

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655082

研究課題名（和文）キラルな分岐型有機金属反応剤を用いる立体特異的クロスカップリングの開発

研究課題名（英文）Development of Stereospecific Cross-Coupling Reactions Using Chiral α -Branched Organometallic Reagents

研究代表者

大村 智通 (OHMURA TOSHIMICHI)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：00378803

研究成果の概要（和文）： α 位に窒素官能基を有する分岐型アルキルホウ素反応剤と芳香族臭化物との鈴木-宮浦カップリングを検討し、有効なパラジウム触媒系を開発した。反応の立体化学は添加剤により制御可能であり、フェノールの共存下では立体反転で、ジルコニウムアルコキシドの共存下では立体保持で炭素-炭素結合が形成されることを明らかとした。本手法により、光学活性な含窒素有機化合物の二つの鏡像異性体を、効率よくつくり分けることができた。

研究成果の概要（英文）：An efficient catalyst system was established for Suzuki-Miyaura coupling of branched alkylboron reagents bearing a nitrogen functional group at the α -position. Stereochemical course of the reaction was switchable by additives. The carbon-carbon bond formation took place with inversion of configuration, when the reaction was carried out with phenol. In contrast, zirconium alkoxide mediated the reaction with retention of configuration. Two enantiomers of optically active nitrogen-containing organic compounds could be synthesized effectively by this method.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学、結合形成、立体化学、遷移金属触媒、有機ホウ素化合物、立体特異的、立体反転、立体保持

1. 研究開始当初の背景

複数の不斉炭素中心の組み合わせ、もしくは不斉炭素中心と軸不斉の組み合わせを基軸とする分子構造（ジアステレオマー）は、薬理活性化合物の骨格、不斉反応場、不斉認識のためのキラル環境などを設計・構築するための重要な基盤となる。このようなジアステレオマーの効率的かつ立体選択的なつくり分けを実現する革新的合成手法の開発は、本分野の発展に大きく寄与することが期待できる。

2010年のノーベル化学賞の受賞対象となった、「パラジウム触媒によるクロスカップ

リング反応」の中でも、有機ホウ素化合物を活用する鈴木-宮浦カップリングは特に応用例が多く、触媒系の改良や適用可能な基質の拡張が精力的に行われてきた。しかしながら、 α 位に分岐を有する非環状アルキルホウ素化合物に関しては、立体的な要因による低反応性や、触媒過程の副反応である β -水素脱離の進行などに起因して、目的の炭素-炭素結合形成を効率よく進行させることは困難であった。また、不斉炭素中心の立体化学情報を生成物に反映させることも必ずしも容易ではなく、立体保持・立体反転を自在に制御する反応条件は見出されていなかった。代

表者らは本研究の開始前に、 α 位にアシルアミノ基を有するベンジルボロン酸エステルと芳香族ハロゲン化物とのクロスカップリングが効率よく進行するパラジウム触媒系を確立し、光学活性なホウ素反応剤を用いると不斉炭素中心の立体反転を伴って炭素-炭素結合形成が進行することを明らかとした。この研究過程において、立体反転と立体保持の2つの反応過程が競争することが示唆されたことから、これを基にした研究展開を図ることで、キラルな含窒素有機化合物の立体相補的つくり分けを実現する不斉合成手法を創出できると考え、本研究課題に着手した。

2. 研究の目的

あらかじめ高い鏡像異性体過剰率で調製した有機金属反応剤を用い、その不斉炭素中心での炭素-炭素結合形成を立体特異的に行う触媒反応を開発する。立体化学の反転・保持を自在に制御可能な炭素-炭素結合形成反応を確立し、キラル分子のジアステレオマーの立体相補的合成を実現する有機合成方法論の創出を目指す。

3. 研究の方法

光学活性な α - (アシルアミノ) ベンジルボロン酸エステルを調製し、これと芳香族臭化物の鈴木-宮浦カップリングを行った。様々な添加剤の存在下での反応を検討し、生成物の化学収率と鏡像体過剰率を求め、反応効率や立体化学に関する評価を行った。より不活性な非ベンジル型のホウ素反応剤については、まずラセミ体を用いて反応条件を探索し、効率よく反応が進行する条件を見出した後、光学活性体を用いて立体化学に関する検討を行った。

4. 研究成果

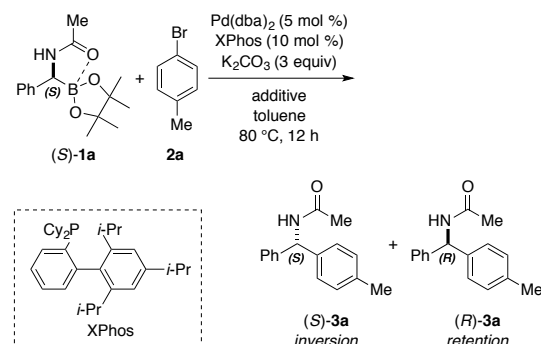
(1) α - (アセチルアミノ) ベンジルボロン酸エステルの立体特異的鈴木-宮浦カップリング

①プロトン性化合物の添加効果

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol %), XPhos (10 mol %), K_2CO_3 (3 当量) の存在下、 α - (アシルアミノ) ベンジルボロン酸エステルと芳香族臭化物の鈴木-宮浦カップリングが、トルエン中 80°C で効率よく進行することを既に明らかとしている。しかしながら、光学活性なホウ素反応剤を用いる立体特異的カップリングでは、窒素上に嵩高いアシル基が置換していないとエナンチオ特異性 (enantiospecificity, 以後 *es* と略する) が低下することが明らかとなっていた。窒素上にアセチル基を有する (*S*)-**1a** と 4-プロモトルエン (**2a**) との反応では、高い収率でカップリング生成物を与えるものの、立体化学情報は大幅に失われてしまう (29% *es*, entry 1、表 1)。そこで、プロトン性化合物の

共存下において反応を行い、*es* の改善を検討した (表 1)。水や安息香酸、酢酸を 2 当量添加して反応を行ったところ、*es* が 53-61% と改善することが明らかとなった (entries 2-4)。フェノールを添加するとさらに *es* の改善が達成され (96% *es*)、ほぼ完全に立体化学情報を保持しつつカップリングを行えることがわかった (entry 5)。(*S*)-**3a** が主要な鏡像異性体であり、立体反転を伴って炭素-炭素結合形成が進行したことを確認した。一方、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブチルアルコールでは低い *es* に留まった (entries 6-9)。興味深いことに、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブチルアルコールの添加においては、*es* は低いものの立体保持の生成物である (*R*)-**3a** が優先的に生成した (entries 7, 8)。本知見は添加する化合物により反応の立体化学を自在に制御できる可能性を示唆しており、興味深いと考えられる。フェノールの添加量を 1 当量に減らすと *es* が低下したのに対し (entry 10)、3 当量に増やすと収率が低下したことから (entry 11)、2.5 当量の添加量が最適であると結論付け、以後の検討を行った。

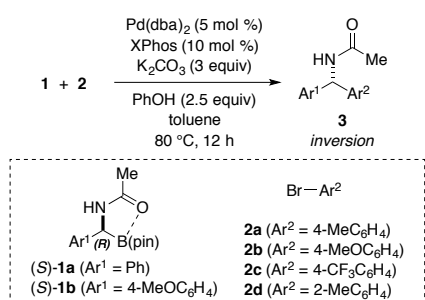
表 1. プロトン性化合物の存在下におけるクロスカップリング



entry	additive	equiv	% yield ^b	% <i>es</i> ^c	config.
1	-	-	87	29	<i>inv</i>
2	H ₂ O	2.0	85	53	<i>inv</i>
3	PhCO ₂ H	2.0	85	56	<i>inv</i>
4	AcOH	2.0	87	61	<i>inv</i>
5	PhOH	2.0	85	96	<i>inv</i>
6	MeOH	2.0	91	12	<i>inv</i>
7	EtOH	2.0	87	4	<i>ret</i>
8	<i>i</i> -PrOH	2.0	90	15	<i>ret</i>
9	<i>t</i> -BuOH	2.0	89	32	<i>ret</i>
10	PhOH	1.0	89	69	<i>inv</i>
11	PhOH	3.0	51	99	<i>inv</i>

フェノール(2.5 当量)の存在下、光学活性なボロン酸エステル(**S**-**1a** および(**S**-**1b** と芳香族臭化物の反応を検討した(表 2)。(S)-**1a** と 4-位に電子供与性の置換基を有する 4-ブロモトルエン (**2a**) および 4-ブロモアニソール (**2b**) の反応は、高い *es* で進行した (entries 1, 2)。これに対し、4 位に電子求引性のトリフルオロメチル基を有する **2c** との反応ではやや *es* が低下した (entry 3)。また、立体的に嵩高い 2-ブロモトルエン (**2d**) との反応においても *es* の低下が見られた (entry 4)。4-メトキシフェニル基を有する(**S**-**1b** と **2a** の反応では、高い *es* で反応が進行した (entry 5)。

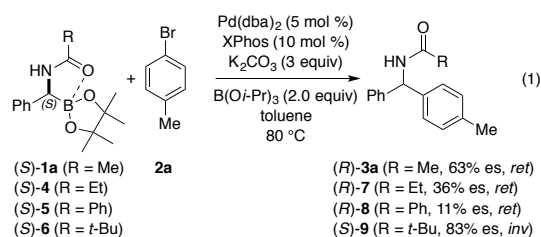
表 2. α - (アセチルアミノ) ベンジルボロン酸エステルの立体反転鈴木-宮浦カップリング



entry	1	2	% yield ^b	% <i>es</i> ^c	config
1	(S - 1a)	2a	67 [(S - 3a)]	98	<i>inv</i>
2	(S - 1a)	2b	60 [(S - 3b)]	99	<i>inv</i>
3	(S - 1a)	2c	83 [(S - 3c)]	94	<i>inv</i>
4	(S - 1a)	2d	69 [(S - 3d)]	91	<i>inv</i>
5	(S - 1b)	2a	75 [(R - 3e)]	98	<i>inv</i>

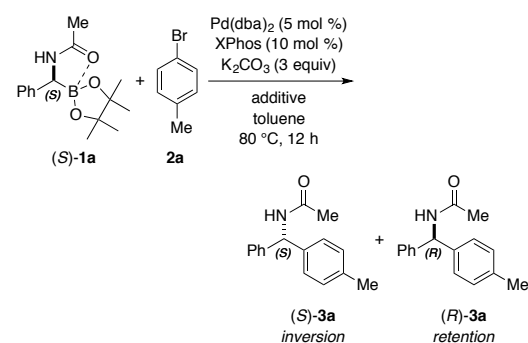
②金属アルコキシドの添加効果

ホウ酸トリイソプロピル (2 当量) の共存下で(**S**-**1a** と **2a** の反応を検討したところ、フェノールとは対照的な結果が得られた(式 1)。反応は比較的高い *es* で進行し、立体保持の生成物である(**R**-**3a**) が主要な鏡像体として生成した。ホウ酸トリイソプロピルの添加効果は、窒素上のアシル基が嵩高くなるにつれ弱くなり、ピバロイル基を有する(**S**-**6**) では立体反転を伴う通常の立体化学が支配的となった。



完全な立体保持で進行するカップリングの確立をめざし、様々な金属アルコキシドの共存下、(**S**-**1a** と **2a** の反応を検討した(表 3)。ホウ酸トリアルキルではホウ酸トリイソプロピルが最も効果的であったことから (entries 1-4)、金属イソプロポキシドを重点的に検討したところ、ホウ素と同族のアルミニウム、ガリウム、インジウムのイソプロポキシドで良好な結果が得られた (entries 5-7)。一方、4 族のチタン、ジルコニウムのイソプロポキシドは効果的ではなかったが、Zr(O*i*-Pr)₄•*i*-PrOH (2 当量) を共存させると低収率ながら良好な *es* で反応が進行することが明らかとなった (entry 10)。Zr(O*i*-Pr)₄•*i*-PrOH の当量を減らすと収率が改善し (entries 11-13)、また 60°C に反応温度を下げることで、最も高い *es* (83%) を達成した。(entry 14)。

表 3. 金属アルコキシドの存在下におけるクロスカップリング

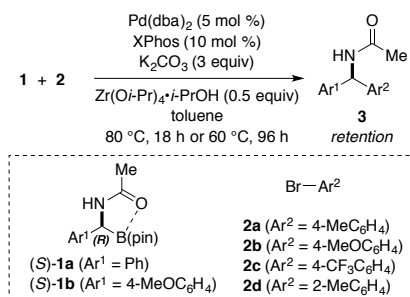


entry	additive	equiv	yield	<i>es</i>
1	B(OMe) ₃	2.0	60	24 <i>ret</i>
2	B(OEt) ₃	2.0	85	57 <i>ret</i>
3	B(O <i>i</i> -Pr) ₃	2.0	74	63 <i>ret</i>
4	B(O <i>t</i> -Bu) ₃	2.0	80	28 <i>ret</i>
5	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	2.0	68	61 <i>ret</i>
6	Ga(O <i>i</i> -Pr) ₃	2.0	74	75 <i>ret</i>
7	In(O <i>i</i> -Pr) ₃	2.0	55	74 <i>ret</i>
8	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	2.0	74	36 <i>ret</i>
9	Zr(O <i>i</i> -Pr) ₄	2.0	14	3 <i>ret</i>
10	Zr(O <i>i</i> -Pr) ₄ • <i>i</i> -PrOH	2.0	10	76 <i>ret</i>
11	Zr(O <i>i</i> -Pr) ₄ • <i>i</i> -PrOH	1.0	50	78 <i>ret</i>
12	Zr(O <i>i</i> -Pr) ₄ • <i>i</i> -PrOH	0.5	86	78 <i>ret</i>
13	Zr(O <i>i</i> -Pr) ₄ • <i>i</i> -PrOH	0.1	85	53 <i>ret</i>
14 ^a	Zr(O <i>i</i> -Pr) ₄ • <i>i</i> -PrOH	0.5	63	83 <i>ret</i>

^a At 60 °C for 96 h.

Zr(O*i*-Pr)₄·*i*-PrOH (0.5 当量) の共存下、光学活性なボロン酸エステル(**S**)-**1a** および (**S**)-**1b** と芳香族臭化物の反応を検討した (表 4)。(**S**)-**1a** と 4-位に電子供与性の置換基を有する 4-ブromoアニソール (**2b**) の反応は、やや低い *es* で進行した (entry 1)。4 位に電子求引性のトリフルオロメチル基を有する **2c** では、収率よく良好な *es* で反応が進行し (entry 2)、反応温度を 60°C に下げることによって *es* が改善できた (entry 3)。また、立体的に嵩高い 2-プロモトルエン (**2d**) では *es* が高くなり、60°C で反応を行うことで 93% *es* が達成できた (entries 4, 5)。4-メトキシフェニル基を有する (**S**)-**1b** と **2a** の反応は、85% *es* で **3e** を与えた (entry 5)。

表 4. 立体保持で進行する α - (アセチルアミノ) ベンジルボロン酸エステルの鈴木-宮浦カップリング



entry	1	2	temp (°C)	yield (%)	% <i>es</i>
1	(S)- 1a	2b	80	67 [(R)- 3b]	78 <i>ret</i>
2	(S)- 1a	2c	80	96 [(R)- 3c]	83 <i>ret</i>
3	(S)- 1a	2c	60	54 [(R)- 3c]	87 <i>ret</i>
4	(S)- 1a	2d	80	73 [(R)- 3d]	86 <i>ret</i>
5	(S)- 1a	2d	60	56 [(R)- 3d]	93 <i>ret</i>
6	(S)- 1b	2a	80	71 [(S)- 3e]	85 <i>ret</i>

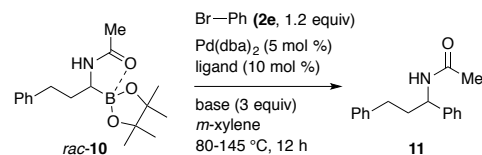
(2) 非ベンジル型 α - (アシルアミノ) アルキルボロン酸エステルの立体特異的鈴木-宮浦カップリング

①反応条件の確立

ベンジル型の **1** と比較して非ベンジル型 α - (アセチルアミノ) アルキルボロン酸エステル **10** は鈴木-宮浦カップリング反応に不活性であり、**1** のカップリングに有効であった Pd(dba)₂ (5 mol %), XPhos (10 mol %), K₂CO₃ (3 当量) の存在下、トルエン中 80°C で加熱する反応条件では全く反応が進行しなかった (entry 1, 表 5)。反応温度を上げ検討を行ったところ、収率は低いものの 135°C 以上でカップリング生成物 **11** が生成することが明らかとなった (entries 2-4)。次に塩基の検討を行ったところ、K₂CO₃ や CsF が比較的良好な結果を与えた (entries 5-9)。さらにリン配位子

について精査したところ (entries 10-13)、XPhos よりもコンパクトな PCy₂Ph が良好な結果を与えた (entry 10)。最終的に **2e** に対して小過剰量の **10** を用いることにより、**11** を良好な収率で得ることができ (entry 14)、非ベンジル型 α - (アセチルアミノ) アルキルボロン酸エステルに有効な反応条件を確立することができた。

表 5. 反応条件の探索



entry	ligand	base	temp (°C)	yield (%)
1	XPhos	K ₂ CO ₃	80	0
2	XPhos	K ₂ CO ₃	110	0
3	XPhos	K ₂ CO ₃	135	11
4	XPhos	K ₂ CO ₃	145	15
5	XPhos	KF	145	0
6	XPhos	K ₃ PO ₄	145	4
7	XPhos	KOH	145	4
8	XPhos	Cs ₂ CO ₃	145	5
9	XPhos	CsF	145	17
10	PCy ₂ Ph	CsF	145	48
11	PCyPh ₂	CsF	145	46
12	PPh ₃	CsF	145	29
13	PCy ₃	CsF	145	40
14 ^a	PCy ₂ Ph	CsF	145	83

^a **10** (1.2 equiv) and **2e** (1.0 equiv) was used.

②立体化学制御

光学活性な (**S**)-**10** を調製し、**2e** とのカップリング反応における立体化学について検討した (表 6)。先に確立した触媒条件を適用し反応を行ったところ、生成した **11** の鏡像体過剰率は大幅に低下してしまうことが明らかとなった (24% *es*, entry 1)。ベンジル型ホウ素反応剤のカップリング反応で有効であったフェノール共存下で反応を行うと、*es* は 71% まで改善したが、**11** の収率が低下した (entry 2)。一方、プロピオニル基を有する (**S**)-**12** では、**10** と比べてより高い *es* で反応が進行したことから (entry 3)、アシル基を嵩高くすることで *es* の改善が見込めることが明らかとなった。

表 6. 光学活性な α - (アシルアミノ) アルキルボロン酸エステルの鈴木-宮浦カップリング

entry	boronic ester	yield (%)	% ee	% es
1	10 (R = Me, 90% ee)	82 (11)	24	27
2	10 (R = Me, 90% ee)	42 (11)	64	71
3	12 (R = Et, 97% ee)	75 (13)	41	42

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 1 件)

- ① Tomotsugu Awano, Toshimichi Ohmura, Michinori Sugimoto, “Inversion or Retention? Effects of Acidic Additives on the Stereochemical Course in Enantiospecific Suzuki-Miyaura Coupling of α -(Acetylamino)benzylboronic Esters”, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20738-20741 (査読有)。
DOI: 10.1021/ja210025q

[学会発表] (計 6 件)

- ① 大村智通、三輪恭子、杉野目道紀「光学活性 α - (アシルアミノ) アルキルボロン酸エステルの立体特異的鈴木-宮浦カップリング」、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀県)
- ② 大村智通、栗野知嗣、三輪恭子、杉野目道紀「 α - (アセチルアミノ) ベンジルボロン酸エステルのエナンチオ特異的鈴木-宮浦カップリングにおける立体反転・立体保持の精密制御」、第 59 回有機金属化学討論会、2012 年 9 月 15 日、大阪大学吹田キャンパス (吹田市)
- ③ Toshimichi Ohmura, Tomotsugu Awano, Kyoko Miwa, Michinori Sugimoto, “Switchable Stereochemical Course in Stereospecific Suzuki-Miyaura Coupling of α -(Acetylamino)benzylboronic Esters”, XXV International Conference on Organometallic Chemistry, 2012 年 9 月 3 日、リスボン (ポルトガル)
- ④ 大村智通、「ホウ素反応剤を用いる遷移金属触媒反応の新展開」、第 45 回有機金属若手の会夏の学校、2012 年 7 月 10 日、ホテルエバーグリーン富士 (山梨県)

- ⑤ 大村智通、「立体特異的鈴木-宮浦カップリング」、第 2 回分子活性化若手セミナー、2011 年 9 月 23 日、洞爺サンパレス (北海道)
- ⑥ Toshimichi Ohmura, Tomotsugu Awano, Michinori Sugimoto, “Stereospecific Suzuki-Miyaura Coupling of α -(Acetylamino)benzylboronic Esters with Aryl Halides”, IME Boron XIV, 2011 年 9 月 13 日、ナイアガラフォールズ (カナダ)

[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)
京都大学大学院工学研究科・准教授
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