

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620084

研究課題名(和文) アルケンの触媒的アミノホウ素化反応の創出

研究課題名(英文) Development of Catalytic Aminoboration of Alkenes

研究代表者

平野 康次 (Hirano, Koji)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70532696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：銅触媒を用いた求電子的アミノ化を鍵とするアルケンの位置および立体選択的アミノホウ素化反応の開発に成功した。電子的に活性化されたスチレンをはじめとし、歪みを有するメチレンシクロプロパンやビシクロアルケン類の適用に成功した。また、基幹物質として知られる単純な脂肪族末端アルケンに対しても有効な触媒系を見出すこともできた。得られる生成物はホウ素基を足がかりとするさらなる分子変換が可能であるため、有機合成上重要なビルディングブロックとなる。また、関連するアルケンの位置およびエナンチオ選択的ヒドロアミノ化反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed copper-catalyzed regio- and stereoselective aminoborations of alkenes by using an electrophilic amination as a key step. Under optimal conditions, electronically activated styrenes as well as strained methylenecyclopropanes and bicyclic alkenes could be employed. Additionally, we successfully found an efficient Cu-based catalyst system for the challenging unactivated terminal alkenes, which are known to be feedstock materials. The obtained aminoboration products can be useful intermediates in organic synthesis because the resulting boron functionality can be a versatile synthetic handle for further transformation. Additionally, related regio- and enantioselective hydroamination catalysis was also developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミノホウ素化、ヒドロアミノ化、求電子的アミノ化、アミン、アルケン、有機ホウ素化合物、触媒的
不斉合成、位置選択性

1. 研究開始当初の背景

2010年、鈴木章氏の「パラジウム触媒を用いた有機ハロゲン化合物と有機ホウ素化合物による効率的炭素-炭素結合形成(鈴木・宮浦クロスカップリング)の開発」に関する業績に対しノーベル化学賞が与えられたことから明らかのように、有機ホウ素化合物は現代の有機合成化学において必要不可欠な、極めて重要なビルディングブロックである。また、有機ホウ素化合物は他の有機金属試薬に比べて酸素や湿気に対しはるかに安定であり、このような性質も相まって医薬品や有機発光材料等の様々な有用物質の合成に利用されてきた。このように有機ホウ素化合物の重要性が広く認知されるにつれ、その変換方法に加えて如何に高度に官能基化された有機ホウ素化合物を提供するかという新たな課題が生まれてきた。有機ホウ素化合物は一般に有機リチウム試薬やグリニヤール試薬といった高反応性有機金属種から合成されていたが、近年、アルケンやアルキンといった炭素-炭素不飽和結合に対し、ホウ素置換基を付加させることで、多種多様な有機ホウ素化合物を効率的に合成しようとする研究が展開されはじめている。中でも、ホウ素置換基と同時に他の官能基団を不飽和結合へ付加させる触媒的二官能基化反応は、単純な出発物質から複雑で、官能基に富む有機ホウ素化合物を一段階で提供できる手法として注目を集めている。しかし、ホウ素置換基と窒素置換基の付加(アミノホウ素化)を触媒的に達成した報告は全く存在していなかった。

2. 研究の目的

窒素元素は数多くの生理活性化化合物や医薬品、有機機能性材料等に普遍的に含まれている。従ってアミノ基を有する有機ホウ素化合物は、これらの含窒素化合物を合成するための、有用なビルディングブロックとなり得る。この事実を鑑みると、上述したアルケンの触媒的アミノホウ素化反応を創出することによる合成化学的意義は極めて大きいと考えられる。

申請者はこれまでの研究過程において、クロロアミンやヒドロキシルアミンが適切な銅触媒存在下で従来とは異なる求電子的なアミノ化試薬として振る舞うことを見出し、これを活用する新たな銅触媒炭素-窒素結合形成反応の開発に成功していた[例えば *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900-6901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3642-3645]。そこでこの知見を基に、求電子的アミノ化試薬とジボロン(pinB-Bpin)を適切な銅触媒と組み合わせることで単純アルケンのアミノホウ素化反応の実現を目指した。

3. 研究の方法

上述の研究目的を達成するため、以下の二つの方法を設定した。

(1) 電子的に活性化されたスチレン誘導体のアミノホウ素化反応の開発

これまでの、電気陰性度の大きい窒素を有するアミノ基を求核的に、そして一方で電子的に陽性であるホウ素基を求電子的に導入する方法が主に検討されてきた。しかし、この場合窒素とホウ素の間で極めて強固な窒素-ホウ素結合が形成されてしまい、これを触媒的に切断、活性化することは極めて困難であると予想された。そこで先に述べたように、求電子的アミノ化を鍵とするアミノホウ素化反応を検討する。すなわち、従来法と極性を転換させ、アミノ基を求電子的に、ホウ素基を求核的に導入することを試みる。触媒としては先行研究において求電子的アミノ化に高い活性を有することが確認されていた銅塩を中心に検討する。はじめに電子的に比較的活性化されたスチレン誘導体を用いて検討を開始する。また、銅触媒に対して適切な光学活性配位子を適用し、触媒的不斉合成へと展開することを目指す。

(2) 基質一般性の拡張とクロスカップリング反応への展開

スチレン以外のアルケンの適用を目指し、触媒系の改良を行う。アルケンとしては種々の歪みアルケンや、低活性ではあるが基幹物質としてその高度利用が囑望されている単純末端アルケンの利用を検討する。さらに得られたアミノホウ素化体に対し、ホウ素基を足がかりとする官能基変換を施し、有用な含窒素化合物の効率的合成も目指す。

4. 研究成果

(1) スチレンの位置および立体選択的アミノホウ素化

研究計画に則り、スチレン誘導体のアミノホウ素化反応の開発に着手した。その結果、塩化銅(I)/ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン(dppbz)触媒ならびにLiO-*t*-Bu塩基存在下、THF中、室温で*trans*- β -メチルスチレンに対し、ビス(ピナコラート)ジボロン(pinB-Bpin)と*O*-ベンズイルヒドロキシルアミンを作用させると、目的とするアミノホウ素化体が良好な収率で得られることを見出した。本反応は位置選択的に進行し、スチレンの α 位にアミノ基、 β 位にホウ素基が選択的に導入される。また、*syn*体のみを単一のジアステレオマーとして与えた。一方、*cis*- β -メチルスチレンを同じ条件で処理した場合は、*anti*体のみを選択的に生じた。以上の結果から本反応は立体特異的に進行し、触媒サ

イクル全体を通してアミノ基とホウ素基はアルケンに対して *syn* 付加することがわかった。

得られる生成物はホウ素基を足がかりとした酸化、アミノ化が可能であり、各々対応する 1,2-アミノアルコールとジアミンを与えた。また KHF_2 で処理すれば、大気雰囲気下で長期間(最低 1 年)の保存が可能なフルオロホウ酸塩へと誘導できる。本手法は特に比較的不安定な生成物の単離・精製の際に極めて有効であり、単純なる過操作のみで純粋な生成物を得ることができる点は特筆に値する。

さらに、*dppbz* に代えて光学活性ビスホスフィン(*S,S*)-*Me-Duphos* を用いると、位置選択的、立体特異的、ならびにエナンチオ選択的アミノホウ素化反応が進行し、対応する光学活性β-アミノアルキルボランを良好な収率で与えることも明らかとした。

(2) 歪みアルケンの位置および立体選択的アミノホウ素化

次に先に見出したアミノホウ素化反応の基質一般性の拡張を目的とし、歪みアルケンの利用を検討した。その結果、先と同じ塩化銅 (I)/*dppbz* 触媒がメチレンシクロプロパンのアミノホウ素化反応に有効であることを見出した。本反応も位置選択的に進行し、メチレン基の内部炭素にアミノ基、外部炭素にホウ素基が取り込まれた側鎖にボリルメチル基を有するシクロプロピルアミンが単一の生成物として得られた。また、シクロプロパンの環内にアリール基が一つ置換している場合は、対応する *trans* 体を非常に高い選択性で与えた。得られた生成物は先と同様、ホウ素基の酸化とアミノ化、さらにリチウムカルベノイドによる一炭素増炭後に鈴木-宮浦クロスカップリングをおこなうことも可能であり、様々な官能基を有するシクロプロピルアミンを良好な収率で与えた。これの生成物は母骨格として特異な生物活性を示すことが知られているトラニルシプロミンを含んでいる。従って、本アミノホウ素化触媒は様々な置換基を有するトラニルシプロミン誘導体を迅速に合成できる、極めて有用なビルディングブロックを提供するものと考えられる。

一方、類似の歪みアルケンとしてビスクロアルケンを適用したところ、酸素や窒素などのヘテロ元素架橋ビスクロアルケンに対してはチオシアン酸銅 (I) (CuSCN)/1,10-フェナントロリン (*phen*) 触媒が、ノルボルネンやノルボルナジエンをはじめとする単純なメチレン架橋ビスクロアルケンにはこれまでと同様の塩化銅 (I)/*dppbz* 触媒が有効であることがわかった。反応は全ての場合において *exo* 選択的に進行する。また、支持配位子として光学活性な(*R,R*)-*Ph-BPE* を用いれば、触媒的不斉合成にも展開できた。生成物の誘導もこれまでと同様にホウ素基を利

用すれば容易に実施できる。さらにノルボルナジエンから誘導した生成物の場合、残存する二重結合を利用したエチレンとの開環クロスメタセシスにより、多官能基化されたシクロペンテンを立体特異的に合成することにも成功した。

(3) 不活性末端アルケンのアミノホウ素化：配位子による位置選択性の制御

最後に、最も挑戦的な基質と予想された不活性末端アルケンのアミノホウ素化に着手した。これまで見出してきた触媒系では、低収率にとどまるか、もしくは非常に低い位置選択性を示した。そこで触媒系を一から探索し直すこととした。その結果、 $\text{CuCl}(\text{xantphos})$ 触媒と $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ 塩基存在下、1-オクテンに対しビス(ピナコラート)ジボロンと *O*-ベンゾイルヒドロキシルアミンを作用させると、アルケンの内部炭素にアミノ基、末端炭素にホウ素基が取り込まれたアミノホウ素化体が高い位置選択性で得られることがわかった。興味深いことに、触媒として *N*-ヘテロサイクリックカルベン配位子を有する IPrCuBr を用い、塩基として $\text{LiO}-t\text{-Bu}$ 、ホウ素源として混合型ジボロン(*pinB-Bdan*)を用いると、先とは逆の位置異性体が選択的に得られることがわかった。すなわちアルケンの末端炭素にアミノ基、内部炭素にホウ素基として *Bdan* 基が取り込まれたアミノホウ素化体が高選択的に得られた。このような配位子による位置選択性の制御は一般性が高く、様々な官能基や置換パターンを有する単純末端アルケンに対しても 90:10 以上の位置選択性を示した。両位置異性体ともホウ素基の変換が可能であり、各々位置異性体の関係にある 1,2-アミノアルコールおよび 1,2-ジアミンへと誘導できる。つまり、本触媒系を用いれば、1-オクテンのような単一の単純な末端アルケンから、位置異性体の関係にある官能基化アミンを高選択的につくりわけていくことが可能となる。現在本系の触媒的不斉合成にも取り組んでおり、予備的ではあるが 95:5 以上のエナンチオ選択性を示す系を見出すに至っている。

(4) アルケンの位置およびエナンチオ選択的ヒドロアミノ化

上述してきたアミノホウ素化反応では、求核剤としてジボロン、求電子剤としてヒドロキシルアミンを用いることで、アルケンに対し触媒的にホウ素基とアミノ基を同時導入することができる。ここで、ジボロンに代えて他の求核剤を用いることができれば、アルケンの新たなアミノ化反応を創出できると期待した。そこでまず、ジボロンに代えてヒドロシランを用いることで、アルケンに対し、ヒドリドとアミノ基を導入する反応、すなわちヒドロアミノ化反応の開発に取り組んだ。

その結果、ヒドロシランとして極めて安価な PHMS が有効であることを見出した。また、光学活性なビスホスフィン配位子を用いれば、エナンチオ選択的ヒドロアミノ化が進行することもわかった。具体的には、塩化銅 (I) / (*S,S*)-Me-Duphos もしくは (*R,R*)-Ph-BPE 触媒と LiO-*t*-Bu 塩基存在下、スチレンに対して PMHS と *O*-ベンゾイルヒドロキシルアミンを作用させると、スチレンのβ位にヒドリド、α位にアミノ基が位置選択的にとりこまれたヒドロアミノ化生成物が高いエナンチオ選択性で得られた。本手法の特徴はアルケンの基質適用範囲の広さであり、従来の求核的不斉ヒドロアミノ化触媒では適用が難しかったβ位に置換基を有するスチレン誘導体に対しても、高いエナンチオ選択性を示すことは特筆に値する。また、同様の銅触媒系を用いることで、これまで全く前例のなかったヘテロ元素架橋ビスクロアルケンのエナンチオ選択的ヒドロアミノ化反応にも成功している。

(5) エナンチオ選択的ヒドロアミノ化を利用するα-アミノボロン酸誘導体の触媒的不斉合成

近年、これまでは治療困難であった多発性骨髄腫治療薬としてプロテアソーム阻害剤が注目を集めている。すでに上市されているものとしては、ボルテゾミブやイクサゾミブが有名である。これらは光学活性α-アミノボロン酸をその鍵骨格として含んでおり、ホウ素基とアミノ基が置換した不斉炭素中心の構築が、これらを合成する上で極めて重要かつチャレンジングな課題となっている。現在では、化学両論量の不斉補助基を利用したジアステレオ選択的な手法が採用されている。これを触媒的不斉合成で置き換えることは、極めて大きなインパクトを与えると予想される。しかし、これまでにそのような手法は全く開発されていなかった。

申請者は前述した求電子のアミノ化を鍵とするエナンチオ選択的ヒドロアミノ化反応を利用することで、この課題に挑戦した。その結果、ホウ素基として Bdan 基が置換したアルケンに対し、PMHS と *O*-ベンゾイルヒドロキシルアミンを酢酸銅 (II) / (*R*)-DTBM-Segphos 触媒と LiO-*t*-Bu 塩基存在下、THF 中で作用させると、アミノ基はホウ素基のα位に選択的に取り込まれ、望む光学活性α-アミノボロン酸誘導体がエナンチオ選択的に生成することを見出した。さらに、その単結晶 X 線結晶構造解析にも成功し、絶対配置の決定もおこなった。現在、本手法を利用したボルテゾミブの合成や、類似の手法を利用した様々なα-アミノボロン酸誘導体の触媒的合成に取り組んでいる。

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 24 件)

- (1) 松田直樹、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Regioselective and Stereospecific Copper-Catalyzed Aminoboration of Styrenes with Bis(pinacolato)diboron and *O*-Benzoyl-*N,N*-dialkylhydroxylamines ” J. Am. Chem. Soc. 査読有、135 巻、(2013)、4934-4937.
DOI: 10.1021/ja4007645.
- (2) 榮良典、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Formal Anti-Markovnikov Hydroamination of Terminal Aryl Alkynes with Pinacolborane and Hydroxylamines via Zr/Cu Sequential Catalysis ” Chem. Lett. 査読有、42 巻、(2013)、1128-1230.
DOI: 10.1246/cl.130485.
- (3) 三木佑也、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Catalyzed Intermolecular Regioselective Hydroamination of Styrenes with Polymethylhydrosiloxane and Hydroxylamines ” Angew. Chem. Int. Ed. 査読有、52 巻、(2013)、10830-10834.
DOI: 10.1002/anie.201304365.
- (4) 榮良典、松田直樹、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Highly Stereoselective Synthesis of (Borylmethyl)cyclopropylamines by Copper-Catalyzed Aminoboration of Methylene-cyclopropanes ” Org. Lett. 査読有、16 巻、(2014)、1228-1231.
DOI: 10.1021/o15001507.
- (5) 平野康次、三浦雅博 ” Copper-catalyzed aminoboration and hydroamination of alkenes with electrophilic amination reagents ” Pure Appl. Chem. 査読有、86 巻、(2014)、291-297.
DOI: 10.1515/pac-2014-5004.
- (6) 三木佑也、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Catalyzed Enantioselective Formal Hydroamination of Oxa- and Azabicyclic Alkenes with Hydrosilanes and Hydroxylamines ” Org. Lett. 査読有、16 巻、(2014)、1498-1501.
DOI: 10.1021/o15003219.
- (7) 榮良典、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ” Copper-Catalyzed Stereoselective Aminoboration of Bicyclic Alkenes ” Angew. Chem. Int. Ed. 査読有、54 巻、(2015)、613-617.
DOI: 10.1002/anie.201409104.
- (8) 榮良典、平野康次、三浦雅博 ” Ligand-Controlled Regiodivergent Cu-Catalyzed Aminoboration of Unactivated Terminal Alkenes ” J. Am.

Chem. Soc. 査読有、137 巻、(2015)、
6460-6463.

DOI: 10.1021/jacs.5b02775.

- (9) 西川大貴、平野康次、三浦雅博 “Asymmetric Synthesis of α -Aminoboronic Acid Derivatives by Copper-Catalyzed Enantioselective Hydroamination” J. Am. Chem. Soc. 査読有、137 巻、(2015)、15620-15623.
DOI: 10.1021/jacs.5b09773.

[学会発表] (計 5 件)

- (1) 平野康次 ” Copper-Catalyzed Aminoboration of Alkenes with Bis(pinacolato)diboron and Hydroxylamines” 17th IUPAC Conference on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS17)、2013. 7. 31、Fort Collins(CO, USA)
- (2) 平野康次 ” Copper-Catalyzed Aminoboration of Alkenes with Bis(pinacolato)diboron and Hydroxylamines” 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC10)、2013. 9. 23、同志社大学(京都)
- (3) 平野康次 ” Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminoboration and Hydroamination of Alkenes with Electrophilic Amination Reagents” International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC) 2014 Post-Symposium、2014. 7. 19、大阪大学(大阪)
- (4) 平野康次 ” Regiodivergent Copper-Catalyzed Aminoboration of Unactivated Terminal Alkenes” Organic Chemistry Symposium, Royal Society of Chemistry Roadshow、2015. 6. 5、京都大学(京都)
- (5) 平野康次 ” Development of New Catalytic C-N Bond Formations Based on Electrophilic Amination” 日本化学会第 96 春季年会(進歩賞受賞講演)、2016. 3. 24、同志社大学(京都)

[図書] (計 1 件)

- (1) 平野康次、三浦雅博 “Copper-Mediated Intermolecular C-H/C-H and C-H/N-H Couplings via Aromatic C-H Cleavage in *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II*” Eds. Pierre H. Dixneuf, Henri Doucet, Springer, 2015, 47-65.

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~miura-lab/>

6. 研究組織

研究代表者

平野 康次 (HIRANO KOJI)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：70532696