

新規オトジホウ素化アレーン化合物及び その製造方法

JST 広島大学 新技術説明会
2008年5月16日

広島大学大学院工学研究科 物質化学システム専攻 准教授

吉田 拓人

有機化学における有機ホウ素化合物の位置づけ

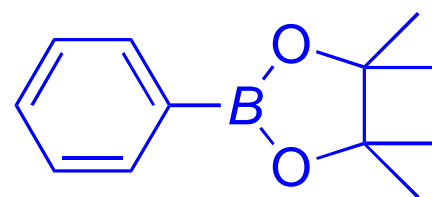
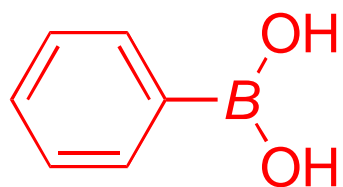
- ・ 標的化合物合成のための合成中間体としての利用

$B(\delta^+)-C(\delta^+)$ の分極により, 炭素アニオン等価体として利用できる

- ・ 機能性分子(触媒・医薬等)としての利用

ホウ素上の空のp軌道に由来するルイス酸触媒としての利用

有機ボロン酸・有機ボロン酸エステル



空気・湿気に安定なため取り扱い容易

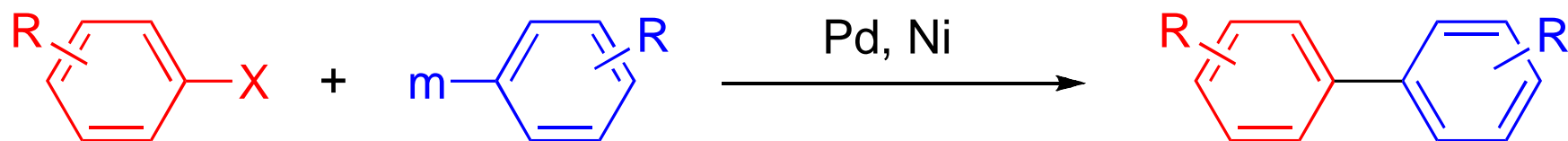
有機ホウ素化合物としての適度な反応性を保持



最も実用性高い有機ホウ素化合物として多方面で利用

有機ボロン酸誘導体の合成中間体としての利用例

クロスカップリング反応



(X: halogen, OTf; m: Mg, Zn, B, Si, ... 等の典型金属)

m: Mg, Kumada-Tamao-Corriu
Zn, Negishi
Sn, Migita-Kosugi-Stille
Si, Hiyama
B, Suzuki-Miyaura

ホウ素の取り扱い容易さ・毒性の低さ
適度な反応性・高い官能基許容性

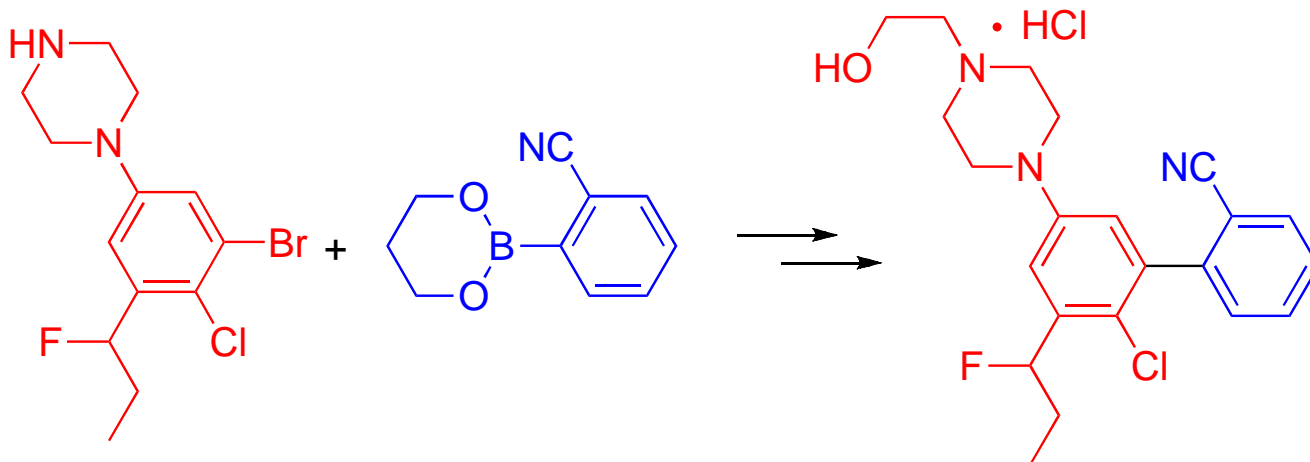


実験室レベルの機能性分子探索のみ
ならず工業スケールでの製造にも採用

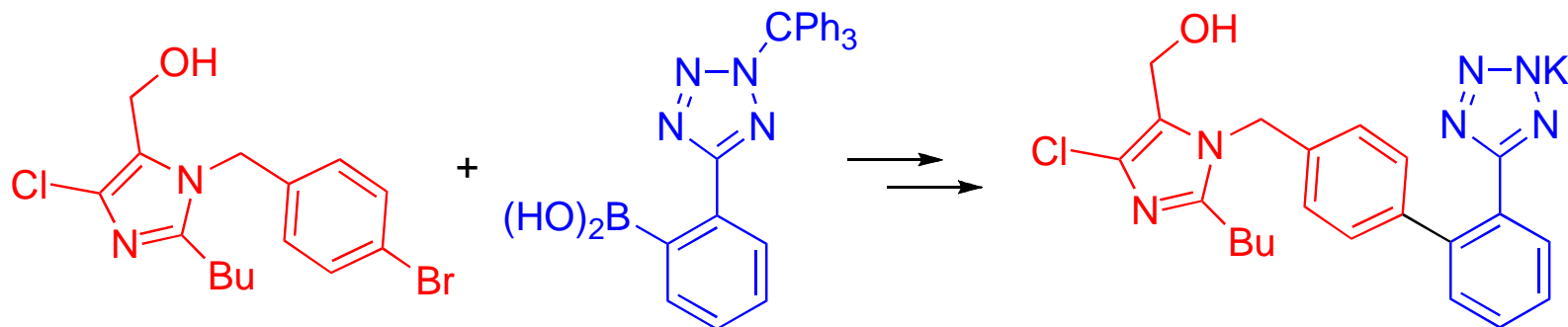
有機ボロン酸誘導体の合成中間体としての利用例

クロスカップリング反応を経た機能性分子合成

精神症状安定剤 E-2040(エーザイ)

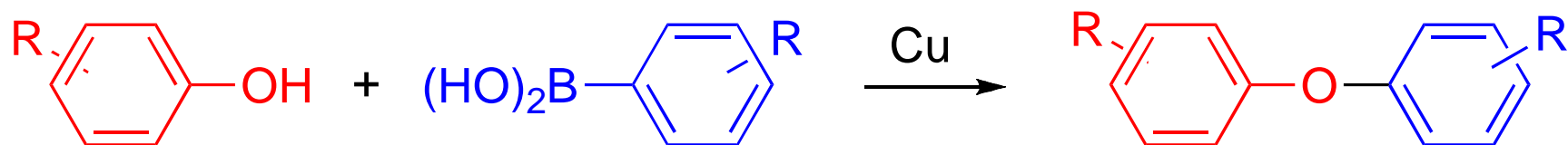


血圧降下薬 losartan(米国メルク)



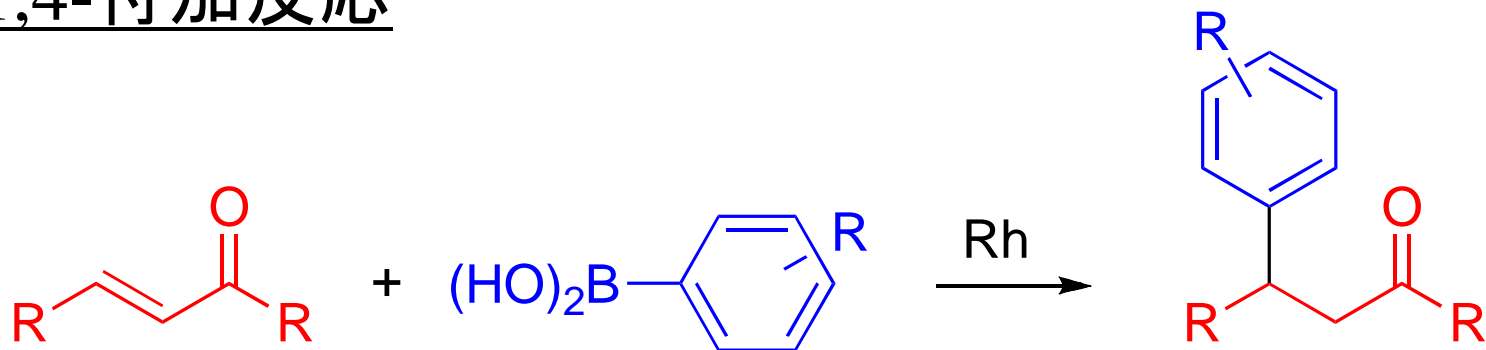
有機ボロン酸誘導体の合成中間体としての利用例

ヘテロ元素化合物の炭素官能基化



従来過酷な条件を必要としていた Ullmann 型カップリング(ハロゲン化アレーンを用いる手法)を大幅に改善

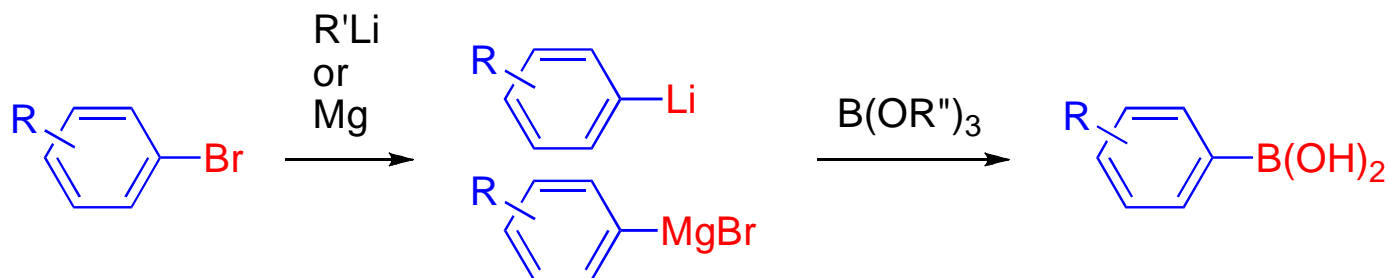
1,4-付加反応



有機銅反応剤を用いた従来の1,4-付加反応を凌駕する成果

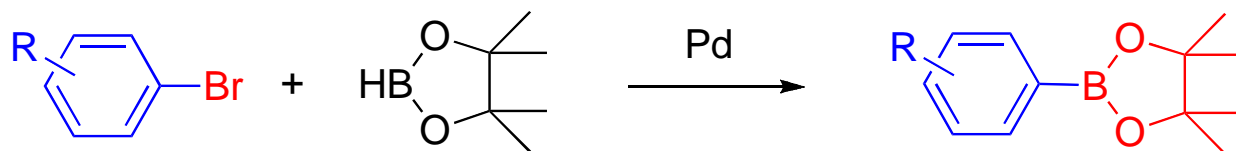
有機ボロン酸誘導体の従来の合成法

有機Li (Mg) とホウ素求電子剤との反応



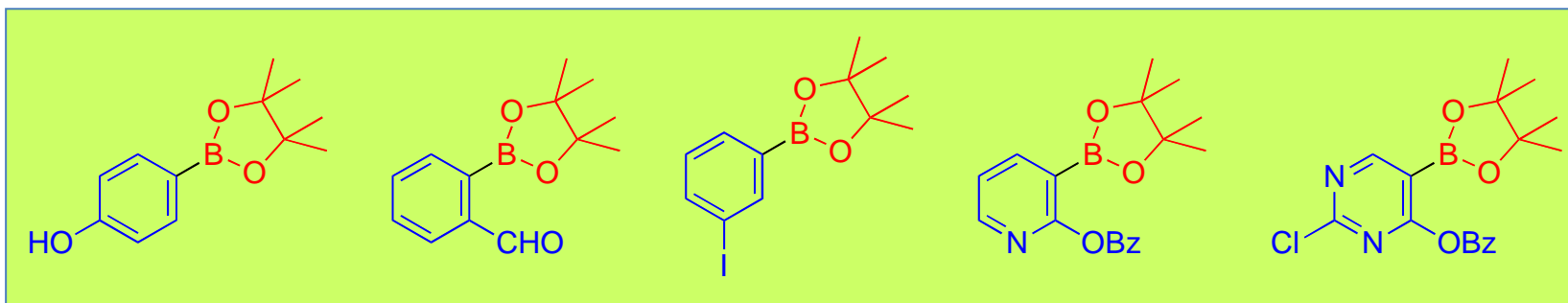
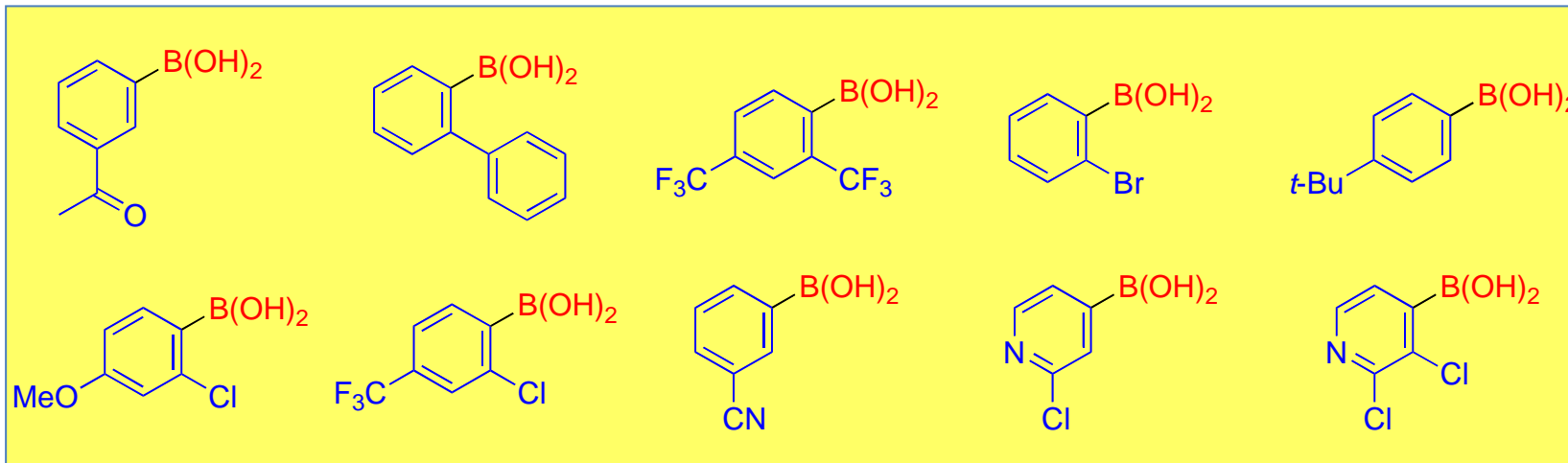
最も一般的かつ安価な手法. しかし途中の金属反応剤の高い反応性のため官能基許容性に乏しい

パラジウムを触媒とするカップリング反応



高い官能基許容性. モノボリル化への適用が大半でジボリル化への利用は一例のみ

有機ボロン酸誘導体の市販状況



TGI 東京化成工業株式会社
 TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

Wako
 和光純薬工業株式会社

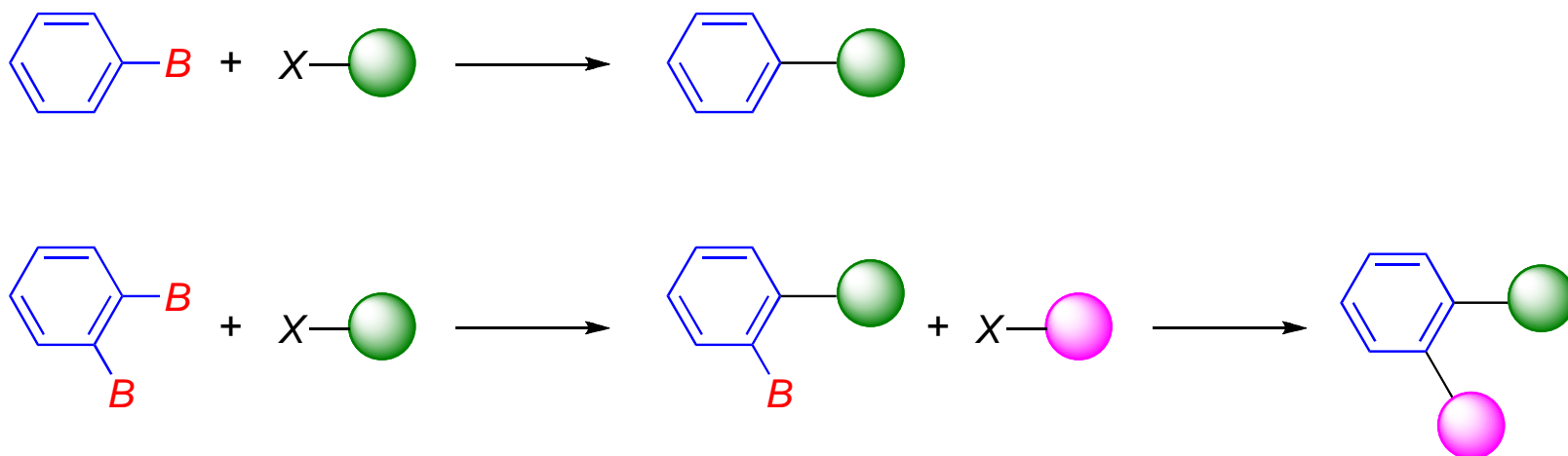
Alfa Aesar®
 A Johnson Matthey Company

SIGMA-ALDRICH

そのほとんどが モノホウ素化合物

オルトジホウ素化アレーン

Monoboryl vs Diboryl



変換反応によって得られる生成物の構造的多様性・複雑性を比較すると、合成中間体としてジホウ素化アレーンが圧倒的に優位。
ゆえに本化合物は、現代精密有機合成における多官能性反応剤として有望であるが、その合成法は未開拓である。

新技術の概要

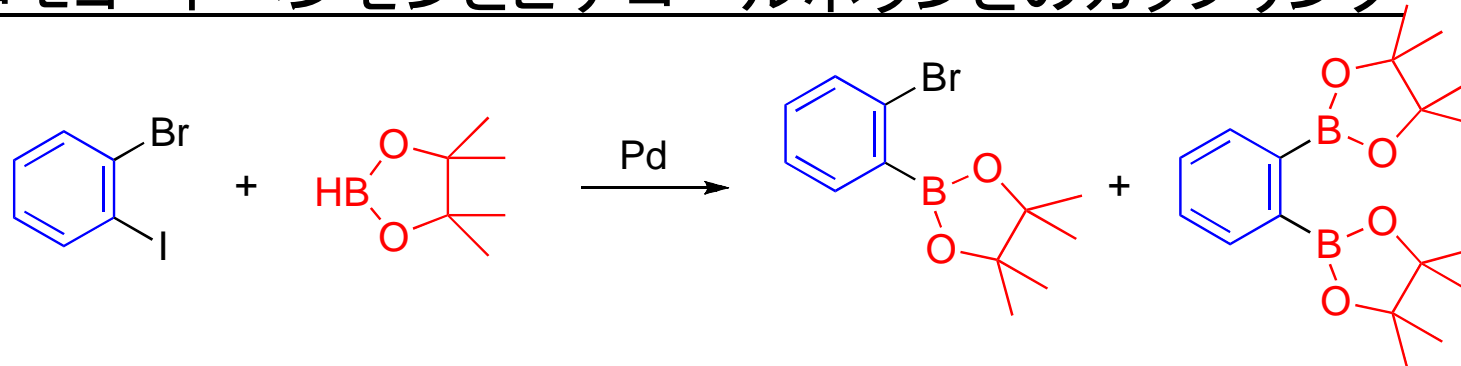
従来技術との比較

従来その供給法(合成法)がほとんど開拓されておらず(二例のみ報告があるが、目的化合物の収率・選択性の面から実用に堪えるとは言い難い)、未踏の化合物群であったオルトジホウ素化アレーン類を自在供給する。

新技術の特徴

- ・入手容易な 2-シリル-アリールトリフラート類とジボランを原料としたオルトジホウ素化アレーンの直截的合成
- ・本手法は白金-イソシアニド錯体を触媒とすることによってのみ達成される
- ・新規合成したオルトジホウ素化アレーン類のホウ素部位を連続的に炭素官能基化することにより、その合成中間体としての有用性を実証

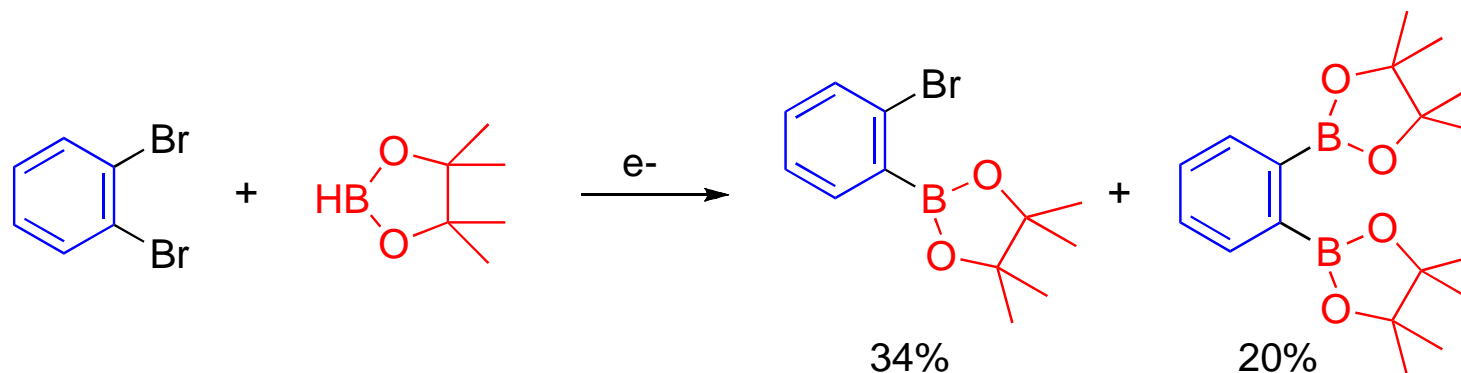
従来のオルトジホウ素化アレーン合成 ブロモヨードベンゼンとピナコールボランとのカップリング



ジホウ素化ベンゼンを副生成物として得ている

特表2002-529471

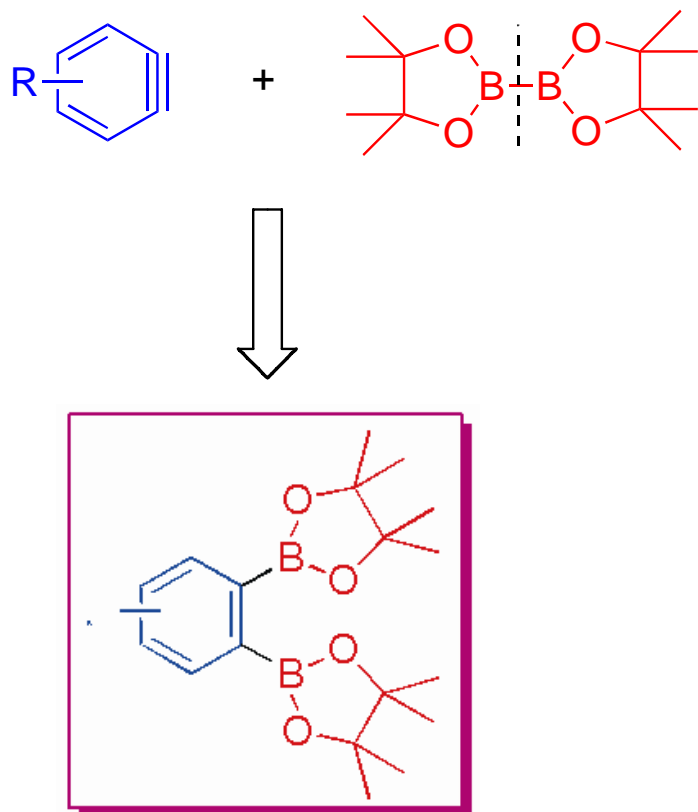
ジブロモベンゼンとピナコールボランとの電解反応



Electrochimica Acta, 2005, 50, 4897

いずれもオルトジホウ素化ベンゼンの選択性・収率とも低いうえ、その他の誘導体合成については記載無し

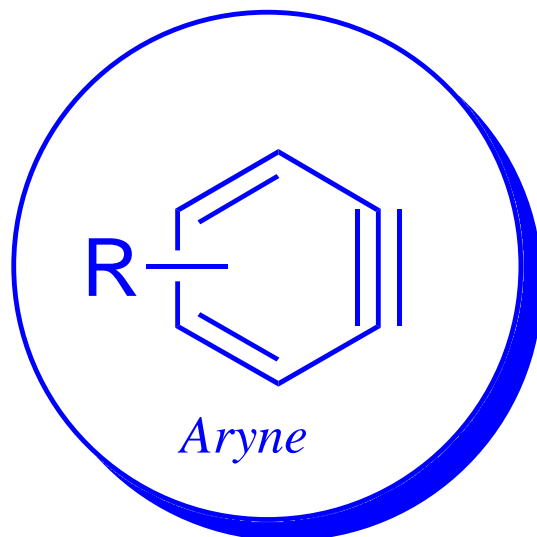
本手法: アラインの触媒的ジホウ素化反応



形式的にはジボランのホウ素-ホウ素結合を切断し, アラインの炭素-炭素三重結合を挿入させたと見なすことができる.

これまで未踏の化合物群であったオルトジホウ素化アレーン類を一段階で合成できる新手法

アライン(ベンザイン)とは



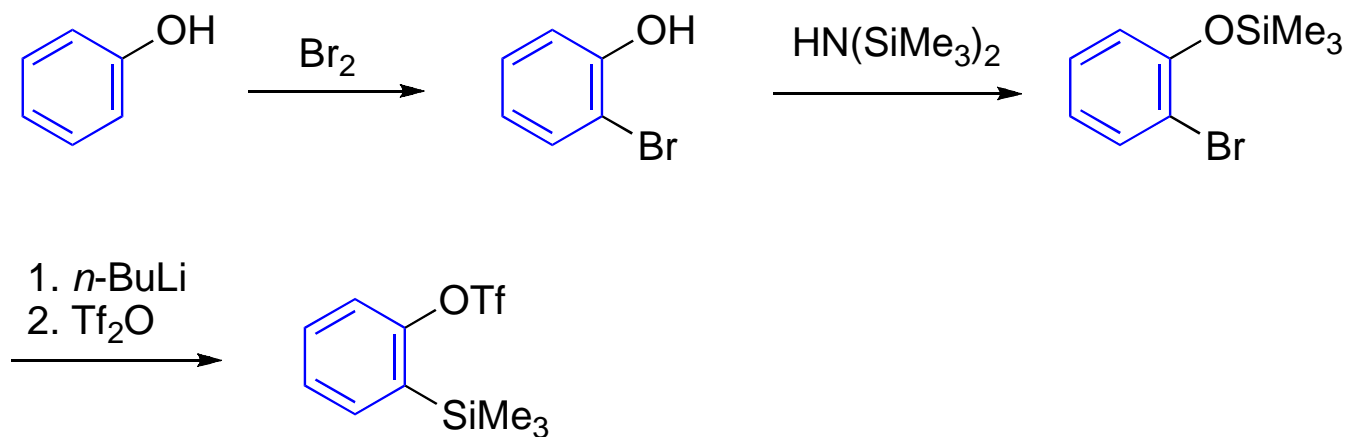
ラジカル・カルベン等と並ぶ有機化学における代表的反応性中間体
三重結合を芳香族骨格に組み込んだ分子で, その高歪み構造のため
単離不可能な短寿命種である



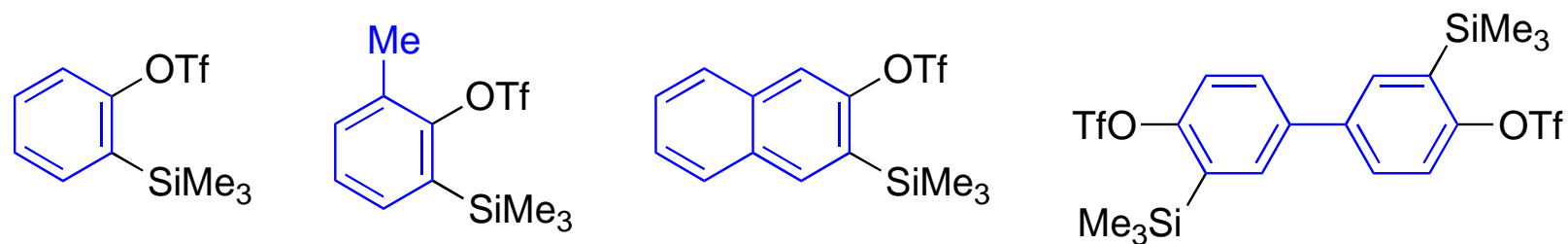
適切な前駆体から反応系中で発生させなければならない

2-(トリメチルシリル)アリールトリフラート

合成法(任意のフェノールより容易に誘導できる)



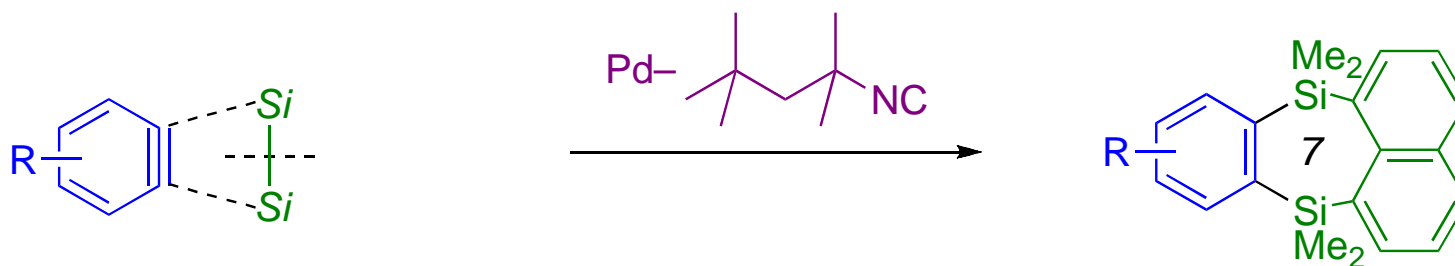
市販状況



Sigma-Aldrich 社, 東京化成工業などから数種類が入手可能

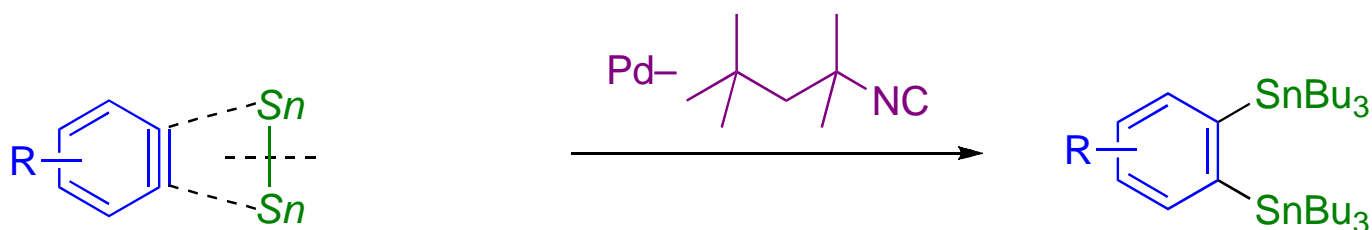
アラインのジシリル化・ジスタニル化

ジシリル化



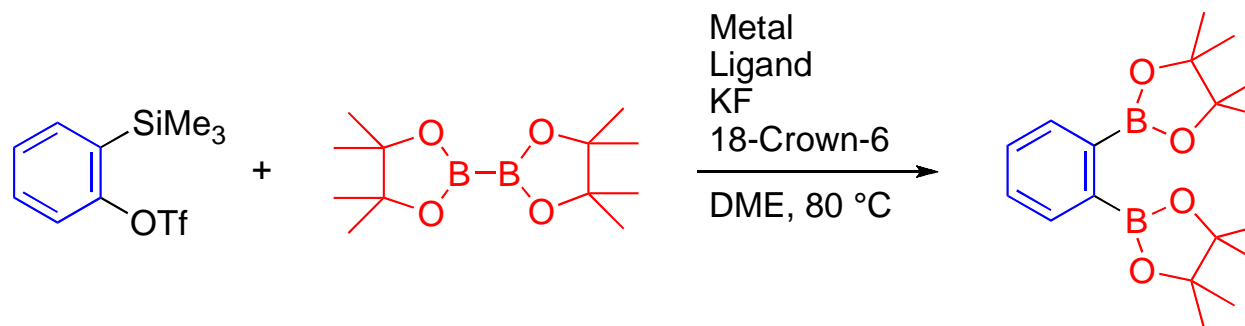
Yoshida et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6638

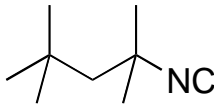

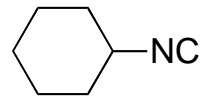
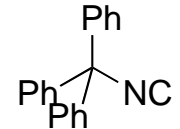
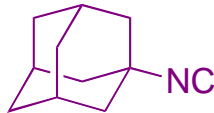
ジスタニル化



Yoshida et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5052

アラインのジホウ素化・触媒探索

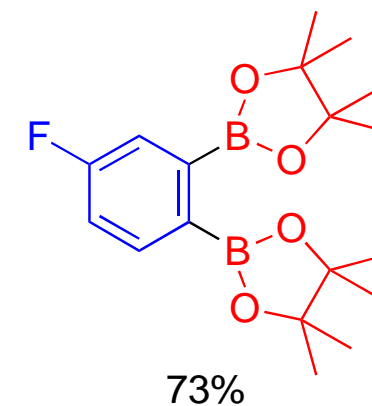
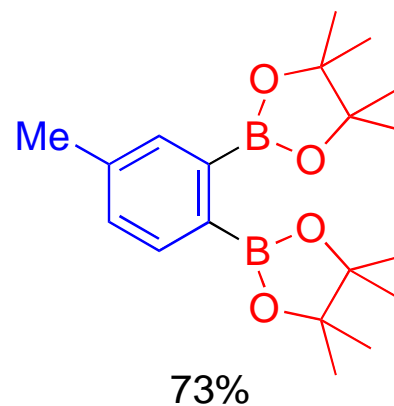
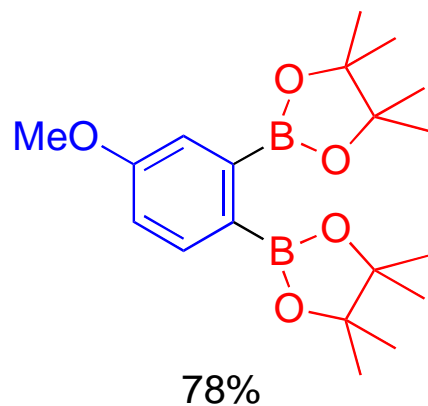
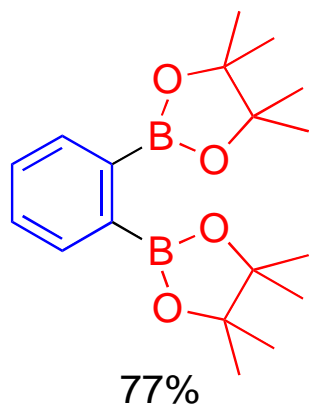
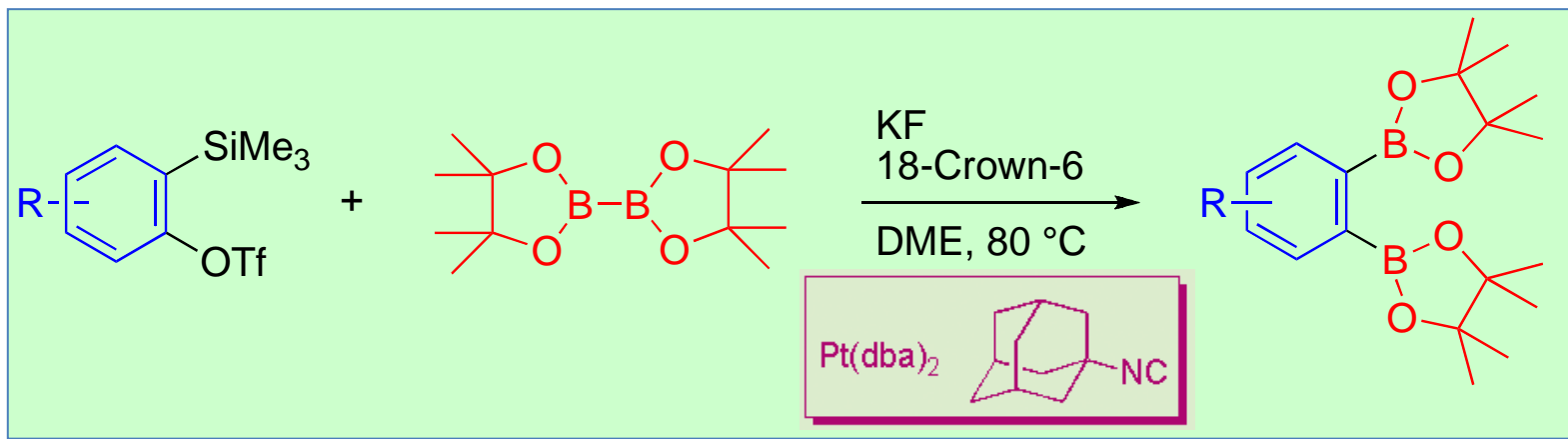


Metal	Ligand	yield (%)	Metal	Ligand	yield (%)
Pd(OAc) ₂		0	Pt(dba) ₂		76
Pt(PPh ₃) ₄	none	0	Pt(dba) ₂		10
Pt(dba) ₂	none	0	Pt(dba) ₂		10
Pt(dba) ₂		77			

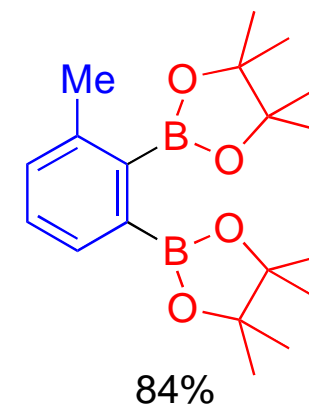
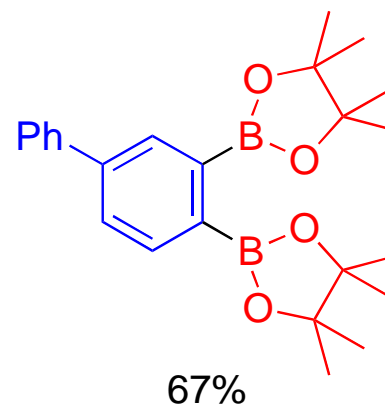
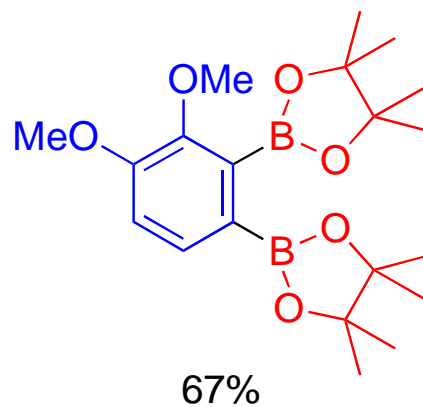
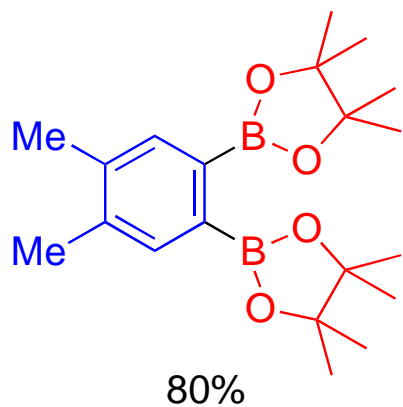
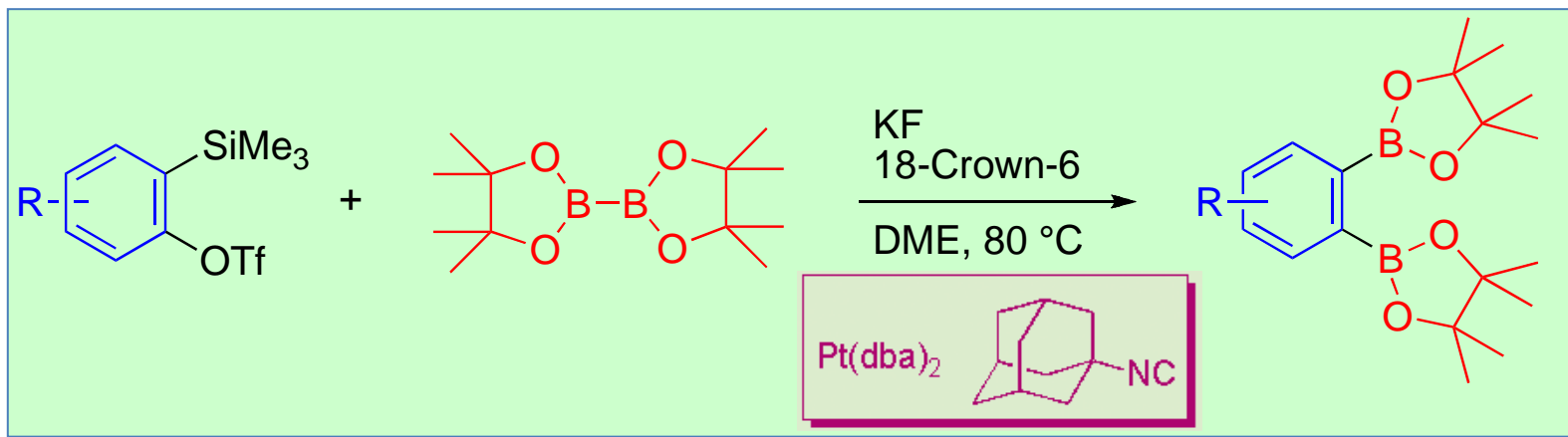
かさ高い3級アルキル基置換のイソシアニドを配位子としたときにのみ高収率でオルトジホウ素化ベンゼンが生成

アダマンチルイソシアニドはアダマンチルアミンより二段階で合成可能
tert-オクチルイソシアニドは試薬メーカーから市販

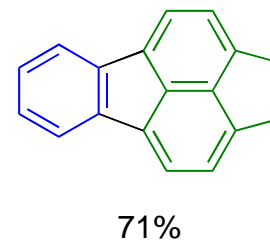
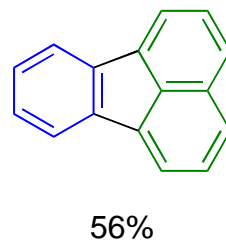
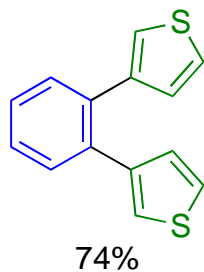
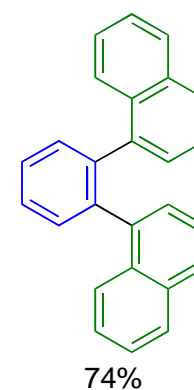
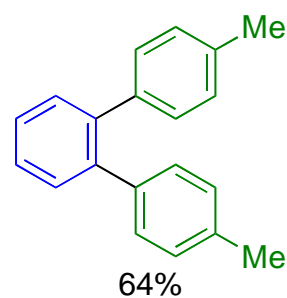
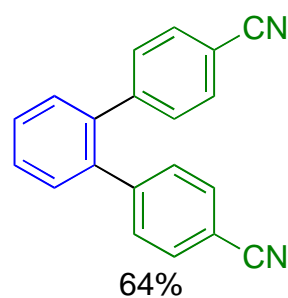
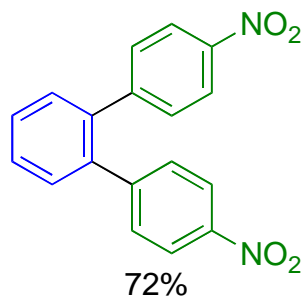
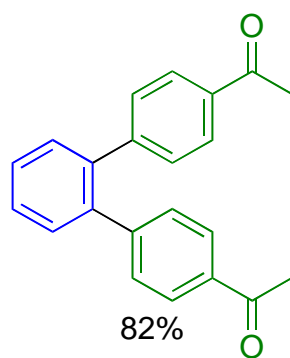
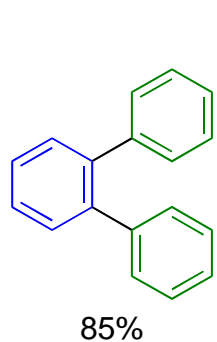
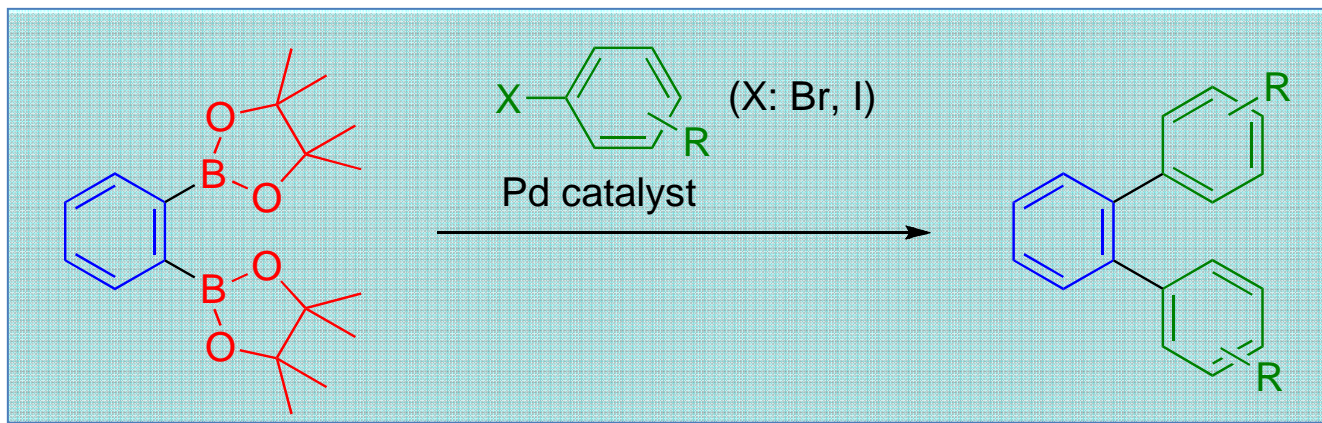
アラインのジホウ素化・基質適用範囲1



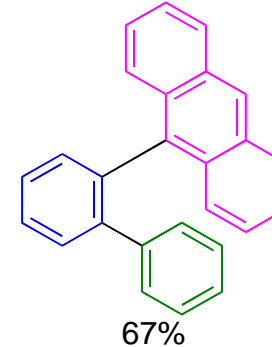
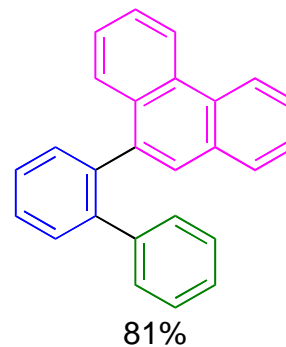
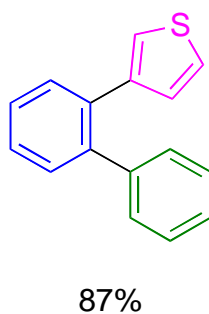
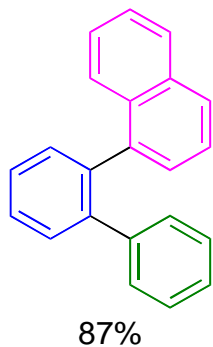
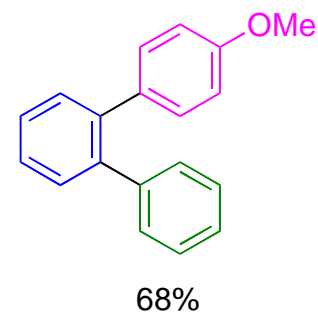
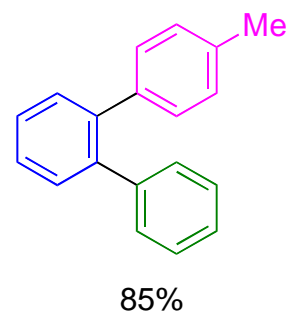
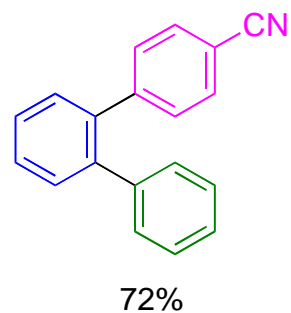
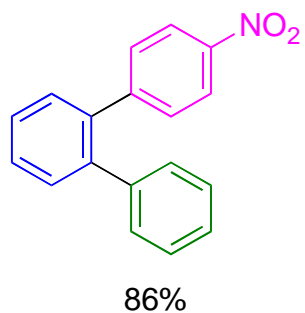
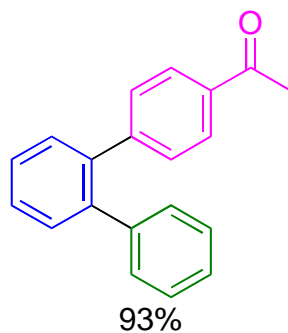
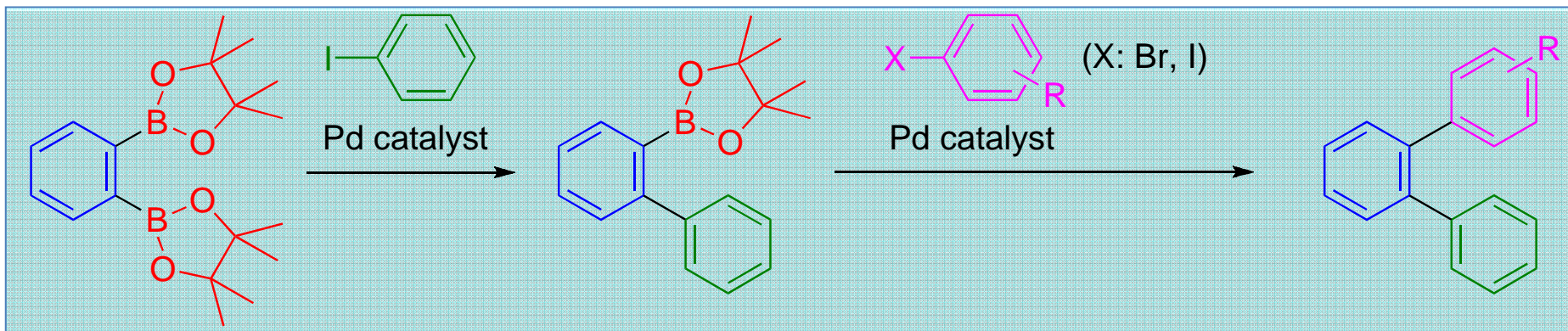
アラインのジホウ素化・基質適用範囲2



オルトジホウ素化アレーンの変換： 対称オルトターフェニル合成

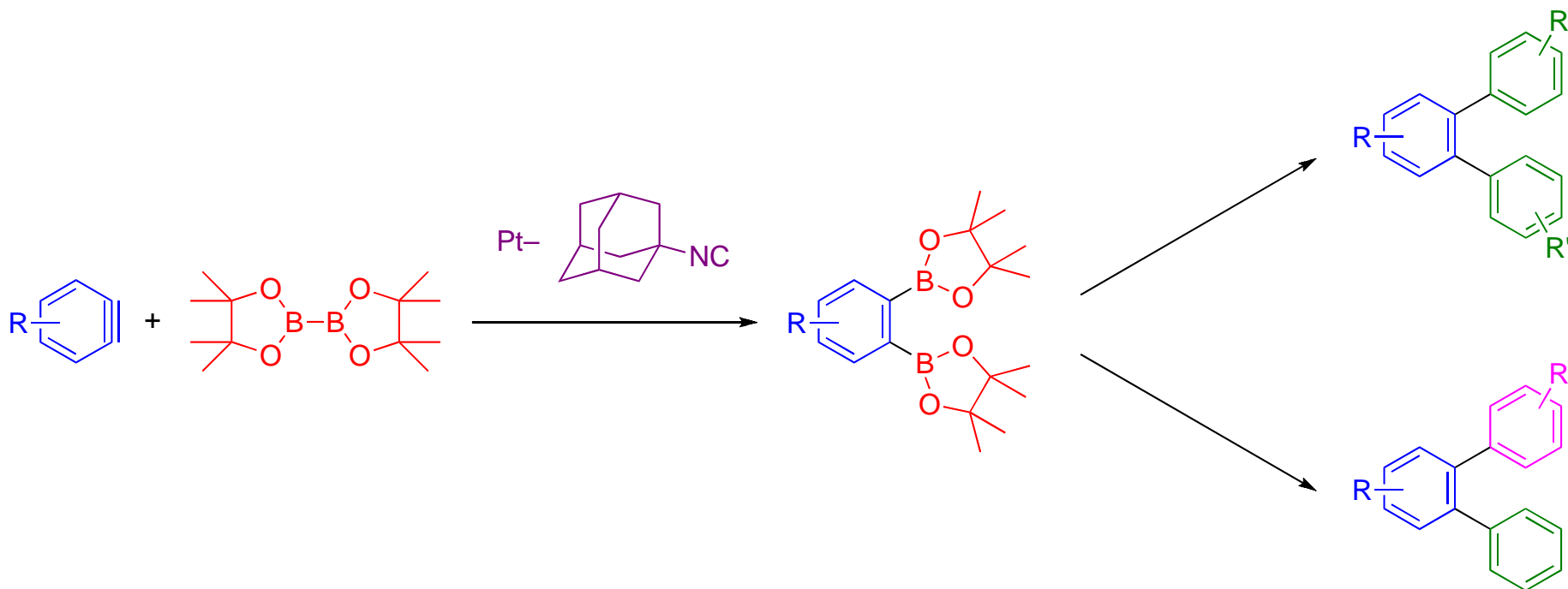


オルトジホウ素化アレーンの変換： 非対称オルトターフェニル合成



本技術のまとめ

- ・白金－イソシアニド錯体触媒によるアラインのジホウ素化反応を新規開発した。
- ・市販品として入手可能,あるいは,合成容易な原料を用い,従来技術では合成至難であった種々のオルトジホウ素化アレーン類を自在合成できる。
- ・オルトジホウ素化アレーン類が鈴木－宮浦カップリング反応における有用な二点反応型反応剤として利用できることを実証した。



実用化に向けた課題

- ・高価な白金触媒の使用量の軽減(量を減らした際の反応効率・収率は未検討).
- ・スケールアップに向けたオルトジホウ素化アレーンの単離精製法の確立. 本化合物がカラムクロマトで分解するため, 現時点では分取型液体クロマトを採用.

想定される用途・業界

- ・多置換拡張 π 共役系分子合成のための合成中間体
- ・二点配位型ルイス酸触媒

新しい機能性分子・機能性材料の開発を目指している企業(化学メーカー等)
新しい有機ホウ素化合物ライブラリーとして販売を目指す試薬メーカー

本技術に関する知的財産権

発明の名称：新規オルトジホウ素化アレーン化合物及びその製造方法

公開番号：特許公開 2008-44893

出願人：広島大学

発明者：吉田 拓人, 岡田 賢悟, 大下 浄治, 九内 淳堯

お問い合わせ先

広島大学 産学連携センター 産学連携部門

コーディネーター 榎木 高男

Tel: 082-421-3704, Fax: 082-421-3788

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