

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05077

研究課題名(和文) 新規実用的アライン前駆体2-トリアゼニルアリールボロン酸の開発

研究課題名(英文) Development of novel practical aryne precursors: 2-triazenylarylboronic acids

研究代表者

伊藤 元気 (Ito, Motoki)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30610919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：(1)新規アライン前駆体として2-トリアゼニルアリールボロン酸の開発に成功した。本前駆体は合成容易かつ安定でありながら、シリカゲルを用いる穏和な条件でアラインを発生することを見出した。さらに、ボロナート化とシリカゲル処理をワンポットで行うことで、過剰の前駆体を用いずに高収率が得られた。

(2) 2-トリアゼニルアリールボロン酸が酸処理によってもアラインを発生することを見出した。

(3) これまでに報告のなかった3-トリアゼニルアラインを利用し、アルキニル基が置換した2-トリアゼニルアリールボロン酸の効率的合成法の開発に成功した。これにより二度のアライン反応を連続して行うことが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アラインは、置換芳香族化合物の合成における有用な中間体であり、特にフッ素イオンを用いてアラインを発生する前駆体が開発されて以来、様々な化合物の合成に利用されてきた。穏和な条件で利用可能なアライン前駆体の開発は今なお重要な課題であり、アラインの適用範囲のさらなる拡張につながる。今回開発に成功した2-トリアゼニルアリールボロン酸はシリカゲルによってアラインを発生でき、フッ素イオンを用いる手法以上に穏和な条件で使用できる。さらに合成容易で安定なことから、極めて実用性な前駆体である。これらの特徴を活かし、連続的なアライン反応などの合成的応用が可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：(1) 2-Triazenylarylboronic acids have been developed as novel and readily available aryne precursors. Despite their stability, they generate aryne under mild conditions using silica gel. An improved procedure involving the one-pot boronate formation of 2-triazenylarylboronic acids with pinacol followed by silica gel treatment was also developed. The one-pot process allowed high yields to be obtained without using excess aryne precursor.

(2) In addition to silica gel, 2-triazenylarylboronic acids generated aryne upon treatment with Bronsted-, Lewis-, and solid acids.

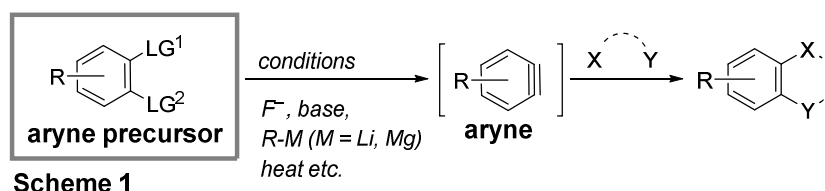
(3) A method for the synthesis of 2-triazenylarylboronic acids functionalized with alkynyl groups was developed by using the underexplored 3-triazenylaryne as an intermediate.

研究分野：医歯薬学

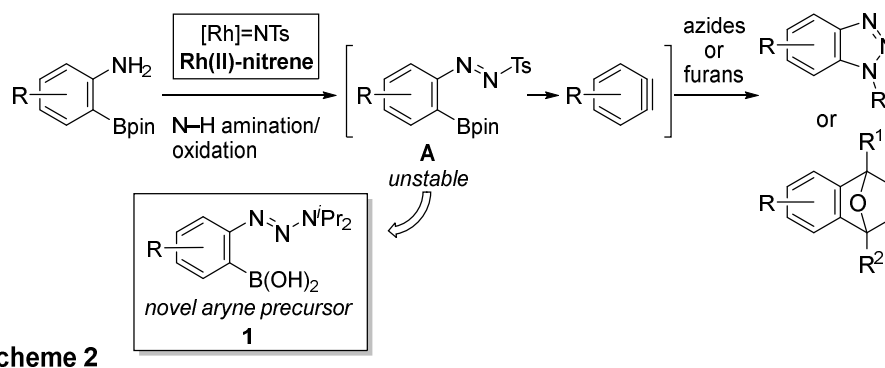
キーワード：芳香族化合物 アライン アミン ボロン酸 シリカゲル

1. 研究開始当初の背景

アラインは芳香環内に形式的な三重結合をもち、結合のひずみに由来する高い反応性を示す化学種である(参考文献)。アラインと様々な親アライン体との反応は、芳香環上の隣接した炭素上で同時に二つの結合を形成できるため、多置換芳香族化合物の合成における有用な手法となっている。アラインは不安定で単離できないため、前駆体からのアライン発生と続く親アライン体との反応は、必然的に同一容器内で行われる。従って、様々な親アライン体との反応を円滑に進行させるためには、可能な限り穏やかな条件でアラインを発生する前駆体の選択が重要となる。現在、最も汎用されている前駆体は、フッ素イオンによってアラインを発生する2-シリルフェニルトリフラートである。この前駆体は使用条件が極めて穏和なことから、1980年代の開発以降、有機合成におけるアラインの適用範囲の拡大に大きく貢献してきた。新たなアライン前駆体の開発は現在でも精力的に行われているが、アラインの発生条件は従来と類似した塩基、有機金属などに限られていた。一方、従来の前駆体と全く異なる条件で使用できるアライン前駆体が開発できれば、これまで困難だった分子変換を可能とする有用なツールになりえる。



一方、著者らは2020年に、2-アミノフェニルボロン酸とロジウムナイトレン種を用いる新たなアライン発生法を報告した(Scheme 2、参考文献)。本手法では、系中で生じるトシルジアゼン A が真のアライン前駆体であったが、この化学種は不安定で単離できないため、適用できる親アライン体の範囲には制限があった。そこで、脱離能の高いトシル基をアミノ基で置き換えた2-トリアゼニルアリールボロン酸 **1** を設計し、新規アライン前駆体としての開発に着手した。

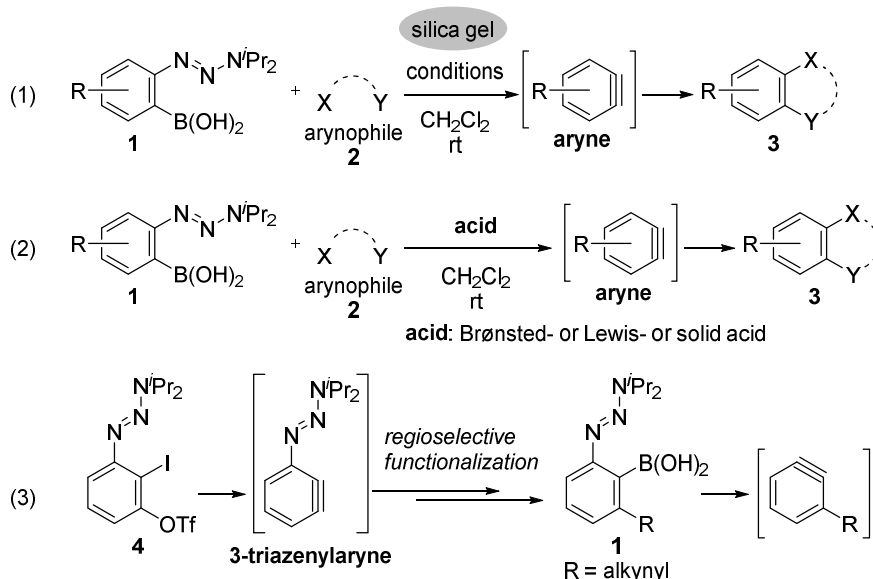


2. 研究の目的

本課題では実用的な新規アライン発生法を開発することを目的に、2-トリアゼニルアリールボロン酸 **1** を前駆体とするアライン発生を検討した。予備検討によって、前駆体 **1** は安定でありながら、シリカゲルを用いる穏和な条件で活性化されるという特異な性質をもつことが明らかになっていた。そこで **1** の性質を解明するべく、様々な条件下でのアライン発生を検討した。さらに有機合成における適用範囲を明らかにするために、置換基やヘテロ環構造をもつ **1** と幅広い親アライン体との反応を検討した。また、官能基をもつ2-トリアゼニルアリールボロン酸 **1** の合成法についても検討した。結果として、これまでに報告例のない3-トリアゼニルアラインを反応中間体とすることでアルキニル基が置換した **1** の合成法を開発し、再度アライン反応を行うことで、複雑な化合物の効率的構築に成功した。

3. 研究の方法

- (1) シリカゲルを用いた2-トリアゼニルアリールボロン酸 **1** からのアライン発生について、まず反応条件の最適化を行った(Scheme 3-1)。さらに様々な親アライン体 **2** との反応を検討し、本手法が幅広い基質に適用できることを示した(参考文献)。一方、最適化した条件下においても高収率を得るには過剰の **1** が必要になるという課題が残された。この課題を解決するべく検討し、結果として、**1** のポロネート化に続いてシリカゲルで処理することで、過剰のアライン前駆体を用いずに効率的な変換が達成できることを見出した(参考文献)。
- (2) 前駆体 **1** のトリアゼニル基が酸で活性化されることに着目し、シリカゲルのかわりにブレンステッド酸やルイス酸、固体酸を用いたアライン発生を検討した(Scheme 3-2、参考文献)。
- (3) 官能基をもつ **1** の効率的合成を目的とし、これまでに報告例のない3-トリアゼニルアラインを利用する合成法を開発を計画した(Scheme 3-3)。すなわち、前駆体 **4** から発生した3-トリアゼニルアラインの反応が位置選択的に進行すれば、官能基をもつ **1** へと導くことができ、再度アライン反応を行えると考えた。そこで、まず3-トリアゼニルアラインの発生と位置選択性について検討し、次いで **1** への誘導および二度目のアライン反応を検討した(参考文献)。



Scheme 3

4. 研究成果

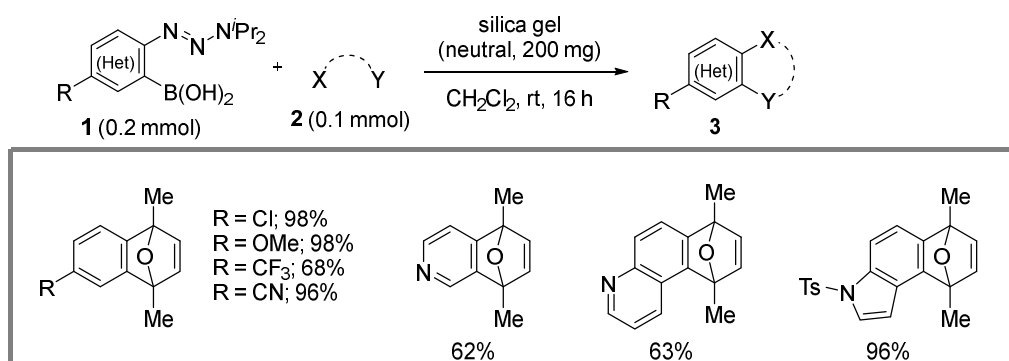
(1) 2-トリアゼニルアリールボロン酸 **1a'** に対し、親アライン体として 2,5-ジメチルフラン (**2a**) 存在下、シリカゲルを加えて検討を行った (Table 1)。その結果、付加体 **3aa** の収率はシリカゲルの量依存的に増加し、**1a** (0.2 mmol)、**2a** (0.1 mmol)、シリカゲル (200 mg) で高収率が得られた (エントリー 1~3)。窒素上をかさ高いイソプロピル基とすることで、収率はさらに向上した (エントリー 4)。

Table 1

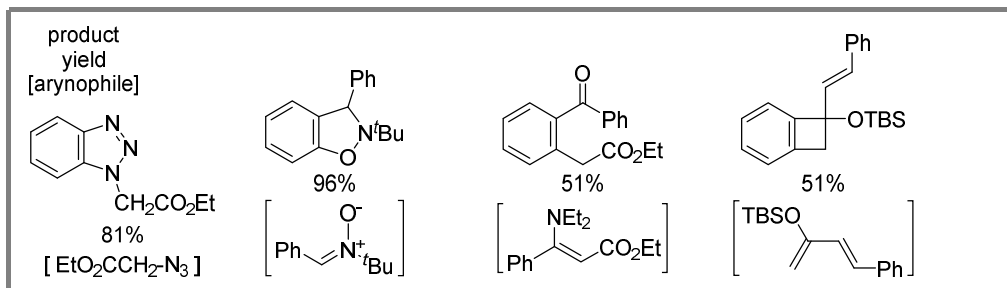
entry	aryne precursor	silica gel (mg)	¹ H NMR yield (%)
1	1a'	40	33
2	1a'	120	75
3	1a'	200	88
4	1a	200	quant (92) ^a

^a Yield in parentheses refers to isolated yield in 5 mmol scale.

本反応は様々な置換基をもつアライン前駆体にも適用可能であり、置換基の種類に関わらず高収率で付加体 **3** が得られた (Scheme 4)。またピリジンやキノリン、インドールといったヘテロ環由来のアラインの反応も円滑に進行した。親アライン体としてフラン **2a** 以外にもアジド、ニトロン、β-エナミノエステルなどが適用できた。さらに従来法では適用困難なエノールシリルエーテルでも [2+2] 付加環化が進行した。

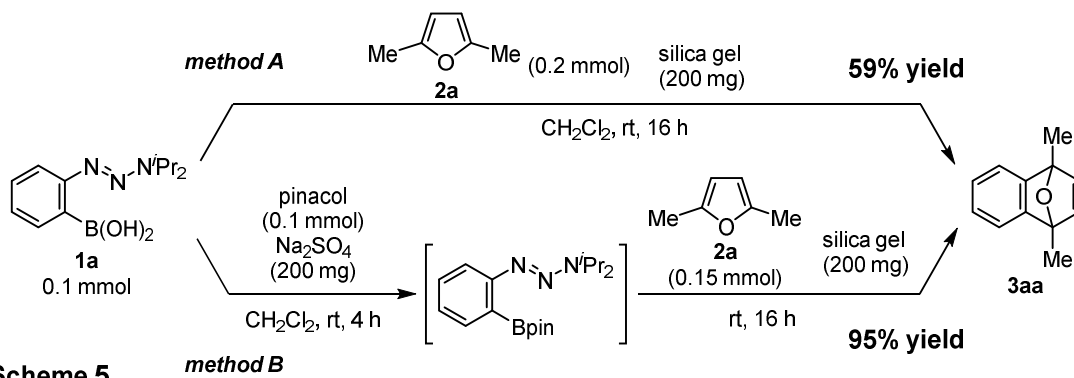


Scheme 4



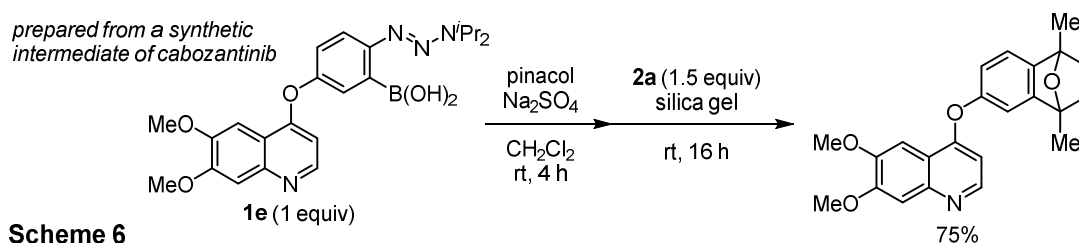
Scheme 4(続き)

一方、上記の反応条件においては、高収率を得るために親アライン体に対して過剰の前駆体 **1** が必要であるという課題が残った (Scheme 5, method A)。そこでさらに検討を行った結果、**1** をピナコールエステルとした後、ワンポットで親アライン体とシリカゲルを加えると、過剰の **1** を用いなくても高収率が得られることを見出した (Scheme 5, method B)。



Scheme 5

本手法によって、より複雑なアラインを反応に組み込むことが可能となった (Scheme 6)。例として、抗ガン剤であるカボザンチニブの合成中間体由来のアライン前駆体 **1e** を用いても効率よく反応が進行した。

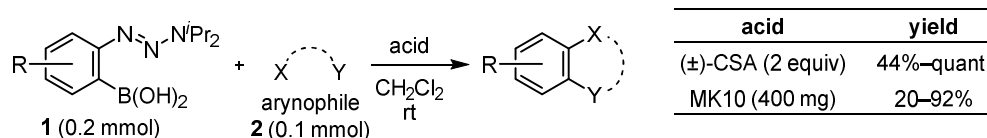


Scheme 6

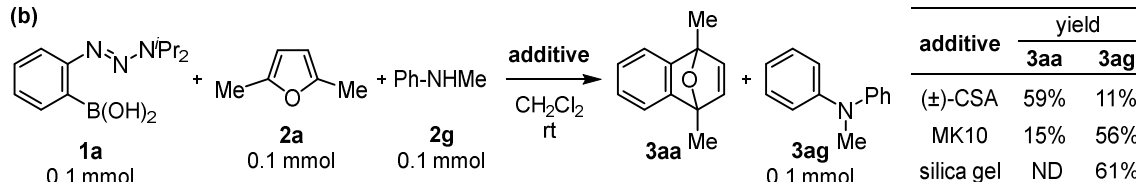
(2) トリアゼニル基は酸性条件下でアミンが脱離してジアゾニウム塩となることから、マスクされたジアゾニウム塩として様々な C-N 結合変換反応に利用されている。そこで、**1** についても酸性条件下でのアライン発生が可能であると考え検討した (Table 2a)。その結果、プレnstेटド酸であるカンファースルホン酸 (CSA) や固体酸である montmorillonite K10 (MK10) を用いると高収率で反応が進行した。また、親アライン体としてフラン **2a** とアミン **2g** が共存する場合、シリカゲルを用いるとアミン **2g** が優先的に反応するのに対し、CSA や MK10 を用いるとフラン **2a** が優先的に反応することを見出した (Table 2b)。

Table 2

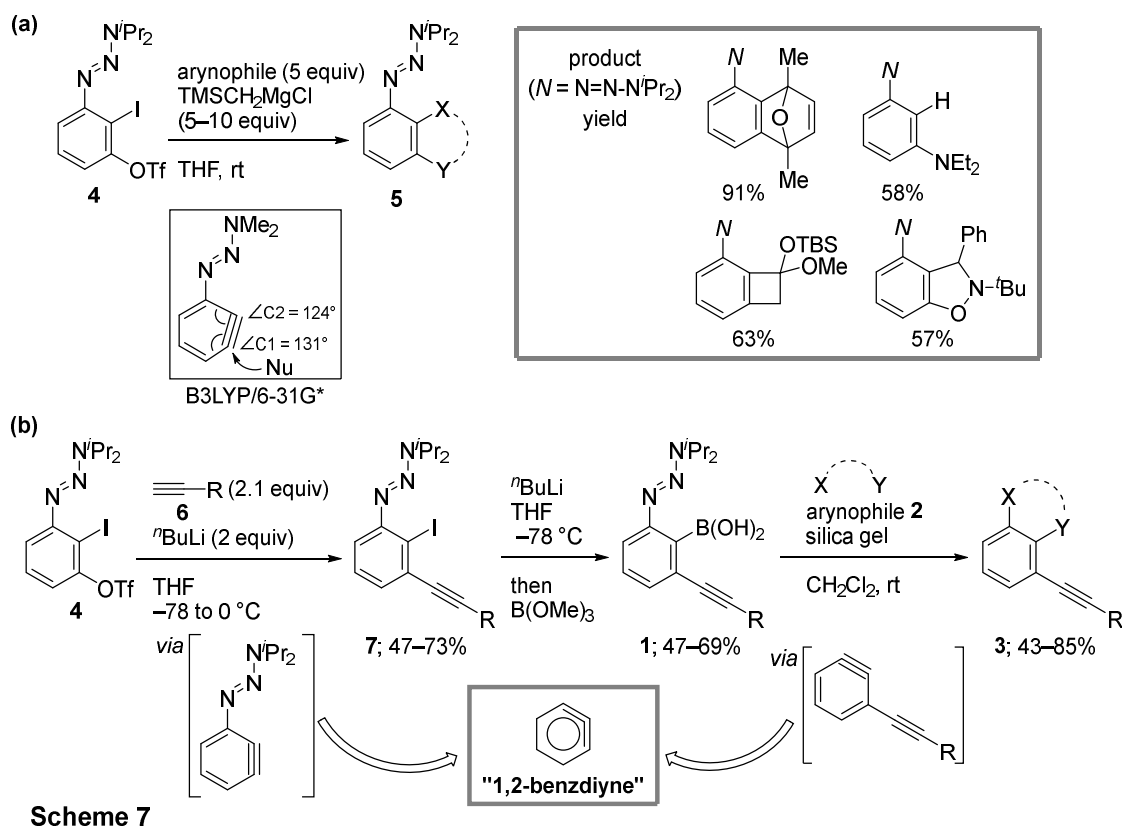
(a)



(b)



(3) 官能基をもつ1の効率的合成を目的とし、これまでに報告例のない3-トリアゼニルアラインを中間体とする合成法の開発を計画した (Scheme 7a)。まず、3-トリアゼニルアラインの前駆体としてヨードフェニルトリフラート4の設計および合成を行った。得られた4に親アライン体存在下、TMSCH₂MgClを作用させることで3-トリアゼニルアラインが発生し、反応が位置選択的に進行することを見出した。位置選択性については、Gargらが報告しているアライン歪みモデルを用いて解析した。DFT計算によってC1位の結合角がC2位の結合角よりも大きかったことから、C1位に求核種が導入される結果と一致した。続いて、4に対して羽村、鈴木らが報告したアラインのヨードアルキニル化を適用した (Scheme 7b、参考文献)。その結果、アルキニル基が位置選択的に導入され、さらにヨウ素からボロン酸への変換を行うことでアライン前駆体1へと導くことに成功した。本手法では一度目のアライン反応によってエチニルエストラジオールのような医薬品を含む幅広いアルキンを導入でき、さらに二度目のアライン反応では様々な親アライン体2を用いて広範な化合物3へと導ける。このように二度のアライン反応を連続して行う手法は、仮想的な化学種である1,2-ベンズダイエンを経由する反応と見なすことができ、1,2,3-置換芳香族化合物を効率よく合成する上で興味深い手法である。



< 参考文献 >

- J. Shi, L. Li, Y. Li, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 3892.
M. Ito, A. Tanaka, K. Hatakeyama, E. Kano, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 64.
M. Ito, Y. Yamabayashi, M. Oikawa, E. Kano, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 2963.
M. Ito, H. Yamazaki, A. Ito, R. Oda, M. Komiya, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, *26*, e202300458.
M. Ito, Y. Yamabayashi, Y. Takishima, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **2022**, *70*, 566
M. Ito, Y. Takishima, R. Ishikawa, M. Kamimura, H. Watanabe, T. Konishi, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Chem. Commun.*, **2023**, *59*, 14249.
T. Hamura, Y. Chuda, Y. Nakatsuji, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3368.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito Motoki, Takishima Yuta, Ishikawa Rinto, Kamimura Mao, Watanabe Hana, Konishi Takehiro, Higuchi Kazuhiro, Sugiyama Shigeo	4. 巻 59
2. 論文標題 Development of 3-triazenylaryne and its application to iterative aryne reactions via o-triazenylarylboronic acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 14249 ~ 14252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CC04878K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Motoki, Yamazaki Haruna, Ito Aguri, Oda Ryuhei, Komiya Moeka, Higuchi Kazuhiro, Sugiyama Shigeo	4. 巻 26
2. 論文標題 An Improved Procedure for Aryne Generation from o-Triazenylarylboronic Acids through One Pot Boronate Formation/Silica Gel Treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202300458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202300458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Motoki, Yamabayashi Yuka, Takishima Yuta, Higuchi Kazuhiro, Sugiyama Shigeo	4. 巻 70
2. 論文標題 Aryne Generation from o-Triazenylarylboronic Acids Induced by Bronsted Acid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 566 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Motoki, Yamabayashi Yuka, Oikawa Mio, Kano Emi, Higuchi Kazuhiro, Sugiyama Shigeo	4. 巻 8
2. 論文標題 Silica gel-induced aryne generation from <i>o</i> -triazenylarylboronic acids as stable solid precursors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2963 ~ 2969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1Q000385B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤元気、山崎春奈、瀧島優太、伊藤あぐり、小田竜平、小宮萌果、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 o-トリアゼニルアリアルールボロン酸を前駆体とする官能基化アライン前駆体の発生と付加環化反応
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤元気、瀧島優太、上村茉生、石川凜人、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 3-トリアゼニルアラインを利用する二段階アライン反応の開発
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 四方大暉、伊藤元気、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 アルコールを活性化剤とするアライン発生法の開発
3. 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小田竜平、伊藤元気、庄司朱里、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 シリカゲルを用いたアライン発生法によるカゴ状オリゴシルセスキオキサン誘導体の修飾
3. 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤元気、山林由佳、瀧島優太、山崎春奈、伊藤あぐり、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 シリカゲルまたは酸によるo-トリアゼニルアリアルポロン酸からのアライン発生法の開発
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧島優太、伊藤元気、上村茉生、渡邊巴菜、小西健裕、石川凜人、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 3-トリアゼニル-2-ヨードフェニルトリフラートからの3-トリアゼニルアラインの生成と二段階アライン反応
3. 学会等名 第83回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小田竜平、伊藤元気、庄司朱里、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 o-トリアゼニルアリアルポロン酸からのアライン発生を利用したカゴ状オリゴシルセスキオキサン (POSS) 誘導体の修飾
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤元気、山林由佳、狩野笑愛、老川美緒、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 新規アライン前駆体2-トリアゼニルアリアルポロン酸の開発とシリカゲルを用いたアラインの発生
3. 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧島優太、伊藤元気、山林由佳、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ブレンステッド酸を用いるo-トリアゼニルアリアルポロン酸からのアライン発生法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎春奈、伊藤元気、伊藤めぐり、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 o-トリアゼニルアリアルポロン酸のポロナート化とシリカゲル処理によるワンポットアライン発生法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

明治薬科大学 機能分子化学研究室ホームページ https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~knbskg/index.html

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------