

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14213

研究課題名(和文) 新たな反応機構に基づくアルケンのカルボホウ素化反応の開発

研究課題名(英文) Carboboration of Alkenes Based on New Mechanisms

研究代表者

仙波 一彦 (SEMBA, Kazuhiko)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：30712046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、アルケンの二重結合へと有機基とボリル基を導入するアルケンのカルボホウ素化反応の開発を行った。特に、従来法では適用困難なアルケンや導入困難な有機基の適用を可能にする新たな触媒系の開発を中心に研究を行なった。その結果、脂肪族アルケンのアリールホウ素化反応を可能にするパラジウム/銅協働触媒系、およびスチレンの第三級アルキルホウ素化反応を可能にするニッケル触媒系の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したアルケンのカルボホウ素化反応により、多様なアルキルホウ素化合物が入手容易な出発原料から一段階で合成できるようになる。アルキルホウ素化合物は様々な化合物へと誘導可能であるため、本成果は医薬品の効率的な探索に貢献する研究成果である。また、今回開発した触媒系は、アルケンのカルボホウ素化反応において従来は用いられていなかった素反応を利用する新しい触媒系であるため、当該研究分野における大きな波及効果が期待される研究成果でもある。

研究成果の概要(英文)：Carboboration of alkenes is a powerful method to prepare alkylboranes, which are versatile intermediates in organic synthesis because their C-B bonds can be converted to a variety of bonds including C-C, C-N, and C-O bonds. In this research, new catalytic systems for aryloboration of aliphatic alkenes and tert-alkylboration of styrenes, which had not been achieved by the known systems, were developed.

研究分野：有機金属化学

キーワード：カルボホウ素化反応 アルケン アルキルホウ素化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルキルホウ素化合物は、その炭素 - ホウ素結合を炭素 - 炭素、炭素 - 窒素、炭素 - 酸素結合を含む様々な結合へと変換できるため、分子多様性の観点から有用な合成中間体である。また、アルキルホウ素化合物自身も医薬品として利用される重要な分子である。それら化合物を合成する場合、アルケンのヒドロホウ素化反応や、ハロゲン化アルキルのホウ素化反応が、しばしば利用されている。これら手法は比較的単純な構造のアルキルホウ素化合物の合成に適している。一方で、アルケンの二重結合へと有機基とボリル基を一挙に導入するアルケンのカルボホウ素化反応は、アルケンのヒドロホウ素化反応や、ハロゲン化アルキルのホウ素化反応では合成することが難しい複雑なアルキルホウ素化合物の合成に強力な手法である。しかしながら、従来法はアルケンおよび導入可能な有機基の適用範囲に大きな制限があった。例えば、アルケンはスチレンやマイケルアクセプターなどの電子不足なアルケンに限られ、求電子剤はハロゲン化アリールまたはアルケニルや、第一級ハロゲン化アルケンに限られていた。また、原子効率 100%となる有機ホウ素化合物の直截的な付加によるアルケンのカルボホウ素化反応は、高度に歪んだシクロプロペンのアリールホウ素化反応に限られていた。アルケンのカルボホウ素化反応を真に有用な反応とするために、上述の問題を解決する新たな手法の開発が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、アルケンのカルボホウ素化反応における上述の制限を克服する新たな触媒系の開発を目指して研究を行なった。具体的には本研究期間において、(1) 脂肪族アルケンのアリールホウ素化反応、(2) アルケンの第三級アルキルホウ素化反応、(3) アルケニルホウ素化合物によるアルケンの直截カルボホウ素化反応の開発に取り組んだ。

3. 研究の方法

いずれの反応開発においても触媒反応は、グローブボックスまたはシュレンク管を用いて不活性ガス雰囲気下で行った。実験結果の解析には、ガスクロマトグラフィーおよび核磁気共鳴分光器を利用した。反応物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたはゲル浸透クロマトグラフィーで行った。不斉収率の算出には、キラルカラムクロマトグラフィーを使用した。

4. 研究成果

(1) 研究代表者のグループでこれまでに開発したアルケンのアリールホウ素化反応のためのパラジウム / 銅協働触媒系は、スチレンやマイケルアクセプターなどの電子不足なアルケンにのみ適用可能であり、電子豊富な脂肪族アルケンには適用できなかった。その原因を調査するため、初めに脂肪族アルケンを利用した場合における副生成物の調査を行なった。その結果、アリールボロン酸エステルが主な副生成物であることが判明した。アリールボロン酸エステルは、系中で生成するボリル銅(I)とアリールパラジウム(II)の反応から生成するため、ボリル銅(I)とアリールパラジウム(II)の反応よりも、ボリル銅(I)と脂肪族アルケンの反応が優先する触媒系を構築する必要があることが分かった。このような触媒系を構築するために、銅上の配位子の立体障害を減少させ、パラジウム上の配位子の立体障害を増加させることを着想した。具体的には、銅上の N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を 1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデンから 1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジメチルイミダゾール-2-イリデンへと変更し、パラジウム上のリン配位子をジシクロヘキシル(2-(2,4,6-トリメチルフェニル)フェニル)ホスフィンからジシクロヘキシル(2,5-ジメトキシ-6-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル)ホスフィンに変更した。新しい触媒系を用いると、脂肪族アルケンのアリールホウ素化反応が効率よく進行し、目的生成物が主生成物として得られた。例えば、1-デセンのプロモベンゼンとビス(ピナコラート)ジボロン ($B_2(\text{pin})_2$) によるアリールホウ素化反応では、目的生成物の位置異性体混合物を合計収率 61% (91:9) で得ることができる (図 1)。本触媒系は、アルコキシカルボニル基、シアノ基などの官能基が存在する場合でも、それら官能基を損なうことなく反応が進行する。本系は脂肪族一置換アルケンのみ適用可能で、1,1-二置換アルケンや内部アルケンは適用できない。そのため、置換様式の異なる複数の脂肪族アルケン部位を有する基質を用いた場合には、一置換アルケン部位のみを選択的にアリールホウ素化することができる。本研究を行なっている過程で、ニッケル触媒による脂肪族アルケンのアリールホウ素化反応が報告されたが、本反応の位置選択性はそれとは相補的である。反応機構に関する調査を行なったところ、パラジウム / 銅協働触媒によるスチレンのアリールホウ素化反応の場合とは異なり、その位置選択性が β -ボリルアルキル (アリール) パラジウム(II)からの β -ホウ素脱離によって決定されることを示唆する結果が得られた。 β -ホウ素脱離を素反応として含む触媒反応はこれまでにほとんど例がなく、本知見は学術的な価値が高い。

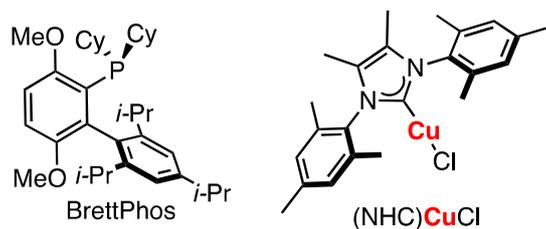
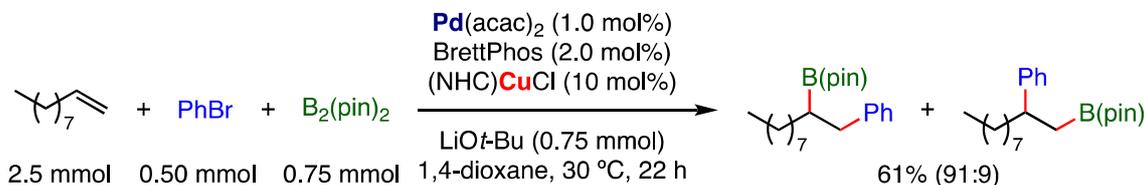


図 1

(2) アルケンのアルキルホウ素化反応における最も効果的な触媒系として銅触媒系がある。しかしながら、その求電子剤の適用範囲は第一級ハロゲン化アルキルやハロゲン化ベンジルなどに限られ、第二級や第三級ハロゲン化アルキルを利用することは難しかった。第二級および第三級ハロゲン化アルキルに適用可能なアルキルホウ素化反応を実現するため、ポリルニッケル(I)錯体を触媒活性種として利用することを着想した。ニッケル(I)錯体はハロゲン化アルキルへの一電子移動によるアルキルラジカルの生成を経る酸化的付加が可能であることが知られていたため、本反応で生成するアルキルラジカルをアルケンで補足し、新たに生成するアルキルラジカルをニッケルで補足することを着想した。一電子移動を経る酸化的付加を利用することで、安定なアルキルラジカルを生成する第三級および第二級ハロゲン化アルキルを利用するアルキルホウ素化反応が可能になると想定した。本作業仮説のもと、色々なニッケル前駆体、配位子、塩基、溶媒を検討した。その結果、スチレンの *tert*-ブチルプロマイドと $B_2(\text{pin})_2$ によるアルキルホウ素化反応が中程度の効率で進行することを見出した(図 2)。収率の向上を目指して、反応パラメーターのスクリーニングを更に行なったが、現在までに大幅な収率の改善は見られていない。今後も収率の改善を目指し、検討を行う予定である。

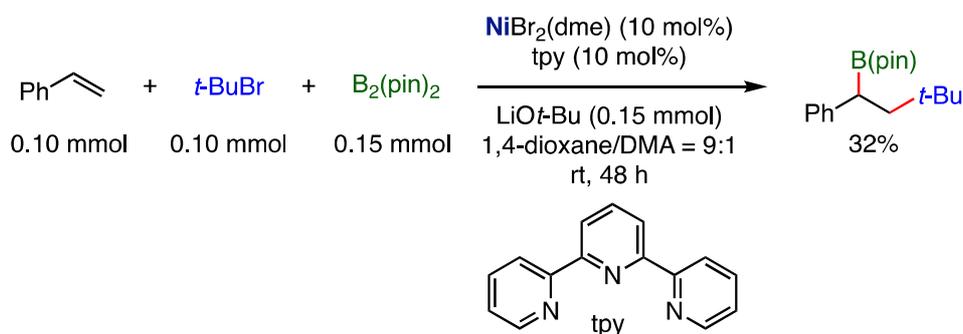


図 2

(3) パラジウム/銅協働触媒による脂肪族アルケンのアリールホウ素化反応の機構研究において、 β -ポリルアルキル(アリール)パラジウム(II)からの β -ホウ素脱離を示唆する結果が得られたことに着想を得て、本素反応を利用するアルケニルホウ素化合物によるアルケンの直截カルボホウ素化反応を着想した。本反応を実現するために、炭素アニオン配位子と中性配位子を有する色々なパラダサイクル(II)錯体を合成した。合成したパラダサイクル(II)錯体を用いて目的反応を検討したが、反応は進行しなかった。合成したパラダサイクル錯体の反応性を調査する過程で、トリ(*tert*-ブチル)ホスフィン由来のパラダサイクル(II)錯体が、アリールボロン酸エステルの α,β -不飽和ケトンへの共役付加反応に高活性であることを見つけた。本反応性を利用することで、電子不足アルケンのアリルアリール化反応が開発できるのではないかと着想した。電子不足アルケンのアリルアリール化反応は入手容易なマイケルアクセプターへと二つの有機基を一挙に導入することができるため、複雑な炭素骨格の構築法として有用である。これまでに研究代表者らのグループでは、パラジウム/銅協働触媒による電子不足アルケンのアリルアリール化反応を報告したが、適用可能なアルケンは電子求引基を 2 つ有するものに限られており、より広範な電子不足アルケンへと適用可能な触媒系の開発が望まれていた。パラダサイクル(II)とパラジウム(0)による協働触媒系を適用したところ、電子求引基を 1 つ有する単純な電子不足アルケンが適用可能になった。例えば、カルコンのフェニルボロン酸エステルとアリル炭酸メチルによるアリルアリール化反応が、パラジウム協働触媒系により効率良く進行した(図 3a)。さらに、光学活性二座リン配位子を有するキラルパラジウム(0)錯体を利用することで、アリルアリール化反応が中程度の不斉収率で進行することを見出した(図 3b)。本反応の機構研究を量論反応および速度論解析により行なった。パラダサイクル(II)錯体とアリールボロン酸エステルの量論反応か

らアリールパラダサイクル(II)錯体の単離に成功した。また、アリールパラダサイクル(II)錯体が電子不足アルケンと反応し、パラジウム(II)エノラートを生じることを明らかにした。得られたパラジウム(II)エノラートと π -アリールパラジウム(II)の量論反応からアリールアリール化体が良好な収率で得られた。さらに、触媒反応の速度論解析から反応速度がパラダサイクル錯体に1次、もう一つのパラジウム錯体に0.4次であることが分かった。以上の結果から本反応は、パラダサイクル錯体によるアリールボロン酸エステルの電子不足アルケンへの共役付加によるパラジウム(II)エノラート求核剤生成サイクルと、パラジウム(0)錯体によるアリール炭酸エステルの活性化による π -アリールパラジウム(II)求電子剤生成サイクルが協働することで進行することが明らかになった。

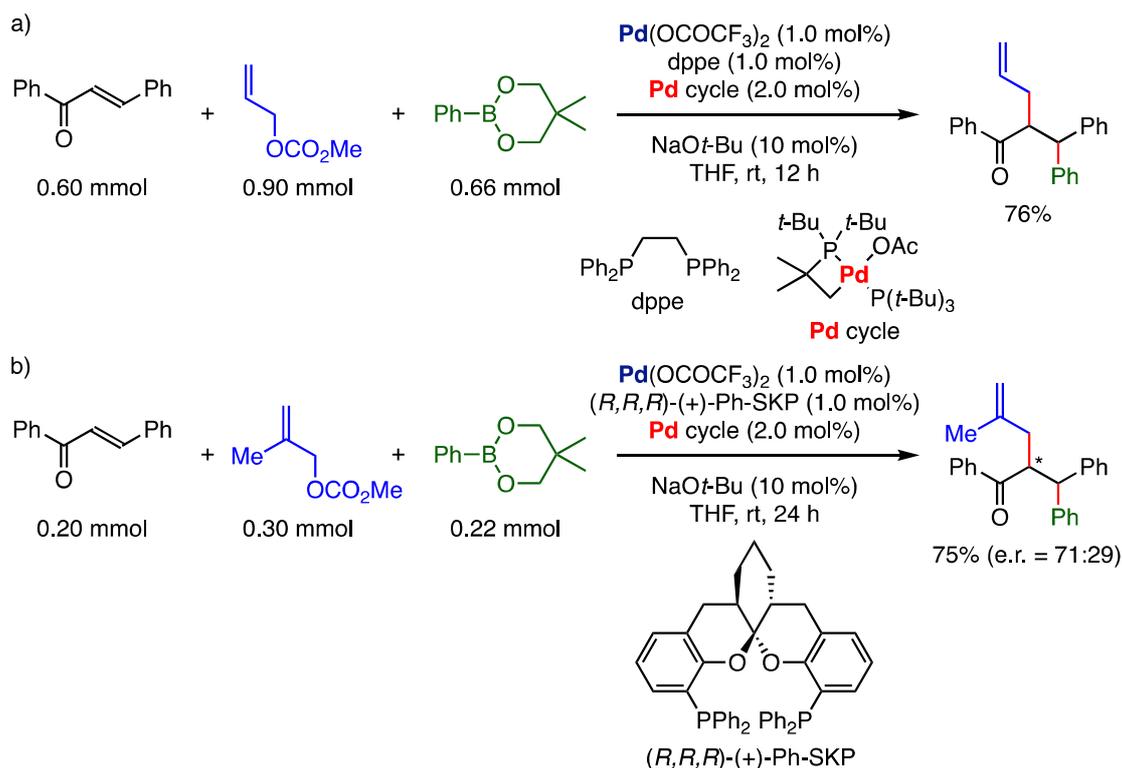


図 3

パラダサイクル(II)錯体が共役付加に高い活性を有することに着想を得て、より高い活性を得る目的で、ニッケラサイクル(II)錯体の利用を着想した。ニッケルはパラジウムと同族の元素であり、パラジウムと類似の反応性を示すことが知られている。一方で、ニッケルの電気陰性度はパラジウムのそれに比べて小さいため、ニッケルに結合した有機基の求核性はパラジウムに結合した有機基のそれよりも高くなることを期待した。本作業仮説のもと、いくつかのニッケラサイクル(II)錯体を合成し、アリールボロン酸エステルの α,β -不飽和ケトンへの共役付加反応において、その反応性を対応するパラダサイクル(II)錯体と比較した(図4)。その結果、ニッケラサイクル(II)錯体はパラダサイクル(II)錯体に比べて高い触媒活性を示した。これは、ニッケラサイクル(II)錯体による共役付加反応の初めての例である。

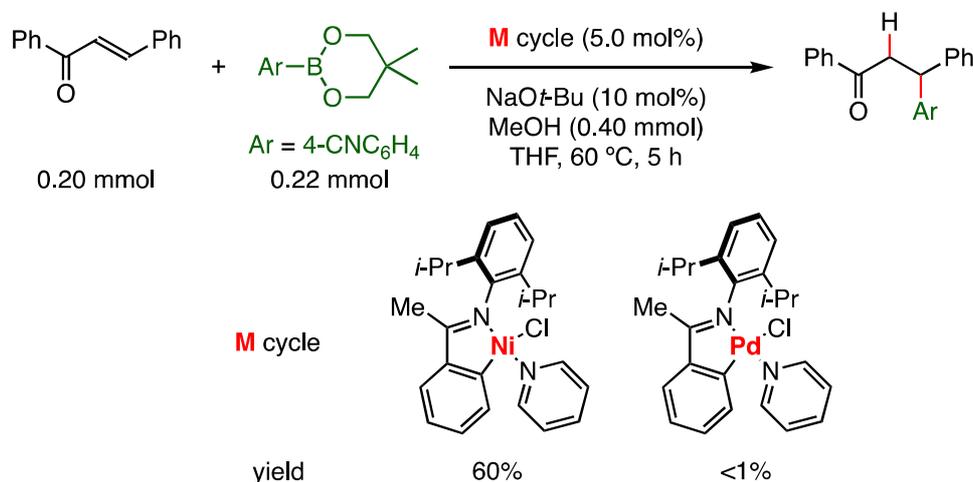


図 4

以上、従来法では難しい脂肪族アルケンのアリールホウ素化反応およびスチレンの第三級アルキルホウ素化反応に有効な新しい触媒系の開発に成功した。アルケニルホウ素化合物によるアルケンの直截カルボホウ素化反応の開発には至らなかったが、本研究を遂行する過程で合成したパラダサイクル(II)錯体を利用することで、電子不足アルケンのアリルアリール化反応におけるアルケンの適用範囲の拡大に成功した。本研究で開発した触媒系はいずれもユニークなものであり、当該研究分野において有用な知見となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Semba Kazuhiko, Ohta Naoki, Paulus Fritz, Ohata Masaki, Nakao Yoshiaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Merging Pd0/PdII Redox and PdII/PdII Non redox Catalytic Cycles for the Allylarylation of Electron Deficient Alkenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 5035 ~ 5040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202100075	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 Semba Kazuhiko, Ohtagaki Yasuhiro, Nakao Yoshiaki	4. 巻 72
2. 論文標題 1,2-Arylboration of aliphatic alkenes by cooperative palladium/copper catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153059	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 Semba Kazuhiko, Nakao Yoshiaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Cross-coupling reactions by cooperative Pd/Cu or Ni/Cu catalysis based on the catalytic generation of organocopper nucleophiles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 709 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.12.013	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6件（うち招待講演 5件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kazuhiko Semba
2. 発表標題 Cross-Coupling Reactions Based on the Catalytic Generation of Organometallic Nucleophiles
3. 学会等名 The 2nd Japanese-Sino Symposium on Catalysis for Precision Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙波一彦, 中尾佳亮
2. 発表標題 触媒的に生成する有機銅反応剤を利用するクロスカップリング反応
3. 学会等名 日本学術振興会 創造機能化学第116委員会 第1分科会 (機能分子・機能材料) 第183回 第2分科会 (機能評価・機能解析) 第184回 第3分科会 (合成・反応設計) 第179回 合同分科会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙波一彦
2. 発表標題 触媒的に生成する有機金属反応剤を用いるクロスカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiko Semba, Yasuhiro Ohtagaki, Yoshiaki Nakao
2. 発表標題 Carboboration of Alkenes by Cooperative Metal Catalysis
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波一彦
2. 発表標題 触媒的に生じる有機銅種を用いるクロスカップリング反応
3. 学会等名 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」第1回若手道場 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙波一彦
2. 発表標題 触媒的に生成する有機銅種を利用するクロスカップリング反応
3. 学会等名 第3回有機若手ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学大学院工学研究科 材料化学専攻 中尾研究室ホームページ
<http://www.npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp/npc05/publications>

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
---------	---------