

令和 5 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05449

研究課題名(和文) 基質の官能基と金属触媒の配位子を使い分ける高位置選択的炭素-水素結合直接ホウ素化

研究課題名(英文) Highly regioselective carbon-hydrogen bond direct boronation using substrate functional groups and metal catalyst ligands

研究代表者

石山 竜生 (Ishiyama, Tatsuo)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：00232348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：・アレーン類における異なる炭素-水素結合の位置選択的なホウ素化反応の開発に成功した。ヘテロアレーン類における異なる炭素-水素結合の位置選択的なホウ素化反応の開発に成功した。アレーンおよびヘテロアレーンと類似のsp²炭素-水素結合を有するアルケン類のビニル炭素-水素結合の直接ホウ素化反応の開発に成功した。開発したホウ素化反応の生理活性物質、天然物および機能性有機材料などの合成への有効利用について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機ホウ素化合物は、取扱いの容易さや低毒性とともに活性化剤の使い分けによる反応制御の容易さから、現代の精密有機合成に欠かすことのできない重要な試薬となっている。本研究では、遷移金属触媒による炭素-水素結合の活性化に基づくホウ素化反応の開発、特に同一基質でも置換基の立体効果および配位効果を配位子の種類を使い分けることにより、異なる位置を高選択的にホウ素化する触媒系の開発、反応機構と一般性の解明、および有機合成への有効利用を目的とし、以下の成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Regioselective boronation of different carbon-hydrogen bonds in arenes was successfully developed. Successfully developed regioselective boronation of different carbon-hydrogen bonds in heteroarenes. Successfully developed direct boronation of vinyl carbon-hydrogen bonds of alkenes with sp² carbon-hydrogen bonds similar to arenes and heteroarenes. We clarified the effective use of the developed boronation reaction for the synthesis of physiologically active substances, natural products, and functional organic materials.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-水素結合活性化 ホウ素化

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、単に複雑な有機分子を効率的かつ選択的に構築するための方法論を提供してきたのみならず、その成果は、医学、薬学および材料科学など他の分野にも大きな波及効果をもたらしている。しかし現在の有機合成化学の現状を考えると、これら他分野から期待されるレベルに十分到達しているとは言い難い。このことは、次世代の科学技術発展には有機合成に関する新しい方法論の開発が不可欠であることを示している。

このような現状を打破する一つの手法として有機ホウ素化合物の活用が挙げられる。有機ホウ素化合物は、取扱いの容易さや低毒性とともに活性化剤の使い分けによる反応制御の容易さから、現代の精密有機合成に欠かすことのできない重要な試薬となっている。例えば、パラジウム触媒を用いる有機ハロゲン化物との鈴木・宮浦カップリングおよびロジウム触媒を用いる β -不飽和カルボニル化合物への 1,4-付加などの炭素-炭素結合形成法は世界中の大学や企業で利用されており、特に前者のカップリング反応は複雑な炭素骨格を構築するための極めて汎用性の高い方法であり 2010 年のノーベル化学賞の受賞対象となった。日本発の有機合成における最も輝かしい成果の一つと言える。しかし、その需要の急増に伴って必要とされる有機ホウ素化合物も年々複雑化・多様化し、従来法による合成が煩雑化していることから、現在、経済性、環境、および原子効率にも配慮した力量ある新規な合成法の確立が急務となっている。

このような情勢の中、近年、炭化水素類の炭素-水素結合活性化による直接的かつ選択的な官能基導入反応が、従来の官能基に依存した導入反応にかわる効率的で経済的かつ低環境負荷型手法として注目されている。特に遷移金属錯体による炭素-水素結合の活性化は、触媒反応化が期待できることから国内外の著名な化学者が精力的な研究を行っており、現代の有機合成化学における主要なテーマの一つとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、遷移金属触媒による炭素-水素結合の活性化に基づくホウ素化反応の開発、特に同一基質でも置換基の立体効果および配位効果を配位子の種類を使い分けることにより、異なる位置を高選択的にホウ素化する触媒系の開発、反応機構と一般性の解明、および有機合成への有効利用を目的としている。

3. 研究の方法

・反応条件

ベンゼン環上の置換基の立体効果を利用する位置選択的なホウ素化においてはイリジウム/ $2,2'$ -ピピリジン系触媒、置換基の配位効果を利用するオルト位選択的なホウ素化においてはイリジウム/単座型ホスフィンおよびアルシン系触媒の有効性がこれまでの申請者の検討により明らかになりつつあるが、現段階で高収率かつ高位置選択性が実現可能な基質は大きく制限されている。これらの知見を踏まえ、より汎用性が高くかつ高位置選択的なホウ素化反応を実現するための反応条件(触媒前駆体、配位子、溶媒、添加物、温度など)を精査する。

・ホウ素化剤

予備実験の結果から、ホウ素化剤としてはジボロンおよびヒドロボランが利用可能であることが示唆されているが、これら反応剤のホウ素上の置換基も反応の成否を左右すると考えられる。様々な置換基を有する誘導体を合成し、それらの反応特性を検討する。

・基質の適用範囲と選択性

基質として様々な置換基を有するアレーン類のホウ素化について検討を行い、反応の一般性、位置選択性および官能基選択性を明らかにする。特に同一基質でも異なる触媒前駆体/配位子系を用いることによる異なる位置での高選択的なホウ素化を実現する。

・ヘテロアレーン類における異なる炭素-水素結合の位置選択的なホウ素化反応の開発

アレーン類の炭素-水素結合のホウ素化反応の研究結果を踏まえ、同様の項目で医薬品の骨格によく見られるヘテロアレーン類の検討を行う。

・ビニル炭素-水素結合のホウ素化反応の開発

アレーンおよびヘテロアレーンと類似の sp^2 炭素-水素結合を有するアルケン類のビニル炭素-水素結合の直接ホウ素化反応についても検討を行う。

・有機合成への有効利用

開発したホウ素化反応の生理活性物質、天然物および機能性有機材料などの合成への有効利用を検討する。本ホウ素化と鈴木・宮浦クロスカップリングあるいは β -不飽和カルボニル化合物への 1,4-付加などをワンポットで行うことにより、プロセス化学の観点からも従来にない

高効率な炭素-炭素結合形成法の開発が期待できる。

4. 研究成果

- ・ベンゼン環上の置換基の立体効果を利用する位置選択的なホウ素化においてはイリジウム/2,2'-ピピリジン系触媒、置換基の配位効果を利用するオルト位選択的なホウ素化においてはイリジウム/単座型ホスフィンおよびアルシン系触媒の有効性を明らかにした。
- ・ホウ素化剤としてはジボロンおよびヒドロボランが利用可能であることを明らかにした。
- ・同一基質でも異なる触媒前駆体/配位子系を用いることによる異なる位置での高選択的なホウ素化を実現した。
- ・ヘテロアレン類の炭素-水素結合のホウ素化反応を実現した。
- ・ビニル炭素-水素結合のホウ素化反応の開発に成功した。
- ・開発したホウ素化反応の生理活性物質、天然物および機能性有機材料などの合成への有効利用に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 K. Kubota, E. Baba, T. Seo, T. Ishiyama, H. Ito	4. 巻 18
2. 論文標題 Palladium-catalyzed solid-state borylation of aryl halides using mechanochemistry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Beilstein J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 855-862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3762/bjoc.18.86	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 R. Shishido, M. Uesugi, R. Takahashi, T. Mita, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito	4. 巻 142
2. 論文標題 General Synthesis of Trialkyl- and Dialkylarylsilylboranes: Versatile Silicon Nucleophiles in Organic Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 14125 14133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.0c03011	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 R. Shishido, I. Sasaki, T. Seki, T. Ishiyama, H. Ito	4. 巻 25
2. 論文標題 The Direct Dimesitylborylation of Benzofuran Derivatives via an Iridium-Catalyzed C-H Activation with Silyldimesitylborane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 12924 - 12928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.201903776	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 T. Seo, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito	4. 巻 10
2. 論文標題 Olefin-accelerated C-C cross-coupling reaction in solid-state	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 8202 - 8210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C9SC02185J	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 Y. Pang, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito	4. 巻 25
2. 論文標題 Iridium(I)-Catalyzed C-H Borylation in Air by Using Mechanochemistry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 4654 - 4659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900685	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 馬場 江末瑠、瀬尾 珠恵、久保田 浩司、石山 竜生、伊藤 肇
2. 発表標題 ボールミルを用いた固体宮浦・石山ホウ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬尾 珠恵・石山 竜生・久保田 浩司・伊藤 肇
2. 発表標題 メカノケミストリーによる固体状態で進行するC-Cクロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 錯体化学若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Pang Yadong・石山 竜生・久保田 浩司・伊藤 肇
2. 発表標題 メカノケミストリーによるイリジウム触媒C-Hホウ素化反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yadong Pang, Tatsuo Ishiyama, Koji Kubota, Hajime Ito
2. 発表標題 Mechanochemical iridium-catalyzed C-H borylation
3. 学会等名 ACS Fall 2019 National Meeting & Exposition 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamae Seo, Tatsuo Ishiyama, Koji Kubota, Hajime Ito
2. 発表標題 Olefin-accelerated C-C cross-coupling reaction in solid-state
3. 学会等名 ACS Fall 2019 National Meeting & Exposition 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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