

平成23年5月23日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20750076  
 研究課題名（和文） 遷移金属触媒による水素-ホウ素交換反応を基軸とした高効率分子変換  
 研究課題名（英文） Development of Molecular Transformation Method Based on  
 Transition-Metal-Catalyzed Reaction Involving Hydrogen-Boron  
 Exchange

研究代表者  
 大村 智通（OHMURA TOSHIMICHI）  
 京都大学・工学研究科・講師  
 研究者番号：00378803

研究成果の概要（和文）：炭素-炭素二重結合上での水素-ホウ素交換反応を高効率で達成する白金触媒系を見出し、位置および立体選択的な有機ホウ素化合物構造の構築法を確立した。さらに、本反応の進行により副生する水素化ケイ素化合物を、炭素-炭素二重結合に効率よく付加させるロジウム触媒系を明らかとした。これら二つの反応を応用し、二重結合の幾何異性と連続する不斉炭素中心の立体化学を高度に制御しながら複数の結合形成を行う、連続分子変換を達成した。

研究成果の概要（英文）：An efficient platinum-catalyzed reaction involving hydrogen-boron exchange on the carbon-carbon double bond has been established, which results in regio- and stereoselective construction of organoboron compounds. A rhodium-catalyzed addition reaction of hydrosilane, which is formed in the hydrogen-boron exchange, to the carbon-carbon double bond has also been developed. Finally, sequential molecular transformation involving stereoselective construction of both carbon-carbon double bond and stereogenic carbon centers has been achieved by applying those two reactions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：有機金属化学、有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：遷移金属触媒、立体選択的合成、カスケード反応、官能基化、有機ホウ素化合物、有機ケイ素化合物

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品開発や機能性材料開発、天然物合成などにおいて設計される有機分子の構造は

近年ますます複雑化・多様化し、合成の短行程化や分離操作の簡略化を実現する効率的かつ精密な分子構造構築手法の開発が求め

られている。炭素-炭素二重結合の幾何異性や連続する不斉炭素中心の立体化学を高度に制御しながら複数の結合形成を達成するカスケード型反応は、魅力的な分子変換手法となりうると考えられる。本研究においては特に、複数の炭素-メタロイド元素結合形成を伴うカスケード型反応に着目して検討を行った。

アルケン類を基質とする触媒的水素-ホウ素交換反応は、アルケニルホウ素化合物の合成において以下の利点を有している。第一に、スチレンのような安価な基質を活用し、付加価値の高いホウ素反応剤に変換できる点あげられる。また、アルキンのヒドロホウ素化では達成困難な、多置換アルケニルホウ素化合物の単行程合成が可能である。このような魅力的な分子変換である一方で、反応の制御は容易ではなく、基質構造の制限も大きい。そのため、本研究の開始当初において成功例は少なく、有機合成へ応用可能なまでに確立された手法は皆無であった。

## 2. 研究の目的

触媒的な水素-ホウ素交換反応を基軸とするカスケード反応系「不飽和炭化水素の遠隔ビスメタル化」を開発し、精密な構造制御と多様な誘導体合成への応用が可能、鎖状分子骨格の新しい構築法を確立することを目的とし研究を行った。

## 3. 研究の方法

まず、遷移金属触媒による水素-ホウ素交換反応および水素-ケイ素付加反応の検討を行い、それぞれの反応に有効な触媒、反応条件、および基質構造が反応に与える影響について基盤的知見を得た。次に、触媒のカスケード遠隔ビスメタル化の開発に取り組み、触媒系の最適化と基質設計の指針を明らかにした。これらの知見を基にして鎖状分子骨格構築への応用に展開した。

## 4. 研究成果

### (1) 遷移金属触媒による水素-ホウ素交換反応の検討

ホモアリル型アルコールと  $\text{ClPh}_2\text{Si-B(pin)}$  から調製した **1a** を用い、トルエン中  $110^\circ\text{C}$  で反応を検討した (entry 1, Table 1)。 $\text{Pt}(\text{dba})_2$  (5 mol %) および  $\text{PPh}_3$  (11 mol %) の存在下反応を行ったところ、21 時間後に **1a** は完全に消費され、アルケニルホウ素化合物 **2a** が生成することを見出した。**2a** は高い立体選択性 (>98:2) で生成しており、84%の収率で単離することができたことから、水素-ホウ素交換反応が立体選択的に効率よく進行したことが明らかとなった。二重結合の立体化学は NOE により *E* であることを確認した。同様の反応条件を用いて第 2 級ホモアリルアルコ

Table 1. 白金触媒による水素-ホウ素交換反応

entry	出発物	条件	生成物	収率 (%)
1		A		84
2		A		64
3		A		87
4		B		81
5		B		80
6		B		59

条件 A :  $\text{Pt}(\text{dba})_2$  (5 mol %),  $\text{PPh}_3$  (11 mol %), **1** (100 mg), toluene (0.7 mL),  $110^\circ\text{C}$ .

条件 B :  $\text{Pt}(\text{dba})_2$  (5 mol %),  $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$  (11 mol %), **1** (100 mg), toluene (0.7 mL),  $80^\circ\text{C}$ .

ールから調製した **1b** および **1c** の反応を検討したところ、対応する水素-ホウ素交換反応生成物 **2b** および **2c** を良好な収率で合成することができた (entries 2 and 3)。

次に、アリル型アルコールから調製した **1d** について検討を行った。反応条件を改めて検討したところ、電子不足型第 3 級リン配位子である  $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$  を有する白金触媒が有効であることを見出した (entry 4, Table 1)。水素-ホウ素交換反応は  $80^\circ\text{C}$  で効率よく進行し、**2d** を高収率かつ高立体選択的に与えた。第 2 級アリル型アルコールから調製した **1e** も同様の条件下で効率よく反応した (entry 5)。二重結合上にメチル基を有する基質のみならず、立体的にかさ高いフェニル基を有す

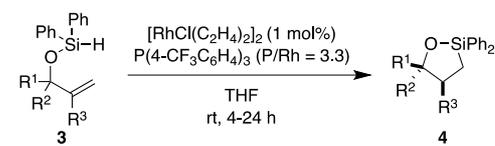
る **1f** も本水素-ホウ素交換反応に適用できることが明らかとなった (entry 6)。

以上の結果から、本研究により見出した白金触媒系が、ホモアリル型アルコールおよびアリル型アルコールから調製した様々な基質に適用可能な、効果的な触媒系であることが明らかとなった。従来の水素-ホウ素交換反応においては、基質から脱離した水素原子を捕捉するために、もう一分子の基質が消費され副成物を与えていたが、本反応においては脱離した水素が分子内のケイ素上に捕捉され、余分な基質の消費を伴わない点が特筆すべき特徴である。また、本反応で合成可能となった  $\beta, \beta$ -二置換アルケニルホウ素化合物は、従来の手法では容易に合成できない構造であり、多置換アルケンの合成中間体として有用であると考えられる。

## (2) 遷移金属触媒による水素-ケイ素付加反応の検討

水素-ケイ素付加反応について基盤的知見を得るために、第3級アリル型アルコールから調製した水素化ケイ素化合物 **3** を用いて分子内ヒドロシリル化を検討した。様々な後周期遷移金属錯体を触媒に用いて検討を行ったところ、 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  が触媒前駆体として適しており、また  $\text{P}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$  を配位子として用いることで反応効率・ジアステレオ選択性共に良好な結果を与えることが明らかとなった。このロジウム触媒系を様々な置換様式の **3** に適用し、分子内ヒドロシリル化における立体選択性について検討を行った (Table 2)。その結果、置換基  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の立体差が大きくなるにつれジアステレオ選択

Table 2. ロジウム触媒による第3級アリル型アルコール誘導体の分子内ヒドロシリル化



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	収率 (%)	dr
1	Ph	Me	Me	83	91:9
2	Ph	Et	Me	96	78:22
3	<i>t</i> -Bu	Me	Me	93	>99:1
4	<i>i</i> -Pr	Me	Me	92	97:3
5	<i>n</i> -Bu	Me	Me	99	75:25
6 <sup>a</sup>	Ph	Me	Ph	47	94:6

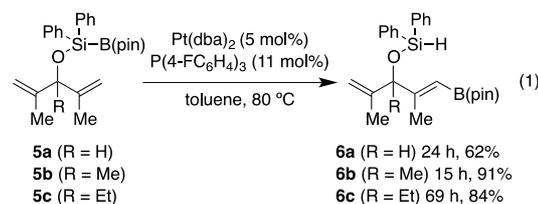
<sup>a</sup>  $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$  (2.5 mol %), 50 °C.

性が高くなり (entries 1-5)、メチル基と *tert*-ブチル基では単一のジアステレオマーが選択的に生成することが明らかになった (entry 3)。一方、二重結合上の置換基  $\text{R}^3$  はジアステレオ選択性に影響を与えず、反応の効率は低下するもののフェニル基を有する基質でも高いジアステレオ選択性で環状シリルエーテルを得ることができた (entry 6)。

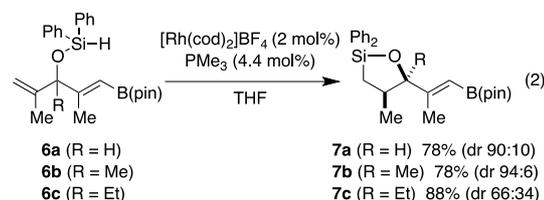
以上の結果から、第3級アリル型アルコール誘導体の分子内ヒドロシリル化にはリン配位子を有するロジウム触媒が有効であることが明らかとなり、基質構造を適切に設計することで高ジアステレオ選択性を達成可能であるという知見を得た。

## (3) 触媒的カスケード遠隔ビスメタル化の開発

分子内に二つの二重結合を有する基質 **5** を調製し、白金触媒存在下水素-ホウ素交換反応を検討した (式 1)。反応条件の最適化を行った結果、 $\text{P}(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$  を有する白金触媒を用いることで効率よく反応が進行することが明らかとなり、第2級および第3級アルコールから調製した **5a-5c** から対応するアルケニルホウ素化合物 **6a-6c** をそれぞれ良好な収率で合成することに成功した。



次に、ロジウム触媒存在下において **6a-6c** の分子内ヒドロシリル化を検討した (式 2)。反応条件について最適化を図り、 $\text{PMe}_3$  を配位子に有するロジウム触媒を用いることで反応が効率よく進行することが明らかとなった。置換基  $\text{R}$  がエチル基の **6c** では低いジアステレオ選択性であったのに対し、水素およびメチル基の **6a** および **6b** の反応では、ジアステレオ選択的にヒドロシリル化が進行し、**7a** および **7b** の立体選択的合成を達成できた。

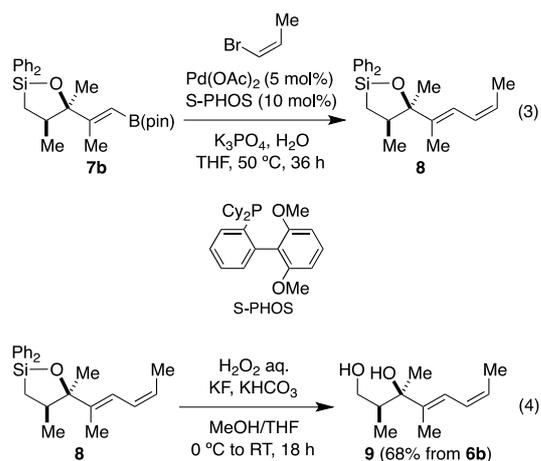


以上、分子内に二つの二重結合を有する基質の両末端炭素にホウ素とケイ素をそれぞれ導入する、触媒的カスケード遠隔ビスメタル化の開発に初めて成功した。水素-ホウ素交換反応による  $\beta, \beta$ -二置換アルケニルホ

ウ素部位の立体選択的構築、ならびに分子内ヒドロシリル化による含ケイ素環状構造のジアステレオ選択的構築が達成され、従来の手法とは一線を画し、また国内外で例のない特徴ある分子変換が実現できた。

#### (4) 触媒的カスケード遠隔ビスメタル化の有機合成への応用

触媒的カスケード遠隔ビスメタル化により合成した **7b** を用いて、導入したホウ素部位およびケイ素部位の官能基変換を検討した。まずホウ素部位の変換について、(*Z*)-1-ブロモプロペンとの鈴木-宮浦カップリングを検討した (式 3)。その結果、**S-PHOS** を配位子に有するパラジウム触媒存在下において、ホウ素部位における選択的な炭素-炭素結合形成が効率よく二重結合の立体を保持して進行し、ジエン **8** に高効率で変換できることが明らかとなった。次に、ケイ素部位の変換を検討した (式 4)。塩基性条件下過酸化水素を用いる玉尾酸化条件において、**8** の反応を行ったところ、炭素-ケイ素結合における水酸基への変換と酸素-ケイ素結合の切断が達成され、ジオール **9** を良好な収率で得ることができた。



以上の結果から、触媒的カスケードビスメタル化が、有機合成に有効な変換手法となることが明らかとなった。ホウ素とケイ素の反応特性を活用することにより、それぞれの部位における特徴ある結合形成が可能となるため、幅広い応用が期待できる。また、多種類の誘導体の効率的合成にも適しており、分子構造と分子機能の相関の系統的かつ迅速な解明が必要とされる研究への応用が特に有効であると考えられる。

以上、本研究の遂行により、触媒的カスケード遠隔ビスメタル化の開発に成功し、単純な構造の出発化合物に二種の元素を異なる様式で導入する「非等価な二重官能基化」という新しい合成方法論を創出することができた。本手法では、それぞれの元素の導入段

階において高度な立体化学制御が達成できる点が特に重要な特徴である。このようなコンセプトに基づく分子変換は、迅速かつ精密な有機分子の供給が求められる医薬品開発や機能性材料開発、天然物合成における重要な方法論と位置づけられると考えられ、今後更なる展開と応用が期待できる。

#### 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 2 件)

- ① Toshimichi Ohmura, Yuta Takasaki, Hideki Furukawa, Michinori Suginome  
“Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -*cis*-Methyl- and Phenyl-Substituted Alkenylboronates by Platinum-Catalyzed Dehydrogenative Borylation”  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2372- 2375.  
査読有
- ② Toshimichi Ohmura, Michinori Suginome  
“Silylboranes as New Tools in Organic Synthesis”  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29-49.  
査読有

[学会発表] (計 5 件)

- ① 大村 智通、口田 健太、杉野目 道紀  
「ロジウム触媒による第 3 級アリル型アルコール誘導体のジアステレオ選択的分子内ヒドロシリル化」  
日本化学会第 90 春季年会  
2010 年 3 月 27 日、近畿大学
- ② 大村 智通  
「触媒的ボリル化・シリル化の新展開」  
第 15 回精密合成セミナー  
2010 年 1 月 8 日、北海道大学
- ③ 大村 智通  
「多元素が関与する触媒サイクルの精密制御:シリルボランと不飽和有機分子の反応」  
第 5 回有機元素化学セミナー  
2009 年 2 月 19 日、京都大学
- ④ 大村 智通  
「シリルボランの新反応化学:炭素-炭素不飽和結合への触媒的精密元素導入」  
平成 20 年度第 1 回有機金属若手研究者の会  
2008 年 9 月 27 日、大阪府立大学
- ⑤ 大村 智通、高崎 勇太、古川 英紀、杉野目 道紀  
「白金触媒による脱水素ボリル化を基軸としたアルケンの立体選択的官能基化」  
第 25 回有機合成化学セミナー  
2008 年 9 月 8 日、熊本

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/suginome-lab/jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大村 智通 (OHMURA TOSHIMICHI)  
京都大学・工学研究科・講師  
研究者番号：00378803

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし