

平成 30 年 9 月 3 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03804

研究課題名(和文) 銅(I)触媒および塩基触媒を用いた高度に官能基化された有機ホウ素反応剤の合成

研究課題名(英文) Synthesis of boron-containing organic materials by novel nucleophilic borylation

研究代表者

伊藤 肇 (Ito, Hajime)

北海道大学・工学研究院・教授

研究者番号：90282300

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：この研究において、銅(I)触媒によるホウ素化と、塩基活性化剤によるホウ素化反応の研究を集中的に行い、アルキルハライド、アルケニルハライド、アリールハライド、アルキニルハライド、ケトン、アルデヒド、インドール誘導体、ピリジン誘導体、キノリン誘導体などに対するホウ素置換反応、ホウ素付加反応、環化ホウ素化反応、脱芳香族ホウ素化反応の開発に成功した。また、キラル触媒を用いることにより、それぞれの反応において光学活性有機金属ホウ素化合物を合成することに成功した。有機化合物の合成において重要な有機ホウ素化合物の画期的な合成方法を多数開発するという多大な成果を得た。

研究成果の概要(英文)：In this research, by using copper-catalyzed reactions and base-mediated reactions, we developed many useful synthetic reactions of organoboron compounds: alkyl-, alkenyl-, aryl, alkynyl halides, ketones, aldehydes, indole, pyridine, quinoline derivatives were applied to the boryl substitution reaction, boryl addition reaction, boryl cyclization reactions, dearomative borylations. We also develop asymmetric catalytic borylation through applying chiral catalysts to some of these new reactions. This research project afforded a significant amount of results of the development of many synthetic reactions of organoboron compounds, which are useful reagents on organic synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：銅(I)触媒 塩基触媒 有機ホウ素化合物 不斉合成

1. 研究開始当初の背景

医薬品生産などの高度な合成化学が必要とされる場面において、有機ホウ素化合物は非常に重要な反応剤と考えられている。これは有機ホウ素化合物の有用な安定性と、活性化することによる高い反応性と高い立体選択性、化学選択性、官能基許容性の高さが理由である。これまでに、この有機ホウ素反応剤の有用な性質を活用してヒドロホウ素化/酸化による立体選択的アルコール合成、鈴木カップリングやChan-Lam カップリングなど数多くの合成反応が開発されている。一方、有機ホウ素化合物自体の合成法については、立体選択性や官能基許容性に関して十分なものはない。

2. 研究の目的

有機ホウ素化合物は有機合成で多用されているものの、特にキラル中心をもちかつ高度に官能基化された化合物の合成に関しては改善の余地が大きい。申請者は、過去に銅(I)錯体触媒による高エナンチオ選択的・求核的なホウ素化で多大な成果をあげている。さらに最近、新しい有機ホウ素化合物の合成方法として、シリルボランと塩基による芳香族ハロゲン化物のホウ素化反応を見出した。本研究はこれら最新の成果を最大限に活用し、これまでに難しかった高度に官能基化された有機ホウ素化合物の新合成方法を開発する。三年間の研究期間でケトン、イミン類、含ヘテロ光学活性有機ホウ素化合物のエナンチオ選択的合成法、アルキルハロゲン化物の選択的ホウ素化、シリルボラン/塩基法による各種有機ホウ素化合物の新規合成法を開発する。

3. 研究の方法

高度に官能基化された有機ホウ素化合物の合成方法として下記の反応を検討、開発する。1.銅(I)触媒を用いた新反応開発：アルデヒド・ケトンのエナンチオ選択的ホウ素化、光学活性 α -ヒドロキシアルキルボランの立体選択的誘導反応、イミンのエナンチオ選択的モノホウ素化反応の開発、ジハロゲン化物のエナンチオ選択的モノホウ素化反応の開発、アリルケタールのエナンチオ選択的不斉ホウ素化、直接エナンチオ収束反応による窒素・酸素官能基をふくむ光学活性有機ホウ素化合物の合成。2.シリルボラン/塩基法を用いたホウ素化：遷移金属を用いないヘテロアリールボロン酸、アルケニルボロン酸の新規高純度合成法の開発有機ハロゲン化物の高効率ホウ素化反応、有機触媒活性化シリルボラン法の開発などである。

4. 研究成果

a. アルケニルハライドの選択的環化ホウ素化/置換ホウ素化(*Chem. Comm.* **2015**, 51, 9655)
分子内に二重結合とハロゲンの2つの官能基を持つ化合物の銅(I)触媒によるホウ素化

を検討した。反応中間体である銅(I)触媒が反応する可能性としては二重結合にまず反応して、生じたアルキル銅(I)中間体がアルキルハライドを攻撃して環化反応が進行する反応と、アルキルハライドのみが置換によりホウ素化される反応の二通りである。本研究では、触媒に対する配位子による反応性の違いを詳細に検討した結果、配位子とし Xantphos を用いると環化ホウ素化反応が、PCy₃などを用いると置換ホウ素化がそれぞれ高収率、高選択性で進行することが明らかになった。

b. インドールのエナンチオ選択的脱芳香族ホウ素化 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 8809)

芳香族化合物は様々な構造のものが比較的容易に手に入るため、これを脱芳香族化しながらホウ素化することができれば、含ホウ素ヘテロ環化合物の有力な合成方法となりうる。しかし、芳香族化合物は、芳香族化エネルギーにより安定化しているため、これを脱芳香族化しつつホウ素化することは容易でなく、これまで報告例がなかった。本研究では、代表的な芳香族化合物の一つである、インドールに対して、適切な置換基を導入すると、キラル銅(I)触媒による不斉ホウ素化が進行し、対応する光学活性ホウ素化インドリン化合物が高いエナンチオ選択性で得られることを明らかにした。

c. アルケニルケトンの銅(I)触媒による環化ホウ素 (*Synlett* **2015**, 26, 272)

アルケニルケトンに対して、銅(I)触媒存在下でジボロンを作用させると、アルケンに対してまず、ボリル銅(I)の反応が進行した後、生じたアルキル銅(I)中間体がカルボニル基に攻撃して環化反応が進行した。ケトンに対するホウ素化は相対的に反応性が低かった。

d. 末端アルケンへのマルコフニコフホウ素化 (*Chem. Comm.* **2016**, 5916)

以前の研究で、末端アルケンに対して、Xantphos を配位子として、プロトン源存在下、銅(I)触媒によるホウ素化を行うと、二重結合の外部側にホウ素基が導入された生成物が得られることを報告している (*anti*-Markovnikov 選択性)。この研究では、ホウ素化反応の配位子として 1,2-bis[di(o-toryl)phosphino]benzene を用いると、ホウ素原子が内部に側に導入された生成物が選択的に得られた (Markovnikov 選択性)。通常のヒドロホウ素化では、*anti*-Markovnikov 選択性でホウ素化が進行するが、それに対して Markovnikov 選択性でのホウ素化例がない。本研究は、生成物がラセミ体であるものの、世界ではじめての Markovnikov 選択性によるモノホウ素化の例である。

e. ピリジン誘導体のエナンチオ選択的脱芳香族ホウ素化 (*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4338)

芳香族化合物であるピリジンに対する、キラル銅(I)触媒によるエナンチオ選択的なホウ素化を検討した。ピリジンは芳香族化エネルギーによる安定化が大きいため、ピリジンそのままではホウ素化反応は進行しなかった。次に、クロロ炭酸エステルを用いて、ピリジニウム塩に変換し、ピリジン基質を活性化することでホウ素化を試みたが、この場合は活性が高すぎて反応が進行しない。次にピリジニウム塩から部分還元により対応するジエンを位置選択的に合成し、これに対してキラル銅(I)触媒によるエナンチオ選択的ホウ素化を検討したところ、対応する光学活性ホウ素化合物が高エナンチオ・ジアステロ選択的に得られた。

f. アルデヒドのエナンチオ選択的ホウ素化における計算化学的な反応機構の考察 (*Organometallics*, **2016**, 35, 1376)

我々はすでに、アルデヒドのキラル銅(I)触媒によるエナンチオ選択的ホウ素化反応を報告しているが (*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 420)、そのエナンチオ選択性発現の仕組みを含めた反応機構を、DFT 計算によって詳細に解析した。その結果、エナンチオ選択性の期限や、反応条件によっては、エナンチオ選択性が低下する理由などが明らかになった。

g. キノリン誘導体のエナンチオ選択的脱芳香族ホウ素化反応 (*Adv. Synth. Catal.* **358**, 15, 2379)

芳香族化合物の一つであるキノリン誘導体に対して、上述のピリジンの場合と同様、活性化と部分還元によりジヒドロキノンを合成し、これのエナンチオ選択的な不斉ホウ素化を検討し、目的のホウ素化テトラヒドロキノリン誘導体が高いエナンチオ選択性で得られた。

h. シリルボラン/塩基反応系によるトリアリールホウ素化合物の遷移金属フリー条件での合成 (*Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 17547)

我々はすでに、シリルボラン/塩基反応系による、アリールハライドの遷移金属を用いないホウ素化を報告している (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19997; *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2943; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4090)。これらはすべてホウ素上にピナコール基をもつ $R_3Si-B(pin)$ 型化合物を用いていた。本研究では、初めてホウ素上にジアリール基を持つシリルボランをもちいて、シリルボラン/塩基反応系によるホウ素化を実行し、トリアリールボランの合成を成功させた。

i. キラル銅(I)触媒によるアリルアシラールおよびアリルアミナールのエナンチオ選択的ホウ素置換反応 (*Synlett* **2016**, 28, 270; *Synthesis* **2017**, 49, 4738)

我々はすでに、アリルアセタールのエナンチオ選択的ホウ素化について報告している (*J.*

Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 16515) これらの研究では、その関連化合物であるアリルアシラールと、アリルアミナールのエナンチオ選択的ホウ素化について検討し、これらの反応が高い選択性で進行することを明らかにした。

j. 脂肪族ケトンのキラル NHC 銅(I)触媒によるエナンチオ選択的ホウ素化 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6646)

我々はすでにアルデヒドのエナンチオ選択的ホウ素化に成功しているが (*J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 420)、今回さらに触媒を検討した結果、新たに開発したキラル NHC 配位子をもつ光学活性銅(I)触媒を用いると、脂肪族ケトンのエナンチオ選択的ホウ素化が効率よく進行することが明らかになった。

k. ハロゲン化アルケニルの銅(I)触媒を用いるラジカル環化ホウ素化反応 (*Org. Lett.* **2017**, 19, 2614)

エーテル結合やアセタール結合などで架橋されたハロゲン化アルキルとアルケンを持つ化合物を、銅(I)触媒存在下でホウ素化反応させると、適切な配位子を選択することによって、ハロゲン化アルキルが先に反応し、生じたアルキルラジカル型の反応活性種が、アルケンを攻撃してその後ホウ素化される反応を見出した。

l. シリルアニオンによるアリールハライドとアルケニルハライドのシリル置換反応 (*Synlett*, **2017**, 28, 2460)

前述のシリルボラン/塩基反応系によるアリールハライドとアルケニルハライドのホウ素化反応の反応機構が、シリル求核種のハライドへの攻撃に始まる炭素アニオンの生成を含むことに着想を得て、シリルにアニオンによる上記基質のケイ素置換反応を試みたところ、対応するケイ素置換体が中程度の収率で得られた。

m. 安定な Tris(trimethylsilyl)silyl Boronate Esters の開発とそれを用いたホウ素化反応 (*Organometallics* **2017**, 36, 3019)

これまで用いてきたシリルボラン反応は、どれも空気や水に非常に不安定であった。この研究では、立体障害の大きい Tris(trimethylsilyl)silyl 基をもつシリルボランを合成しその安定性と反応性を調べた。この Tris(trimethylsilyl)silyl Boronate Esters は、空気と水に安定な結晶で、シリカゲルクロマトグラフィーによる単離にも耐えることが明らかとなり、更に塩基による活性化で、上述のホウ素化反応が可能であることも明らかになった。

n. 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの銅(I)触媒による立体選択的脱フッ素プロトン化 (*Chem. Commun.* **2017**, 53, 10688)

1,1-ジフルオロ-1-アルケンに対して、ヒド

ロシラン存在下銅(I)触媒を作用させると、E体の1-フルオロ-1-アルケンが選択的に得られ、一方、ジボロン存在下銅(I)触媒を作用させるとZ体の1-フルオロ-1-アルケンが選択的に得られた。一つの原料からこれらの化合物を立体選択的に得られる合成反応の開発に初めて成功した。

o. オゾン酸化によるアシルボロンの合成法開発とミノ酸型アシルボロンの合成 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13847)

アシルボロンは、水中でのペプチドライゼーションがスイス連邦工科大学の Bode 等によって報告されて以来、注目されている化合物であるが、その合成法は限られていた。本研究では、アルケニルボロンのオゾン酸化によるアシルボロンの新しい合成法を検討し、さらにそれを用いたアミノ酸型のアシルボロンの合成について世界ではじめて報告した。位に不斉点をもつ光学活性アミノ酸型アシルボロンを用いてペプチドライゼーションを行ったところ、エピメリ化がほとんど起こらないことも明らかになった。

p. プロパルギルエーテル類の分子内ホウ素化環化反応 (*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10563)

アルキルハライド部位をもつプロパルギルエーテル類に銅(I)触媒存在下でホウ素化を行ったところ、立体選択的な環化ホウ素化反応が進行した。この反応は、まずアルキンに対してプロパルギルエーテルの電子効果に由来する位置選択的なホウ素化が進行した後、生成したアルケニル銅(I)がアルキルハライドを攻撃して進行する。

q. 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 (*Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1800)

先述のインドールに対する脱芳香族ホウ素化に類似の条件で、アルキル化剤を共存させると、中間体として生じるアルキル銅(I)がトラップされ、脱芳香族アルキルホウ素化が進行することが明らかになった。ただしこの反応は、キラル配位子を用いて様々な条件で検討を行っても、生成物の光学収率は中程度にとどまった。

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17件)

1. "Synthesis of Acylborons by Ozonolysis of Alkenylboronates: Preparation of an Enantioenriched Amino Acid Acylboronate" J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Dairi, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**,

13847–13851 (2017) 査読済み
10.1002/anie.201707933.

2. "Copper(I)-Catalyzed Regio- and Stereoselective Intramolecular Alkylboration of Propargyl Ethers and Amines" H. Iwamoto, Y. Ozawa, K. Kubota, H. Ito, *J. Org. Chem.* **82**, 10563–10573 (2017) 査読済み
10.1021/acs.joc.7b02071.

3. "Stereodivergent hydrodefluorination of gem-difluoroalkenes: selective synthesis of (Z)- and (E)-monofluoroalkenes" R. Kojima, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Commun.* **53**, 10688–10691 (2017) 査読済み
10.1039/c7cc05225a.

4. "Copper(I)-Catalyzed Stereo- and Chemoselective Borylative Radical Cyclization of Alkyl Halides Bearing an Alkene Moiety" H. Iwamoto, S. Akiyama, K. Hayama, H. Ito, *Org. Lett.* **19**, 2614–2617 (2017) 査読済み
10.1021/acs.orglett.7b00940.

5. "Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Nucleophilic Borylation of Aliphatic Ketones: Synthesis of Enantioenriched Chiral Tertiary alpha-Hydroxyboronates" K. Kubota, S. Osaki, M. Jin, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 6646–6650 (2017) 査読済み
10.1002/anie.201702826.

6. "Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Boryl Substitution of Allyl Acylals: An Efficient Approach for Enantioenriched -Chiral -Acetoxyallylboronates" Y. Takenouchi, R. Kojima, R. Momma, H. Ito, *Synlett* **28**, 270–274 (2017) 査読済み
10.1055/s-0036-1588354.

7. "Copper(I)-catalyzed Diastereoselective Dearomative Carboborylation of Indoles" K. Hayama, K. Kubota, H. Iwamoto, H. Ito, *Chem. Lett.* **46**, 1800–1802 (2017) 査読済み
10.1246/cl.170825.

8. "Copper(I)-Catalyzed Boryl Substitution of Allyl Aminals: Selective Synthesis of Linear γ -Aminoallylboronates" H. Ito, Y. Takenouchi, *Synthesis* **49**, 4738–4744 (2017) 査読済み
10.1055/s-0036-1588802.

9. "Formal Nucleophilic Silyl Substitution of Aryl Halides with Silyllithium Reagents via Halogenophilic Attack of Silyl Nucleophiles" H. Ito, E. Yamamoto, S. Ukigai, *Synlett* **28**, 2460–2464 (2017) 査読済み
10.1055/s-0036-1590835.

10. "Tris(trimethylsilyl)silylboronate Esters: Novel Bulky, Air- and Moisture-Stable Silylboronate Ester Reagents for Boryl Substitution and Silaboration Reactions" E. Yamamoto, R. Shishido, T. Seki, H. Ito, *Organometallics* **36**, 3019–3022 (2017) 査読済み
10.1021/acs.organomet.7b00476.

11. "Computational Insight into the Enantioselective Nucleophilic Borylation of a Polarized C=O Double Bond Catalyzed by Diphosphine/Borylcopper(I) Complexes" K. Kubota, M. Jin, H. Ito, *Organometallics* **35**, 1376–1383 (2016) 査読済み
10.1021/acs.organomet.5b00621.

12. "Synthesis of Enantiomerically Enriched Chiral Tetrahydroquinolines via Sequential Dearomatization/Enantioselective Borylation Reactions" K. Kubota, Y. Watanabe, H. Ito, *Adv. Synth. Catal.* **358**, 2379–2384 (2016) 査読済み
10.1002/adsc.201600372.

13. "Copper(I)-Catalyzed Diastereoselective Borylative Exo-Cyclization of Alkenyl Aryl Ketones" E. Yamamoto, R. Kojima, K. Kubota, H. Ito, *Synlett* **27**, 272–276 (2016) 査読済み
10.1055/s-0035-1560721.

14. "Direct Introduction of a Dimesitylboryl Group Using Base-Mediated Substitution of Aryl Halides with Silyldimesitylborane" E. Yamamoto, K. Izumi, R. Shishido, T. Seki, N. Tokodai, H. Ito, *Chem. Eur. J.* **22**, 17547–17551 (2016) 査読済み
10.1002/chem.201604021.

15. "Enantioselective Synthesis of Chiral Piperidines via the Stepwise Dearomatization/Borylation of Pyridines" K. Kubota, Y. Watanabe, K. Hayama, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 4338–4341 (2016) 査読済み
10.1021/jacs.6b01375.

16. "Highly selective Markovnikov hydroboration of alkyl-substituted terminal alkenes with a phosphine-copper(I) catalyst" H. Iwamoto, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Commun.* **52**, 5916–5919 (2016) 査読済み
10.1039/c6cc00782a.

17. "Enantioselective Borylative Dearomatization of Indoles through Copper(I) Catalysis" K. Kubota, K. Hayama, H. Iwamoto, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 8809–8813 (2015) 査読済み

10.1002/anie.201502964.

18. "Copper(I)-catalyzed carbon-halogen bond-selective boryl substitution of alkyl halides bearing terminal alkene moieties" H. Iwamoto, K. Kubota, E. Yamamoto, H. Ito, *Chem. Commun.* **51**, 9655–9658 (2015) 査読済み
10.1039/c5cc02760h.

[学会発表](計110件)

1. Hajime Ito
"Copper-Catalyzed Asymmetric Borylative Dearomatization: New Pathway to Optically Active Heterocyclic Compounds"
16th International Meeting on Boron Chemistry (2017.7.9-13. The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, 招待講演)

2. Hajime Ito
"Copper-Catalyzed Borylation with Diboron: The Beginning and Our Recent Results"
BK21+/Basic Science Research Institute (POSTECH) Mini-Symposium, Frontiers in Organic and Organometallic Chemistry (2017.6.30. Pohang University of Science and Technology, Pohang) (2017.6.30. Pohang University of Science and Technology, Pohang, 招待講演)

3. Hajime Ito
"Copper-Catalyzed Borylation: the Discovery and the Recent Progress" 第26回光学活性化合物シンポジウム(2016.11.25. 日本薬学会館長井記念ホール、東京、招待講演)

4. 伊藤 肇
"銅(I)触媒による光学活性有機ホウ素化合物の新しい合成法" 京都大学集中講義、特別講演会(発表日:2016.11.22. 京都大学、京都市、招待講演)

5. 伊藤 肇
"Copper-catalyzed borylations: from the beginning to our recent study" 中国科学院成都生物研究所講演会講演会(2016.4.25. Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu, China, 招待講演)

6. 伊藤 肇
"Copper-catalyzed borylations: from the beginning to our recent study" 湖北工業大学講演会(2016.4.27. Hubei University of Technology, Wuhan, China, 招待講演)

7. Hajime Ito
"Strange reactivity of silylborane: Boryl substitution of organic halides with

silylborane/alkoxy base systems ” IUPAC
Symposium (2015.8.9 ~ 8.14, Busan 招待講演)

8. Hajime Ito

"Copper-Catalyzed and Base-Promoted
Borylations" Stockholm University 講演会
(2015.6.9 Stockholm, Sweden, 招待講演)

9. 伊藤 肇

"有機ホウ素化合物の合成方法とその反応"
名古屋大学工学部講演会 (2015.5.15、名古屋
大学、招待講演)

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計4件)

名称：アミノ酸型アシルボランおよびその製
造方法

発明者：伊藤肇・田口純平・池田俊希

種類：特許

番号：特願 2017-37087

出願年月日：平成 29 年 2 月 28 日

国内外の別：国内

名称：光学活性は 2,3 - ビスフォスフィノピ
ラジン誘導体、その製造方法、遷移金属錯体
及び有機金属ホウ素化合物の製造方法

発明者：伊藤肇・岩本紘明・今本恒雄

種類：特許

番号：特願 2017-195876

出願年月日：平成 29 年 10 月 6 日

国内外の別：国内

名称：2,3 - ビスフォスフィノピラジン誘導体、
その製造方法、遷移金属錯体及び不斉触媒並
びに有機金属ホウ素化合物の製造方法

発明者：伊藤肇・岩本紘明・今本恒雄・田村
健

種類：特許

番号：特願 2018-041325

出願年月日：平成 30 年 3 月 7 日

国内外の別：国内

名称：アミノ酸型アシルボランおよびその製
造方法

発明者：伊藤肇・田口純平・池田俊希

種類：特許

番号：PCT/JP2018/007313

出願年月日：平成 30 年 3 月 15 日

国内外の別：国際

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/organoelement/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 肇 (Hajime Ito)・北海道大学・大学院工
学研究院・教授

研究者番号：90282300

(2)研究分担者

石山 竜生 (Tatsuo Ishiyama) 北海道大学・工
学研究院・准教授

研究者番号：00232348

関 朋宏 (Tomohiro Seki) 北海道大学・工学
研究院・助教

研究者番号：50638187