



2021年10月27日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 遠隔位に二つのホウ素部位をもつ環状有機分子の新合成手法の開発に成功 —多様な有機分子への更なる変換が可能に—

慶應義塾大学理工学部化学科の河内卓彌准教授らは、有機分子の環状構造を構築しつつ、離れた位置に二つの炭素-ホウ素結合を形成する新たな手法の開発に成功しました。有機分子内の複数の結合を連続的かつ一挙に創り出すいわゆる「ドミノ型」反応は、複雑な有機分子を高効率に創出する手法として広く利用されてきましたが、形成された結合どうしが生成物内の近傍に位置する場合に限られていました。2019年に本研究グループでは、「離れた位置」で連続的に結合を構築する「ドミノ・マーブル型」反応を世界に先駆けて開発しており、最近では離れた位置に二つの結合を形成する「遠隔二官能基化」反応が多くの研究者によって開発されるようになってきています。しかし、互いに離れた3つ以上の結合を形成する手法はありませんでした。本研究では、ジボロンというホウ素-ホウ素結合をもつ化合物を反応剤として用いることで、環状構造を構築するとともに2つのホウ素部位を有機分子上に導入でき、互いに離れた3つの結合を連続的に形成する新規分子変換反応を実現しました。本手法で得られる、有機合成において有用な炭素-ホウ素結合を特異な位置にもつ環状化合物は、多様な有機分子への更なる変換が可能です。本手法の開発は、近年革新的な有機合成手法として注目を集める「遠隔官能基化」反応を新たな段階へと発展させ、有機合成化学の更なる飛躍につながることを期待されます。

本研究の成果は、2021年10月25日（現地時間）に、アメリカ化学会誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン版で公開されました。

### 1. 本研究のポイント

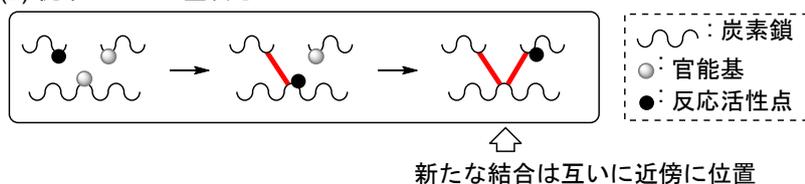
- ・有機分子内の3ヶ所の「離れた位置」で複数の結合を連続的に形成する新規分子変換手法の開発に成功しました。
- ・形成する3つの結合のうちの2つにあたる炭素-ホウ素結合は、2010年のノーベル化学賞の対象となった鈴木・宮浦カップリングでも用いられており、有機分子の合成において大変有用な結合です。
- ・本反応の開発は、当研究室で研究を続けている「チェーンウォーキング」という、反応活性点を選択的に遠くの位置に移動させられる方法を活用することで達成しました。

### 2. 研究背景

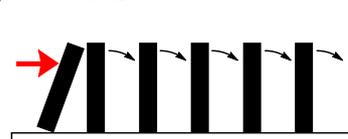
有機化合物は医薬品や機能材料など現代社会において広く重要な役割を果たしており、その効率的な合成法の開発は現在でも重要な課題です。また、有機分子を作りあげるうえで結合形成はその根幹をなす過程であり、効率的に結合を組み上げることは大変重要です。そのような背景から、有機分子内の複数の結合を連続的かつ一挙に創り出す有機合成において有用な「ドミノ型」反応は、高効率に複雑な有機分子を創出する手法として長年にわたり広く研究されてきました。一般にドミ

ノ型反応では、結合を形成した際にその近傍に生まれる新たな反応活性点を利用して次の結合形成を行うため、連続的に形成された結合どうしは生成物内の近傍に位置することになります (図 a)。これは、1 番目のドミノが倒れて 2 番目のドミノにぶつかることで、その 2 番目のドミノが「活性化」されて直ちに次の 3 番目のドミノを倒していくというドミノ倒しにおける連続的な過程と類似しています (図 b)。そのため、「離れた位置」で連続的に結合を構築することは極めて困難でありました。2019 年に本研究グループでは、「チェーンウォーキング」という、反応活性点を有機分子上の離れた位置に選択的に移動させられる過程を触媒反応中に組み込むことにより、離れた位置での複数の結合の連続的形成反応の開発に成功しています (図 c)。またこの際に、この反応活性点が移動する現象を、倒れるドミノがビー玉を押し出した後、遠くまで転がったビー玉がさらにドミノを倒す過程に例えて、従来のドミノ型とは異なる「ドミノ・マーブル型反応」と命名しました (図 d)。その後最近では、離れた位置に二つの結合を形成する反応が「遠隔二官能基化」として多くの研究者によって開発されるようになってきています。しかし、互いに離れた 3 つ以上の結合を形成する手法はありませんでした。

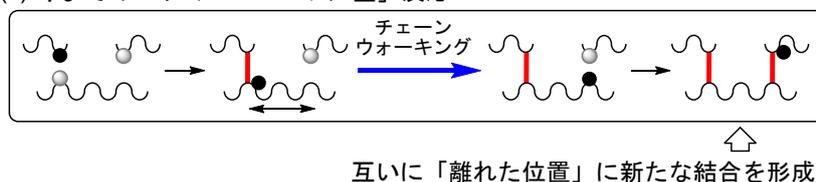
(a) 従来のドミノ型反応



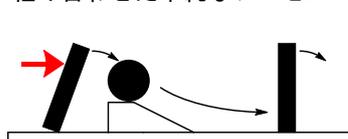
(b) ドミノ倒し



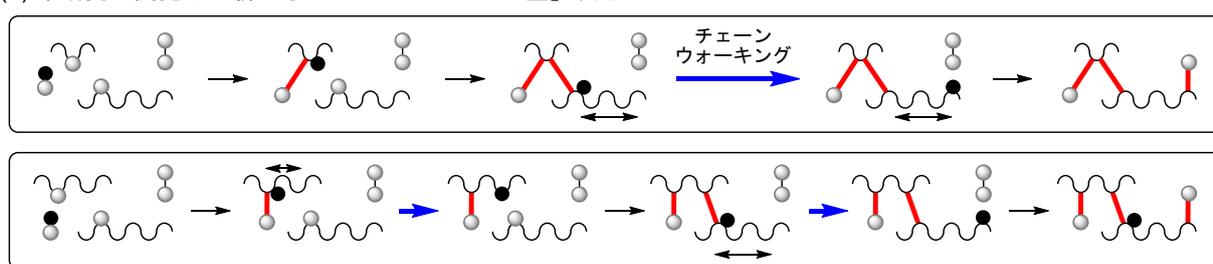
(c) 今までの「ドミノ・マーブル型」反応



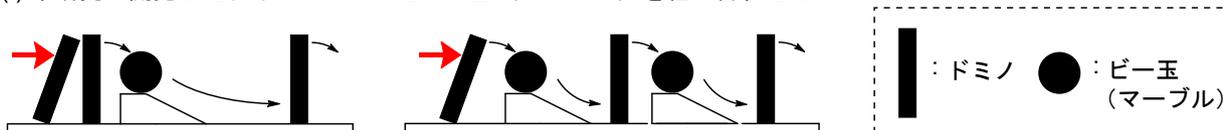
(d) ドミノとビー玉 (マーブル) を組み合わせた単純なプロセス



(e) 本研究で開発した新たな「ドミノ・マーブル型」反応



(f) 本研究で開発したタイプのドミノとビー玉 (マーブル) を組み合わせたプロセス



### 3. 研究内容・成果

本研究グループでは、有機分子内の最大 3 ヶ所の「離れた位置」で複数の結合を連続的に形成する手法の開発に成功しました。今回開発した、ジエン類のジボリル化・環化反応<sup>\*1</sup>においては、1 つの炭素-炭素結合の形成により環状骨格を構築するとともに、二つの炭素-ホウ素結合を形成することができます。炭素-ホウ素結合は、2010 年のノーベル化学賞の対象となった鈴木・宮浦カップリング

でも用いられている有機分子の合成において大変有用な結合です。本反応においては、上記3つの結合を連続的に形成する過程において、反応活性点を離れた位置に移動させられるチェーンウォーキングを1回もしくは2回組み込むことで、前例のないタイプの連続的結合形成反応を実現しています(図 e,f)。また、本手法で得られる有機分子は、炭素-ホウ素結合を特異な位置にもつ環状化合物であり、有機合成に用いる新たなビルディングブロックとして期待できます。

#### 4. 今後の展開

本研究グループで研究を推進してきたドミノ・マーブル型反応で表現される指導原理を利用することで、本研究においては前例のない高度な連続的結合形成反応を実現しました。ドミノ倒しとビー玉転がしの組み合わせが無数に存在するように、ドミノ・マーブル型反応のタイプも多種多様なものが考えられます。また、従来の有機化学において反応活性点と考えられてきた部位ではなく、遠い位置での反応を実現する「遠隔官能基化」は革新的な有機合成手法として近年注目を集めています。本研究はこの遠隔官能基化を行う技術を新たな段階へと発展させる指針を与えるものであり、有機合成化学の更なる飛躍に寄与することが期待されます。

#### <参考文献>

河内らが以前に報告した、ドミノ・マーブル型反応に関する論文：

Kochi, T.; Ichinose, K.; Shigekane, M.; Hamasaki, T.; Kakiuchi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5261.

#### <原論文情報>

“Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of Dienes with Diborons via Chain Walking”

Shota Kanno, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi

*Journal of the American Chemical Society*, doi: 10.1021/jacs.1c09705

#### <用語説明>

##### ※1) ジエン類のジボリル化・環化反応

ジエン類とは一つの有機分子内に二つの炭素-炭素二重結合を有する化合物群です。また、一般にジボリル化とは、ホウ素-ホウ素結合を含む化合物であるジボロンが、そのホウ素-ホウ素結合の開裂を伴って有機分子に付加する反応です。ジボリル化・環化反応においては、ジエン類の分子内の二つの炭素-炭素二重結合をつなぎ合わせることで環状構造を形成するとともに、ジボロンの付加によりホウ素を含む置換基を2つ導入することができます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

#### ・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学理工学部化学科 准教授 河内卓彌 (こうち たくや)

TEL : 045-566-1758 E-mail : kochi@chem.keio.ac.jp

#### ・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (澤野)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>