

令和元年5月14日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K05505

研究課題名(和文) 脱水素反応によるケイ素・ホウ素含有芳香族複素環化合物の効率的な実用的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of Efficient and Practical Synthetic Method of Silicon- and Boron-Containing Heteroaromatic Compounds by Dehydrogenative Coupling Reaction

研究代表者

土本 晃久 (Tsuchimoto, Teruhisa)

明治大学・理工学部・専任教授

研究者番号：80313716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：最終的には、一年間の研究期間延長をおこない、トータル4年間の研究期間を通して、以下の研究成果を挙げることができた。(1) 亜鉛ルイス酸触媒による、インドール、ピロール、アニリン類の脱水素シリル化反応。(2) 亜鉛ルイス酸触媒による、アルキンの脱水素ボリル化反応と生成物の合成的利用。(3) 亜鉛-インジウムルイス酸複合触媒による、アルキンとビスヒドロシランの脱水素シリル化-環化の連続反応による gem-ジシリルアルケンの一段階合成。なお、(1)と(2)の研究成果については、国際学術雑誌に論文が掲載済みである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、インドール、ピロール、アニリン、アルキンといった、様々な有機化合物を、ケイ素化合物の H-Si 結合やホウ素化合物の H-B 結合と、脱水素カップリングさせる際に、世界で初めて、ルイス酸触媒を利用することに成功した。これまで、この種の反応には、高価で希少な後周期遷移金属からなる錯体が触媒に使われてきたが、研究代表者が実現した反応は、豊富な金属資源としての、安価な、亜鉛からなる金属塩を触媒に使うものであり、従来の反応とは一線を画すものである。この実現は、持続可能な科学技術の実現を目指す本国にとって、極めて意義深いものであり、本研究の実現による学術的意義や社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)： During the research period of four years, I developed the following three types of dehydrogenative coupling reactions including synthetic applications of products: (1) zinc Lewis acid-catalyzed dehydrogenative silylation of indoles, pyrroles, and anilines; (2) zinc Lewis acid-catalyzed dehydrogenative borylation of alkynes for synthesizing alkynyl-B(dan)s and their synthetic applications; (3) zinc-indium Lewis acid-catalyzed one-step synthesis of gem-disilylalkenes by sequential reaction of dehydrogenative coupling followed by cyclization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：脱水素カップリング ケイ素 ホウ素 亜鉛 アルキン インドール ピロール アニリン

### 1. 研究開始当初の背景

有機ホウ素化合物は、ノーベル化学賞の授賞対象となった鈴木-宮浦クロスカップリングに代表される、様々な有機変換反応の反応基質として幅広く利用されているほか、電子輸送性を示す機能性有機分子や、ボルテゾミブに見られる、プロテアソーム阻害活性を示す医薬品としてなど、幅広い分野で活躍している重要な化合物である。同様に、有機ケイ素化合物は、檜山クロスカップリング、細見-櫻井反応等に代表される、数多くの有機変換反応の反応剤として重要な位置付けにあるほか、ケイ素原子特有の  $\sigma$ - $\pi$  共役効果の発現により、光電子材料としても注目されている肝要な化合物である。従って、有機ホウ素化合物や有機ケイ素化合物の新しい合成法の開発は、今もなお注目され続けている重要な研究対象である。中でも C-H 結合と H-Y 結合 (Y = B, Si) を反応させることで両者を連結する脱水素カップリングは、有機基質の C-H 結合を直接反応に利用できることで、基質を活性化するための予めの官能基導入が不要であることから目的の有機ホウ素化合物、有機ケイ素化合物に短工程で辿り着ける利点を備えているほか、反応過程で生じる副生成物は水素のみであることから、原子効率にも優れた理想的な合成法である。関連研究は多数にのぼるが、これまで、触媒として機能するのはもっぱら、高価で希少な Ru, Rh, Pd, Ir などの後周期遷移金属からなる錯体であった。そこで本研究では、これらの化合物を、地球上に豊富に存在する金属資源を触媒に用いて、脱水素的に合成することができれば、持続成長可能な科学技術の発展を目指す本国の現状に、少なからず貢献できると期待した。

### 2. 研究の目的

本研究の研究開始当初の第一の目的は、原子効率・反応効率・官能基許容性・基質一般性・反応操作性・コストの面で優れた、ケイ素あるいはホウ素原子含有の芳香族複素環化合物の新しい実用的な合成法を開発することであった。このほか、ターゲットを芳香族複素環に絞らない関連研究の開発も進めた。

### 3. 研究の方法

以下に、各年次に対する、研究スタート時の研究計画・方法を示す。

【平成 27・28 年度】 実現したい反応に関する、反応条件や基質の適用範囲の検討。

【平成 29・30 年度】 ポリヒドロシラン ( $\text{H}_n\text{Si}$ ,  $n = 2, 3$ ) に対して反応をおこない、同一ケイ素上に複数の芳香族複素環や異なる有機基を持つケイ素化合物の合成の検討。

なお、学会・論文発表に関しては、研究成果がまとまり次第、年度を問わず随時おこなうこととした。

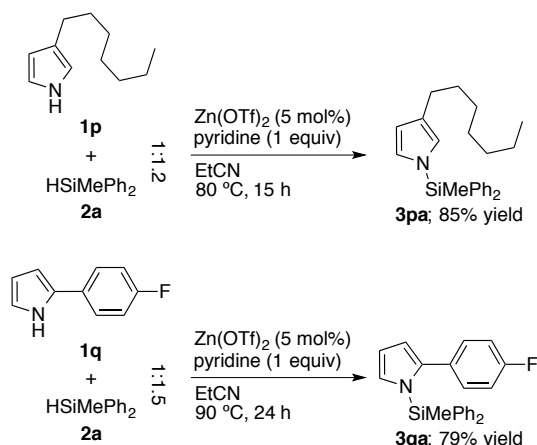
### 4. 研究成果

以下には、書面の制限上、詳細については、(1) の研究成果のみを記す。

#### (1) 亜鉛ルイス酸触媒による、インドール、ピロール、アニリン類の脱水素シリル化反応

研究代表者はすでに、本研究内容に関わる研究成果の一部を、速報論文として国際学術雑誌で発表していた (“Zinc-catalyzed dehydrogenative N-silylation of indoles with hydrosilanes” Tsuchimoto, T.; Iketani, Y.; Sekine, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9500–9504)。そこでまず、この反応の一般性を示すために、基質の適用範囲を拡大することから始めた。これにより、Table 1 (次ページ) に示したように、上記論文の中には収容されていない、11 種類のインドール誘導体に基質を拡大できることを明らかにした。なお、本方法論は、インドール骨格以外にピロール (Scheme 1)、ベンゾ[c]カルバゾール (Scheme 2)、アニリン類 (Scheme 3, 次ページ) にも適用可能であり、利用可能な基質の範囲が極めて広い、すぐれた反応であることがわかった。

Scheme 1. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative N-Silylation of Pyrroles



Scheme 2. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative N-Silylation of 10-Bromobenzo[c]carbazole

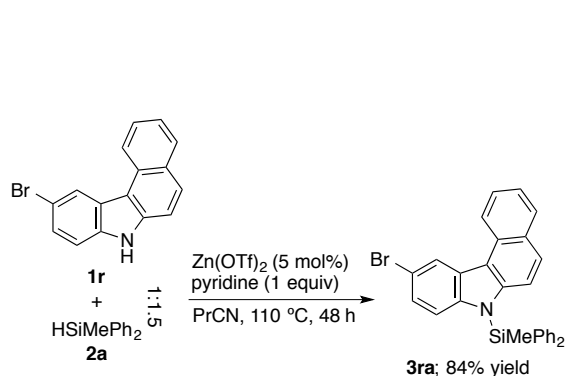
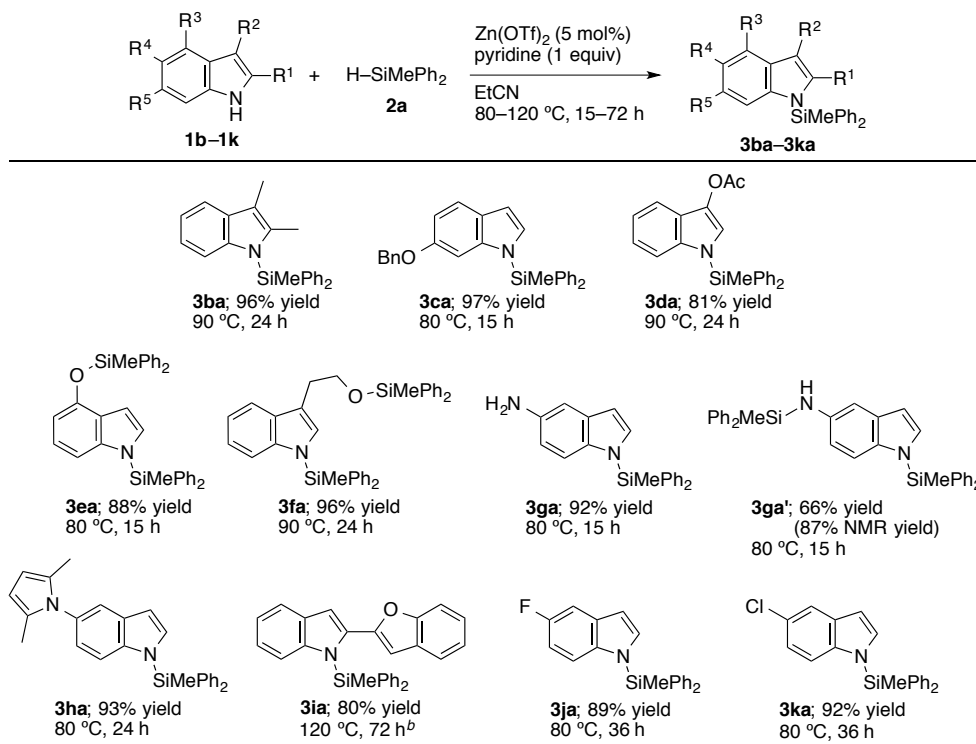
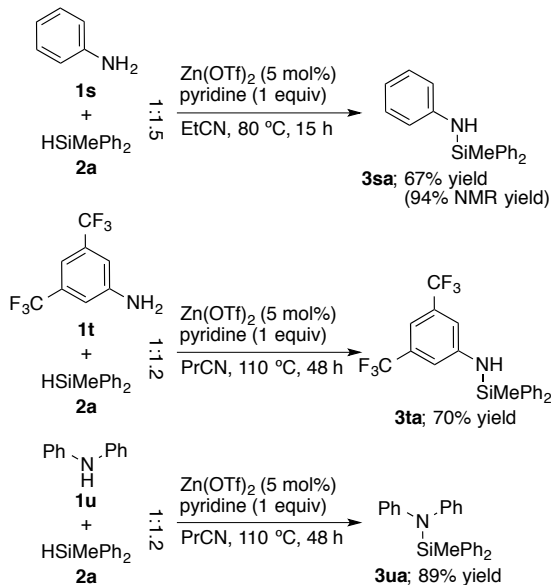


Table 1. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative N-Silylation of Indoles

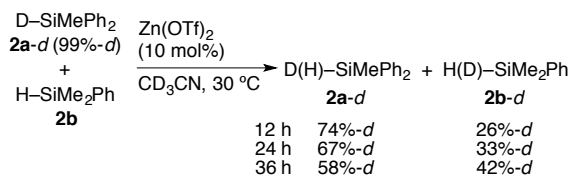


本法が基質一般性に優れていることが明らかになったところで、反応機構の解明を目指した。機構解明は、次なる新反応開発に繋がるきっかけにもなるので、極めて重要な位置付けにある。まず、亜鉛触媒が、二つある基質のうち、どちらを活性化しているかを確認する実験をおこなった。重水素ラベルされたメチルジフェニルシラン (**2a-d**) と軽水素を持つジメチルフェニルシラン (**2b**) を、触媒  $\text{Zn(OTf)}_2$  と  $\text{CD}_3\text{CN}$  中  $30^\circ\text{C}$  でかくはんしたところ、両者のシランの間で、重水素と軽水素の交換が起こることがわかった (Scheme 4)。このことは、亜鉛触媒が、ヒドロシランを活性化していることを示している。引き続き、本法が脱水素を伴って進行しているかどうかを確かめるために、反応中で生じているだろう水素ガスを、別のフラスコ内で実施する、*trans*-スチルベンのパラジウム触媒水添反応に利用できないかの確認実験を行なった (Scheme 5)。結果としては、水添反応が進行することで生じた 1,2-ジフェニルエタンが 98% の収率で得られた。これにより、反応の進行に伴って、確かに水素が発生していることが明らかとなった。次に、速度論同位体効果実験をおこなった (Scheme 6, 次ページ)。1,2-ジメチルインドール (**1b**) に対する、軽水素あるいは重水素を持つメチルジフェニルシラン (**2a** or **2a-d**) の反応では、 $k_H/k_D$  の値が 1.0 であったのに対し、軽水素あるいは重水素を持つ 1,2-ジメチル

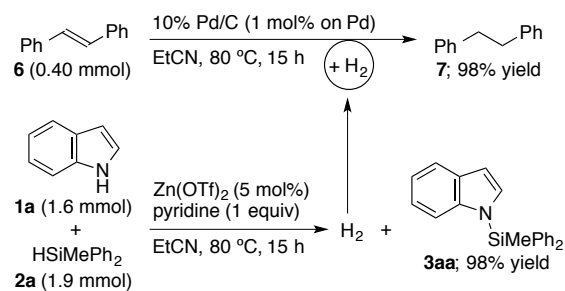
Scheme 3. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative N-Silylation of Arylamines



Scheme 4. Zinc-Catalyzed H/D Exchange Reaction Between **2a-d** and **2b**



Scheme 5. A Trapping Experiment of a Hydrogen Gas



インドール (**1b** or **1b-d**) に対する **2a** の反応では、明らかに反応速度に有意な差が見られ、 $k_H/k_D$  の値が 2.2 となった。これにより、反応の律速段階には、インドールの N-H 結合の切断の段階が関与していることが示唆された。以上の実験結果に加えて、反応に用いられている基質や触媒の反応字数を詳細に調べたりすることで、この反応の反応機構をおおよそ解明することに成功した。機構解明のための実験結果を総合し、現在考えている反応機構を Scheme 7 に示す。

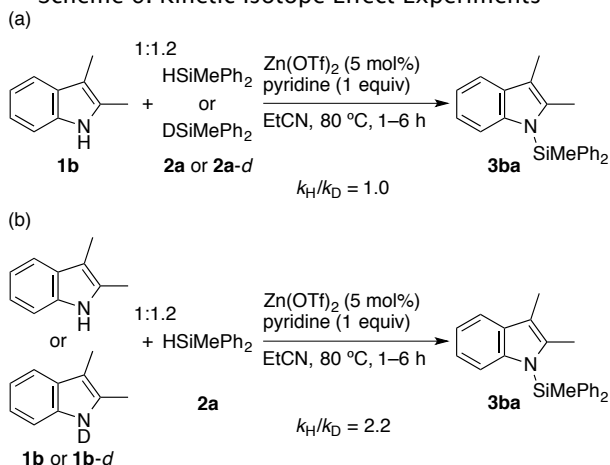
この反応では、亜鉛ルイス酸触媒がヒドロシラン **2** を活性化し、ケイ素中心を求電子的にすることで、インドール **1** 窒素原子の求核攻撃を可能にしている。この反応機構に基づいて、次なる一手を以下のように考えた。すなわち、炭素カチオンに対して芳香環が求核攻撃して芳香環の炭素原子がアルキル化される、Friedel-Crafts アルキル化反応のように、我々が開発したシステムを用いれば、インドール環の炭素上もシリル化できるのではないかと期待した。インドール **1** の窒素上に置換基がないと、窒素原子がシリル化されてしまうので、炭素原子をシリル化したい場合は、**1** の窒素原子を何かの置換基で塞いでおけば良い、ということになる。そこでまず、*N*-メチルインドール (**14a**) を基質に用いて、上記作業仮説が実現できるかを確認した (Scheme 8)。インドールの脱水素 *N*-シリル化と同条件下で **14a** を反応させたところ、望みの生成物 **15aa** は、わずか 1% しか得られなかった [Scheme 8-(a)]。しかし、亜鉛触媒の配位子、ピリジン塩基、基質の量比、溶媒、反応温度、反応時間等の反応条件を詳細に再検討したところ、目的の反応が首尾よく進行し、**15aa** の収率が 85% へと飛躍的に向上させることができた [Scheme 8-(b)]。ここでの反応条件は、**14a** と **2a** の基質の組み合わせ以外の反応にも有効であり、様々な *N*-置換インドールの C3-位をシリル化することに成功した。加えて、ピロールやチオフェン環の炭素もシリル化できることがわかった。なお、平成 29 年度以降の検討対象にしていた、ポリヒドロシランとしてのジフェニルシラン ( $H_2SiPh_2$ ) に対する *N*-アルキルインドールの脱水素 C3-位シリル化も収率よく進行することを確認した。最後に、インドールの C3-位シリル化においても、速度論同位体効果実験をおこなった。その結果、脱水素 *N*-シリル化反応と同様に、インドール側の C-3 位の C-H 結合の切断過程が、律速段階であろう、という実験結果が得られた。

## 5. 主な発表論文等

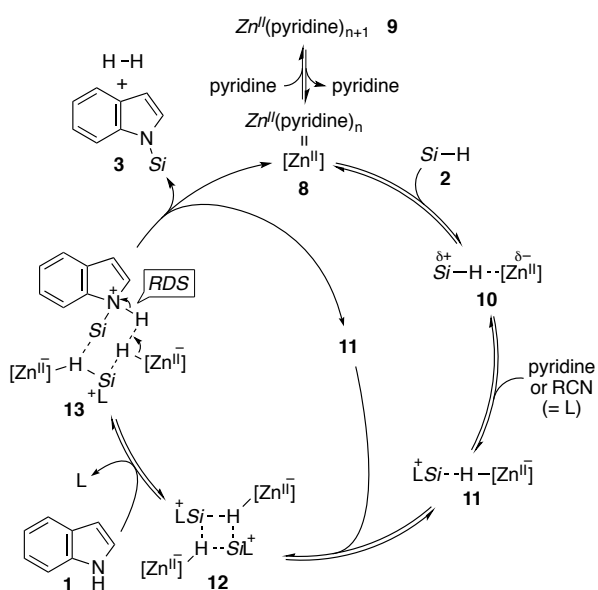
[雑誌論文] (計 2 件)

- (1) “Zinc-catalyzed dehydrogenative silylation of indoles” Yonekura, K.; Iketani, Y.; Sekine, M.; Tani, T.; Matsui, F.; Kamakura, D.; Tsuchimoto, T. *Organometallics* **2017**, *36*, 3234–3249.
- (2) “Alkynyl-B(dan)s in various palladium-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions leading to internal alkynes, 1,4-enynes, ynones, and multiply substituted alkenes” Tani, T.; Sawatsugawa, Y.; Sano, Y.; Hirataka, Y.; Takahashi, N.; Hashimoto, S.; Sugiura, T.; Tsuchimoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1815–1834.

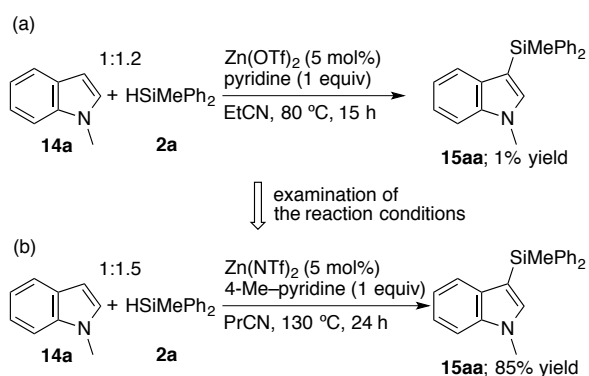
Scheme 6. Kinetic Isotope Effect Experiments



Scheme 7. A Proposed Reaction Mechanism



Scheme 8. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative C3-Silylation of *N*-Methylindole with HSiMePh<sub>2</sub>



Note: selected as a VIP (very important publication).

Note: featured on the front cover picture of issue 8/April, 2019.

[学会発表] (計 11 件)

- (1) “亜鉛触媒によるヒドロシランを用いたインドール類の脱水素シラ化反応” 松井史也・池谷慶彦・関根大・鎌倉大貴・土本晃久, 第 32 回有機合成化学セミナー講演要旨集, P-54, p. 130 [湯河原・静岡 (ニューウェルシティ湯河原), 2015 年 9 月 15 日~9 月 17 日]
- (2) “Zinc-Catalyzed Dehydrogenative Coupling of Terminal Alkynes with 1,8-Naphthalenediaminatoborane” Yuuki Sawatsugawa, Hirokazu Utsugi, Tetsuya Sugiura, Shin Horio, Teruhisa Tsuchimoto, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), PC(C)-53 [京都 (リーガロイヤルホテル京都), 2015 年 11 月 9 日~11 月 13 日]
- (3) “末端アルキンとビス(ヒドロシラン)の反応によるジシラカルボサイクルの触媒的 1 段階合成: 反応条件の検討” 田邊未希夫・土本晃久, 日本化学会第 96 春季年会, 3PC-106 [京都 (同志社大学), 2016 年 3 月 24 日~3 月 27 日]
- (4) “Zinc-Catalyzed Dehydrogenative Borylation of Terminal Alkynes” 谷智弘・卯都木裕一・杉浦哲也・堀尾慎・佐野悠介・土本晃久, 第 63 回有機金属化学討論会講演予稿集, P3-51, p. 193 [東京 (早稲田大学), 2016 年 9 月 14 日~9 月 16 日]
- (5) “亜鉛-ピリジン触媒システムによる末端アルキンの脱水素ボリル化反応” 平高遥・谷智弘・卯都木裕一・杉浦哲也・堀尾慎・佐野悠介・土本晃久, 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, P4-022 [東京 (タワーホール船堀), 2016 年 11 月 14 日~11 月 16 日]
- (6) “SYNTHETIC APPLICATIONS OF ALKYNYL 1,8-DIAMINONAPHTHYLBORONAMIDES” Tani, T.; Sawatsugawa, Y.; Sano, Y.; Hirataka, Y.; Utsugi, H.; Sugiura, T.; Horio, S.; Tsuchimoto, T., 18th TETRAHEDRON SYMPOSIUM ASIA EDITION, 729 [Melbourne, Australia (Melbourne Convention and Exhibition Centre), 2017 年 7 月 24 日~7 月 26 日]
- (7) “アルキニルボランを起点とする  $\pi$ -共役拡張分子の自在合成: 電子材料のシーズから医薬品まで” 澤津川友暉・谷智弘・土本晃久, 日本化学会第 98 春季年会, 1PC-083 [千葉・船橋 (日本大学), 2018 年 3 月 20 日~3 月 23 日]
- (8) “アルキニル-B(dan) の合成的利用: C-B(dan) 結合の変換反応” 谷智弘・澤津川友暉・高橋尚美・橋本禎弘・杉浦哲也・土本晃久, 日本化学会第 98 春季年会, 2H1-17 [千葉・船橋 (日本大学), 2018 年 3 月 20 日~3 月 23 日]
- (9) “アルキニル-B(dan) の合成的利用:  $\pi$ -共役系有機分子の合成” 澤津川友暉・谷智弘・土本晃久, 日本化学会第 98 春季年会, 2H1-18 [千葉・船橋 (日本大学), 2018 年 3 月 20 日~3 月 23 日]
- (10) “医薬品や電子材料を指向した, アルキニル-B(dan) の四置換アルケン合成への利用” 高橋尚美・澤津川友暉・谷智弘・土本晃久, 第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018, P3-037 [東京 (タワーホール船堀), 2018 年 10 月 23 日~10 月 25 日]
- (11) “Synthetic Utilization of a C(sp)-B(dan) bond under Palladium Catalysis” Tomohiro Tani, Tetsuya Sugiura, Naomi Takahashi, Sadahiro Hashimoto, Teruhisa Tsuchimoto, The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14), PB(C)-14 [京都 (リーガロイヤルホテル京都), 2018 年 11 月 12 日~11 月 16 日]

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規なトリボリルアルケン, その製造方法, 及び多置換アルケンの製造方法

発明者: 土本晃久

権利者: 土本晃久

種類: 特許

番号: 特願 2018-126542

出願年: 2018/7/3

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 有機ホウ素化合物及びその製造方法

発明者: 土本晃久

権利者: 土本晃久

種類: 特許

番号: 特許第 6218077 号

取得年: 2017/10/6

国内外の別: 国内

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

[その他]

ホームページ等

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~tsuchi/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者：なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：松井史也，池谷慶彦，関根大，鎌倉大貴，澤津川友暉，卯都木裕一，杉浦哲也，堀尾慎，田邊未希夫，谷智弘，佐野悠介，平高遥，高橋尚美，橋本禎弘，米倉恭平

ローマ字氏名：Fumiya Matsui, Yoshihiko Iketani, Masaru Sekine, Daiki Kamakura, Yuuki Sawatsugawa, Hirokazu Utsugi, Tetsuya Sugiura, Shin Horio, Mikio Tanabe, Tomohiro Tani, Yusuke Sano, Yo Hirataka, Naomi Takahashi, Sadahiro Hashimoto, Kyohei Yonekura