

## 研究課題別評価

### 1 研究課題名:機能性ホウ素化合物のデザイン・創製・新反応

### 2 研究者氏名:杉野目 道紀

グループメンバー: 松田学則(2002 年4月～9月)

三宅由寛(2002 年4月～6月)

Lars Uehlin(2002 年4月～2004 年6月)

大村智通(2002 年10月～2004 年3月)

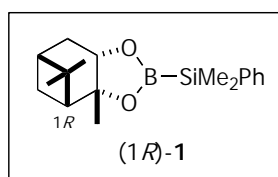
### 3 研究の狙い:

現代社会を支える新材料や新医薬品の開発において、多様な有機化合物を自由に創り出す方法の開拓がますます重要になりつつある。ホウ素は炭素と安定な結合を作ることのできる、特別な金属的元素である。ホウ素化合物は、触媒として働いたり、逆に触媒の作用によって有用な有機化合物に変化する興味深い性質を示す。本研究においては、このようなホウ素の特徴的な性質を最大限に発揮させることができる分子設計により、有機化合物を創り出す上で重要なツールとなる、新しいホウ素化合物の開発をめざした。

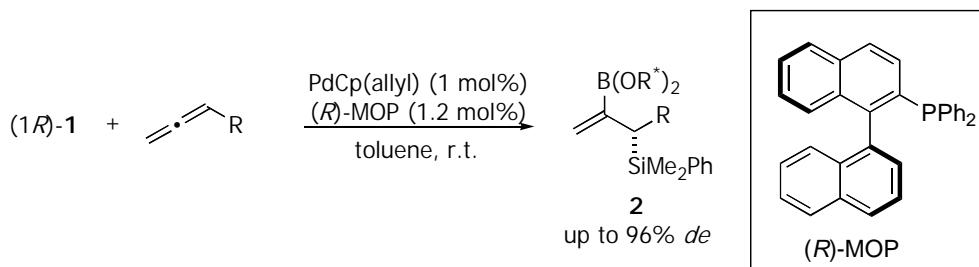
### 4 研究成果:

本研究で開発した機能性ホウ素反応剤を用いることで、以下に掲げる新しい合成反応を実現した。

#### (1) 遷移金属触媒による不斉シリルホウ素化反応

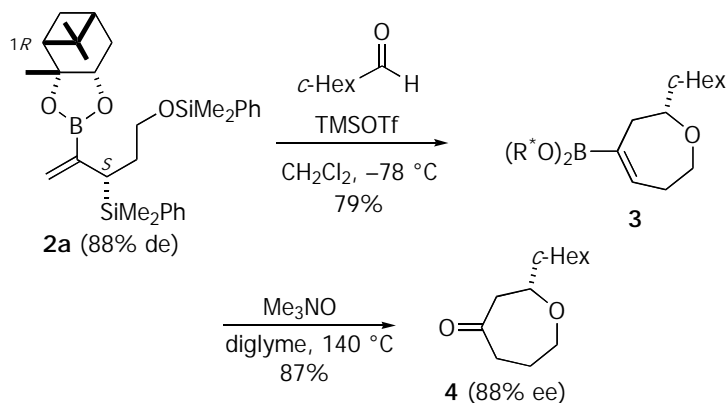


ホウ素上に光学活性ピナンジオキシ基を有するシリルボラン(1R)-1 を合成し、炭素-炭素二重結合への不斉付加反応を検討した。末端アレン化合物と(1R)-1 の反応をシクロペンタジエニル( -アリル)パラジウムと(R)-MOP (1:1)から調製した触媒の存在下で行うと、アレンの内部二重結合への付加反応がエナンチオ面選択的に進行し、最高で 96%de の不斉面選択性で光学活性 -ボリルアリルシランが見出された。選択性はアレン置換基のかさ高さに依存し、よりかさ高いアレンにおいて高い立体選択性が実現された。しかしながら、メチル基を有するアレン(1,2-ブタジエン)においても 86%de の選択性が得られたことは、この不斉付加反応が比較的広い適用範囲を持つことを示している。

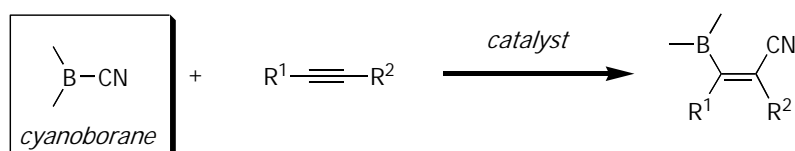


この反応で得られる光学活性アリルシランの合成化学的な利用についても検討した。88%de のアリルシラン 2a をルイス酸存在下アルデヒドと反応させたところ、7 員環形成反応が進行し、環状有機ホウ素化合物 3 が得られた。3 の酸化処理によって得られた 7 員環ケ

トン 4 は 88% ee の光学純度を示したことから，7 員環形成反応が完全なキラリティー転スファアを伴って進行したことが示された。今後の改良により，さらに光学純度の高いアリルシラン不斉合成法が開発されれば，中員環化合物の不斉合成に大きな威力を発揮することが期待される。

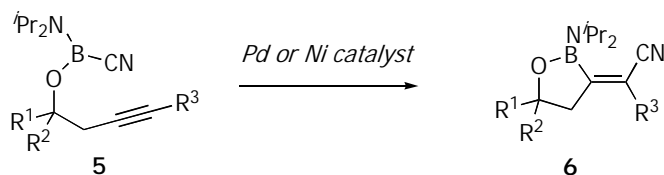


## ( 2 ) 遷移金属触媒によるシアノホウ素化反応

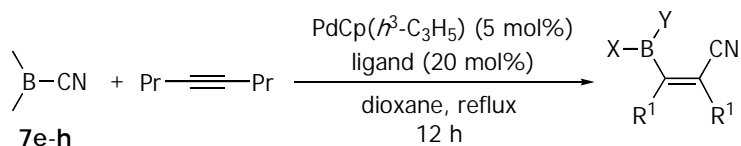


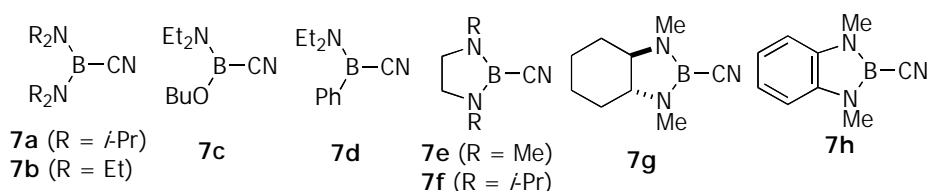
シアノボランは 1950 年代に初めて合成されて以来，永きにわたって合成化学的な利用が全く行われなかった化合物群である。シアノボランのホウ素・シアノ結合の不飽和有機化合物への付加反応は，合成化学的に重要な「ボリル基」と「シアノ基」を一度に有機骨格に導入できる魅力的な方法と思われる。本研究においては，触媒系の探索に加え，シアノボランの分子構造のデザインによって，シアノホウ素化を実現すべく検討を行った。

まず，分子内反応について検討を行った。ホウ素上にシアノ基とジイソプロピルアミノ基およびホモプロパルギルオキシ基を有する化合物を合成し，遷移金属触媒存在下での反応性を調べた。いくつかのパラジウム触媒やニッケル触媒の存在下，分子内シアノホウ素化反応が収率良く進行し，対応する 5 員環生成物が得られた。

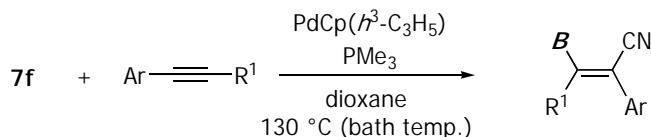


分子内反応が進行したことは，ホウ素・シアノ結合がパラジウム触媒によって活性化されることを示しており，我々はより一般性の高い分子間反応を検討することとした。下図に示した化合物に代表される様々なシアノボランについて検討した結果，ホウ素上に環状ジアミノ基を有するシアノボラン 7e-7h が有効なことがわかった。興味深いことに，対応する非環状シアノボラン 7a-7d を用いた場合には，シアノホウ素化生成物は全く得られない。4-オクチンの反応においては，シアノボラン 7h が最も良好な反応性を示した。

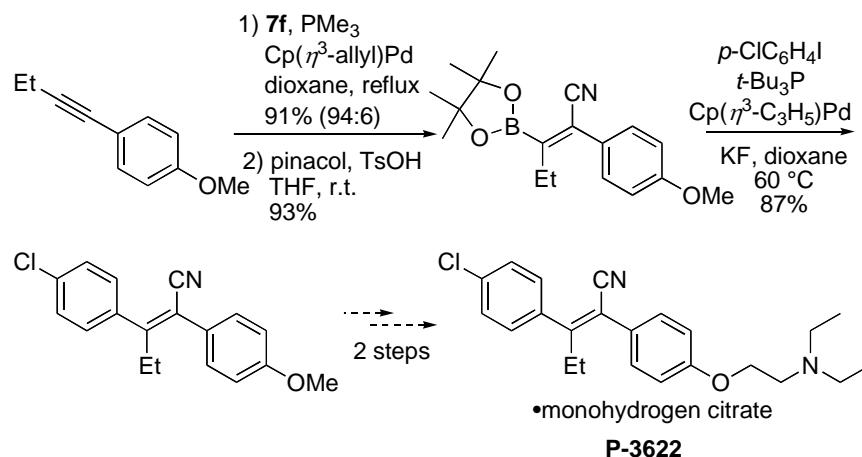




また，シアノボラン 7f を用いて非対称 1-アリールアルキン類のシアノホウ素化反応を行ったところ，位置選択的な反応が進行し，シアノ基がアリール基側に導入された付加体を高い選択性で与えた。

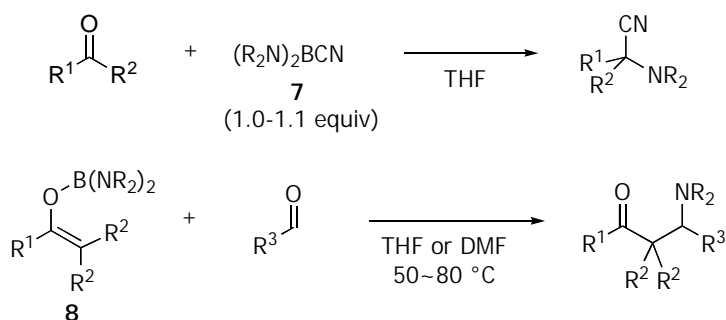


位置選択的なシアノホウ素化反応と，鈴木・宮浦カップリング反応を組み合わせることにより，スクアレン合成酵素阻害剤として知られる生理活性物質 P-3622 の合成を行うことができた。



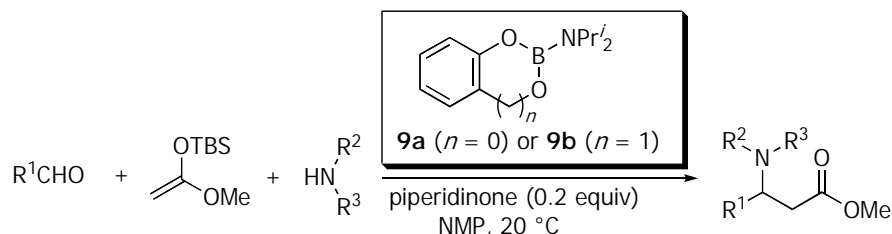
### (3) 非酸性条件下におけるアミノ化炭素・炭素結合形成反応

シアノボランの反応性に関する検討を行っている際に，7b がアルデヒドと室温，無触媒で反応して， $\alpha$ -アミノニトリルが高収率で生成することを見出した。また，その後の研究の結果，ジアミノボロンエノラート 8 がアルデヒドと反応し， $\beta$ -アミノケトンを与えることを見出した。これらの反応は，アルデヒドが直接シアノ化あるいはアルドール型の反応を受けた場合に生じるアルコール生成物が全く生成せず，アミン体のみが選択的に得られることを特徴としている。



これらの結果は，アミノボランがアルデヒドに作用して，効率的にイミニウムイオンを発

生しているためと考えられる。そこで、より一般的なイミニウム発生剤の開発を目指し、様々なアミノボランの検討を行ったところ、アミノボラン **9** が、効率的なイミニウムイオン発生剤として機能することを見出した。**9** の存在下、2 級アミン、アルデヒド、およびシリルケテンアセタールの反応を行うと、 $\alpha$ -アミノエステルが高収率で得られた。



## 5 自己評価:

さきがけ研究に応募した際の研究企画書においては、上記研究課題名のもと、3つの具体的な研究テーマを示した。それらは(A)官能化シリルボランを用いる遷移金属触媒炭素-炭素結合形成反応、(B)シアノボランの遷移金属触媒反応(シアノホウ素化関連反応)、(C)求核部位を備えたアミノボランによるアミナーティブ炭素-炭素結合形成反応、である。

テーマ(A):目標の一つであった不斉シリルホウ素化については、従来困難とされてきた不斉ビスメタル化反応で90%を超える選択性を達成した点で一定の水準には達したと考えている。一方で、中心課題としてあげた、炭素-炭素結合の形成を伴うようなシリルホウ素化反応の実現は出来なかった。他の研究テーマの進捗具合とのかねあいもあり、あまり重点的な検討を行えなかった。

テーマ(B):当初のねらい通り、分子内反応で触媒の一次スクリーニングに相当する検討を行い、さらにホウ素上の置換基の構造最適化を行うことにより、アセチレンの分子間シアノホウ素化反応を実現した。触媒効率等の面でまだ完全なものとはなっていないが、当初の計画は達成できたのではないかと考える。

テーマ(C):当初アミノボランがここまで一般的なイミニウムイオン発生剤として機能するとは予想していなかった。ジアミノシアノボランやジアミノボロンエノラートが、Strecker 及び Mannich 反応の非酸性条件下における新しい反応剤として機能することを見出したのをきっかけに、最終的に Universal なイミニウムイオン発生剤として、**9** に代表されるイミニウムイオン発生剤を見出すことが出来た。

これらを総合すると、一見、研究企画時に提案した研究計画に沿った研究成果が得られているようであるが、いずれの課題においてもさらなる発展性が高く、今後の研究を展開していく上で重要な知見を積み重ねることが出来た。

## 6 研究総括の見解:

有機ホウ素反応剤の未踏領域を開発し、有用な合成反応を系統的に多数開発した点が高く評価される。これまで研究されていないか、ほとんど手つかずのシリルホウ素、シアノホウ素、アミノホウ素などの基本的化合物の創生、反応性の解明、合成反応への展開という一連の研究を通じて、有用合成反応を開発した域にとどまらず、新しい化学の領域が存在することを示したことは注目に値する。

## 7 主な論文等:

### 論文

- (1) Nickel-Catalyzed Silaboration of Small-Ring Vinylcycloalkanes: Regio- and Stereoselective (*E*)-Allylsilane Formation via C-C Bond Cleavage, M. Suginome, T. Matsuda, T. Yoshimoto, Y.

- Ito, *Organometallics* **2002**, *21*, 1537-1539.
- (2) 1,2-Azaboretidine Formation in the Reactions of (Boryl)(silyl)iminomethanes via Possible Generation of (Amino)(boryl)carbene Species, M. Suginome, T. Fukuda, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 508.
  - (3) Bis(dialkylamino)cyanoboranes: highly efficient reagents for the Strecker-type aminative cyanation of aldehydes and ketones., M. Suginome, A. Yamamoto, Y. Ito, *Chem. Comm.* **2002**, 1392-1393.
  - (4) Stereoselective Accesses to Enantioenriched Allyl-, Allenyl-, and Propargylsilanes via Si-Si Bond Activation by Palladium-Isocyanide Catalysts, M. Suginome, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 685, 218-229.
  - (5) Regio- and stereoselective synthesis of boryl-substituted allylsilanes via transition metal-catalyzed silaboration, M. Suginome, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 43-50.
  - (6) Palladium- and Nickel-Catalyzed Intramolecular Cyanoboration of Alkynes, M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6358-6359.
  - (7) Enantioface-Selective Palladium-Catalyzed Silaboration of Allenes via Double Asymmetric Induction, M. Suginome, T. Ohmura, Y. Miyake, S. Mitani, Y. Ito, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11174-11175.
  - (8) New Look at Boron Enolate Chemistry: Aminative C-C Bond Formation Using Diaminoboron Enolate with Aldehyde, M. Suginome, L. Uhelin, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1167-1169.
  - (9) Aminoboranes as "Compatible" Iminium Ion Generators in Aminative C-C Bond Formations, M. Suginome, L. Uhelin, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13196-13197.
  - (10) Synthesis and Structural Analysis of Oligo(naphth-2,3-diyl)s, Y. Ito, T. Motomura, H. Nakamura, M. Suginome, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 142-146.
  - (11) Synthesis and Reactions of Cyclic Silylboranes, M. Suginome, H. Noguchi, T. Hasui, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 323-326.
  - (12) Stereoselective Synthesis of Highly Enantioenriched (*E*)-Allylsilanes by Palladium-Catalyzed Intramolecular Bis-Silylation: 1,3-Chirality Transfer and Enantioenrichment via Dimer Formation, M. Suginome, T. Iwanami, Y. Ohmori, A. Matsumoto, Y. Ito, *Chem. Eur. J.*, **2005**, in press.
  - (13) Palladium-Catalyzed Addition of Cyanoboranes to Alkynes Leading to Regio- and Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Boryl- $\alpha$ -unsaturated Nitriles, M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2005**, in press

#### 特許

Preparation of  $\alpha$ -aminonitriles from bis(dialkylamino)cyanoboranes and carbonyl compounds, M. Suginome, A. Yamamoto, Jpn.Kokai Tokkyo Koho [JP 2003261526] (2003).

#### 招待講演等

- (1) "Polymer-supported enantioenriched allylsilanes" M Suginome, T. Iwanami, Y. Ito, Singapore International Chemical Conference-2, Singapore, December 18-20 (2001).
- (2) 触媒のピスマタル化が拓くアリルシラン化学の新展開 第7回ケイ素化学シンポジウム 2002年11月25-26日
- (3) 「シアノボランの化学:新反応探索と合成化学的利用」 京都大学化学研究所 第1回有機元素化学セミナー 2004年1月19日(京都)
- (4) 「ケイ素-ホウ素結合の活性化を鍵とする新触媒反応」 第54回錯体化学討論会 2004年9月23-25日

- (5) 「光学活性キラル高分子の合成戦略ー最近の展開ー」 第53回高分子討論会 2004 年9月15～17 日
- (6) 「シアノボランの遷移金属触媒反応」 Organometallic Seminarー有機金属化学のニュートレンドー(触媒学会有機金属研究会主催) 2004 年12 月6 日
- (7) 「演題未定」 第32回有機反応懇談会 2005 年8月6 日
- (8) 「演題未定」 第17回札幌シンポジウム (万有札幌シンポジウム組織委員会主催) 2005 年7月2 日