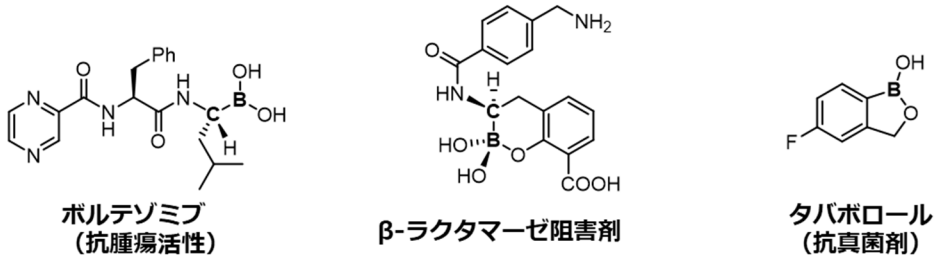


図1．有機ホウ素医薬の例

本報告者らは、2000年に銅(I)錯体を触媒とするジボロンによるホウ素化反応を世界に先駆けて報告したのち[1]、これを光学活性アリルホウ素化合物の立体選択的合成[2]、光学活性有機ホウ素化合物のエナンチオ選択的合成の開発へと発展させた[3]。銅（I）触媒を用いるホウ素化法は、高い立体選択性、エナンチオ選択性をもち、かつ官能基許容性に優れているため、旧来の有機ホウ素化合物の合成法が持つ欠点を大幅に改善できる点が特長であり、現在では報告者をはじめ世界中で多くの研究者がこの手法をベースにした有機ホウ素化合物の合成方法の研究を行っている。本研究は、報告者らが最近見つけ出した新しい知見をもとに、以下の2つの方向性で、新しい光学活性ホウ素化合物の新規合成方法を開発する。1. 三級不斉点をもつ直鎖型光学活性α-ヘテロアルキルホウ素化合物の不斉合成法確立：銅（I）触媒によるホウ素化は、ホウ素部位の形式的な求核反応を可能にするが、報告者は、2015 年にこの性質を利用して、アルデヒドの触媒的不斉ホウ素化に世界ではじめて成功した[4]。本研究ではこれを拡張して、これまでは合成不可能であったホウ素原子のα位炭素に置換基を持った不斉中心を有するα-ヘテロアルキルホウ素化合物の構造の合成法の確立を目指す。ケトンに対するエナンチオ選択的な反応は一般的に難しいが、これを達成する。2. 芳香族化合物の不斉脱芳香族ホウ素化によるヘテロ環状光学活性有機ホウ素化合物の合成：インドールやピリジンなどの含ヘテロ芳香族化

合物に対して、脱芳香族化を含む不斉ホウ素化により、対応する光学活性ヘテロホウ素化合物の合成に成功した［5］。抗うつ剤（-）-paroxetine の短段階合成にも成功している。この基礎的な知見を活用して、より幅広い芳香族化合物の脱芳香族ホウ素化を達成し、これまでに合成が不可能であった、光学活性有機ホウ素化合物の合成方法を確立する。

方法および結果

1. 光学活性銅（I）触媒による脂肪族ケトンのエナンチオ選択的ホウ素化［6］

脂肪族ケトンの触媒的エナンチオ選択的ボリル化のための新しい方法を開発した。銅（I）/キラル *N*- 複素環カルベン錯体触媒の存在下、種々の基質がビス（ピナコラート）ジボロンと効率的に反応し、中程度から高いエナンチオ選択性（最大 94% ee）を有する光学活性第三級 α-ヒドロキシボロナートを生成した。特に、生成物は立体特異的ホウ素官能化プロセスを用いてキラル第三アルコール誘導体に変換できた。エナンチオ選択性の機構の理論的研究についても検討した。反応最適化の結果、CuCl および *trans*-1-amino-2-indanol (*S,S*) - **L1** NHC 塩の存在下、(5 mol %)、KOtBu（1.0 equiv)、と MeOH（2.0 equiv）をプロトン源とし、1-cyclohexylethan-1-one を THF 中でジボロンと反応させると、目的とする光学活性化合物を高収率、高選択性で与えることを明らかにした（96% yield、92% ee)。その他、数多くの NHC 塩をテストしたが、この組み合わせを超えるものは見つからなかった（図 2b)。この反応条件は他の多くのケトンに適用することができ、本方法の広い適用範囲を確かめる事ができた（図 2c)。この反応の官能基に対する許容性は高く、Boc 保護、あるいは Ts 保護されたアミノ基、エーテル、芳香族ハライドなども官能基を潰さずに反応が進行する。テスト基質は、カルボニルの置換基として、比較的立体障害の大きい六員環のシクロヘキシル基と、立体障害の小さい置換基としてメチル基を持つが、このシクロヘキシル基の代わりに 7 員環のシクロヘプチル基や 5 員環のシクロペンチル基としても、エナンチオ選択性、収率ともに良好であった。立体障害の大きな置換基として β 位がブランチしている基質に付いても良好な収率、選択性で目的物が得られた。

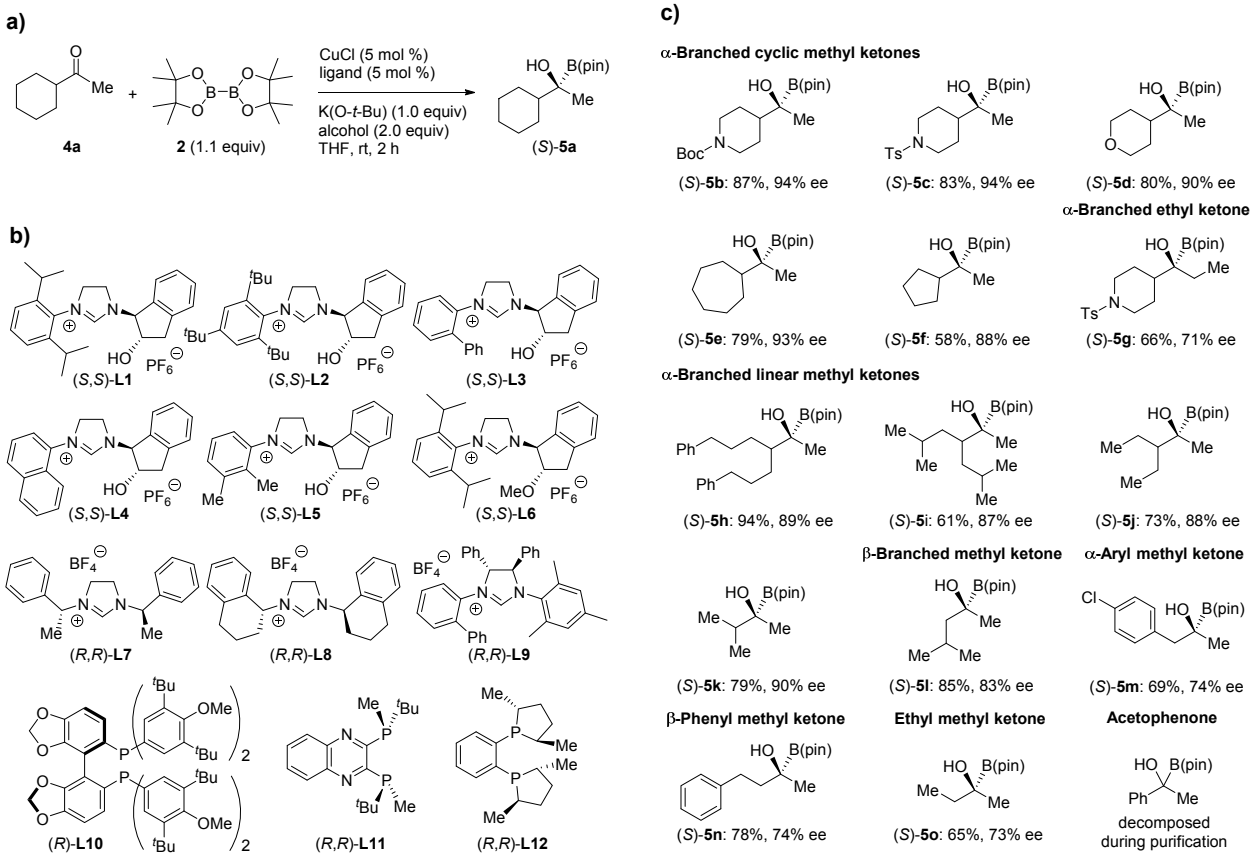


図 2. 銅（I）触媒によるケトンの不斉ホウ素化

a) 反応式、b) 配位子の検討、c) 反応適用範囲の検討

2. 銅（I）触媒によるインドール類の脱芳香族アルキルホウ素化［7］

インドリンは、天然に存在する生物活性化合物および医薬品において広く見られる構造として注目を集めている。これらの化合物の調製のための効率的な合成法の開発は、有機合成における重要な課題である。インドール類の脱芳香族化反応はインドリン誘導体の直接調製のための強力で魅力的なアプローチであり,過去十年間に広く研究されてきた。ここでは、indole-2-carboxylate の銅（I）触媒位置選択的及びジアステレオ選択的カルボボリル化の開発について述べる。詳細な検討の結果、優れた位置選択的及びジアステレオ選択的反応が進行し、四級立体中心を有する目的のインドリン誘導体が得られた。Boc で保護された methyl indole-2-carboxylate を基質とし、bis(pinacolato)diboron 及びアルキル求電子剤として MeOTs、塩基として K(O-t-Bu)の存在下、10 mol%の CuCl と NHC 配位子である ICy を触媒として、THF 中、30°C で反応を行ったところ、目的のカルボニル化合物を高収率、高選択性で得た（図 3a、60%、dr＝90 : 10）。他の配位子では収率や選択性の低下が見られた。インドール上の置換基として、5 位、6 位にメトキシ基をもつインドール誘導体や、5 位に F、Cl、Br をもつインドール誘導体、6 位に Br を持つインドールなどで反応が進行した。いずれも regio 選択性が高かったが、収率はばらつきが見られた。

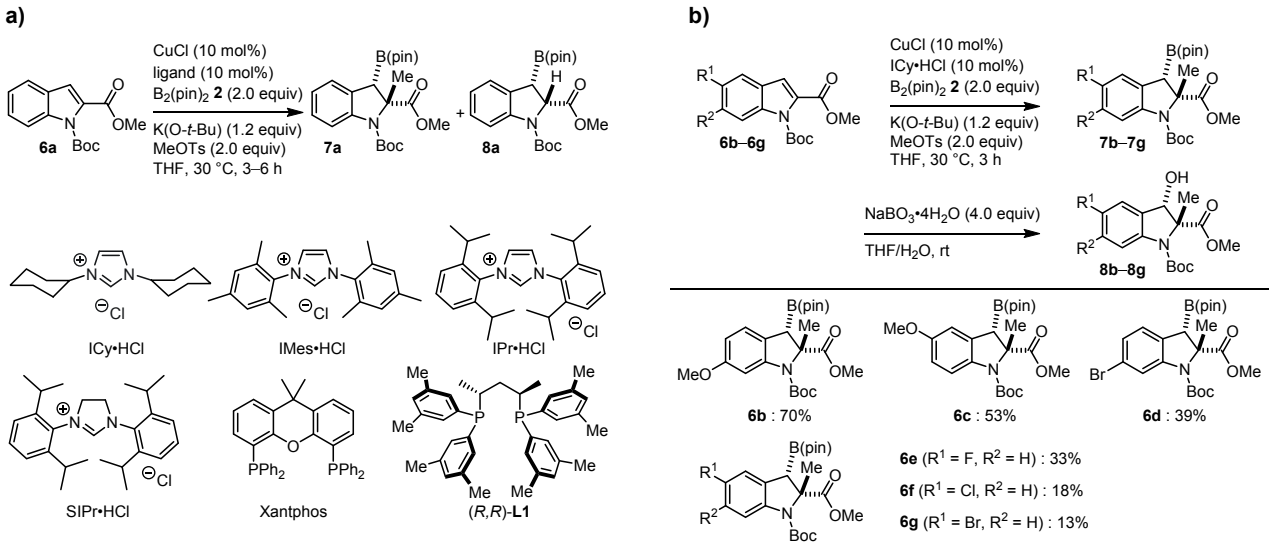


図 3. 銅（I）触媒によるインドールの脱芳香族ホウ素化アルキル化
a）配位子の検討（左）、b）反応適用範囲の検討（右）

3. ハロゲン基をもつアレン化合物の銅(I)触媒に環化ホウ素化反応［8］

次に、環状有機ホウ素化合物を合成する目的で、ハロゲン化アルキル部分を有する末端アレンの銅（I）触媒分子内アルキルボレート化を検討した。この反応は、アレンに対してボリル銅（I）がまず反応すると予想されるが、アレンに対する反応の位置選択性により、続くハロゲン部位への分子内反応で得られる生成物が異なる。配位子として$(o\text{-tol})_3P$を用いた場合、反応は IA を経るパスが優先して起こり、四員環生成物のみが選択的に得られた。

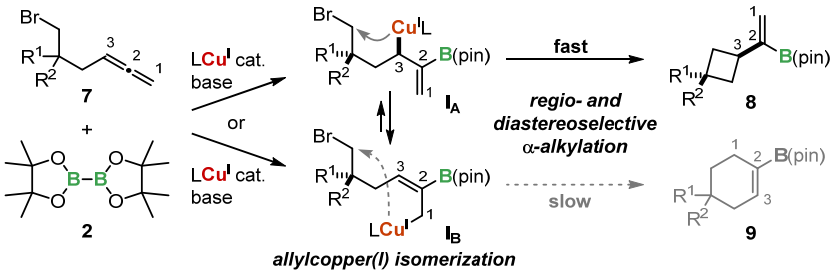


図 4. ハロゲン基をもつアレン化合物の銅（I）触媒に環化ホウ素化反応の予想反応機構

この反応の適用範囲は広く、スピロ環化合物が選択性よく得られるほか、5 位に一つだけ置換基を有する場合でも、生じるジアステレオ選択性も良好であった。得られたアルケニルホウ素化合物は、鈴木カップリングが良好に進行し、対応する化合物が高収率で得られるほか（図 5b-1、2）、ホウ素上の保護基を MIDA に変換した後、アルケン部位をオゾン酸化することで、アシルボロン化合物が得られた（図 5b-3）。

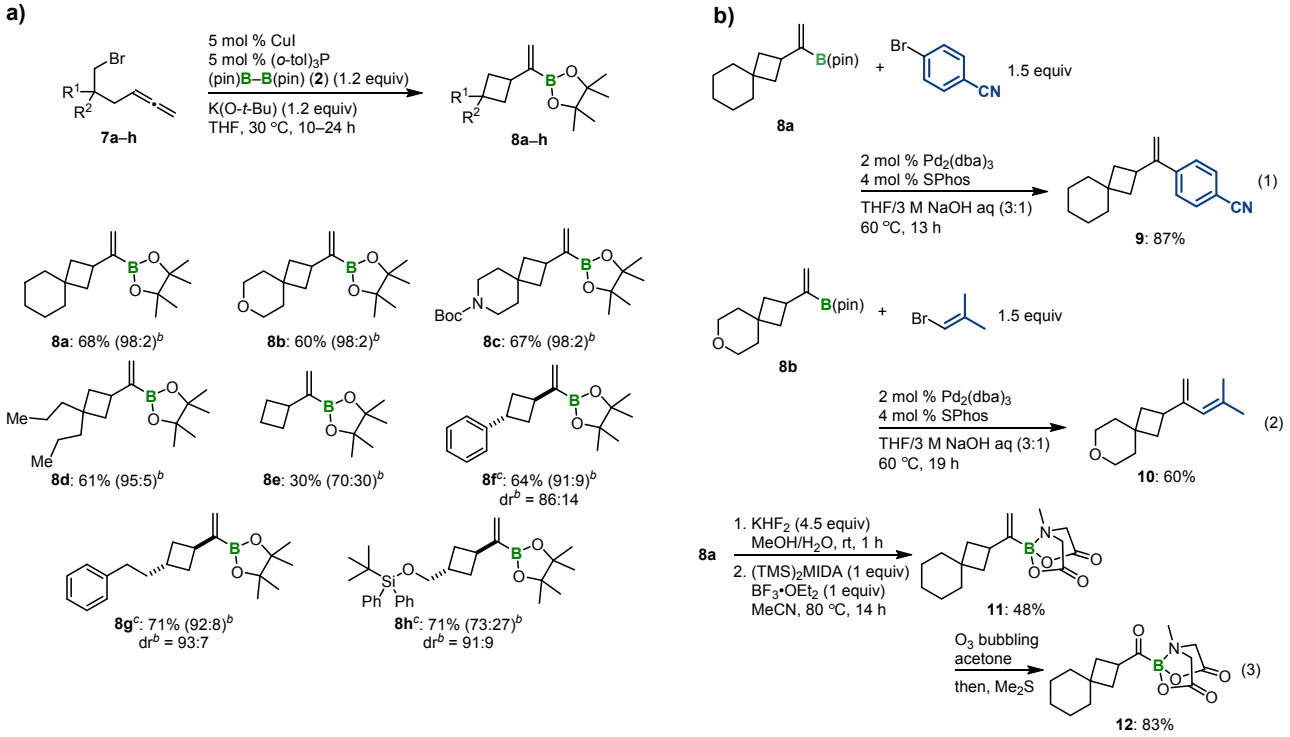


図 5. アレン化合物の銅（I）触媒による環化ホウ素化反応

a）環化ホウ素化反応の適用例

b）環化ホウ素化化合物の誘導

考　察

当初予定していた、三級不斉をもつ直鎖型光学活性α-ヘテロアルキルホウ素化合物の不斉合成法の確立に成功した。ケトンの不斉ホウ素化を世界で初めて達成した。2 つ目の目標である、芳香族化合物の不斉脱芳香族ホウ素化によるヘテロ環状光学活性有機ホウ素化合物の合成については、銅（I）触媒によるインドール類の脱芳香族アルキルホウ素化を高いジアステレオ選択性で達成した。未発表データであるが、インドール誘導体の不斉脱芳香族ホウ素化にも成功しており（＞ 90% ee）本プロジェクトは成功裏に終了したと言える。また、加えてハロゲン基をもつアレン化合物の銅（I）触媒に環化ホウ素化反応にも成功し、これまでの方法では得られなかった光学活性有機ホウ素化合物の合成方法を確立した。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、北海道大学大学院工学研究院・WPI-ICReDD 久保田浩司特任助教である。

文　献

1) Ito H, Yamanaka H, Tateiwa J, Hosomi A. Boration of an alpha,beta-enone using a diboron promoted by a copper(I)-phosphine mixture catalyst. Tetrahedron Lett. 2000;41(35):6821-5. doi: 10.1016/s0040-4039(00)01161-8. PubMed PMID: WOS:000089031200027.

2) Ito H, Kawakami C, Sawamura M. Copper-catalyzed gamma-selective and stereospecific substitution reaction of allylic carbonates with diboron: Efficient route to chiral allylboron compounds. J Am Chem Soc. 2005;127(46):16034-5. doi: 10.1021/ja056099x. PubMed PMID: WOS:000233445900021.

3) Ito H, Ito S, Sasaki Y, Matsuura K, Sawamura M. Copper-catalyzed enantioselective substitution of allylic carbonates with diboron: An efficient route to optically active alpha-chiral allylboronates. J Am Chem Soc. 2007;129(48):14856-+. doi: 10.1021/ja076634o. PubMed PMID: WOS:000251293500012.

4) Kubota K, Yamamoto E, Ito H. Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Nucleophilic Borylation of Aldehydes: An Efficient Route to Enantiomerically Enriched alpha-Alkoxyorganoboronate Esters. J Am Chem Soc. 2015;137(1):420-4. doi: 10.1021/ja511247z. PubMed PMID: WOS:000348483500071.

5) Kubota K, Watanabe Y, Hayama K, Ito H. Enantioselective Synthesis of Chiral Piperidines via the Stepwise Dearomatization/Borylation of Pyridines. J Am Chem Soc. 2016;138(13):4338-41. doi: 10.1021/jacs.6b01375. PubMed PMID: WOS:000373748000017.

6) Hayama K, Kubota K, Iwamoto H, Ito H. Copper(I)-catalyzed Diastereoselective Dearomative Carboborylation of Indoles. Chem Lett. 2017;46(12):1800-2. doi: 10.1246/cl.170825. PubMed PMID: WOS:000418489600009.

7) Kubota K, Osaki S, Jin M, Ito H. Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Nucleophilic Borylation of Aliphatic Ketones: Synthesis of Enantioenriched Chiral Tertiary alpha-Hydroxyboronates. Angew Chem Int Ed. 2017;56(23):6646-50. doi: 10.1002/anie.201702826. PubMed PMID: 28467019.

8) Ozawa Y, Iwamoto H, Ito H. Copper(I)-catalysed regio- and diastereoselective intramolecular alkylboration of terminal allenes via allylcopper(I) isomerization. Chem Commun. 2018. doi: 10.1039/c8cc02692k. PubMed PMID: WOS:000435872900022.