

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2007~2010

課題番号：19205007

研究課題名(和文) ホウ素のマスクングを鍵とする有機ボロン酸の新反応化学

研究課題名(英文) Boron-Masking Strategy for New Transformations of Organoboronic Acids

研究代表者

杉野目 道紀 (SUGINOME MICHINORI)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：60252483

研究成果の概要(和文)：有機ボロン酸のホウ素上にマスクング基を導入し、ホウ素を保持して行う有機ボロン酸変換反応の開発を行った。1,8-ジアミノナフタレンは極めて効果的な保護基として機能し、特に鈴木-宮浦カップリング反応において有効に機能した。これに基づいて、オリゴアレーン類の反復合成法、オリゴアレーンデンドロンの迅速合成、オリゴフェニレンビニレン類の反復合成法を開発した。また、一方のホウ素上に同保護基を有するジボロン反応剤を新たに開発し、アルキンに対する付加反応において、段階的なクロスカップリングに利用することができる非対称ジボリルアルケンが位置選択的に得られることを見出した。2-(5-ピラゾリル)アニリンや、アントラニルアミドがアリールボロン酸のホウ素上での着脱が可能なオルト配向基として働き、ルテニウム触媒オルト位シリル化を進行させることを見出した。後者のマスクング基は、鈴木-宮浦カップリングにおける保護基としても機能した。

研究成果の概要(英文)：New methods for the synthesis of highly functionalized organoboronic acids have been developed on the basis of introduction of "masking groups" onto the boron atoms of organoboronic acids by condensation. 1,8-Diaminonaphthalene served as a highly robust protecting group particularly in Suzuki-Miyaura coupling. The masking group allowed synthesis of oligoarenes via iterative cross-coupling, iterative synthesis of oligo(phenylene-vinylene)s, and facile synthesis of oligoarene-based dendrons. A diboron reagent in which one of the two boron atoms is protected has been prepared and used in the alkyne diboration reaction, leading to regioselective formation of diboration products, which were applicable to stepwise cross-coupling reactions. Condensates of 2-(pirazol-5-yl)aniline (PZA) and anthranilamide (AAM) with organoboronic acids underwent ruthenium-catalyzed *ortho*-silylation, in which the nitrogen-containing masking groups (PZA and AAM) served as *ortho*-directing groups, which are easily removable after the reaction. The AAM group also served as a protecting group for the boronyl group in the Suzuki-Miyaura coupling.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,400,000	4,920,000	21,320,000
2008年度	9,500,000	2,850,000	12,350,000
2009年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2010年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
年度			
総計	39,100,000	11,730,000	50,830,000

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：合成有機化学

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

近年の有機合成化学における有機ホウ素化合物の重要性はますます高まりつつある。特に、有機ボロン酸は比較的安定でありながら、適度な活性化によって高い反応性を獲得しうることを特徴としており、その需要は急速に高まりつつある。近年の有機ボロン酸をベースとした有機合成化学の隆盛は、鈴木-宮浦カップリングに代表される、遷移金属触媒を用いた触媒的炭素-炭素結合形成反応の急速な発展に依るところが大きい。有機ボロン酸を利用した有機合成化学のさらなる発展には、多様な有機ボロン酸誘導体が効率的に供給されることが極めて重要である。

有機ボロン酸合成法開発の重心は、これまで炭素-ホウ素結合形成におかれてきた。有機リチウム反応剤とホウ素求電子剤との反応も、遷移金属触媒を用いた炭素-ホウ素結合形成反応も、その範疇に分類される。しかしながら、これらの有用な反応にも官能基共存性や位置選択性などにおいて改善の余地が残されており、特に複雑な構造、官能基を有するボロン酸の合成には適さない場合も多かった。

2. 研究の目的

本研究はこれまでの炭素-ホウ素結合形成に重きを置いたボロン酸合成法とは対照的に、「炭素-ホウ素結合を保ちながら行う」ボロン酸合成法を開発しようとするものである。この研究において最も重要な研究課題は「ホウ素のマスキング法開拓」である。この「マスキング」とはボロン酸のボロニル基(B(OH)₂)の反応性を変化させるために一時的に取り付ける官能性置換基のことである。「マスキング基」の果たす役割のうち重要なものは「ボロニル基の保護」である。マスキング基の効果的な保護効果により、ボロニル基を保ったまま他の反応部位での変換反応が可能となる。もう一つは、「反応誘導効果」とでも言うべき役割であり、一時的に取り付けたマスキング基の官能基の効果により、マスキング基近傍での反応加速が実現されることが期待される。

まずは最も広く用いられる炭素-炭素結合形成反応の一つである鈴木-宮浦カップリング反応で有効に働くマスキング基の開発を行い、共役オリゴアレン類の反復カップリング合成を行う。次いで他の反応への「ホウ素のマスキング」のコンセプトの展開を図る。

3. 研究の方法

本研究計画の中心となる基盤要素は、有機ボロン酸のボロニル基の効果的なマスキング基の開発、反復カップリングの繰り返し構造ユニットとして機能する官能性有機ボロ

ン酸の合成法開拓、およびそれらを活かした新しい反復合成システムの構築、の3点である。これらの研究項目で見出された知見と発生した問題点を互いに反映させながら、効率よく全体の研究目標の達成に向けた取り組みを行う。

4. 研究成果

(1) 1,8-ジアミノナフタレンによるボロニル基の保護

鈴木-宮浦カップリングに代表されるほとんどの有機ボロン酸の変換反応においては、空の p 軌道を有するホウ素への塩基(求核剤)の攻撃が、有機ボロン酸活性化の重要なステップとして含まれる。すなわちこの活性化段階を効果的に防ぐ置換基をホウ素上に導入することができれば、ホウ素の保護が可能になる。我々は非共有電子対の供与によりホウ素上のルイス酸性を低減させることが知られるアミノ基の導入が効果的と考え、様々なアミノボロン類の比較検討を行った。アミノボロン類は通常加水分解に対して極めて不安定であり、ホウ素の保護基として用いるためにはその多くが不適当であった。しかしながら、1,8-ジアミノナフタレンと有機ボロン酸の縮合によって得られる6員環化合物 **1** が、シリカゲルカラムでの単離も可能なほど極めて高い安定性を示すことを見出した(図1)。

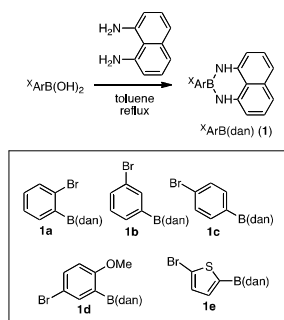


図1.

市販の様々なハロ置換アリールボロン酸から高収率で合成した保護体 **1** と種々のアリールボロン酸 **2** とのクロスカップリングを検討したところ、パラジウム触媒として Pd(P(Bu-*t*))₂, 塩基として CsF を用いたときに最も速やかにカップリングが進行し、対応するビフェニルボロン酸誘導体 **3** が得られた(図2)。この反応における2種類のホウ素官能基のうち、アリールボロン酸 **2** のボロニル基のみが反応に関与し、1,8-ジアミノナフタレンによってマスキングされた **1** のボロニル基 B(dan) を完全に保って反応が進行した。他の触媒、塩基を用いた場合でも、B(dan) 部位の反応は全く進行せず、反応時間を延長することによって多くの場合に高収率で **3** を与えた。また、**1d** と *p*-トリルボロン酸ピナコー

ルエステルの反応は塩基として水酸化ナトリウムを必要としたが、この場合にも **B(dan)** 部位の分解や反応は全く認められず、99%の高収率で対応するカップリング生成物が得られた。この反応を真に実践的な反復合成に応用するためには、反応中の脱保護等により、望まないオリゴマーが少量たりとも生成することがあってはならないが、**DAN** 保護基は反復合成への展開のために十分な保護能力の高さを示した。

これらのカップリング生成物が有する **DAN** 保護基は、酸性条件下で容易に脱保護することが可能である。すなわち、5 N 塩酸と THF の混合均一溶液中、室温で数時間反応させ、脱保護終了後に反応溶液中に 1 N 塩酸水溶液を注いでエーテル抽出を行うことにより、対応する有機ボロン酸を定量的に得ることができる。後述の反復クロスカップリングにおいては、このエーテル抽出物をそのまま次のカップリングに用いる。

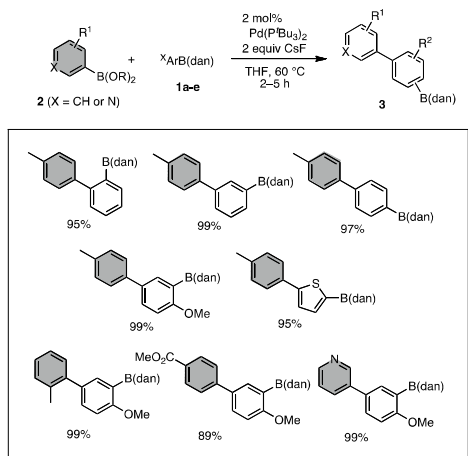


図 2.

(2) 触媒的ボリル化反応によるボロン酸 1, 8-ジアミノナフタレン保護体の直接合成

前項に示した有機ボロン酸と 1,8-ジアミノナフタレンの縮合による方法以外に、**DAN** 保護基を予めホウ素原子上に有するホウ素反応剤を用いたボリル化反応により、**DAN** 保護有機ボロン酸を直接合成する手法の開発も行った。そのような反応剤の典型的なものとしてヒドロボラン(**dan**)BH を用いる反応がある。**(dan)BH** と芳香族化合物をイリジウム触媒の存在下で反応させると、芳香族 C-H 結合ボリル化が進行し、**B(dan)** 基を有する芳香族化合物が高収率で得られた(図 3)。この反応を 1,3-ジブロモベンゼンや 1,2-ジブロモベンゼンに適用すると、位置選択的な C-H ボリル化が進行し、ジハロフェニルボロン酸誘導体が選択的に得られた。

(dan)BH はイリジウム触媒の存在下でアルキンのヒドロホウ素化にも用いられ、特に芳香環上にハロゲン置換基を有するフェニルアセチレン誘導体のヒドロホウ素化では、

芳香環上にハロゲン、末端アルケニル炭素上に **B(dan)** 基を有するフェニレンビニレン型モノマーが収率良く得られた⁸⁾(図 4 (a))。同様のフェニレンビニレン型モノマーはスチレン類のロジウム触媒脱水素ホウ素化反応によっても合成される(図 4 (b))。

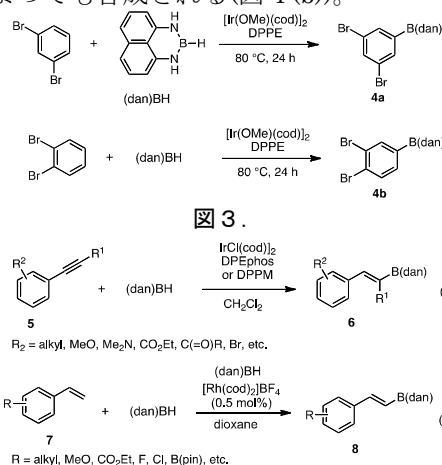


図 3.

様々な触媒的ボリル化に用いられるジボロン反応剤 $B_2(\text{pin})_2$ の一方のピナコール基を **DAN** に置き換えた非対称ジボロン **(dan)BB(pin)** の反応性についても検討した(図 5 (a))。このジボロン反応剤は白金またはイリジウム触媒の存在下、アルキンに対して高い位置選択性で付加することを見出した。専ら白金触媒を用いる $B_2(\text{pin})_2$ の反応とは異なり、イリジウム触媒が高い触媒活性を示すことも興味深い点である。このようにして位置選択的に合成したジホウ素化生成物 **9** のハロゲン化アリールとのクロスカップリングを行うと、より反応性の高い **B(pin)** 基でのカップリングだけが進行し、末端炭素上に **B(dan)** 基を有するアルケニルボロン酸誘導体 **10** が選択的に得られる(図 5 (b))。これは、 $B_2(\text{pin})_2$ によるジボリル化で得られる生成物 **11** のカップリングが末端側 **B(pin)** 基で選択的に進行し、**12** を与えるのとは対照的である(図 5 (c))。

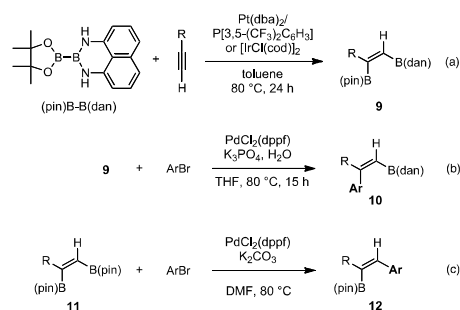


図 5.

また、*o,m,p*-ハロ置換アリールボロン酸の **DAN** 保護体に対し、パラジウム触媒存在下でのジボロンによるボリル化反応を行うことで、芳香環上に反応性の異なる二つのホ

ウ素置換基を有するカップリングモジュールが合成される(図6)。

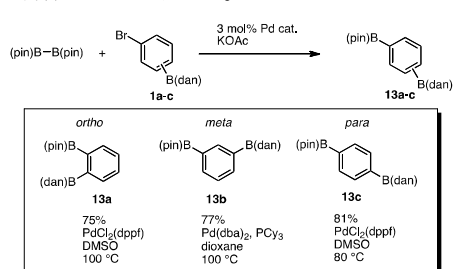


図6.

(3) 反復クロスカップリングによるオリゴアレーンおよびオリゴフェニレンビニレン類の合成

ここまでを示した方法により合成したカップリングモジュールを用いて、反復鈴木宮浦カップリング反応を行った。この反復合成はただ二つの反応から成り立っている。一つは有機ボロン酸と DAN 保護ハロアールボロン酸のクロスカップリングであり、もう一つは DAN 置換基の脱保護である。以下では、このような反復合成において戦略的かつ一時的に用いる保護のことをマスキング、その脱保護を脱マスク化と呼ぶことにする。

トリルボロン酸とカップリングモジュール **1d** の反応 (モル比 1 : 1) と、続く脱マスク化により合成したビアールボロン酸に対して再び **1d** をカップリングさせることによりテルアールボロン酸 DAN 保護体 **15** を得た (図7)。この **15** に対してカップリングモジュール **1c** との反応をさらに2回行うことで、キンクアール **17** が得られた。それぞれの反応の収率は充分に高く、しかも望まないオリゴマーの生成は全く認められない。こうして得たオリゴアレーンは末端に保護されたボロニル基を有しているため、更なる主鎖の伸長が可能であると同時に、他のボロン酸変換反応を用いて官能基導入を行うことができる(図8)。脱マスク化後、酸化することにより水酸基を、アルケニルハロゲン化物との反応でアルケニル基を、また α, β -不飽和ケトンと Rh 触媒存在下反応させることで γ -オキソアルキル基をそれぞれ導入することができた。

芳香環上にハロゲンを二つ有するモジュールは、 dendroimer 合成に利用することができる。例えば、**4a** と **18** から DAN 保護テルアールボロン酸 **19** が得られる(図9)。**19** を脱マスク化したのち再び **4a** と反応させることで第2世代、もう1サイクル繰り返すことで、ベンゼン環 15 枚から構成される dendroimer **21** が得られる。

芳香環上にハロゲン原子、炭素-炭素 2 重結合上に B(dan) 基を有するスチレン型モジュールは、上記と同様の反応条件を適用することにより、オリゴフェニレンビニレン **25**

の合成に用いることができる(図10)。

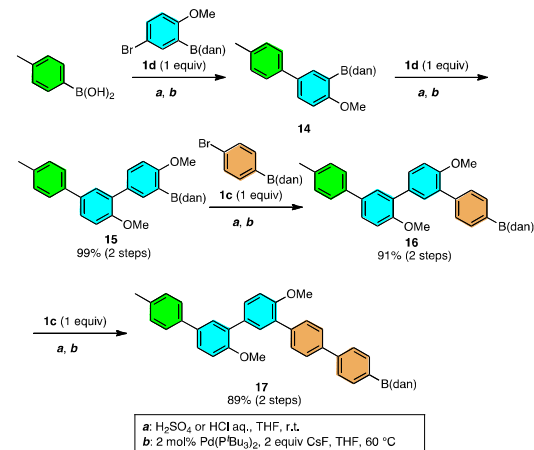


図7

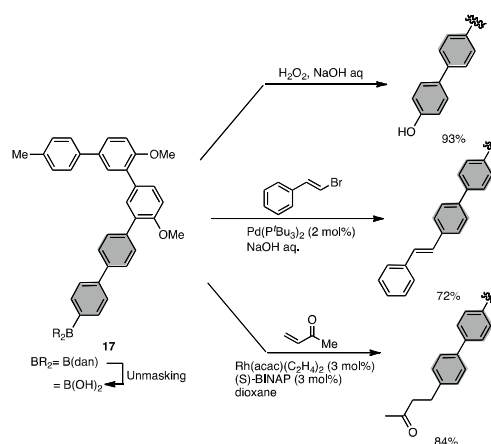


図8.

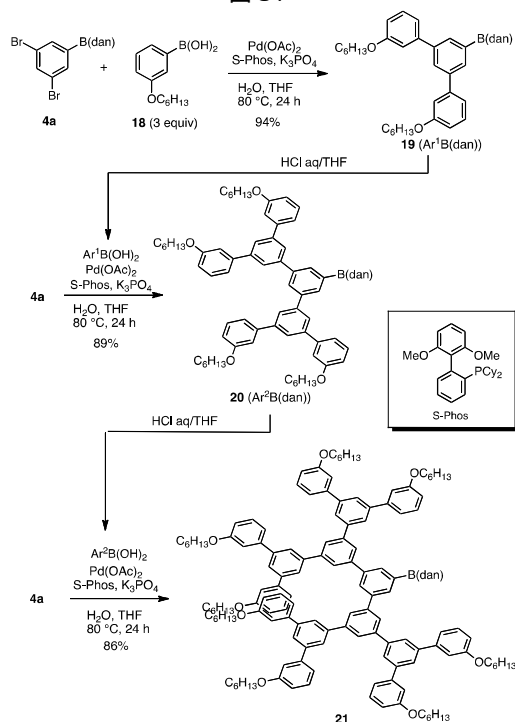


図9.

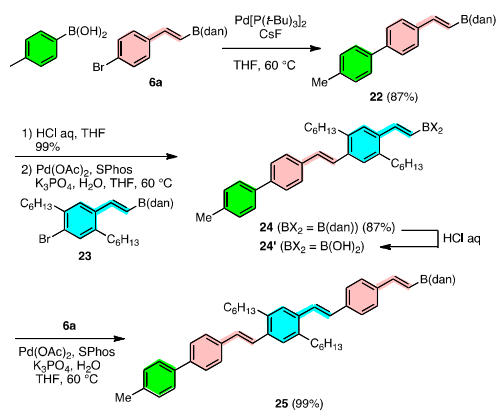


図 10.

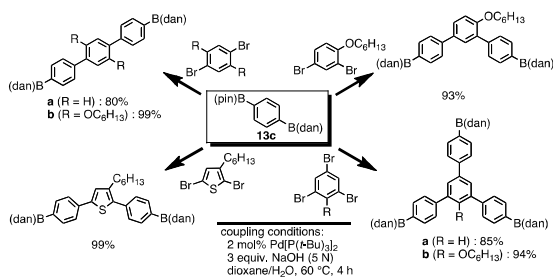


図 11.

芳香環上に異なるホウ素置換基 B(pin)と B(dan) を有するカップリングモジュールは、ハロゲン化アリールと選択的に B(pin)部位でカップリングした生成物を与える(図 11)。特に効果的なのはポリハロゲン化アリールとのカップリングであり、ホウ素置換フェニル基を複数有する化合物が、選択的かつ高収率で得られる。

(4) 着脱可能なオルト配向基の導入によるアリールボロン酸の α -位 C-H 結合活性化反応

触媒的 C-H 結合官能基化の化学は、オルト配向基の触媒金属との配位相互作用を利用した触媒反応系の開発とともに急速な発展を遂げつつある。オルト配向基は反応の促進と位置選択性の発現に必須であるが、そのことが逆に基質一般性を低いものとし、このタイプの触媒的 C-H 結合官能基化の合成化学的利用の障害になってきた面は否めない。我々は、最も広く用いられる合成中間体である有機ボロン酸のホウ素上に、着脱可能なオルト配向基を導入する検討を行うことにした。このことにより、C-H 結合官能基化を行った後に、ホウ素部位も他の官能基や炭素置換基に変換することが可能となり、触媒的 C-H 結合官能基化の合成化学的有用性が大きく向上すると考えたからである。ホウ素上に導入するオルト配向基として様々な置換基を検討した結果、2-(3-ピラゾリル)アニリンをホウ素上に導入すると、ルテニウム触媒を用いたオルト位シリル化が収率良く進行することを見出した(図 12)。メチルボロン酸誘導体に適用することで、ホウ素の α 位の sp^3 炭素上での C-H 結合活性化も可能となる。

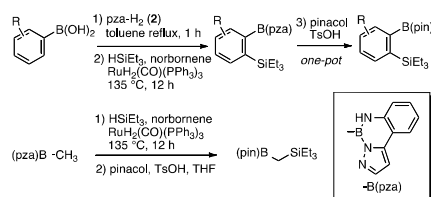


図 12.

さらにホウ素上で着脱可能な配向基として、アントラニルアミドが優れていることを見出した。アントラニルアミドはピラゾリルアニリンよりも強い配向基として働くだけでなく、格段に高い安定性を示した。このことを利用して、アントラニルアミドを鈴木-宮浦カップリングの保護基として用いた(図 13)。すなわち、ハロゲン置換アリールボロン酸のホウ素上にアントラニルアミドを導入し、Pd 触媒存在下、アリールボロン酸とのクロスカップリングを行った。この反応において、アントラニルアミドを導入したホウ素原子は完全に保たれ、カップリングは保護されていないホウ素で進行した。このビアリアル生成物に対して Ru 触媒によるオルト位シリル化反応を行うと、ホウ素置換基のオルト位にシリル基が導入されたビアリアルボロン酸が選択的かつ良好な収率で得られた。

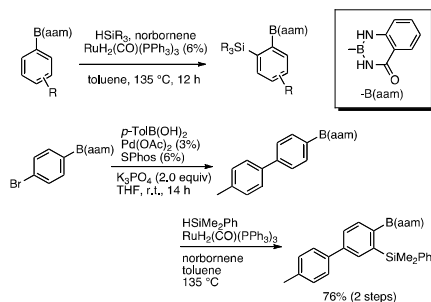


図 13.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)(全て査読有)

- "Control of Helical Chirality of Poly(quinoxaline-2,3-diyl)s Based on Post-Polymerization Modification of the Terminal Group by Chiral Small Molecules" Nagata, Y.; Ohashi, S; Suginome, M., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 1564–1571.
- "Anthranilamide: A Simple, Removable Ortho-Directing Modifier for Arylboronic Acids Serving also as a Protective Group in Cross-Coupling Reactions" Ihara, H.; Koyanagi, M.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2662-2665.
- "Ruthenium-Catalyzed C-H-Silylation of Methylboronic Acid Using a Removable α -Directing Modifier on the Boron Atom" Ihara, H.; Ueda, A.; Suginome, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 916-918.
- "Differentially Protected Diboron for Regioselective Diboration of Alkynes:

Internal-Selective Cross-Coupling of 1-Alkene-1,2-diboronic Acid Derivatives" Iwate, N.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2548–2549.

(5) "Rhodium-Catalyzed Dehydroborylation of Styrenes with Naphthalene-1,8-Diaminoborane ((dan)BH): New Synthesis of Masked β -Borylstyrenes as New Phenylene-Vinylene Cross-Coupling Modules" Iwate, N.; Suginome, M. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 558-560.

(6) "Synthesis of Masked Haloareneboronic Acids via Iridium-Catalyzed Aromatic C-H Borylation with 1,8-Naphthalenediaminoborane (danBH)" Iwate, N.; Suginome, M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1713-1717.

(7) "Synthesis of B-Protected β -Styrylboronic Acids via Iridium-Catalyzed Hydroboration of Alkynes with 1,8-Naphthalenediaminoborane Leading to Iterative Synthesis of Oligo(phenylenevinylene)s" Iwate, N.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1899-1902.

(8) "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*, 7502-7503.

(9) "Differentially Protected Benzenediboronic 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*, 377-380.

(10) "Synthesis and Helical Structure of Oligo(quinoline-2,3-diyl)s" Suginome, M.; Noguchi, H.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1036-1037.

[学会発表] (計 7 件) (全て招待講演)

(1) "New Accesses to Functionalized Organoboronic Acids Using Protecting and Directing Groups on the Boron Atom", Suginome, M., Pacificchem 2010, Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 15–20, 2010.

(2) "From Iterative Synthesis to Application to Chiral Ligand: New Aspects of the Chemistry of Polyarenes", Suginome, M., the 18th International Conference on Organic Synthesis (IUPAC ICOS-18), Bergen, Norway, August 1–6, 2010.

(3) "New Metal-Mediated Organic Synthesis by Virtue of New Protecting, Directing, and Reacting Groups on the Boron Atoms of Organoboronic Acids", Suginome, M., 6th Asian-European Symposium on Metal Mediated Efficient Reactions, Singapore, June 7–9, 2010.

(4) "Oligo- and Polyarenes with Well-Defined Primary and Secondary Structures: New

Synthetic Strategies and Functions", Suginome, M., the International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (CFC 2009), Seoul, Korea, Dec. 13–17, 2009.

(5) "New Catalytic Accesses to Functionalized Organoboronic Acids for Organic Synthesis", Suginome, M., Nesmeyanov Conference, Moscow, Russia, Sept. 28–Oct. 2, 2009.

(6) "Protection of Boronyl Groups for the Synthesis of Functionalized Organoboronic Acid Derivatives", Suginome, M., 5th BASF Boron Conference, Hyderabad, India, March 3-4, 2009.

(7) "Boron-masking strategy for selective synthesis of oligoarylboronic acids via cross-coupling reactions", Suginome, M., International Conference on Boron Chemistry (IUPAC XIII IMEBORON), Platja d'Aro, Spain, Sept. 21–25, 2008.

[図書] (計 2 件) (全て分担執筆)

(1) "Transition-Metal-Catalyzed Element-Boryl Additions to Unsaturated Organic Compounds" Suginome, M.; Ohmura, T. In *Boronic Acids*, 2nd Ed.; Hall, D. G. Ed.; Wiley; 2011; Vol. 1, pp 171–212.

(2) "C-E Bond Formation through Element-Element Addition to Carbon-Carbon Multiple Bonds" Suginome, M.; Matsuda, T.; Ohmura, T.; Seki, A.; Murakami, M. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Crabtree, R. and Mingos, M. Eds.; Ojima, I. Vol. Ed.; Elsevier, 2007; Volume 10, pp 725-787.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (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, 北條浩章, 野口宙幹

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許

番号: 第 4929468 号

取得年月日: 平成 24 年 2 月 24 日

国内外の別: 国内

[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・工学研究科・教授

研究者番号: 60252483

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし