

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14609

研究課題名(和文)カルベン種を用いたアザボリン類の官能基化法の開拓

研究課題名(英文)Utilization of Carbene Species for Functionalization of Azaborines

研究代表者

盛田 大輝(Morita, Taiki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・助教

研究者番号：80881929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：環内にホウ素および窒素原子を含むBN芳香族化合物は、有機エレクトロニクス材料や生物活性物質として、ますますの利用拡大が期待される重要な化合物群である。したがって、近年では多官能性BN芳香族化合物の効率的合成法の開発が望まれている。本研究では、BN芳香族化合物として1,2-アザボリン類に焦点を当て、カルベン種を用いた新規官能基化法の開発を目指した。検討の結果、世界初となる1,2-アザボリン類のN-H結合選択的な直接官能基反応を見出し、新規3環性化合物の合成に成功した。また、金属アレニリデン種を用いた官能基化を検討した結果、パラジウム触媒を用いたB-アレニル化反応を発見することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1,2-アザボリン類の新規官能基化法として、カルベン種を用いることで窒素原子上への位置選択的な置換基導入が可能となった。N-H結合の選択的な活性化法は前例がなく、学術的に興味深い。本反応は温和な条件下で進行し、化学量論量の高反応性試薬を用いる必要もないため、多官能性誘導体の合成における利用が期待できる。また、開発したパラジウム触媒を用いたB-アレニル化反応では、未知の反応活性種が関与していることが強く示唆されており、学術的に意義深い発見といえる。これらの手法により、既知法では得難い誘導体群を容易に合成できることから、本研究はBN芳香族化合物を基軸とした新規医薬品の創出に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：The BN heterocycles which contain boron and nitrogen atoms in their ring systems have attracted immense interest in various research fields represented by organic luminescent materials. In addition, recent studies revealed their great potential as bioactive molecules. To produce novel materials based on BN heterocycles, it is natural that the development of novel functionalization methods for BN heterocycles is required. In this work, we investigated the utilization of carbene species for direct functionalization of 1,2-azaborines. As a result, we found that insertion of free carbenes into the N-H bond to afford corresponding coupled product. Further studies on functionalization of metal allenylidenes led us to discover palladium-catalyzed B-allenylation of 1,2-azaborines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アザボリン カルベン パラジウム触媒 直接官能基化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

環内にホウ素および窒素原子を含むヘテロ芳香族化合物(以下、BN芳香族化合物)は、近年有機エレクトロニクス分野において利用が拡大していることに加え、生物活性物質や生体イメージング技術用色素として高いポテンシャルが実証されていることから、BN芳香族化合物の重要性は今後ますます増大すると予想される。BN芳香族化合物を基盤とした新規有用物質の創製を推進する上では、多様な誘導体の効率的合成法が必要となる。しかしながら、既存の合成手法は過激な条件を用いるため官能基許容性に乏しく、供給可能なBN芳香族化合物は著しく制限される。現状を開拓するには、温和な条件下で進行する化学選択的な官能基化法が求められるが、BN芳香族化合物の反応性は十分に精査されておらず、実践的な合成手法の開発は難渋している。

### 2. 研究の目的

本研究では、BN芳香族化合物として1,2-アザボリン類を対象とし、光照射下または遷移金属触媒存在下で発生するカルベン種を用いた新規官能基化法の開発を目的とした。カルベン種は温和な条件下で発生可能な高反応性化学種であるが、これまでBN芳香族化合物とカルベン種との反応は全く報告例がなかった。そこで、様々なカルベン種と1,2-アザボリン類との反応を調査することで、新規誘導体が創出できるだけでなく、アザボリン類の特異な反応性への理解を深化させられると考えた。

### 3. 研究の方法

モデル基質として1-アザ-2-ボラナフタレン(以下、BNナフタレン)を用い、まず可視光照射下で発生させたカルベンとの反応を検討した。カルベン前駆体としては、電子求引性基を有するジアゾ化合物やアシルシランを用いることとした。これらの前駆体から生じるカルベンは反応性が異なるため、BNナフタレンとの反応において位置選択性に違いが見られるものと期待した。また、これらの反応を種々の遷移金属触媒の存在下で検討することで、反応系中にて発生する金属カルベノイドを用いたBNナフタレンの官能基化も検討した。モデル基質を用いた反応が進行した場合、溶媒等の反応条件を最適化したのち、BNナフタレン類やカルベン前駆体の適用範囲を調査した。

さらに、金属カルベノイドと構造が類似した金属アレニリデンもまたBN芳香族化合物の官能基化に利用できるのではないかと考えた。カルベン種と同様、金属アレニリデンとBN芳香族化合物との反応も前例はない。そこで、金属アレニリデンの前駆体として炭酸プロパルギルエステルを用い、BNナフタレンとの反応を遷移金属触媒存在下で検討したのち、基質適用範囲や反応機構について詳細に調査した。

### 4. 研究成果

まずBNナフタレン1(R=H)とカルベン前駆体である $\alpha$ -ジアゾ酢酸エステル2との反応を検討した(図1)。種々検討した結果、ジクロロメタン溶媒中、青色LED照射下で反応を行うと、室温下にて窒素-水素結合に対するカルベンの挿入反応が進行し、対応する置換体3が高収率(最高84%)で得られることを見出した。これは、1,2-アザボリン類のN-H結合選択的な官能基化反応の初の例である。なお、窒素原子に隣接するホウ素原子上に置換基をもつ場合には同様のカップリング体がほとんど得られなかったことから、本反応は反応点周辺の立体障害に鋭敏であることが示唆された。残念ながら、本反応で生じたN-置換体3は不安定であり、様々な精製法を試みたものの単離は困難であった。そこで、N-置換体3よりも安定な化合物に誘導すべく検討した。その結果、N-H挿入反応の後、ワンポットにてエステルの還元反応を行うことにより、3環性オキサザボロリジン4が中程度の収率で得られることを見出した。期待通り、本化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。本手法を用いて基質適用範囲を検討し、種々の置換基を有するオキサザボロリジン類4を得ることができた(12例、収率14-48%)。なお、置換基の種類が異なるジアゾ化合物やアシルシランをカルベン前駆体として用いた場合、BNナフタレンとの反応はほとんどまたは全く進行しなかった。種々の遷移金属触媒(ロジウム、銅、パラジウム、金など)の存在下で反応を行った際には、ほとんど反応が進行しない、またはBNナフタレンが分解する結果となった。オキサザボロリジン4の収率が低収率に留まる原因は明らかになっていないが、とくに還元反応の段階についてより詳細な検討が必要であると考えている。

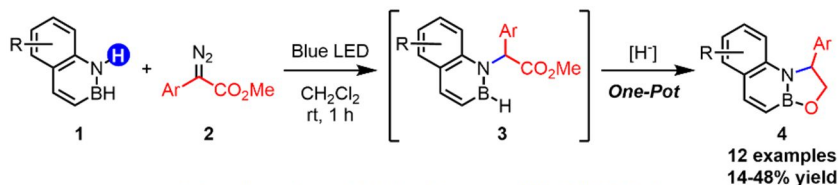
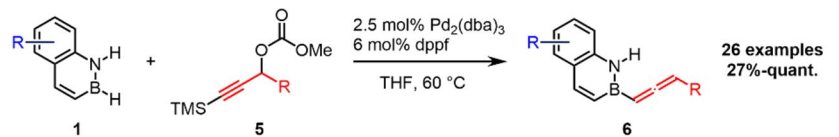


図1. カルベンのBNナフタレンに対する挿入反応

以上に述べた広範な検討より、カルベン種を用いた 1,2 - アザボリン類の官能基化法の開発は困難と判断し、金属カルベノイドに類似した構造をもつ金属アレニリデンの利用を試みることにした。まず、本活性種として最も報告例の多い銅アレニリデンを用いることとし、BN ナフタレンと炭酸プロパルギルエステルとのカップリング反応を銅触媒存在下で実施した。しかしながら 2 成分のカップリング体は得られず、BN ナフタレンの分解を招くのみであった。そこで他の遷移金属触媒として、ニッケルおよびパラジウムを用い、様々な配位子を用いて同様の反応を検討した。その結果、パラジウム触媒を用いた際、2 成分カップリング体として *B* - アレニル化体 **6** が高収率で得られることを発見した (図 2)。ここで、同様の反応形式によるホウ素置換アレニンの合成は過去に全く例がないことから、本反応についてより詳細に検討を進めることにした。

まず反応条件を精査したのち、基質適用範囲を詳細に検討した。その結果、置換基や主骨格の異なる 1,2 - アザボリン類 **1** や、種々の官能基を有する炭酸プロパルギルエステル **5** が許容され、全 26 種類の多様な *B* - アレニル化体 **6** を得ることができた (収率 27%-quant.)。さらに、不斉合成反応への展開を試みたところ、高いエナンチオ選択性の実現にも成功した。



合成した化合物の例

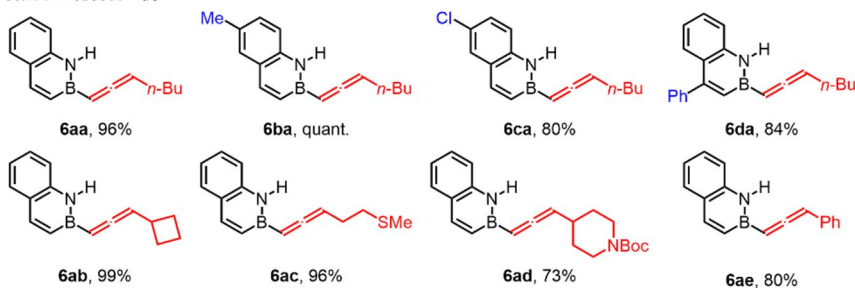


図 2. パラジウム触媒による *B* - アレニル化反応

パラジウム触媒による炭酸プロパルギルエステルの分子変換反応はこれまでに多くの報告例がある (Tsuji, J. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 34, 2589 など)。しかしながら、図 2 に示した *B* - アレニル化反応のメカニズムの説明は困難であり、未知の反応活性種が関与している可能性が極めて高い。そこで反応機構解析の一環として、炭酸プロパルギルエステルの構造を変更した反応剤を用い、BN ナフタレンとの反応を最適条件の下で試みた。種々検討した結果、本反応を進行させる構造要件として、アルキン上のトリメチルシリル基とメチルエステル部位が極めて重要であることを明らかにした。また、GC-MS 解析により、トリメチルシリル基がメトキシトリメチルシランとして除去されていることも明らかにした。以上の検討結果から、前例のないアレニリデン錯体を鍵活性種とする反応機構を提唱するに至った (図 3)。今後はより詳細に反応機構を解析し、提唱反応機構を証明するとともに、新アレニリデン錯体を用いた分子変換反応の開発へと展開したいと考えている。



図 3. 提唱反応機構

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morita Taiki, Murakami Hiroki, Asawa Yasunobu, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 61
2. 論文標題 Enantioselective Synthesis of Oxazaborolidines by Palladium Catalyzed N-H/B-H Double Activation of 1,2 Azaborines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202113558	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 Tsuda Masato, Morita Taiki, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 58
2. 論文標題 Synthesis of isoxazoloazaborines via gold(i)-catalyzed propargyl aza-Claisen rearrangement/borylative cyclization cascade	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1945
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D1CC07002A	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 Li Guangzhe, Yu Guo, Wang Chengdong, Morita Taiki, Zhang Xuhai, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Copper(i)-catalysed intramolecular hydroarylation-redox cross-dehydrogenative coupling of N-propargylanilines with phosphites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 113 ~ 116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D10B02091A	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Taiki Morita, Hiroki Murakami, Masato Tsuda, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Novel Synthetic Approaches towards Polycyclic BN Heterocycles
3. 学会等名 17th International Meeting on Boron Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1,2-アザボリン類と炭酸プロパルギルエステルとのカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田正仁、盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 亜鉛カルベノイドを用いた1,2-アゾール類の環拡大反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津田正仁、盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 金触媒によるプロパルギルアザClaisen転位反応を用いたイソオキサゾロアザボリンの合成と亜鉛カルベノイドによるN-O結合へのメチレン挿入反応の開発
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura, Taki Morita, Hiroki Murakami
2. 発表標題 Development of 1,2-Azaborine-fused Heterocycles and Their Novel Functionalization
3. 学会等名 the VIth International Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsuda Masato, Taiki Morita, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Aza-Claisen Synthesis of Isoxazoloazaborines via Gold(I)-Catalyzed Propargyl en Rearrangement/Borylative Cyclization Cascade
3. 学会等名 The 9th European Conference on Boron Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taiki Morita, Hiroki Murakami, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Oxazaborolidines via Palladium-Catalyzed N-H/B-H Double Functionalization of 1,2-Azaborines
3. 学会等名 The 9th European Conference on Boron Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上弘樹、盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1,2-アザボリン類の不斉N-H/B-H二官能基化法の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津田正仁、盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 金(I)触媒によるプロパルギルアザClaisen転位反応を用いたイソオキサゾロアザボリンの合成と亜鉛カルベノイドによるN-O結合へのメチレン挿入反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上弘樹、盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1,2-アザボリン類のN-H/B-H二官能基化法の開発
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 盛田大輝、村上弘樹、中村浩之
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1,2-アザボリン類のN-H/B-H二官能基化反応の開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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