

令和元年6月11日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05771

研究課題名(和文)ベンゼン環のパラ選択的官能基化法の開発

研究課題名(英文)Development of the para-selective functionalization of benzene derivatives

研究代表者

瀬川 泰知 (Segawa, Yasutomo)

名古屋大学・理学研究科・特任准教授

研究者番号：60570794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ボリル基は様々な官能基に変換できることが知られており、パラ位選択的なC-H結合直接ボリル化が可能となれば、ベンゼン環パラ位の多様な官能基化が実現できる。現在までに報告されているイリジウム触媒を用いたC-Hボリル化反応は、一置換ベンゼンのメタ位とパラ位で進行し位置選択性を制御することができなかった。本研究では新たな触媒系によるパラ選択的C-Hボリル化反応を開発し、様々な機能や性質をもった分子を合成した。さらに、この反応を利用して、機能性有機分子や複雑天然有機化合物に対する合成最終段階でのボリル化を経由した迅速なライブラリー構築を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、新しい有機合成反応を開発し、それをもとに有用な分子の迅速な合成を可能にした。これは、LEDや太陽電池に代表される電子デバイスの部品となる機能性有機分子や、医薬品の候補となる生理活性分子として有用な分子を見つけるプロセスを大幅に簡略化するだけでなく、これまで手にすることのできなかった種類の有機分子を合成できるようになった。実際にバイオイメージングに応用したように、本研究によって新たに得られた有機分子は今後さまざまな場面で活用されると期待される。

研究成果の概要(英文)：It is known that the boryl group can be converted into various functional groups. If para-selective C-H bond direct borylation is possible, various functionalization of the para-positions of the benzene rings can be realized. The Iridium-catalyzed C-H borylation reaction proceeds at the meta- and para-positions of monosubstituted benzenes, and regioselectivity has not been controlled. In this study, we developed a novel catalytic system for para-selective C-H borylation to synthesize molecules with various functions and properties. In addition, this reaction was used to construct libraries for functional organic molecules and complex natural organic compounds via borylation at the late-stage of synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素化反応

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

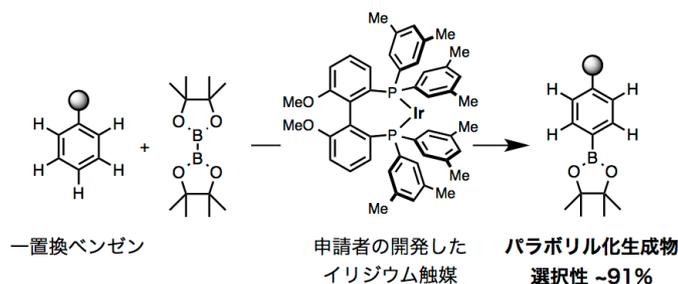
ベンゼン環は有機分子の基本骨格であり、分子の性質を左右する重要な構造である。特にパラ位の置換基は分子全体の構造や電子状態に大きな影響を及ぼし、化合物の機能を決定する核心的な要素である。実際に生理活性物質や機能性材料などの有用な有機分子においてパラ位の置換基が重要な役割を担っている例は珍しくない。そのため、ベンゼン環パラ位の置換基を自在に変換することができれば、分子の性質を自在に操り、有用分子を生み出すことができる。近年、ベンゼン環を直接官能基化する手法として炭素-水素結合(C-H)直接変換反応が注目を集めているが、汎用性の高いベンゼン環パラ位の直接変換反応は未開発であり、その開発が強く望まれていた。

### 2. 研究の目的

ボリル基は様々な官能基に変換できることが知られており、パラ位選択的なC-H結合直接ボリル化が可能となれば、ベンゼン環パラ位の多様な官能基化が実現できる。現在までに報告されているイリジウム触媒を用いたC-Hボリル化反応は、一置換ベンゼンのメタ位とパラ位で進行し位置選択性を制御することができない。そこで、本研究では新たな触媒系によるパラ選択的C-Hボリル化反応を開発し、様々な機能や性質をもった分子を合成することを目的とする。さらに、この反応を開発した上で、様々な医薬品候補分子に対し合成最終段階での官能基化によって迅速なライブラリー構築へと応用し、機能性有機分子や生理活性分子の効率的最適構造探索を目的として研究を遂行する。

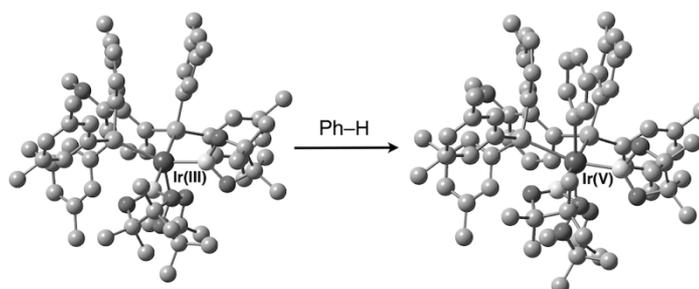
### 3. 研究の方法

研究代表者らは研究開始時において、イリジウム触媒によるボリル化反応に対し様々な配位子を検討したところ、2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-6,6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(Xyl-MeO-BIPHEP)を配位子として用いることで高いパラ



位選択性が発現することを見出していた。さらに触媒前駆体などを最適化し、高収率かつ高選択的な条件を実現した。この反応は四級炭素やそれに準じる置換基をもつ一置換ベンゼンに対し高いパラ選択性を与える。これは触媒がベンゼン環の置換基の大きさを認識し、最も立体反発の小さいパラ位に速度論的に近づいていることを示唆している(Saito, Segawa, \* Itami, \* J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 5193)。本研究ではこの先駆的な知見をふまえて、置換基が四級炭素より小さい場合でも高いパラ選択性を示す汎用的な触媒系の開発を行う。具体的には、配位子の高さを増すことによる高い選択性の獲得(例:3,5-キシリル→3,5-ジイソプロピルフェニル)や、電子的チューニングによる高い触媒活性の獲得(メトキシ基などの電子供与基の導入)によって低い温度での反応の実施を可能にする、等である。

並行して、量子化学計算を用いた配位子の最適化を行う。本研究では反応機構の詳細な解析、さらに様々な配位子候補における触媒活性およびパラ位選択性の予測を高い精度で行うために、エモリー大学のJamal教授、Brandon博士との共同研究として行う。量子化学計算によって配位子候補を絞ることができれば、非常に短時間に効率よく目的とする反応系に近づくことができる。



その後、開発した反応を用いて、機能性有機分子や生理活性分子の誘導化を行ない、有用分子探索に応用する。本反応が適用できる機能性有機分子として、アセン類(ナフタレンやアン

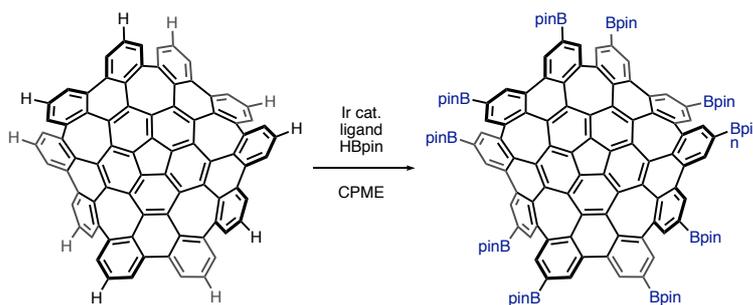


誘導細胞死を起こすことを明らかにした。

この成果はAngew. Chem. Int. Ed. 誌に投稿し掲載された。

#### (4-3) ワープドナノグラフェンのデカボリル化を經由した誘導体合成

無置換のワープドナノグラフェンは関東化学から発売されており、容易に入手できる。一方で、(4-2)のワープドナノグラフェン誘導体は無置換ワープドナノグラフェンから合成することはできず、コラ



ニュレンから合成し直したものであり、誘導体合成の汎用性に欠ける手法であった。多様なワープドナノグラフェン誘導体創製に向けて、無置換ワープドナノグラフェンのボリル化は喫緊の課題であった。本研究では、溶媒にシクロペンチルメチルエーテルを用いたC-Hボリル化反応によって、ワープドナノグラフェンの10ヶ所のC-H部位を選択的かつ高収率でボリル化できることを明らかにした。得られたデカボリルワープドナノグラフェンの構造はX線結晶構造解析によって同定し、狙った位置に選択的にボリル基が導入できていることを確認した。デカボリルワープドナノグラフェンを共通中間体として、鈴木宮浦クロスカップリング反応によってアール基を導入し、蛍光色を緑から赤に変化させることに成功した。興味深いことに、赤く光るワープドナノグラフェンは量子収率が無置換の緑色蛍光のものよりも向上しており、これはバイオイメージング等の用途に有用であることを示唆している。

この成果は論文投稿中である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計16件 全て査読あり)

- [1] Synthesis and Structural Features of Thiophene-fused Analogues of Warped Nanographene and Quintuple Helicene  
Hsing-An Lin, Kenta Kato, **Yasutomo Segawa**, \* Lawrence T. Scott, and Kenichiro Itami\*  
*Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2326-2330.
- [2] Synthesis and Size-Dependent Properties of [12], [16], and [24]Carbon Nanobelts  
Guillaume Povie, **Yasutomo Segawa**, \* Taishi Nishihara, Yuhei Miyauchi, and Kenichiro Itami\*  
*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10054-10059.
- [3] Synthesis and Structure of a Propeller-Shaped Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Containing Seven-Membered Rings  
Kazuya Kawai, Kenta Kato, Lingqing Peng, **Yasutomo Segawa**, \* Lawrence T. Scott, and Kenichiro Itami\*  
*Org. Lett.* **2018**, *20*, 1932-1935.
- [4] A Water-soluble Warped Nanographene: Synthesis and Applications for Photo-induced Cell Death  
Hsing-An Lin, Yoshikatsu Sato, \* **Yasutomo Segawa**, \* Taishi Nishihara, Nagisa Sugimoto, Lawrence T. Scott, Tetsuya Higashiyama, and Kenichiro Itami\*  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2874-2878.
- [5] A Quintuple [6]Helicene with a Corannulene Core as a  $C_5$ -symmetric Propeller-shaped  $\pi$ -System  
Kenta Kato, **Yasutomo Segawa**, \* Lawrence T. Scott, and Kenichiro Itami\*  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1337-1341.
- [6] Hole-transporting Materials Based on Thiophene-fused Arenes from Sulfur-mediated Thienannulations

- Hsing-An Lin, Nobuhiko Mitoma, Meng Linghui, Yasutomo Segawa,\* Atsushi Wakamiya,\* and Kenichiro Itami\*  
*Mater. Chem. Front.* **2018**, *2*, 275-280.
- [7] Laterally  $\pi$ -Extended Dithia[6]helicenes with Heptagons: Saddle-Helix Hybrid Molecules  
 Takao Fujikawa, Yasutomo Segawa,\* and Kenichiro Itami\*  
*J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7745-7749.
- [8] Synthesis, Properties, and Crystal Structures of  $\pi$ -Extended Double [6]Helicenes: Contorted Multi-Dimensional Stacking Lattice  
 Takao Fujikawa, Nobuhiko Mitoma, Atsushi Wakamiya, Akinori Saeki, Yasutomo Segawa,\* and Kenichiro Itami\*  
*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4697-4703.
- [9] Synthesis of a Carbon Nanobelt  
 Guillaume Povie, Yasutomo Segawa,\* Taishi Nishihara, Yuhei Miyauchi, and Kenichiro Itami\*  
*Science* **2017**, *356*, 172-175.
- [10] Synthesis, Structure, and Electrochemical Property of a Bimetallic Bis-2-pyridylidene Palladium Acetate Complex  
 Tetsushi Yoshidomi, Tomohiro Fukushima, Kenichiro Itami, and Yasutomo Segawa\*  
*Chem. Lett.* **2017**, *46*, 587-590.
- [11] Phenanthro[9,10-*a*]corannulene by One-step Annulative  $\pi$ -Extension of Corannulene  
 Kenta Kato, Yasutomo Segawa,\* and Kenichiro Itami\*  
*Can. J. Chem.* **2017**, *95*, 329-333.
- [12] Synthesis and Properties of [8]-, [10]-, [12]-, and [16]Cyclo-1,4-naphthylenes  
 Keishu Okada, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa,\* and Kenichiro Itami\*  
*Chem. Sci.* **2017**, *8*, 661-667.
- [13] Synthesis, Structure, and Reactivity of a Cylinder-shaped Cyclo[12]orthophenylene[6]ethynylene: Toward the Synthesis of Zigzag Carbon Nanobelts  
 Katsuma Matsui, Masako Fushimi, Yasutomo Segawa,\* and Kenichiro Itami\*  
*Org. Lett.* **2016**, *18*, 5352-5355.
- [14] Flexible Reaction Pocket on Bulky Diphosphine-Ir Complex Controls Regioselectivity in *para*-selective C-H Borylation of Arenes  
 Brandon E. Haines, Yutaro Saito, Yasutomo Segawa, Kenichiro Itami,\* and Djameladdin G Musaev\*  
*ACS Catal.* **2016**, *6*, 7536-7546.
- [15] Thiophene-fused  $\pi$ -Systems from Diarylacetylenes and Elemental Sulfur  
 Linghui Meng, Takao Fujikawa, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa,\* and Kenichiro Itami\*  
*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10351-10355.
- [16] Corannulene-Helicene Hybrids: Chiral  $\pi$ -Systems Comprising Both Bowl and Helical Motifs  
 Takao Fujikawa, Dorin V. Preda, Yasutomo Segawa, Kenichiro Itami, and Lawrence T. Scott\*  
*Org. Lett.* **2016**, *18*, 3992-3995.

[学会発表] (計 4 5 件) 招待・依頼講演のみ記載

- (1) “Synthetic Chemistry of Strained Molecular Nanocarbons”

JST ERATO伊丹分子ナノカーボンプロジェクト最終成果報告会 “*Toward Game-Changing Molecular Materials*” 名古屋大学 2019年1月15日

- (2) “カーボンナノベルトができるまで”  
新学術領域研究  $\pi$  造形科学  $\pi$  造形若手会 横浜研修センター 2017年12月15日
- (3) “湾曲した芳香族炭化水素の合成化学”  
第8回南方研若手研究者セミナー 大阪大学 2017年12月2日
- (4) “分子ナノカーボンの化学合成”  
住友電気工業株式会社 グラフェン・二次元物質研究会 2017年11月15日
- (5) “カーボンナノベルトの合成”  
新学術領域研究  $\pi$  造形科学 第4回公開シンポジウム 東京工業大学 2017年10月20日
- (6) “Chemical Synthesis of Molecular Nanocarbons”  
International ERATO Itami Molecular Nanocarbon Symposium 2017, Aug 3-4 2017, Nagoya University.
- (7) “Synthesis of a Carbon Nanobelt”  
17th International Symposium on Novel Aromatics (ISNA2017), July 23-28 2017, Stony Brook, New York.
- (8) “Synthesis of a Carbon Nanobelt”  
International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017, Ho Chi Minh City, June 8-10, 2017. *Selected as a keynote lecture (8 / 82)*
- (9) “湾曲した芳香族炭化水素の系統的合成と性質解明”  
日本化学会進歩賞受賞講演 日本化学会第97春季年会 2017年3月19日
- (10) “ナノカーボンを指向した湾曲芳香族炭化水素の合成化学”  
野口賞受賞講演 如水会館 東京 2017年3月8日
- (11) “予期しなかった芳香環C-H官能基化反応の発見と展開”  
東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻セミナー 東京大学 2017年1月30日
- (12) “湾曲  $\pi$  共役炭化水素の合成化学 ～まるめて、かさねて、うねらせて～”  
東北大学理学部化学科第3回反有セミナー 東北大学 2016年6月10日

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

<http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/wordpress/staff/yasutomosegawa>

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし