

令和6年9月20日

「化学的特徴の可視化」による医薬品・有機材料合成に役立つ  
新たな汎用ホウ素化試薬の発見

論文掲載



【本研究成果のポイント】

- ホウ素部位の電子的特徴（ルイス酸性<sup>1</sup>）と立体的特徴を数値化し、その値が末端アルキン<sup>2</sup>の銅触媒<sup>3</sup>ヒドロホウ素化反応<sup>4</sup>の内部選択性<sup>5</sup>と密接に相関することを明らかにした。
- 「ホウ素部位のルイス酸性抑制」「配位子<sup>6</sup>の立体的嵩高さ」に加え「ホウ素部位の立体的コンパクトさ」が内部選択性発現における重要因子であることを明らかにした。
- 入手容易で取り扱いやすいホウ素化試薬<sup>7</sup>を用いて、多様な末端アルキンの内部炭素にホウ素を導入することに成功。これにより、医薬品（例えばリンパ腫治療薬）や有機材料開発の研究の促進が期待される。

【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、理論計算に基づきコンピュータ上で7種類のホウ素部位の「ルイス酸性」と「立体的特徴」の数値化を達成しました。デジタルデータ化されたホウ素部位の化学的物性を元に、入手容易で取り扱いやすいホウ素化試薬の中に「ルイス酸性が抑制されたジボロン」があること、およびそのジボロン<sup>8</sup>を用いた末端アルキンのヒドロホウ素化反応が内部選択的に進行することを明らかにしました。さらにホウ素部位の「ルイス酸性」だけではなく「立体的特徴」も位置選択性と密接に相関することを明らかにしました。本研究成果は、一般的ホウ素導入反応の逆マルコフニコフ則<sup>9</sup>（末端選択性）を逆転させる制御因子を、理論計算を駆使し突き留めた画期的な研究といえます。化学的物性のデジタルデータを反応開発の指針とする本手法は、他の新反応開発への応用も期待され、生活を豊かにする有機材料や機能性分子、医薬品の新しい合成ルートの発見などに貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国化学「  
」ンインに月日に掲載されました。

【発論文】

- 掲載
- 論文

- 
- 0 02 ( ) 0

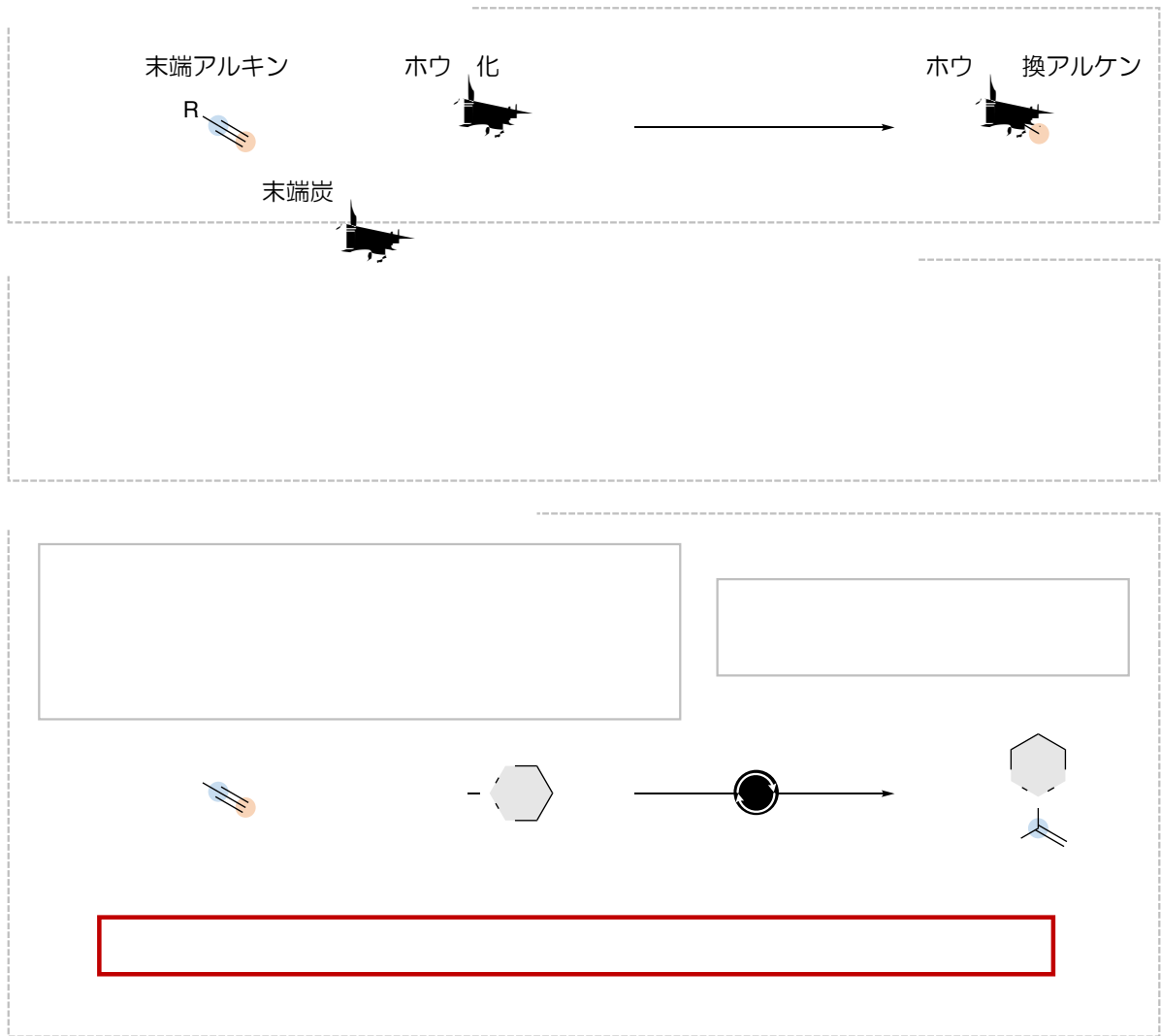
【

20 0 年に - ル化学 を した クロス リン 反応<sup>10</sup> によ

て、「炭素-ホウ素結合」を代りに有機物にも重要な「炭素-炭素結合」を達成する能となりました。これにより、有機ホウ素化合物は有機材料、薬、医薬品の重要な合成中间体となりました。有機ホウ素化合物の一般的な合成手法の多くは、ボロンを用いた末端アルキンのヒドロホウ素化反応です( )。この反応は、ホウ素のルイス酸性に因する逆マルコフニコフ則により配され、重合の末端炭素にホウ素が導入される末端選択性で進むため、ホウ素置アルキンは容易に合成することができます。ヒドロホウ素化は大学有機化学の場で取り扱われる基本的な反応ですが、 $\text{B}_3\text{H}_6$ は高い反応性に加え活性スおよびでの取り扱いが必要なホウ素化試薬であり、近年では、中で取り扱える一般的なホウ素化試薬であるス(ピコート)ジボロンを用いた末端アルキンの銅触媒ホウ素化反応がに研究されています( )。しかしながら、これまでにされたどの銅触媒ホウ素化も末端選択性で進行するため、一般的な選択性をし内部炭素へホウ素を導入することは現有機化学における的でした。

この中、本研究ルーは「ルイス酸性を抑制したホウ素部位」を有するジボロンと「立体的に嵩高い配位子を銅触媒」を用いることで、末端アルキンの内部選択的ヒドロホウ素化を達成しています( )(202 )。この研究成果により、内部選択性を発現させる重要な制御因子が「ホウ素部位のルイス酸性抑制」と「配位子の立体的嵩高さ」であることが明らかになりました。で、必要なジボロンはから合成しなければならないため、入手容易性の高いホウ素化試薬を用いる新しい内部選択的ヒドロホウ素化反応の開発がめられていました。

## 様々なホウ素化試薬を用いた末端アルキンのヒドロホウ素化反応



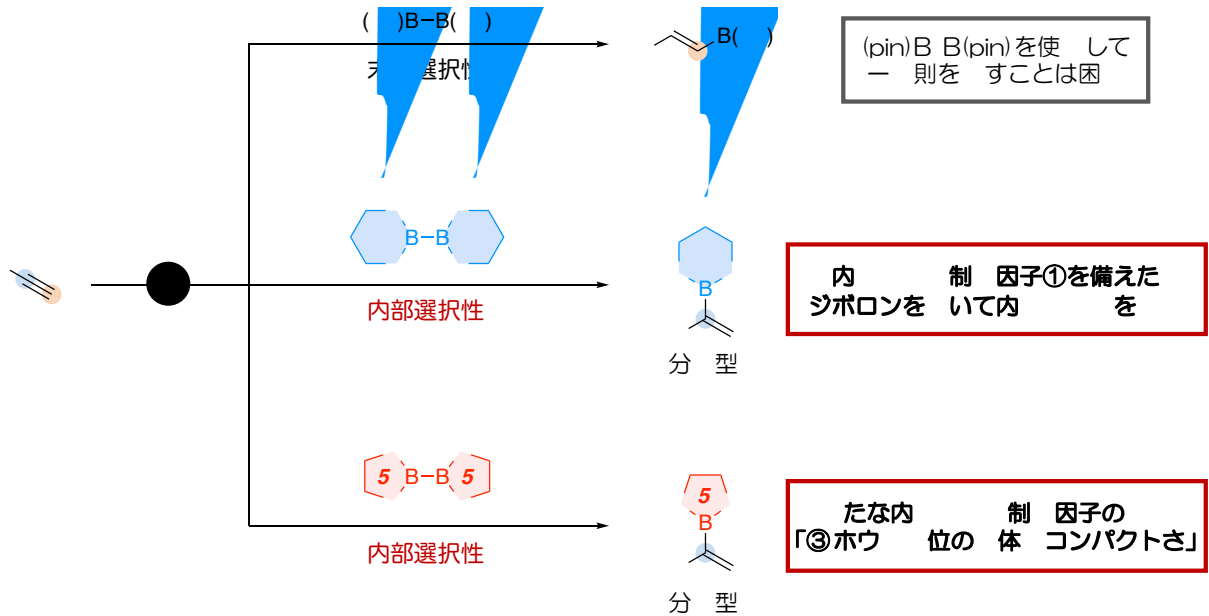
## 2 種類のホウ素部位の「ルイス酸性」と「立体的特徴」の数値化

### 【研究成果の内容】

本研究では、様々なホウ素化試薬の反応を調べるため、7種類のホウ素部位の化学的物性の数値化に取り組みました。理論計算に基づいた化学的物性の評価手法である  $\text{L}^*$  (11) と  $\text{bur}^*$  (12) を用いることで、ホウ素部位の「ルイス酸性」と「立体的特徴」の数値化に成功しました (2)。および  $\text{bur}^*$  の値は、類似したホウ素部位の値の逆をとり、 $\text{L}^*$  とした種類のホウ素部位の化学的物性の値を可視化できました。特に、 $\text{L}^*$  を有するものと、 $\text{bur}^*$  を有するホウ素部位の

の値が小さいこと、すなわち、銅素部位、 $\tau_{bur}$ 、 $\tau_{bur}$ のルイス酸性が抑制されていることに着目しました。内部選択性制御因子を調べると、 $\tau_{bur}$ を有するジボロンが銅触媒ヒドロホウ素化反応で内部選択性を発現する性質を有するホウ素化試薬であることを明らかにしています。

### 銅触媒ヒドロホウ素化の位置選択性とホウ素化試薬の化学的物性



に、 $\tau_{bur}$  からルイス酸性を弱くしたホウ素部位から成るジボロンを用いて、末端アルキンのヒドロホウ素化反応を行いました(図1)。図1では、その高いルイス酸性を反して一般的な末端選択性を示したのに反して、ルイス酸性が抑制された内部ジボロンでは、反応は期待通り内部選択的に進行しました。これらのジボロンは、図1に示されているホウ素化試薬です。とりわけ、 $\tau_{bur}$  が果敢で、末端アルキンの中でも特に内部選択性を発現するのが特徴です。たまたものから分子内ホウ素置換アルキンの合成を可能としました。

さらに研究を進める中で、 $\tau_{bur}$  部位にて  $\tau_{bur}$  の値が小さいコンパクトなホウ素部位から成るジボロン(図2)を用いると、そのルイス酸性は  $\tau_{bur}$  よりも高いにもかかわらず内部選択性が発現する傾向が観察されました。内部選択性を制御する新たな因子として「ホウ素部位の立体的コンパクトさ」が機能することを明らかにしました。

### 【 考 察 】

、 $\tau_{bur}$  的にしか見ることができなかった化学的物性のデジタルデータ化を達成し、 $\tau_{bur}$  の反応選択性との相関を明らかにした本研究は、ホウ素化試薬を用いる反応と  $\tau_{bur}$  の相関性を明らかにした研究ともいえます。また、ホウ素化試薬だけでなく様々な反応試薬の化学的物性をデータベース化することで、コンピュータ上のシミュレーションによる新しい反応の開発や反応制御因子の明確化が見込まれます。また、本反応により多様な分子内アルキンの合成が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 】

ルイス酸性: ルイスによる酸の性質であり、電子を受け取る性質を指す。  
 2-末端アルキン: 有機化合物の末端に二重結合を有する有機化合物。

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。  
ヒドロホウ素化反応 多重 合にして「炭素-ホウ素 合」と「炭素- 素 合」  
を同時に 成する反応。

内部選択性 末端アルキンの内部炭素への反応選択性。

6 配位子 金属に配位し触媒活性などを制御する化合物。

ホウ素化試薬 意の有機化合物にホウ素を導入するための試薬。ボ ンやジボロ  
ンを含 。

ジボロン ホウ素 合を有した有機化合物。

9 逆マルコフニコフ則 多重 合へのホウ素導入反応の一般則であり、置 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。

0 クロス リン 反応 パ ジウム触媒存 「炭素 ホウ素  
合」と「炭素 ハロゲン 合」を選択的に反応させ「炭素 炭素 合」を 成す  
る反応。

( ) 化合物のルイス酸性の 化手法の一 。

2 bur ( ) 意金属を中心とする化合物の嵩高さの  
化手法の一 。

! " # \$ % & ' ( ) \*

+ , - ( . / 0 1 2 , 3 4 2 \* 5 6 \* 7 8 9 : \*  
; <=> ? @ A B C A C B D D A C \* \*  
E B F G H > I J K L M L N J K L O J H F G B P I G R O S T \*  
\* U V W X > Y Z [ \* \ W \*

