

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14617

研究課題名（和文）有機合成への応用を志向したp-ベンザインの官能基化反応の開発

研究課題名（英文）Development of Functionalization Reactions of p-Benzyne toward Application in Organic Synthesis

研究代表者

中塚 宗一郎（Nakatsuka, Soichiro）

京都大学・理学研究科・特定研究員

研究者番号：20845383

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：o-ベンザインは、芳香環を迅速に官能基化できる合成戦略上の利点から、天然物の多段階合成における中間体として、あるいはアセン類や高歪分子の合成手法として確立されている。一方、o-ベンザインの異性体であるp-ベンザインを捕捉する研究は1,4-シクロヘキサジエンからの脱水素や四塩化炭素からの脱塩素による官能基化に限定されている。

本研究では、p-ベンザインの4重ホウ素化反応を開発した。一挙に4つの炭素-ホウ素結合を形成する本反応の反応機構について、理論と実験の両面からアプローチすることで遷移状態の構造とその活性化障壁を解明した。一方で、4重ホウ素化生成物の単結晶X線結晶構造解析による同定にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により開発したp-ベンザインの4重ホウ素化反応は、これまで1,4-シクロヘキサジエンからの脱水素や四塩化炭素からの脱塩素による官能基化に限定されてきたp-ベンザインを捕捉する研究において新たな反応性を示す学術的に意義深いものといえる。p-ベンザインの4重ホウ素化反応では、原料と補足剤の混合溶液を加熱するだけで、1つの分子に対して一挙に4つのホウ素置換基を導入でき、その迅速さから、今後、これまで利用されてこなかったp-ベンザインを起点とする分子構築への利用が期待される。

研究成果の概要（英文）：o-Benzyne has been established as an intermediate in the multistep synthesis of complex natural products or as a synthetic method for acenes and highly strained molecules due to its strategic synthetic advantage in the rapid functionalization of aromatic rings. On the other hand, p-benzyne, an isomer of o-benzyne, has been actively studied both theoretically and experimentally, but studies to capture p-benzyne have been limited to functionalization by dehydrogenation from 1,4-cyclohexadiene or by dechlorination from carbon tetrachloride.

In this study, we developed a tetraborylation reaction of p-benzyne. The reaction mechanism of this reaction, which forms four carbon-boron bonds in one-shot, was approached both theoretically and experimentally to elucidate the transition state structure and its activation barriers. On the other hand, the tetraborylation products were successfully identified by single-crystal X-ray crystallography.

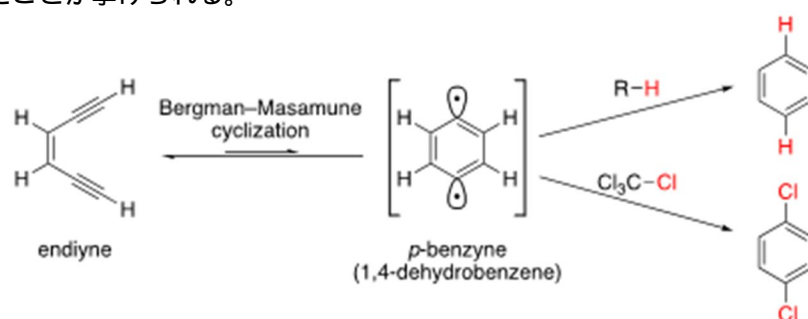
研究分野：有機合成化学

キーワード：ベンザイン ホウ素化反応 エンジン 正宗・バークマン環化 計算化学 有機ホウ素化合物

1. 研究開始当初の背景

o-ベンザインは、芳香環を迅速に官能基化できる合成戦略上の利点から、複雑な天然物の多段階合成における中間体として、あるいはアセン類や高歪分子の合成手法として確立されている。一方、*o*-ベンザインの異性体である *p*-ベンザインは、エンジン部位を持つ天然物の生理活性の機構解明や、その発生に用いる正宗-バーグマン環化 (MBC) の活性化障壁について理論と実験の両面から盛んに研究されてきた。近年、エンジン類の MBC は、複素芳香環やアセン類縁体を形成する手法として注目を集めている。これに対し、*p*-ベンザインを捕捉する研究は、1,4-シクロヘキサジエンからの脱水素や四塩化炭素からの脱塩素による官能基化に限定されている。

p-ベンザインの異性体である *o*-ベンザインを起点とする分子の迅速な官能基化戦略は、国内外を問わず有機合成化学において広範に利用されている。しかし、*p*-ベンザインの発生に用いる正宗-バーグマン環化 (MBC) の活性化障壁についての研究は盛んに行われてきたものの、*p*-ベンザインを官能基化する研究は、水素やハロゲン以外について行われた例はない。これは、一般に *p*-ベンザインの発生に用いる正宗-バーグマン環化 (MBC) に高温を要し、利用可能な捕捉試薬や溶媒が限られることや、MBC の活性化障壁についての研究が主流だったために、比較的容易に脱水素や脱塩素反応が進行する溶媒として 1,4-シクロヘキサジエンや四塩化炭素などを用いていたことが挙げられる。



Bergman RG. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660-661.

近年、遷移金属を用いて、MBC とは異なる機構で環化芳香族化を促進し、*p*-ベンザインを双性イオンとして安定化する研究が行われている。しかし、これらの双性イオンは水素による捕捉あるいはアルコール ROH やアミン R_2NH などの求核剤を用いた 1 つの官能基の導入に留まっている。

このような背景から、*p*-ベンザインはこれまで関心を集めながらも *o*-ベンザインよりもその反応性についての研究が遅れており、さらなる研究が望まれる。

2. 研究の目的

エンジンから正宗-バーグマン環化により生じる *p*-ベンザインは、これまで関心を集めながらも *o*-ベンザインよりもその反応性についての研究が遅れており、さらなる研究が望まれる。本研究では、*p*-ベンザインを起点とする合成戦略の実証を行うことを目的としている。分子の迅速な官能基化は、医薬品合成、天然物の全合成、機能性分子の合成において重要な方法論の一つである。特に、*o*-ベンザインを起点とする合成戦略は、一挙に 2 つの異なる置換基を導入できることから、有機合成化学において広範に利用されている。しかし、*p*-ベンザインは、水素やハロゲンによる捕捉以外の官能基化が行われた例はなく、分子構築に利用されてこなかったため、その官能基化反応の開発と合成戦略の実証を行う。

3. 研究の方法

本研究では、適切な捕捉試薬を用いて「*p*-ベンザイン」の官能基化反応の開発を行う。さらに、実験科学的研究に加えて、反応機構について密度汎関数計算による解釈を加えることで、*p*-ベンザインの反応性の解明を目指す。これら基礎研究に加えて、一連の研究で得られる化合物群の誘導体化の可能性を実証することで、*p*-ベンザインを起点とする合成戦略を確立する。

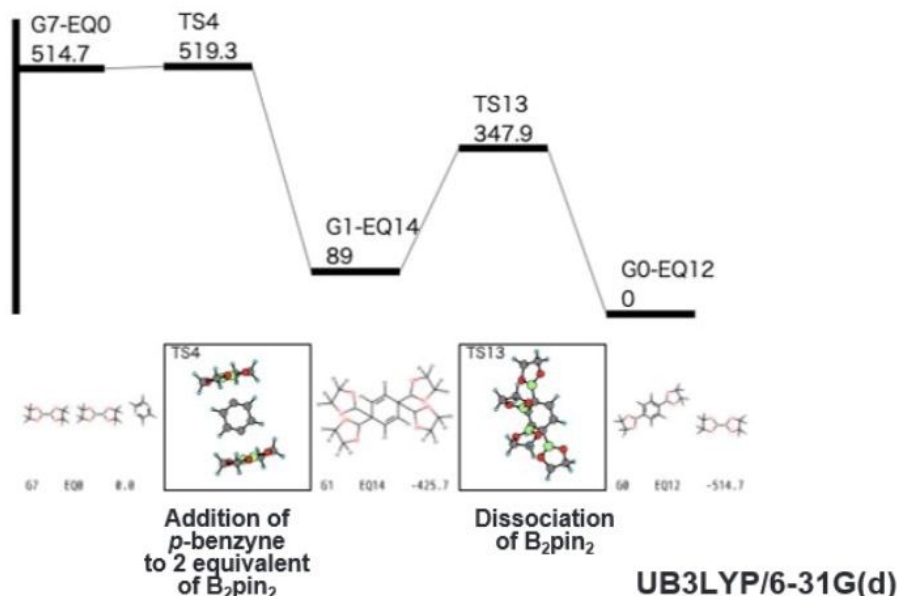
具体的には、本研究では M. F. Semmelhack らの研究 (*J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5038-5047.) を参考に、比較的低い温度で MBC が進行するアルキンの両末端をブチル鎖でつないだエンジンを基質として用いることで、反応の追跡や制御が可能な条件で実験を実施する。さらに、脱水素や脱塩素反応が進行しづらい *o*-ジクロロベンゼンを溶媒として用いることで、溶媒からの脱水素や脱塩素反応を抑制する。これにより、これまでの *p*-ベンザインに関する研究において前例のない全く新たな反応性として 4 重ホウ素化反応を見出した。このような原料と捕捉剤の

混合溶液を加熱するだけで、1つの分子に対して一挙に4つのホウ素置換基が導入される例は極めて稀であり、*p*-ベンザインの未解明な反応について明らかにし、*p*-ベンザインを起点とする合成戦略を確立する。

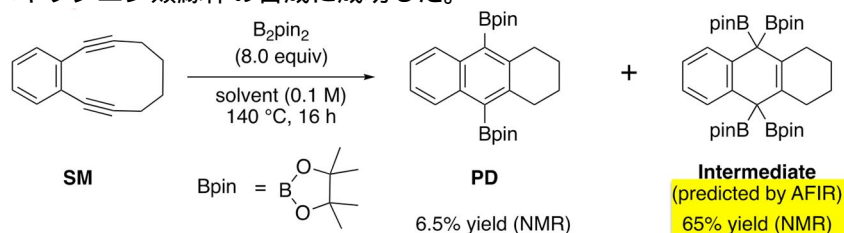
4. 研究成果

(1) *p*-ベンザインの官能基化反応の開発と生成物の構造決定

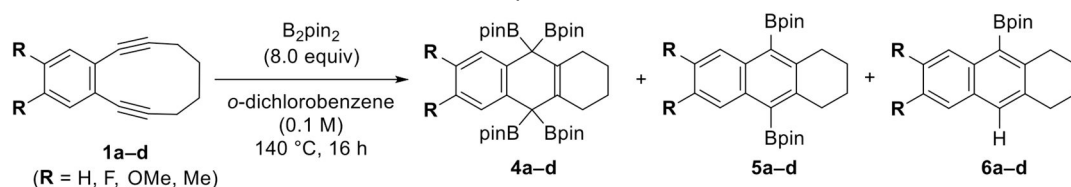
本応募課題の予備的研究として、北海道大学の原 祐 博士との計算化学主導での *p*-ベンザインの新たな反応性の開拓に取り組んだ。まず、*p*-ベンザインの捕捉に用いる試薬を AFIR 法を用いて精査することで、*p*-ベンザインの官能基化反応における適切な補足剤を探索した。具体的には、ジボラン類、ヒドラジン類、過酸化物、ジシラン類、ジスルフィド類、あるいはジスタナン類を用いることで、*p*-ベンザインの捕捉が可能な反応剤の探索を行った。その結果、2当量のジボロン試薬 B₂pin₂ を用いることで、*p*-ベンザインの4重ホウ素化反応 (G1-EQ14) が進行する可能性が示唆された。



先の知見を元に、エンジン SM と B₂pin₂ を、*p*-ベンザインと反応しない *o*-ジクロロベンゼン溶媒中で加熱することで、4重ホウ素化反応が進行することを見出し、3,3,6,6-テトラボリル-1,4-シクロヘキサジエン類縁体の合成に成功した。



p-ベンザインとジボロンとの反応の速度論実験を行った結果、反応の活性化エネルギーはおよそ 116 kJ/mol と AFIR による計算結果である 120 kJ/mol と良い一致を示した。一方、基質適用範囲の拡張を目的として、電子供与性あるいは電子求引性置換基を有する基質の検討に加え、ヘテロ環を有する基質を試みた。置換基を有する基質では、予測通りに4重ホウ素化反応が進行し、生成物の単結晶 X 線結晶構造解析による同定にも成功した。しかしながら、ヘテロ環を有する基質では、基質の不安定さのために、*p*-ベンザインの発生には至らなかった。

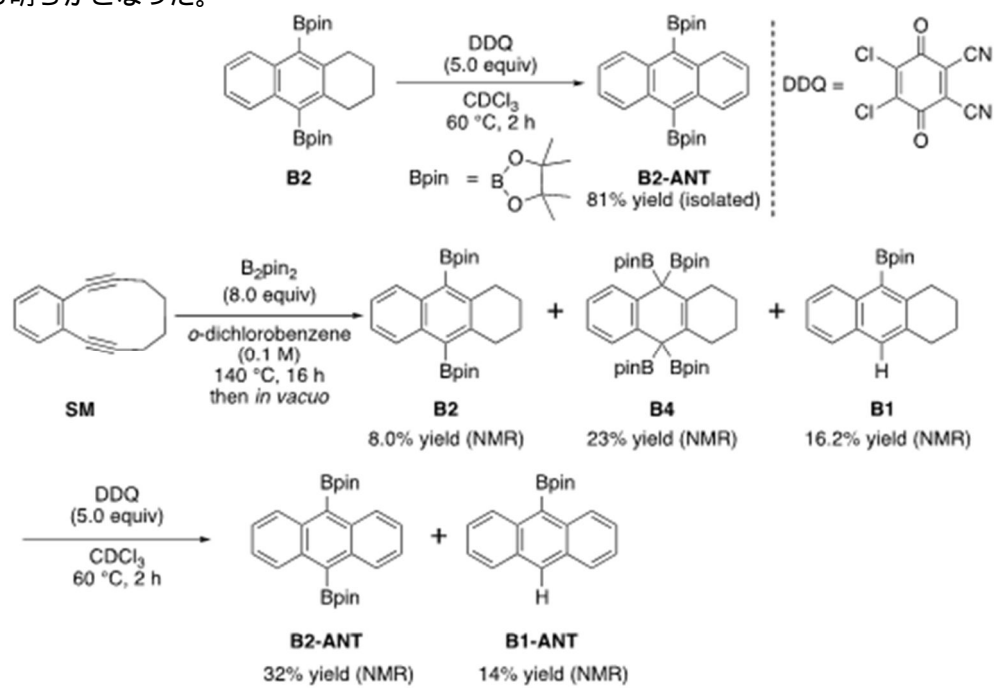


(2) 3,3,6,6-テトラボリル-1,4-シクロヘキサジエン類縁体の変換反応の実証

p-ベンザインを起点とする迅速な官能基化を念頭に、誘導体化検討を進めた結果、酸化剤を作用させることで、定量的に脱ホウ素化を伴い芳香族化することを NMR 測定により確認した。

さらに、酸性、塩基性条件下のいずれにおいても、徐々に脱ホウ素化が進行することが NMR 測

定から明らかとなった。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------