

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 18 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25713001

研究課題名(和文)カルボランアニオン分子を基軸とする物性・機能・反応性の開拓

研究課題名(英文)Novel Functions, Properties, and Reactions based on Carborate Anions

研究代表者

滝田 良 (Takita, Ryo)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・副チームリーダー

研究者番号：50452321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：C1-カルボランアニオン([closo-CB11H12]⁻)の持つ立体的・電子的な特徴と、その合成化学・修飾法が乏しいがためにそれら魅力的な特徴を活かす分子設計ができなかった点に着眼して、多様なsp²/sp-炭素の導入を実現すべくクロスカップリング反応の開発を行った。合成可能となった多様な1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体を基盤として、ファーマコフォア/イオン液晶などへの応用の可能性を見いだした。また、一連の誘導体を精査することで、芳香族化合物である C1-カルボランアニオンと芳香族化合物との間での共役(“共役”)を引き出した。

研究成果の概要(英文)：Monocarba-closo-dodecaborate (1; [closo-CB11H12]⁻, or C1-carborane anion) is a symmetrical and stable anionic cluster, which exhibits aromaticity. In contrast to the rich applications of C2-carboranes (C2B10H12), the chemistry of C1-carborane anion as a platform of functional molecules were not well studied, due to the lack of its efficient functionalization. In particular, no efficient general methods are available for introduction of aryl groups at the carbon vertex of C1-carborane anion.

Thus, we have developed a general and efficient C-C cross-coupling reaction of 1. The use of copper(I) species as a transmetalating partner facilitated the cross-coupling process of the sterically-hindered C1-carborane anion. The potential applications of 1-C-arylated C1-carborane anion derivatives were also explored. Furthermore, conjugation between aromatic and aromatic moieties in 1-C-arylated C1-carborane anion derivatives has been identified.

研究分野：有機化学

キーワード：カルボランアニオン クロスカップリング反応 銅 共役 機能性分子

1. 研究開始当初の背景

カルボラン (carborane) とは、炭素原子をもつ多面体ボランの総称である。本研究では、この中でも特に安定であり、1 個の炭素原子と 11 個のホウ素原子からなる正 20 面体構造を有する、monocarba-*closo*-dodecaborate [*closo*-CHB₁₁H₁₁]⁻ (1、以下、C1-カルボランアニオンと呼ぶ) に着目した。この C1-カルボランアニオンは高い対称性・剛直性を有する 1 価アニオン性分子である。また、結合の等価性や NICS 値などの物性・反応性の特徴が芳香族化合物に類似することから「芳香族化合物」と呼ばれ、極めて高い安定性を有している。これらのユニークな特性を活かした機能創出を実現すべく、さらなる合成化学の発展が重要である。一方、2 個の炭素原子と 10 個のホウ素原子からなる中性分子である dicarba-*closo*-dodecaborane [C₂B₁₀H₁₂] (ここでは便宜上、C2-カルボランと呼ぶ) は、最も広く研究されており、これまでも機能性分子のプラットフォームとして活躍してきた。この中性の C2-カルボランと C1-カルボランアニオンと比べた際に、どちらも化学的・熱的に安定な分子であるものの、単に電荷の違いだけでなく、反応性やその特徴的な電子状態の違いがあり、本研究ではこれまでほとんど未開拓であった C1-カルボランアニオンの特徴を活かした反応開発や分子設計を目指した。

2. 研究の目的

C1-カルボランアニオン構造が広く機能性分子への導入は行なわれていない、あるいは機能性分子のコアとして活用できていない最大の要因は、その修飾法が極めて乏しいためであると言える。これらの点に着眼し、本研究では C1-カルボランアニオンを基盤として適切な設計・合成・解析により、その機能創出・物性発現を目指した。

3. 研究の方法

まず C1-カルボランアニオンの炭素頂点における種々の金属試薬を調製し、その反応性について検討を行った。その結果、新たなクロスカップリング反応を開発した。(詳細後述)

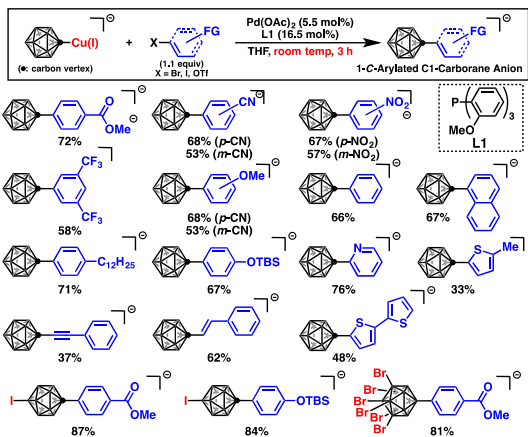
また、開発した反応を基盤に、多様な 1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体を合成した。アッセイやイオン液晶として評価、ならびにヨウ素化反応の速度を測定した。

反応開発ならびに反応性・物性の評価においては、実験のみならず、理論計算を併せて用いて、両面より検討を行った。

4. 研究成果

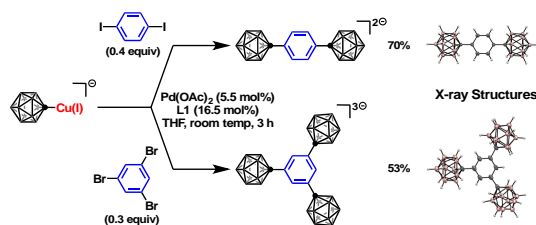
(1) C1-カルボランアニオンのクロスカップリング反応の開発

C1-カルボランアニオンを基盤とする機能創出を志向して、芳香環のみならず、多様な sp²/sp-炭素の導入を実現すべくクロスカップリング反応の開発を目指した。C1-カルボランアニオンの 1 位炭素頂点上でのクロスカップリング反応は、極めて困難とされていた。実際に、C1-カルボランアニオンの 1 位炭素頂点のリチオ化体より調製した様々な亜鉛試薬およびホウ素試薬を用いて、パラジウムやニッケル触媒存在下、アリアルハライドとのクロスカップリング反応の検討を行ったが、全く望みの炭素-炭素結合の生成は見られなかった。通常、強力なクロスカップリング反応として用いられる亜鉛試薬およびホウ素試薬による反応が全く進行しない事実は、触媒サイクルのうちトランスメタル化の段階が原因であると考察した。



そこでさらなる検討を続けた結果、C1-カルボランアニオンのリチウム試薬および銅試薬を用いた際に望みの反応が進行することを見いだした。前者では、ハロゲン-リチウム交換反応などの副反応が問題となったが、後者の銅試薬を用いる系は、反応が室温にて円滑に進行した。様々な置換基を有する芳香環導入が可能になっただけでなく（1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体）、アルキンやアルケン基質なども直接導入可能であった。またホウ素頂点上がハロゲン化された C1-カルボランアニオンも基質として用いることができた。

さらに新たな多価アニオンの創製を目指して1,4-ジヨードベンゼン、あるいは1,3,5-トリブロモベンゼンを基質として用いると、C1-カルボランアニオンの銅試薬とのクロスカップリング反応は円滑に進行し、対応するジアニオン体およびトリアニオン体が得られた。



(2) 1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体を基盤とする機能

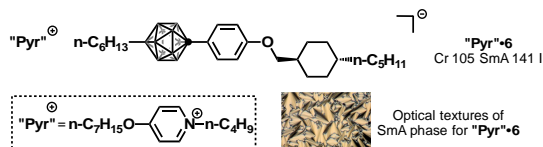
C1-カルボランアニオンの剛直かつかさ高い骨格などの立体的特徴およびアニオンであることなどの電子的特徴、有機溶媒・水双方への親和性などは、生理活性化合物におけるユニークなアニオン性ファーマコフォアとしての利用ができるのではないかと考え検討を行った。そこで、1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体を用いて、既存の中性の C2-カルボラン誘導体との比較のため、構造的に近い誘導体が報告されていたアンドロゲン受容体アンタゴニスト活性評を行った。競合阻害実験・細胞増殖阻害実験の結果、1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体をそのコアとして、生理活性化合物の創製に用いる可能性を示すことができた。

Compounds	Binding IC ₅₀ [M] ^a	SC-3 Cell Growth Inhibition [%] ^b
Cs-3c	3.79 × 10 ⁻⁶	79
Cs-3d	4.75 × 10 ⁻⁶	36
4a	4.99 × 10 ⁻⁶	81
4b	8.86 × 10 ⁻⁷	93
5	7.20 × 10 ⁻⁶	92

^a IC₅₀ values for specific binding of [³H]DHT to human androgen receptor ligand-binding domain. The concentration of [³H]DHT was 4.0 × 10⁻⁹ M.
^b Inhibition of SC-3 cell proliferation induced by 1.0 × 10⁻⁹ M DHT. The concentration of the compounds was 1.0 × 10⁻⁶ M.

また、1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン誘導体をイオン液晶のコアとして用いることを検討した。イオン液晶は異方的なイオン伝導特性を示すため、生体模倣システム（神経回路、アクチュエーター等）やリチウムイオン電池・太陽電池などの広い応用が期待されている。これまでに開発されているイオン液晶は主にカチオン部分が「主役」であり、カウンターアニオンは電荷を補うだけのいわば「脇役」的存在であった。一方で、アニオン部分の構造制御が可能となれば、より詳細な物性のコントロールが期待される。1-C-アリアル化 C1-カルボランアニオン構造をコアとすることでそのようなアニオン駆動型のイオン液晶となりうるのではないかと考え、合成を行った。代表的な例として、

“Pyr”•6 は低い融点および幅広い液晶相を示した。剛直な 1-C-アリール化 C1-カルボランアニオン構造が、イオン液晶のロッドとして適切であり、アニオン駆動型のイオン液晶の物性制御が実現可能であることが示された。

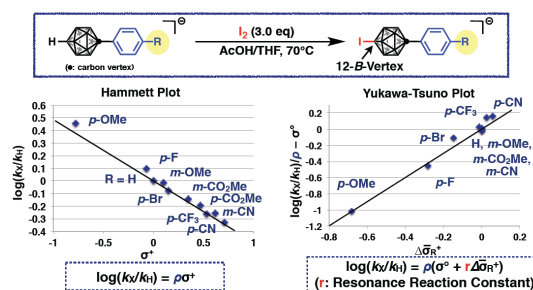


(3) 1-C-アリール化 C1-カルボランアニオン誘導体を基盤とする物性：“ σ - π 共役”

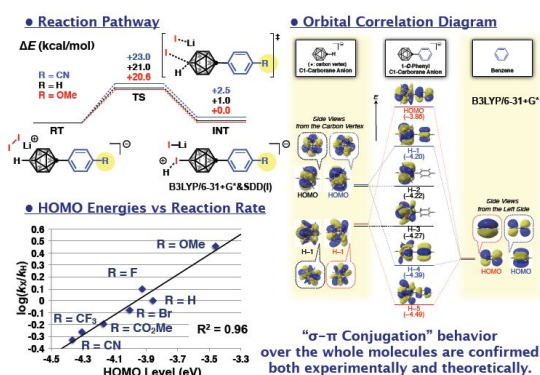
C1-カルボランアニオンは特異な「 π -芳香族性」「三次元芳香族性」を有しているとされるものの、その「芳香族性」はあくまで結合の等価性、置換反応が優先するなどの反応性、NICS 値などの特徴をとらえたものであった。例えば、 π -芳香族化合物をはじめとする電子共役系は医薬化学・材料化学における重要な構成単位であり、色素・プローブ・有機半導体材料等に利用される。一方で、電子を持たない σ -芳香族化合物と π -芳香族化合物との間での電子的相互作用、あるいは共役については一体どうなるのだろうか？

そこで様々な置換基を有する誘導体を合成し、12 位ホウ素頂点におけるヨウ素化反応の速度を ^{11}B NMR を用いて測定した。置換基定数として σ^+ を用いて、Hammett プロットを作成したところ、比較的良い直線関係を示した。置換基定数 σ^+ は共鳴効果の寄与も含んだパラメータである。そこで、より詳細にその寄与を見積もるため、2つのパラメータを用いて誘起効果と共鳴効果の寄与を取り扱う、湯川 - 都野式 ($\log(k_X/k_H) = \rho(\sigma^+ + r\Delta\sigma_R^+)$ [$\Delta\sigma_R^+ \equiv \sigma^+ - \sigma^0$]) を用いてプロットした(右側)。その結果、やはり良い直線関係を示し、比較的大きな r 値(反応の共

鳴要求度の尺度)であることから、共鳴効果の寄与が強く示唆された。



さらなる詳細を明らかにすべく理論計算を用いた検討を行った。本反応の反応機構については、芳香族求電子置換反応様の反応機構であり、またその活性化エネルギーは置換基によって変化することが明らかとなった。求電子的な反応であることから、HOMO (およびそれに近い被占軌道) について考察した。元となる C1-カルボランアニオンの2つの縮退した HOMO は炭素頂点上に係数がない一方、HOMO-1 は炭素頂点上に係数を持ち、縮退した2つの軌道のうち1つはベンゼンの HOMO の一つと軌道相互作用がみられた。その結果、不安定化した軌道が新たに 1-C-アリール化 C1-カルボランアニオンの HOMO となり、またこの軌道が共役様であり分子全体に広がっていることが示された。*para*-置換体について精査すると、置換基によらず同様の結果であり、速度定数と各 HOMO のエネルギーレベルとの間にも良い相関が見られた。すなわち、1-C-アリール化 C1-カルボランアニオン誘導体において、 σ -芳香族性を有する C1-カルボランアニオン部位と π -芳香族性を有するベンゼン環部位との間での“ σ - π 共役”を実験的にも理論的にも実証した。開発した反応を基盤に新たな物性を引き出すことができ、さらにこれを活用した化学を展開したいと考えている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

(1) Mai Otsuka, Ryo Takita, Junichiro Kanazawa, Kazunori Miyamoto, Atsuya Muranaka, and Masanobu Uchiyama

“Conjugation between σ - and π -Aromaticity in 1-C-Arylated Monocarba-*closo*-dodecaborate Anions”

J. Am. Chem. Soc., **2015**, *137*, 15082-15085.

(査読あり)

(2) Yu Kitazawa, Mai Otsuka, Junichiro Kanazawa, Ryo Takita, and Masanobu Uchiyama
“Pd-catalyzed Cross-coupling Reaction of Lithiated Monocarba-*closo*-dodecaborate at the Carbon Vertex”

Synlett **2015**, *26*, 2403-2407. (査読あり)

(3) Yuki Nagashima, Keiichi Hirano, Ryo Takita, and Masanobu Uchiyama
“*Trans*-Diborylation of Alkynes: *Pseudo*-Intramolecular Strategy Utilizing a Propargylic Alcohol Unit”

J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 8532-8535.

(査読あり)

(4) Yuki Nagashima, Ryo Takita, Kengo Yoshida, Keiichi Hirano, and Masanobu Uchiyama
“Design, Generation, and Synthetic Application of Borylzincate: Borylation of Aryl Halides and Borylzincation of Benzynes/Terminal Alkyne”

J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 18730-18733.

(査読あり)

(5) Aleksandra Jankowiak, Junichiro Kanazawa, Piotr Kaszyński, Ryo Takita, and Masanobu Uchiyama
“[*closo*-1-CB₁₁H₁₁-1-Ph]⁻ as a Structural Element for Ionic Liquid Crystals”

J. Organomet. Chem. **2013**, *747*, 195-200.

(査読あり)

(6) Junichiro Kanazawa, Ryo Takita, Aleksandra

Jankowiak, Shinya Fujii, Hiroyuki Kagechika, Daisuke Hashizume, Koichi Shudo, Piotr Kaszyński, and Masanobu Uchiyama

“Copper-Mediated C–C Cross-Coupling Reaction of Monocarba-*closo*-dodecaborate Anion for the Synthesis of Functional Molecules”

Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 8017-8021.

(査読あり)

〔学会発表〕(計 11 件)

(1) 大塚 麻衣, 金澤 純一郎, 滝田 良, 内山真伸 “Introduction of aromatic rings into C1-carborane anion and their properties,” 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), 2015年12月15日~2015年12月20日, Hawaii, USA

(2) 滝田 良, 大塚 麻衣, 北沢 裕, 金澤 純一郎, 内山真伸 “Cross-coupling Reaction of Monocarba-*closo*-dodecaborate for Innovative Functions,” The 10th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-10), 2015年11月2日~2015年11月5日, 高雄, 台湾

(3) 大塚 麻衣, 金澤 純一郎, 北沢 裕, 滝田 良, 内山 真伸 「C1 カルボランの修飾化反応を基盤とした新物性・新機能の創出」, 第41回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015年10月26日~10月27日, 近畿大学(大阪)

(4) 北沢 裕, 滝田 良, 内山 真伸, 松原 誠二郎 「カルボランアニオンを基盤とする超 Lewis 酸性リチウムカチオンの反応性」第26回基礎有機化学討論会, 2015年9月24日~9月26日, 愛媛大学・松山大学(愛媛)

(5) 滝田 良 「 および 共役結合に対する新反応開発と機能創出」日本薬学会第135年会, 2015年3月25日~3月28日, 神戸学院大学(神戸)

(6) 大塚 麻衣, 金澤 純一郎, 滝田 良, 内山真伸 「C1-カルボランアニオンへの芳香環導入とその物性」日本化学会第95春季年会, 2015年3月26日~3月29日, 日本大学(千葉)

(7) 滝田 良 「元素の特性を活かした新反応開発と機能創出」千葉大学大学院薬学研究院 第7回化学系若手研究者講演会, 2015年1月23日, 千葉大学(千葉)

(8) 滝田 良, 大塚麻衣, 金澤純一郎, 内山真伸 「カルボランアニオンのクロスカップリング反応の開発と機能創出」第61

回有機金属化学討論会, 2014年9月23日
～9月25日, 九州大学(福岡)

- (9) 滝田 良 「元素の特性を活かした反応開発と機能性分子創製」理研シンポジウム：第9回有機合成化学のフロンティア, 2014年6月27日, 理化学研究所(埼玉)
- (10) 滝田 良 「元素の特性を活かした反応開発と機能性分子創製」平成25年度日本化学会東北支部青森地区講演会, 2013年10月4日, 弘前大学(青森)
- (11) 滝田 良 「元素の特性を活かした反応開発と機能性分子創製」平成25年度第1回有機金属若手研究者の会, 2013年9月11日, 中央大学(東京)

〔図書〕(計1件)

(1) Floris Chevallier, Florence Mongin, Ryo Takita, and Masanobu Uchiyama
“Deprotonative Metalation Using Alkali Metal-Non Alkali Metal Combination”
in “*Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*” (BOOK), Jacques Mortier (Ed.), WILEY, **2015**. 777-812.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.riken.jp/genso_kagaku/index.html
(理化学研究所環境資源科学研究センター
先進機能元素化学研究チーム)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滝田 良 (TAKITA RYO)

理化学研究所・環境資源科学研究センター
副チームリーダー

研究者番号：50452321