

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目: 特定領域研究

研究期間: 2005～2008

課題番号: 17065012

研究課題名(和文) シアノボランの炭素-炭素多重結合への付加反応を機軸とする新分子変換

研究課題名(英文) Development of New Molecular Transformations Based on Transition-Metal Catalyzed Cyanoboration of Carbon-Carbon Multiple Bonds

研究代表者

杉野目 道紀(SUGINOME MICHINORI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 60252483

研究成果の概要: 高度に官能基化された有機ホウ素化合物の新しい合成法として、炭素置換基とホウ素置換基を不飽和有機化合物に同時に付加させる触媒反応であるカルボホウ素化反応を開発した。炭素-ホウ素結合の触媒的活性化を鍵段階とする反応として、シアノボランを用いるシアノホウ素化およびアルキニルボランを用いるアルキニルホウ素化反応を確立した。また、クロロボランをホウ素置換基の供給源とし、有機金属化合物を有機置換基の供給源として用いるカルボホウ素化反応も開発した。この反応では塩素-ホウ素結合の触媒的活性化が鍵段階となることもわかった。

交付額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	3,800,000	0	3,800,000
2006 年度	7,600,000	0	7,600,000
2007 年度	7,600,000	0	7,600,000
2008 年度	7,600,000	0	7,600,000
年度			
総計	26,600,000	0	26,600,000

研究分野: 化学

科研費の分科・細目: 基礎化学・有機化学

キーワード: 有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

医薬品あるいは材料として従来にない機能を発揮する有機化合物群の創製に向けて、小分子を効率的に官能基化する新手法の開拓が求められている。とりわけ、さらなる変換反応の容易な「自由度の高い官能基」の導入法や、一度の反応で複数の官能基を一度に導入できる「多重官能基化」の手法の開発が求められている。そのような手法の開発は、多様な分子構造の効率的、経済的な創出を可能にする「合成力量」の飛躍的向上に直結す

る。

ホウ素に代表される半金属元素を含んだ化合物は、安定でありながら、一定の条件下では高反応性金属化合物に相当する反応性を示す。そのため有機ホウ素化合物は特に精密有機合成化学における「単離・精製」が可能な合成中間体として注目を集めており、今後ますます重要性が高まると予想される化合物ライブラリー等の構築に大きな威力を発揮すると予想される。そのため、高度に官能基化された有機ホウ素化合物を効率的に

合成する手法の開発が強く求められている。

2. 研究の目的

本研究においては、小分子に対してホウ素置換基の導入を効率的に行い、しかも同時に炭素-炭素結合形成も実現するような新しい遷移金属触媒反応として、シアノボランの付加反応を検討し、自由度の高い合成中間体の開発を図る。また、シアノボランの触媒反応機構に関する詳細な検討を行い、より合成化学的に有用なカルボホウ素化反応の開発に向けた基礎的な知見を得ることを目的としている。

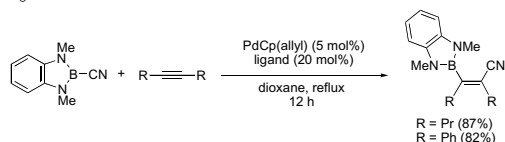
3. 研究の方法

まずシアノボランの有機不飽和化合物への触媒的付加反応の開発を行い、次いで中間体の単離や分光学的観測などによってその反応機構の解明を行った。その反応機構に基づいて、反応剤や触媒の分子設計を行って、アルキニルボランのアルキンに対する触媒的付加反応、ならびにクロロボランと有機ジルコニウム化合物を用いる新規カルボホウ素化反応の開発を行った。詳細は研究成果の項に示す。

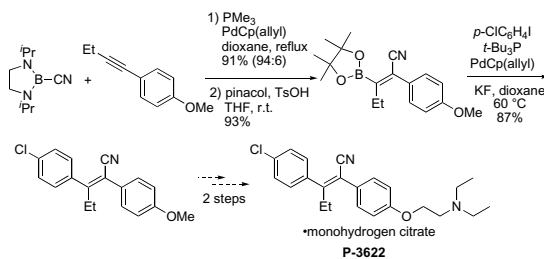
4. 研究成果

(1) アルキンの触媒的シアノホウ素化反応の反応機構と合成化学的利用

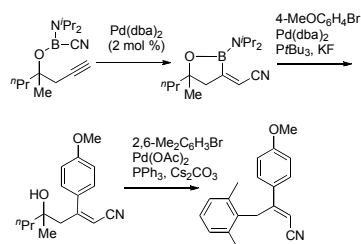
シアノボランと総称される化合物群の一部は1959年には合成が報告されているが、これらの興味深い分子を有機合成化学において利用する試みは、最近まで全くなされてこなかった。我々は最近、ホウ素-シアノ結合の炭素-炭素不飽和結合への分子内付加反応がパラジウム及びニッケル触媒の存在下進行することを見出している。本研究において重点的に検討を行った結果、分子間反応が進行する反応条件を確立することができた。鍵となるのは反応に用いるシアノボランの構造であり、ジアミン部位が環状構造をとるシアノボラン誘導体を用いた場合に、炭素-炭素三重結合への付加が効率的に進行した。



分子間シアノ化反応の合成化学的利用の例として、スクアレン合成酵素阻害作用を持つことが知られている化合物 P-3622 の合成を行った。

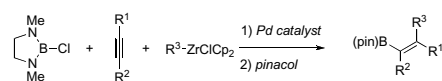


また、本特定領域研究大嶋教授らの研究グループとの共同研究として、分子内シアノホウ素化生成物を鈴木-宮浦カップリングおよびレトロアリル化カップリングを用いて変換することにより、分子内反応で利用した連結部位の除去を伴った多置換 α, β -不飽和ニトリルの合成を行った。

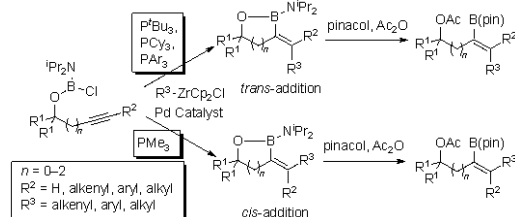


(2) 塩素-ホウ素結合の触媒的活性化を経るアルキンのカルボホウ素化反応

上記シアノホウ素化の反応機構に関し、シアノボランの遷移金属への酸化的付加について検討する中で、遷移金属に対してより容易に酸化的付加を行うクロロボラン類の触媒反応について検討を始めた。クロロボランは炭素-炭素三重結合にそのまま付加はしないものの、アルキニルスズや有機ジルコニウム化合物を共存させると、炭素-炭素三重結合に有機基とボリル基がシス付加したアルキニルボラン生成物が得られることを見出した。



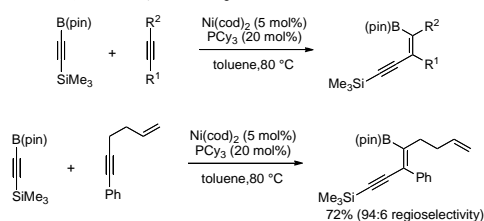
また、分子内にアルキン部位を有する環化型の基質を用いてジルコニウム反応剤との反応を行ったところ、PMe₃を用いた場合にはシス付加、よりかさ高いPCy₃等を用いた場合にはトランス付加で進行する環化的シリルホウ素化反応を見出した。



(3) アルキンのニッケル触媒アルキニルホ

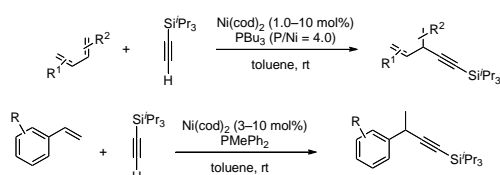
ウ素化反応

シアノボランの炭素-ホウ素結合よりも安定で、活性化されにくいと考えられるアルキニルボランの炭素-ホウ素結合の切断を含むカルボホウ素化の検討を行った。ピナコールボラン誘導体を用いた触媒探索の結果、トリシクロヘキシルホスフィンないしはジシクロヘキシルフェニルホスフィンを有するニッケル錯体を用いたときに、アルキニルボランの *sp* 炭素-ホウ素結合が切断され、炭素-炭素三重結合にシス付加する新反応を見出した。本反応は高い官能基選択性を示し、炭素-炭素二重結合やエステル基などが共存する基質においても、アルキンに対する付加のみが進行した。

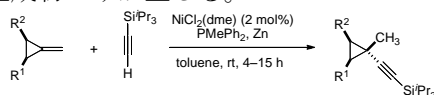


(4) 炭素-炭素二重結合のニッケル触媒ヒドロアルキニル化反応

上記アルキニルホウ素化反応の研究途上において、末端アルキンの *sp*-C-H結合が1,3-ジエンやスチレン類の炭素-炭素二重結合に位置選択的に付加する新しい触媒反応を見出した。アルキンとして自己二量化を起こしにくいトリイソプロピルシリルアセチレンを用いること、1,3-ジエンには Ni/PBu_3 触媒、スチレン類には Ni/PMePh_2 触媒を用いることが重要である。



また、メチレンシクロプロパンに対するトリイソプロピルシリルアセチレンの付加もニッケル触媒存在下進行し、3員環構造は保持したままでアルキニル基が三員環炭素に結合した生成物を高収率で与えた。付加の立体選択性も高度に制御されており、アルキニル基が二重結合のより空いた面から付加した生成物のみが生じる。



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 29 件)

(1) “Nickel-Catalyzed Ring-Opening Hydroacylation of Methylene-cyclopropanes: Synthesis of γ,δ -Unsaturated Ketones from Aldehydes” Taniguchi, H.; Ohmura, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11298-11299. (査読有)

(2) “Easily Attachable and Detachable *ortho*-Directing Agent for Arylboronic Acids in Ruthenium-Catalyzed Aromatic C-H Silylation” Ihara, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(22), 7502-7503. (査読有)

(3) “Nickel-Catalyzed, Regio- and Stereoselective Hydroalkynylation of Methylene-cyclopropanes with Retention of the Cyclopropane Ring, Leading to the Synthesis of 1-Methyl-1-Alkynylcyclopropanes” Shirakura, M.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5060-5061. (査読有)

(4) Stereoselective Synthesis of *cis*- β -Methyl- and Phenyl-Substituted Alkenylboranes via Platinum-Catalyzed Dehydrogenative Borylation” Ohmura, T.; Takasaki, Y.; Suginome, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2372-2375. (査読有)

(5) “Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyanoboration of Allenes Leading to the Regioselective Synthesis of β -Cyanoallylboranes” Yamamoto, A.; Ikeda, Y.; Suginome, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5224-5226. (査読有)

(6) “ $\text{B}(\text{OMe})_3$ as a Nonacidic Iminium Ion Generator in Mannich- and Ugi-type Reactions” Tanaka, Y.; Hidaka, K.; Hasui, T.; Suginome, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1148-1151. (査読有)

(7) “Synthesis of Masked Haloareneboronic Acids via Iridium-Catalyzed Aromatic C-H Borylation with 1,8-Naphthalenediaminoborane (danBH)” Iwade, N.; Suginome, M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1713-1717. (査読有)

(8) “Nickel-Catalyzed Regioselective Hydroalkynylation of Styrenes: Improved Catalyst System, Reaction Scope, and Mechanism” Shirakura, M.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2009**, *17* (3), 523-526. (査読有)

(9) “Palladium-Catalyzed Carboboration of Alkynes Using Chloroborane and Organozirconium Reagents” Daini, M.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2008**, (41), 5224-5226. (査読有)

(10) “Nickel-Catalyzed Addition of C-H Bonds of Terminal Alkynes to 1,3-Dienes and Styrenes” Shirakura, M.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (16), 5410-5411. (査読有)

(11) “Diarylboronic Acid Derivatives as a Catalytic Iminium Ion Generator in the Mannich-type Reaction Using *sec*-Amines,

- Aldehydes, and Ketene Silyl Acetals” Tanaka, T.; Hasui, T.; Suginome, M. *Synlett.* **2008**, (8), 1239-1242. (査読有)
- (12) “Palladium-Catalyzed *trans*- and *cis*-Carboboration of Alkynes Tethered to Chloroborane with Organozirconium Reagents: Ligand-Dependent Complementary Stereoselectivity” Daini, M.; Yamamoto, A.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2918-2919. (査読有)
- (13) “Palladium-catalyzed *cis*- and *trans*-Silaboration of Terminal Alkynes: Complementary Access to Stereo-Defined Trisubstituted Alkenes” Ohmura, T.; Oshima, K.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2008**, 1416-1418. (査読有)
- (14) “Synthetic Application of Intramolecular Cyanoboration on the Basis of Removal and Conversion of a Tethering Group by Palladium-Catalyzed Retro-allylation” Ohmura, T.; Awano, T.; Suginome, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2008**, (3), 423-427. (査読有)
- (15) “Silylboranes Bearing Dialkylamino Groups on Silicon as Silylene Equivalents: Palladium-Catalyzed Regioselective Synthesis of 2,4-Disubstituted Siloles” Ohmura, T.; Masuda, K.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (5), 1526-1527. (査読有)
- (16) “A Mechanism for the Palladium-Catalyzed Regioselective Silaboration of Allene: A Theoretical Study” Abe, Y.; Kuramoto, K.; Ehara, M.; Nakatsuji, H.; Suginome, M.; Murakami, M.; Ito, Y. *Organometallics* **2008**, *27*, 1736-1742. (査読有)
- (17) “Differentially Protected Benzenediboron Acids: Divalent Cross-Coupling Modules for the Efficient Synthesis of Boron-Substituted Oligoarenes” Noguchi, H.; Shioda, T.; Chou, C.-M.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2008**, *10* (3), 377-380. (査読有)
- (18) “Palladium-Catalyzed Asymmetric Silaborative C-C Cleavage of *meso*-Methylenecyclopropanes” Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Kondo, Y.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (12), 3518-3519. (査読有)
- (19) “Acid-free, Aminoborane-mediated Ugi-type Reaction Leading to General Utilization of Secondary Amines” Tanaka, T.; Hasui, T.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2007**, *9* (22), 4407-4410. (査読有)
- (20) “Boron-Masking Strategy for the Selective Synthesis of Oligoarenes via Iterative Suzuki-Miyaura Coupling” Noguchi, H.; Hojo, K.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758-759. (査読有)
- (21) “Reductive Amination of Aldehydes Using Aminoboranes as Iminium Ion Generators” Suginome, M.; Tanaka, M.; Hasui, T. *Synlett* **2006**, 1047-1050. (査読有)
- (22) “The Asymmetric Silaboration of Terminal Allenes Bearing α -Stereogenic Centers: Stereoselection Based on “Reagent Control” Ohmura, T.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2503-2506. (査読有)
- (23) “Ligand-Controlled, Complementary Stereoselectivity in the Platinum-Catalyzed Intramolecular Silaboration of Alkenes” Ohmura, T.; Furukawa, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13366-13367. (査読有)
- (24) “Nickel-Catalyzed Addition of Alkynylboranes to Alkynes” Suginome, M.; Shirakura, M.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438-14439. (査読有)
- (25) “Reactions of Cyanoboranes with a Palladium-PMe₃ Complex: Mechanism for the Catalytic Cyanoboration of Alkynes” Suginome, M.; Yamamoto, A.; Sasaki, T.; Murakami M. *Organometallics*, **2006**, *25*, 2911-2913. (査読有)
- (26) “Aminoboranes as New Iminium Ion Generators in Amination Reactions” Suginome, M. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1377-1387. (査読有)
- (27) “Palladium-Catalyzed Addition of Cyanoboranes to Alkynes Leading to Regio- and Stereoselective Synthesis of β -Boryl- α,β -unsaturated Nitriles” Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2380-2382. (査読有)
- (28) “Activation of Boron-Cyanide Bonds by Transition Metal Catalysts Leading to Intramolecular Cyanoboration of Alkynes” Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5300-5308. (査読有)
- (29) “Nickel-Catalyzed *trans*-Alkynylboration of Alkynes via Activation of a Boron-Chlorine Bond” Yamamoto, A.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15706-15707. (査読有)

[学会発表] (計 14 件)

- (1) “Oligo- and Polyarenes with Well-Defined Primary and Secondary Structures: New Synthetic Strategies and Functions” Suginome, M., Catalysis and Fine Chemicals (C&FC), Seoul, Korea, Dec. 13-17, 2009. (招待講演)
- (2) “New Catalytic Accesses to Functionalized Organoboron Acids for Organic Synthesis” Suginome, M., Nesmeyanov Conference, Moscow, Russia, Sep. 28-Oct. 2, 2009. (招待講演)
- (3) “Protection of Boronyl Groups for the Synthesis of Functionalized Organoboron Acid

Derivatives” Suginome, M., 5th BASF Boron Conference, Hyderabad, India, Mar. 3-4, 2009. (招待講演)

(4) “Nickel-Catalyzed Addition of Alkyne C-H Bonds to 1,3-Dienes and Styrenes” Suginome, M., 9th International Conference on Organic Reactions (ISOR), Chiayi, Taiwan, Nov. 20-23, 2008. (招待講演)

5) “Boron-Masking Strategy for Selective Synthesis of Oligoareneboronic Acids via Cross-Coupling Reactions” Suginome, M., 13th International Conference on Boron Chemistry (IMEBORON-XIII), Platja d’Aro, Spain, Sep. 21-25, 2008. (招待講演)

(6) “Asymmetric Catalysis on Asymmetrically Synthesized Helical Polymers Bearing Metal-Binding Sites” Suginome, M., 20th International Symposium on Chirality, Geneva, Switzerland, July 6-9, 2008. (招待講演)

(7) “含ホウ素 σ 結合活性化に基づいた新触媒反応の開発” 杉野目道紀, 東京農工大分子触媒セミナー「多元素間結合切断のための戦略と分子変換反応への新しい展開」, 東京, 2008.11.15 (招待講演).

(8) “触媒的カルボホウ素化反応への取組みを起点とする新反応・新反応剤の開拓” 杉野目道紀, 有機合成化学講習会, 東京, 2008.6.18 (招待講演).

(9) “ホウ素化合物の「活性化」と「保護」を利用した精密有機合成” 杉野目道紀, 2007年日本化学会西日本大会, 岡山, 2007.11.10 (依頼講演).

(10) “ホウ素の特性を活かした新しい精密有機合成” 杉野目道紀, 東京工業大学理学研究流動機構シンポジウム, 東京, 2007.11.30 (招待講演).

(11) “Efficient Accesses to Organoboron Compounds for Organic Synthesis” Suginome, M. China-Japan Joint Symposium on Functional Materials toward Future Catalysts, Beijing, China, 2008.1.16 (依頼講演).

(12) “ホウ素化合物の遷移金属触媒反応” 杉野目道紀, 第3回九州大学理学研究院化学部門研究セミナー, 福岡, 2006.1.14 (招待講演).

(13) “New Boron-Based Reagents and Reactions for Organic Synthesis” Suginome, M. 2nd International BASF Boron Conference, Tokyo, 2006.9.26-27 (招待講演).

(14) “Exploration of New Transition Metal Catalyzed Reactions for Organic Synthesis” 杉野目道紀, 有機合成化学セミナー, 大沼, 2006.9.13-15 (受賞講演).

[図書] (計1件)

Suginome, M. (分担執筆) *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 10*, Elsevier, 2007, pp.869

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 「クロスカップリング反応を用いたオリゴマー化合物の合成方法」

発明者: 杉野目道紀, 野口宙幹, 北條浩章

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許

番号: 特願 2008-505123

出願年月日: 2007年3月9日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/suginome-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉野目 道紀 (SUGINOME MICHINORI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 60252483

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし