



Title	新規芳香族ボロン酸誘導体の開発
Author(s)	岡, 直輝
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96146">https://hdl.handle.net/11094/96146</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名 (岡直輝)	
論文題名	新規芳香族ボロン酸誘導体の開発
<b>論文内容の要旨</b>	
<p>ボロン酸誘導体は一般的に鈴木-宮浦カップリングの基質として汎用されるが、計6種類の医薬品として上市されるなど、その応用範囲は近年広がりを見せている。しかし、母骨格に導入されたホウ素官能基は殆どの場合、次の工程で変換され、炭素-ホウ素結合を残したまま他の部位を変換することは極めて稀である。これはボロン酸誘導体がカラムクロマトによる精製過程で容易にシリカゲルに吸着されることや、多くの反応条件において不安定であることが原因として考えられる。従って、ボロン酸を適切な保護基で保護し、安定化することができれば、ボロン酸の炭素-ホウ素結合を保持したまま同一分子内の別の官能基を変換する新しい芳香族ボロン酸合成法を開発することが可能と考えられる。芳香族ボロン酸ピナコールエステル[ArB(pin)]は、これまで幅広く利用されてきたが、十分な精製容易さと安定性を有しているとは言い難い。その原因として、保護基として利用しているピナコールのメチル基の立体効果がホウ素の空軌道まで届かないという事があげられる。しかし、闇雲にかさ高い置換基を導入すれば、ボロン酸の反応性低下を招く恐れがある。そこで、ピナコールが保持する4つのメチル基をエチル基に代えて、ホウ素上の空軌道を動的に保護すれば、反応性と安定性に優れたボロン酸誘導体になりうると考えた。以上のコンセプトに基づき、新たなボロン酸誘導体合成法の開発研究を行い、以下に示す研究成果を得た。</p> <p>まず、ピナコール(pin)のメチル基を全てエチル基に代えた1,1,2,2-テトラエチルエチレングリコール(Epin)を低原子価チタンを用いるジエチルケトンのピナコールカップリングによって合成した。次に、以下の5つの方法によって、1,1,2,2-テトラエチルエチレングリコールエステル[ArB(Epin)]を世界で初めて合成することに成功した。①芳香族ボロン酸の脱水エステル化、②芳香族ハロゲン化物のリチオ化を経るボリル化エステル化、③芳香族ハロゲン化物の宮浦ホウ素化、④C-Hボリル化、⑤ArB(Epin)の官能基化によるAr' B(Epin)の合成、である。①は最も簡便な合成法であり、市販のボロン酸とEpinを有機溶媒中、室温で攪拌することにより得られる。②は芳香族ハロゲン化物を原料として利用することができ、有機合成に重要なヘテロ芳香族ボロン酸Epinエステルが収率よく合成できるものの、共存できる官能基は強塩基性条件で安定なものに限られる。③はもう一つの芳香族ハロゲン化物を原料とする合成法で、パラジウム触媒とB<sub>2</sub>Epin<sub>2</sub>を用いることで芳香環上のハロゲンを(Epin)B基へと変換し、強塩基性条件で不安定な官能基を有するArB(Epin)を合成することができる。④はイリジウム触媒とB<sub>2</sub>Epin<sub>2</sub>を用いて不活性な芳香環のC-Hを切断し、直接(Epin)B基を導入する手法で、芳香環上に足がかりが全く無い場合でも(Epin)B基を位置選択的に導入することができる。⑤はArB(Epin)のホウ素部位を保持した状態で他の官能基を変換することで新たなAr' B(Epin)を合成する手法である。ArB(Epin)は酸性及び塩基性条件下において安定なため、多くの官能基変換を適用することが可能であった。</p> <p>次に、合成した芳香族ボロン酸エステルのシリカゲル上での安定性を調べた。すなわち、ArB(Epin)又はArB(pin)をガラス製のカラム管に充填したシリカゲルに吸着させた後、酢酸エチルを用いて速やかに溶出させ、得られた溶液を濃縮することでそれぞれの回収率を求めた。その結果、多くのArB(pin)において回収率が低下したのに対し(0-81%)、ArB(Epin)では良好な回収率であった(63-99%)。特にピリジンボロン酸Epinエステル[PyB(pin)]では回収率は0%であったが、PyB(Epin)では63-67%であった。また、シリカゲルを塗布した薄層クロマト(TLC)上にArB(Epin)又はArB(pin)溶液をスポットした後、軽く乾燥して速やかに展開したところ、ArB(pin)についてはすべての場合において原点からテーリングを起こしていたが、ArB(Epin)では全くテーリングが観察されなかった。この結果より、ArB(Epin)はシリカゲルにほとんど吸着されず、シリカゲルによる単離・精製が有効であることが分かった。</p> <p>また、検討した全てのArB(Epin)はそのまま鈴木-宮浦カップリングの基質として用いることができた。得られたビアリール化合物の収率を対応するArB(pin)及びArB(OH)<sub>2</sub>を用いた場合と比較したところ、安定なArB(Epin)を用いたとき最も高い収率を与えた。以上、ArB(Epin)は当初のコンセプト通り高い安定性と反応性の両方を兼ね備えたボロン酸エステルであることを実証した。そこで、開発したArB(Epin)を重水素標識化合物合成とベンザインの配向基と</p>	

して用いた例を以下に示す。

重水素化医薬品が最近、米国食品医薬品局（FDA）に認可され、重水素標識法開発の機運が世界中で高まっている。重水素標識ボロン酸誘導体の合成研究は極めて重要性が高いが、ボロン酸誘導体は重水素化の反応条件下不安定で、その直接重水素化は困難とされてきた。著者は、安定なArB(Epin)を基質とすれば、分解を抑えつつ直接ボロン酸誘導体の重水素化が可能と考えた。検討の結果、10%Pt/Cを触媒として、イソプロパノール及び1,2-ジクロロエタン存在下、重水中、室温から80 °C程度に加温することでArB(Epin)のH-D交換反応が首尾よく進行し、多様な重水素標識ボロン酸エステルArB(Epin)-*d<sub>n</sub>*を合成することに成功した。本反応では、(Epin)B基の*meta*及び*para*位選択的に重水素化が進行した。また、合成したArB(Epin)-*d<sub>n</sub>*を鈴木-宮浦カップリングの基質として、部分重水素標識ビアリールを選択的に合成することにも成功した。

続いて、(Epin)B基を用いて遷移金属触媒によるベンザインの3成分連結反応の配向を制御する検討を行った。まず、Zhangらが報告した銅触媒を用いるベンザインと末端アルキン、アリルクロリドの三成分連結反応の配向制御にターゲットを絞り、密度汎関数計算を用いて配向選択性を発現するボリル基を探索したところ、(Epin)B基を配向基として用いることにより、銅アセチリドが*meta*位へ選択的に付加した3成分カップリング生成物を生じ、1,8-ジアミノナフチルボロンアミド(dan)B基を用いると、その選択性が逆転する可能性が示唆された。そこで、(Epin)B基を有するベンザイン前駆体を合成し、フランとの[4+2]付加環化反応を行ったところ、3-(Epin)Bベンザインが生成していることを示す付加環化生成物を得た。次に、同様の前駆体を用いて銅触媒的三成分連結反応を行ったところ、予想通りアセチレンが(Epin)B基の*meta*位に結合した化合物を主生成物として与えた。更に、3-(dan)Bベンザインを用いて三成分連結反応を行うと(dan)B基の*ortho*位にアセチレンが結合した生成物が選択的に得られた。

以上、著者が新規に開発した芳香族ボロン酸エステルArB(Epin)は、これまで幅広く利用されてきたArB(pin)の重大な欠点を補うと同時に、その長所を更に伸ばす優れたボロン酸誘導体であり、今後の有機合成化学の発展に大きく寄与することが期待される。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名(岡直輝)			
	(職)	氏名	
論文審査担当者	主査 副査 副査	教授 教授 准教授	小比賀聰 有澤光弘 淺原時泰

## 論文審査の結果の要旨

鈴木-宮浦カップリングの基質として利用されるボロン酸誘導体の応用範囲は、医薬品・有機電子材料の探索・合成など近年益々広がりを見せている。しかし、ボロン酸誘導体の安定性が低いために、母骨格に導入されたホウ素官能基は、多くの場合次の工程で変換され、炭素-ホウ素結合を残したまま他の反応に用いられることは極めて稀である。申請者は、ボロン酸を適切な保護基で保護し、安定化することができれば、ボロン酸の炭素-ホウ素結合を保持したまま同一分子内の別の官能基を変換する新しい反応開発につながるとの考えのもと研究を行い、以下に示す優れた研究成果を得た。

1. 低原子価チタンを用いたジエチルケトンのピナコールカップリングにより、1,1,2,2-テトラエチルエチレンリコール(Epin)を合成した。さらに複数の方法により芳香族ボロン酸Epinエステル[ArB(Epin)]を合成することに成功した。
2. 合成したArB(Epin)のシリカゲル上での安定性を評価し、ArB(Epin)は対応する芳香族ボロン酸ピナコールエステル[ArB(pin)]に比べて、その安定性が飛躍的に向上していることを見出した。
3. ArB(Epin)は鈴木-宮浦カップリングの基質として適しており、ArB(pin)及びArB(OH)<sub>2</sub>を用いた場合に比べてより高い収率でビアリール化合物を与えることを見出した。
4. ArB(Epin)の優れた安定性を利用し、ボロン酸誘導体の重水素化に取り組んだところ、ArB(Epin)のH-D交換反応が首尾良く進行し、多様な重水素標識ボロン酸エステルを得ることに成功した。
5. (Epin)B基を用いることで、遷移金属触媒によるベンザインの3成分連結反応の配向を制御することに成功した。

以上の通り、今回申請者が開発した芳香族ボロン酸エステルArB(Epin)は、これまで広く利用されてきたArB(pin)の欠点を補い、その長所を更に伸ばした優れたボロン酸誘導体である。この成果は、優れた学術的意義を有することに加えて、今後の有機合成化学・医薬化学の発展に大きく寄与することが期待されることから、本論文は博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。