

平成 21 年 5 月 13 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2008

課題番号：17065001

研究課題名（和文） 芳香族並びに脂肪族炭素－水素結合の活性化に基づくホウ素基およびケイ素基導入反応

研究課題名（英文） INTRODUCTION OF BORYL OR SILYL GROUPS VIA AROMATIC OR ALIPHATIC CARBON-HYDROGEN BOND ACTIVATION

研究代表者

石山 竜生 (ISHIYAMA TATSUO)

北海道大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：00232348

研究成果の概要：入手容易で安価な芳香族並びに脂肪族化合物の炭素－水素結合活性化を機軸とするジボロンやヒドロボランあるいはジシランやヒドロシランによる直接的なホウ素化反応およびケイ素化反応が、イリジウムなどの適当な遷移金属錯体を触媒として用いることにより進行することを明らかにした。これらの反応は、有機合成中間体、生理活性物質あるいは機能性分子として注目されている有機ホウ素およびケイ素化合物の経済的で環境調和型かつ効率的な合成法である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	2,300,000	0	2,300,000
2006 年度	4,700,000	0	4,700,000
2007 年度	4,700,000	0	4,700,000
2008 年度	4,700,000	0	4,700,000
年度			
総計	16,400,000	0	16,400,000

研究分野：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：有機ホウ素化合物、有機ケイ素化合物、炭素－水素結合活性化、ホウ素化、ケイ素化、遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

(1) 有機合成化学は、単に複雑な有機分子を効率的かつ選択的に構築するための方法論を提供してきたのみならず、その成果は、医学、薬学および材料科学など他の分野にも大きな波及効果をもたらしている。しかし現在の有機合成化学の現状を考えると、これら他分野から期待されるレベルに十分到達しているとは言い難い。このことは、次世代の科

学技術発展には有機合成に関する新しい方法論の開発が不可欠であることを示している。

(2) 有機ホウ素およびケイ素化合物は、取扱いの容易さや低毒性とともに活性化剤の使い分けによる反応制御の容易さから、現代の精密有機合成に欠かすことのできない重要な試薬となっている。特に、パラジウム触媒を用いた有機求電子試薬とのクロスカップ

リングによる炭素-炭素結合形成法は「鈴木・宮浦カップリング」および「檜山カップリング」と呼ばれており、世界中の大学や企業で利用されている。日本発の有機合成反応における最も輝かしい成果の一つと言える。また、これらの化合物は生理活性物質あるいは機能性分子としての利用についても注目されている。

(3) 有機ホウ素およびケイ素化合物の合成には不飽和炭化水素のヒドロメタル化法あるいはホウ素およびケイ素求電子試薬と他の有機金属試薬とのトランスメタル化法が利用されてきたが、現代の精密有機合成で必要とされる複雑な有機ホウ素およびケイ素化合物の入手には多段階を必要とするために、合成力量、原子効率および環境負荷などの点に問題がある。

(4) 近年、炭化水素類の炭素-水素結合活性化を利用する直接的かつ選択的な官能基導入反応が、従来の官能基に依存した導入反応にかわる効率的で経済的かつ低環境負荷型手法として注目されている。特に遷移金属錯体による炭素-水素結合の活性化を利用する手法は、触媒反応化が期待できることから国内外の著名な化学者が精力的な研究を行っており、現代の有機合成化学における主要なテーマの一つとなっている。

2. 研究の目的

入手容易で安価な芳香族並びに脂肪族化合物の遷移金属による触媒的な炭素-水素結合活性化に基づく各種有機ホウ素およびケイ素化合物のクリーンで効率的かつ実用的な合成法を開発する。さらに、有機ホウ素およびケイ素化合物の入手から利用までの過程を総合的にとらえ、プロセス化学に耐えうる簡便な有機合成手法の開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 効率的なホウ素化並びにケイ素化反応を実現するための反応条件（触媒前駆体、配位子、溶媒、添加物、温度など）を精査する。特に、反応に大きな影響を与えると考えられる触媒前駆体および配位子について重点的に調査する。

(2) ホウ素化剤としてはジボロンおよびヒドロボランが、またケイ素化剤としてはジシランおよびヒドロシランが利用可能であることが示唆されているが、これら反応剤のホウ素あるいはケイ素上の置換基も反応の成否を大きく左右すると考えられる。様々な置換基を有する誘導体を合成し、それらの反応特性を検討する。

(3) 基質として様々な置換基を有する芳香族並びに脂肪族化合物のホウ素化およびケイ素化について検討を行い、反応の一般性、位置選択性および官能基選択性を明らかに

する。

(4) 開発した炭素-水素結合の直接的なホウ素化あるいはケイ素化反応と鈴木・宮浦カップリングあるいは檜山カップリングなどの炭素-炭素結合形成反応を組み合わせることにより、有機合成の効率化を実現する。

4. 研究成果

(1) 量論量のアレーンおよびヘテロアレーンのビス(ピナコラート)ジボロンおよびピナコールボランによる芳香族炭素-水素結合の直接ホウ素化反応が、 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ および 4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジンとから調製した触媒の存在下へキサン溶媒中室温で進行し、対応するアリー型ホウ素化合物を収率良く与えることを見いだした。本ホウ素化は官能基共存性に優れており、エステル、シアノおよびハロゲンなどを有するアレーンおよびヘテロアレーンも利用可能である。アレーンの反応における位置選択性は置換基の立体障害による影響を大きく受け、置換基のオルト位での反応は極端に遅い。このことを利用することで、1,3-二置換型および置換基が同一の1,2-二置換型アレーンで単一の異性体が得られる。五員環ヘテロアレーンの反応は、環内ヘテロ原子の電子的影響により活性化された α 位炭素-水素結合で選択的に進行する。 $[\text{IrCl}(\text{COE})_2]_2$ 、4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジンおよびビス(ピナコラート)ジボロンの混合物をメシチレン中50°Cで攪拌した後に再結晶を行ったところ、トリス(ボリル)イリジウム(III)錯体を得られた。この錯体を過剰のベンゼンと反応させたところ、室温数分で完結しフェニルボランを得られた。以上の結果より、本反応の触媒活性種はトリス(ボリル)イリジウム(III)錯体であり、この錯体への芳香族炭素-水素結合の酸化的付加およびアリー型ホウ素化合物の還元的脱離を経由してホウ素化が進行する。本ホウ素化で得られたアリー型ホウ素化合物は単離・精製することなく、パラジウム触媒を用いたハロゲン化アリーとの鈴木・宮浦カップリングに利用可能であり、ワンポットで簡便に非対称ビアリールが得られる。

(2) 安息香酸エステル類のビス(ピナコラート)ジボロンによるホウ素化反応が、 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ とトリス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ホスフィンを組み合わせた触媒を用いることにより80°Cでオルト位選択的に進行することを見出した。本反応では配位子の選択がきわめて重要であり、dtbpyを用いた場合は上述したようにオルト位ホウ素化体は全く得られない。おそらくdtbpyの二つの窒素が強固に配位しているために基質のカルボニル酸素が配位できないためと考えられる。そこで、単座型配位子

としてピリジン、トリフェニルホスフィン、およびトリフェニルアルシンを用いて検討を行ったところ、トリフェニルホスフィンで中程度のオルト選択性が認められた。続いてトリアリールホスフィンの電子的性質について検討したところ、電子供与性のものでは選択性が下がったが、電子求引性のものでは高い選択性が認められた。基質として、安息香酸エステルの2位、3位および4位にそれぞれ電子供与基あるいは電子求引基が置換しているものでも、対応する6位ホウ素化体が得られた。3位に置換基を有する基質では2位および6位で反応する可能性があるが、2位は置換基の立体障害のためにホウ素化は6位でのみ進行した。一般にプロモアレーン類は遷移金属に対して高い反応性を示すことが知られているが、芳香環上に臭素を有する基質でも反応はオルト位 C-H 結合で選択的に進行した。

(3) 環状ビニルエーテル類のビス(ピナコラート)ジボロンおよびピナコールボランによるビニル位炭素-水素結合の活性化を伴う直接ホウ素化反応が、 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ および 4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジンとから調整した触媒の存在下オクタン中 120°C で進行し、対応するビニル型ホウ素化合物を収率良く与えることを見出した。基質としては 1,4-ジオキセン、ジヒドロピランやジヒドロフラン類が利用可能である。単純なジヒドロピランやジヒドロフラン類の反応では α/β の選択性は低い、 γ 位に置換基を導入することで高い α 選択性が実現できた。また芳香族炭素-水素結合を有する基質でもビニル位でのホウ素化が高い選択性で進行する。グルカル類の α 位選択的ビニル位 C-H ホウ素化に続くハロゲン化アリールとのクロスカップリングによる生理活性物質である C-アリールグルカル類のワンポット合成を実現した。

(4) アルキルアレーン類のビス(ピナコラート)ジボロンおよびピナコールボランによるベンジル位炭素-水素結合の活性化を伴う直接ホウ素化が、Pd/C 触媒の存在下 100°C で進行し、対応するベンジル型ホウ素化合物を収率良く与えることを見出した。

(5) アレーン類の 1,2-ジ-*sec*-ブチル-1,1,2,2-テトラフルオロジシランによる直接ケイ素化反応が、 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ および 2,9-ジイソプロピル-1,10-フェナントロリンとから調製した触媒の存在下オクタン溶媒中 120°C で進行し、対応するアリール型ケイ素化合物が収率良く得られることを見出した。また、ヘテロアレーン類の 1,2-ジ-*tert*-ブチル-1,1,2,2-テトラフルオロジシランによる直接ケイ素化反応が、 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ および 2-*tert*-ブチル-1,10-フェナントロリンとから調製した触

媒の存在下オクタン溶媒中 120°C で進行し、対応するヘテロアリール型ケイ素化合物が収率良く得られることを見出した。本ケイ素化反応は官能基共存性にも優れており、エステル、アルコキシおよびハロゲンなどを有するアレーンおよびヘテロアレーンも利用可能である。アレーンの反応における位置選択性は置換基の立体障害による影響を大きく受け、置換基のオルト位での反応は極端に遅い。このことを利用することで、1,3-二置換型および置換基が同一の 1,2-二置換型アレーンで単一の異性体得られる。五員環ヘテロアレーンの反応は、環内ヘテロ原子の電子の影響により活性化された α 位炭素-水素結合で選択的に進行する。本ケイ素化で得られたアリール型ケイ素化合物は、有機合成上有用なアリール化剤である。例えば、パラジウム触媒を用いるハロゲン化アリールとのクロスカップリングに利用することにより、対応する非対称ビアリールが収率良く得られる。また、ロジウム触媒を用いる α, β -不飽和ケトンへの 1,4-付加に利用することにより、対応する β -アリールケトンが収率良く得られる。

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 9 件)

- ① Takao Kikuchi, Jun Takagi, Hironori Isou, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Vinylic C-H borylation of cyclic vinyl ethers with bis(pinacolato)diboron catalyzed by an iridium(I)-dtbpy complex, Chem. Asian J., 3, 2082-2090, (2008)、査読有
- ② Takao Kikuchi, Jun Takagi, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-catalyzed vinylic C-H borylation of cyclic vinyl ethers by bis(pinacolato)diboron, Chem. Lett., 37, 664-665, (2008)、査読有
- ③ Takao Kikuchi, Yusuke Nobuta, Junko Umeda, Yasunori Yamamoto, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Practical synthesis of pinacolborane for one-pot synthesis of unsymmetrical biaryls via aromatic C-H borylation-cross-coupling sequence, Tetrahedron, 64, 4967-4971, (2008)、査読有
- ④ Takeaki Saiki, Yukihiro Nishio, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Improvements of efficiency and regioselectivity in the

- iridium(I)-catalyzed aromatic C-H silylation of arenes with fluorodisilanes, *Organometallics*, 25, 6068-6073, (2006)、査読有
- ⑤ Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-catalyzed borylation of arenes and heteroarenes via C-H activation, *Pure Appl. Chem.*, 78, 1369-1375, (2006)、査読有
- ⑥ Timothy. M. Boller, Jaclyn M. Murphy, Marco Hapke, Tatsuo Ishiyama, Norio Miyaura and John F. Hartwig, Mechanism of the mild functionalization of arenes by diboron reagents catalyzed by iridium complexes. Intermediacy and chemistry of bipyridine-ligated iridium trisboryl complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 14263-14278, (2005)、査読有
- ⑦ Tatsuo Ishiyama, Kazuaki Sato, Yukihiro Nishio, Takeaki Saiki and Norio Miyaura, Regioselective aromatic C-H silylation of five-membered heteroarenes with fluorodisilanes catalyzed by iridium(I) complexes, *Chem. Commun.*, 5065-5067, (2005)、査読有
- ⑧ Tatsuo Ishiyama, Jun Takagi, Yusuke Nobuta and Norio Miyaura, Iridium-catalyzed C-H borylation of arenes and heteroarenes: 1-chloro-3-iodo-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene and 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole, *Org. Synth.*, 82, 126-133, (2005)、査読有
- ⑨ Tatsuo Ishiyama, Transition metal-catalyzed direct borylation and silylation based on C-H activation, *J. Syth. Org. Chem., Jpn.*, 63, 440-452, (2005)、査読有
- [学会発表] (計 23 件)
- ① 高田瑠美, 岸田恵美, 石山童生, 宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いたフルオロジシランによるビニル位 C-H ケイ素化反応、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 30 日、日本大学、船橋
- ② Takao Kikuchi, Hironori Isou, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Ortho-Borylation of Benzoate Esters with Diborons Catalyzed by Iridium Complexes, 55th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan, 2008 年 9 月 29 日、Osaka Prefecture University
- Osaka
- ③ Tatsuo Ishiyama, Hironori Isou, Takao Kikuchi and Norio Miyaura, Iridium-Catalyzed ortho-Borylation of Benzoate Esters by Diborons, XIII International Conference on Boron Chemistry, 2008 年 9 月 23 日、Palau d' Esports i Congressos, Platja d' Aro
- ④ Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-Catalyzed Aromatic C-H Silylation by 1-Hydrosilatane, Third International Conference on Advanced Organic Synthesis directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 2008 年 5 月 27 日、Otsu Prince Hotel, Otsu
- ⑤ 異相宏典, 菊地貴夫, 石山童生, 宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いたジボロンによる安息香酸エステルのオルト位ホウ素化反応、日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 30 日、立教大学、東京
- ⑥ Takao Kikuchi, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-Catalyzed Borylation of Cyclic Vinyl Ethers via Vinylic C-H Activation, Catalysis as the Basis for the Innvation in Materials Science, 2008 年 1 月 16 日、Hokkaido University, Sapporo
- ⑦ Tatsuo Ishiyama, Iridium Catalyzed Aromatic C-H Borylation, 1st Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, 2008 年 1 月 8 日、National University of Singapore, Singapore
- ⑧ Rumi Takata, Emi Kishida, Takeaki Saiki, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-Catalyzed Direct Silylation of Heteroarenes by 1-Hydrosilatane, 54th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan, 2007 年 10 月 27 日、Hiroshima University, Higashihiroshima
- ⑨ Takao Kikuchi, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-Catalyzed Borylation of Cyclic Vinyl Ethers via Vinylic C-H Activation, 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry diorected towards Organic Synthesis, 2007 年 8 月 3 日、Nara Centennial Hall, Nara
- ⑩ 高田瑠美, 岸田恵美, 齋木文章, 石山童生, 宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いた 1-ヒドロシラトランによる芳香族 C-H 結合の直接ケイ素化反応、日本化学会北海道支部 2007 年夏季研究発表会、2007 年 7 月 21 日、旭川工業高等専門学校、旭川
- ⑪ Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-Catalyzed C-H Silylation of

- Heteroarenes by Fluorodisilanes、International Conference on Asymmetric Organocatalysis、2007年5月29日、Otsu Prince Hotel、Otsu
- ⑬ 岸田恵美、高田瑠美、齋木文章、石山童生、宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いた1-ヒドロシラトランによるヘテロアレン類の直接ケイ素化反応、日本化学会第87春季年会、2007年3月25日、関西大学千里山キャンパス、吹田
- ⑭ 石山童生、イリジウム触媒を用いるアレンのC-Hホウ素化とケイ素化、日本化学会第87春季年会、2007年3月27日、関西大学千里山キャンパス、吹田
- ⑮ Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura、Aromatic C-H Silylation of Arenes with Fluorodisilanes Catalyzed by Iridium Complexes、1st International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia、2006年10月18-19日、Tiruru、Naha
- ⑯ 異相宏典、菊地貴夫、石山童生、宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いたピナコールボランによる環状ビニルエーテルの脱水素-ホウ素化反応、第23回有機合成セミナー、2006年9月13-15日、グリーンピア大沼、大沼
- ⑰ Emi Kishida, Takeaki Saiki, Tatsuo Ishiyama, and Norio Miyaura、Direct Silylation of Arenes with 1-Hydrosilatrane Catalyzed by Iridium Complexes、53rd Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2006年9月8-9日、Osaka City University、Osaka
- ⑱ Takao Kikuchi, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura、Vinylic C-H Borylation of Cyclic Vinyl Ethers with Bis(pinacolato)diboron Catalyzed by Iridium Complexes、XXII International Conference on Organometallic Chemistry、2006年7月23-28日、Zaragoza University、Zaragoza、Spain
- ⑲ 菊地貴夫、石山童生、宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いた環状ビニルエーテル類の直接ホウ素化反応、第18回万有札幌シンポジウム、2006年7月8日、北海道厚生年金会館、札幌
- ⑳ 齋木文章、岸田恵美、石山童生、宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いた1-ヒドロシラトランによるアレン類の脱水素-ケイ素化反応、日本化学会第86春季年会、2006年3月29日、日本大学船橋キャンパス、船橋
- ㉑ 菊地貴夫、石山童生、宮浦憲夫、ビニル位C-Hホウ素化-クロスカップリング法によるC-アリールグリコシド類の簡便合成、日本化学会第86春季年会、2006年3

- 月29日、日本大学船橋キャンパス、船橋
- ㉒ Takao Kikuchi, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura、Iridium-Catalyzed Vinylic C-H Borylation of Cyclic Vinyl Ethers by Bis(pinacolato)diboron、52nd Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2005年9月15-16日、Doshisha University、Kyoto
- ㉓ Takeaki Saiki, Yukihiro Nishio, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura、Improvements of Efficiency and Regioselectivity in the Iridium(I)-Catalyzed Aromatic C-H Silylation of Arenes with Fluorodisilanes、52nd Symposium on Organometallic Chemistry, Japan、2005年9月15-16日、Doshisha University、Kyoto
- ㉔ Tatsuo Ishiyama, John F. Hartwig and Norio Miyaura、Dehydrogenative Borylation of Aromatic Compounds with Pinacolborane Catalyzed by Iridium(I) Complexes at Room Temperature、12th International Conference on Boron Chemistry、2005年9月11-15日、Aendai International Center、Sendai

〔図書〕(計2件)

- ① Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura、Wiley-VCH、Handbook of C-H Transformations、(2005)、126-131
- ② Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura、Wiley-VCH、Boronic Acids、(2005)、101-121

〔産業財産権〕

○取得状況(計1件)

名称：有機ケイ素化合物の製造方法
発明者：宮浦憲夫、石山童生、齋木文章
権利者：東レ・ダウコーニング株式会社
種類：特許公開
番号：2008-069076
出願年月日：2008年3月27日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://om-mc.eng.hokudai.ac.jp/index.j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石山 童生 (ISHIYAMA TATSUO)
北海道大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：00232348

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし