

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008~2010

課題番号：20350043

研究課題名（和文）光学活性ホウ素-銅活性種による有機ホウ素化合物の触媒的不斉合成

研究課題名（英文）Asymmetric Catalytic Synthesis of Optically Active Organoboron Compounds with Chiral Borylcopper Species

研究代表者

伊藤 肇 (ITO HAJIME)

北海道大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：90282300

研究成果の概要（和文）：不斉銅触媒を用いて光学活性ホウ素化合物を効率よく合成する方法を開発した。銅塩、不斉ホスフィン配位子からなる触媒系で、様々な基質を反応させると、対応する光学活性有機ホウ素化合物が高い効率で得られた。この新方法により、これまで不可能であった、光学活性シクロプロピルホウ素化合物、アリルホウ素化合物、ホモアリルホウ素化合物の触媒的不斉合成が可能になり、医薬中間体などの合成が容易となる。

研究成果の概要（英文）：Novel methods for efficient synthesis of optically active organoboron compounds with chiral copper(I)-catalyst have been developed. The reactions, which include copper(I) salts and chiral phosphine ligands, promote various borylation reaction to produce optically active organoboron compounds with high enantioselectivity. This method enables the asymmetric catalytic synthesis of unprecedented chiral cyclopropyl-, ally- and homoallyboronates, which will facilitate the synthesis of intermediates for medicines.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成、合成化学、有機化学、触媒・化学プロセス、銅

## 1. 研究開始当初の背景

有機ホウ素化合物は良好な反応性と選択性、化学安定性を兼ね備えた有用な反応剤として認知されている。特にホウ素が結合している $\alpha$ -炭素原子上に不斉点をもつ光学活性有機ホウ素化合物は、さまざまな光学活性化合物へ高い選択性で変換可能であることからきわめて有用である。しかし、それらの合成法に関しては、ホウ素上の不斉補助基を利用するものが主流であり、効率の点で改良の余地が残されている。より効率のよい、触媒的

不斉合成による光学活性有機ホウ素化合物の合成法は比較的限られている。

## 2. 研究の目的

この研究の目標は、本研究者が世界に先駆けて開発した、有機ホウ素化合物の新規合成法をさらに発展させ、既存の方法では合成困難な光学活性有機ホウ素化合物を、銅(I)触媒を用いた触媒的不斉反応によって合成する新しい方法を開発する。

### 3. 研究の方法

アルコキシ銅化合物に対して適切な構造を持つ二座ホスフィン配位子を加えた触媒前駆体に対し、ジボロンを添加するとボリル銅触媒中間体と呼ばれる錯体が生成する。この錯体のホウ素基は、他のホウ素化合物で見られる反応性とは異なり、求核力を有する(図1)。これを利用して、様々な配位子や反応条件、反応基質の適合性を検討し、有機ホウ素化合物を合成する新反応を開発する。特に、光学活性配位子を用いて、ホウ素置換基が求核反応する際に生じるホウ素炭素結合をエナンチオ選択的に形成させ、光学活性有機ホウ素化合物を合成する新しい方法の検討を行う。

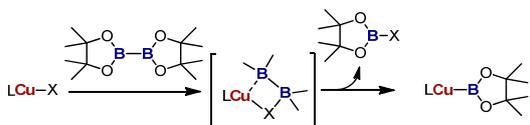


図1. ボリル銅触媒中間体生成の概念図

### 4. 研究成果

#### (1) 光学活性シクロプロピルホウ素化合物の合成法開発

シクロプロパン骨格は、医薬品や天然有機化合物において頻繁に見られる重要な基本構造の一つであり、その効率のよい合成は有機合成化学における重要課題の一つである。

脱離基の $\gamma$ 位にトリメチルシリル基を有するZ体のアリル型炭酸エステル(Z)-11aとジボロン2を3 mol %のCu(O-t-Bu) Xantphos触媒を用いて室温下で反応させると、反応は一時間で完結し、trans-1-トリメチルシリル-2-ボリルシクロプロパンが高収率かつ高トランス選択的(trans/cis; 99:1)に得られた(図2)。Xantphosの代わりに不斉配位子を用いると、光学活性trans-1-シリル-2-ボリルシクロプロパンが高い光学純度で得られた。不斉配位子として(R,R)-QuinoxP\*を用いた場合に最も選択性が高かった。

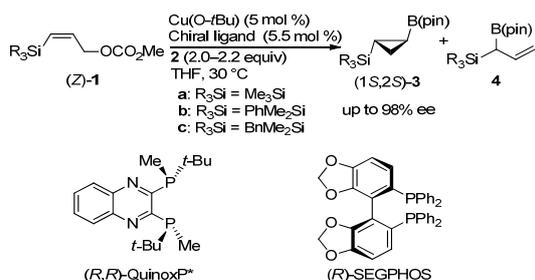


図2. 銅(I)触媒による光学活性シクロプロピルホウ素

#### 化合物の触媒的不斉合成

当初この反応が効率よく進行するのは、脱離基の $\gamma$ 位にシリル基が置換した化合物のみであったが、触媒系を工夫することにより、シリル基のみでなく、アリール及びヘテロアリール基が置換した化合物に対しても高い選択性で反応が進行することが明らかになった。触媒として、塩化銅と過剰のK(O-t-Bu)、及び不斉配位子を用い、基質としてこれまで用いていた炭酸エステルの代わりにリン酸エステルを用いると、これらの基質でも効率よく反応が進行した(図3)。

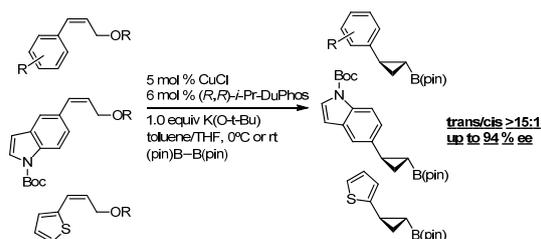


図3. 銅(I)触媒によるアリール置換及びヘテロアリール置換光学活性シクロプロピルホウ素化合物の触媒的不斉合成

#### (2) 光学活性プロパルギルホウ素化合物の開発

プロパルギル炭酸エステルを反応基質として用いて、銅(I)触媒存在下、これをジボロンと反応させると脱離基である炭酸エステルの $\gamma$ 位に選択的にホウ素置換基が導入され、対応するアレニルホウ素化合物が選択的に得られた。光学活性プロパルギル炭酸エステルを用いると、高い不斉転写効率(>99%)で光学活性アレニルホウ素化合物が得られた(図4)。アレニルホウ素化合物を合成する方法はこれまできわめて限られ基質に対するものしか知られていなかったのに対し、この方法は幅広い基質に対して適用可能で、官能基を含むアレニルホウ素化合物も良好な収率で合成することが出来る。この方法で合成した光学活性有機ホウ素化合物は、光学活性化合物合成における合成反応剤としてきわめて有用であるが、他の方法では合成することが出来ないため、本方法の価値は高い。

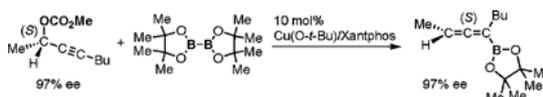


図4. 銅(I)触媒による光学活性プロパルギルホウ素化合物の不斉合成

#### (3) 直接エナンチオ収束反応による光学活性有機ホウ素化合物の合成

ラセミ体の環状アリル型基質に対して、bis(pinacolato)diboron を触媒量(5 mol%) の Cu(O*t*-Bu)および不斉配位子 (*R,R*)-QuinoxP\* 存在下で反応させると、ラセミ体の原料全てが消費され、光学活性アリルホウ素化合物が高収率かつ高エナンチオ選択性で得られた (最高 98% yield, 97% ee)。反応機構を詳細に検討した結果、この反応は、従来知られている動的速度論的光学分割や動的速度論的光学変換とは異なるメカニズム「直接エナンチオ収束」で進行していることが明らかになった。この反応では、立体選択性が異なるが、同一のエナンチオマーを与える独立した二つのルートで反応が進行している点が特徴であり、過去に例がない。この「直接エナンチオ収束」反応では、これまでの方法と異なり、ラセミ出発物のラセミ化や対称化過程を必要としないため、それらの方法に比べて適用範囲が大幅に拡大する可能性があり、不斉合成研究における新しいコンセプトとして重要な価値がある。

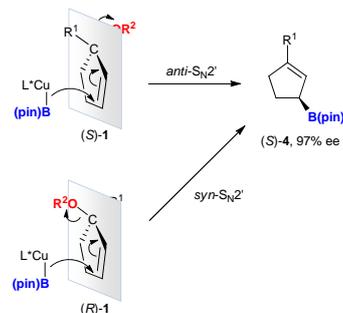


図 5. 直接エナンチオ収束反応によるラセミ体基質からの光学活性アリルホウ素化合物生成

この反応で生成した光学活性アリルホウ素化合物は、アルデヒドと高立体選択的に反応し、全炭素四級不斉中心を含む光学活性ホモアリルアルコールを高収率で与えた。

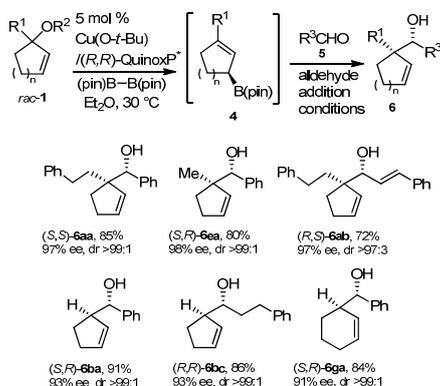


図 6. 直接エナンチオ収束反応により生成した光学活性アリルホウ素とアルデヒドとの立体選択的付加反応

(4) 不斉非対称化による官能性アリルホウ

素化合物の合成と抗ウイルス剤前駆体合成

この研究で開発した求核的不斉ホウ素化反応をメソ型基質に適用できれば、不斉非対称化反応が可能であると考え、検討を行った。*meso*-2-alkene-1,4-diol は、これまで、パラジウム触媒などを用いて求核剤と反応させ、光学活性化合物を得るといった検討が行われてきたが、求電子剤との反応で高選択に進行するものは報告例がなかった (図 7a)。本触媒反応で、光学活性ホウ素化を進行させたのちに、アルデヒドなどの求電子剤と反応させると、高いエナンチオ選択性かつ、高立体選択性で、目的化合物が得られた (図 7b)。この反応では、ワンポットで不斉点を 3 箇所有する光学活性化合物が得られるため、非常に効率が良い合成反応が開発できた。

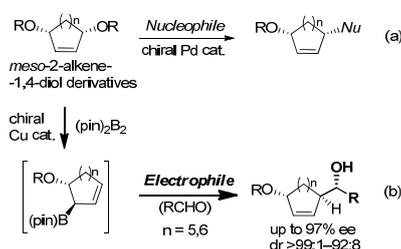


図 7. メソ型基質の不斉銅触媒による非対称化反応

この反応を応用して、HIV などの治療に用いられている抗ウイルス薬 Abacavir などの重要前駆体 6 の高効率不斉合成を行った。その結果、過去の報告されている合成法 (17 ステップ) に比べてはるかに短いステップ (3 工程) で中間体 6 を不斉合成することに成功した (図 8)。

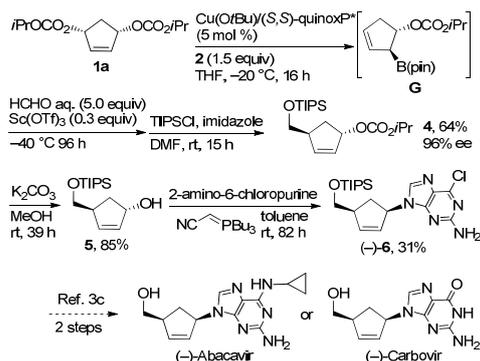


図 8. 抗ウイルス剤前駆体の高効率不斉合成

(5) シクロブタンホウ素化合物、シクロペンタンホウ素化合物の立体選択的合成

これまで検討した触媒系と類似の、塩化銅/dppp 配位子/ジボロンからなる触媒を、用いて、3-プロペニルメシレートおよび、4-ブテニルメシレート誘導体のホウ素化を行っ

たところ、3-プロペニルメシレートからは、シクロブタン誘導体が、4-ブテニルメシレートからはシクロペンタン誘導体がそれぞれ高立体選択的に得られた (図9)。さらに得られた生成物のシス/トランス選択性は、出発物質の二重結合のE/Z異性に対応した立体特異的なものであることが明らかになった。すなわちE体の原料からはシス体が、Z体の原料からはトランス体が高い立体選択性で得られた。

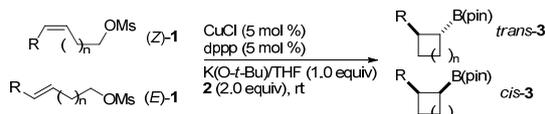


図9. 銅触媒による環状ホウ素化合物の立体特異的合成

得られたシクロブタンホウ素化合物は、シクロブタン骨格を有する様々な化合物に立体特異的に変換することが可能であった。シクロブタン化合物の立体選択的な合成は、光反応による[2+2]環化反応がよく用いられているが、高い選択性を実現しようとした場合、適用可能な基質に限界があった。今回合成に成功したこれらの化合物は既知の方法では合成することが容易でないため、画期的な手法が開発できたとと言える。

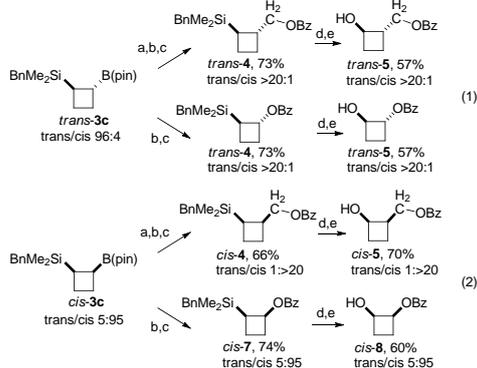


図10. シクロブタンホウ素化合物からの立体特異的誘導反応

(5) 不斉銅触媒による1,3-ジエンのエナント選択的ヒドロホウ素化

不飽和化合物の不斉ヒドロホウ素化反応は、光学活性ホウ素化合物を合成する重要な反応として古くから研究が盛んである。しかし、それらの多くは、ホウ素上にあらかじめ不斉補助基を組み込む方法であり、目的化合物に対して化学量論以上の光学活性化合物が必要である。一方で、不斉触媒を用いた不斉ヒドロホウ素化反応は、芳香族アルケン型基質や、分子内に配位サイトが有る化合物で成功例があるもの、それ以外の不飽和化合物ではほとんど例がない。

本研究では、1,3-ジエン類に対して、不斉

銅触媒存在下で、ジボロンによる不斉ホウ素化を検討した。触媒反応系にプロトン源となる*t*-BuOHやMeOHを共存させると、ジボロンの二つのホウ素基のうち、片方だけが基質に組み込まれた生成物である、ホモアリルホウ素化合物あるいは、アリルホウ素化合物が高いエナント選択性で得られた。

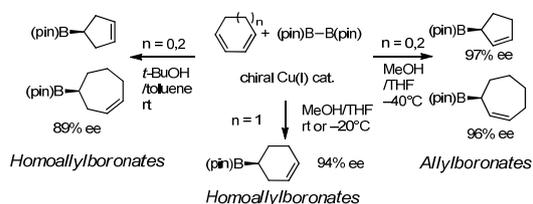


図11. 不斉銅触媒による1,3-ジエン類の不斉ヒドロホウ素化反応

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

① Enantioselective Synthesis of *trans*-Aryl- and -Heteroaryl-Substituted Cyclopropylboronates by Copper(I)-Catalyzed Reactions of Allylic Phosphates with a Diboron Derivative  
Zhong, C.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440.  
査読有り

② Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Monoborylation of 1,3-Dienes: Synthesis of Enantioenriched Cyclic Homoallyl- and Allylboronates  
Sasaki, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1226.  
査読有り

③ Stereospecific Synthesis of Cyclobutylboronates through Copper(I)-Catalyzed Reaction of Homoallylic Sulfonates and a Diboron Derivative  
Ito, H.; Toyoda, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5990.  
査読有り

④ Desymmetrization of *meso*-2-Alkene-1,4-diol Derivatives through Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Boryl Substitution and Stereoselective Allylation of Aldehydes  
Ito, H.; Okura, T.; Matsuura, K.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 560.  
査読有り

- ⑤ Direct Enantio-Convergent Transformation of Racemic Substrates without Racemization or Symmetrization

Ito, H.; Kunii, S.; Sawamura, M. *Nature Chemistry* **2010**, 2, 972.  
査読有り

- ⑥ The Synthesis of Allenes by Cu(I)-Catalyzed Regio- and Stereoselective Reduction of Propargylic Carbonates with Hydrosilanes

Zhong, C.; Sasaki, Y.; Ito, H.; Sawamura, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5850.  
査読有り

- ⑦ Gold(I) Hydride Intermediate in Catalysis: Dehydrogenative Alcohol Silylation Catalyzed by Gold(I) Complex

Ito, H.; Saito, T.; Miyahara, T.; Zhong, C.; Sawamura, M. *Organometallics* **2009**, 28, 4829.  
査読有り

- ⑧ Copper(I)-Catalyzed Substitution of Propargylic Carbonates with Diboron: Selective Synthesis of Multisubstituted Allenylboronates

Ito, H.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15774.  
査読有り

- ⑨ Reversible Mechanochromic Luminescence of [(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>Au)<sub>2</sub>(μ-1,4-diisocyanobenzene)]

Ito, H.; Saito, T.; Oshima, N.; Kitamura, N.; Ishizaka, S.; Hinatsu, Y.; Wakeshima, M.; Kato, M.; Tsuge, K.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10044.  
査読有り

- ⑩ Synthesis of Optically Active Boron-Silicon Bifunctional Cyclopropane Derivatives through Enantioselective Copper(I)-Catalyzed Reaction of Allylic Carbonates with a Diboron Derivative

Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7424.  
査読有り

[学会発表] (計 4 件)

- ① Asymmetric synthesis of chiral organoboron compounds through copper(I) catalysis with diboron

Ito, H.  
Pacifichem 2010, Honolulu, USA, 2010.12.20.

- ② 11 族金属触媒による有機ホウ素化合物の不斉合成反応

伊藤肇, 2010 年度 触媒学会北海道地区札幌講演会, 2010.12.3.

- ③ Cu(I)-catalyzed Asymmetric Synthesis of Organoboron Compounds

Ito, H.  
Catalytic Asymmetric Synthesis-2010, Beijing, China, 2010.5.19.

- ④ 11 族金属触媒の σ 結合メタセシス反応を基軸とする合成反応

伊藤肇  
第 25 回有機合成化学セミナー, 阿蘇市, 2008.9.8.

[図書] (計 1 件)

澤村 正也, 伊藤肇 (分担執筆)  
使える! 有機合成反応 241 実践ガイド、丸岡啓二, 野崎京子, 石井康敬, 大寺純蔵, 富岡清 編著, 化学同人, pp 314-315 (2010).

[その他]

ホームページ等  
[http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/orga\\_noelement/](http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/orga_noelement/)

新聞報道等  
「光学活性化合物新合成法を開発」  
北海道新聞 2010 年 8 月 30 日

「ラセミ化合物から直接合成」  
化学工業日報 2010 年 8 月 31 日

「直接エナンチオ収束反応の開発」  
北海道医療新聞 2010 年 12 月 10 日

「北海道大学、医薬品などの開発に役立つ光学活性化合物の新合成法を開発」  
日経プレスリリース 2010 年 8 月 30 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤肇 (ITO HAJIME)  
北海道大学・大学院工学研究院・教授  
研究者番号: 20350043