

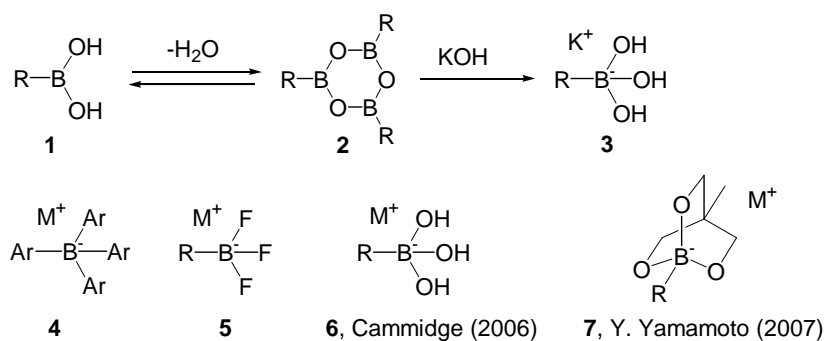
# 有機ボロン酸の触媒化学

北海道大学大学院工学研究科  
宮浦 憲夫

## 1. はじめに

ボロン酸は酸素や水に安定で取扱いやすく、また官能基に対する制約が少ないことから有機合成における触媒的炭素-炭素結合形成に数多く利用されるようになった。特にアリールボロン酸のカップリング反応は、近年最も利用されている反応の一つである<sup>1,2)</sup>。非金属元素としての特性により有機ボロン酸のC-B結合はほぼ完全な共有結合性であるためイオン反応やラジカル反応に極めて不活性である。しかし塩基を加えてアート型錯体を形成すると有機基の求核性が増し、遷移金属-ハロゲン結合へのトランスメタル化が進行するようになる。このようなアート型錯体は系内で有機ホウ素化合物と塩基から直接調製するのが簡便であり、パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応は塩基存在下で行われる。従って、ホウ素化合物のアート型錯体は金属触媒反応におけるトランスメタル化反応や他の求核置換反応に最も適したホウ素試薬である<sup>1f)</sup>。

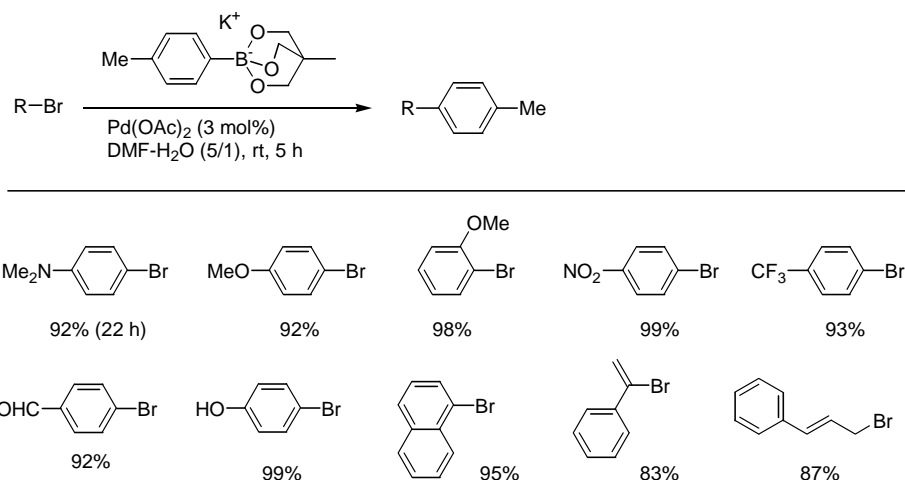
中でもボロン酸は最も多く利用されているものであるが、脱水三量化し環状無水物 (**2**、ボロキシシ) を生成する (Scheme 1)。このため精製が困難であり純粋なものを得るのが難しい。うえ、反応における量論量が定まらないなどの問題を抱えている。また、アリールボロン酸は結晶性の安定な化合物を与えるのに対して、アルキルおよびアルケニルボロン酸は取扱いが困難である。これらの理由から純粋なものが得られるボロン酸エステルや空気・水に安定で結晶性のよいトリフルオロボレート塩 (**5**) が開発された。しかし、トリフルオロボレート塩はフッ素原子の高い電気陰性度により有機基の求核性は大きく低下しており、金属触媒反応の多くは塩基を添加して行われる。また、有機溶媒への溶解性が乏しく水、メタノール以外に溶けないなど制約が多い。この他に単離可能なアート型錯体としてテトラアリールボレート (**4**) やトリヒドロキシボレートナトリウム塩 (**6**) が合成されたが、合成化学的利用には制約が多い。講演では最近我々が開発したトリオールボレート塩 (**7**)<sup>3-6)</sup> の合成と反応およびボロン酸を用いたイミンやアルデヒドの不斉アリール化反応<sup>9,10)</sup>について概説する。



Scheme 1. 代表的ホウ素試薬

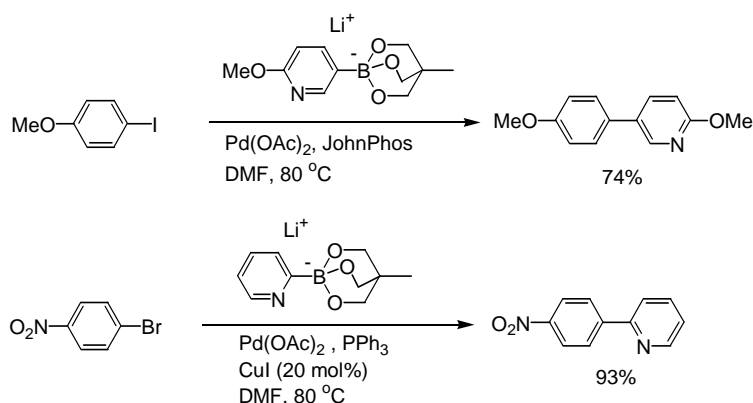
## 2. 環状トリオールボレートを用いたカップリング反応<sup>3)</sup>

触媒として酢酸パラジウムを用い、代表的な臭化アリールとのカップリング反応を DMF・水中室温 5 時間で行った結果を Scheme 2 に示す。電子求引基を有する臭化物は室温 5 時間以内、また 4-NMe<sub>2</sub> や 4-MeO など供与基を有する臭化物でも室温 2 時間以内で完結した。ビニル型臭化物やアリル型臭化物の反応も室温で速やかに進行する。トリオールボレート塩は非極性溶媒に溶けない。また DMF 中においても室温では溶解度が低く水の添加が必要となる。



Scheme 2. 代表的ハロゲン化物とのカップリング

有機ボロン酸の炭素-ホウ素結合は一般に水に安定であるが、ものにより C-B 結合の加水分解が競争するため、大過剰のボロン酸を必要とすることがある。ヘテロ芳香族ボロン酸で顕著であり、特に 2-ピリジンボロン酸の加水分解は極めて速くクロスカップリングに使用された例は少ない。このための改良法が報告されているが、トリオールボレートはすでに 4 配位構造であり無水溶媒中で利用できる利点がある。銅塩存在下 80 °C に加熱すると高収率で対応するビアリールが得られる (Scheme 3)。

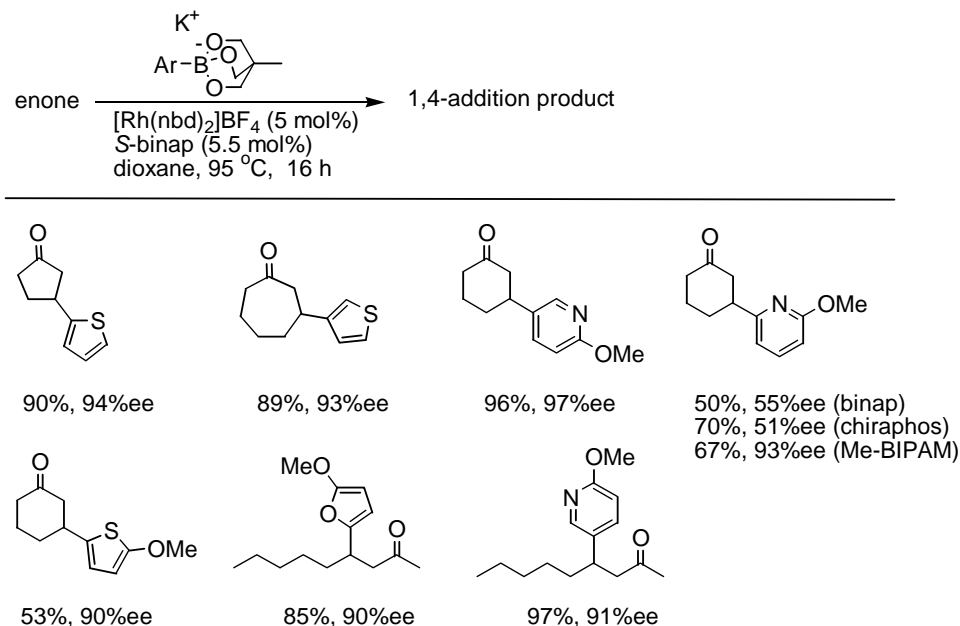


Scheme 3. ピリジンボロン酸塩のカップリング反応

## 3. 環状トリオールボレートの共役付加反応<sup>5)</sup>

我々は先にロジウム触媒が有機ボロン酸の共役付加反応を触媒することを報告した<sup>7)</sup>。現在、不斉付加を含めて多くの応用研究が展開されているが、ヘテロ芳香族ボロン酸を用いた例はほ

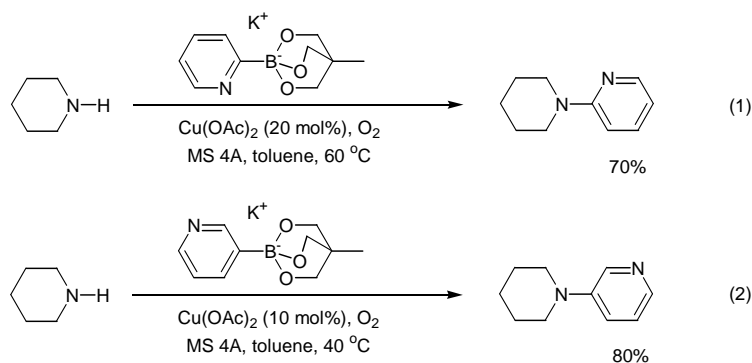
とんどない。特にピリジンボロン酸誘導体は金属への配位が触媒を被毒すること、また C-B 結合の加水分解が速いことから困難である。しかし、トリオールボレート塩を用いて無水溶媒中で行うと共役付加反応が進行する (Scheme 4)。



Scheme 4. ヘテロアリアルボロン酸塩の付加反応

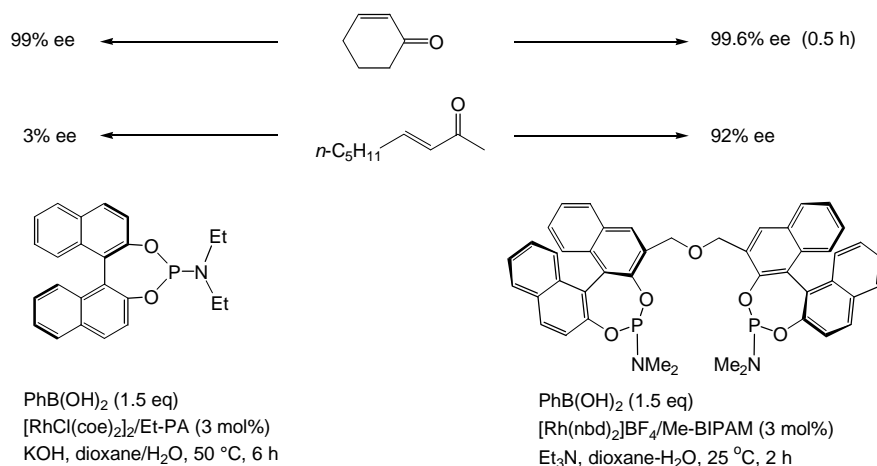
#### 4. 環状トリオールボレートを用いたアミンとのカップリング反応<sup>4)</sup>

銅触媒を用いるヘテロ原子とアリアルボロン酸のカップリング反応はN-H, O-H, S-H結合のアリアル化法として広範な研究が展開されている<sup>2)</sup>。初期の研究は量論量の銅塩を用いるものであったが、酸素などの再酸化剤を用いる触媒反応に改善されている。反応にはボロン酸やトリフルオロボレート塩が用いられてきたが、トリオールボレート塩はボロン酸やトリフルオロボレート塩に比べて約3倍の反応性を有している。1級および2級アミン、アニリン、イミダゾールのN-H結合のアリアル化は酸素雰囲気、酢酸銅存在下高収率でアリアルアミンを与える。一方、アニリン、イミダゾールの反応にはトリエチルアミンN-オキsidが再酸化剤としてを優れており、収率良くアリアル化体を与えた。これらの反応にもヘテロアリアルボロン酸が使用された例は極めて少ないが、トリオールボレートのピリジン誘導体が好結果を与える (式1, 2)。



## 5. BIPAM-Rh 錯体を用いる不斉共役付加反応<sup>8)</sup>

$\pi$ -酸性なホスホロアミダイト型配位子である Monophos は Feringa らにより開発された単座キラル配位子であるが、基質の適用範囲が狭いなど汎用性に欠ける。我々はこの改良型として Linked-BINOL をもとに二座型 BIPAM を開発した。Scheme 5 は環状および鎖状エノンに対するフェニルボロン酸の共役付加反応を Monophos および Me-BIPAM を用いて行った結果である。Monophos は 2-シクロヘキセノンのみには好結果を与えるが、BIPAM は環状と鎖状エノンの両者で高いエナンチオ選択性を達成する。また、室温短時間で定量的収率と選択性を達成することも特筆される。



Scheme 5. アリールボロン酸の共役付加反応

## 6. BIPAM-Rh 錯体を用いるイミンの不斉アリール化反応<sup>9)</sup>

式 3, 4 は N-Me-BIPAM 配位子をイミンのアリール化反応に適用した例である。反応はトシルイミンおよびノシルイミンの両者に適用可能であるが、より求引性であるノシルイミンに対する反応が速く、また高いエナンチオ選択性を達成できる。反応は芳香族アルジミンに対してスムーズに進行するが、脂肪族イミンの反応は遅く実用的でない。

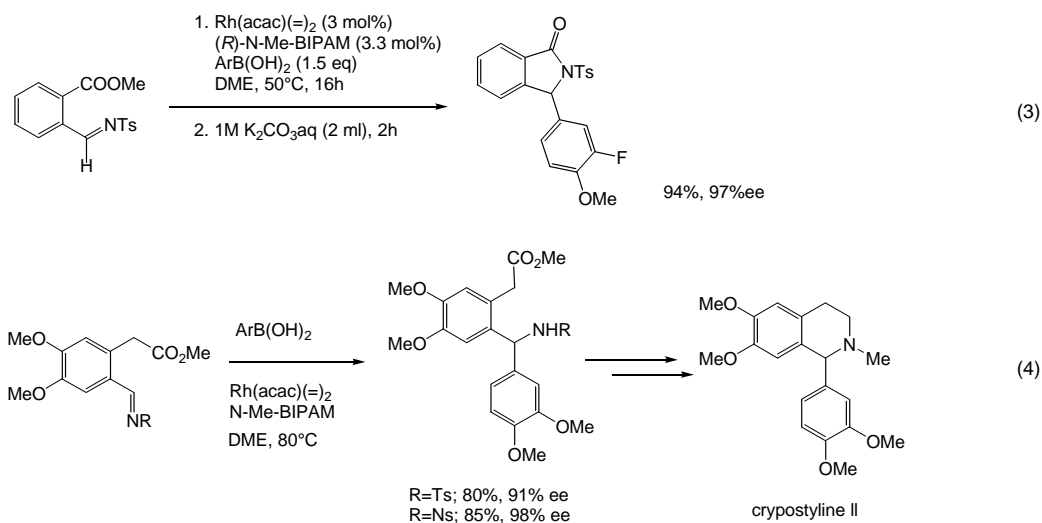


Figure 1 は挿入反応の前駆体である [Rh(Ph)(N-Me-BIPAM)(H<sub>2</sub>O)] 錯体の構造を DFT 計算で

最適化し、エナンチオ選択性発現の機構をモデル化したものである。BIPAM の Me<sub>2</sub>N 基が第二象限をブロックしていることがわかる。また、BINAP などのフェニル基と異なり中心金属に近い位置をブロックするのが特徴的である。

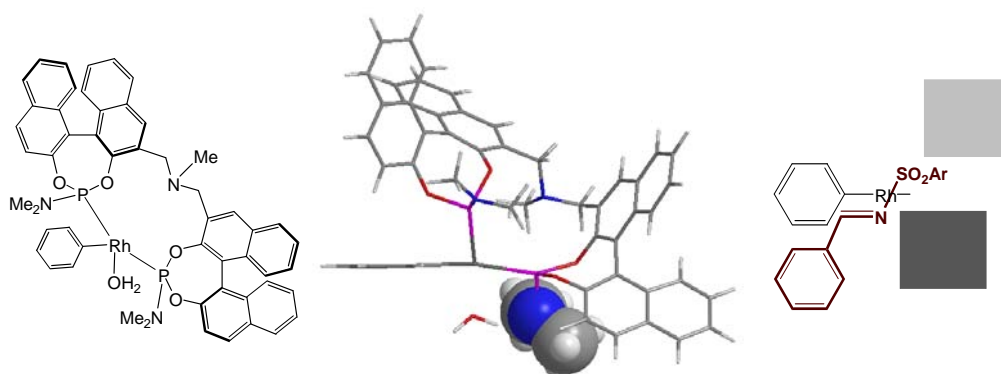
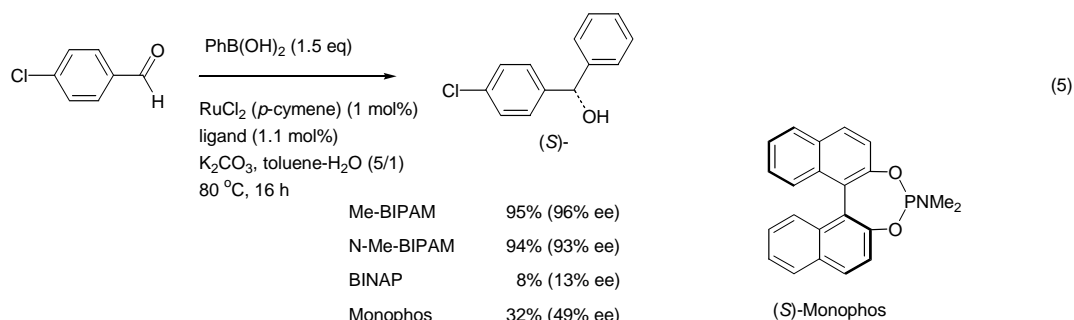


Figure 1. エナンチオ選択性発現のモデル

## 7. BIPAM-Rh 錯体を用いるアルデヒドの不斉アリール化反応<sup>10)</sup>

BIPAM は芳香族アルデヒドのアリール化においても高いエナンチオ選択性を発現する (式 5)。中心金属は二価ルテニウムが優れ、ロジウム錯体ではラセミ体となる。また、従来から用いられてきた BINAP や Monophos では収率と選択性ともに満足いく結果は得られない。



## 参考文献

- For reviews, see: (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (b) A. Suzuki, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, ed. by F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp. 49-98. (c) N. Miyaura, in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, ed. by L. S. Liebeskind, JAI Press, Stamford, **1998**, Vol. 6, p 187. (d) N. Miyaura, in *Topics in Current Chemistry*, **2002**, 219, 11-59. (e) A. Suzuki, H. C. Brown, *Organic Syntheses Via Boranes Vol. 3 Suzuki Coupling*, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, **2003**. (f) N. Miyaura, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Second, Completely Revised and Enlarged Edition*, ed. by A. de Meijere, F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Vol. 1, pp. 41-124.
- Boronic acids*, ed. by D. Hall, Wiley-VCH, **2005**.
- Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 928.

- 4 X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1517.
- 5 X.-Q. Yu, Y. Yamamoto and N. Miyaura, *Synlett.*, 994 (2009).
- 6 Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Wako Organic Square*, **2008**, *76*, 2.
- 7 For reviews, see: (a) Y. Yamamoto, T. Nishikata, N. Miyaura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn*, **2006**, *64*, 1112. (b) Y. Yamamoto, T. Nishikata, N. Miyaura, *Pure and Appl. Chem.* **2008**, *80*, 807-817. (c) N. Miyaura, *Synlett*, 2039-2050 (2009).
- 8 Y. Yamamoto, K. Kurihara, N. Sugishita, K. Oshita, D. Piao and N. Miyaura, *Chem. Lett.*, 1224 (2005).
- 9 K. Kurihara, Y. Yamamoto and N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 260 (2009).
- 10 Y. Yamamoto, K. Kurihara and N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4414 (2009).