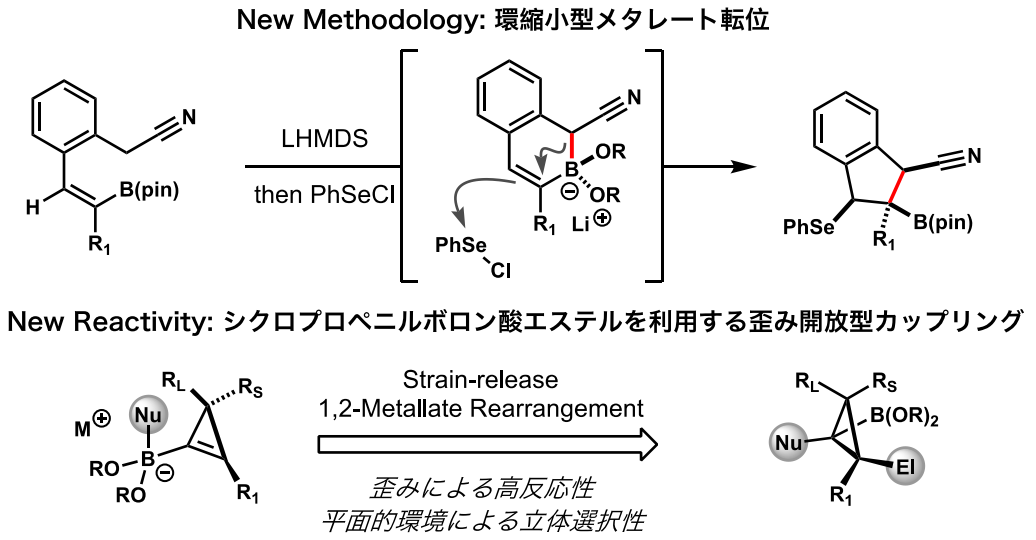
121　メタレート転位を活用する三次元有機ボロン酸の構築	溝口　玄樹

【目的】有機ホウ素化合物は現代の有機化学において欠かすことのできない一群である。特に、立体中心を持つアルキルボロン酸誘導体においては炭素―ホウ素結合が様々な炭素―炭素および炭素―ヘテロ元素結合へと立体特異的に変換可能であり、様々な化合物へと誘導可能な中間体として、また抗がん剤ボルテゾミブのようにホウ素化合物そのものが生体高分子と特異的に相互作用するホウ素医薬品として幅広く活用されている。本研究では、このような機能の期待できる、複雑な構造を持つ多官能性ボロン酸の効率的な合成法の確立を目指し、アルケニルホウ素アート錯体の 1,2–メタレート転位を活用する反応プロセスの開発を行った。

【方法】本研究では、アルケニルボロン酸アート錯体の 1,2–メタレート転位をシクロアルキルボロン酸のような環状構造を持つホウ素化合物合成に展開するため、1. ボラサイクルを活用する環縮小型メタレート転位によるシクロアルキルボロン酸の構築、および 2. シクロプロペニルボロン酸エステルの歪み開放型メタレート転位によるシクロプロピルボロン酸群の立体選択的合成、の二つのアプローチを検討した。

【結果】環縮小型のメタレート転位を進行させるため、分子内にシアノ基を持つビニルボロン酸エステルを基質として設計した。塩基性条件下で発生させたシアノカルバニオンを求核剤としてボラサイクル（環状ホウ素）を形成し、そこに求電子剤を加えることで反応を試みた。反応の立体制御を期待し、基質の持つアルコキシドをホウ素の配向基として用いるアプローチを検討したが、想定した中間体の発生が困難であり、残念ながら目的の転位体を得ることができなかった。一方で、水酸基を持たない基質においては、セレン化剤を求電子剤とすることで環縮小型メタレート転位を進行させることが可能であり、三連続立体中心を持つインダン骨格のボロン酸エステルをジアステレオ選択的に合成することができた。また、前例のないシクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体のメタレート転位反応の開発に取り組んだ。シクロプロペニルリチウムとボロン酸エステルとの反応により調製したアート錯体に対し、求電子剤を作用させることで転位を引き起こし、多置換シクロプロピルボロン酸へと導いた。ハロゲン化剤との反応では転位は進行せず、ビニルハライドが選択的に得られる一方、セレン化剤を求電子剤とすることで望みのメタレート転位が進行し、*cis*–β–セレノシクロプロピルボロン酸エステルが高立体選択的に合成できることを見出した。

本研究の概要



121. メタレート転位を活用する三次元有機ボロン酸の構築

溝口　玄樹

岡山大学 大学院自然科学研究科 応用化学専攻

Key words：有機ホウ素化合物，1,2-メタレート転位，ホウ素アート錯体，ボラサイクル，シクロプロパン

緒　言

有機ホウ素化合物は天然物や医薬品、機能性分子などの合成におけるビルディングブロックとして極めて重要な一群である。また、抗がん剤ボルテゾミブに代表されるように、含ホウ素医薬品はホウ素元素が持つ特性（空の軌道によるルイス酸性・ボロン酸構造による水素結合形成やエステル形成）により特異な生理活性を示す。そのため、構造の複雑なアルキルホウ素を立体選択的に構築できる新しい合成戦略の開発に興味が持たれている。本研究では、ホウ素という元素の特性を生かすことで、シンプルなビルディングから、分子骨格を立体選択的に組み上げながらホウ素ユニットを導入できる直截的なプロセスの開発を目的とし、アルケニルホウ素アート錯体の 1,2–メタレート転位 [1] に着目した。

アルケニルボロン酸エステルアート錯体の特性として、求電子剤をトリガーとする 1,2–メタレート転位が知られている（図 1a）。求電子剤によりオレフィンを活性化することでホウ素上の置換基が求電子剤のアンチ側から転位し、炭素—炭素結合を形成する反応であり、オレフィンを 1,2–官能基化しながら多置換ボロン酸誘導体を合成する手法である。近年、Morken らや Aggarwal らを中心としてこのような反応性を活用する手法が開発されるようになってきたが、既存の手法はシンプルな基質のカップリングが中心であり［2，3］、メタレート転位を活用して環構造のような三次元的な構造を立体制御しながら合成する戦略は未開拓である（ごく最近 Aggarawal らにより環縮小や拡大を経るメタレート転位が報告された［4，5］）。そこで本研究では、ボラサイクルの環縮小型メタレート転位、およびシクロプロペニルボロン酸の歪み開放型メタレート転位、をキーワードとして、環構造を持つ多置換ホウ素化合物を効率的に合成可能な戦略を開発すること目指した。

今回、分子内にシアノ基を持つビニルボロン酸エステルの環縮小型メタレート転位（図 1b）の検討を行い、初期的な段階ながら転位生成物を得ることに成功した。また、シクロプロペニルボロン酸エステルの調製とその反応性を調査し、カップリング反応を開発することができた（図 1c）ため以下に報告する。

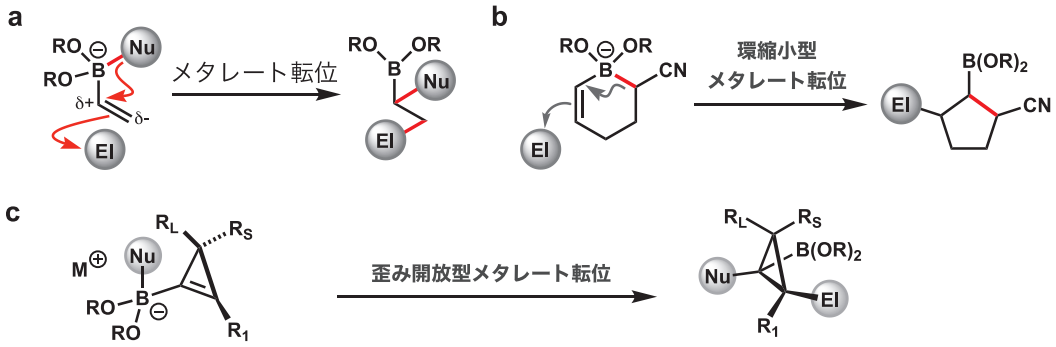


図 1. ボロン酸エステルアート錯体の 1,2－メタレート転位

a)　メタレート転位の一般式。

b)　環縮小型メタレート転位による多官能性シクロアルキルボロン酸の合成。

c)　シクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体の歪み開放型メタレート転位。

方　法

1.　環縮小型メタレート転位による多置換シクロアルキルボロン酸エステルの合成計画

環縮小型のメタレート転位を実現するため、基質としてシアノ基を持つビニルボロン酸を設計し、塩基性条件下で発生させたシアノカルバニオンのホウ素への環化反応によりボラサイクルを構築することとした。ここに求電子剤を作用させることでメタレート転位を引き起こしシクロペンチルボロン酸を合成する。この際、中間体となるアート錯体の安定化および転位の立体制御を目的とし、基質に導入した水酸基をホウ素原子に配位させる反応制御法を考案した（図 2)。水酸基の配位によりビシクロ型のボラサイクルを形成するため、転位を立体選択的に行うことができると期待した。

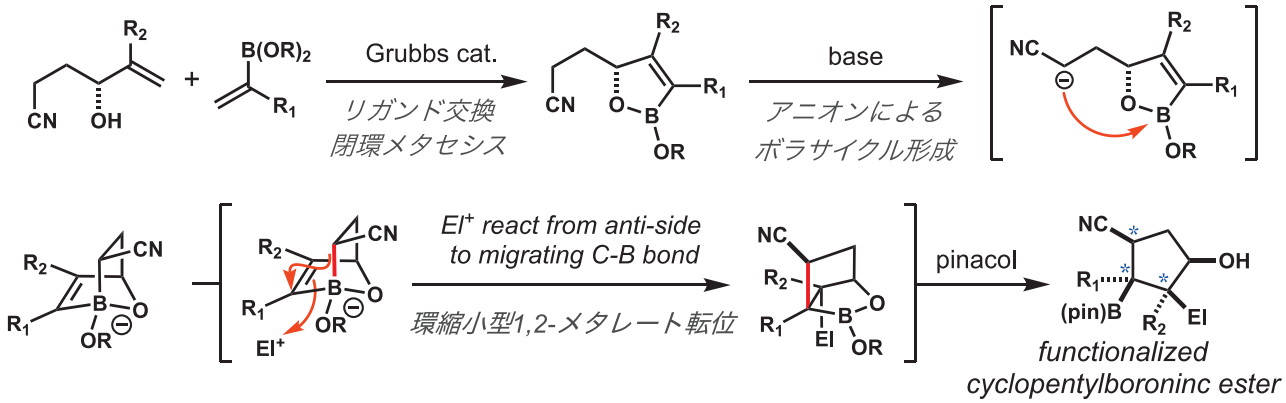


図 2.　アルコキシドを配向基とする環縮小型メタレート転位
シアノ基を持つビニルボロン酸エステルを塩基性条件下環化させ、生じたボラサイクルに求電子剤を作用させることで環縮小を伴う転位が進行すると期待した。

2.　シクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体の歪み開放型メタレート転位反応の開発

シクロアルケニルボロン酸エステルアート錯体を求電子剤で活性化すれば、メタレート転位によって官能基化された環状ボロン酸エステルが立体特異的に合成できる。ヨウ素化剤を求電子剤とすることでメタレート転位が進行することが知られているが、通常すぐにホウ素とヨウ素が脱離しアルケンを与える（Zweifel オレフィン化［6］)。ここではヨウ素とホウ素、そしてそれらの立体化学が失われており、β−ヨードボロン酸として取り出すことができればクロスカップリングなどで様々に誘導可能な有用な中間体となる。そこで本研究ではメタレート転位で利用された例のないシクロプロペニルボロン酸エステルに着目した（図 3)。このアート錯体はシクロプロペンの高い歪みにより高反応性を示し容易にメタレート転位が進行すると期待した。また、生じるシクロプロピルボロン酸の脱離は歪みにより不利であると考えられるため、β−ヨードシクロプロピルボロン酸として取り出すことができると考えらえる。その誘導化により多置換シクロプロピルボロン酸を簡便かつ立体選択的に合成可能になると計画した。

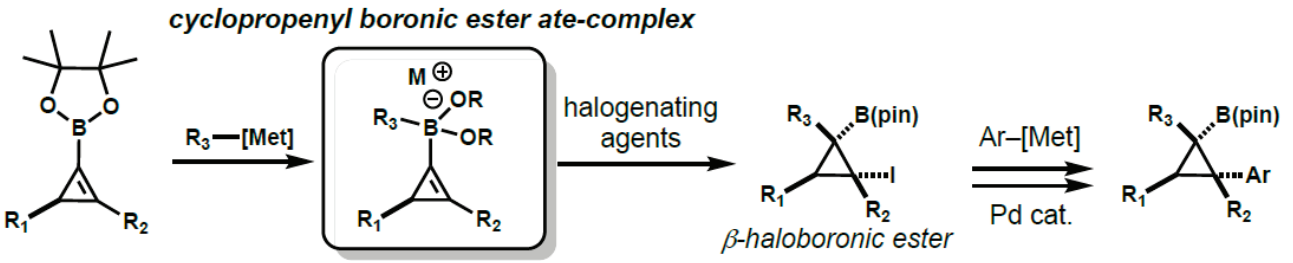


図 3.　シクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体の歪み開放型メタレート転位
シクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体にハロゲン化剤を作用させることで β−ハロシクロプロピルボロン酸の立体特異的な合成が可能と考えられる。

結果および考察

1.　環状ホウ素アート錯体の環縮小型メタレート転位による炭素環骨格の構築

方法項に示したカスケード反応を検討するため、まず環状ビニルボロン酸の合成を試みた。当初、γ位にシアノ基を持つアリルアルコールとビニルボロン酸エステルとのリガンド交換／閉環メタセシス［7］で合成できると計画していたが（図 2)、複雑な混合物および原料が回収されるのみであった。異なる経路を検討したところ、低原子価チタンを用いるアルキンとアルデヒドの還元的カップリングにより低収率ながら目的物を得ることができた（図 4a)。また、内山らの方法を［8］参考とし、プロパルギルアルコールよりトランスジボリル体を良好な収率で合成できた（図 4b)。

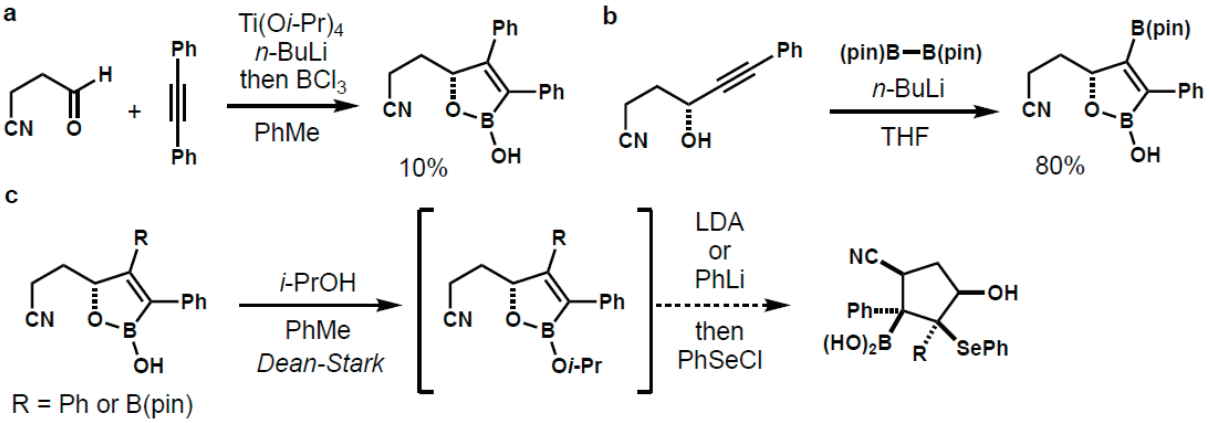


図 4.　アルコキシドの配位を利用する環縮小型メタレート転位の試み

a)　低原子価チタンを用いるアルケニルボロン酸の合成。

b)　トランスジボリル化によるアルケニルボロン酸の合成。

c)　シアノカルバニオンの発生と PhSeCl を用いる環縮小型メタレート転位の試み。

二種類の環状ボロン酸が得られたため、計画したメタレート転位を試みた（図 4c)。ボロン酸を脱水条件下イソプロピルエステルとし、溶媒交換ののち精製することなく強塩基を作用させた。シアノカルバニオンの生成と環化でボラサイクルを形成したのち、セレン化剤（PeSeCl）を求電子剤として［9］メタレート転位を引き起こそうと試みた。しかしながら、原料が回収されるばかりであり、現在のところ目的の転位が進行したシクロペンタン環を得ることはできていない。反応条件の精査を継続中である。このように、予定したアルコキシドによる制御が困難であることがわかったため、まずはシンプルな環縮小型メタレート転位を検討することとした。

調製の容易さと、コンホメーション固定による環化の効率化を考え、ベンゼン環を有する基質をデザインしメタレート転位を試みた（図 5)。基質となるシアノメチル基とビニルボロン酸エステルを適切な位置に併せ持つ化合物は鈴木―宮浦カップリングによって簡便に合成できた。

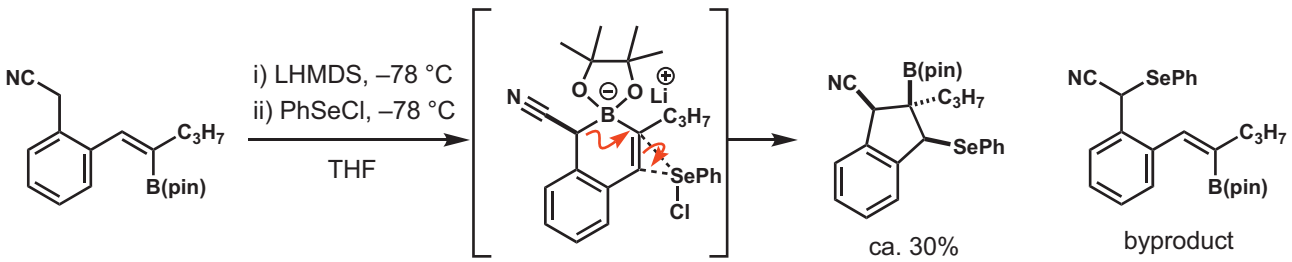


図 5.　PhSeCl を求電子剤とする環縮小型メタレート転位

分子内にシアノ基を持つビニルボロン酸エステルを塩基性条件下でボラサイクルとし、PhSeCl と反応させることで環縮小型メタレート転位が進行しインダン骨格を持つボロン酸エステルが得られた。

これに対しリチウム（ビストリメチルシリル）アミド（LHMDS）を作用させることでシアノカルバニオンを発生させ、環化によりビニルボロン酸エステルアート錯体を調製した。この中間体にセレン化剤を作用させたところ、目的の環縮小型の転位が進行し、三連続立体中心を持つ高密度に官能基化されたインダンを得ることに成功した。1 つの立体異性体が主生成物として得られており、転位の立体特異性のみならず、シアノ基の立体化学が求電子剤の反応面をコントロールしている可能性が考えられる。現在のところ、シアノカルバニオンがセレン化剤と反応した副生成物の生成を抑えられておらず、反応条件や基質の精査による最適化が課題である。

2. シクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体の歪み開放型メタレート転位反応の開発

メタレート転位を検討するため、まずシクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体の合成から検討を開始した（図 6）。ビニルブロミドから容易に得られるトリブロモシクロプロパンに対し、ブチルリチウムを作用させシクロプロペニルリチウムを調製した。ここにホウ酸エステルを加えることでシクロプロペニルボロン酸の合成を試みたが生成物が不安定であるためか目的物を得ることはできなかった。そこで上記のリチオ化体に直接ボロン酸エステルを加えることで。アート錯体とし、そのまま求電子剤と反応させることとした。ハロゲン化剤としてヨウ素を求電子剤として反応を試みたが、目的のメタレート転位は起こらず、ビニルヨージドのみが得られた。様々なハロゲン化剤や反応条件を検討したが同様の結果に終わった。一方、求電子剤をセレン化剤へと変更したところ、目的のメタレート転位が進行し *cis*–β–セレノシクロプロピルボロン酸を単一の異性体として良好な収率で得ることに成功した。本反応は様々なボロン酸エステルに適用可能であり、様々なアリールボロン酸エステルや、アルキルボロン酸エステルを用いても対応する転位体を単一の異性体として与える。また、トリブロモシクロプロパン基質としても様々な置換基を用いることができアダマンチル基のような嵩高い置換基を持っていても問題なく反応が進行した。また、縮環構造を持つものではシクロプロペニル基の面選択的に反応が進行し、三連続立体中心を持つボロン酸誘導体を単一の異性体として与えた。

現在、生成物であるβ–セレノシクロプロピルボロン酸の誘導化を検討しており、計算化学を用いた反応機構の探索とともに論文投稿予定である。

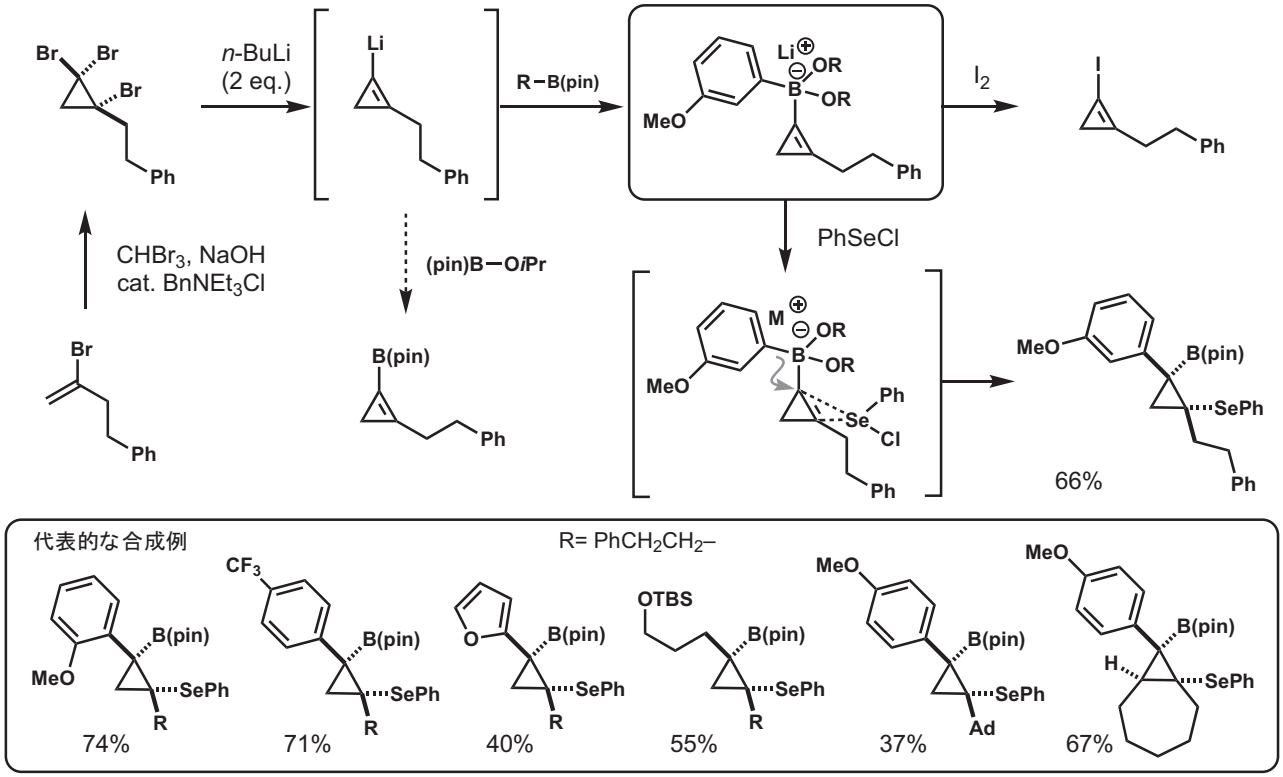


図 6. シクロプロペニルボロン酸エステルアート錯体を用いるメタレート転位
トリブロモシクロプロパンから発生させたシクロプロペニルリチウムにボロン酸エステルを加えることでアート錯体を調製し、求電子剤としてPhSeClを加えることで立体特異的なメタレート転位が進行した。

謝　辞

本研究は岡山大学大学院自然科学研究科応用化学専攻生物有機化学研究室で行われたものであり、研究の遂行にあたり終始に渡り貴重なご助言とご指導を賜りました坂倉彰教授、早川一郎准教授（現日本大学文理学部教授）に深く感謝いたします。本研究成果は当研究室所属の学生諸氏の努力により得られたものであり、感謝いたします。

文　献

1） Matteson, DS. Stereodirected Synthesis with Organoboranes. Springer. Berlin. 1995.

2） Namirembe S, Morken JP. Reaction of organoboron compounds enabled by catalyst-promoted metalate shifts. Chem Soc Rev. 2019 Jul 1;48(13):3464-3474. Epub 2019 May 7. PMID: 31062812 DOI: 10.1039/c9cs00180h.

3） Lovinger JL, Morken JP. Recent Advances in Radical Addition to Alkenylboron Compounds. Eur J Org Chem. 2020 May 3;2020(16):2362-2368. Epub 2019 Nov 21. DOI: 10.1002/ejoc.201901600

4） Davenport R, Silvi M, Noble A, Hosni Z, Fey N, Aggarwal VK. Visible-Light-Driven Strain-Increase Ring Contraction Allows the Synthesis of Cyclobutyl Boronic Esters. Angew Chem Int Ed Engl. 2020 Apr 16;59(16):6525-6528. Epub 2020 Jan 31. PMID: 31912963 DOI: 10.1002/anie.201915409.

5） Hari DP, Abell JC, Fasano V, Aggarwal VK. Ring-Expansion Induced 1,2-Metalate Rearrangements: Highly Diastereoselective Synthesis of Cyclobutyl Boronic Esters. J Am Chem Soc. 2020 Mar 25;142(12):5515-5520. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32146807 DOI: 10.1021/jacs.0c00813.

6） Armstrong RJ, Aggarwal VK. 50 Years of Zweifel Olefination: A Transition-Metal-Free Coupling. Synthesis. 2017 Aug 1; 49(15): 3323–3336. Epub 2017 Jul 11. PMCID: PMC6376632 DOI: 10.1055/s-0036-1589046

7） Micalizio GC, Schreiber SL. An alkynylboronic ester annulation: development of synthetic methods for application to diversity-oriented organic synthesis. Angew Chem Int Ed Engl. 2002 Sep 2;41(17):3272-6. Epub 2002 Aug 30. PMID: 12207413 DOI: 10.1002/1521-3773(20020902)41:17<3272::AID-ANIE3272>3.0.CO;2-C

8） Nagashima Y, Hirano K, Takita R, Uchiyama M. Trans-diborylation of alkynes: pseudo-intramolecular strategy utilizing a propargylic alcohol unit. J Am Chem Soc. 2014 Jun 18;136(24):8532-5. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24847909 DOI: 10.1021/ja5036754.

9） Armstrong RJ, Sandford C, García-Ruiz C, Aggarwal VK. Conjunctive functionalization of vinyl boronate complexes with electrophiles: a diastereoselective three-component coupling. Chem Commun (Camb). 2017 May 2;53(36):4922-4925. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28425511 DOI: 10.1039/c7cc01671a.