

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590018

研究課題名(和文) 非金属系元素の特性を生かした触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic reactions based on the properties of nonmetallic elements

研究代表者

牧野 一石 (Makino, Kazuishi)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20302573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属元素を含まない有機ホウ素分子の合成と様々な条件における水素分子に対する反応性について検討した。ビス(ペンタフルオロフェニル)ボリル基をもつトリアルキルホウ素化合物は酸素や水に対して極めて不安定であったが、近傍に配位性のピリジンやアミド、ホルミル、エーテルが存在すると、その化学的安定性が増大し、空気中での取り扱いが可能になることを明らかにすることができた。合成した有機ホウ素分子は水素分子に対する反応性を示さなかったが、エーテル型有機ホウ素分子のエーテル酸素のホウ素原子への配位は可逆性をもつことを明らかにすることができ、今後の触媒設計における重要な指針を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：The synthesis of the designed organoboron compounds and their reactivity for molecular hydrogen were examined. Although triaryl boron compounds bearing bis(pentafluorophenyl) boryl group were highly unstable against air (molecular oxygen) and water, we demonstrated that the introduction of a coordinating group such as pyridine, amide, formyl, or ether to ortho position of aryl bis(pentafluorophenyl)boron increased chemical stabilities and enabled to handle under air. The synthesized organoboron compounds showed no reactivity for molecular hydrogen under various conditions. However, the ether type organoboron compounds with methoxymethyl ether at ortho position indicated the reversibility of the coordination of an ether oxygen atom toward boron(III) center. These observations serve as a guiding principle of catalyst design for hydrogenation reaction.

研究分野：医歯薬学

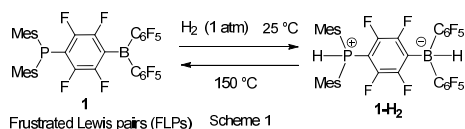
キーワード：FLPs 有機ホウ素化合物 触媒的水素化反応

1. 研究開始当初の背景

医薬品や農薬などのファインケミストリーの領域において触媒的不斉水素化反応は、物質供給を行うための実用的な方法論として広く認知されている。現在、工業的に行われている触媒的不斉水素化反応は、Ru, Rh, Ir といった遷移金属元素を組み込んだ有機金属錯体が用いられており、この技術的基盤は Kagan や Knowles, 野依らにより 1960 年代から精力的に行われた研究成果である。

このような基礎研究の積み上げによって、触媒的不斉水素化反応は工業的方法として技術的に確立したものとなったが、依然として問題点が存在する。その一つは、触媒として用いる遷移金属元素の精製段階における除去や回収の問題である。遷移金属は生体に対して一般に有害であり、腎毒性やアレルギーの原因となることが知られている。このため、医薬品合成への利用には、遷移金属元素が完全に生成物から除去されることが必要である。また、触媒的不斉水素化反応に用いられる遷移金属は、地球上での埋蔵量が極めて乏しい希少金属であり、工業化技術としては経済上の問題を抱えている。

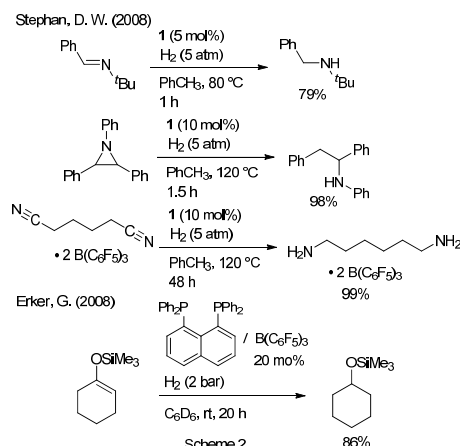
このような背景のもと 2006 年に Stephan らにより水素分子の固定化反応において興味深い現象が報告された (Scheme 1)。



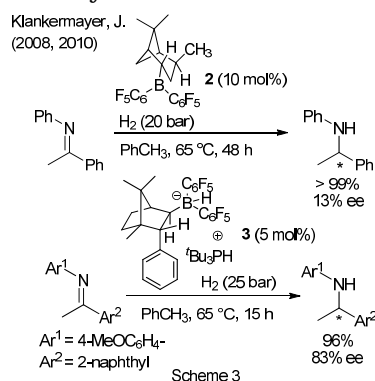
すなわち、ルイス塩基である三価のリン原子とルイス酸である三価のホウ素原子を有する分子 **1** が、1 気圧 25 °C において気体の水素分子をプロトンとヒドリドに不均一に開裂し、それぞれリン原子上およびホウ素原子上に固定化するという知見である。さらに生じた生成物は 100 °C 以上の加熱によって水素分子を放出することが確認されており、可逆性を示すことが見出されている。このように水素分子の開裂および固定化を起こすためには、リン原子上が高高く、ホウ素原子とイオンペアを形成することなく、独立に存在する分子であることが必要であり、これを Frustrated Lewis pairs (FLPs) と名付けた。

Stephan らの発見は、遷移金属元素を含まない典型元素からのみからなる有機分子が、1 気圧室温にて水素分子を開裂し固定化することを見出した例であり、気体状水素分子の有機反応への応用や水素貯蔵分子としての利用の可能性を拓くものとして多くの注目を受けた。

実際に翌年の 2007 年に Stephan らは、**1** を用いたイミンやアジリジン、ニトリルの触媒的水素化反応を報告した (Scheme 2)。その後、Erker らによってトリス(ペンタフルオロフェニル)ボランとビスホスフィン 1,8-ビス(ジフェニルホスフィノ)ナフタレンとの組合せによってシリルエノールエーテルが水素化を受けることが見出されている。



触媒的な不斉水素化反応の試みについては、2008 年に α -ピネンより誘導したキラルなボラン **2** によるイミンの不斉水素化が Klankermayer らにより報告されている



(Scheme 3)。そのエナンチオ選択性については 13% ee と極めて低いものであったが、2010 年に (+)-カンファーより導いたキラルボランとトリ tetr-ブチルホスフィンの水素付加体 **3** を触媒 (5 mol%) として用いることで、83% ee までエナンチオ選択性を改善することに成功している。

2. 研究の目的

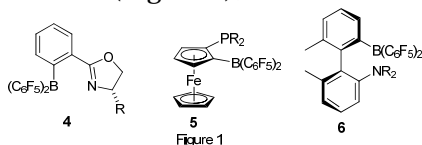
Stephan らにより見出された有機ホウ素化合物による水素分子の固定化反応は、遷移金属元素を全く必要としないことから、従来の触媒的不斉水素化反応の問題点を解決する端緒となる研究である。上述のように Klankermayer らはキラルなホウ素化合物の合成を行ない、触媒的不斉水素化反応を検討しているものの、5 mol% の触媒が必要であり十分な触媒回転が得られていないこと、エナンチオ選択性が最大で 83% ee と不十分であること、イミンの水素化反応に限られてこと、基質の適用範囲が極めて限定的であることから実用的なレベルに達した触媒的不斉水素化反応とはいえない。

そこで私はキラルな種々の有機ホウ素化合物の合成を行い、その触媒的不斉水素化反応への適用について検討することを目的として、本研究に着手した。

3. 研究の方法

触媒となる光学活性な有機ホウ素化合物については、キラルなオキサゾリン環をもつ化合物 **4**、面不斉をもったフェロセンを母核

とした化合物 **5**, 軸不斉をもつ化合物 **6** の合成を計画した(Figure 1)。



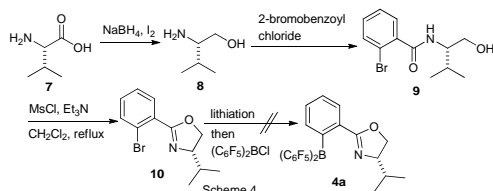
これらの有機ホウ素化合物の構造的な特徴は、ルイス酸である三価のホウ素原子とルイス塩基である窒素原子またはリン原子が同一分子内に存在することである。これは、適切な空間的な配置にルイス酸とルイス塩基を存在させることで、協奏的に効率よく水素分子を不均一に開裂し固定化することを期待した。なお、ホウ素原子上の2つの置換基については、ペンタフルオロフェニル基とすることとした。これは文献上知られている水素分子を固定化する有機ホウ素化合物は、いずれも2つのペンタフルオロフェニル基をホウ素上にもつという構造上の共通性をもつためである。

合成した有機ホウ素化合物による不斉水素化反応については、イミンを基質とした反応を行い、その後、反応系の拡大について検討することとした。

4. 研究成果

(1) オキサゾリン環を有する有機ホウ素化合物の合成

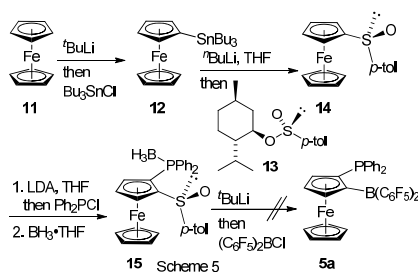
キラルなオキサゾリン環をもつ化合物 **4** の合成に関する検討を Scheme 4 に示す。不斉



源としては安価で購入可能な(*S*)-バリン **7** を用いることとした。**7** のカルボキシ基を還元し、アルコール **8** へと変換後、2-プロモベンゾイルクロリドと反応させ、アミド **9** を得た。**9** のヒドロキシ基にメシル基を導入し、そのまま加熱することによってオキサゾリン環を構築し、化合物 **10** を得ることができた。ホウ素原子の導入に関しては、オキサゾリン **10** をリチオ化後、ビス(ペンタフルオロ)クロロボランを反応させたが、予想に反して目的とする有機ホウ素化合物 **4a** を得ることができなかった。

(2) 面不斉をもつ有機ホウ素化合物の合成

面不斉をもつ有機ホウ素化合物の合成に関しては、フェロセン **11** を原料とし、キラルなスルホキドを導入したのちに面不斉を構築し、最終工程でホウ素原子の導入を行うこととした(Scheme 5)。フェロセン **11** を *t*-BuLi によりリチオ化したのち、トリブチルスズを導入し、有機スズ化合物 **12** へと変換した。次にスズ-有機リチウム交換反応によって再度でフェロセンをリチオ化し、キラルなスルホキドを作用させることで、化合物 **14** を得た。ルイス塩基部分となるリン原子の



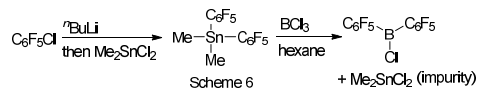
導入については、キラルなスルホキドの立体化学に基づくジアステレオ選択的なりチオ化を行い、クロロジフェニルホスフィンを反応させることによって行った。なお、この際に後処理として BH_3 を作用させることが重要であり、安定なリン-ボラン錯体 **15** としてのみ本化合物は単離精製が可能である。通常、トリアリールホスフィンに比べて安定性が高いことが知られているが、このように隣接位にスルホキドをもつフェロセンの三価のリン化合物が極めて不安定である性質を示したことは興味深い。最後に得られた化合物 **15** に *t*-BuLi を作用させることで、スルホキド基をリチウムに交換し、ビス(ペンタフルオロ)クロロボランを反応させたが、目的とする有機ホウ素化合物 **5a** を得ることはできなかった。

また、軸不斉をもつ有機ホウ素化合物 **6** についても合成を検討したが、残念ながら目的化合物は得ることができなかった。

(3) 有機ホウ素化合物の合成に関する問題

以上のように当初予定していたキラルな有機ホウ素化合物を合成することができなかったが、以下の2つ理由が考えられた。

1つはホウ素導入に用いたビス(ペンタフルオロ)クロロボランの純度に関する問題である。ビス(ペンタフルオロ)クロロボランの調製については Scheme 6 に示した文献記



載の方法に基づいて行った。しかしながら、ビス(ペンタフルオロ)クロロボランの精製において、昇華や再結晶による方法を試みたものの、本反応において副生するジメチルスズジクロリドとの完全な分離が不可能であった。このような純度が不十分な反応剤を用いざるを得ないことが、最終工程におけるビス(ペンタフルオロ)ボリル基の導入を困難にしていたことが考えられた。

もう1つの理由としては、最終化合物 **4**, **5**, **6** の化学的な安定性に関する問題である。トリアリールホウ素やトリアルキルホウ素は、一般的に酸素分子や水に対して高い反応性を示すことが知られている。したがって、文献上知られている FLPs 型の有機ホウ素化合物の調製や単離精製は、厳密な不活性ガスの雰囲気下で行われており、水を用いた分液操作による単離は行われず、結晶化による直接的な単離精製法が用いられている。一方、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる

精製は有機ホウ素化合物の分解を促すために、最終化合物が結晶化しない場合には単離精製が困難となる。

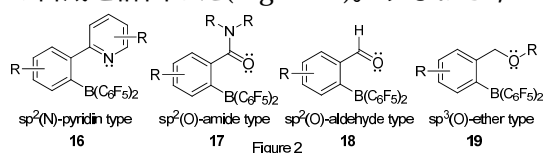
トリアリールホウ素化合物は、我々が想定していた以上に化学的に不安定であり、空気中での取り扱いが極めて難しいことが確認された。したがって、今回の研究目的として計画していたキラルな有機ホウ素化合物 **4**, **5**, **6** の合成を見直すこととした。

(4) 化学的な安定性を有する有機ホウ素化合物の分子設計

トリアリールホウ素化合物の水や酸素分子に対する化学的不安定性は、遷移金属元素を含まない有機ホウ素化合物による水素化反応への利用を考えた上では、その実用性において極めて大きな障害となる。この問題については、先行する論文上では指摘されていないが、我々の研究を通して、強く認識すべき課題であることを確認することができた。

そこで我々は、トリアリールホウ素化合物において、水や酸素分子に対して適度な化学的安定性をもたらす要因を導入することで、空気中で取扱い可能なトリアリールホウ素化合物の合成を行ない、それらの化合物に対する水素分子の反応性について検討することとした。

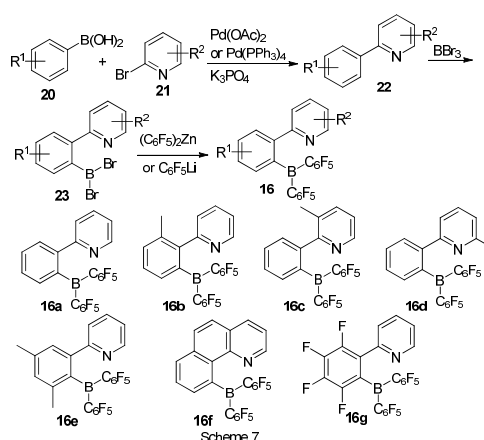
トリアリールホウ素化合物の酸素分子に対する高い反応性は、ホウ素原子の空の p 軌道の存在に由来する。一方、このホウ素原子の空の軌道の存在は、水素分子の不均一開裂を起こすために重要な要因でもある。したがって、ホウ素の空の p 軌道に可逆的に相互作用可能な非共有電子対をもつ官能基を存在させれば、トリアリールホウ素化合物の安定化させるとともに、水素分子に対する反応性を維持できると考えた。このような作業仮説のもとに、新たにトリアリールホウ素化合物の合成を計画した(Figure 2)。すなわち、ビ



ス(ペンタフルオロフェニル)ボリル基をもつアリールホウ素化合物のオルト位にピリジンを導入した $sp^2(N)$ -ピリジン型 **16**, アミドを導入した $sp^2(O)$ -アミド型 **17**, ホルミル基を導入した $sp^2(O)$ -アルデヒド型 **18**, エーテルを導入した $sp^2(O)$ -エーテル型 **19** を合成することとした。これらは窒素または酸素原子といった原子種の違いや混成状態の違いによって、非共有電子対の性質が異なることが期待できる。このためホウ素原子への配位が変化することにより、酸素や水分子に対する安定性と水素分子に対する反応性を制御できるのではないかと考えた。

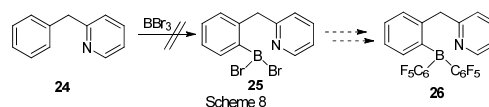
(5) $sp^2(N)$ -ピリジン型有機ホウ素化合物の合成

$sp^2(N)$ -ピリジン型有機ホウ素化合物の合成に関する合成を Scheme 7 に示す。市販



のアリールボロン酸 **20** とブロモピリジン誘導体 **21** との鈴木-宮浦反応によりカップリング体 **22** を得た。ホウ素原子の導入は、ピリジンの窒素原子を配向基として利用した三臭化ホウ素の位置選択的な Friedel-Crafts 型反応により行ない、アリールジブromoホウ素化合物 **23** として得た。最後にビス(ペンタフルオロフェニル)亜鉛またはペンタフルオロフェニルリチウムを反応させることで、 $sp^2(N)$ -ピリジン型有機ホウ素化合物の合成を行った。実際には Scheme 7 に示した 7 種類の化合物 **16a~16g** に成功している。これらの有機ホウ素化合物は、当初の予想どおり、分子内のピリジンの存在により化学的に安定化を受けており、水や空気に対して安定であり、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製が可能であった。

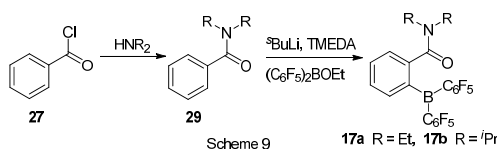
また、ビアリル構造をもたないピリジンを分子内に有する有機ホウ素化合物 **26** の合成についても検討した(Scheme 8)。しかしなが



ら、Friedel-Crafts 型反応によるホウ素原子の導入に問題があったために、目的とする化合物の合成に至らなかった。

(6) $sp^2(O)$ -アミド型有機ホウ素化合物の合成

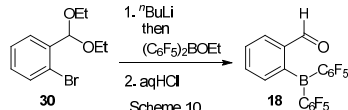
$sp^2(O)$ -アミド型有機ホウ素化合物の合成を Scheme 9 に示す。ベンゾイルクロリド **27**



に対して、ジエチルアミンまたはジイソプロピルアミンを作用させ、アミド **28** へと変換した。ビス(ペンタフルオロフェニル)ボリル基の導入は、アミド基を利用したオルトリチオ化、続くエトキシビス(ペンタフルオロフェニル)ホウ素との反応により、 $sp^2(O)$ -アミド型有機ホウ素化合物 **17a** と **17b** を得ることができた。これらの化合物についても、空気中で安定であり、水との分液操作やシリカゲルクロマトグラフィーによる精製が可能であった。

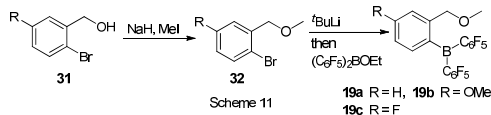
(7) $sp^2(O)$ - アルデヒド型有機ホウ素化合物の合成

2-ブロモベンズアルデヒドジエチルアセタール **30** のハロゲン-リチウム交換反応のちに、エトキシビス(ペンタフルオロフェニル)ホウ素を作用させることで、 $sp^2(O)$ -アルデヒド型有機ホウ素化合物 **18** の合成を行った(Scheme 10)。



(8) $sp^3(O)$ - エーテル型有機ホウ素化合物の合成

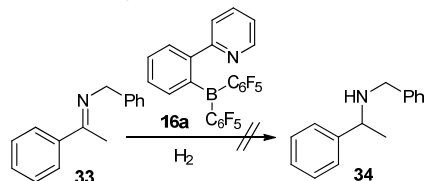
$sp^3(O)$ - エーテル型有機ホウ素化合物の合成に関しては、ホウ素原子上の電子的環境が異なる3種の化合物の合成を行った(Scheme 11)。2-ブロモベンジルアルコール誘導体 **31**



のヒドロキシ基をメチル化しエーテル **32** へと変換したのち、ハロゲン-リチウム交換後のホウ素の導入により、ビス(ペンタフルオロフェニル)ボリル基のパラ位置置換基 R が水素である化合物 **19a**、電子供与性をもつメトキシである化合物 **19b**、電子求引性をもつフッ素である化合物 **19c** の合成を行った。これら3種の化合物についても、空气中で安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。

(9) イミンを基質として用いた水素化反応の検討

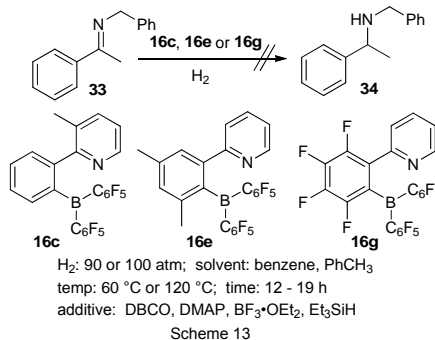
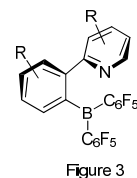
イミン **33** を反応基質として、オルト位にピリジンをもつ有機ホウ素化合物 **16a** を用いて、様々な条件のもとで水素化反応を検討した(Scheme 12)。水素圧については10気圧か



H₂: 10 - 100 atm; solvent: benzene, MeOH, DMF, DMSO
temp: rt - 60 °C; time: 13 - 24 h
additive: DBCO, DMAP, ⁱPr₂NH, TBD, BF₃·OEt₂, PPTS
DBCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DMAP = 4-dimethylaminopyridine
TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
PPTS = pyridinium *p*-toluenesulfonate

ら100気圧、反応温度については室温および60℃、溶媒はベンゼン、メタノール、DMF、DMSOについて条件検討をしたが、水素化反応は進行しなかった。そこで、添加物として、塩基や酸を共存させて水素化反応を試みたが、反応の進行はみられなかった。これは、分子内のピリジンの窒素原子がホウ素原子に不可逆的に強く配位するために、水素分子の活性化が困難であることが原因であると

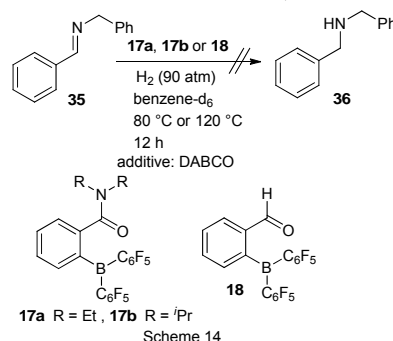
推測された。そこで、触媒の芳香環上に置換基を導入することで、2つの芳香環が形成する平面にねじれを生じさせることとした(Figure 3)。すなわち、このような試みによって分子内のホウ素原子と窒素原子との距離を変化させることができると考えた。



H₂: 90 or 100 atm; solvent: benzene, PhCH₃
temp: 60 °C or 120 °C; time: 12 - 19 h
additive: DBCO, DMAP, BF₃·OEt₂, Et₃SiH

このような考えのもと、有機ホウ素化合物 **16c**、**16e**、**16g** をそれぞれ用いてイミン **33** の水素化反応を検討した(Scheme 13)。しかしながら、いずれの有機ホウ素化合物を用いても水素化は進行せず、反応系への添加物についても検討したが、その効果は見られなかった。

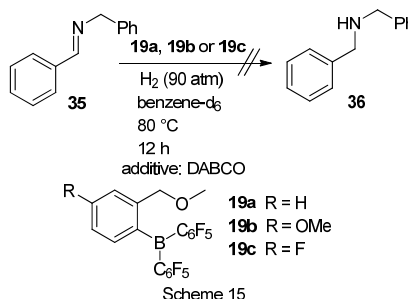
次にアミド型有機ホウ素化合物とアルデヒド型有機ホウ素化合物について、イミンの水素化反応について検討した(Scheme 14)。



17a R = Et, 17b R = ⁱPr

基質には反応性の高いアルデミン **35** を用い、添加物である DABCO の有無による変化についても検討したが、水素化反応は進行しなかった。

さらにエーテル型有機ホウ素化合物についても同様に水素化反応を検討した(Scheme 15)が、反応は進行しなかった。しかしながら、エーテル型有機ホウ素化合物に関しては、添



19a R = H
19b R = OMe
19c R = F

加物として用いた DABCO との複合体を可逆的に形成することが ¹H-NMR 測定により

支持された。このことは、エーテル型有機ホウ素化合物のエーテル酸素のホウ素原子への配位は可逆的で弱いことを示すものであり、今後の触媒設計の重要な指針を得ることができた。現在、エーテル型有機ホウ素化合物の誘導体の合成を進めるとともに、二酸化炭素に対する有機ホウ素化合物の反応性について検討を行っている。

<引用文献>

Hartwig, J. Organotransition metal chemistry, Chapter 15. Homogeneous Hydrogenation, 575-666, University Science Books, 2010.

Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.

Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

Welch, G. C.; Juan, R. R. S.; Masuda, J. D.; Stephan, D. W. *Science*. **2006**, *314*, 1124-1126.

Preston, A. C.; Gregory, C.; Welch, T. J.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8050-8053.

Wang, H.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Chem. Commun.* **2008**, 5966-5968.

Chen, D.; Klankermayer, J. *Chem. Commun.* **2008**, 2130-2131.

Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9475-9478.

蛭田 栄太郎, 北里大学大学院薬学研究科修士論文 (2014)

Garcia-Y, C.; Janssen, P. J.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 5459-5470.

Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181-193.

Parks, D. J.; Piers, W. E.; Yap, G.P.A. *Organometallics* **1998**, *17*, 5492-5503.

青木 まこと, 北里大学大学院薬学研究科修士論文 (2012)

Guillaneux, D.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2502-2505.

吉村 淳一, 北里大学大学院薬学研究科修士論文 (2012)

紅林 大介, 北里大学大学院薬学研究科修士論文 (2014)

Ishida, N.; Moriya, T.; Goya, T.; Murakami, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8709-8712.

Duchateau, R.; Lancaster, S. J.; Thornton-Pett, M.; Bochmann, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 4995-5005.

Yoshino, J.; Kano, N.; Kawashima, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7496-7503.

Willoughby, C. A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952-8956.

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 3 件)

嶋田 修之、牧野 一石, 有機ホウ素化合物の特性を活用した生体分子の化学合

成法の開発, 第 31 回白金シンポジウム, 2013 年 12 月 17 日, 東京白金

紅林 大介, 空元 海人, 大谷 将矢, 山本 大介, 牧野 一石, 非金属系元素を用いた水素化触媒の開発, 第 8 回北里化学シンポジウム, 2013 年 12 月 14 日, 神奈川相模大野

嶋田 修之, 牧野 一石, 機能性分子の創製を起点とする創薬基盤技術の開発 - 新触媒・新反応・新物質の創出, 第 30 回白金シンポジウム, 2012 年 12 月 18 日, 東京白金

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/medicinal/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧野 一石 (MAKINO KAZUISHI)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号: 20302573