

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19390

研究課題名(和文)遷移状態の制御を基盤とした新規ホウ素化反応の開発と医薬品・機能性分子創製への展開

研究課題名(英文)Development of Novel Boration Reactions based on Design and Control of Transition States

研究代表者

平野 圭一(HIRANO, Keiichi)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任准教授

研究者番号：40633392

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文):ホウ素は地殻中にも豊富に存在する上に、炭素と安定な結合を形成しうる数少ない元素であり、その利用にますますの期待が寄せられている。申請者は理論計算化学支援のもと、ホウ素試薬と様々なアルキン化合物の反応の遷移状態を精密に設計し、これまでにない位置、化学、立体選択性で有機分子にホウ素を導入する方法の開発に挑んだ。その結果、機能性材料や医薬分子の母骨格として最重要ユニットの一つである共役系にホウ素を含むこれまでにない分子群の創製に成功し、さらには全く新しいケイ素含有分子群の合成法へと大きく展開することにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの機能性材料や医薬分子は炭素、酸素、水素、窒素をはじめとする基本的な元素で構築されてきたが、周期表横断型-縦断型の元素化学は多種多様な元素同士の無限の組み合わせにより、これまでにない機能をもたらすことができると考えられる。今回、本研究支援を基に申請者らは旧来の「求電子的」な手法に対し、「求核的」なアプローチにて芳香環をはじめとする共役系分子へのホウ素およびケイ素導入反応を開発し、従来法では合成することができなかった様々な骨格構築に成功した。こうして拓いた新しい化学空間は、新しい機能性材料や医薬品の探索研究に大きく貢献していくものと考えられる。

研究成果の概要(英文):Boron has been attracting much attention in the field of materials science and medicinal chemistry since it can form stable chemical bondings with carbon. I have worked on the studies focusing on boron-introducing methodologies to conjugated π -electron systems, that are the most important and fundamental chemical units in the above mentioned research fields. Theoretical chemistry-assisted minute designs of transition states of the targeted boration reactions enabled the synthesis of unprecedented boron-containing extended stilbene and 1-boraphenalenenes. A novel hydrosilylation methodology leading to the formation of functionalized sila-aromatics was also discovered relatedly.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素 ケイ素 遷移状態 ヘテロ元素 共役系

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

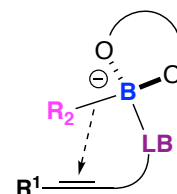
ホウ素は炭素と安定な結合を形成する数少ないヘテロ元素であり、機能性材料科学や医薬化学分野での利用が期待されている。そのため、様々な有機ホウ素化合物の自在な設計および合成を可能にする新しいホウ素導入反応の開発の大きな発展が強く求められている。申請者らは、特に π 共役系分子へのホウ素の導入を指向し、アルキンへのインターエレメントホウ素化反応に着目した。一般にアルキンのホウ素化反応には Lewis 酸性の高いハロホウ素試薬を用いた求電子的反応や遷移金属触媒を用いた手法がよく用いられるが、本研究では全く新しい化合物を生み出すべく、ホウ素試薬の求核的活性化を基盤とした反応開発をもとに、新たな有機ホウ素化合物群の創製に取り組んだ。

2. 研究の目的

ホウ素含有 π 共役系化合物の新しい合成法を開拓し、創薬や材料科学研究における分子デザインの可能性を広げることを目的とした。また、生成物の立体的および電子的性質を精査し、機能性分子としてのポテンシャルを調査することを目標とした。

3. 研究の方法

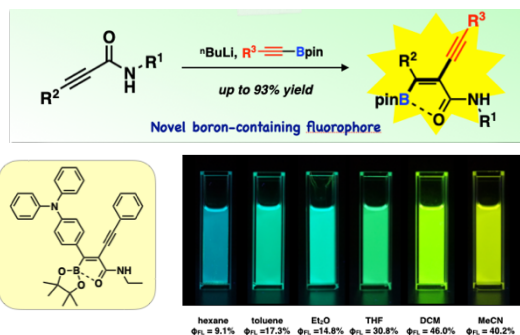
分子内の適切な部位に炭素-炭素三重結合とアニオン性 Lewis 塩基部位 (LB) を配置し、後者にてホウ素試薬を活性化 (ボラート化) する反応デザインにてホウ素試薬から炭素-炭素三重結合への配位子の移動促進を期待した。アニオン性 Lewis 塩基部位としては、カルバミド由来のアニオンとカルバニオンを用いた。



4. 研究成果

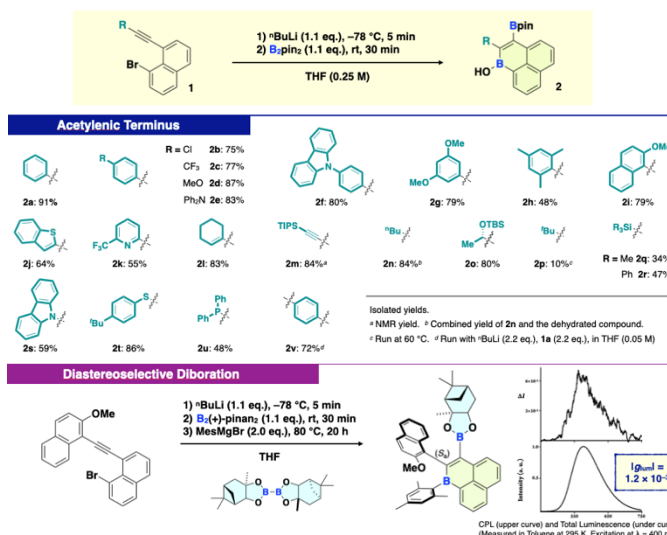
① アルキナミドのアルキニルホウ素化反応^[4]

第二級アルキナミドを $n\text{BuLi}$ にて脱プロトン化し、生じるアミドアニオンにアルキニルボロン酸エステルを作用させたところ、アルキニル基が α 炭素、ホウ素が β 炭素に挙に導入された π 拡張型 *cis*-スチルベン骨格が得られた。本反応で得られるスチルベン類は様々に電子状態のチューニングが可能であり、個体蛍光発光や鮮やかなソルバトフルオロクロミズムを示す新分子の創製に成功した。



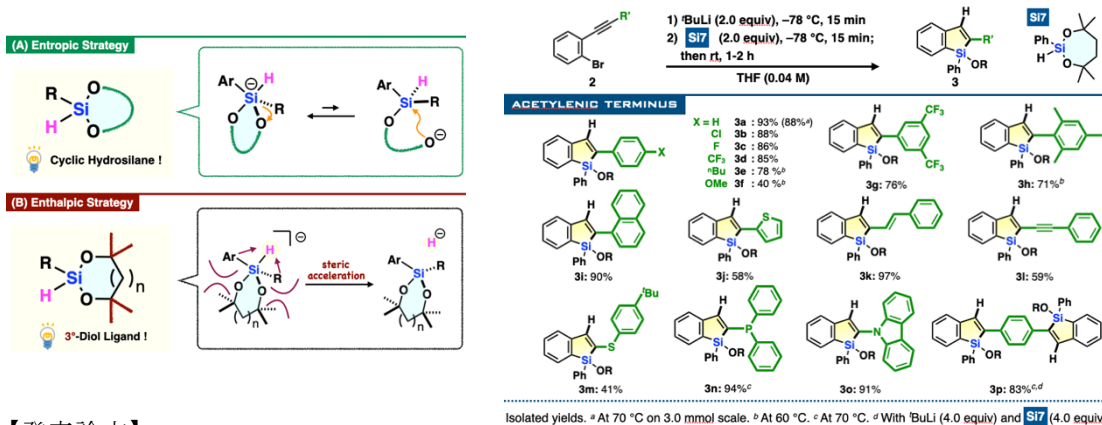
② 求核的ジボリル化反応を用いる 1-ボラフェナレン類の合成^[2,3]

Sp^2 カルバニオンを用いてジボロン試薬を強力に活性化すると同時に π 共役系内にホウ素を取り込むことを指向し、8-アルキニルナフタレニルリチウムとビス (ピナコラート) ジボロンの反応を検討し、速やかかつ高収率での 1-ボラフェナレン類の合成法を開発した。アルキン末端の置換基 R には電子状態の多寡を問わず芳香環を用いることができ、複素芳香環、アルケン、アルキン、アルキル、シリル基と多様な置換基が許容される。また、イナミドやアルキニルスルフィド、ホスフィンなど、炭素-炭素三重結合に直接ヘテロ元素が置換していても問題なく 1-ボラフェナレンの生成が可能であり、本手法は極めて多彩な含ホウ素化合物を提供するものである。また、光学活性なジボロン試薬を用いることで 2 位の置換基とボラフェナレン母骨格間の軸不斉を高いレベルで制御することに成功し、この化合物が有機小分子として高い g_{lum} 値を示すことを見出すなど、1-ボラフェナレンの機能性分子としてのポテンシャルを示した。



③ 新規環状ヒドロシランの設計とその活性化を介した含ケイ素環状化合物の合成^[1]

Sp² カルバニオンによりインターエレメント結合を活性化しつつ環化することにより、様々なヘテロ元素含有 π 共役分子が合成できることを ② で示すことができたため、これをケイ素化学に展開した。この際、ケイ素の配位環境を精密設計し、環状構造にて配位子の脱離選択性を制御（エントロピー戦略）、配位子のかさ高さによる立体加速効果にてヒドリド配位子の求核性を向上させる戦略（エンタルピー戦略）にて、アルキンのヒドロシリル化反応を検討した。2-アルキニル-1-ブロモベンゼン類をリチオ化し、独自の 7 員環ヒドロシラン (Si7) を作用させたところ、高収率にて様々なベンゾシロール体が得られた。本手法は置換シロールやシラフェナレンの合成にも応用が可能であり、新たな機能発現に向けた分子デザインを可能にするものである。



【発表論文】

- Ikeuchi, T.; Hirano, K.; Uchiyama, M.
“Nucleophilic Activation of Hydrosilanes *via* a Strain-imposing Strategy Leading to Functional Sila-aromatics”
J. Am. Chem. Soc. **2021**, *143*, 4879.
- Hirano, K.; Uchiyama, M.
“Inter-Element Boration Reactions of Carbon-Carbon Multiple Bonds *via* Lewis-Basic Activation”
Adv. Synth. Catal. **2021**, *363*, 2340.
- Hirano, K.; Morimoto, K.; Fujioka, S.; Miyamoto, K.; Muranaka, A.; Uchiyama, M.
“Nucleophilic Diboration Strategy Targeting Diversified 1-Boraphenarene Architectures”
Angew. Chem. Int. Ed. **2020**, *59*, 21448.
- Nogami, M.; Hirano, K.; Morimoto, K.; Tanioka, M.; Miyamoto, K.; Muranaka, A.; Uchiyama, M.
“Alkynylboration Reaction Leading to Boron-Containing π-Extended *cis*-Stilbenes”
Org. Lett. **2019**, *21*, 3392.

【学会発表】

- 藤岡 昌汰, 森本 賢介, 平野 圭一, 内山 真伸
「求核的ホウ素化による 1-ボラフェナレン合成の新戦略」
日本薬学会第 141 年会 (2021)
- 森本 賢介, 藤岡 昌汰, 平野 圭一, 内山 真伸
「求核的ホウ素化を基盤とするホウ素ドーブ型芳香族炭化水素類の新規合成法開発」
日本化学会第 100 春季年会 (2020)
- 池内 俊哉, 平野 圭一, 内山 真伸
「多彩なシロール類の合成を指向した新規 *trans* 選択的ヒドロシリル化反応の開発」
日本薬学会第 140 年会 (2020)
- 池内 俊哉, 平野 圭一, 内山 真伸
「遷移金属触媒を用いないアルキンのヒドロシリル化による含ケイ素環状化合物の合成」
第 9 回 CSJ 化学フェスタ (2019)

5. 森本 賢介, 平野 圭一, 内山 真伸
「ホウ素ドープ型芳香族炭化水素類の新規合成戦略」
第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム (2019)
6. 森本 賢介, 平野 圭一, 内山 真伸
「多様な 1-ボラフェナレン類の合成を指向したアルキンの求核的ジボリル化反応」
日本薬学会第 139 年会 (2019)
7. 野上 摩利菜, 森本 賢介, 平野 圭一, 谷岡 卓, 宮本 和範, 村中 厚哉, 内山 真伸
「新たな蛍光分子の創製を指向したアルキニルアミドのアルキニルホウ素化反応」
第 29 回基礎有機化学討論会 (2018)
8. 平野 圭一
「元素の特性を活かしたヘテロ原子導入法の開発：実験化学と理論計算のシナジー」
オルガノメタリックセミナー (2018)
9. 森本 賢介, 平野 圭一, 内山 真伸
「求核的ホウ素を用いた新規ホウ素環状化合物の合成開発とその応用」
第 8 回 CSJ 化学フェスタ (2018)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nogami Marina, Hirano Keiichi, Morimoto Kensuke, Tanioka Masaru, Miyamoto Kazunori, Muranaka Atsuya, Uchiyama Masanobu	4. 巻 21
2. 論文標題 Alkynylboration Reaction Leading to Boron-Containing -Extended cis-Stilbenes as a Highly Tunable Fluorophore	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3392 ~ 3395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikeuchi Toshiya, Hirano Keiichi, Uchiyama Masanobu	4. 巻 143
2. 論文標題 Nucleophilic Activation of Hydrosilanes via a Strain-imposing Strategy Leading to Functional Sila-aromatics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 4879 ~ 4885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c12619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirano Keiichi, Morimoto Kensuke, Shota Fujioka, Miyamoto Kazunori, Muranaka Atsuya, Uchiyama Masanobu	4. 巻 59
2. 論文標題 Nucleophilic Diboration Strategy Targeting Diversified 1-Boraphenarene Architectures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 21448 ~ 21453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202009242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirano Keiichi, Uchiyama Masanobu	4. 巻 363
2. 論文標題 Inter-Element Boration Reactions of Carbon-Carbon Multiple Bonds via Lewis-Basic Activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis and Catalysis	6. 最初と最後の頁 2340 ~ 2353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202001610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池内俊也、平野圭一、内山真伸
2. 発表標題 遷移金属触媒を用いないアルキンのヒドロシリル化による含ケイ素環状化合物の合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池内俊也、平野圭一、内山真伸
2. 発表標題 多彩なシロール類の合成を指向した新規 trans 選択的ヒドロシリル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本賢介、平野圭一、内山真伸
2. 発表標題 ホウ素ドーブ芳香族炭化水素類を自在にデザインする新規合成戦略
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本賢介、藤岡昌汰、平野圭一、内山真伸
2. 発表標題 求核的ホウ素化を基盤とするホウ素ドーブ芳香族炭化水素類の新規合成法開発
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会（2020）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平野 圭一
2. 発表標題 元素の特性を活かしたヘテロ原子導入法の開発：実験化学と理論計算のシナジー
3. 学会等名 オルガノメタリックセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野上 摩利菜、森本 賢介、平野 圭一、谷岡 卓、宮本 和範、村中 厚哉、内山 真伸
2. 発表標題 新たな蛍光分子の創製を指向したアルキニルアミドのアルキニルホウ素化反応
3. 学会等名 第 29 回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 賢介、平野 圭一、内山 真伸
2. 発表標題 求核的ホウ素を用いた新規ホウ素環状化合物の合成開発とその応用
3. 学会等名 第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平野 圭一、永島 佑貴、野上 摩利菜、森本 賢介、原田 康平、谷岡 卓、村中 厚哉、内山 真伸
2. 発表標題 含ホウ素環状化合物合成の新展開と機能解析
3. 学会等名 第 48 回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 賢介、平野 圭一、内山 真伸
2. 発表標題 多様な 1-ボラフェナレン類の合成を指向したアルキンの求核的ジボリル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第 139 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡昌汰、森本賢介、平野圭一、内山真伸
2. 発表標題 求核的ホウ素化による 1-ボラフェナレン合成の新戦略
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関