

令和元年6月10日現在

機関番号：34512

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18843

研究課題名(和文) ボリル基を活用するベンザイン反応の位置制御

研究課題名(英文) Regiocontrol of benzyne reaction by specific character of boryl group

研究代表者

高木 晃 (Takagi, Akira)

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：00758980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画に基づきホウ素の性質を調べながらベンザイン反応の種々検討した。その結果、ホウ素原子の持つ平面性や溶媒分子との配位性を利用することで様々な反応において選択性的変化が見られた。これらの実験結果からなぜ選択性的変化が見られたのかを計算化学を用いて調べた。反応の繊維状態の構造を詳細に調べたところ、溶媒分子がホウ素上の置換基において配位結合や水素結合を形成することが重要であることが明らかとなった。今後これらホウ素の特徴的な性質を利用することで自在にベンザイン反応の選択性が制御可能と期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベンザイン反応は反応性の高さから、多様な多置換芳香族化合物を合成できる有用な反応であるが、その反応性の高さ故に反応位置選択性の制御が困難であるという問題点があった。ボリルベンザインを用いた反応位置制御法は選択性制御の問題を解決する手法の一手となったが、片方の位置異性体只得られるのみであった。本研究結果によって、従来得られる異性体とは逆の異性体も自在に合成できる可能性を見出すことができたため、多様な多置換芳香族化合物を選択的に合成するための手法とすることができた。

研究成果の概要(英文)：This research is controlling the regioselectivities of borylbenzynes. I tried to study regioselectivity of the reaction of borylbenzyne which containing various protective groups. Regioselectivities of reaction of borylbenzynes were controlled by flexibility of the C-B bond or coordination of solvent. I also tried to discover the mechanism of regioselectivity of the reaction by calculation. These results were showed that the reaction of borylbenzyne provided both regioisomers and gave various multi-functionalized and multi-substituted aromatic compounds.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ベンザイン ホウ素 位置選択性 配位効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ベンザインは非常に反応性の高い反応中間体であり、現在もベンザインを利用した新規反応の開発が多数報告され、天然物の骨格構築に利用する研究も盛んに行われている (Stoltz, B. M. et al. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550)。しかし、非対称に置換されたベンザインでは、位置選択性が低い場合が多く、この解決が長年の課題であった。

報告者らは最近、ベンザインの3重結合の隣接位にボリル基を置換させると、(4+2), (3+2), 求核付加反応の反応位置を高度に制御できることを見出した(図1)。さらに、反応生成物のボリル基は他の置換基へ容易に変換できることも本法の利点である。また、最近の高度な計算化学を利用することで反応位置選択性発現のメカニズム解析を行い、ホウ素置換基の役割を明らかにした。しかし、これらの反応では、一般的に、片方の生成物のみが得られ、他方の位置異性体を合成することが出来なかった。

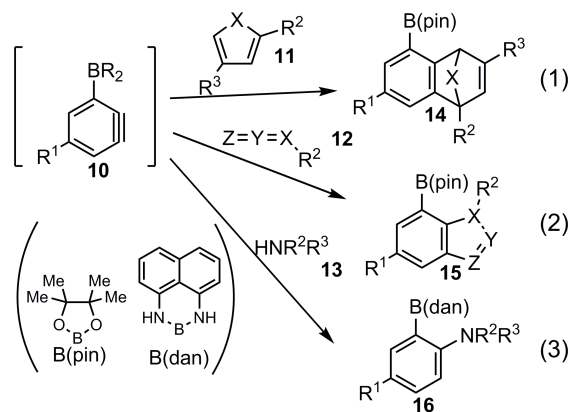


図1. ボリルベンザインの位置選択的反応

2. 研究の目的

本申請の最終的な目標は置換ベンザインの反応について完璧な位置制御を行い、望みの生成物が得られるようにすることである。そのための代替法として変換容易なボリル基を持つベンザインでの位置制御法を確立する。申請者はこれまでボリルベンザインの位置選択的な反応に関する研究を行ってきたが、ボリル基の持つ電子の効果、立体効果から優先する片方の位置異性体を選択的に得るのみであった。本研究では積極的にボリル基への相互作用を起こすことにより、従来とは逆の異性体を選択的に得る手法を開発する。本研究が現在問題となっているベンザイン反応の位置選択性の問題を一挙に解決することで、ベンザイン反応を多置換芳香族化合物の合成法として広く使われるようにしていく。

3. 研究の方法

計算化学を利用して、ベンザインの位置選択性を自在に制御可能な手法を探索した。その結果、ホウ素上の置換基によって選択性が大きく変化する可能性を見出したため、続いて計算化学で得られた情報をもとにホウ素上の置換基を種々変換してベンザイン反応における選択性を検討した。得られた結果をもとに選択性発現のメカニズムを考察することで、ベンザイン反応におけるボリル基の性質を理解しさらなる選択性制御に取り組んだ。

4. 研究成果

まず、ボリル基の性質を調べるため、ホウ素上の置換基を種々変更したボリルベンザインの反応を調べた。その結果、遷移金属触媒を用いた3成分カップリング反応において、ピナコール保護されたボリル基と1,8-ジアミノナフタレンで保護されたボリル基を用いた場合に反応の位置選択性が逆転する結

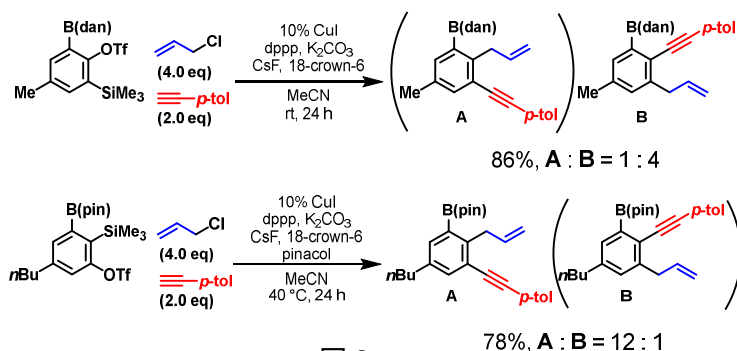


図2

果が得られた(図 2)。この結果について計算化学を用いて、ホウ素上の置換基を種々変更したポリルベンザインを用いた反応の繊維状態構造を調べた結果、ホウ素上の置換基がホウ素へ与える電子的な性質によってポリル基のホウ素-炭素結合軸の回転のしやすさに大きな差があることが判明した。すなわち、ピナコールで保護されたポリル基は回転が制限されるのに対して、1,8-ジアミノナフタレンで保護されたポリル基は窒素原子からの電子の供与により比較的自由に回転ができ、さらにナフタレン環の平面性も作用することで立体的な反発を避ける遷移状態構造をとりやすいことが明らかとなった。

次にポリルベンザインを用いた反応での溶媒における選択性変化について詳細に検討した。ポリルベンザインとアミン類との求核付加反応では、HMPAのような非常に高い極性の溶媒を用いることで高い選択性でポリル基の近接位にアミンが付加した生成物が得られることがわかっていった(*Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8145)。他の置換ベンザインではポリルベンザインほど溶媒による選択性への影響が大きいいため、この選択性変化には溶媒とポリル基との強い相互作用が影響していると考えた。そこで、溶媒の種類をさらに増やして反応位置選択性の検討を行ったところ、HMPAと同様に大きく分極したアミド型、ウレア型の極性溶媒では選択性が向上することが明らかとなった。一方でピリジン系の溶媒を用いたところ、オルト位にアミンが付加した生成物はほとんど得られず、メタ位へ付加した生成物が主生成物で得られた(図 3)。メタ選択性はルチジンのようなかさ高いものを用いると低下することから、本選択性発現にはピリジン窒素の非共有電子対がポリル基に何らかの影響を与えているものと考えた。

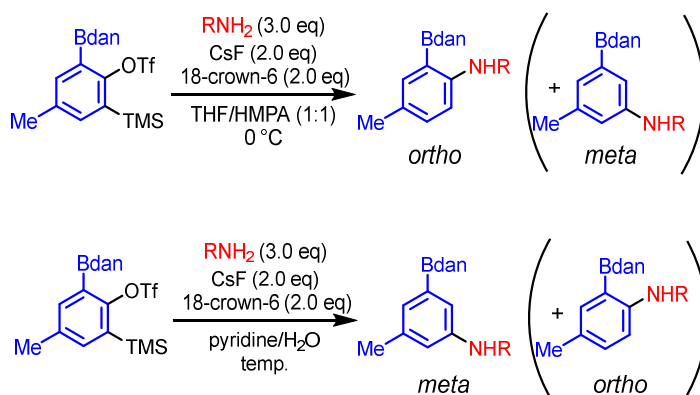


図 3

溶媒効果による選択性逆転の結果についても計算化学を用いて考察することとした。オルト位選択的な反応の条件を再現した場合、配位性の強い溶媒は 1,8-ジアミノナフタレニルポリル基の N-H 結合と容易に水素結合を形成し、ホウ素空軌道への電子の供与を促進していることが示唆された。その結果、ベンゼン環π電子からホウ素空軌道への電子の供与が小さくなり、C-B 結合軸の回転が容易になる。そのため、ポリル基はアミンとの立体障害を避ける形をとり易くなることで本来の電子的性質に沿った反応位置選択性を示したと考えられる。また、ピリジン系の溶媒も同様に水素結合を形成するが、ピリジン分子自体がポリル基のオルト位を塞ぐ構造を取ってしまうため、オルト位への付加が抑制され、相対的にメタ位への付加が優先されたと考察した(図 4)。

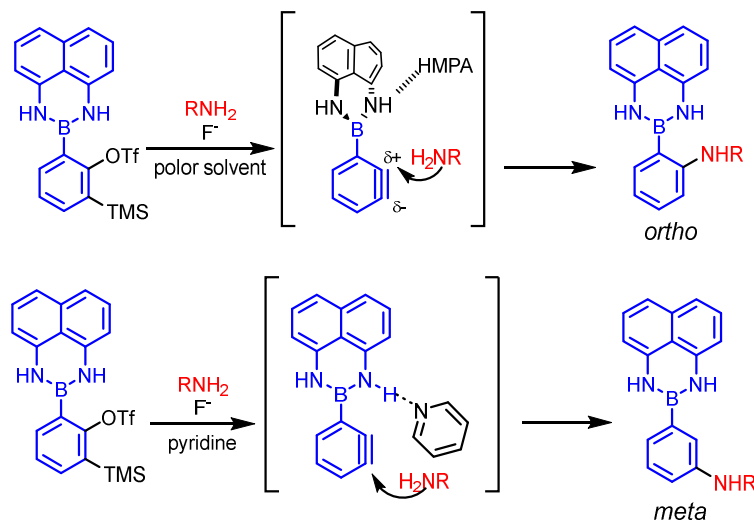


図 4

以上のように本研究により様々なベンザイン反応についても種々のポリル基を用いて検討

したところ、ホウ素上の保護基によって選択性が様々に変化することが明らかとなった。これらの結果から、ポリルベンザインの反応におけるホウ素置換基の役割はベンザイン三重結合に対する電子的な効果だけでなく、ホウ素の平面性に起因する立体的な効果も複雑に影響することがわかり、今後のポリルベンザインを用いた配向性制御を行うにあたり非常に重要な知見が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Takashi Ikawa*, Yuta Sumii, Shigeaki Masuda, Ding Wang, Yuto Emi, **Akira Takagi**, Shuji Akai* “Synthesis of Optically Active 2,3-Disubstituted Indoline Derivatives via Cycloaddition Reactions between Benzynes and α,β -Unsaturated- γ -aminobutyronitriles” *Synlett* **2018**, Published online DOI: 10.1055/s-0036-1591722.
2. Takashi Ikawa*, Shigeaki Masuda, **Akira Takagi**, Shuji Akai* “1,3- and 1,4-Benzdiyne equivalents for regioselective synthesis of polycyclic heterocycles” *Chem. Sci.* **2016**, 7, 5206–5211. DOI: 10.1039/c6sc00798h.

〔学会発表〕(計11件)

1. Takashi Ikawa, Sun JingKai, **Akira Takagi**, Shuji Akai* “One-pot Benzyne Generation from Commercially Available Phenylboronic Acids”, The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (2018年11月12-16日、京都)(ポスター)
2. 井川貴詞, Sun JingKai, 高木 晃, 赤井周司 “市販のフェニルボロン酸誘導体からの新規ベンザイン発生法” 第44回 反応と合成の進歩シンポジウム(2018年11月5-6日、熊本)(口頭)
3. 井川 貴詞, 村上 智成, 福元 豊, 高木 晃, 青山 浩, 山本 雄大, 常盤 広明, 赤井 周司 “ベンザインの(2+2)付加環化二量化反応とその配向制御” 第43回反応と合成の進歩シンポジウム (2017年11月6-7日、富山)
4. 高木 晃 “反応性官能基を有するベンザインの効率的発生法の開発” 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2017年10月14日、兵庫)
5. 井川 貴詞, 村上 智成, 福元 豊, 高木 晃, 青山 浩, 山本 雄大, 常盤 広明, 赤井 周司 “ベンザインの(2+2)付加環化二量化反応とその配向制御” 日本薬学会第137年会 (2017年3月25-27日、仙台) (口頭)
6. 山本 雄大, 井川 貴詞, Arulmozhiraja SUNDARAM, Sladek VLADIMIR, 松尾 直也, 村上 智成, 福元 豊, 高木 晃, 青山 浩, 赤井 周司, 常盤 広明 “多環式ベンザインによる(2+2)付加環化反応はなぜ進行するのか?” 日本薬学会第137年会 (2017年3月/25-27日、仙台) (口頭)
7. 井川貴詞, 村上智成, 福元 豊, 高木 晃, 青山 浩, 山本雄大, 常盤広明, 赤井周司 “ベンザインの[2+2]環化付加反応による新規らせん分子の合成” 第110回有機合成シンポジウム2016年【秋】(2016年11月10-11日、東京)(口頭)
8. 高木 晃, 井川貴詞, 赤井周司 “2-ヒドロキシフェニルボロン酸を前駆体とするベンザイン発生法の開発” 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会(2016年10月15日、大阪)(口頭)
9. 高木 晃, 井川貴詞, 山本梨加, 伊藤豊浩, 赤井周司 “2-ポリルフェニルノナフラートを前駆体とする温和な条件下でのベンザイン発生とベンゾ縮合複素環の合成” 第46回複素環化学討論会 (2016年9月26-28日、石川)(口頭)
10. 高木 晃, 井川貴詞, 清水和則, 後藤雅彦, 常盤広明, 赤井周司 “Copper-catalyzed regioselective three-component coupling reactions of borylbenzynes” 第63回有機金属化学討論会(2016年9月14-16日、東京)(口頭)

11. 高木 晃、井川貴詞、山本梨加、赤井周司“2-ヒドロキシフェニルボロン酸を前駆体とする新規ベンザイン発生法の開発” 第36回有機合成若手セミナー（2016年8月9日、京都）（ポスター）

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。