

“ホウ素”で“炭素”を組み立てる

-集機能性ホウ素反応剤のデザイン・創製・新反応-

「合成と制御」領域 杉野目道紀

要旨

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に基づいた分子設計により、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。

本研究により、これまで全く報告されていなかった新反応群を見出し、多官能性の複雑な有機化合物の合成に役立つ新しい手法を開発するに至った。特に、シアノボラン、シリルボラン、アミノボランなどのホウ素化合物の新しい反応性について、興味深い知見を得た。以下でその詳細について述べる。

1 はじめに

有機合成化学は、現代社会を支える有機物質群の生産に欠くことのできない、極めて重要な基盤的科学技術である。さらに、現代社会が抱える諸問題の解決には、エネルギー効率を飛躍的に向上させ、あるいは新しい医薬品として機能する、新しい有機物質群の創出とその効率的合成法の開発が求められている。

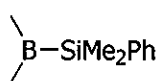
これまでの有機合成化学は、主として標的化合物の効率的な合成手法の開発を通じ社会の発展に貢献してきた。このような手法は特に工業品の大量生産に適しており、有機合成化学の発展に伴い、安価かつ大量に入手可能な出発原料からの、化学製品の経済的な生産が可能になった。有機合成化学におけるこのような価値観は、これからも常に変わることなく存在し続けることは疑いない。しかし一方で、従来にない機能を発揮する新物質の探索を意図した研究において、従来の大量生産向けの合成手法には限界があることも、この10年ほどで急速に認識されるに至った。

新機能物質の探索研究においては、共通の基本骨格をもちながら分子構造が異なる多種類

の化合物群を、いかに迅速に合成するかに重きがおかれる。このような分子多様性の効率的創出を意図した有機合成化学の研究分野は、コンビナトリアルケミストリー（以下コンビケムと略記）と総称され、近年急速に発展しつつある。しかしながら、これまでのコンビケムの発展は主として、従来の標的合成を目的とした価値観に基づいて開発された合成反応に依っており、これらの反応は必ずしもコンビケムが真に必要とする条件を備えたものではなかった。これからのコンビケムの飛躍的発展には、多様性創出に適した新反応剤、新反応の開発が不可欠である。

ホウ素は周期表で炭素の左隣に位置する原子番号5の軽元素であり、金属的な性質を有するメタロイド（半金属）元素に分類される。その周期表に占める位置からも想像されるように、ホウ素は炭素と類似したいくつかの性質を有している。例えばホウ素は、窒素や酸素、ハロゲンなど、炭素が安定な結合を生成する重要な元素との間に安定な共有結合を作る。しかも、ホウ素は炭素とも安定な共有結合を形成し、有機ホウ素化合物は通常の有機化合物と同様に扱える場合が多い。一方、ホウ素は炭素にはない、電子を受容する軌道を有しているため、この軌道を利用した活性化により金属的な性質を発現し、特徴的な反応性を示す。この「安定性」と「反応性」を兼ね備えた二面性が、ホウ素化合物の有機化学における魅力である。しかしながら、有機合成化学を指向したホウ素化合物の機能開拓は、これまで十分にされてきたとは言い難い。

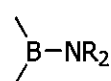
本研究においては、これまで有機化学において全く用いられることのなかったホウ素化合物群に注目し、その合成化学的機能の開拓をおこなった。多様性の創出を指向した研究開発におけるホウ素反応剤の利点は、その安定さゆえに、反応中間体や反応剤の生成や貯蔵が容易で、場合によってはホウ素部位を損なうことなく、他の部位の構造変換を行うことで、反応剤としての性質を保ったままで構造多様性を増すことが可能な点である。しかも、その安定性の反面、十分な反応性は有しており、適切な反応条件の設定により選択性をコントロールしながら変換反応を行うことができる。本報告書においては、これまでの研究期間にその機能を明らかにできた、シリルボラン(1)、シアノボラン(2)、そしてアミノボラン(3)についてその特徴的な反応性を述べる。



1



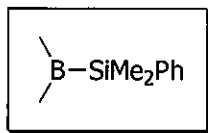
2



3

2 研究内容

2-1 シリルボラン

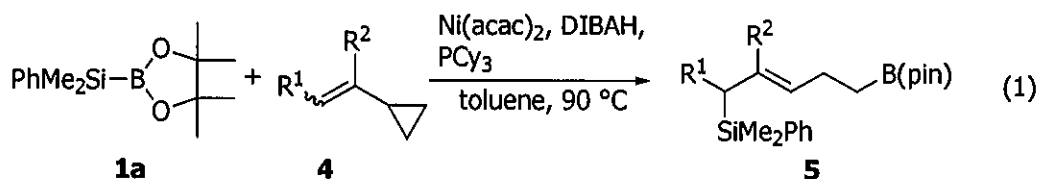


本さきがけ研究に先立ち、我々はシリルボランのケイ素-ホウ素結合が遷移金属触媒によって活性化され、アセチレンやオレフィンなどの不飽和有機化合物に付加することを見出していた。この反応は、ホウ素とともに、有機合成化学における重要な官能基であるケイ素を同時に導入できる点で魅力的であり、我々はさらなる新反応の開発を目指し、検討を行った。

2-1-1 小員環ビニルシクロアルカンの炭素-炭素結合開裂シリルホウ素化

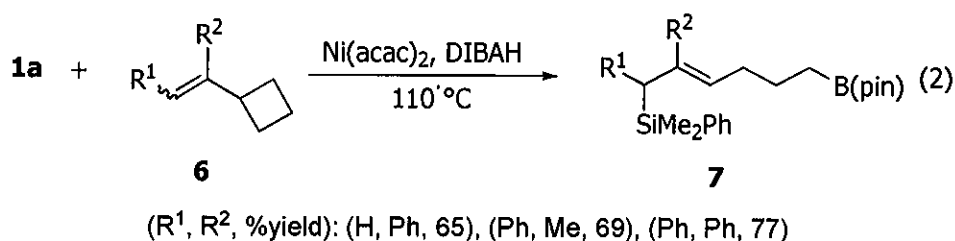
ビニルシクロプロパン(4)は炭素-炭素二重結合と歪んだ3員環が直接結合した構造を有する高反応性化合物であるが、その高反応性ゆえ、一般に反応性や選択性の制御が難しいとされている。我々は、ビニルシクロプロパンとシリルボランの反応が、従来法では合成が困難な含ホウ素ケイ素化合物の合成を可能にするのではないかと考え、その反応性を調べた。

シリルボラン **1a** を用い、反応条件の最適化を行ったところ、トリシクロヘキシルホスフィン存在下で $\text{Ni}(\text{acac})_2$ を *i*- Bu_2AlH (DIBAH) で還元して発生させた触媒が最も高い活性を示すことを見出した。このとき、反応は極めて高い位置及び立体選択性で進行し、シクロプロパン環の1位と2位の間の炭素-炭素結合が切断された、アリルシラン型の生成物 **5** が選択的に得られた。



($\text{R}^1, \text{R}^2, \%$ yield): (H, Ph, 89), (H, *p*- FC_6H_4 , 81), (H, Me, 74), (Ph, H, 82),
(Bu, H, 84), (Ph, Me, 56), (Ph, Ph, 44)

式1に示したとおり、この反応は様々なアルケニル基を有するビニルシクロプロパン化合物に適用可能であり、アルケニル基のシス・トランスに係わらず、トランス体生成物 **5** を選択的に与えた。また、興味深いことに、ビニルシクロブタン **6** も同様の反応性を示し、Ni触媒の存在下、アリルシラン化合物 **7** を立体選択的に与えた (式2)。



2-1-2 アレンの不斉シリルホウ素化反応

末端アレンのシリルホウ素化がパラジウム触媒によって進行することは既に見出していた。この反応の特徴は高い位置選択性であり、付加は内部2重結合でのみ起こり、ホウ素が中心sp炭素に結合した生成物が高収率で得られる。この反応で得られる生成物は、ビニルボラン部位とアリルシラン部位を有する、β-ボリルアリルシランと総称される化合物群であり、様々な有機合成化学的利用が可能である。β-ボリルアリルシランは他法では合成が困難なうえ、その光学活性体は不斉転写を伴った変換反応により、不斉合成における有用なキラル反応剤となる可能性が高い。このような可能性を考慮し、アレンのシリルホウ素化の不斉触媒化について検討を行った。

様々なホスフィン配位子を有するパラジウム触媒の存在下、ピナンジオール由来の光学活性な置換基を有するキラルシリルボラン**1b**と5-フェニル-1,2-ペンタジエンとの反応を行った。アキラルなPh₃Pを用いた場合、81:19のジアステレオ選択性で反応が進行した。そこで光学活性ホスフィン配位子**9-11**を用いて、二重不斉誘起による選択性の向上を目指した(Table 1)。その結果、光学活性配位子として(*R*)-**11b**、光学活性シリルボランとして(*1R*)-**1b**を用いた時に最も良好な選択性で反応が進行することを見出した。

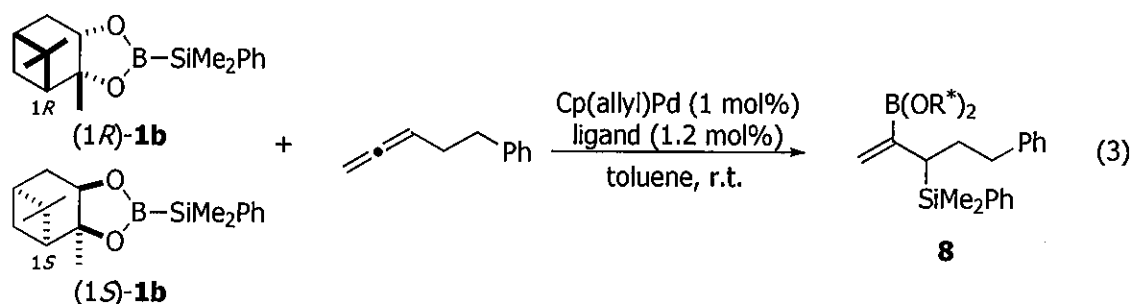
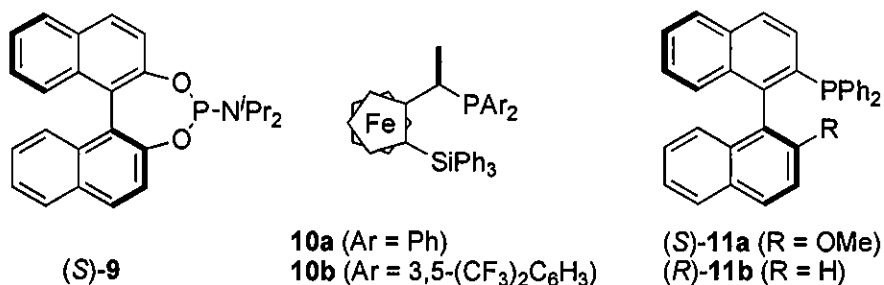


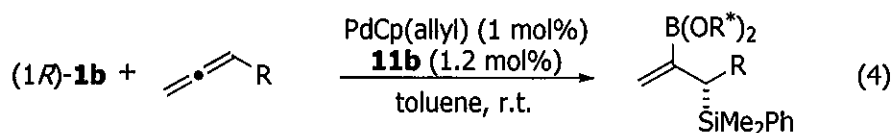
Table 1. Screening of Chiral Ligands for Palladium-catalyzed Silaboration of an allene with (1*R*)-**1b** and (1*S*)-**1b**.

ligand	reaction of (1 <i>S</i>)- 1b			reaction of (1 <i>R</i>)- 1b		
	%yield ^b	(1 <i>S,R</i>):(1 <i>S,S</i>) ^c	%de ^c	%yield ^b	(1 <i>R,S</i>):(1 <i>R,R</i>) ^c	%de ^c
9	95	71:29	43	88	62:38	24
10a	98	50:50	-1	91	90:10	81
10b	99	33:67	-34	95	90:10	81
11a	73	78:22	55	88	83:17	65
11b	96	37:63	-27	99^d	94:6	89

^aSilylborane **1b**, allene (1.2 equiv), Cp(allyl)Pd (1 mol%), and **9-11** (1.2 mol%) were reacted in toluene at room temperature. ^bNMR yield unless otherwise noted. ^cDiastereomeric ratio determined by HPLC. ^dIsolated yield.



この最適化した反応条件下、様々なアレンの不斉シリルホウ素化を行った(式4, Table 2)。アレンの置換基がシクロヘキシル基の場合において、最高の96%deを得た。また、このエナンチオ面選択的シリルホウ素化は、広い基質適用範囲を有し、アリール基が置換したアレンにおいても90%de以上の選択性で、対応する光学活性β-ボリルアリルシランを与えた。



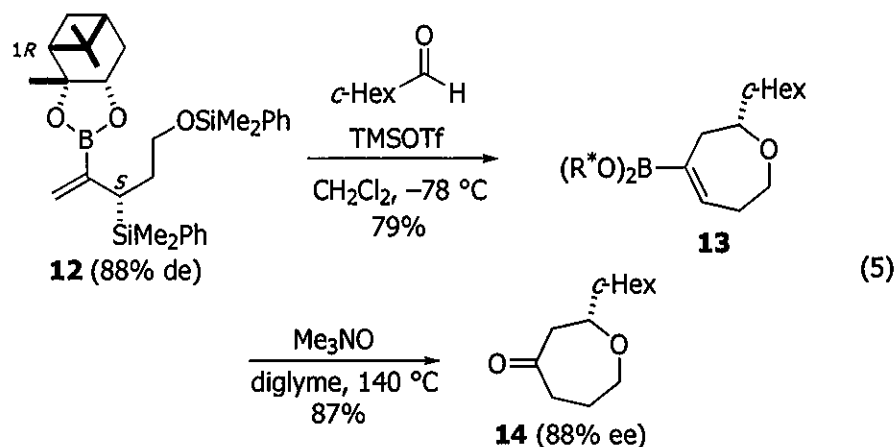
また、不斉シリルホウ素化により合成した光学活性β-ボリルアリルシラン **12** (Table 2, entry 2; 88% de)をアルデヒドと反応させた(式5)。**12**とアルデヒドからのオキシニウム中間体の発生を伴う分子内アリル化が進行し、7員環アルケニルボラン **13**が収率良く得られた。この生成物を酸化して環状ケトン **14**とすることにより、その光学純度を88%eeと決定するこ

Table 2. Silaboration of allenes with (1*R*)-**1b** in the presence of a **11b**-palladium catalyst.^a

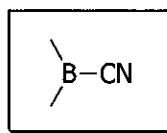
entry	allene	%yield ^b	ratio	%de ^c
1	R = CH ₃	92	93:7	86
2	R = CH ₂ CH ₂ OSiMe ₂ Ph	91	94:6	88
3	R = <i>c</i> -Hex	95	98:2	96
4	R = Ph	95	96:4	92
5	R = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	96	95:5	91
6	R = <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	92	96:4	92

^aSilylborane (1*R*)-**1b**, allenes (1.2 equiv), Cp(allyl)Pd (1.0 mol%), and **11b** (1.2 mol%) were reacted in toluene at room temperature. ^bIsolated yield. ^cDiastereomeric ratio determined by ¹H NMR (500 MHz).

とができた。このことから、**12** から **13** の変換反応において **12** の光学純度は完全に保たれていることが明らかとなった。



2-2 シアノボラン

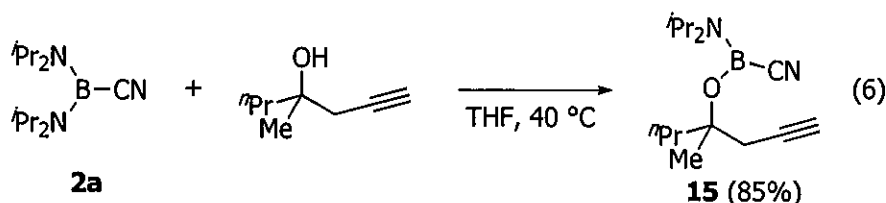


シアノボランと総称される化合物群のうち、H₂BCN と R₂BCN は 1959 年に合成が報告され、より安定なジアミノシアノボランも 1977 年に合成されている。しかしながら、不思議なことに、これらの興味深い分子を有機合成化学において利用する試みは、これまで全くなされてこなかった。我々は、ホウ素-シアノ結合の不飽和化合物への付加反応が有機合成における極

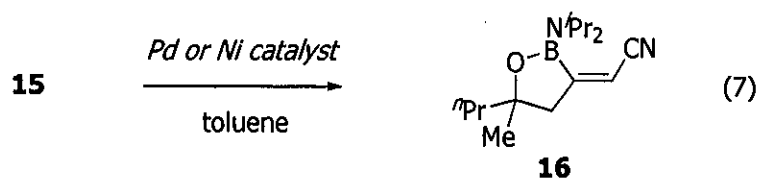
めて有用な反応になりうると考え、遷移金属触媒によるシアノボランの付加反応について検討を行うこととした。2-2-3では、その過程で見出した、アルデヒドとの新しい反応についても述べる。

2-2-1 アセチレンの分子内シアノホウ素化反応

分子間反応の検討に先立ち、遷移金属触媒によるホウ素-シアノ結合活性化の可能性について調べるため、アセチレンとシアノボラン部位を分子内に併せ持つ化合物を用いた検討を行った。反応に必要な化合物 **15** は、ビス(ジイソプロピルアミノ)シアノボラン(**2a**)とアセチレン部位を有するアルコールを1 : 1で反応させることにより、簡単に合成することができた(式6)。



化合物 **15** に対し、パラジウムおよびニッケル錯体を作用させた(式7)。酢酸パラジウムの存在下、110°Cに加熱すると分子内シアノホウ素化反応が進行し、5-exo 環化生成物が高収率で得られた。この反応においては、ホウ素-シアノ結合がシス付加した生成物のみが選択的に得られた。同じ反応は塩化パラジウム存在下でも進行し、また、いくつかのパラジウム2価錯体の存在下では80°Cにおいても高収率で生成物が得られた。興味深いことに、Pd(PPh₃)₄やPd₂(dba)₃錯体を触媒として用いると、反応は50°Cでも進行した。特に、Pd₂(dba)₃錯体を用いた場合には、50°Cでも90%以上の高収率で生成物が得られた。



最適化した反応条件の下、表中に示すシアノボランの分子内環化が進行した(Table 3)。末端アセチレンのみならず、アルキニル炭素にアルキル基やアリール基をもつ内部アセチレンでも反応が進行し、高収率で環化生成物を与えた。先の反応条件の最適化にもかかわらず、いくつかの反応基質においてはPd₂(dba)₃より、Pd(PPh₃)₄のほうが良好な収率で環化生成物を与えた。また、最も単純な3-ブチン-1-オールから誘導される反応基質の場合には、Ni触媒が最

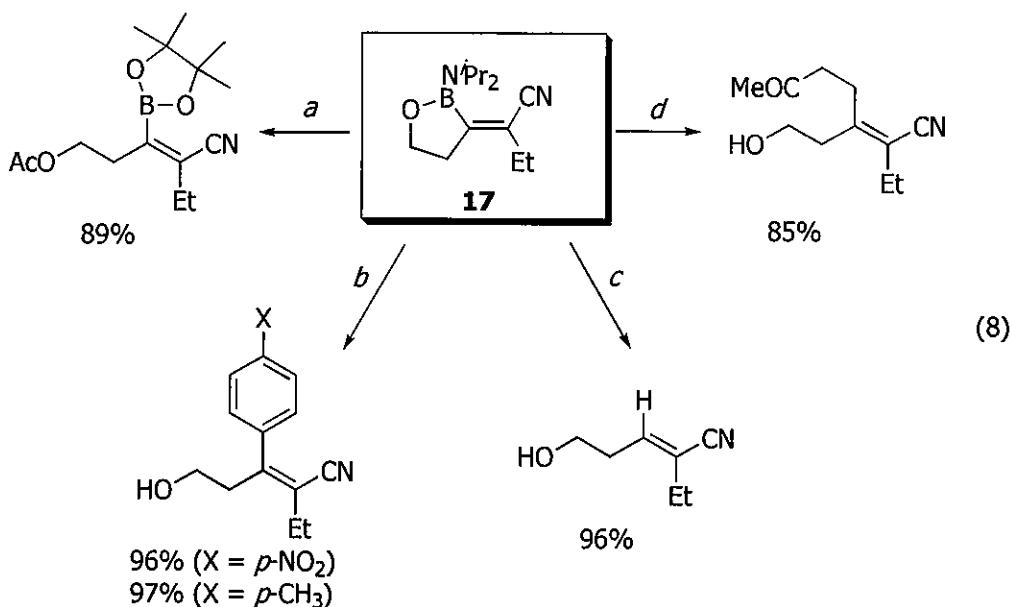
Table 3. Intramolecular Cyanoboration of Homopropargylic Ethers^a

entry	substrate	conditions, ^b time/h	product	% yield ^c
1		A, 2		88 (99)
2		A, 2		84 (97)
3		A, 7		92 (98)
4		B, 5		88 (99)
5		C, 10		63 (83)
6		B, 43		94
7		B, 20		86 ^d (99)

^a Cyanoboranes in toluene were heated in the presence of the catalyst (5 mol% Pd or Ni). ^b Condition A: Pd₂(dba)₃, 80 °C. B: Pd(PPh₃)₄, 110 °C. C: Ni(COD)₂, 110 °C. ^c NMR yield in parentheses (1,3-dimethoxybenzene as an internal standard). ^d E:Z = 93:7.

も高収率で環化生成物を与えた。

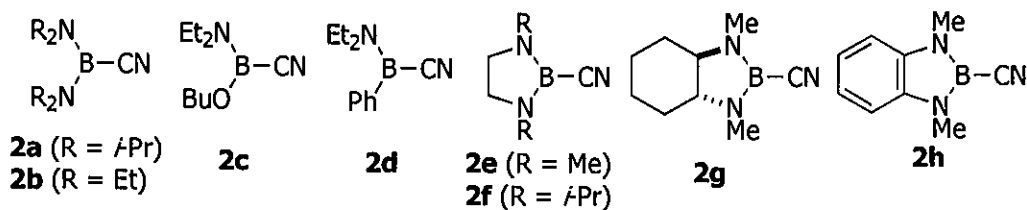
分子内シアノホウ素化反応で合成した環化生成物 17 の合成化学的利用について検討した。環化生成物は熱的に安定な化合物であるが、加水分解されやすく、シリカゲルカラム等で分解してしまう。ピナコールと無水酢酸で処理することにより、安定な誘導体に 89%収率で変換することができた。また、パラジウム触媒を用いたヨウ化アリールとの鈴木・宮浦クロスカップリングにおいては、対応する生成物を高収率で与えた。ロジウム/dppb 触媒の存在下水で処理すると、脱ホウ素プロトン化が高収率で進行した。一方、ロジウム/dppp 触媒の存在下、17 はメチルビニルケトンに共役付加し、対応するケトン生成物を高収率で与えた。



(a) pinacol (1.2 equiv), Ac₂O (1.2 equiv), THF, 40 °C.; (b) p-XC₆H₄-I, Pd₂(dba)₃, t-Bu₃P, KF, H₂O, dioxane, 80 °C; (c) Rh(acac)(COD), dppb, H₂O, dioxane, 50 °C; (d) methyl vinyl ketone, Rh(acac)(COD), dppp, MeOH, dioxane, 50 °C.

2-2-2 アセチレンの分子間シアノホウ素化反応

上記の分子内シアノホウ素化反応の結果は、ホウ素-シアノ結合が遷移金属触媒により活性化され、炭素-炭素多重結合に付加することを初めて示した。しかしながら、分子内反応はアセチレン部位とシアノボラン部位を併せ持つ基質に限られ、合成化学的な見地からはより広い基質適用範囲をもつ分子間反応の開発が望まれる。ところが、ジアミノシアノボラン **2a** や **2b** を用いた反応条件探索においては、分子間生成物はいっさい得られなかった。そこで、シアノボランの置換基を変化させることで、反応性の向上を実現できないか検討することとした。ジアミノシアノボランに代えて、アミノ (アルコキシ) シアノボラン **2c** や、アミノ (フェニル) シアノボラン **2d** の反応を検討したが、対応する付加体は全く得られなかった。

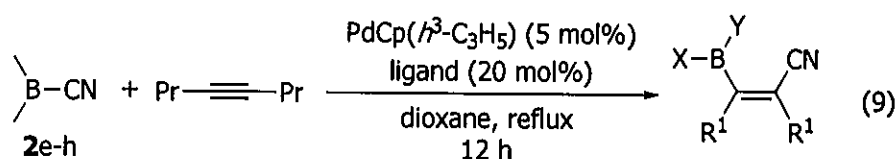


そこで、ジアミノ部位が環状となったシアノボラン誘導体 **2e** を用いて検討を行った。トリメチルホスフィンを配位子とするパラジウム触媒を用いたところ、4-オクチンの分子間シアノホウ素化反応が進行することを見出した。反応の収率は環状ジアミノ部位の構造に大きく

依存した。エチレンジアミン由来の置換基を有するシアノボラン **2e,2f** は、対応する付加物を約 50%の収率で与えた。それに対し、シクロヘキサンジアミン由来のシアノボラン **2g** を用いた場合に大きな収率向上が認められ、フェレンジアミン由来のシアノボラン **2h** を用いた場合にはほぼ定量的に生成物を与えた。この反応条件下において、ジフェニルアセチレンも高収率でシアノホウ素化生成物を与えた。

次いで、非対称アセチレンの反応について検討した。1-フェニルプロピンの反応において

Table 4. Palladium-Catalyzed Reaction of Symmetrical Alkynes with Cyanoboranes



entry	cyano-borane	ligand	%yield
1	2e	PMe ₃	47 ^b
2	2f	PMe ₃	49 ^c
3	2g	PMe ₃	81 ^b
4	2g	PCy ₃	66 ^b
5	2g	PMe ₂ Ph	8 ^b
6	2g	PPh ₃	0
7	2h	PMe ₃	97 ^b (87 ^d)

^aCyanoborane (0.5 mmol) and alkyne (0.6 mmol) in dioxane (0.5 mL) were heated in the presence of PdCp(η^3 -C₃H₅) (0.025 mmol) with PMe₃ (0.1 mmol). ^bGC yield. ^cNMR yield. ^dIsolated yield.

は、ジアミン部位の窒素原子上にかさ高いイソプロピル基を有するシアノボランを用いた場合に、高い位置選択性でシス付加生成物を与えた。このとき、主生成物はフェニル基の α 位にシアノ基を有する位置異性体であった。この反応条件下において様々な (アリール) (アルキル) 置換アセチレンの反応を行ったところ、何れも良好な選択性で同様の位置異性体を収率よく与えた。この時、アセチレンのアリール基がかさ高いときに、特に高い位置選択性を与えた。末端アセチレンに対するシアノホウ素化も進行した。1-オクチンを用いた場合、86 : 14 の比でヘキシル基の α 位にシアノ基を有する生成物を与えた。

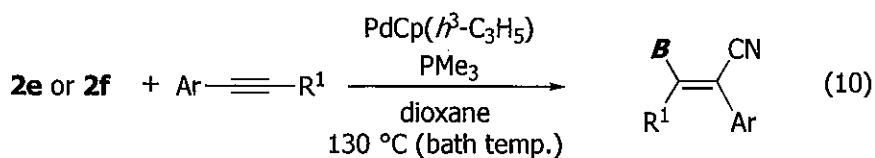
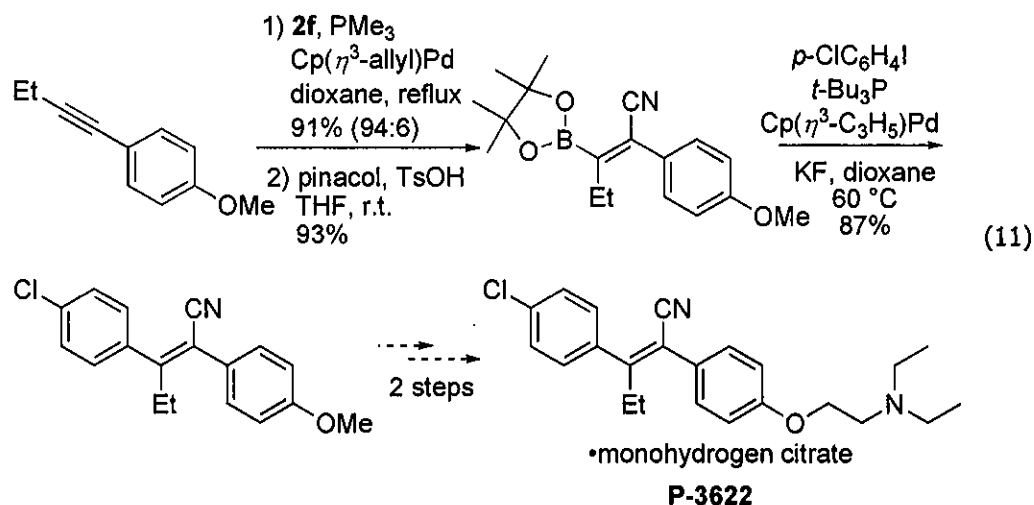


Table 5. Palladium-Catalyzed Cyanoboration of Unsymmetrical Alkynes ^a

entry	cyno-borane e	alkyne (Ar, R ¹)	%yield ^b	ratio ^c
1	2e	Ph, Me	77	85:15
2	2f	Ph, Me	94	95:5
3	2g	Ph, Me	97	83:17
4	2h	Ph, Me	96	83:17
5	2f	Ph, Bu	89	95:5
6	2f	<i>p</i> -EtO ₂ CC ₆ H ₄ , Bu	72	88:12
7	2f	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ , Me	81	93:7
8	2f	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , Bu	59	98:2
9	2f	<i>o</i> -MOMOC ₆ H ₄ , Bu	80	99:1
10	2f	1-Nap, Me	72	99:1
11	2f	2-Nap, Bu	61	91:9

^a Cyanoborane (0.5 mmol) and alkyne (0.6 mmol) in dioxane (0.1–0.5 mL) were heated in the presence of PdCp(η^3 -C₃H₅) (5 mol%) with PMe₃ (0.05–0.1 mmol) unless otherwise noted. ^b Isolated yield. ^c Regioisomeric ratio determined by GC and ¹H NMR.

分子間シアノ化反応の合成化学的利用の例として, squalene synthetase inhibitor として知られる化合物 P-3622 の合成を行った。この合成においては 1-(*p*-メトキシフェニル) ブチンに対する位置選択的シアノホウ素化がキーステップとなっている。シアノホウ素化生成物のジアミノ基部分をピナコールへ変換した後に *p*-クロロヨードベンゼンとのクロスカップリングを行うことで, P-3622 に 2 段階で誘導できる合成中間体を高収率で得た。この例は, アルキンのシアノホウ素化反応が, 多置換 α, β -不飽和ニトリル類の簡便な合成法となることを示している。

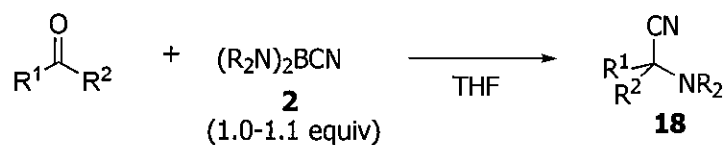


2-2-3 カルボニル化合物に対する Strecker 型反応

シアノボランの反応性を検討している過程で、ビス(ジエチルアミノ)シアノボラン(1モル当量)が無触媒、室温でアルデヒドと反応することを見出した(Table 6)。生成物は有機合成化学において有用な α -アミノニトリルであり、ジアミノシアノボランの有するシアノ基とジエチルアミノ基が、アルデヒドのカルボニル炭素上に効率的にトランスファーされることがわかった。さらなる検討の結果、この反応の適用範囲は広く、用いるアルデヒドの立体環境や電子的要因に依らず、また、幅広い2級アミノ基に対して有効なことがわかった。特筆すべきことに、本反応は多くのケトン類にも適用可能であり、立体障害の大きな誘導体が収率よく得られる。

上記の反応系においては、生成物に導入しようとするアミノ基をあらかじめシアノボランに導入しておく必要があった。この煩雑さは、ビス(ジイソプロピルアミノ)シアノボランを用いることで解決できた(Table 7)。このかさ高いアミノ基はカルボニル炭素上に導入され難いため、アルデヒドと2級アミンの共存する反応系にビス(ジイソプロピルアミノ)シアノボランが存在すると、ホウ素上でのアミノ基交換を経て、元々ホウ素上になかった2級アミンがカルボニル炭素上に導入された α -アミノニトリルが高収率で得られた。この反応は極めてクリーンに進行するため反応後の分離操作をほとんど必要とせず、 α -アミノニトリル類の迅速合成に適している。

Table 6. Strecker-type Reaction Using Aminocyanoboranes





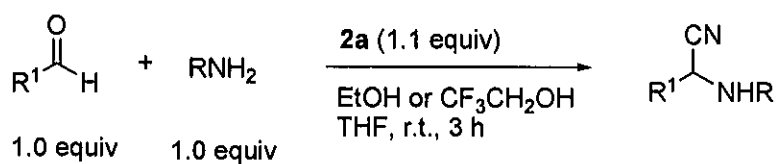
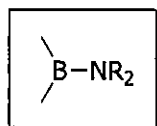
entry	R ¹	R ²	cyanoborane (NR ₂)	yield/%
1	Ph	H	NEt ₂	92
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	NEt ₂	93
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	NEt ₂	92
4	2-furyl	H	NEt ₂	94
5	2-pyridyl	H	NEt ₂	99
6	(<i>E</i>)-PhCH=CH	H	NEt ₂	95
7	<i>n</i> -Hex	H	NEt ₂	96
8	PhCH ₂ CH ₂	H	NEt ₂	94
9	<i>c</i> -Hex	H	NEt ₂	98
10	<i>t</i> -Bu	H	NEt ₂	97
11	<i>c</i> -Hex	H	NBn ₂	92
12	<i>c</i> -Hex	H		99
13	<i>c</i> -Hex	H	 (Mor)	99
14	Me	Me	Mor	99
15	PhCH ₂ CH ₂	Me	Mor	99
16	Ph	Me	Mor	92
17		(CH ₂) ₅	Mor	96
18		(CH ₂) ₄	Mor	92

Table 7. Strecker-type Reaction with Primary Amines Using Bls(diisopropylamino)cyanoborane



entry	R ¹	RNH ₂	yield/%
1	Ph	BnNH ₂	93
2	<i>c</i> -Hex	BnNH ₂	99
3	Ph	CH ₂ =CHCH ₂ NH ₂	92
4	Ph	^{<i>i</i>} PrNH ₂	92
5 ^c	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ NH ₂	94
6 ^d	Ph	NH ₃	81

2-3 アミノボラン

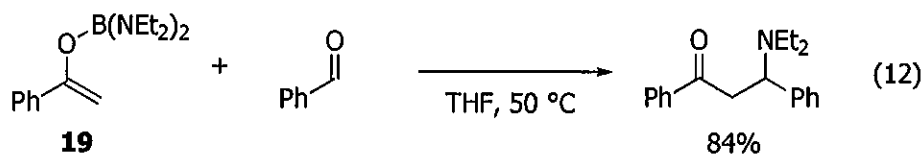


アミノボランはホウ素化合物合成における中間体としてよく用いられてきた。しかしながら、このホウ素化合物を有機合成における特徴的な反応試薬として利用した例はこれまで皆無と言って良い。我々は上記 Strecker 型反応において、ジアミノシアノボランのアミノボラン部位がイミニウムイオンの効率的発生に極めて重要な働きをしているのではないかと考え、シアノ基以外の求核基を有するアミノボラン誘導体のイミニウムイオン発生剤としての利用を思い立った。

2-3-1 アミノボロンエノラートを用いた Mannich 型反応

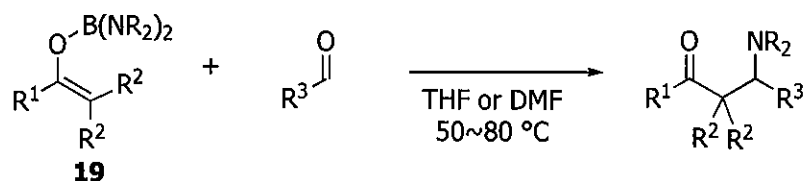
シアノ基をエノラート基に代えたアミノボロンエノラートは安定に単離することができた。アミノボロンエノラートは有機合成における重要な反応剤として知られ、ホウ素上にアルキル基やアルコキシ基を持つものは一般に不安定で、アルデヒドとの反応で、アルドール生成物を与えることが知られている。我々の調製した、ホウ素上にアミノ基を有するボロンエノラートの反応に関してはほとんど知られておらず、以前にアルデヒドとの反応でアルドール生成物が得られたとの報告が1例あるのみである。

実際に、アセトフェノンとクロロビス(ジエチルアミノ)ボランから調製したボロンエノラートを、ベンズアルデヒドと反応させた。反応はTHF中50°Cで進行した。生成物を調べたところ、β-アミノケトンが84%収率で生成し、アルドール生成物は全く生成していなかった。



この興味深い実験結果を受けて、他のボロンエノラートを調製し、アルデヒドとの反応を行った(Table 8)。ホウ素上にジアリルアミノ基やピロリジノ基を有するボロンエノラートや、フェニルイソプロピルケトンやアセトンから発生させたボロンエノラートも同様の反応性を示し、良好な収率で対応するβ-アミノケトンを与えた。興味深いことに、これらの反応はTHF中よりもDMF中でより速やかに進行した。これらの結果は、アミノボロンエノラートがアルデヒドとの反応において、一般的にβ-アミノケトンを与えることを示すものであり、従

Table 8. Reactions of Diaminoboron Enolates **19** with Aldehydes. ^a

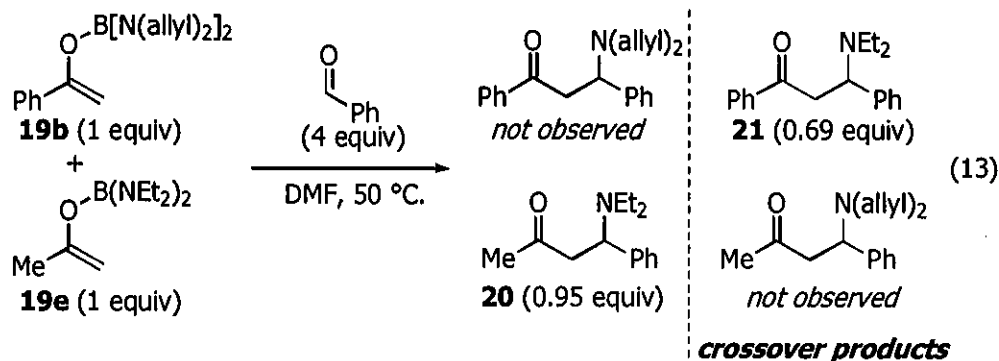


entry	enolate (R ¹ , R ² , NR ₂)	aldehyde (R ³)	%yield ^b
1	19a (Ph, H, NEt ₂)	Ph	84
2	19a	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	87
3	19a	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	97
4 ^c	19a	H ^d	90
5 ^c	19b (Ph, H, N(allyl) ₂)	Ph	88
6 ^c	19c (Ph, H, pyrrolidino)	Ph	66
7 ^{c,e}	19d (Ph, Me, NEt ₂)	Ph	63
8	19e (Me, H, NEt ₂)	Ph	84

^a A mixture of boron enolate **19** (0.25 mmol) and aldehyde (0.5 mmol) in THF (0.5 mL) was stirred at 50 °C for 5 h unless otherwise noted. ^b NMR yield (2,6-dimethylanisol or benzyl acetate as an internal standard). ^c In DMF. ^d Paraformaldehyde. ^e At 80 °C.

来のボロンエノラートがアルドール体を与えるのとは、際だった差異があることが明らかとなった。

この反応のメカニズムに関する知見を得るため、2種類のボロンエノラート **19b,19e** と過剰量のベンズアルデヒドとの反応を行った (式 13)。生成したのは2種類のβ-アミノケトンであった。興味深いことに何れの生成物もジエチルアミノ誘導体であり、一方の生成物 **20** はボロンエノラート **19e** がベンズアルデヒドと反応して生じる通常の生成物であったのに対し、もう一つの生成物 **21** はボロンエノラート **19e** に含まれるジエチルアミノ基と、ボロンエノラート **19b** に含まれるエノラート基から生成した、いわゆるクロスオーバー生成物であった。



このことから、本反応は、アミノボラン部位とアルデヒドからイミニウムイオン中間体が生成し、エノラート基を含むボレート部分とのイオン対をなすが、このイオン対のペアリングはルーズであり、他のイオン対とのクロスオーバーが容易に起こりうると見ることができる。

2-3-2 効率的イミニウムイオン発生剤としてのアミノボランの利用

前項の結果のうち、特に最後の反応機構に関する部分は、イミニウムイオンを発生させる部位と、発生したイミニウムイオンに対する求核部位は必ずしも同一のボウ素上にある必要はなく、これらの機能は分離可能であることを示している。これらの機能を分離することができれば、合成化学において極めて重要な反応中間体であるイミニウム中間体を効率的に発生させることのできる、新しいイミニウムイオン発生剤の開発が可能となる。このような可能性に注目した我々は、アミノボラン化合物の反応性について検討することとした。

アミノボラン **3a-f** の存在下、アルデヒドとケテンシルアセタールの反応を行った (Table 9)。いずれの反応でも目的とする β -アミノエステルが得られた。特にアミノボラン **3b** と **3f** を用いた場合に高い収率で目的生成物が得られた。一方、アミノスズやアミノシランを用いた場

Table 9 Reactions of Silyl Ketene Acetal with Benzaldehyde in the Presence of Aminoboranes **3** or Other Amino Sources. ^a

entry	iminium ion generator	%yield ^b
1	B(NEt ₂) ₃ (3a)	31
2	<i>i</i> -PrOB(NEt ₂) ₂ (3b)	88 (94 ^c)
3	PhB(NEt ₂) ₂ (3c)	74 (66 ^c)
4	(3d)	34
5	(3e)	83 (70 ^c)
6	(3f)	95 (99 ^c)
7	Me ₃ SnNEt ₂	0
8	Me ₃ SiNEt ₂	0
9	HNEt ₂	0

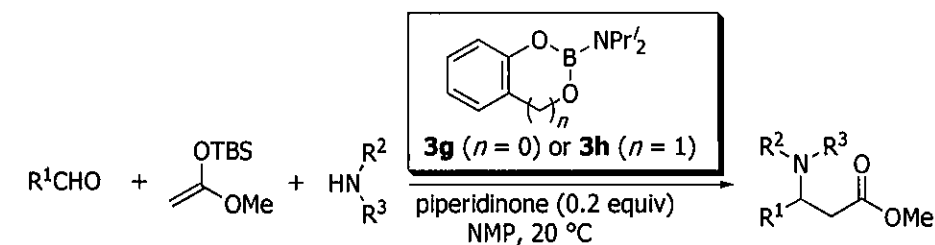
^a Silyl ketene acetal (1.0 equiv), aldehyde (2.0 equiv), and aminoborane (1.0 equiv) in *N*-methylpyrrolidine (0.5 mL) were reacted at 30 °C for 3 h unless otherwise noted. ^b NMR yield. ^c Yields in parentheses were obtained with use of 2-piperidinone (0.2 equiv) at room temperature.

合や、2級アミンを用いた場合にはβ-アミノエステルは全く得られなかった。

上記アミノシアノボランの反応と同様に、かさ高いアミノ基を有するアミノボランを用いて、アルデヒド、2級アミン、ケテンシリルアセタールの3成分カップリングを試みた(Table 10)。アミノボラン **3g** や **3h** を用いたときに反応は収率良く進行し、対応するβ-アミノエステルを与えた。光学活性2-メトキシメチルピロリジンを用いた反応では、対応するβ-アミノエステルがジアステレオ選択的に生成した。

3 まとめ

Table 10. Aminoborane-Mediated Coupling of Aldehyde, Silyl Ketene Acetal, and *sec*-Amine.^a



entry	HNR ² R ³	R ¹ CHO	amino-borane	%yield ^b
1	Et ₂ NH	PhCHO	3g	99
2	(PMB)MeNH ^c	PhCHO	3g	71
3		PhCHO	3g	83
4		PhCHO	3g	96
5		<i>n</i> -PrCHO	3h	94
6 ^d		PhCHO	3h	88 (91:9)
7	Et ₂ NH	THPO(CH ₂) ₅ CHO	3h	73
8	Et ₂ NH	BocNHC ₆ H ₄ CHO	3h	98

^a Silyl ketene acetal (1.0 equiv), aldehyde (1.5 equiv), *sec*-amine (1.0 equiv) and aminoborane (1.0 equiv) with 2-piperidinone (0.2 equiv) in *N*-methylpyrrolidine (0.5 mL) were reacted at 20 °C for 1–3 h. ^b Isolated yield. ^c PMB: *p*-methoxybenzyl. ^d The reaction was carried out at –10 °C to 20 °C.

これまで合成化学的な視点からは未開拓であった、シリルボラン、シアノボラン、アミノボランの興味深い反応性を明らかにすることができた。これらの反応は(1)含ホウ素σ結合の遷移金属触媒付加反応、(2)アミナーティブ炭素-炭素結合形成反応に大別できる。いずれの反応も有機化合物に対して複数の官能基を一度に導入する反応であり、複雑な有機化合物の効率的合成法の開発に新しい可能性を開くものである。

4 謝辞

本研究の遂行にあたり常に有益なご助言とご支援を賜りました、村井領域代表をはじめとするアドバイザーの皆様にご心より感謝申し上げます。また、本研究の実施にご助力いただきました領域事務所の皆様にお礼申し上げます。ここに発表した研究成果は、共同研究者の方々の方ならぬ熱意に支えられたものであり、グループメンバーとして本研究に加わっていただいた松田学則博士、Lars Uehlin 博士、三宅由寛博士、大村智通博士ならびに本学博士課程に在籍の山本暁彦修士に感謝いたします。最後になりましたが、本研究の実施にあたりご理解とご支援を頂きました本学工学研究科の村上正浩教授に、篤く御礼申し上げます。

研究業績リスト

発表論文

- (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. Uehlin, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1167-1169.
- (9) Aminoboranes as "Compatible" Iminium Ion Generators in Aminative C-C Bond Formations, M. Suginome, L. Uehlin, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13196-13197.
- (10) Synthesis and Reactions of Cyclic Silylboranes, M. Suginome, H. Noguch, T. Hasui, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2004**, in press.

学会発表

- (1) "Polymer-supported enantioenriched allylsilanes" M Suginome, T. Iwanami, Y. Ito, Singapore International Chemical Conference–2, Singapore, December 18–20 (2001).
- (2) "Highly efficient Strecker-type aminative cyanation of aldehydes and ketones using bis(dialkylamino)cyanoboranes" M. Suginome, A. Yamamoto, Y. Ito, American Chemical Society National Meeting, Boston, MA, USA, August 19–22 (2002).
- (3) "Cyanoboranes as New Tools for Cyanations in Organic Synthesis" M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, Gratama Workshop 2003, Utrecht, The Netherlands, May 12-15 (2003).
- (4) "Enantioface-Selective Silaboration of Allenes Leading to the Synthesis of Enantioenriched β -Borylallylsilanes" M. Suginome, T. Ohmura, M. Murakami, The 15th International Conference on Organic Synthesis, Nagoya, Japan, August 1-6 (2004).
- (5) "Palladium- and Nickel-Catalyzed Cyanoboration of Alkynes" M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, The 15th International Conference on Organic Synthesis, Nagoya, Japan, August 1-6 (2004).
- (6) "Aminoboranes as Efficient Iminium Ion Generators" M. Suginome, L. Uehlin, M. Murakami, The 15th International Conference on Organic Synthesis, Nagoya, Japan, August 1-6 (2004).
- (7) アレン類のパラジウム触媒不斉シリルホウ素化による光学活性 β -ボリルアリルシランの合成 日本化学会第 81 春季年会 2G4-02 2002 年 3 月 26-29 日
- (8) アミノシアノボランによるカルボニル化合物の Strecker 型アミネーティブシアノ化反応 日本化学会第 81 春季年会 3G6-05 2002 年 3 月 26-29 日
- (9) シアノボランを高効率シアノカップリング剤とするアルデヒドとアミン類の Strecker 型反応 日本化学会第 81 春季年会 3G6-06 2002 年 3 月 26-29 日
- (10) シリルボリルイミンの 1,2-シリル転位による(アミノ)(ボリル)カルベン種の発生と分子内

- C-H 挿入反応 日本化学会第 81 春季年会 2B2-28 2002 年 3 月 26-29 日
- (11) ビス (ジアルキルアミノ) シアノボランを用いたカルボニル化合物の Strecker 型アミノータイプシアノ化反応 第 49 回有機金属化学討論会 B208 2002 年 9 月 12-13 日
- (12) 触媒的ビスメ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
- (13) 二重不斉誘起を利用した末端アレンの不斉シリルホウ素化 日本化学会第 83 春季年会 2G4-27 2003 年 3 月 18-21 日
- (14) 遷移金属触媒を用いたアセチレンの分子内シアノホウ素化反応 日本化学会第 83 春季年会 4G5-12 2003 年 3 月 18-21 日
- (15) アミノータイプ C-C 結合形成: ジアミノボロンエノラートとアルデヒドの反応による β -アミノケトン合成 日本化学会第 83 春季年会 1G6-25 2003 年 3 月 18-21 日
- (16) 環状シリルボランの合成と反応 日本化学会第 83 春季年会 3F4-33 2003 年 3 月 18-21 日
- (17) アレンのエナンチオ面選択的シリルホウ素化 第 50 回有機金属化学討論会 PB221 2003 年 9 月 28-30 日
- (18) アレンのエナンチオ面選択的シリルホウ素化による光学活性 β -ボリルアリルシランの合成 第 8 回ケイ素化学協会シンポジウム P48 2003 年 10 月 17-18 日
- (19) パラジウム触媒を用いたアルキンの分子間シアノホウ素化反応 日本化学会第 84 春季年会 2B1-03 2004 年 3 月 26-29 日
- (20) パラジウム触媒による末端アレンのエナンチオ面選択的シリルホウ素化 日本化学会第 84 春季年会 3B8-06 2004 年 3 月 26-29 日
- (21) 効率的イミニウムイオン発生剤としてのアミノボランの利用: β -アミノエステルの簡便合成 日本化学会第 84 春季年会 3K2-10 2004 年 3 月 26-29 日
- (22) アルキンの触媒的シアノホウ素化反応 第 51 回有機金属化学討論会 B103 2004 年 10 月 22-23 日

特許

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



杉野目道紀 Michinori SUGINOME, Ph. D.

京都大学大学院工学研究科 教授

1988年京都大学工学部合成化学科卒業。93年京都大学大学院工学研究科博士後期課程合成化学専攻修了。92年4月～93年4月日本学術振興会特別研究員。93年5月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻助手。98年9月～99年8月文部省在外研究員（米国マサチューセッツ工科大学）。2002年6月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻助教授。04年2月より現職。

Joining “Carbons” Together with “Boron”

-Design, Synthesis, and Reactions of Novel Functionalized Boron Compounds-

Michinori SUGINOME

Boron is the lightest "semi-metallic" element, exhibiting weak metallic character and stable bond formation to carbon. The unique properties may make this element valuable in organic chemistry. This research aims at creation of new boron compounds that will enable novel and highly efficient organic transformations on the basis of the molecular design which makes the characteristics of boron appear at their best. The newly explored reactions may open up new possibilities of organoboron compounds in their utilization as functional molecules.

Through this research program, interesting new reactivities of boron compounds, including silylboranes, cyanoboranes, and aminoboranes, have been established. Silylboranes reacted with a variety of unsaturated organic molecules including alkyne, alkene, 1,3-dienes, and allenes in highly selective fashions in the presence of transition metal catalysts. Enantioface-selective silaboration of allenes has been achieved, leading to the synthesis of enantioenriched β -borylallylsilanes of up to 96% enantiomeric excess. Cyanoboranes add to carbon-carbon triple bonds in the presence of palladium catalysts, leading to the formation of β -boryl- α,β -unsaturated nitriles. The substituents on the boron atom have a strong influence on the reactivity of the cyanoboranes. Cyclic diamino substituents rather than acyclic amino groups like diisopropylamino group were found to accelerate the cyanoboration reaction. Aminoboranes were found to serve as highly effective generators of iminium ion intermediates from aldehydes. In the presence of aminoboranes, reactions of aldehydes with nucleophiles such as cyanide and silyl ketene acetals yield the corresponding amine derivatives through aminative C-C bond forming reactions through iminium intermediates.