

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620082

研究課題名(和文) ホウ素反応剤の付加に基づく芳香族化合物の革新的脱芳香化

研究課題名(英文) Dearomatizing Conversion of Aromatic Compounds Based on Addition Reactions of Boron Reagents

研究代表者

大村 智通 (Ohmura, Toshimichi)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00378803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：分子内に二つの窒素原子を含有する芳香族化合物(4,4'-ビピリジン)に対するジホウ素化合物の付加反応が、無触媒条件下60～110℃で効率よく進行し、脱芳香化生成物を収率よく与えることを見出した。また、脱芳香化生成物から不飽和有機分子(ピラジン、アルキン)へのホウ素官能基のトランスファーが、温和な条件下(室温～60℃)効率よく進行することも明らかとした。この二つの素反応を基に、4,4'-ビピリジンを触媒に用いるピラジンおよびアルキンのジホウ素化反応を確立した。本成果は、脱芳香化に基づく特徴ある分子変換手法の創出に資すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Addition of a diboron reagent into aromatic compounds containing two nitrogen atoms, that is 4,4'-bipyridines, took place efficiently at 60-110 °C under transition-metal-free conditions to give dearomatized compounds in good yields. The boryl group on the dearomatized compounds might be transferred to unsaturated organic molecules, such as pyrazines and alkynes, under mild conditions (room temperature ~ 60 °C). Based on these two elementary reactions, 4,4'-bipyridine-catalyzed diboration of pyrazines and alkynes was established. The insights obtained by this research would be useful for development of molecular transformations based on dearomatization.

研究分野：有機金属化学、有機合成化学

キーワード：合成化学 芳香族化合物 複素環状化合物 ホウ素 付加反応

### 1. 研究開始当初の背景

ピリジンやピラジンのような6員環含窒素芳香族化合物に対し、その芳香環の脱芳香化を伴う付加反応は、対応するジヒドロ体を得るための魅力的な直接分子変換である。しかしながら、芳香族性を失う生成物に不利な変換であり、また付加生成物も再芳香化しやすい不安定な構造であることから、有効な反応はほとんど開発されてこなかった。その困難さは、ピリジンからジヒドロピリジンへの変換を例にして以下のように列挙できる。まず無触媒条件における付加を進行させるには、フェニルリチウムのような強力な反応剤を用いる必要がある。この場合、生成したジヒドロピリジンは不安定であり、再芳香化が進行しやすい。一方、遷移金属触媒を用いる付加反応は、より温和な条件下での変換を実現できると期待されるが、水素化やヒドロシリル化ではピリジン環上の炭素原子に導入できるのは水素原子に限られており、また過剰付加の制御が困難であることから、ジヒドロ体を選択的に合成する決定的な手法にはなっていない。

代表者は、本研究の開始前までに、パラジウム触媒の存在下でシリルボランが、ロジウム触媒存在下でヒドロボランが、それぞれ効率よくピリジンに付加し、対応するジヒドロピリジン誘導体を高収率で与えることを見出していた。さらに、ピラジンに対しては無触媒でジボロンやシリルボランが付加し、ジヒドロピラジン誘導体を与えることを明らかとしていた。これらの反応においては、ホウ素-窒素結合形成が鍵となって、反応の促進と生成物の安定化が実現し、一見不利な分子変換である脱芳香化が効率よく進行したと考えられる。代表者は、この概念が様々な含窒素芳香族化合物に広く適用可能な、革新的脱芳香化手法に展開できると考え、本研究課題に着手した。

### 2. 研究の目的

ホウ素の高い窒素親和性を利用し、含窒素芳香環の脱芳香化を温和な条件下実現する、革新的分子変換手法の開発に取り組む。含窒素芳香族化合物へのホウ素反応剤の脱芳香化を伴う付加反応を確立するとともに、脱芳香化生成物の機能性分子としての応用について明らかとする。

### 3. 研究の方法

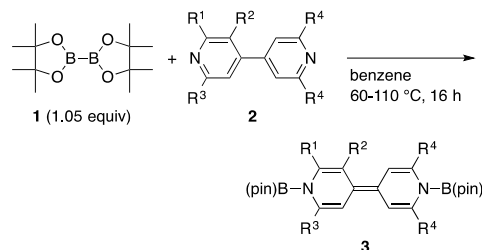
分子内に二つの窒素原子を有する芳香族化合物を中心に、ホウ素反応剤との反応を検討した。出発物の変換率や、生成物の構造と化学収率等を、各種クロマトグラフや核磁気共鳴装置、質量分析装置等を用いて解析・評価した。

### 4. 研究成果

(1) 4,4'-ビピリジンの無触媒ジボウ素化反応

ビス(ピナコラート)ジボロン(1)と4,4'-ビピリジン(2)をベンゼン中 110 °C で反応させたところ、二つの芳香環の脱芳香化を伴う付加反応が進行し、N,N'-ジボリル-4,4'-ビピリジニリデン 3a が高収率で生成することを見出した(entry 1, 表 1)。3a は、固体状態および溶液中いずれにおいても空気や水分に対し極めて不安定であったが、熱的には安定であり、不活性ガス雰囲気下室温で3ヶ月以上保存可能であった。置換基を有する4,4'-ビピリジン 2b-2h に対しても 1 の付加が 60-110 °C で進行することが明らかとなった(entries 2-8)。一方、2,2',6,6' 位にメチル基を有する 2j では反応が進行せず(entry 10)、少なくとも一つの窒素原子周辺は立体的に混み合っていない分子構造が反応進行に必須と考えられる。また、2,6 位に塩素が置換した 2i は、消費されたものの 3i は与えなかった(entry 9)。

表 1. 4,4'-ビピリジン(2)に対するビス(ピナコラート)ジボロン(1)の付加反応

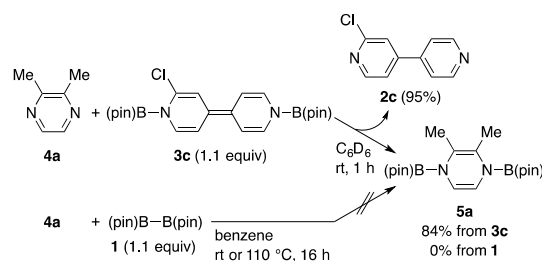


entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	temp (°C)	yield (%)	
1	H	H	H	H	2a	110	94 (3a)
2	Me	H	H	H	2b	110	50 (3b)
3	Cl	H	H	H	2c	60	65 (3c)
4	F	H	H	H	2d	60	60 (3d)
5	H	OMe	H	H	2e	110	62 (3e)
6	H	Cl	H	H	2f	60	56 (3f)
7	H	F	H	H	2g	60	93 (3g)
8	Me	H	Me	H	2h	110	61 (3h)
9	Cl	H	Cl	H	2i	60	0 (3i)
10	Me	H	Me	Me	2j	110	0 (3j)

(2) 4,4'-ビピリジンを触媒とする多置換ピラジンのジボウ素化反応

脱芳香化生成物 3 は、置換ピラジンに対し興味深い反応性を示すことを見出した。2 位に塩素の置換した 3c を 2,3-ジメチルピラジン(4a)と重ベンゼン中室温で反応させたところ、ボリルトランスファーが速やかに進行し、N,N'-ジボリル-1,4-ジヒドロピラジン 5a が良好な収率で生成した(図 1 上)。一方、

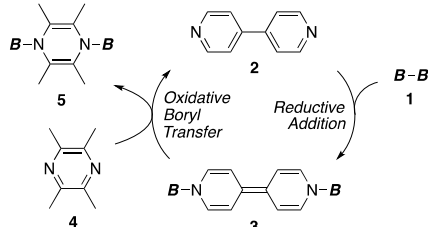
図 1. 3c から 4a へのボリルトランスファー



4a に対する 1 の付加は 110 °C でも全く進行しなかった (図 1 下)。3c は 1 と 2c の反応により調製可能であることから、3c を経由することで 4a のジホウ素化が実現できたことになる。また、4a と 3c の反応では 2c が高収率で副生することも明らかとなった (図 1 上)。

上記の実験事実を踏まえ、図 2 に示す新しい有機分子触媒の触媒サイクルを設計した。すなわち、まず 1 のホウ素-ホウ素結合が 2 に還元的付加し、脱芳香化した中間体 3 を与える。次に 3 から 4 への酸化ボリルトランスファーが進行し、5 を与えるとともに 2 が再生する、という触媒サイクルである。実際に、10 mol % の 2a 存在下 4a と 1 (1.1 当量) を 60 °C で反応させたところ、収率 44% で 5a が生成したことから、2a により著しい反応加速効果が得られることが明らかになった (entry 1, 表 2)。

図 2 . 作業仮説



効果的なピリジン触媒の構造について精査した (表 2)。2 位に Cl、F、OMe、CF<sub>3</sub> が置換すると触媒効率が向上したのに対し (entries 3-6) Me が置換した場合には効率が低下した (entry 2)。3 位の置換基によっても触媒効率はある程度変化したが (entries 7-9)、最も高い触媒効率を示したのは、2,6 位に Cl が置換した 2i であり、定量的に 5a を与えることが明らかとなった (entry 11)。

表 2 . 触媒構造の最適化

entry	catalyst	yield (%)
1	2a (R <sup>1</sup> = H)	44
2	2b (R <sup>1</sup> = Me)	35
3	2c (R <sup>1</sup> = Cl)	59
4	2d (R <sup>1</sup> = F)	97
5	2k (R <sup>1</sup> = OMe)	64
6	2l (R <sup>1</sup> = CF <sub>3</sub> )	95
7	2e (R <sup>2</sup> = OMe)	32
8	2f (R <sup>2</sup> = Cl)	27
9	2g (R <sup>2</sup> = F)	60
10	2h (R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = Me)	30
11	2i (R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = Cl)	99
12	2m (R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = F)	29

2i を触媒に用いて多置換ピラジンのジホウ素化を検討した (表 3)。2,3-二置換、2,5-二置換、および 2,3,5-三置換ピラジン 4b-4e

に対しては、シクロヘキサン中 60 °C で効率よくジホウ素化が進行し、対応する付加生成物 5b-5e を良好な収率で与えた (entries 1-4)。これらの基質に対しては、無触媒では付加は全く進行しない (entries 1, 2, 4) もしくは低効率 (entry 3) であることから、2i による反応加速効果は明白である。2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、2i を触媒に用いても 60 °C では全く反応が進行しない不活性な基質であったが、触媒量を 10 mol % に増量し 110 °C に昇温することによりジホウ素化を達成できた (entry 5)。

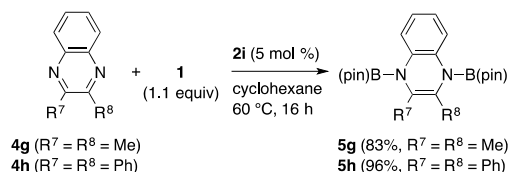
表 3 . ピリジン触媒による多置換ピラジンのジホウ素化

entry	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	yield (%) <sup>a</sup>	yield (%) <sup>b</sup>	
1	OEt	Me	H	H	4b	78 (5b)	0
2	Cl	Cl	H	H	4c	57 (5c)	0
3	Me	H	H	Me	4d	88 (5d)	23
4	Cl	Me	Me	H	4e	82 (5e)	0
5 <sup>c,d</sup>	Me	Me	Me	Me	4f	58 (5f)	0

<sup>a</sup> Isolated yield based on 4. <sup>b</sup> <sup>1</sup>H NMR yield of the reaction at 110 °C for 16 h in the absence of the bipyridine catalyst. <sup>c</sup> 10 mol % of 2i was used. <sup>d</sup> At 110 °C.

置換ピラジンに加え、置換キノキサリン 4g、4h に対しても、2i の存在下 1 の付加が効率よく進行することを明らかとした (図 3)。

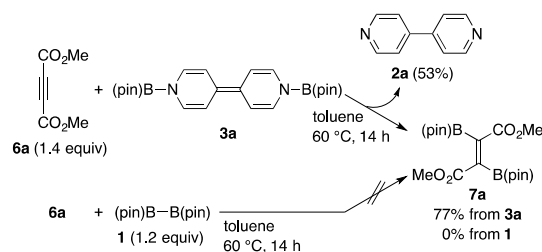
図 3 . ピリジン触媒による置換キノキサリンのジホウ素化



(3) 4,4'-ビピリジンを触媒とするアルキンのジホウ素化反応

上述した新しい有機分子触媒系を利用する炭素-ホウ素結合形成反応に研究を展開した。まず、3a を用いた化学量論反応を検討し、ボリルトランスファーに活性な不飽和有機化合物を探索した。その結果、アセチレンジカルボン酸ジメチル (6a) に対し、トルエン中 60 °C で 3a からのボリルトランスファーが効率よく進行し、1,2-ジボリルフマル酸ジメチル

図 4 . 3a から 6a へのボリルトランスファー



ル **7a** が良好な収率で生成することを見出した(図4上)。1の直接付加は同条件下全く進行しなかったこと(図4下) および **3a** の反応においては **2a** が副生したことから(図4上) ピラジンのジホウ素化と同様に触媒サイクルの構築が示唆された。

5 mol %の **2a** の存在下、アルキンへの1の付加反応を検討した(表3)。アセチレンジカルボン酸ジエステル **6a-6c** に対しては、THF中60で効率よく付加が進行し、**7a-7c** を良好な収率で与えた(entries 1-3)。既報の白金触媒によるアルキンのジホウ素化ではシス付加生成物が選択的に生成するのに対し、本有機分子触媒系ではトランス付加が進行し、*E*体が選択的に生成した。一方、**6d-6f** には全く付加が進行せず(entries 4-6) 両端にエステルが置換した炭素-炭素三重結合のみに反応が進行することが明らかとなった。この特徴を利用し、分子内に不飽和結合を有する **6g, 6h** に対し、化学選択的なジホウ素化を達成した(entries 7, 8)。臭化アルキルを有する **6i** も臭素を保持したまま変換することができた(entry 9)。

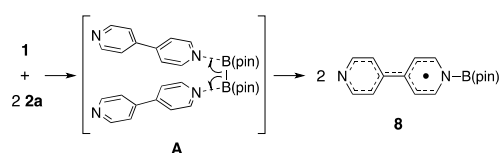
表3. ピピリジン触媒によるアルキンのジホウ素化

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	product	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	<b>6a</b>	80 ( <b>7a</b> )	98:2
2	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	<b>6b</b>	74 ( <b>7b</b> )	95:5
3	CO <sub>2</sub> <sup><i>i</i></sup> -Pr	CO <sub>2</sub> <sup><i>i</i></sup> -Pr	<b>6c</b>	73 ( <b>7c</b> )	>98:2
4	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	<b>6d</b>	no reaction	-
5	Ph	Ph	<b>6e</b>	no reaction	-
6	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>6f</b>	no reaction	-
7	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C=CH	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C=CH	<b>6g</b>	50 ( <b>7g</b> )	>98:2
8	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>6h</b>	74 ( <b>7h</b> )	>98:2
9	CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	<b>6i</b>	77 ( <b>7i</b> )	>98:2

#### (4) 4,4'-ピピリジン触媒によるホウ素-ホウ素結合活性化

4,4'-ピピリジンによるホウ素-ホウ素結合の活性化について、理論計算による反応機構解析を実施した(北海道大学の前田理准教授、武次徹也教授らとの共同研究)。その結果、2分子の **2a** と1分子の **1** から **A** を経由してホウ素-ホウ素結合のホモリティック開裂が進行し、ラジカル種 **8** が2分子生成する経路が示唆された(図5)。

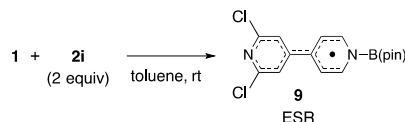
図5. 理論計算から示唆されたラジカル種の生成



上述の計算結果を検証するために、**1** と **2i**

(2当量)をトルエン中室温で反応させ、得られた反応溶液の ESR 測定を行った(図6、京都大学化学研究所の村田靖次郎教授との共同研究)。その結果、ラジカル種 **9** の生成を確認することに成功した。今後スペクトルの解析を進め、**9** の微細構造について明らかにする予定である。

図6. ESRを用いたラジカル種生成の確認



#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計2件)

大村 智通、「不飽和有機分子の触媒的ポリル化・シリル化の新展開: 遷移金属触媒による精密反応制御と有機合成への応用」, 有機合成化学協会誌, **2013**, *71*, 804-817 (査読有)

Toshimichi Ohmura, Yohei Morimasa, Michinori Sugimoto, “Organocatalytic Diboration Involving “Reductive Addition” of a Boron-Boron  $\sigma$ -Bond to 4,4'-Bipyridine”, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2852-2855 (査読有)

DOI: 10.1021/jacs.5b00546

(学会発表)(計13件)

大村智通、「ホウ素反応剤と遷移金属による新分子変換」, 第68回有機化学研究会講演会(白鷺セミナー), 2013年10月11日、大阪府立大学 [招待講演]

Toshimichi Ohmura, Yohei Morimasa, Kazuyuki Oshima, Michinori Sugimoto, “Dearomatizing conversion of pyrazines and bipyridines to their dehydro-derivatives via transition-metal-free addition reaction of boron reagents”, 14th Tetrahedron Symposium Asia Edition, 2013年10月24日、ソウル(韓国)

Toshimichi Ohmura, “Functionalization of Inert Organic Molecules via Transition-Metal-Catalyzed Reactions with Boron Reagents”, 1st Japanese-American Chemical Society Meeting in Yamaguchi University, 2013年11月21日、山口大学 [招待講演]

大村智通、守政陽平、杉野目道紀、「ホウ素-窒素結合形成を鍵とする含窒素芳香環の脱芳香化」, 日本化学会第94春季年会、2014年3月28日、名古屋大学

Toshimichi Ohmura, Yohei Morimasa, Michinori Sugimoto, “Transition-Metal-Free Diboration of 4,4'-Bipyridines and Pyrazines: Dearomatization of Nitrogen-Containing

Aromatic Compounds on the Basis of B-N Bond Formation”, IME Boron XV, 2014 年 8 月 27 日、Prague (Czech Republic)

大村智通、守政陽平、杉野目道紀、「ピピリジンによるホウ素-ホウ素結合切断を触媒的に利用した多置換ピラジンのホウ素化脱芳香化」、第 4 回 CSJ 化学フェスタ、2014 年 10 月 16 日、タワーホール船堀(東京都)

大村智通、「ホウ素反応剤を用いる触媒的分子変換の新展開」、近畿化学協会ヘテロ原子部会平成 26 年度第 3 回懇話会、2015 年 2 月 12 日、大阪化学技術センター [招待講演]

Toshimichi Ohmura, Yohei Morimasa, Michinori Suginome, “4,4’-Bipyridine-Catalyzed Boron-Boron Bond Activation for Diboration of Alkynes”, 日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 28 日、日本大学

Toshimichi Ohmura, “Novel Molecular Transformations Using Boron Reagents and Catalysts”, Chuo Organometallic Seminar, 2015 年 6 月 27 日、中央大学(東京)[招待講演]

Toshimichi Ohmura, Yohei Morimasa, Michinori Suginome, “4,4’-Bipyridine-Catalyzed Diboration through “Reductive Addition” of Boron-Boron  $\sigma$ -Bond”, 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 18), 2015 年 7 月 29 日、Barcelona (Spain)

大村智通、守政陽平、杉野目道紀、「ホウ素-ホウ素結合の”還元的付加”を鍵とする有機分子触媒ジホウ素化反応」、第 62 回有機金属化学討論会、2015 年 9 月 8 日、関西大学

大村智通、「ホウ素反応剤を用いる触媒的分子変換反応の開拓-常識を越える新反応を求めて-」、触媒学会有機金属研究会 オルガノメタリックセミナー2015 新しい分子変換に挑戦する有機金属化学、2015 年 10 月 30 日、東北大学 [招待講演]

Toshimichi Ohmura, “Novel Molecular Transformations Based on Catalytic Activation of Boron-Containing  $\sigma$ -Bonds by Transition Metals or 4,4’-Bipyridines”, Pacifichem 2015, 2015 年 12 月 18 日、Honolulu, Hawaii (USA) [招待講演]

[その他]

ホームページ等

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/suginome-lab/jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大村 智通 (OHMURA, Toshimichi)

京都大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号： 00378803

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし