

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06972

研究課題名(和文) 求核的ヘテロ原子中心ラジカルの特性を活用した高難度分子変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of challenging molecular transformation reactions using characters of nucleophilic heteroatom-centered radicals

研究代表者

谷口 剛史 (Taniguchi, Tsuyoshi)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：60444204

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)：求核的なホウ素中心ラジカル(ボリルラジカル)の反応性を利用して、以下の新しい分子変換反応を開発した。(1)  $\beta$ -ボリルアルケニルラジカルの不活性カルボニル基への反応、(2) ボリルラジカルとポリフルオロアレーンの反応、(3) 歪んだベンゾボレピン誘導体の合成と転位反応、(4) 1,3-ジイン誘導体のトランス選択的ヒドロホウ素化反応。これらの反応は、ホウ素原子によってもたらされたラジカル中間体の特異な立体電子効果および極性効果が発揮された結果、達成された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホウ素含有ラジカルの立体電子効果や極性効果をうまく利用すれば、高反応性活性種であるラジカルの反応性をさらに向上させることができるだけでなく、特異な選択性を発現させることが可能であることを実証した点が、学術的に価値が高いと考えられる。ホウ素を含む化合物はさまざまな機能を示すことが知られており、実用的な機能性材料や医薬品の有力な候補となる。したがって、本研究成果は有機ホウ素化合物の新たな合成法を提供する点で社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：As shown below, we developed new molecular transformation reactions using reactivity of nucleophilic boron-centered radicals (boryl radicals): (1) reactions of  $\beta$ -borylalkenyl radicals to inactive carbonyl groups; (2) reactions between boryl radicals and polyfluoroarenes; (3) synthesis of a strained benzoborepin and rearrangement; (4) trans-selective hydroboration of 1,3-diyne. These results were achieved by unique stereoelectronic effects and polar effects of radical intermediates that a boron atom induced.

研究分野：有機合成化学

キーワード：立体電子効果 極性効果 ホウ素中心ラジカル 有機ホウ素化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ラジカルは不対電子を有する反応活性種であり、その反応性の高さから、かつてはラジカルを用いる化学反応は制御が難しいと考えられてきた。しかし、研究開始当初の時点で、すでにラジカルを温和な条件下で発生させる手法が種々開発されており、ラジカル反応の高度な反応制御が可能になりつつある。一方で、ラジカルは高反応性活性種であると言われながら、反応する相手によって明確な速度に差がみられる、もしくは全く反応を起こさないことがある。それがラジカル反応での選択性や官能基許容性につながっている場合もあるが、同時に合成手法としての制約となる場合もある。したがって、ラジカル自身の反応性を高める方法論の開拓はこれまで困難であった分子変換反応の実現につながる可能性を秘めている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、反応や分子構造の設計によってラジカルの反応性を大きく飛躍させ、これまで困難であった分子変換反応を実現することである。特に、求核的ラジカルに対する立体電子効果(特定の立体配座によってもたらされる軌道間相互作用によって、活性種の反応性や安定性が変化する効果)と極性効果(近傍の置換基によって求核性や求電子性といった電子の性質が変化する効果)を利用した反応設計を行うことによって、新しい分子変換反応を開発する。

3. 研究の方法

研究目的を達成するために、四価のホウ素中心ラジカルに代表される求核的なヘテロ原子中心ラジカルを活用した。具体的には、以下の二つの反応様式を用いた。一つは立体電子効果の新しい活用法を志向した  $\pi$ -ボリルアルケニルラジカルの反応である。もう一つは極性効果の新しい活用法を志向したボリルラジカルとフルオロ不飽和化合物との反応である。前者では、一般的にはラジカルと反応しないエステルやアミドのカルボニル炭素への付加反応を調査した。後者では、ボリルラジカルのフルオロ不飽和化合物への付加反応を主に調査した。まずは、各反応について容易に入手可能なモデル基質を設定し、反応条件の最適化を行う。次に、最適化した反応条件を用いて、さまざまな基質に対して反応を行い、各反応の適用範囲を調査した。結果の評価は、主に生成物の化学構造とその収率に基づいて行った。化合物の同定には、核磁気共鳴法、赤外分光法、高分解能質量分析およびX線結晶構造解析を用いて行った。

4. 研究成果

(1)  $\pi$ -ボリルアルケニルラジカルの不活性カルボニル基への反応

本研究課題の申請後から、プロパルギルアセテート誘導体 **1** と N-ヘテロサイクリックカルベン-ボラン(NHC-ボラン) **2** を用いたエステルのカルボニル炭素へのラジカル付加反応の検討を続けており、ラクトン的一种である 4-ボリル-2(5H)-フラノン誘導体 **4** が得られることを本研究期間の開始時にすでに論文として報告した。この反応では NHC-ボラン **2** から発生したボリルラジカルのアルキンへの付加によって生じる  $\pi$ -ボリルアルケニルラジカル **3** がエステルのカルボニル炭素へ分子内付加を起こし、続いて生じたアルコキシラジカルの開裂反応によってメチル基が脱離することが実証された(図1)。一般的に、ラジカルはエステルのカルボニル炭素とは反応しないため、この反応ではラジカル **3** の反応性が一般的なラジカルとは大きく異なることが示唆された。

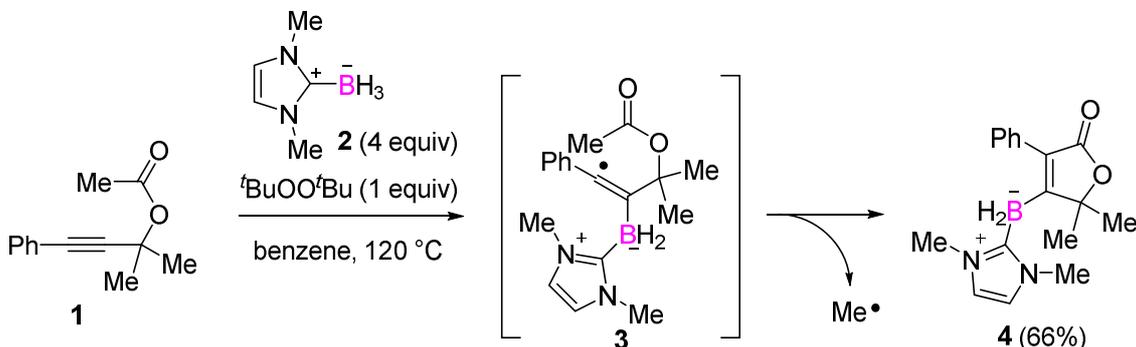


図 1

一方で、他の求核的ラジカルとしてフェニルシリルラジカルやトリブチルすずラジカルを用いた **1** との反応を検討したところ、環化反応はほとんど進行せず、ヒドロシリル化体 **5** およびヒドロスタニル化体 **6** がそれぞれ得られるのみであった(図2)。この結果は、明らかに  $\pi$ -ボリルアルケニルラジカル **3** の反応性が NHC-ボリル基によって増強されていることを示す。す

わなち、NHC - ボリル基は立体電子効果によってアルケニルラジカルの求核性を向上させたものと考えられる。

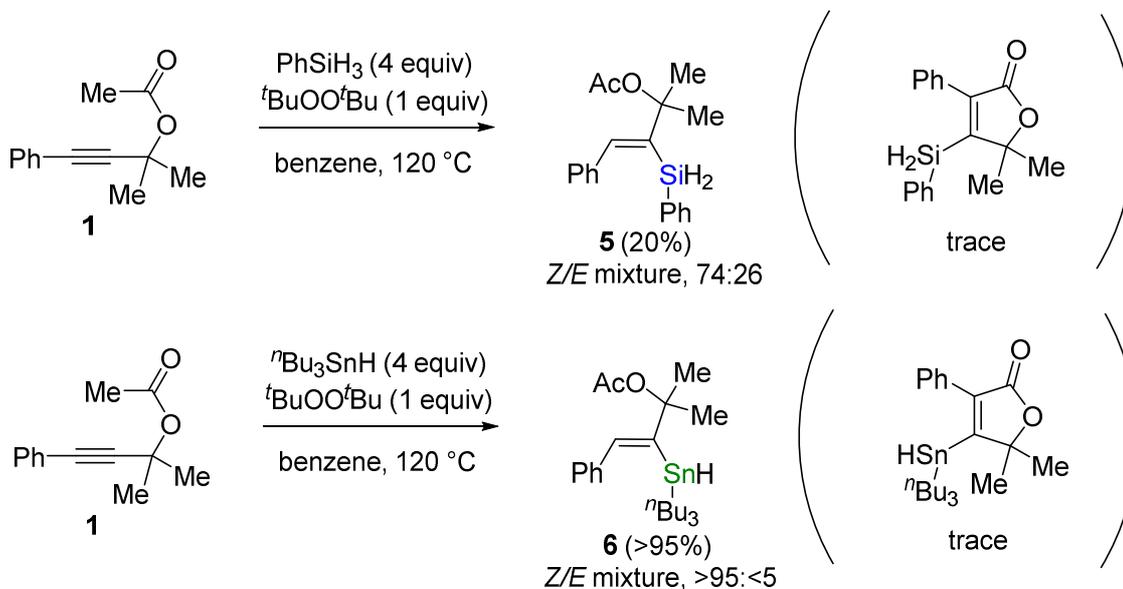


図 2

また、この反応を対応するアミド誘導体 **7** に適用したところ、対応するラクタム化合物 **8** は全く得られなかった。そこで、アミドのカルボニル炭素の求電子性を向上させるために、トリフルオロメチル基を有する **9** の反応を試験したところ、低収率ではあるが、ラクタム化合物 **8** を得ることに成功した (図 3)。

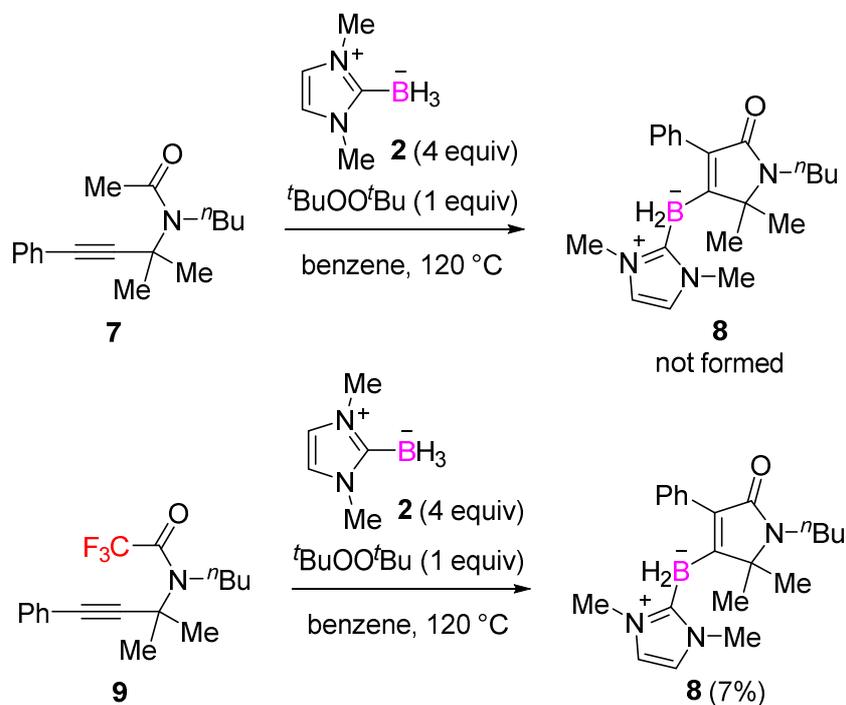


図 3

## (2) ボリルラジカルとポリフルオロアレーンの反応

ヘキサフルオロベンゼン (**10**) と NHC - ボラン **2** をラジカル開始剤の存在下で加熱すると、**10** の炭素 - フッ素結合の一つが炭素 - ホウ素結合に変換された化合物 **11** が得られることがわかった。また、脱芳香化された **12** のような化合物も同時に生成することもわかった (図 4)。本反応では、**2** から発生した求核的なボリルラジカルが電子不足な芳香環である **10** に付加し、非局在化したラジカル中間体 **13** が発生すると考えられる。また、脱芳香化した **12** が得られたことから、ラジカル中間体 **13** が **1, 2** - ラジカル移動を起こし、別の非局在化したラジカル中間体 **14** を経由して生成物を与えていると推定される。なお、炭酸ナトリウムなどの塩基を共存させて反応を行うことで、反応中に生じた **12** をフッ化水素の脱離を経て、すべて **11** へと変換することが可能であった。また、本反応は他のポリフルオロアレーン類へ適用することも可能で

あり、NHC - ボリル基が導入されたさまざまな含フッ素芳香族化合物を合成することができた。応用例の一つとして、NHC - ボリル基を有する液晶分子を合成することにも成功した。

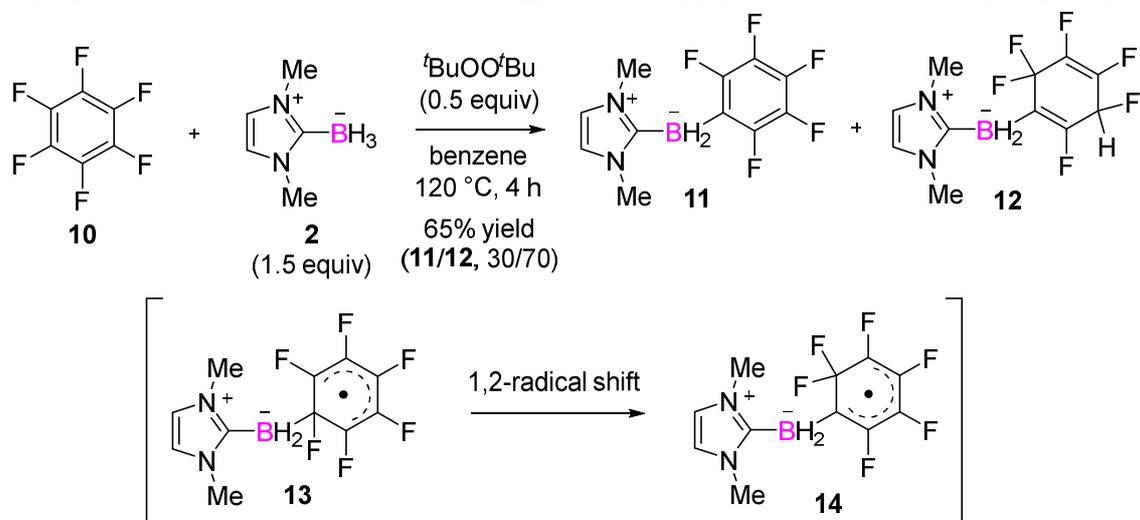


図 4

### (3) 歪んだベンゾボレピン誘導体の合成と転位反応

芳香環に縮環した 11 員環を持つジイン 15 に対して、NHC - ボランを用いたラジカル的ヒドロホウ素化を行うと、歪んだ構造を持つベンゾボレピン誘導体 16 が得られた。16 を封管内においてトルエン中 150 °C で加熱すると、ポリラン (ホウ素原子を含むシクロプロパン) 誘導体 17 が単離されることがわかった (図 5)。16 と 17 の構造は X 線結晶構造解析によって明確に確認された。本反応では、密度汎関数理論 (DFT) 計算から以下の反応機構が示唆された。まず、16 は熱的な 6 電子環状反応を起こし、対応するボラノルカラジエン 18 を生成する。18 が炭素 - ホウ素結合の 1,5 - シフトを起こすことで、より安定なボラノルカラジエンである 17 が得られると考えられるが、この際、ホウ素上の立体化学の反転が起こっている。これは、1,5 - シフトが協奏的な機構で進行しているのではなく、19 のようなピラジカル的な遷移状態を経ているためであると考えられる。なお、ボラノルカラジエン 18 の炭素 - ホウ素結合が 6 員環上の軌道と相互作用することによって 18 が安定化するために、16 の 6 電子環状反応が促進されていると考えられる、また、この軌道間相互作用は、ラジカル的な遷移状態 19 に寄与する一種の立体電子効果と捉えることもできる。この反応は、ベンゾボレピンが熱的にボラノルカラジエンに変化することを示した初めての例である。

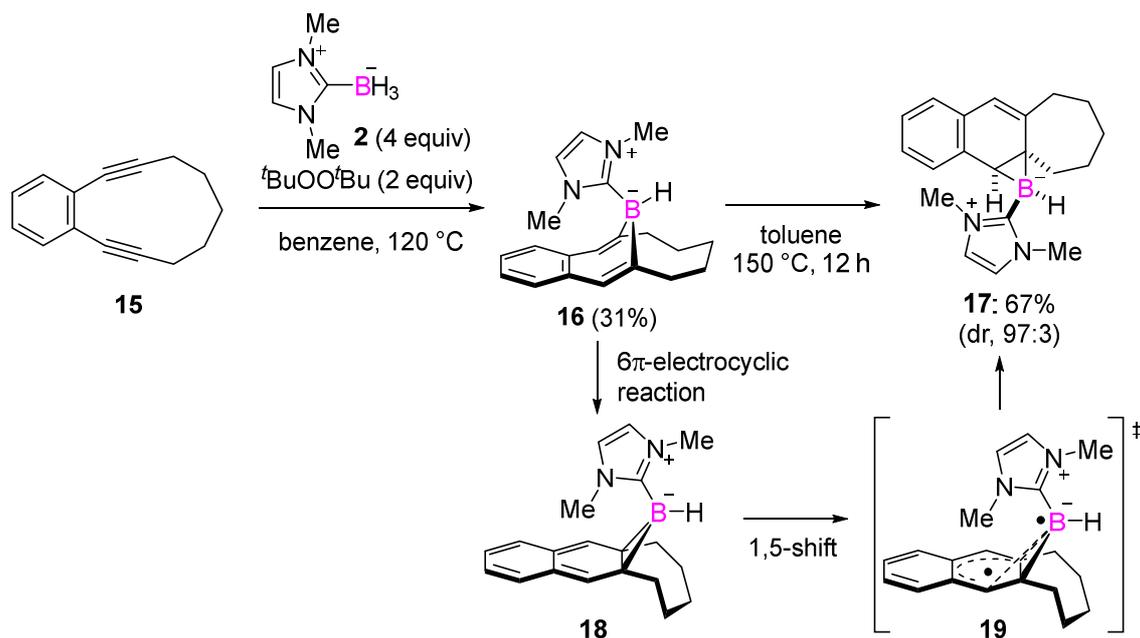


図 5

### (4) 1,3 - ジイン誘導体のトランス選択的ヒドロホウ素化反応

置換された 1,3 - ジインと NHC - ボラン 2 とラジカル開始剤 (ACCN = 1, 1' -アゾ

ビス(シクロヘキサンカルボニトリル)存在下で加熱すると、1,3-ジインの一つのアルキンに対してのみトランス選択的および位置選択的にヒドロホウ素化が進行することを見出した。この反応では、極性転換触媒(TDT = *tert*-ドデカンチオール)の存在下で生成物の収率が大きく向上することがわかった(図6)。例えば、本反応によって対称ジインから誘導される21aや21bなどを収率良く単離することができた。また、トリイソプロピルシリル(TIPS)基を持つ非対称ジインからはシリル基が連結していないアルキンに選択的にヒドロホウ素化が進行し、21cが得られることがわかった。この反応において発現する選択性は、ポリルラジカルの求核性や、中間体である-ポリルアルケニルラジカルの特殊な反応性に拠ると考えられる。なお、導入したNHC-ポリル基は鈴木-宮浦反応を利用することで、アリール基へと変換することが可能であった。

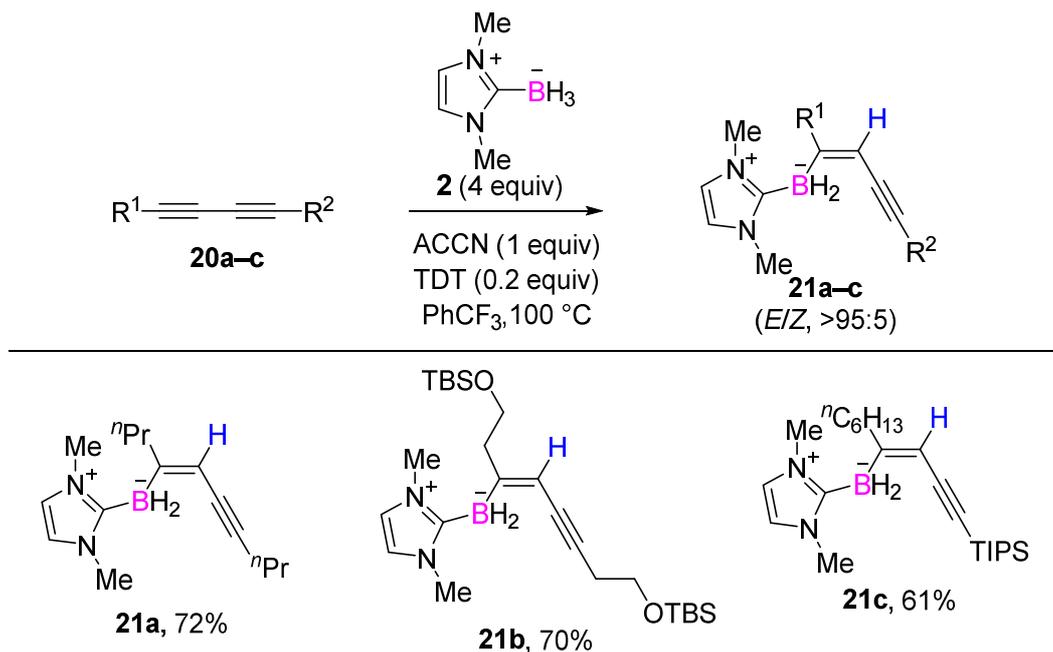


図6

#### (5) その他

予備的な段階であるが、上記以外の成果として照射によってポリルラジカルを発生させる手法や、多環芳香族化合物に対してポリルラジカルを付加させる反応などを見出した。これらは、現在も進行中の研究であるため、詳細はここに記載しないが、成果がまとまり次第公表する予定である。

また、当初の研究目的とはやや異なるが、本研究課題で扱っていた有機ホウ素化合物や軌道間相互作用の概念から着想を得て、芳香族ボロン酸誘導体とロジウム錯体を含む多成分触媒系を用いる置換アセチレン類の精密重合法の開発にも成功した。本手法では、得られるポリマーの開始末端に芳香族ボロン酸由来の任意の官能基を導入できることが特長である(図7)。

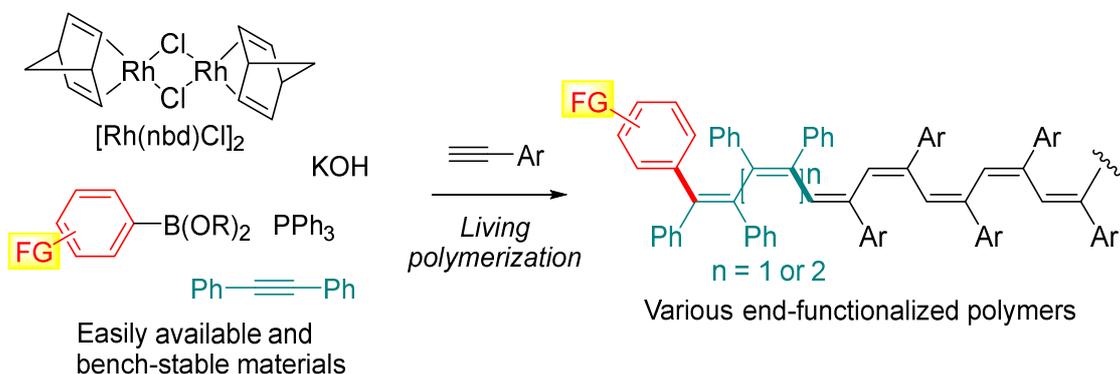


図7

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi Kosuke, Geib Steven J., Maeda Katsuhiko, Curran Dennis P., Taniguchi Tsuyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Radical trans-Hydroboration of Substituted 1,3-Diynes with an N-Heterocyclic Carbene Borane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1071 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c04284	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 該当する
1. 著者名 Shimoi Masaki, Maeda Katsuhiko, Geib Steven J., Curran Dennis P., Taniguchi Tsuyoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Esters as Radical Acceptors: -NHC-Borylalkenyl Radicals Induce Lactonization by C-C Bond Formation/Cleavage on Esters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6357 ~ 6361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201902001	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 該当する
1. 著者名 Shimoi Masaki, Kevlishvili Iliia, Watanabe Takashi, Maeda Katsuhiko, Geib Steven J., Curran Dennis P., Liu Peng, Taniguchi Tsuyoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 The Thermal Rearrangement of an NHC-Ligated 3-Benzoborepin to an NHC-Boranorcaradiene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 903 ~ 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201912234	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 該当する
1. 著者名 Takahashi Kosuke, Shimoi Masaki, Watanabe Takashi, Maeda Katsuhiko, Geib Steven J., Curran Dennis P., Taniguchi Tsuyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Revisiting Polyfluoroarenes as Radical Acceptors: Radical C-F Bond Borylation of Polyfluoroarenes with N-Heterocyclic Carbene Boranes and Synthesis of Borane-Containing Liquid Crystals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2054 ~ 2059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00481	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 該当する

1. 著者名 Taniguchi Tsuyoshi、Yoshida Takumi、Echizen Kensuke、Takayama Kokoro、Nishimura Tatsuya、Maeda Katsuhiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Facile and Versatile Synthesis of End-Functionalized Poly(phenylacetylene)s: A Multicomponent Catalytic System for Well Controlled Living Polymerization of Phenylacetylenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 8670 ~ 8680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202000361	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 Taniguchi Tsuyoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Advances in chemistry of N-heterocyclic carbene boryl radicals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Society Reviews	6. 最初と最後の頁 8995 ~ 9021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CS00385B	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 Taniguchi Tsuyoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Substituent Effects of Tetracoordinate Boron in Organic Synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202104333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104333	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 谷口剛史	4. 巻 73
2. 論文標題 置換ポリアセチレンの末端構造を自由に設計できる精密重合法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 116 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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29件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷口 剛史
2. 発表標題 有機分子と金属の相乗効果によって実現する触媒反応
3. 学会等名 第13回有機触媒シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷口 剛史, 吉田 琢海, 越前 健介, 高山 心路, 西村 達也, 前田 勝浩
2. 発表標題 ボロン酸誘導体を開始剤として用いるフェニルアセチレン類の精密重合法の開発
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 宏輔, 下井 将輝, 渡辺 崇嗣, 谷口 剛史, 前田 勝浩, Steven J. Geib, Dennis P. Curran
2. 発表標題 N-ヘテロ環状カルベンで安定化されたポリルラジカルのパーフルオロアレン類への付加反応
3. 学会等名 第46回有機典型元素化学討論会（愛媛県松山市、松山大学）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 宏輔, 下井 将輝, 渡辺 崇嗣, 谷口 剛史, 前田 勝浩, Steven J. Geib, Dennis P. Curran
2. 発表標題 N-ヘテロ環状カルベンで安定化されたポリルラジカルとパーフルオロアレン類への付加反応
3. 学会等名 2019年度日本化学会近畿支部北陸地区講演会と研究発表会（石川県金沢市、金沢大学）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮入 真美, 高橋 宏輔, 下井 将輝, 谷口 剛史, 前田 勝浩, Dennis P.Curran
2. 発表標題 アルキノエート誘導体のアニオン転位を伴うヒドロホウ素化反応
3. 学会等名 2019年度日本化学会近畿支部北陸地区講演会と研究発表会 (石川県金沢市、金沢大学)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越前 健介, 吉田 琢海, 高山 心路, 谷口 剛史, 西村 達也, 前田 勝浩
2. 発表標題 フェニルアセチレン類の簡便な精密重合系の開発
3. 学会等名 2019年度日本化学会近畿支部北陸地区講演会と研究発表会 (石川県金沢市、金沢大学)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越前 健介, 吉田 琢海, 高山 心路, 谷口 剛史, 西村 達也, 前田 勝浩
2. 発表標題 フェニルアセチレン類の簡便な精密重合系の開発
3. 学会等名 2019年高分子学会北陸支部若手会 (石川県地場産業振興センター)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 末端に置換基を有する立体規則性置換ポリアセチレンの製造方法	発明者 前田 勝浩、谷口 剛史、西村 達也、 吉田 琢海	権利者 国立大学法人金 沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-015204	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 置換ポリアセチレン類の製造に使用するための新規精密重合触媒	発明者 前田勝浩、谷口剛 史、西村達也、坂本 栞、伊藤幸祐	権利者 国立大学法人金 沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-104053	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

ORCID  
<https://orcid.org/0000-0002-4945-480X>  
Publons (Researcher ID)  
<https://publons.com/researcher/1189322/tsuyoshi-taniguchi/>

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		
米国	University of Pittsburgh		