HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	精密有機合成を指向した新しい触媒的ホウ素化反応の開発
Author(s)	Ishiyama, Tatsuo
Citation	Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 61(12), 1176-1185 https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.61.1176
Issue Date	2003
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56516
Type	journal article
File Information	(40) B-B Yugo -02 (Rev).pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

精密有機合成を指向した新しい触媒的ホウ素化反応の開発

Developments of New Catalytic Borylation Reactions directed towards Fine Organic Synthesis

石山　竜生　Tatsuo ISHIYAMA

北海道大学大学院工学研究科分子化学専攻

Division of Molecular Chemistry, Graduate School of Engineering, Hokkaido University

〒060-8628　札幌市北区北 13 条西 8 丁目

Sapporo 060-8628, Japan

Recent studies on the developments of the metal-catalyzed new borylation reactions by bis(pinacolato)diboron (**1**) are described. The 1,4-addition of **1** to α,β-unsaturated carbonyl compounds and nitriles proceeds in the presence of a catalytic amount of CuCl and KOAc in DMF. Subsequent treatment of the reaction mixture with water produces β-boryl ketones, aldehydes, esters, and nitriles. Vinyl- and allylboron compounds are also obtained by the reactions of **1** with alkynes or allyl halides when using a stoichiometric amount of CuCl and KOAc. The aromatic C-H borylation of arenes or heteroarenes by **1** is effectively catalyzed by a combination of 1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$ and 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine in hexane. The high activity of the catalyst allows the formation of aryl- and heteroarylboron compounds in high yields at room temperature from equimolar equivalents of **1** and substrate. The direct borylation of alkylarenes by **1** catalyzed by Pd/C exclusively occurs *via* benzylic C-H activation to give benzylboron compounds.

Key words: Diboron, α,β-Unsaturated carbonyl compound, Aromatic compound, 1,4-addition, C-H borylation, Copper catalyst, Iridium catalyst, Palladium catalyst, Organoboron compound

は　じ　め　に

有機ホウ素化合物は，有機合成化学[1)]はもとよりホスト− ゲスト化学[2)],高分子化学[3)]および医薬化学[4)]など化学の様々な分野で利用されており，近年その重要性が再認識されている。有機分子に対してホウ素基を直接的に導入する方法としては，ホウ水素化物を用いる不飽和炭化水素のヒドロホウ素化反応とホウ酸エステルまたはハロボランを用いる他の有機金属試薬とのトランスメタル化反応が代表的である[1,5)]。しかし，必要とされる有機ホウ素化合物が複雑化および多様化するのに伴って従来法による合成が煩雑化している現状を考えると，新しいホウ素源の探索とその利用法の開発が不可欠であろう。

ホウ素− ホウ素結合を有するジボロン[6)]は，結合の切断様式により，ホウ素ラジカル，ホウ素カチオンおよびホウ素アニオン等価体としての利用が期待できる魅力的なホウ素源である。ジボロンとしては，アルコキシおよびアミノ誘導体が入手容易で取扱い易い。中でも，ビス(ピナコラート)ジボロン（pin_2B_2, pin = $Me_4C_2O_2$） (**1**)

は，空気中室温で長期間の保存が可能であり試薬として魅力的である[7]。しかし，そのホウ素– ホウ素結合は極めて安定であり，ほとんどの官能基に対して不活性である。従って，**1** をホウ素化剤として利用するためには，ホウ素– ホウ素結合を活性化する必要がある。

（挿入：化合物 **1**）

筆者らは，**1** の活性化法の一つとして金属錯体を用いる手法を計画した。その大きな理由は，金属錯体が関与する既知の素反応を組み合わせることにより触媒反応への展開が期待できたためである。このような発想の基に検討を行い，**1** の白金錯体への酸化的付加による活性化を利用する不飽和炭化水素の触媒的ジホウ素化反応および**1** とパラジウム錯体間のトランスメタル化を利用する有機求電子試薬とのカップリング反応を見いだした（**スキーム 1**，**2**）。これらの反応については，既に総説として報告しているので参照されたい[8]。

（挿入：**スキーム 1**，**2**）

本稿では，他の金属錯体を利用した **1** による新しい触媒的ホウ素化反応と有機合成化学への応用について，筆

者らの知見を基に現況を述べる（**スキーム 3**，**4**）。なお，反応式の括弧内に示した当量数は，反応相手に対して実際に用いたモル当量数を示している。

（挿入：**スキーム 3**，**4**）

1.　ボリル銅試薬の創製と触媒的ホウ素化[9)]

類金属− 銅化合物は，有機分子に類金属を導入するための重要な試薬であり，ケイ素，スズおよびゲルマニウムの例が知られている[10)]。しかし，関連するボリル銅試薬に関しては，主に試薬の形成に必要なホウ素アニオン等価体の入手が困難であるためにこれまで報告例が無かった。筆者らは，**スキーム 2** に示した反応の鍵段階が，ジボロン**1** とオキソパラジウム間のトランスメタル化であることに着目し（式 1）[8,11)]，**1** とオキソ銅間のトランスメタル化によるボリル銅試薬の創製とホウ素化反応への利用を計画した（式 2）。トランスメタル化反応の推進力としては，金属− 酸素結合がソフト− ハードの組み合わせで活性化されている点とホウ素が高い酸素親和性

を有している点を考えている。

（挿入：式 1，2）

1.1. α,β-不飽和カルボニル化合物およびニトリルのホウ素化 [9)]

まず，基質に 2-シクロヘキセン-1-オンを用いたジボロン **1** の 1,4-付加反応について，量論量の銅塩存在下室温で検討を行った（**表 1**）。銅塩として CuOAc および溶媒として DMF を用いて反応を行った後に加水分解したところ，低収率ながら目的とするβ-ボリルケトンが得られた。この反応では **1** が完全に消費されていることから，式 2 の反応は予想通り進行するものの生成したボリル銅の反応性に問題があると推測された。一般に有機銅の化学では，ハロゲンフリーの試薬は極めて反応性に乏しいことが知られている [12)]。そこで，ハロゲンソースとして LiCl を加えて反応を行ったところ，収率の大幅な改善が認められた。また，CuOAc が空気に敏感で取扱い難いことから，この問題を克服すべくそれぞれのアニオン部位を交換した CuCl-LiOAc 系で検討を行ったところ，同程度の活性を示すことが明らかとなった。塩基として KOAc

を用いた場合に最も高い収率が得られる。溶媒としては，DMF などの極性溶媒が適している。

（挿入：**表 1**）

可能な反応機構を**図 1** に示す。CuOAc-LiCl 系および CuCl-KOAc 系のいずれにおいても，まず CuOAc に塩化物イオンが配位した銅アート錯体 **2** が生成する。続いて **1** とのトランスメタル化が進行し，鍵中間体であるボリル銅のアート錯体 **3** が形成される。この **3** がエノンに 1,4-付加して銅エノラート **4** を与え，**4** の加水分解によりβ-ボリルケトンが得られる。ところで，**4** は **2** と類似のオキソ銅であることから，**4** と **1** 間のトランスメタル化も期待できる。このことは，触媒量の CuCl-KOAc を用いても反応が可能であることを示唆している。実際に検討したところ，反応が触媒的に進行することを見いだした。

（挿入：**図 1**）

触媒量の CuCl-KOAc を用いた **1** のα,β-不飽和カルボニル化合物およびニトリルへの 1,4-付加反応の代表例を**表 2** に示す。環状エノンの反応は，環の員数に関係なく室温でスムーズに進行し，対応するβ-ボリルケトンを収

率良く与える。一方，鎖状エノンの反応は一般に遅く，単純なメチルビニルケトンを除き，α位あるいはβ位に置換基を有する基質では50℃程度の加熱を必要とする。その他，アルデヒド，エステルおよびニトリル誘導体もLiCl を添加することで基質として利用できる。本法が，ガン中性子捕捉療法におけるホウ素 10 キャリアーの合成に利用された例を式3に示す[13]。なお，筆者らと同時期に CuOTf-PBu_3 触媒を用いたジボロンのエノンへの1,4-付加反応が報告された[14]。

（挿入：**表 2**，式3）

β-ボリルカルボニル化合物のプロトンNMR解析により，環状のホウ素化体ではピナコラート由来のメチル基が全て等価であるのに対し，鎖状のホウ素化体では非等価であることからカルボニル酸素のホウ素への分子内配位が示唆された[15]。これを利用すると，求核試薬のカルボニル基へのジアステレオ選択的な付加が期待できる(**図 2**)。実際，β-ボリルケトンを BH_3･THF で還元した後にアルカリ性過酸化水素分解すると，期待した *syn*-1,3-ジオールが選択的に得られる（式 4）[16]。一方，β-ボリルアルデ

ヒドへ炭素求核剤を付加させた後に同様の処理をすると，*anti*-1,3-ジオールが得られる（式5）[16]。

（挿入：**図 2**，式4，5）

1.2.　アルキンのホウ素化 [9]

量論量の CuCl-KOAc-LiCl を用いてジボロン **1** と末端アルキンを反応させた後に加水分解すると，ヒドロホウ素化反応では得ることが困難な 2-ボリル-1-アルケンが位置選択的に得られる（式6）。

（挿入：式6）

1.3.　ハロゲン化アリルのホウ素化 [9]

ジボロン **1** とハロゲン化アリルとの反応を量論量の CuCl-KOAc-LiCl を用いて行うと，求核的なホウ素化が進行し，対応するアリルボランが得られる（式7）。

（挿入：式7）

2.　炭素- 水素結合の触媒的直接ホウ素化 [17,18]

炭化水素は最も入手容易で安価な炭素源であり，これ

らの炭素− 水素結合を自在に活性化して炭素− 炭素あるいは炭素− ヘテロ結合に変換できれば，従来の官能基に依存した合成反応にかわる簡便でクリーンかつ経済的な分子変換が期待できる。しかし，炭素− 水素結合は極めて安定であることから，上述の理想的な分子変換を可能とするためにはこの結合の効率的な活性化法が必要となる。そのような手法の一つとして遷移金属錯体による活性化が挙げられ，触媒反応への展開が大きな成功を収めている[19]。筆者らは，これまでに開発したジボロン **1** によるホウ素化反応の鍵中間体であるボリル金属錯体について次のような考察を行い，**1** による炭化水素の触媒的な炭素− 水素結合直接ホウ素化反応を計画した。

一般に，後周期遷移金属上のホウ素基は，電気陰性度が金属よりも小さいために電子供与性の誘起効果を示すが，空 p 軌道を有するために金属充填 d 軌道との相互作用により電子求引性の共鳴効果を示す。しかし，アルコキシ置換型ホウ素基の場合には，酸素からホウ素への電子供与が同じ 2p 軌道間の重なりで優先するためにホウ素は電子豊富となり，金属との共鳴効果はほとんどない。

従って，アルコキシ置換型ホウ素基は総合的に電子供与基として作用し,金属上の電子密度を増大させる(**図 3**)。このような錯体と電子供与能力の高い配位子を組み合わせることで，酸化的付加による炭素- 水素結合の効率的な活性化が期待できると考えた。

（挿入：**図 3**）

2.1.　芳香族炭素- 水素結合の直接ホウ素化 [17)]

その発見は，半ば偶然によるものであった。本研究の計画当時，ジボロン **1** の簡便合成を目的としてピナコールボラン（pinBH）（**5**）の触媒的な脱水素二量化反応についても検討を行っていた。その触媒探索の過程で，$[IrCl(COD)]_2$（COD = 1,5-シクロオクタジエン）と 2,2'-ビピリジン（bpy）から調製した触媒を加熱条件下トルエン溶媒中で用いたところ，溶媒であるトルエンの芳香族炭素- 水素結合がホウ素化された生成物が得られた。一つの可能性として，**5** の脱水素二量化で生じた **1** によるホウ素化が考えられたことから，**1** を用いたホウ素化について調査を行うこととした。

2.1.1.　アレーンのホウ素化 [17a)]

まず，ベンゼンを基質兼溶媒に用いたジボロン **1** によるホウ素化反応について80℃で条件検討を行った(**表 3**)。$[IrCl(COD)]_2$を単独で用いた場合は全く触媒活性を示さないが，電子供与性の高い bpy 配位子[20]と組み合わせることで目的とするホウ素化体を与える。その際，**1** のホウ素基は二つとも利用可能であり，1 当量の **1** から 2 当量のホウ素化体が定量的に得られる。その他の配位子としては,bpy と類似の構造を有する 1,10-フェナントロリン（phen）も有効であるが，単座型のピリジンや二座配位子でもホスフィン誘導体は良い結果を与えない。また，ジシランによる芳香族炭素- 水素結合直接シリル化反応で有効なロジウム[21]や白金[22]は全く触媒活性を示さない。

（挿入：**表 3**）

代表的なアレーンの反応結果を**表 4** に示す。本反応では様々な官能基を有する基質が利用可能であるが，特に反応性が高いと考えられるベンジル位炭素- 水素結合[23]および芳香族炭素- 臭素結合[24]が存在していても，芳香族炭素- 水素結合のホウ素化のみが進行する点は興味深い。一置換型アレーンの反応は，電子供与基および求引

基のいずれを有する基質でもメタ体とパラ体を統計学的な値である 2:1 の比で与える。このことは，反応の位置選択性が置換基の電子的な性質に影響されないことを示している。また，オルト位でのホウ素化が全く進行しないことから,立体的な影響を大きく受けることが解った。一方，反応性は置換基の電子的な性質に依存し，電子求引基を有する(トリフルオロメチル)ベンゼンは，供与基を有するアニソールよりも 6 倍程度高い反応性を示す。オルト位でのホウ素化が進行しないことを利用すると，二置換型アレーンの反応では単一の異性体が得られる。例えば，1,2-および 1,4-二置換型では，同一の置換基を有する場合に可能となる。また，1,3-二置換型の反応は共通のメタ位でのみ進行することから，置換基の種類が異なっていても単一のホウ素化体を与える。

（挿入：**表 4**）

本反応の触媒活性種を調べるために，$[IrCl(COE)_2]_2$（COE = *cis*-シクロオクテン），4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジン（dtbpy）および **1** の混合物をメシチレン中で加熱したところ，$(pinB)_3Ir(dtbpy)(COE)$（**6**）が

15%の単離収率で得られた（式 8）。**6** は実際の触媒反応で観測されるイリジウム種である。次に，**6** を重ベンゼンと室温で反応させたところ数分で完結し，対応するホウ素化体を **6** のホウ素基を基準として 80%の収率で与えた（式 9）。これらの結果は，反応が **6** を経由して進行することを示している。また，電子求引基で置換されたアレーンの反応性が高いことから，炭素− 水素結合活性化は **6** への酸化的付加であることが示唆された。

（挿入：式 8，9）

以上の結果を基に，本反応の可能な触媒サイクルを**図 4** に示す。まず，イリジウム(I)錯体（**7**）と **1** の反応により，トリス(ボリル)イリジウム(III)錯体（**8**）[25]が生成する。続いて，芳香族炭素− 水素結合の **8** への酸化的付加によりイリジウム(V)中間体（**9**）を与え，**9** からの炭素− ホウ素結合の還元的脱離によりホウ素化体とビス(ボリル)イリジウム(III)ヒドリド種 (**10**) が生成する。これらの素反応は，理論計算からもその妥当性が示唆されている [26]。**10** から **8** への再生機構は不明であるが，一つの可能性として **1** の **10** への酸化的付加に続く **5** の

還元的脱離が考えられる。また，触媒反応の経時変化から，反応はまず**1** によるホウ素化で進行し，**1** が消費された後に **5** によるホウ素化が進行することを確認した。実際に，**5** によるベンゼンのホウ素化は，**1** の反応と同様の条件で進行する（式 10）。**5** の脱水素で生じた **1** による反応も否定できないが，他のイリジウム触媒を用いた **5** によるアレーンのホウ素化で提案されている機構[27]を基に，現在のところ **5** の **10** への酸化的付加によるトリス(ボリル)イリジウム(Ⅴ)ジヒドリド種（**11**）の形成に続く水素の還元的脱離による **8** の再生を考えている。

（挿入：**図 4**，式 10）

2.1.2. ヘテロアレーンのホウ素化[17b]

ヘテロアレーンでは，α位の炭素− 水素結合の電子密度が電気陰性度の大きなヘテロ原子のために低くなっており，金属錯体への酸化的付加に活性であることが知られている[28]。筆者らは，ジボロン **1** によるヘテロアレーンのα位選択的なホウ素化を計画し検討を行った。

はじめに，アレーンの反応と同様の条件下でチオフェンのホウ素化を検討したが，ホウ素化体は全く得られな

かった。硫黄原子のイリジウムへの配位により炭素− 水素結合の酸化的付加に必要な配位不飽和種の形成が阻害されたためと考えた[29]。そこで，基質の濃度を下げるために反応に不活性なオクタン溶媒を，オクタンに対する触媒の溶解性を高めるために dtbpy 配位子を用いて検討を行ったところ，目的とするα-ホウ素化体が得られた。

代表的な五員環ヘテロアレーンと **1** の反応結果を**表 5** に示す。チオフェンの他にフランやピロールおよびそれらの誘導体がいずれも利用可能である。無置換型の場合は，二つのα位炭素− 水素結合を有することから基本的に 2-ホウ素化体と 2,5-ジホウ素化体の混合物が得られるが，**1** に対して 10 当量程度の基質を用いることで選択的なモノホウ素化が可能となる。縮合型の場合は，一方のα位がブロックされており，またα位の炭素− 水素結合がベンゼン環の炭素− 水素結合に比べて反応性が高いために，**1** に対して 4 当量程度の基質を用いても目的とする 2-ホウ素化体が収率良く得られる。ピロールやインドールの 1 位に嵩高いトリイソプロピルシリル基を導入することで，3 位選択的なホウ素化も可能である。

（挿入：**表 5**）

六員環ヘテロアレーンとして，ピリジンおよびキノリンのホウ素化について検討を行った結果を式 11,12 に示す。これらは，五員環ヘテロアレーンに比べて反応性が低く 100℃に加熱する必要がある。また位置選択性も大きく異なっており，ピリジンの反応は 3-ホウ素化体と 4-ホウ素化体の混合物を，キノリンの反応は 3-ホウ素化体のみを与える。

（挿入：式 11，12）

五員環ヘテロアレーンと六員環ヘテロアレーンの反応性および位置選択性の違いについては，現在のところ次のように考えている（式 13）。ピリジンやキノリンの窒素原子は電子豊富であるために触媒であるイリジウムあるいは系中に存在するホウ素化合物に配位する。イリジウムへの配位は，活性種である配位不飽和錯体の形成を阻害するために反応を抑制することとなる。一方，イリジウムやホウ素が配位したピリジンやキノリンは，電子不足となるためにそれらの炭素− 水素結合は配位フリーのものに比べて酸化的付加に対して活性となる。その際，

2 位は配位により立体的にブロックされているために，3 位あるいは 4 位で酸化的付加が進行する。

（挿入：式 13）

2.1.3. 量論量のアレーンおよびヘテロアレーンを用いた室温ホウ素化 [17c, d)]

上述のように，筆者らは 1/2[IrCl(COD)]$_2$-bpy または -dtbpy 触媒を用いることにより，ジボロン **1** によるアレーンおよびヘテロアレーンの炭素- 水素結合直接ホウ素化が位置選択的かつ収率良く進行することを明らかにした。しかし，過剰量の基質および加熱を必要とするために，高価な基質、固体の基質あるいは熱的に不安定な基質への適用には問題が残る。本手法がより経済的かつ効率的であるためには量論量の基質を用いた不活性溶媒中での室温反応が望ましいが，実現には高活性触媒の開発が不可欠となる。筆者らは，次のような考察の基に **1** による理想的な芳香族炭素- 水素結合直接ホウ素化反応の開発を計画した。

式 8 および式 9 の結果から，**図 4** に示した触媒活性種であるトリス(ボリル)イリジウム(III)錯体 **8** と基質の

反応は室温で進行するのに対し，イリジウム(I)錯体 **7** と **1** の反応による **8** の形成には加熱を必要とすることが解る。すなわち，**7** と **1** の反応による **8** の形成が室温で可能となれば，室温での触媒反応が期待できることになる。今のところ **8** の形成機構についての確証はないが，おそらく **1** の酸化的付加とトランスメタル化を経由すると考えられる（式 14）。**1.** で述べたように，後周期遷移金属錯体とジボロン間のトランスメタル化は，金属− ハロゲン結合では非常に遅いが金属− 酸素結合では室温でも速やかに進行する[8,9,11]。従って，触媒前駆体をハロゲン錯体からオキソ錯体にかえることでトランスメタル化段階が促進され，触媒活性種である **8** の形成が室温でも可能と考えた。

（挿入：式 14）

以上が高活性触媒開発の基本戦略であるが，イリジウム触媒は上記アニオン配位子の他にアルケンおよび bpy 配位子も有しており，これらも活性に大きな影響を与えると考えられることから，配位子全般について詳しく再調査することとした。

まず，ベンゼンを基質兼溶媒に用いた**1**による室温ホウ素化の条件検討を行った（**表 6**）。アニオン配位子としては予想通りアルコキシ基が有効であり，1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$-bpy 系でほぼ定量的な収率が得られる。これに対し，ハロゲン錯体やカチオン性錯体は全く活性を示さない。なお[Ir(OMe)(COD)]$_2$ は，市販の[IrCl(COD)]$_2$から容易に調製することが可能であり，また空気中でも安定に扱える錯体である[30]。アルケン配位子としては，COD よりも COE が効果的であり，1/2[IrCl(COE)$_2$]$_2$-bpy 系で中程度の収率を与えるが，COE 錯体は空気中での取扱いに難点がある。bpy 配位子の立体的および電子的効果も触媒活性に大きな影響を与える。4,4'-および 5,5'-置換型は bpy と同程度の有効性を示すが，3,3'-および 6,6'-置換型は良い結果を与えない。このことは，bpy 配位子の二つのピリジン環の平面性およびイリジウムまわりの立体障害が触媒活性と関連していることを示している。また，4,4'位に電子供与基を有する bpy 配位子は反応を促進するのに対し，求引基を有するものはホウ素化体を与えない。おそらく，トリスボリ

ルイリジウム(III)中間体 **8** の形成段階と基質の **8** への酸化的付加段階の両者に影響を与えるものと考えている。

(挿入：**表 6**)

1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$-dtbpy 触媒による **1** と量論量のアレーンおよびヘテロアレーンを用いた室温ホウ素化反応の代表的な結果を**表 7** に示す。なお予備実験により，溶媒としては触媒への配位力の低いヘキサンが，また bpy 配位子としては触媒のヘキサンへの溶解を容易にする dtbpy が最も有効であることを確認している。アレーンおよびヘテロアレーンのいずれを用いた反応も，対応するホウ素化体を収率良く与える。その際の位置選択性はこれまでのホウ素化と同様である。官能基共存性にも優れており，エステル基やシアノ基を有する基質も問題なく利用できる。六員環ヘテロアレーンであるピリジンそのものは反応に不活性であるが，2,6-二置換型では置換基の立体障害により窒素原子の触媒への配位が抑えられるとともに3位および5位がブロックされるために4-ホウ素化体のみが収率良く得られる。

(挿入：**表 7**)

無置換型五員環ヘテロアレーンと等量の**1**との反応では，2,5-ジホウ素化体が位置選択的に収率良く得られる（式15）。得られたジホウ素化体は，芳香族ジハロゲン化物とカップリング[31]させることにより，光電子材料であるポリ(アリレン)の合成に利用できる[32]。

（挿入：式15）

ホウ素化剤としてのジボロン**1**とヒドロボラン**5**の特徴を比較すると，前者は取扱いおよび保存の点で有利であるが高価であるのに対し，後者は不活性ガス下での取扱いを必要とするものの安価である。そこで，より経済的なアリール型およびヘテロアリール型ホウ素化合物の合成を目的として，**5**と量論量のアレーンおよびヘテロアレーンの反応について検討を行ったところ，**1**の場合と同様の条件下で対応するホウ素化体が収率良く得られることを見いだした（式16，17）[33]。

（挿入：式16，17）

ビアリール化合物は，生理活性物質あるいは機能性有機材料として注目されていることから，本手法を利用したワンポット合成を試みた（式18）。反応で得られたホ

ウ素化体の溶液に，ハロゲン化アリール，パラジウム触媒，塩基および溶媒を加えて加熱することで，非対称ビアリールが収率良く得られる[34]。

（挿入：式 18）

なお本研究の遂行中に，**1** あるいは **5** による芳香族炭素－水素結合直接ホウ素化として $Cp^*Ir(PMe_3)(H)(Bpin)$[35]，$Cp^*Re(CO)_3$[36]，$Cp^*Rh(\eta^4\text{-}C_6Me_6)$[37]，$RhCl\{P(i\text{-}Pr)_3\}_2(N_2)$[38]，$[Cp^*RhCl_2]_2$[38] および $Ir(\eta^5\text{-}C_9H_7)(COD)$-dppe または-dmpe[27]触媒を用いた反応が報告されたが，これら特殊な触媒を必要とする，過剰の基質あるいはホウ素化剤を必要とする，100℃以上の高温または光照射を必要とするなど実用的とは言い難い。

2.2. ベンジル位炭素- 水素結合の直接ホウ素化[18]

ベンジル位炭素- 水素の結合エネルギーは約 370 kJ/mol であり，芳香族炭素- 水素の結合エネルギー（約 460 kJ/mol）に比べて 100 kJ/mol 程小さい[23]。従って，金属触媒による炭素- 水素結合の活性化を熱力学支配下で行うことができれば，ベンジル位炭素- 水素結合の直

接ホウ素化が期待できる。筆者らは，金属触媒を用いたジボロン**1**によるアルキルアレーンのベンジル位選択的な炭素− 水素結合の直接ホウ素化を計画し検討を行った。熱力学支配による炭素− 水素結合の活性化に有効な金属触媒の探索が成否の鍵となる。

まず，トルエンを基質兼溶媒に用いた**1**によるホウ素化反応について 100℃で条件検討を行った（**表 8**）。触媒探索の結果，配位子を持たない二価パラジウムである $Pd(OAc)_2$ および $PdCl_2$ を用いた場合に，低収率ながらベンジルボランのみが選択的に得られることが解った。配位子を持たない類似の白金，ルテニウム，ロジウムおよびイリジウム塩は，全く活性を示さない。$Pd(OAc)_2$ および $PdCl_2$ を用いた反応は，進行に伴ってパラジウム黒を析出するが，触媒を安定化するための配位子の添加は逆に反応を阻害する。これらの結果は，析出したパラジウム黒が触媒活性種であることを示唆している。そこで，市販のパラジウム黒および Pd/C を検討したところ,Pd/C を用いた場合に目的とするベンジルボランのみが**1**のホウ素原子を基準として 74%の収率で得られた。Rh/C は，

ほとんど活性を示さない。

（挿入：**表 8**）

代表的なアルキルアレーンの反応結果を**表 9** に示す。基質としては，トルエンの他にキシレンやメシチレンも利用可能であり，対応するベンジル型ホウ素化合物が収率良く得られる。一方，エチルベンゼンの反応は，ベンジル型ホウ素化合物とホモベンジル型ホウ素化合物を約 3:1 の混合物として与えた（式 19）。*tert*-ブチルベンゼンの反応でホモベンジル位のホウ素化が全く認められないことから，ホモベンジル型ホウ素化合物の生成は中間体と予想されるベンジルパラジウム種のβ-水素脱離-挿入過程による異性化で生じたホモベンジルパラジウム種に起因すると考えている[39]。また，本反応は官能基に敏感であり，メチルアニソールやクロロトルエンのホウ素化体は低収率となる。

（挿入：**表 9**，式 19）

反応機構の詳細は現在のところ不明であるが，トルエンの反応における経時変化の結果から，**1** による速いホウ素化とその過程で生じたヒドロボラン **5** による遅いホ

ウ素化の二段階で進行することが明らかとなった。実際，**5** とトルエンの反応を **1** によるホウ素化と同様の条件下で行ったところ、対応するベンジルボランが 52%の収率で得られた（式 20）。

（挿入：式 20）

なお筆者らと同時期に，$RhCl\{P(i\text{-}Pr)_3\}_2(N_2)$触媒を用いた**5** によるアルキルアレーンのベンジル位炭素− 水素結合直接ホウ素化が報告された[38]。

お　わ　り　に

以上，本稿ではジボロン **1** をホウ素源とする新しい触媒的ホウ素化反応として，銅触媒を用いたα,β−不飽和カルボニル化合物およびニトリルの 1,4−ホウ素化，イリジウム触媒を用いた芳香族炭素− 水素結合の直接ホウ素化およびパラジウム触媒を用いたベンジル位炭素− 水素結合の直接ホウ素化について筆者らの研究を中心に紹介した。**1** を用いるホウ素化反応に携わって 10 年ほどになる。この間，**1** をはじめとする種々のジボロンが商品化され，

それに伴って筆者らの開発した各種ホウ素化も天然物，医薬品および機能性有機材料などの合成に利用された。今後とも，使いやすい反応を心掛けて開発に取り組んでいきたい。

謝　辞　本研究は，北海道大学大学院工学研究科分子化学専攻宮浦憲夫教授の下で行われたものであり，宮浦教授並びに学生諸氏に深く感謝いたします。また，トリス(ボリル)イリジウム(III)錯体の単離,構造決定および反応性に関する検討は，米国 Yale 大学化学科 John F. Hartwig 教授との共同研究により行われたものである。なお，研究の一部は，文部科学省科学研究費補助金，伊藤科学振興会研究助成金および秋山記念生命科学研究助成金によるものであり，ここに感謝申し上げます。

文　献

1) (a) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, ″*Borane Reagents*″ Academic, London, 1988; (b) D. S. Matteson, ″*Stereodirected Synthesis with Organoboranes*″ Springer, Berlin, 1995; (c) M.

Vaultier, B. Carboni, *"Comprehensive Organometallic Chemistry II"* eds. by E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, Oxford, 1995, Vol. 11, p. 191; (d) K. Ishihara, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 527; (e) 浦口大輔, 大井貴史, 丸岡啓二, 有合化, **58**, 14 (2000)

2) (a) 竹内正之, 有合化, **56**, 831 (1998); (b) J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3155; (c) S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 494 (2001); (d) M. Takeuchi, M. Ikeda, A. Sugasaki, S. Shinkai, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 865 (2001)

3) (a) 中條善樹, 高分子, **42**, 560 (1993); (b) C. D. Entwistle, T. B. Marder, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 2927 (2002)

4) (a) 根本尚夫, 有合化, **52**, 1044 (1994); (b) A. H. Soloway, W. Tjarks, B. A. Barnum, F.-G. Rong, R.

F. Barth, I. M. Codogni, J. G. Wilson, *Chem. Rev.*, **98**, 1515 (1998); (c) W. Yang, X. Gao, B. Wang, *Med. Res. Rev.*, **23**, 346 (2003)

5) (a) H. C. Brown, *"Hydroboration"* Benjamin, New York, 1962; (b) A. N. Nesmeyanov, R. A. Sokolik, *"Methods of Elemento-Organic Chemistry"* North-Holland, Amsterdam, 1967, Vol. 1; (c) M. Zaidlewicz, *"Comprehensive Organometallic Chemistry"* eds. by G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, Pergamon, Oxford, 1982, Vol. 7, p. 143; (d) K. Smith, A. Pelter, *"Comprehensive Organic Synthesis"* ed. by B. M. Trost, Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 8, p. 703; (e) N. Miyaura, K. Maruoka, *"Synthesis of Organometallic Compounds: A Practical Guide"* ed. by S. Komiya, Wiley, Chichester, 1997, p. 345

6) (a) E. L. Muetterties, *"The Chemistry of Boron and its Compounds"* Wiley, New York, 1967, p. 398; (b) T. D. Coyle, J. J. Ritter, *"Advances in*

Organometallic Chemistry" Academic, New York, 1972, Vol. 10, p. 237; (c) T. Onak, "*Organoborane Chemistry*" Academic, New York, 1975, p. 38

7) (a) H. Nöth, *Z. Naturforsch. B: Anorg. Chem., Org. Chem.*, **39B**, 1463 (1984); (b) T. Ishiyama, M. Murata, T.-a. Ahiko, N. Miyaura, *Org. Synth.*, **77**, 176 (2000)

8) (a) 石山竜生, 宮浦憲夫, 有合化, **57**, 503 (1999); (b) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **611**, 392 (2000); (c) N. Miyaura, "*Catalytic Heterofunctionalization*" eds. by A. Togni, H. Grützmacher, Wiley-VCH, Chichester, 2001, Chapter 1

9) (a) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.*, **2000**, 982; (b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **625**, 47 (2001)

10) (a) B. H. Lipshutz, "*Comprehensive Organometallic Chemistry II*" eds. by E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, Oxford,

1995, Vol. 12, p. 59; (b) E. Piers, R. M. Lemieux, *Organometallics*, **17**, 4213 (1998)

11) 岩根直樹, 杉本学, 榊茂好, 第 49 回有機金属化学討論会, A208 (神戸, 2002)

12) R. J. K. Taylor, *"Organocopper Reagents"* ed. by R. J. K. Taylor, Oxford University Press, Oxford, 1994, p. 1

13) G. W. Kabalka, B. C. Das, S. Das, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7145 (2001)

14) H. Ito, H. Yamanaka, J.-i. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6821 (2000)

15) (a) G. A. Molander, K. L. Bobbitt, C. K. Murray, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2759 (1992); (b) G. A. Molander, J. P. Haar, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 40 (1993); (c) G. A. Molander, K. L. Bobbitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7517 (1993); (d) G. A. Molander, K. L. Bobbitt, *J. Org. Chem.*, **59**, 2676 (1994)

16) 山室智子, 高橋航, 石山竜生, 宮浦憲夫, 日本化学

会北海道支部 2001 年夏季研究発表会, B21 (室蘭, 2001)

17) (a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 390 (2002); (b) J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5649 (2002); (c) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 3056 (2002); (d) T. Ishiyama, J. Takagi, Y. Yonekawa, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.*, in press

18) T. Ishiyama, K. Ishida, J. Takagi, N. Miyaura, *Chem. Lett.*, **2001**, 1082

19) (a) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.*, **97**, 2879 (1997); (b) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2180 (1998); (c) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 1047; (d) G. Dyker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 1698

(1999); (e) F. Kakiuchi, S. Murai, *"Topics in Organometallic Chemistry"* ed. by S. Murai, Springer-Verlag, Berlin, 1999, p. 47; (f) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 826 (2002); (g) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.*, **102**, 1731 (2002)

20) (a) J. Reedijk, *"Comprehensive Coordination Chemistry"* ed. by G. Wilkinson, Pergamon, New York, 1987, Vol. 2, p. 73; (b) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 497 (1994); (c) J.-M. Lehn, *"Supramolecular Chemistry"* VCH, Weinheim, 1995; (d) C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.*, **100**, 3553 (2000); (e) G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.*, **102**, 3129 (2002)

21) T. Sakakura, Y. Tokunaga, T. Sodeyama, M. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1987**, 2375

22) N. A. Williams, Y. Uchimaru, M. Tanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1129

23) D. P. Curran, *"Comprehensive Organic Synthesis"* ed. by B. M. Trost, Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 4, p. 715

24) (a) G. J. Leigh, R. L. Richards, *"Comprehensive Organometallic Chemistry"* eds. by G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, Pergamon, Oxford, 1982, Vol. 5, p. 541; (b) J. D. Atwood, *"Comprehensive Organometallic Chemistry II"* eds. by E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, Oxford, 1995, Vol. 8, p. 303

25)P. Nguyen, H. P. Blom, S. A. Westcott, N. J. Taylor, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9329 (1993)

26) 山崎秀樹, 田村仁志, 杉本学, 佐藤啓文, 榊茂好, 第49回有機金属化学討論会, PA119 (神戸, 2002)

27) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M.R. Smith, III., *Science*, **295**, 305 (2002)

28) (a) L. Dong, S. B. Duckett, K. F. Ohman, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 151 (1992); (b) T. Morikita, M. Hirano, A. Sasaki, S. Komiya,

Inorg. Chim. Acta, **291**, 341 (1999); (c) S. N. Ringelberg, A. Meetsma, B. Hessen, J. H. Teuben, *J. Am Chem. Soc.*, **121**, 6082 (1999)

29) J. J. Li, G. W. Gribble, "*Tetrahedron Organic Chemistry Series*" eds. by J. E. Baldwin, F. R. S., R.M. Williams, Pergamon, Amsterdam, 2000. Vol. 20

30) R. Uson, L. A. Oro, J. A. Cabeza, *Inorg. Synth.*, **23**, 126 (1985)

31) (a)N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.*, **219**, 11 (2002); (b) A. Suzuki, H. C. Brown, "*Organic Syntheses via Boranes*" Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, 2003, Vol. 3

32) (a) J. P. Parakka, J. A. Jeevarajan, A. S. Jeevarajan, L. D. Kispert, M. P. Cava, *Adv. Mater.*, **8**, 54 (1996); (b) T. Remonen, J. Hellberg, J. Slätt, *Synth. Met.*, **101**, 107 (1999); (c) M. Jayakannan, J. L. J. van Dongen, R. A. J. Janssen, *Macromolecules*, **34**, 5386 (2001).

33) 信田祐輔, J. F. Hartwig, 石山竜生, 宮浦憲夫, 日

本化学会第 83 春季年会, 3G4-09 (東京, 2003)

34) 菊池貴夫, 高城淳, 石山竜生, 宮浦憲夫, 未発表

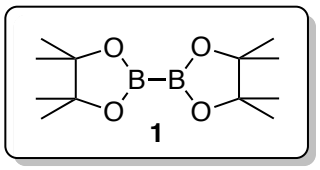
35)C. N. Iverson, M. R. Smith, III., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7696 (1999)

36) H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3391 (1999)

37) (a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science*, **287**, 1995 (2000); (b) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, III., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12868 (2000); (c) M. K. Tse, J.-Y. Cho, M. R. Smith, III., *Org. Lett.*, **3**, 2831 (2001)

38) S. Shimada, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 2168 (2001)

39) S. Siegel, "*Comprehensive Organic Synthesis*" ed. by B. M. Trost, Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 8, p.417

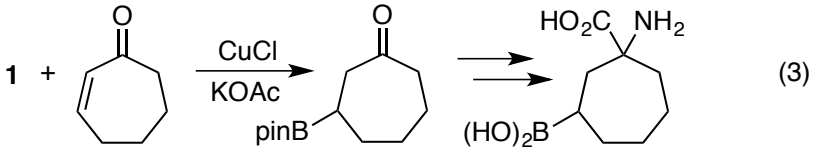


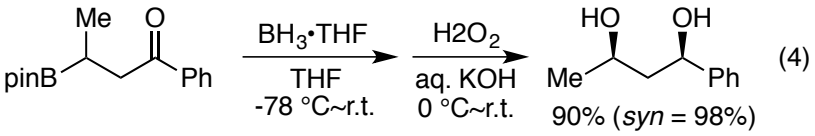
1

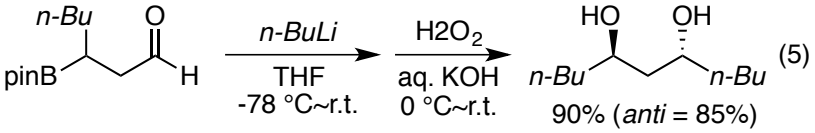
≡ pin_2B_2

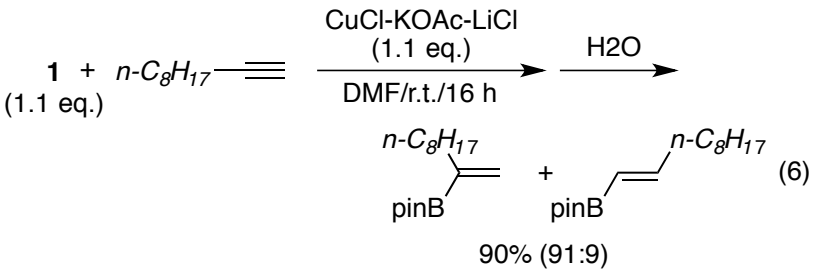
1 + (RO)Pd(Ph)Ln
(pinB)Pd(Ph)Ln
(1)

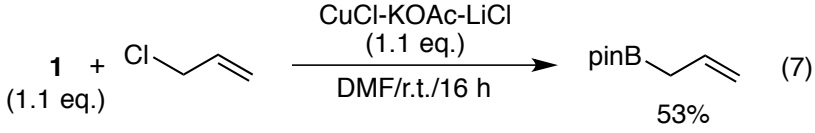
1 + (RO)CuLn
(pinB)CuLn
(2)

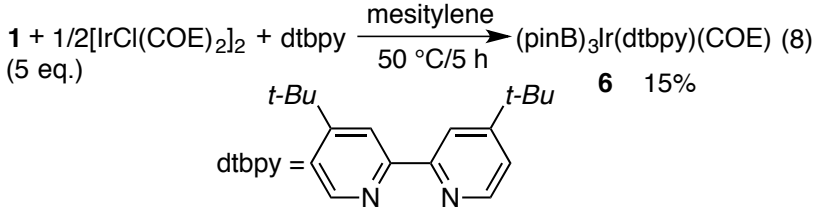

1 +
O
CuCl
KOAc
pinB
O
HO2C NH2
(HO)2B
(3)

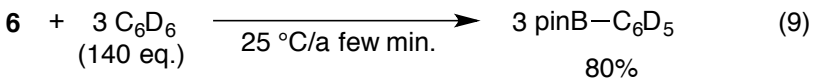

Me O
pinB
Ph
BH3•THF
THF
-78 °C~r.t.
H2O2
aq. KOH
0 °C~r.t.
HO OH
Me
Ph
90% (syn = 98%)
(4)

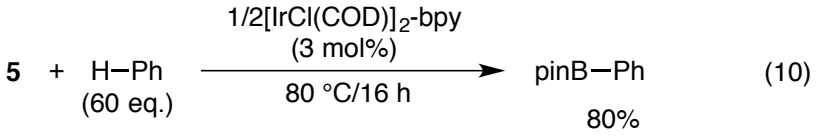

n-Bu O
pinB
H
n-BuLi
THF
-78 °C~r.t.
H2O2
aq. KOH
0 °C~r.t.
HO OH
n-Bu
n-Bu
90% (anti = 85%)
(5)

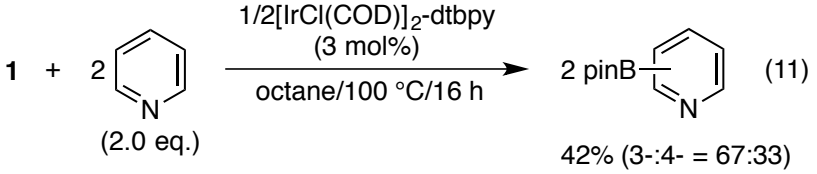

1 +
(1.1 eq.)
n-C8H17
CuCl-KOAc-LiCl
(1.1 eq.)
DMF/r.t./16 h
H2O
n-C8H17
pinB
+
n-C8H17
pinB
90% (91:9)
(6)

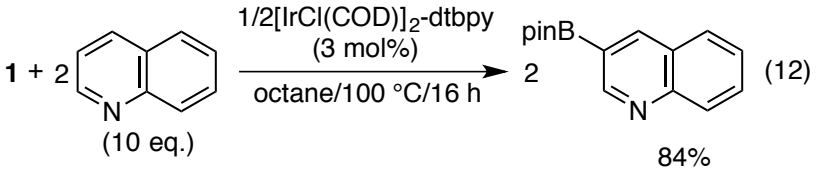

1 +
(1.1 eq.)
Cl
CuCl-KOAc-LiCl
(1.1 eq.)
DMF/r.t./16 h
pinB
53%
(7)

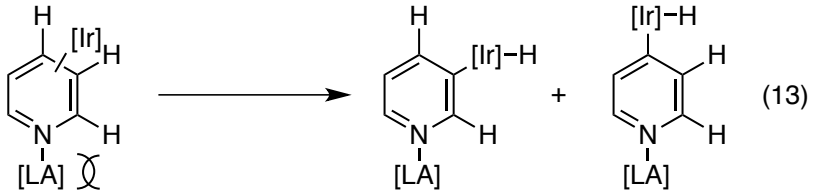

1 + 1/2[IrCl(COE)2]2 + dtbpy
(5 eq.)
mesitylene
50 °C/5 h
(pinB)3Ir(dtbpy)(COE) (8)
6 15%
t-Bu
t-Bu
dtbpy =
N
N

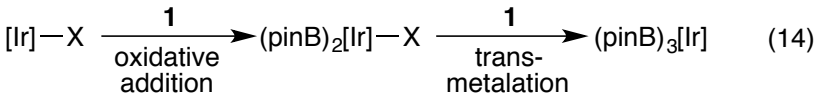

6 + 3 C6D6
(140 eq.)
25 °C/a few min.
3 pinB—C6D5
80%
(9)


5 + H—Ph
(60 eq.)
1/2[IrCl(COD)]2-bpy
(3 mol%)
80 °C/16 h
pinB—Ph
80%
(10)


1 + 2
N
(2.0 eq.)
1/2[IrCl(COD)]2-dtbpy
(3 mol%)
octane/100 °C/16 h
2 pinB
N
(11)
42% (3-:4- = 67:33)

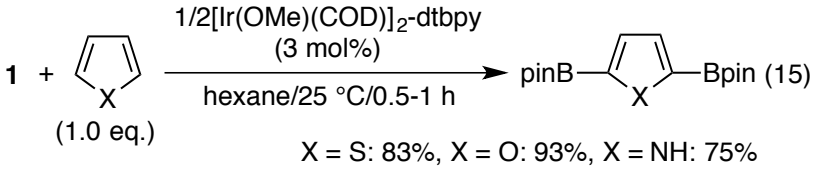

1 + 2
N
(10 eq.)
1/2[IrCl(COD)]2-dtbpy
(3 mol%)
octane/100 °C/16 h
pinB
2
N
(12)
84%


H
[Ir]
H
N
H
[LA]
[Ir]—H
+
(13)
[Ir] = (pinB)3Ir(dtbpy)
[LA] = Ir or B compounds



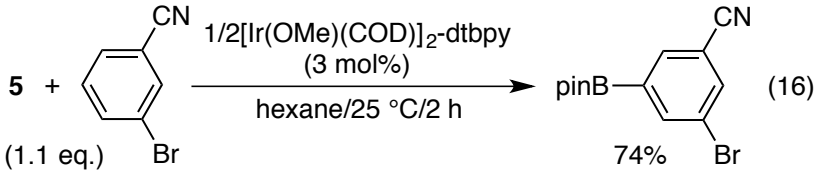
(14)

[Ir] = Ir(bpy) transmetalation rate: X = halogen << X = OH, OR

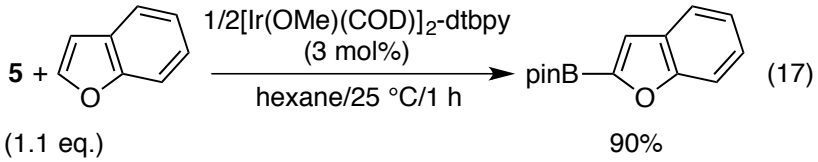


(15)

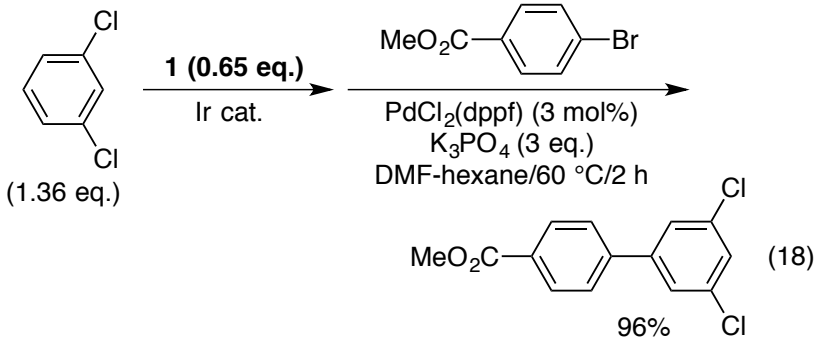
X = S: 83%, X = O: 93%, X = NH: 75%



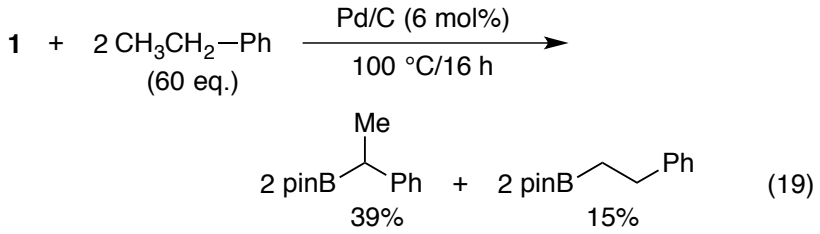
(16)



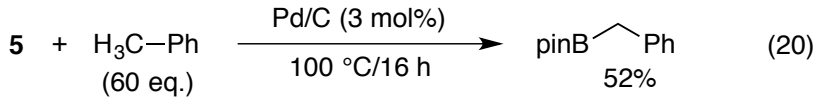
(17)



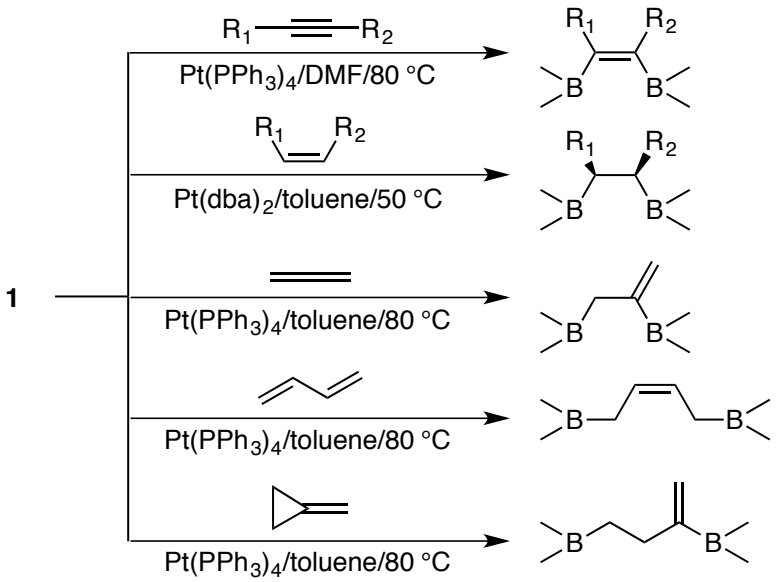
(18)


1
+
2 CH3CH2—Ph
(60 eq.)
Pd/C (6 mol%)
100 °C/16 h
Me
2 pinB
Ph
39%
+
2 pinB
Ph
15%

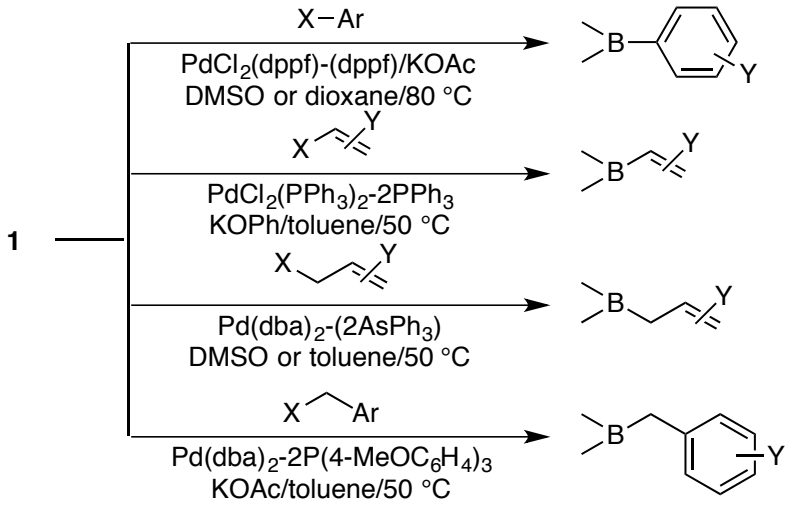
(19)


5
+
H3C—Ph
(60 eq.)
Pd/C (3 mol%)
100 °C/16 h
pinB
Ph
52%

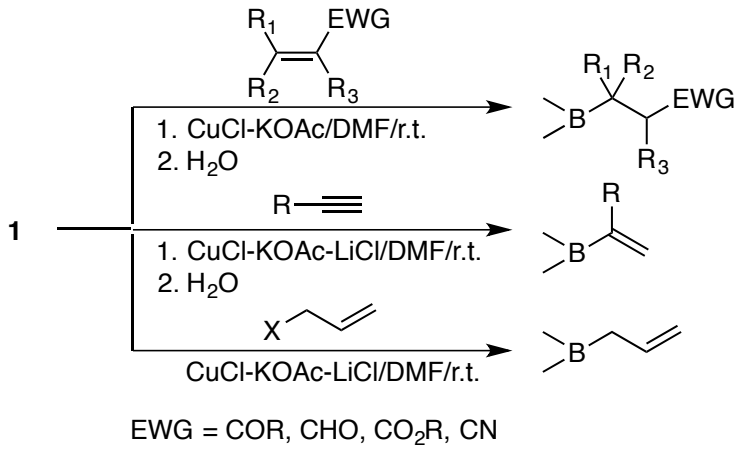
(20)



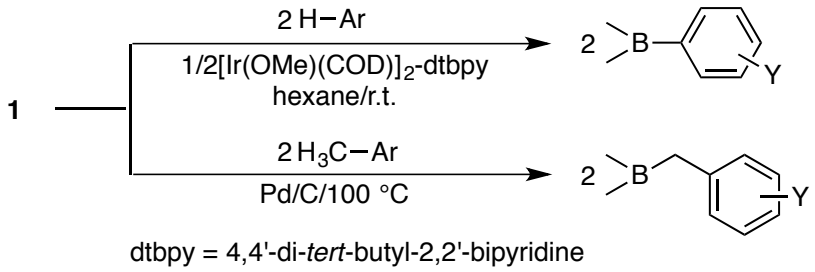
Scheme 1 Catalytic diboration of unsaturated hydrocarbons with **1**.



Scheme 2 Cross-coupling of organic electrophiles with **1**.



Scheme 3 Cu-catalyzed or -promoted borylation by **1**.



dtbpy = 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine

Scheme 4 Catalytic C-H borylation by **1**.

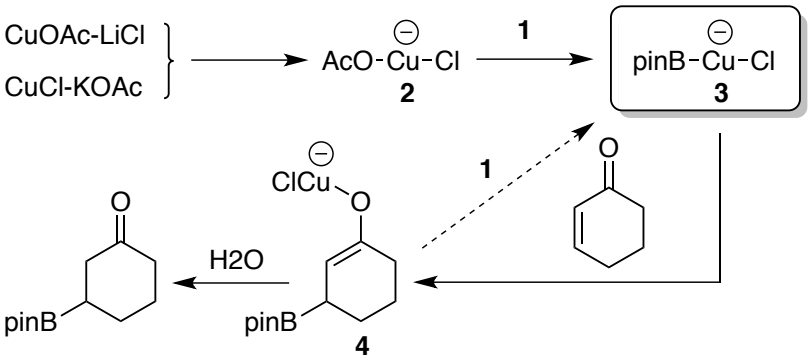


Fig. 1 Proposed mechanism for 1,4-addition of **1** to enones.

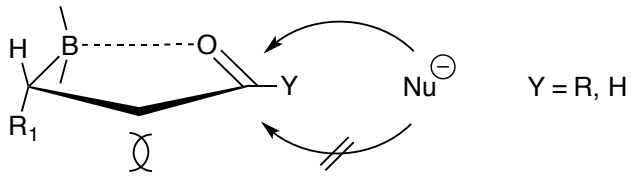


Fig. 2 Diastereoselective addition to b-boryl carbonyl compounds.

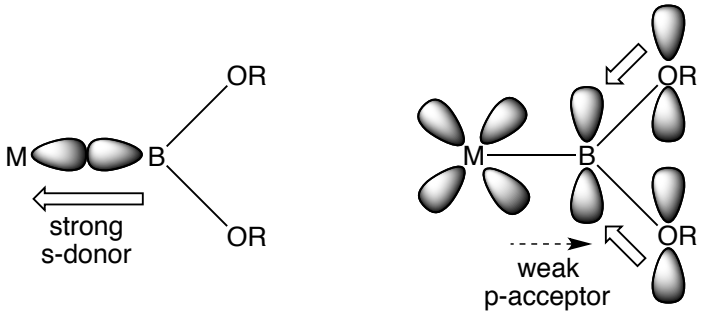


Fig. 3 I and R effects in [di(alkoxo)boryl]metal complexes.

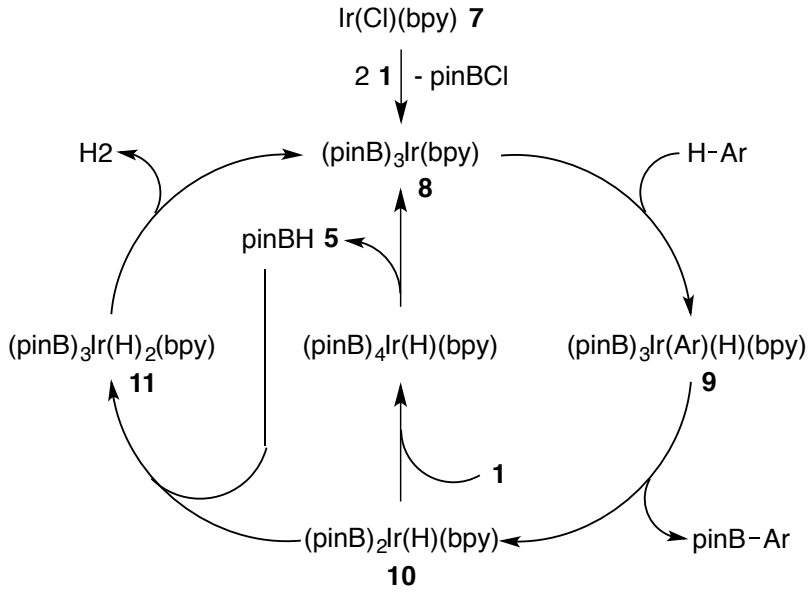
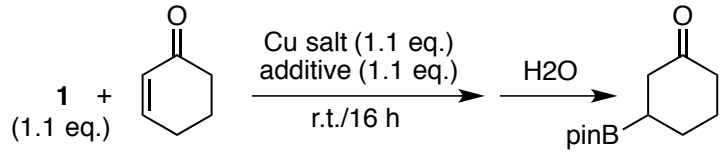


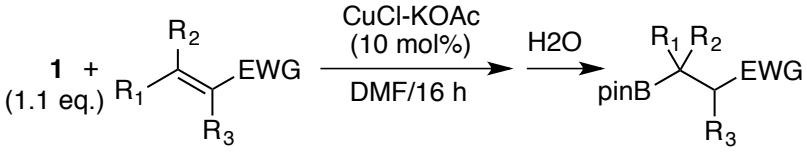
Fig. 4 Proposed catalytic cycle for aromatic C-H borylation by **1**.

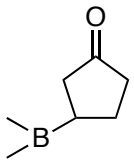
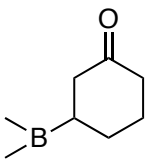
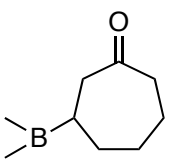
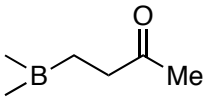
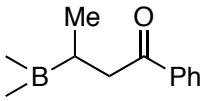
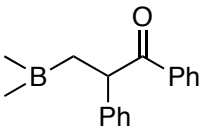
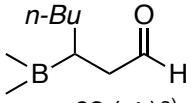
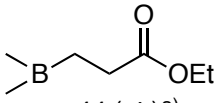
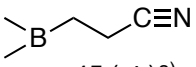
Table 1 Conditions for Cu-mediated 1,4-addition of **1** to 2-cyclohexen-1-one.



Cu salt	additive	solvent	yield (%)
CuOAc	none	DMF	9
CuOAc	LiCl	DMF	46
CuCl	LiOAc	DMF	38
CuCl	KOAc	DMF	67
CuCl	KOAc	DMSO	55
CuCl	KOAc	THF	3

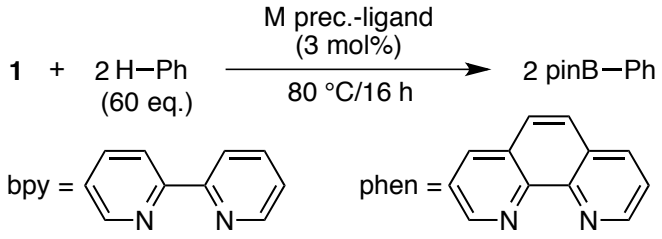
Table 2 Cu-catalyzed 1,4-addition of **1** to a,b-unsaturated carbonyl compounds and nitriles.



product	yield (%)
	79 (r.t.)
	65 (r.t.)
	82 (r.t.)
	90 (r.t.)
	81 (50 °C)
	87 (50 °C)
	93 (r.t.)[a]
	44 (r.t.)[a]
	45 (r.t.)[a]

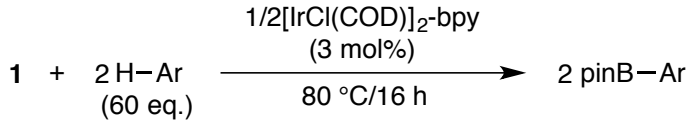
a) LiCl (10 mol%) was added.

Table 3 Conditions for metal-catalyzed aromatic C-H borylation of benzene by **1**.



M precursor	ligand	yield (%)
$1/2[IrCl(COD)]_2$	none	0
$1/2[IrCl(COD)]_2$	bpy	95
$1/2[IrCl(COD)]_2$	phen	89
$1/2[IrCl(COD)]_2$	2 pyridine	0
$1/2[IrCl(COD)]_2$	dppe	0
$1/2[RhCl(COD)]_2$	bpy	0
$Pt(dba)_2$	bpy	0

Table 4 Aromatic C-H borylation of arenes by **1** catalyzed by 1/2[IrCl(COD)]$_2$-bpy.



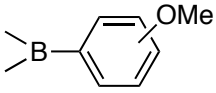
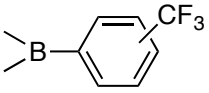
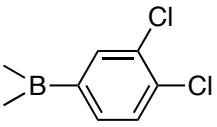
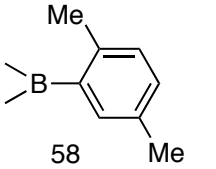
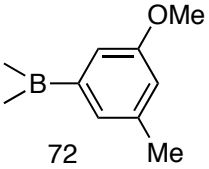
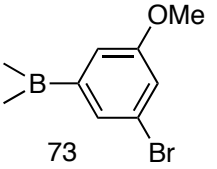
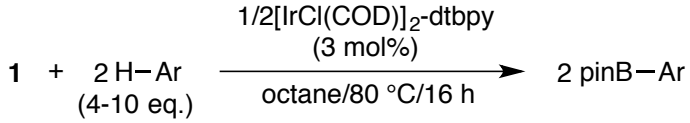
product	yield (%)	(o:*m*:*p*)
	95	1:74:25
	80	0:70:30
	83	
	58	
	72	
	73	

Table 5 Aromatic C-H borylation of heteroarenes by **1** catalyzed by 1/2[IrCl(COD)]$_2$-dtbpy.



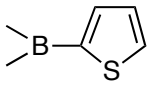
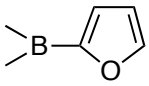
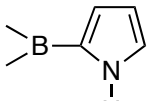
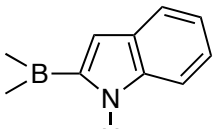
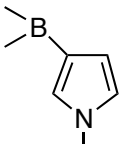
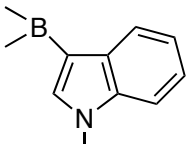
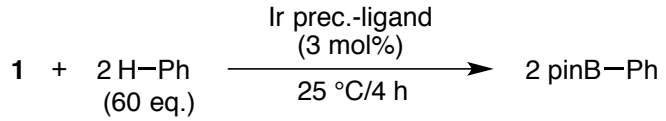
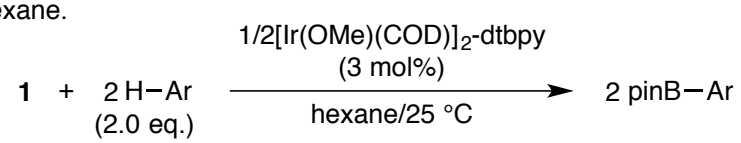
product	yield (%)
	83
	83
	67
	92
	79
	83

Table 6 Conditions for Ir-catalyzed aromatic C-H borylation of benzene
by **1** at room temperature.



Ir precursor	ligand	yield (%)
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	bpy	90
1/2[IrCl(COD)]$_2$	bpy	0
[Ir(COD)$_2$]BF$_4$	bpy	0
1/2[IrCl(COE)$_2$]$_2$	bpy	48
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	3,3'-di-Me-bpy	48
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	4,4'-di-Me-bpy	89
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	5,5'-di-Me-bpy	88
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	6,6'-di-Me-bpy	0
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	4,4'-di-Me$_2$N-bpy	88
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	4,4'-di-MeO-bpy	90
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	dtbpy	83
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	4,4'-di-Cl-bpy	0
1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$	4,4'-di-O$_2$N-bpy	0

Table 7 Aromatic C-H borylation of arenes and heteroarenes by stoichiometric amounts of **1** catalyzed by 1/2[Ir(OMe)(COD)]$_2$-dtbpy at room temperature in hexane.



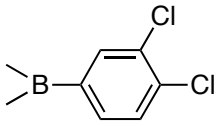
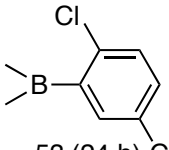
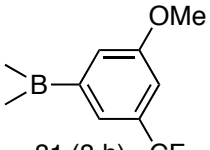
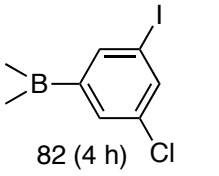
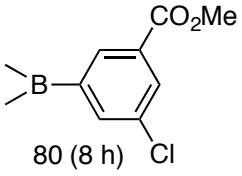
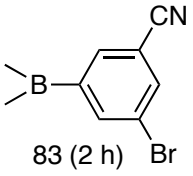
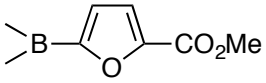
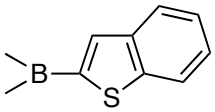
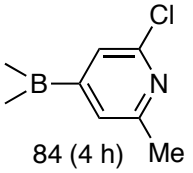
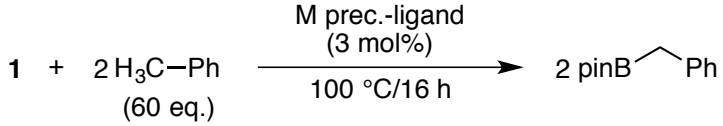
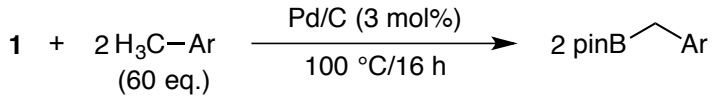
product	yield (%)
	82 (8 h)
	53 (24 h)
	81 (8 h)
	82 (4 h)
	80 (8 h)
	83 (2 h)
	80 (2 h)
	81 (2 h)
	84 (4 h)

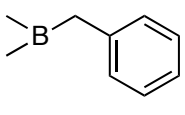
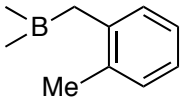
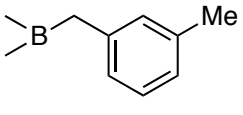
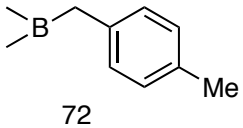
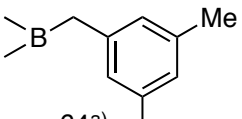
Table 8 Conditions for metal-catalyzed benzylic C-H borylation of toluene by **1**.



M precursor	ligand	yield (%)
$Pd(OAc)_2$	none	11
$PdCl_2$	none	33
$PtCl_2$(COD)	none	0
MCl_3 (M = Ru, Rh, Ir)	none	0
$Pd(OAc)_2$	2 PPh_3	0
$Pd(OAc)_2$	bpy	< 1
Pd black	none	0
Pd/C	none	74
Rh/C	none	1

Table 9 Benzylic C-H borylation of alkylarenes by **1** catalyzed by Pd/C.



product	yield (%)
	74
	77
	79
	72
	64[a)]

a) 6 mol% of Pd/C was used.