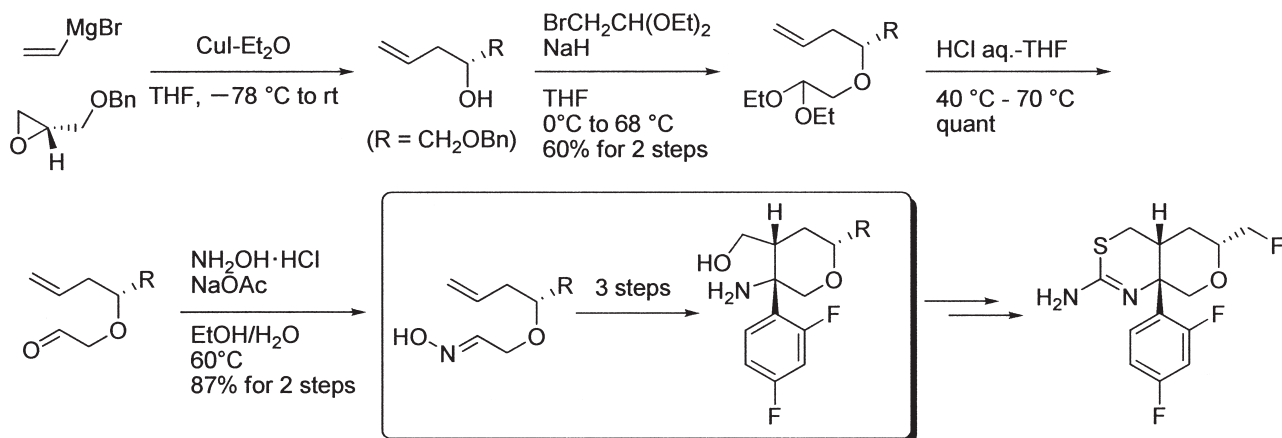


## 有機合成化学演習

作題：有機合成化学協会誌 編集委員会

問題：Pfizer 社が開発したチオアミジン構造を有する BACE-1 阻害剤の合成ルートを以下に示した。枠内の合成方法について示せ。



出典：C. R. Butler, M. A. Brodney, E. M. Beck, G. Barreiro, C. E. Nolan, F. Pan, F. Vajdos, K. Parris, A. H. Varghese, C. J. Helal, R. Lira, S. D. Doran, D. R. Riddell, L. M. Buzon, J. K. Dutra, L. A. Martinez-Alsina, K. Ogilvie, J. C. Murray, J. M. Young, K. Atchison, A. Robshaw, C. Gonzales, J. Wang, Y. Zhang, B. T. O'Neill, *J. Med. Chem.*, **58**, 2678 (2015)

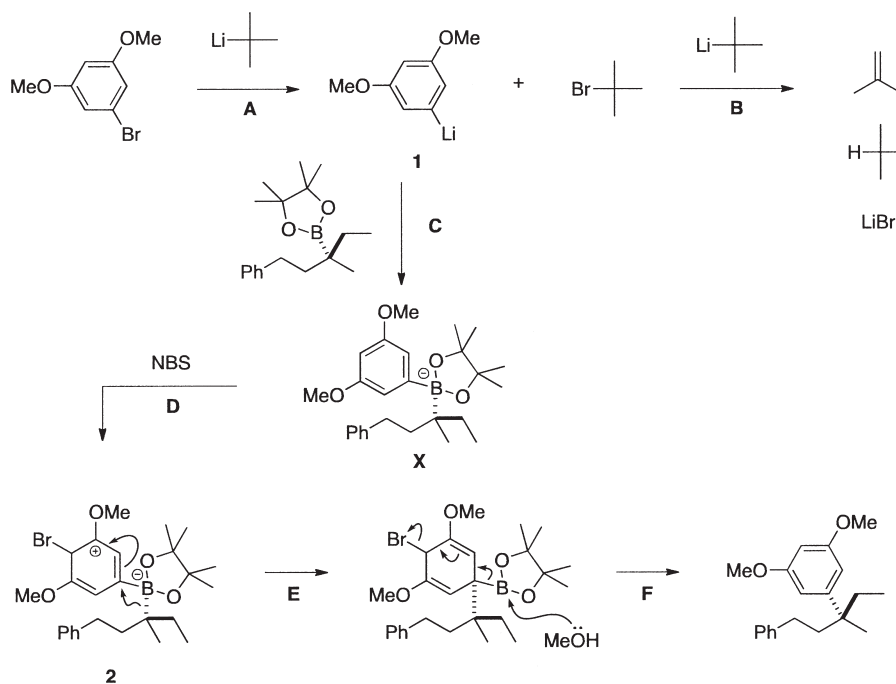
解答は次号および協会 HP に掲載

Vol. 74, No. 11 の解答

遷移金属触媒を用いない  $sp^2$  炭素- $sp^3$  炭素結合形成反応である。光学活性なボロン酸エステルと電子豊富なアリアルリチウムとのクロスカップリング反応により、不斉第四級炭素の構築が行える。

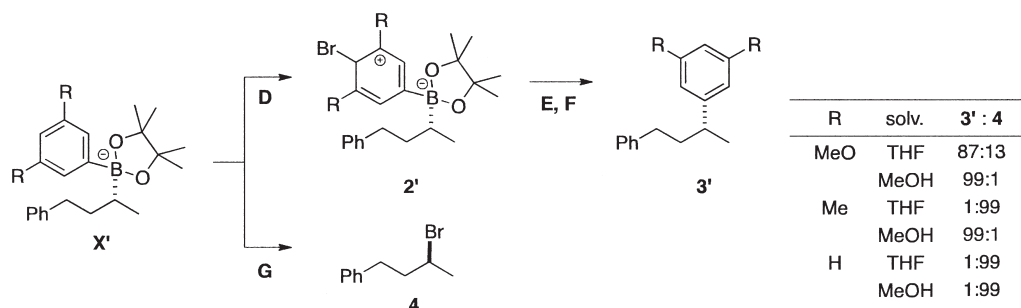
反応はまず、*t*-ブチルリチウムと臭化アリアルとのハロゲンリチウム交換(A)により生じたアリアルリチウム 1 が、ホウ素の空の p 軌道に配位してボレート錯体 X が形成する(C)。この際、*t*-ブチルリチウムは臭化アリアルに対して 2 当量必要である。すなわち、ハロゲンリチウム交換(A)により生じた臭化*t*-ブチルは、反応系中に存在する *t*-ブチルリチウムにより E2 反応を起こし(B)、イソブテンと 2-メチルプロパン、LiBr が生成する。したがって、1 当量の *t*-ブチルリチウムでは反応が完結しない。

ボレート錯体 X の電子豊富な芳香環が NBS によりプロモ化される(D)。双性イオン中間体 2 が生じると、ボレート上のアルキル基が 1,2-転位する(ヒドロホウ素化の後の酸化でも類似の転位反応が起こる)。溶媒として存在するメタノールが、再度生じたホウ素の空の p 軌道に配位し、臭化物イオンの脱離に伴い芳香族性を回復して生成物を与える。



A: ハロゲンリチウム交換, B: A により生じた *t*-ブチルプロミドの E2 反応(*t*-ブチルリチウムは 2 当量必要であることに注意), C: アリアルリチウムとボロン酸エステルへの配位, D: 芳香環のプロモ化, E: ボレート上のアルキル基の 1,2-転位, F: 臭化物イオンの脱離に伴う芳香環の形成

なお、興味深いことに、 $X'$  のプロモ化では、目的とする芳香族求電子置換によるプロモ化(D)の他に、 $S_N2$  反応によるプロモ化(G)が競争する。すなわち、Rとして、メトキシ基に代えて、メチル基や水素原子を有する基質を用いると、芳香族求電子置換の速度が低下するため、 $S_N2$  反応によるプロモ化が優先する。一方、溶媒としては、THFよりもメタノールを用いると、目的とする芳香環プロモ化が優先する(R=Meの場合の顕著な溶媒効果は興味深い)。この理由として、著者らは、カチオン性中間体 $2'$ がメタノールにより安定化されているためであると説明している。



D: 芳香族求電子置換によるプロモ化, E: ボレート上のアルキル基の1,2-転位, F: 臭化物イオンの脱離に伴う芳香環の形成, G:  $S_N2$  反応によるプロモ化

鍵となる1,2-転位を進行させるためには、電子豊富な芳香環の臭素化により双性イオン中間体 $2$ を発生させることが必須である。ボロン酸エステルの立体化学が生成物に転写される、信頼性の高い $sp^2$ 炭素- $sp^3$ 炭素結合形成反応であるといえよう。

出典: A. Bonet, M. Odachowski, D. Leonori, S. Essafi, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.*, **6**, 584 (2014)