

令和 6 年 5 月 3 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K05484

研究課題名(和文) アルキニル-B(dan) を多様な有機分子へと導く合成化学的活用に関する研究

研究課題名(英文) Studies on the synthetic utilization of alkynyl-B(dan) for the synthesis of diverse organic molecules

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究室で新規に合成することに成功したアルキニル-B(dan) を原料に用いて、様々な有機化合物を合成できることを明らかにした。具体的には、アルキニル-B(dan) の炭素-炭素三重結合に、白金触媒存在下にビスピナコラートジボロンを付加させることでトリボリルアルケンを合成し、引き続き、この化合物の三つのボリル基を一つずつ、段階的に、炭素骨格へと変換できることを明らかにした。また、B(dan) 基は不活性が広く知られている中、アルキニル-B(dan) とアリール-B(dan) の炭素-B(dan) 結合が、直接、鈴木-宮浦クロスカップリング反応に利用できることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の身の回りには、医薬品、農薬、電子材料等々、様々なもので溢れているが、これらの多くが有機化合物である。これまで、数多くの、有機化合物を合成する反応が開発され、報告されているが、中には使い勝手の良くないものもある。今回我々が開発した、アルキニル-B(dan) をプラットフォームとする各種変換反応では、望みの位置に望みの炭素骨格が導入可能な、様々な有機化合物が合成可能になる。実際、本申請課題を通して、凝集誘起発光特性を示すテトラアリールエチレン誘導体の他、乳がんの治療薬として用いられている(Z)-タモキシフェンが合成できることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have successfully synthesized newly designed alkynyl-B(dan) compounds and demonstrated their utility in the synthesis of various organic compounds. Specifically, we revealed that, by adding bis(pinacolato)diboron to the carbon-carbon triple bond of alkynyl-B(dan) in the presence of a platinum catalyst, we could synthesize triboaryl alkenes. Furthermore, we showed that each of the three boryl groups of the triboaryl alkene could be sequentially converted to carbon skeletons. Additionally, despite the well-known inertness of the B(dan) moiety, we also demonstrated that the carbon-B(dan) bonds of both alkynyl-B(dan) and aryl-B(dan) could be directly utilized in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属触媒反応 ホウ素 多置換アルケン アルキン 芳香族化合物 共役

様式 C-19、F-19-1 (共通)

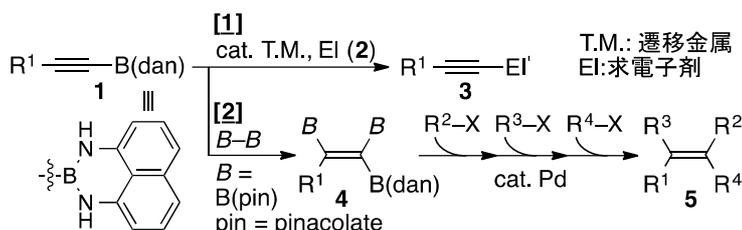
1. 研究開始当初の背景

有機ホウ素化合物は、適度な安定性と反応性を併せ持ち、かつ低毒性なことから、ノーベル化学賞の受賞対象となったパラジウム触媒を用いる鈴木-宮浦クロスカップリング (Pd-SMCC) のほか、様々な有機変換反応に利用されている。これまで多様な有機ホウ素化合物が合成されているが、中でもアリール-B(dan) においてのような $C(sp^2)$ -B(dan) 結合は、Pd-SMCC 条件下では不活性な結合として扱われてきた。

一方我々は、亜鉛-ピリジン触媒下に末端アルキンを HB(dan) と脱水素反応させることによる、アルキニル-B(dan) **1** の独自の合成法を開発し、既に報告している。“B(dan) 基は不活性” が定着していたためか、 $C(sp)$ -B(dan) 結合の直接変換についても前例はなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、当研究室で様々な誘導体の合成に成功した **1** を、遷移金属触媒反応の基質として利用できることを明らかにし、これをもとに、有用有機分子の合成に繋げることである。大別しては、**[1]** **1** の $C(sp)$ -B(dan) 結合の遷移金属触媒直接変換と、**[2]** **1** の $C\equiv C$ 結合へのジボリル化と、生じるトリボリルアルケン **4** に対する、位置選択的な繰返しの炭素-炭素結合伸長反応による共役拡張分子 **5** の自在合成、の二つの実現を目指した。また、研究遂行上時間的な余裕があれば、直接の活性化がより困難な、 $C(sp^2)$ -B(dan) 結合の遷移金属触媒直接変換についても積極的にチャレンジすることとした。



3. 研究の方法

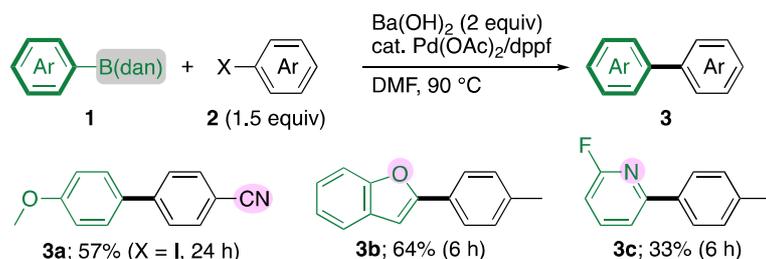
まずは、**[1]** の実現を目指した。引き続き、**[2]** の実現を目指しつつ、 $C(sp^2)$ -B(dan) 結合の遷移金属触媒直接変換についても積極的にチャレンジすることとした。

4. 研究成果

[1] アルキニル-B(dan) **1** の $C(sp)$ -B(dan) 結合の遷移金属触媒直接変換

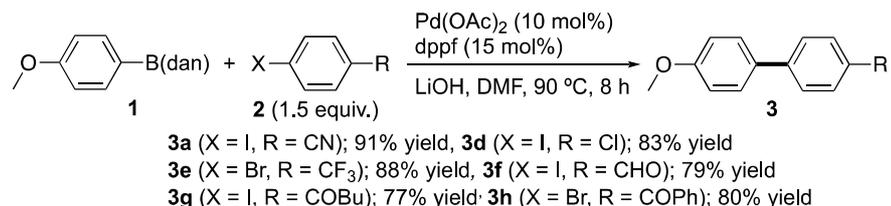
[1] の表題に記載した研究内容の成果については、科研費申請時にある程度出ており、本研究スタート時においては、研究成果の取りまとめが順調に完了し、論文が受理されていた。従って、ここでは、関連の研究成果についての記載は割愛する。一方、「2. 研究の目的」において記載したように、直接の活性化がより困難な $C(sp^2)$ -B(dan) 結合の直接変換についても並行して進めており、一部の研究成果を、広島大の吉田先生の研究グループと共同で取りまとめ、2019年度にその成果を発表した。代表的な結果を示す (Scheme 1)。ここでは、ニトリル基のような塩

Scheme 1. Direct Suzuki-Miyaura Coupling of Ar-B(dan)



基に敏感な官能基をもつ基質が利用できる他、対応するボロン酸では利用することができない、2-ピリジル基を持つ B(dan) 基質が利用できる特徴がある。一方で最大の課題として、生成物の収率が、最大でも中程度にとどまっていた。この問題点を改善するために、継続して丁寧な検討をおこない、Scheme 1 の反応の反応手順、反応条件の改善を図ることで、現在では、様々な基質の組み合わせで反応が収率よく進行する反応操作 (Figure 1, 次頁)、反応条件のアップデートに成功している。Scheme 1 の反応は、**実験操作 A** に基づいておこなっていたが、基質や触媒等の事前の乾燥を丁寧におこなう**実験操作 B** への変更、すなわち、可能な限りの禁水環境で反応を実施することが、収率向上に重要な要素の一つであることがわかった。加えて、 $Ba(OH)_2$ から $LiOH$ へと塩基を変更することも収率向上に寄与することを見つけた。以上のようにして

Scheme 2. Direct Suzuki-Miyaura Coupling of Ar-B(dan) using LiOH by **procedure B**



定めた新たな反応操作と反応条件に基づいておこなった反応の代表的な結果を示す (Scheme 2)。具体的に **3a** の収率は、新たな反応操

作・条件下で合成すると、57% から 91% へと向上した。そのほかの代表例も収率よく反応が進行する。新しい反応操作と反応条件下におこなった反応の成果については、現在とりまとめているところであり、残すところの反応機構に関する検討が終了次第、論文を投稿する予定である。

[2] アルキニル-B(dan) 1 のジボリル化と、生じるトリボリルアルケン 4 に対する位置選択的な炭素-炭素結合伸長反応による 共役拡張分子 5 の自在合成

まず、アルキニル-B(dan) 1 に対するジボリル化から検討を始めた。既存の反応条件を参考に種々検討したところ、白金触媒存在下に (pin)B-B(pin) を反応させると、様々な 1 に対してジボリル化が進行し、目的のトリボリルアルケン 4 が高収率で得られることを見つけた。代表的な結果を示す (Scheme 3)。具体的な特徴としては、芳香族アルキン、脂肪族アルキン由来の 1 のいずれの場合に対しても 85% 以上の高収率で目的の 4 が得られる。官能基許容性も申し分ない。

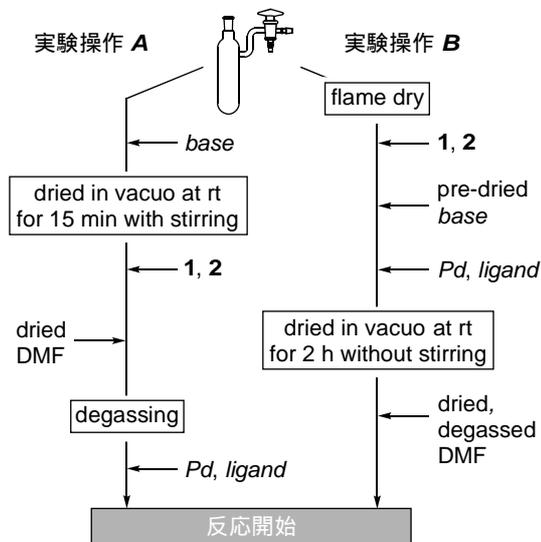
ここで得られる 4 については、炭素-ホウ素結合を三つ持つが、これらを位置選択的な炭素-炭素結合伸長反応へと導けない限り、各段階において目的とする生成物を収率よく合成できないばかりか、目的の骨格と位置異性体の分離精製が厄介となる。首尾よく合成した 4 の続く変換反応が残念な結果とならないように、まずは一段階目の炭素-ホウ素結合の位置選択的なパラジウム触媒鈴木-宮浦クロス・カップリング (SMCC) の実現を目指した。C(sp²)-B(pin) 結合の方が C(sp²)-B(dan) と比べてはるかに反応性が高いので、まずは、4 が持つ二つの C(sp²)-B(pin) 結合に対する位置選択的な変換を目指して、反応条件の丁寧な検討をおこなった。最終的には、Scheme 4 に示した、配位子フリーのシンプルな反応条件下に 4c を反応させると、目的とするクロルカップリング体であるジアリールジボリルアルケン 6a が、96:4 の高い位置選択性で、94% の高収率で得られた。他の基質を用いた代表的な反応結果も示すが

(Scheme 4)、いずれの場合も高収率・高位置選択的に反応が進行する。特に、R が脂肪族アルキル基の場合は、SMCC の進行が位置特異的であり、例えば 6d が単一の位置異性体として生じた。

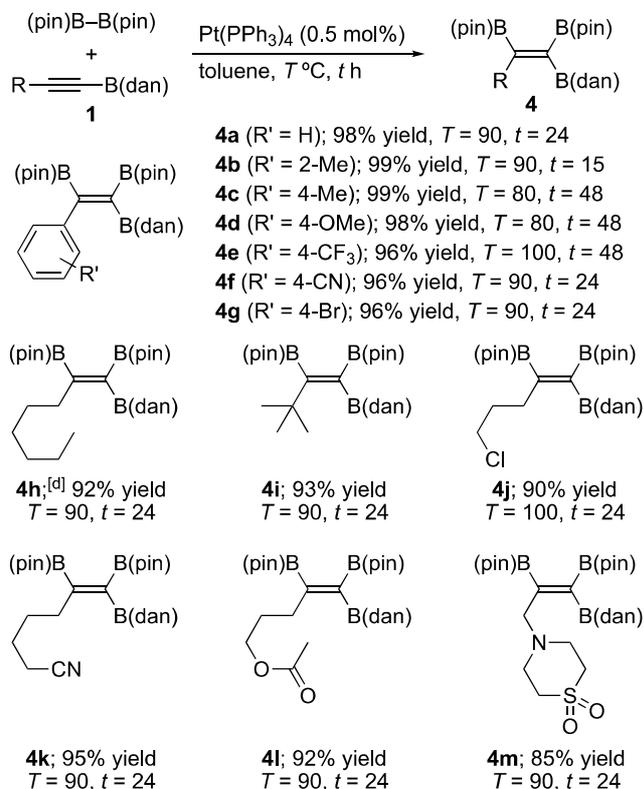
ここで得られたジボリルアルケン

は、引き続いての SMCC により、全て異なる芳香環を持つテトラアリアルケン、例えば、

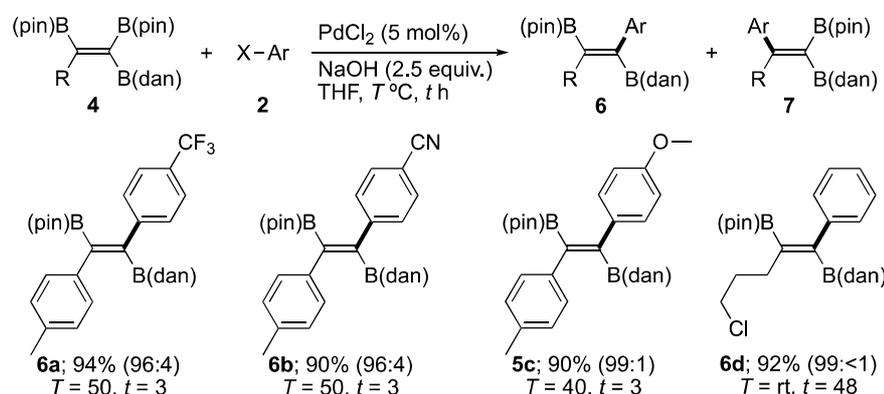
Figure 1. Flow of experimental procedures



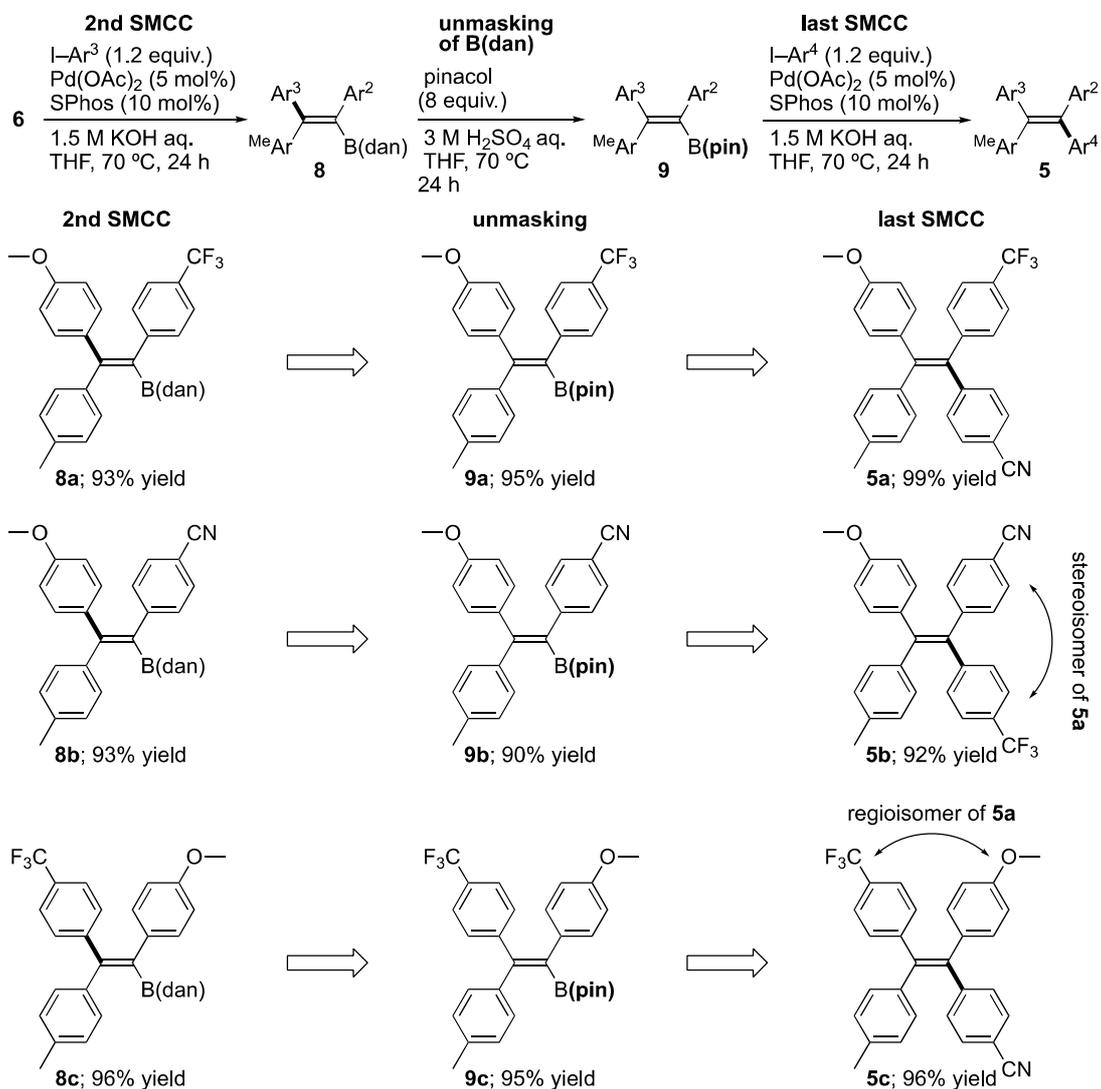
Scheme 3. Platinum-catalyzed diboration reaction of alkynyl-B(dan)



Scheme 4. Palladium-catalyzed the first SMCC reaction of triborylalkenes 4



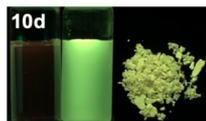
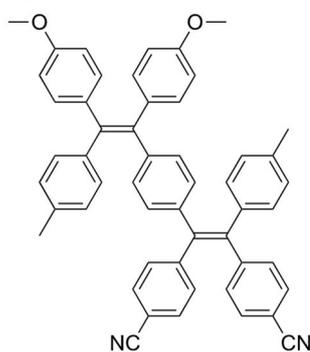
Scheme 5. Synthesis of unsymmetrical tetraarylalkenes



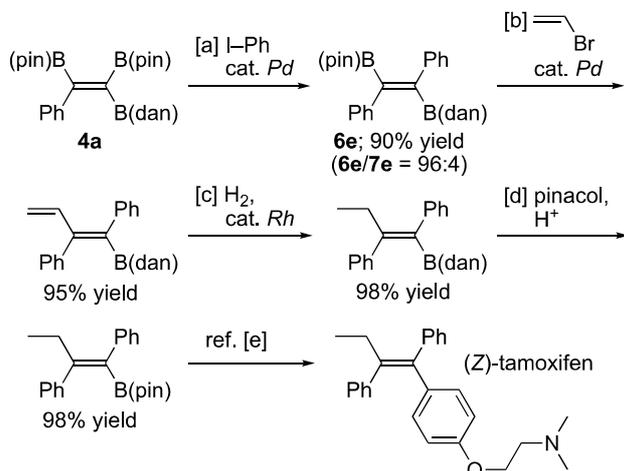
5a の合成へと容易に誘導することができる (Scheme 5)。テトラアリアルケン 5b と 5c はそれぞれ 5a の立体異性体、位置異性体であり、本手法は、望みの位置に望みの芳香環をピンポイントで導入できる、テトラアリアルケンの自在合成を可能にする方法論となった。期待を超える、出来過ぎの結果となった。注目すべきは、SMCC が、いずれの段階も高収率・位置選択的に進行することである。三つのボリル基を持つアルケンの合成例は、我々が合成した 4 以外にも前例はあったが、位置選択的に進行する段階的な SMCC を経ての 4 置換アルケン合成への適用例はなく、本研究が初例となった。

以上の方法論、すなわち、位置選択的に進行する段階的な SMCC に 4 置換アルケン合成を活用すると、凝集有機発光特性を示す化合物や医薬品も合成できる。凝集有機発光特性を示す化合物の合成例を Figure 2 に、医薬品としての (Z)-タモキシフェンの合成例を Scheme 6 に、それぞれ一例ずつ示す。凝集有機発光材

Figure 2



Scheme 6. Synthesis of (Z)-tamoxifen from triborylalkene 4a



Reagents and conditions: [a] refer to Scheme 4; [b] vinyl bromide (5 equiv.) in THF, Pd(OAc)₂ (5 mol%), SPhos (10 mol%), 1.5 M KOH aq. solution (3 equiv. of KOH), THF, 70 °C, 24 h; [c] RhCl(PPh₃)₃ (3 mol%), toluene, H₂ (balloon), 100 °C, 3 h; [d] pinacol (8 equiv.), 3 M H₂SO₄ aq. solution (10 equiv. of H₂SO₄), THF, 70 °C, 24 h. [e] *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12634.

料の合成においては, **10d** の合成例を示したが, アルケン上には電子のおよび立体的に異なる芳香環を自在に導入できるので, 本方法論は, 化合物の物性のチューニングが自在である, という特徴をもっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Tokunaga Rei, Okusa Takumi, Tsuchimoto Teruhisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Synthesis of <i>Bis(3-indolyl)arenes</i> under Brønsted Acid Catalysis: Carbonyl Compounds as Sources of Aryl Groups	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1432 ~ 1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202201340	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 Teruhisa Tsuchimoto, Takahiro Johshita, Kazuhiro Sambai, Naoki Saegusa, Takumi Hayashi, Tomohiro Tani, Mana Osano	4. 巻 8
2. 論文標題 In(ONf) ₃ -catalyzed 7-membered carbon-ring-forming annulation of heteroarylindoles with α,β -unsaturated carbonyl compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2882 ~ 2892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1qo00050k	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 Tani Tomohiro, Takahashi Naomi, Sawatsugawa Yuuki, Osano Mana, Tsuchimoto Teruhisa	4. 巻 363
2. 論文標題 Stepwise Suzuki-Miyaura Cross Coupling of Triborylalkenes Derived from Alkynyl-B(dan)s: Regioselective and Flexible Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 2427 ~ 2442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202001116	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 Yoshida Hiroto, Seki Michinari, Kamio Shintaro, Tanaka Hideya, Izumi Yuki, Li Jialun, Osaka Itaru, Abe Manabu, Andoh Hiroki, Yajima Tomoki, Tani Tomohiro, Tsuchimoto Teruhisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Direct Suzuki-Miyaura Coupling with Naphthalene-1,8-diaminato (dan)-Substituted Organoborons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 346 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b03666	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 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hiroki Andoh, Tatsuya Akutagawa, Ryo Nakagawa, and Teruhisa Tsuchimoto
2. 発表標題 Update: Direct Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of a C(sp ²)-B(dan) Bond in Aryl/Alkenyl-B(dan)
3. 学会等名 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中川亮・安藤寛喜・芥川竜也・土本晃久
2. 発表標題 C(sp ²)-B(dan) 結合の直接鈴木-宮浦クロスカップリング反応: 使い勝手のよい反応条件の確立を目指して
3. 学会等名 第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳永礼・大草拓己・土本晃久
2. 発表標題 プレンステッド酸触媒による o-ビス(3-インドリル)アレーンの合成
3. 学会等名 第 38 回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川亮・安藤寛喜・芥川竜也・土本晃久
2. 発表標題 C(sp ²)-B(dan) 結合の直接鈴木-宮浦クロスカップリング反応
3. 学会等名 第 38 回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤 寛喜・芥川 竜也・中川 亮・土本 晃久
2. 発表標題 C(sp ²)-B(dan) 結合の直接鈴木-宮浦クロスカップリング反応
3. 学会等名 第 67 回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤 寛喜・矢島 知樹・谷 智弘・土本 晃久
2. 発表標題 アリール - B(dan) の直接鈴木 - 宮浦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
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

土本研究室ホームページ http://www.isc.meiji.ac.jp/~tsuchi/
--

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
研究協力者	安藤 寛喜 (Andoh Hiroki)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	矢島 知樹 (Yajima Tomoki)		
研究協力者	谷 智弘 (Tani Tomohiro)		
研究協力者	高橋 尚美 (Takahashi Naomi)		
研究協力者	澤津川 友暉 (Sawatsugawa Yuki)		
研究協力者	小佐野 真名 (Osano Mana)		
研究協力者	城下 孝広 (Johshita Takahiro)		
研究協力者	三盃 和大 (Sambai Kazuhiro)		
研究協力者	三枝 尚樹 (Saegusa Naoki)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	林 拓実 (Hayashi Takumi)		
研究協力者	徳永 礼 (Tokunaga Rei)		
研究協力者	大草 拓己 (Okusa Takumi)		

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