

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350049

研究課題名（和文）有機ホウ素化合物の革新的な合成法の開発

研究課題名（英文）Development of Highly Efficient Synthesis of Organoboron Compounds

研究代表者 石山 竜生 (ISHIYAMA TATSUO)

北海道大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：00232348

研究成果の概要（和文）：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による直接的なホウ素化反応が、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。

研究成果の概要（英文）：Organoboron compounds are an important class of compounds that have been utilized as synthetic intermediates, functional molecules, functional polymers, ^{10}B carriers for neutron capture therapy, and biologically active compounds. For the synthesis of them, direct borylation of unreactive C-H bonds catalyzed by transition metal complexes is one of the most economical, efficient, elegant, and environmentally benign protocols. We found that Ir- and Pd-catalyzed C-H borylation of arenes heteroarenes, alkenes, and benzylic positions of alkylarenes by bis(pinacolato)diboron or pinacolborane provided aryl-, heteroaryl-, alkenyl-, and benzylboron compounds, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

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：有機ホウ素化合物、炭素－水素結合活性化、ホウ素化、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」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であり、2010年にはノーベル化学賞が授与されている。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ロ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反応と鈴木・宮浦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ロ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型との鈴木・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アルが得られる。

(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、[Ir(OMe)(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. 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 13 件)

- ① Hiroshi Itoh, Takao Kikuchi, Tatsuo Ishiyama and Norio Miyaura, Iridium-catalyzed ortho-C-H borylation of aryl ketones with bis(pinacolato)diboron, Chem. Lett., 40, 1007-1008, (2011)、査読有
- ② Gao-Qiang Li, Yasunori Yamamoto and

Norio Miyaura, Synthesis of tetra-ortho-substituted biaryls using aryltriolborates, Synlett, 1769-1773, (2011)、査読有

- ③ Gao-Qiang Li, Yasunori Yamamoto and Norio Miyaura, Double-coupling of dibromo arenes with aryltriolborates for synthesis of diaryl-substituted planar frameworks, Tetrahedron, 67, 6804-6811, (2011)、査読有
- ④ Gao-Qiang Li, Shunsuke Kiyomura, Yasunori Yamamoto and Norio Miyaura, Direct conversion of pinacol arylboronic esters to aryl triolborates, Chem. Lett., 40, 702-704, (2011)、査読有
- ⑤ Yasunori Yamamoto, Tomohiko Shirai, Gao-Qiang Li, Shunsuke Kiyomura, Tomohiko Shirai, Momoko Watanabe, Kazunori Kurihara and Norio Miyaura, Ru/Me-BIPAM-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to aliphatic aldehydes and α -keto esters, Molecules, 16, 5020-5034, (2011)、査読有
- ⑥ Xiao-Qiang Yu, Tomohiko Shirai, Yasunori Yamamoto and Norio Miyaura, Rhodium-catalyzed 1,4-addition of lithium 2-furyltriolborates to unsaturated ketones and esters for enantioselective synthesis of γ -oxo-carboxylic acids by oxidation of the furyl ring with ozone, Chem. Asian J., 6, 932-937, (2011)、査読有
- ⑦ Tatsuo Ishiyama, Hironori Isou, Takao Kikuchi and Norio Miyaura, Ortho-C-H borylation of benzoate esters with bis(pinacolato)diboron catalyzed by iridium-phosphine complexes, Chem. Commun., 46, 159-161, (2010)、査読有
- ⑧ Yasunori Yamamoto, Miho Takizawa, Xiao-Qiang Yu and Norio Miyaura, Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of heteroaryltriolborates with aryl halides for synthesis of biaryls, Heterocycles, 80, 359-368, (2010)、査読有
- ⑨ Yasunori Yamamoto, Kazunori Kurihara and Norio Miyaura, Me-bipam for Enantioselective Ruthenium(II)-Catalyzed Arylation of Aldehydes with Arylboronic Acids, Angew. Chem. Int. Ed., 48, 4414-4416, (2009)、査読有
- ⑩ Xiao-Qiang Yu, Yasunori Yamamoto and Norio Miyaura, Rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition of heteroaryl cyclic triolborate to α , β -

- unsaturated carbonyl compounds、Synlett、994-998、(2009)、査読有
- ⑪ Kazunori Kurihara、Yasunori Yamamoto and Norio Miyaura、A chiral bidentate phosphoramidite (Me-BIPAM) for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -dehydroamino esters, enamides, and dimethyl itaconate、Tetrahedron Lett.、50、3158-3160、(2009)、査読有
- ⑫ Kazunori Kurihara、Yasunori Yamamoto and Norio Miyaura、An N-linked bidentate phosphoramidite ligand (N-Me-BIPAM) for rhodium-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to N-sulfonylaryldimines、Adv. Synth. Cat.、351、260-270、(2009)、査読有
- ⑬ Yasunori Yamamoto、Shingo Takada、Norio Miyaura、Tetsuji Iyama and Hiroto Tachikawa、 γ -Selective Cross-Coupling Reactions of Potassium Allyltrifluoroborates with Haloarenes Catalyzed by a Pd(0)/D-t-BPF or Pd(0)/Josiphos ((R, S)-CyPF-t-Bu) Complex: Mechanistic Studies on Transmetalation and Enantioselection、Organometallics、28、152-160、(2009)、査読有

[学会発表] (計 15 件)

- ① 開翔太郎、石山童生、宮浦憲夫、伊藤 肇、イリジウム/アルシン系触媒を用いたカルボニル基を有するヘテロアレーンの位置選択的な C-H ホウ素化反応、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月、横浜
- ② 天羽龍之介、伊藤肇、石山童生、イリジウム触媒を用いたジボロンによる芳香族アルジミンのオルト位 C-H ホウ素化反応、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月、横浜
- ③ 小林謙也、伊藤肇、山本靖典、パラジウム/Josiphos 触媒によるシリルケテンアセタールの不斉アリール化反応におけるトランスメタル化および不斉発現機構、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月、横浜
- ④ 養王田昌昭、白井智彦、伊藤 肇、山本靖典、ルテニウム/Me-BIPAM 錯体を用いるアリールボロン酸のイサチン類への不斉付加反応、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月、横浜
- ⑤ 白井智彦、伊藤 肇、山本靖典、Ru/Me-BIPAM 触媒によるアリールボロン酸のグリオキシル酸エステルおよびイサチン類への不斉付加反応、第 58 回有機金属化学討論会、2011 年 9 月、名古屋
- ⑥ 高橋良徳、栗原一典、山本靖典、宮浦憲夫、イミン類に対するアリールボロン酸の不斉付加反応によるアリールグリシン誘導体の合成、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月、横浜
- ⑦ 白井智彦、渡辺桃子、栗原一典、山本靖典、宮浦憲夫、Ru/Me-BIPAM 触媒によるアリールボロン酸のアルデヒドおよび α -ケトエステルへのエナンチオ選択的アリール化反応、第 57 回有機金属化学討論会、2010 年 9 月、東京
- ⑧ 小林謙也、山本靖典、宮浦憲夫、パラジウム/Josiphos 錯体で触媒されるケテンシリルアセタールのエナンチオ選択的 α -アリール化反応、第 57 回有機金属化学討論会、2010 年 9 月、東京
- ⑨ 岩口祐典、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ヘテロアレーン類の芳香族 C-H シリル化における反応効率の改善、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月、東大阪
- ⑩ 白井智彦、栗原一典、山本靖典、宮浦憲夫、ルテニウム/Me-BIPAM 錯体を用いるアリールボロン酸の α -ケトエステルへの不斉付加反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月、東大阪
- ⑪ 小林謙也、山本靖典、宮浦憲夫、パラジウム/Josiphos 錯体を用いる、シリルケテンアセタールの不斉アリール化、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月、東大阪
- ⑫ 李高強、山本靖典、宮浦憲夫、有機トリオールボレートを用いたオルト四置換ビアリールの合成、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月、東大阪
- ⑬ 伊藤啓司、菊池貴夫、石山童生、宮浦憲夫、イリジウム触媒を用いたアリールケトンのビス(ピナコラート)ジボロンによるオルト位ホウ素化反応、第 56 回有機金属化学討論会、2009 年 9 月、京都
- ⑭ 山本靖典、栗原一典、宮浦憲夫、ルテニウム/Me-BIPAM 錯体によるアリールボロン酸のアルデヒドへの不斉 1, 2-付加反応、第 56 回有機金属化学討論会、2009 年 9 月、京都
- ⑮ 于曉強、白井智彦、山本靖典、宮浦憲夫、ヘテロ芳香族環状トリオールボレート塩のロジウム触媒不斉 1, 4-付加反応、第 56 回有機金属化学討論会、2009 年 9 月、京都

[図書] (計 1 件)

- ① 石山童生、化学同人、使える！有機合成反応 241 実践ガイド、(2010)、312-313 および 412-413

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

- ① 名称：B-アリアルボラジンの製造方法
発明者：宮浦憲夫、山本靖典
権利者：株式会社日本触媒
種類：特許公開
番号：2010-280637
出願年月日：2009年6月8日
国内外の別：国内
- ② 名称：ピナコールボランの製造方法
発明者：宮浦憲夫、山本靖典
権利者：国立大学法人 北海道大学
種類：特許公開
番号：2009-191025
出願年月日：2008年2月15日
国内外の別：国内

○ 取得状況 (計2件)

- ① 名称：B-アリアルボラジンの製造方法
発明者：宮浦憲夫、山本靖典
権利者：株式会社日本触媒
種類：特許公開
番号：2010-280637
取得年月日：2010年12月16日
国内外の別：国内
- ② 名称：ピナコールボランの製造方法
発明者：宮浦憲夫、山本靖典
権利者：国立大学法人 北海道大学
種類：特許公開
番号：2009-191025
出願年月日：2009年8月27日
国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/lab/orga/element/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(3) 連携研究者

山本 靖典 (YAMAMOTO YASUNORI)
北海道大学・大学院工学研究院・助教
研究者番号：30271646