



令和3年11月29日

ホウ素化反応の常識を覆し分岐型アルケンの製造工程を大幅短縮
～銅触媒を用いた末端アルキンの内部選択的ヒドロホウ素化反応の起源～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 鈴木-宮浦クロスカップリング (SMC) 反応¹ に利用可能なホウ素部位を末端アルキン² の内部炭素に導入することに成功した。
- 「ホウ素のルイス酸性³ 抑制」と「配位子⁴ の立体的嵩高さ」が内部選択性⁵ の鍵であることを明らかにした。
- イソコンプレタスタチン A4⁶ の短工程全合成を達成した。

【概要】

広島大学大学院先進理工系科学研究科の吉田拓人教授を中心とした研究チームは、「銅触媒⁷ を用いた末端アルキンの内部選択的ヒドロホウ素化反応⁸」の内部選択性発現の鍵は「ホウ素のルイス酸性抑制」と「配位子の立体的嵩高さ」であることを明らかにしました。これに基づき、「適度にルイス酸性を抑制したホウ素部位」と「立体的に嵩高い配位子を持つ銅触媒」を組み合わせることにより、「ヒドロホウ素化反応の完全な内部選択性」と「温和な条件での SMC 反応」を両立することに成功しました。従来、ホウ素導入反応の一般則である逆マルコフニコフ則⁹ を覆し選択性を逆転させるためには、強力にルイス酸性を抑制したホウ素部位を用いることが不可欠でした。一方で強力にルイス酸性を抑制したホウ素部位を SMC 反応に用いることは困難でした。本反応は、ホウ素のルイス酸性に起因する内部選択性と SMC 活性のジレンマを解決する画期的な研究といえます。本研究成果は、今後の新しいホウ素導入反応の指針となることはもちろん、多段階を必要とした種々有用分子合成の短工程化にも貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国化学会「ACS Catalysis」オンライン版に 11 月 15 日に掲載されました。

【発表論文】

- 掲載雑誌: ACS Catalysis
- 論文題目: Origins of Internal Regioselectivity in Copper-Catalyzed Borylation of Terminal Alkynes
- 著者: Takumi Tsushima, Hideya Tanaka, Kazuki Nakanishi, Masaaki Nakamoto, and Hiroto Yoshida*
- *Corresponding author (責任著者)
- DOI: 10.1021/acscatal.1c04244

【背景】

2010 年にノーベル化学賞を受賞した SMC 反応 (図 1) によって、「炭素-ホウ素結合」を足掛かりに有機骨格構築に最も重要な「炭素-炭素結合」を簡便に形成可能となりました。これにより、有機ホウ素化合物は有機材料、農薬、医薬品の製造に不可欠な合成中間体となりました。有機ホウ素化合物の代表的な合成手法の 1 つは、末端アルキンのヒドロホウ素化反応です (図 2)。この反応の位置選択性は、ホ

ウ素のルイス酸性に起因する逆マルコフニコフ則により支配され、三重結合の末端炭素にホウ素が導入された直鎖型ホウ素置換アルケンは、容易に合成することができます。逆マルコフニコフ則は大学有機化学の初歩で取り扱われるほどの一般則であり、選択性を覆し内部炭素へホウ素を導入することは現代有機化学における挑戦的課題でした。

図 1. 鈴木-宮浦クロスカップリング (SMC) 反応

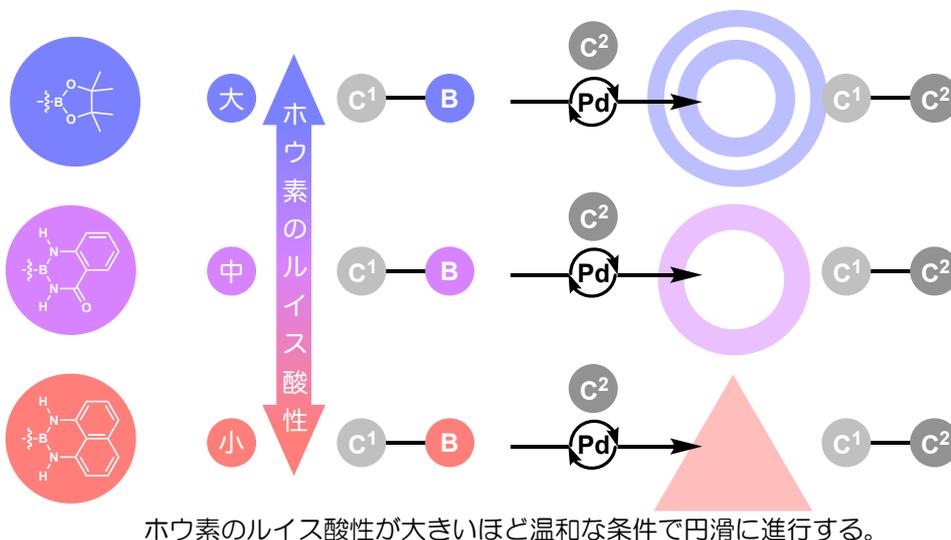
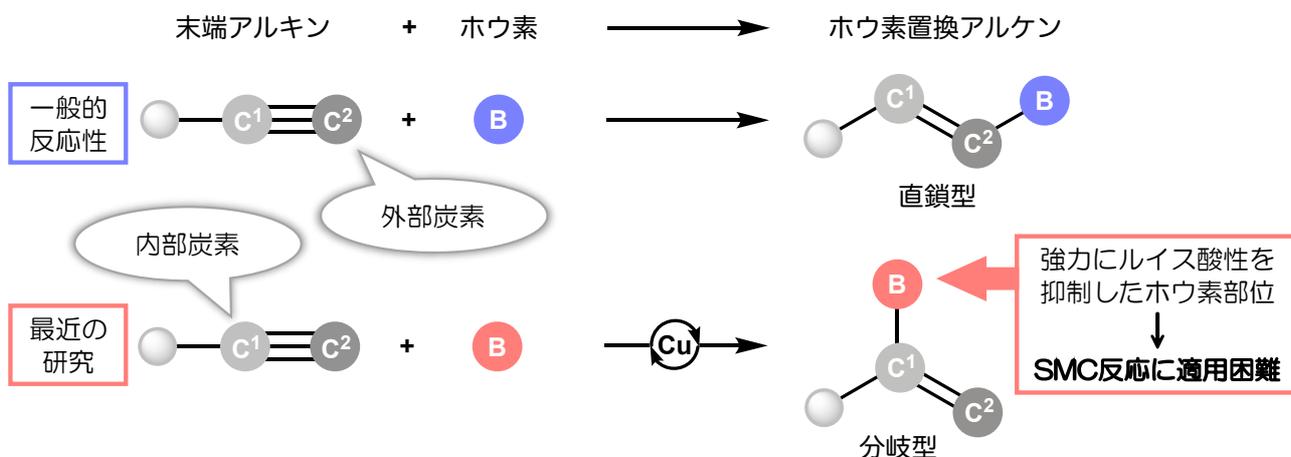


図 2. 末端アルキンへのホウ素導入反応の位置選択性



近年、ホウ素のルイス酸性を抑制することで、ホウ素の新たな反応性や利用法を開拓する研究が盛んに行われています。この中、本研究グループは「ルイス酸性を強力に抑制したホウ素部位」と「銅触媒」を利用することで、完全な内部選択性でヒドロホウ素化反応が進行することを明らかにしていました (図 2)。しかしながら、得られた分岐型ホウ素置換アルケンのホウ素部位はルイス酸性を抑制しすぎたことにより、SMC 反応へ適用することが困難でした。したがって、SMC 反応への適用可能性と末端アルキンへの内部選択的導入を両立できるホウ素部位の開発が求められてきました。

【研究成果の内容】

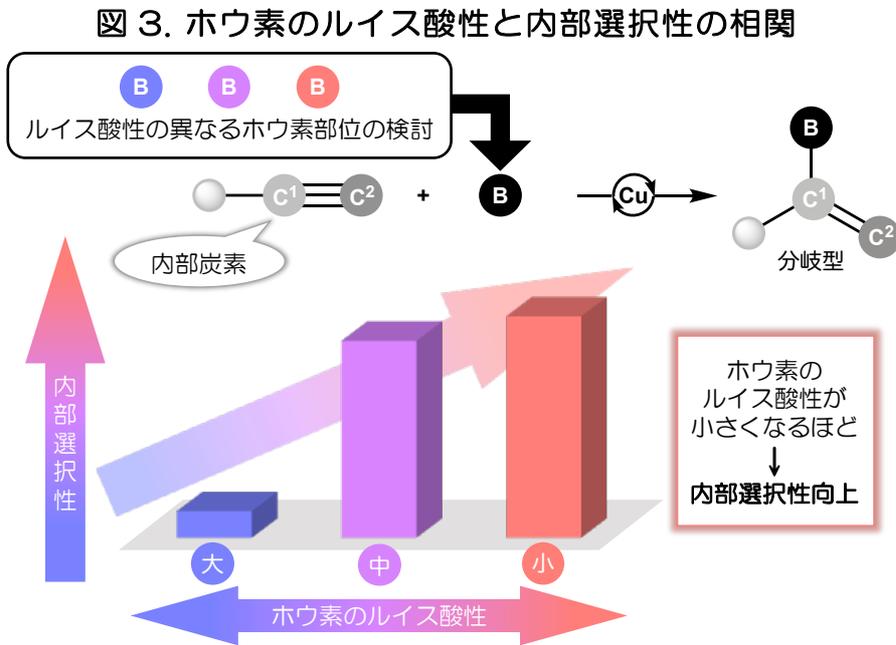
本研究グループは、SMC 反応に利用可能なホウ素部位を末端アルキンの内部炭素に導入することに成功しました。また反応開発過程で、反応の内部選択性の起源が 2 つあることを明らかにしました。

＜銅触媒を用いた末端アルキンの内部選択的ヒドロホウ素化反応の起源＞

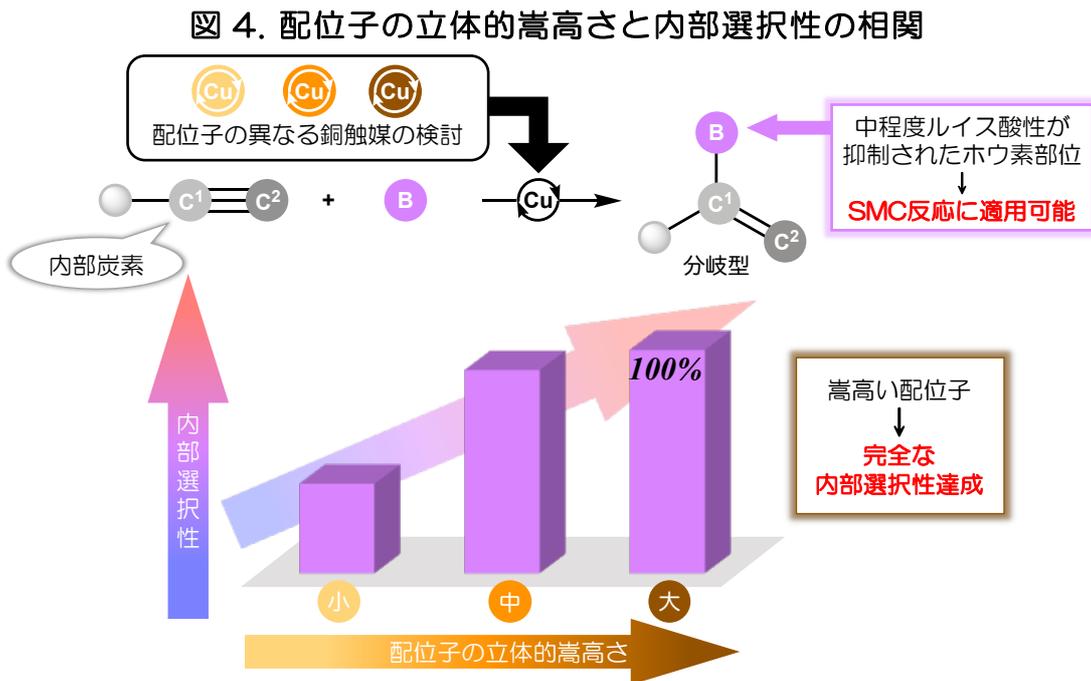
- ① ホウ素のルイス酸性抑制度合い (図 3)

② 配位子の立体的嵩高さ (図 4)

本研究グループは、まずルイス酸性の異なる種々ホウ素部位を用いて、銅触媒存在下ヒドロホウ素化反応を検討しました。ルイス酸性が小さくなるほど、反応の内部選択性が向上する結果が得られました。興味深いことに、ルイス酸性が中程度に抑制されたホウ素部位でも、反応は高い内部選択性で進行することがわかりました (図 3)。



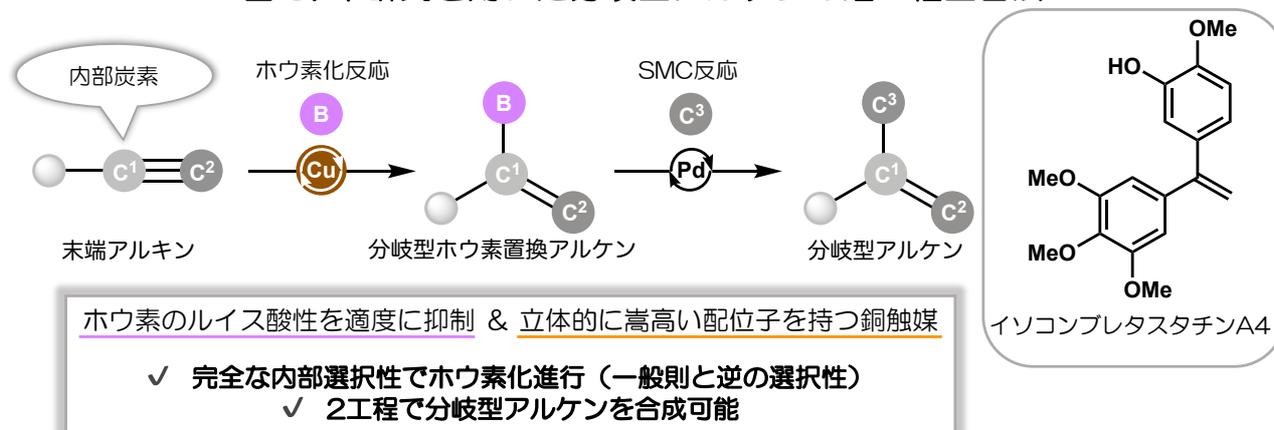
ルイス酸性が中程度に抑制されたホウ素部位に着目し研究を進めたところ、銅触媒の配位子の立体的嵩高さと選択性が密接に相関することが明らかとなりました (図 4)。最終的に立体的に嵩高い配位子を使用することで、完全な内部選択性で SMC 反応に適用可能なホウ素部位を末端アルキンへ導入することに成功しました。



今回開発したヒドロホウ素化反応と SMC 反応を連続的に行うことにより、生物活性分子イソコンプレタスタチン A4 の製造工程 (従来は 4 工程必要) をわずか 2

工程に短縮することに成功しました（図 5）。本手法では、ヒドロホウ素化反応を行った反応溶液を精製処理することなく、同一反応容器のまま SMC 反応へ適用可能なことも大きな利点であり、簡便に多種多様な分岐型アルケンの合成が可能です。

図 5. 本研究を用いた分岐型アルケンの短工程全合成



【今後の展開】

ホウ素のルイス酸性に起因する課題を解決した本研究は「ホウ素のルイス酸性抑制」の更なる可能性を示唆しています。今後、ホウ素のルイス酸性を適切に調整することにより、ホウ素の本来の反応性を維持しながら、新しい反応性を付与する研究への展開が見込まれます。また、本反応により多彩な分岐型アルケンを簡便に合成可能になったことから、新薬や有機材料開発の研究も促進されることが期待されます。

【用語解説】

1. 鈴木-宮浦クロスカップリング（SMC）反応：パラジウム触媒存在下「炭素-ホウ素結合」と「炭素-ハロゲン結合」を選択的に反応させ「炭素-炭素結合」を形成する反応。
2. 末端アルキン：有機骨格の末端に三重結合を持つ有機化合物。
3. ルイス酸性：ルイスによる酸の定義であり、電子対を受け取る性質を指す。
4. 配位子：金属に配位し触媒活性などを制御する化合物。
5. 内部選択性：末端アルキンの内部炭素への反応選択性。
6. イソコンプレタスタチン A4：微小管重合阻害作用を持つ生物活性分子。
7. 触媒：化学反応において、それ自身は変化しないが、反応速度を変化させる物質。
8. ヒドロホウ素化反応：多重結合に対して「炭素-ホウ素結合」と「炭素-水素結合」を同時に形成する反応。
9. 逆マルコフニコフ則：多重結合へのホウ素導入反応の一般則であり、置換基の少ない炭素（末端アルキンでは末端炭素）にホウ素が付加する。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院先進理工系科学研究科 教授 吉田 拓人

Tel : 082-424-7724

E-mail : yhiroto@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）