

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H05978・19K21128

研究課題名(和文)環状ホウ素アート錯体の1,2-メタレート転位を鍵とする多官能性分子骨格の迅速合成

研究課題名(英文)Development of a 1,2-Metallate rearrangement of boracycles: A rapid construction of highly functionalized cyclic- and acyclic-scaffolds

研究代表者

溝口 玄樹 (MIZOGUCHI, Haruki)

岡山大学・自然科学研究科・助教

研究者番号：90818519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：有機ホウ素化合物は医薬品や機能性材料を合成するための中間体や含ホウ素医薬品など幅広い分野で重要である。本研究では、多彩な構造の有機ホウ素化合物を効率的に構築可能な合成手法を開発した。炭素-炭素結合を形成しながらホウ素を導入できる、ホウ素アート錯体の1,2-メタレート転位に注目し、環状ホウ素の環縮小型メタレート転位、およびアラインを用いる多成分連結型のカップリング、により多置換ボロン酸の合成法を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、医薬品や生物活性天然物の合成を容易にするための、複雑な構造(多くの置換基や官能基)を持つ有機ホウ素化合物の有機合成手法を開発した。ホウ素元素の特性となるボロン酸エステルアート錯体の1,2-メタレート転位は従来2つのビルディングブロックの連結に使われることが多かったが、本研究では環構造などの分子の骨格を組み上げながら有機ホウ素化合物を合成するための手法に展開した。ホウ素を活用する有機合成に新たな知見を与えるとともに、創薬等に応用可能な技術であると期待している。

研究成果の概要(英文)：Organoboron compounds are important class of molecules which were often used as intermediates for the synthesis of pharmaceutical and functional material. Additionally, boron containing medicines such as Bortezomib are known to possess a unique and potent activity. In this study, we aimed to develop new synthetic methodologies for the rapid synthesis of highly substituted boronic ester derivatives inspired by 1,2-metallate rearrangement of alkenylboron-ate complex. To realize this goal, we developed 1) ring-contractive metallate rearrangement of boracycle, for the synthesis of densely functionalized cyclic boronic ester derivatives, and 2) aryne-triggered multicomponent metallate rearrangement for the synthesis of linear, highly substituted boronic ester derivatives.

研究分野：有機合成化学、天然物化学

キーワード：有機ホウ素化合物 有機合成 アート錯体 1,2-メタレート転位 立体選択的反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機ホウ素有機ホウ素化合物は天然物や医薬品、機能性分子などの合成におけるビルディングブロックとして極めて重要な一群である。また、抗がん剤ボルテゾミブに代表されるように、含ホウ素医薬品はホウ素元素が持つ特性（空の軌道によるルイス酸性・ボロン酸構造による水素結合形成やエステル形成）により特異な生理活性を示す。近年、医薬品においては、 sp^3 炭素に富んだ骨格が重要視されるようになってきており、多様な三次元構造を持つ有機ホウ素やその合成戦略が求められている。しかし、アリールホウ素などに代表される $C(sp^2)$ - B 結合の合成法や活用法が確立されている一方、立体中心を持つ $C(sp^3)$ - B 結合はより複雑でありその合成法には制限がある。ヒドロホウ素化など、不飽和結合のポリル化が盛んに研究されてきたが、分子骨格を構築したのちにホウ素を導入していく使い方が基本である。これを相補するアプローチとして、 sp^3 炭素骨格を立体選択的に組み上げながらホウ素を導入できれば構造多様な有機ホウ素分子群を効率的に創出できるのではないかと考えた



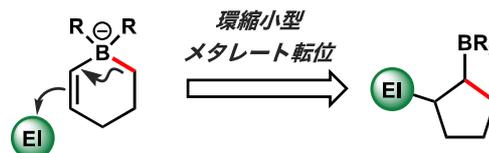
有機ホウ素化合物の特徴的な反応としてアルケニルホウ素アート錯体の 1,2-メタレート転位が知られている¹⁾。求電子剤によりオレフィンを活性化することでホウ素上の置換基が求電子剤のアンチ側から転位し、炭素-炭素結合を形成する反応であり、オレフィンを 1,2-官能基化しながら多置換ボロン酸誘導体を合成する手法である。近年、Morken らや Aggarwal らを中心としてこのような反応性を活用する合成手法が開発されるようになってきたが、既存の手法はシンプルな基質のカップリングが中心であり^{2,3)}、メタレート転位を利用して環構造のような三次元的な構造を立体制御しながら合成する戦略はまだ未開拓であり（ごく最近、Aggarwal らにより環縮小や環拡大を経るメタレート転位によってシクロブチルボロン酸エステルを合成する手法が報告された^{4,5)}）、骨格形成のための戦略や立体制御のための方法論を開発していく必要がある。

2. 研究の目的

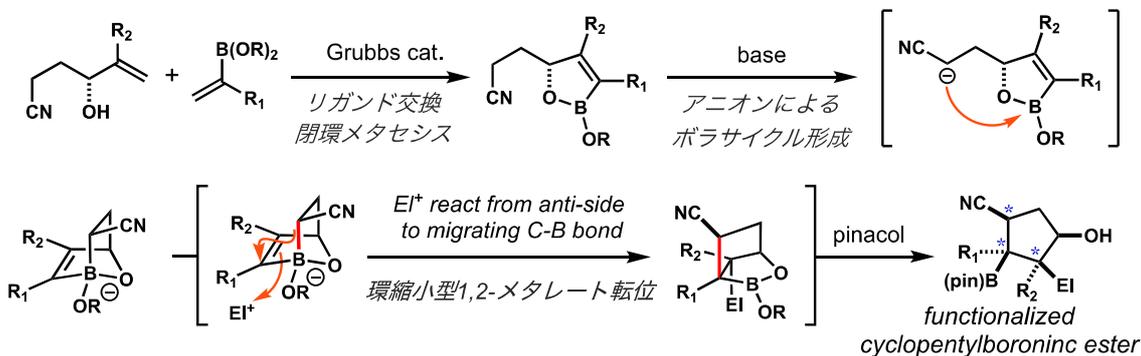
本研究の目的は、アルケニルホウ素を用いる 1,2-メタレート転位の新たな反応制御法を開拓し、三次元的に複雑な構造の有機ホウ素化合物の簡便な合成法を提案することである。そこで、1) 環状ホウ素（ボラサイクル）を活用するメタレート転位、を 2) 基質の持つアルコキシドを配向基とすることで制御する合成プロセスを考案した。ボラサイクルの利用により、環拡大や環縮小などのダイナミックな構造変化を伴うメタレート転位を行うことで、複雑な構造を効率的に生み出すことができると期待した。また、水酸基をホウ素中心に配位させることで、ボラサイクルを安定化するとともにホウ素周りに立体環境を生み出し、転位における立体選択性を制御できると考えた。

3. 研究の方法

研究目的を達成するにあたり、ボラサイクルを活用する環拡大および環縮小を伴うメタレート転位反応を設計した。今回主に検討した環縮小を伴うカスケード反応計画を以下に示す。



ビニル基を環内に有するボラサイクルアート錯体に対し、求電子剤を作用させれば、もう一方の炭素-ホウ素結合が環縮小を伴いながらメタレート転位し、炭素環が構築できると考えた。この際、求電子剤がビニル基と反応する面を制御できれば立体選択的なメタレート転位が可能であると考え、基質の水酸基の配位によるコンホメーション制御を計画した。



図のように、分子内にシアノ基を持つアリールアルコールとビニルボロン酸エステルを基質としたリガンド交換/閉環メタセシス⁶⁾により水酸基を配位させたのち塩基を作用させる。生じたシアノカルバニオンがホウ素に環化することでボラサイクルが形成できると考えた。この際形成されるピシクロ型のアート錯体は水酸基の立体化学に応じて立体選択的に発生するはずである。これに対し、求電子剤が転位する炭素-ホウ素結合と逆側から反応することで立体選択的

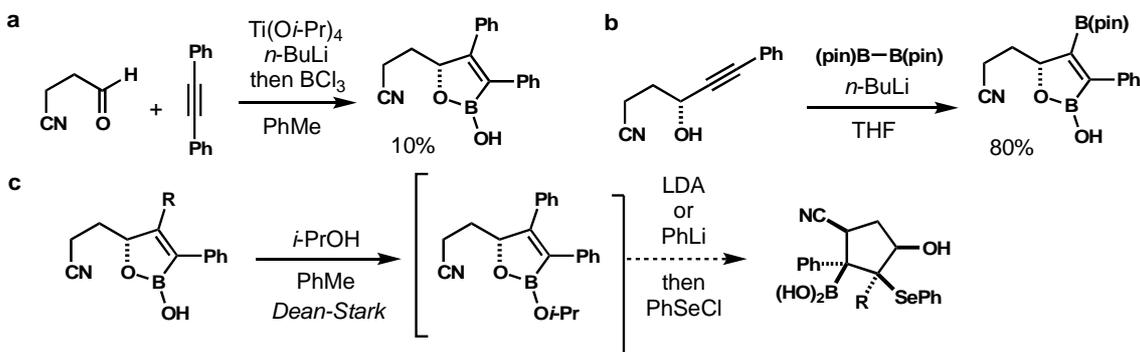
なメタレート転位が進行すれば、連続する3つの立体化学を導入しながら水酸基、ボロン酸エステル、シアノ基といった官能基を有するシクロペンタンを一挙に合成できると期待した。

また、メタレート転位をトリガーすることのできる求電子剤にも着目した。メタレート転位を炭素求電子剤で誘起できれば、複数の炭素-炭素結合を形成しながら一挙に複雑なボロン酸構造へとアクセスできる。しかし、そのような求電子剤の種類は限られており、有機金属を求電子剤とする手法 (Morken) や求電子的なラジカルを使う方法 (Aggarwal, Studer) が大半を占める。そこで、これまでの求電子剤とは異なる性質を持つ新たなタイプの炭素求電子剤の開発を計画した。

4. 研究成果

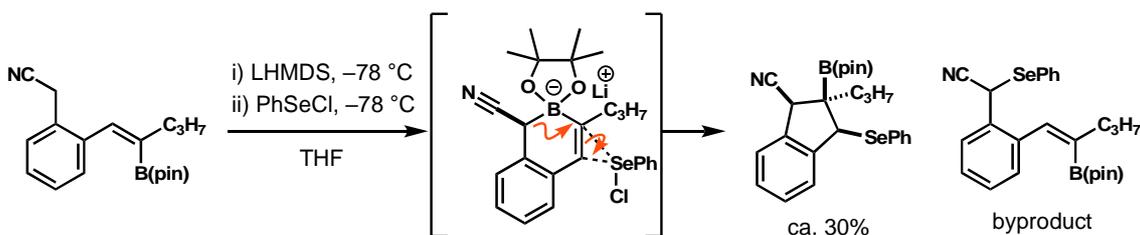
(1) 環状ホウ素の環縮小型メタレート転位による炭素環骨格の構築

方法項に示したカスケード反応を検討するため、まず環状ビニルボロン酸の合成を試みた。当初は図に示したオレフィンメタセシスを利用する方法により合成できると考えたが、近傍のシアノ基のため複雑な混合物が得られるのみであった。異なる経路を検討したところ、低原子価チタンを用いるアルキンとアルデヒドの還元的カップリングにより低収率ながら目的物を得ることができた。また、内山⁷⁾らの方法を参考とし、プロパルギルアルコールのトランスジボリル化によりホウ素エステル置換体を得た。



2種類の環状ボロン酸が得られたため、計画したカスケード反応を試みた。ボロン酸を脱水条件下イソプロピルエステルとし、溶媒交換ののち生成することなく強塩基を作用させた。シアノカルバニオンの生成と環化でボラサイクルを形成したのち、セレン化剤である PhSeCl を求電子剤としてメタレート転位を引き起こそうと試みた⁸⁾。しかし、原料が回収されるばかりであり、現在のところ目的のシクロペンタン環を得ることはできておらず、反応条件の検討を継続中である。このように、予定したアルコキシドに制御が困難であることがわかったため、まずはシンプルな環縮小型メタレート転位を検討することとした。

調製の容易さとコンホメーション固定による環化の効率化を考え、ベンゼン環を有する基質をデザインしメタレート転位を試みた。基質となるシアノメチル基とビニルボロン酸を適切な位置にもつ化合物はジボリルアルケンを用いる鈴木-宮浦カップリングにより簡便に合成できた。

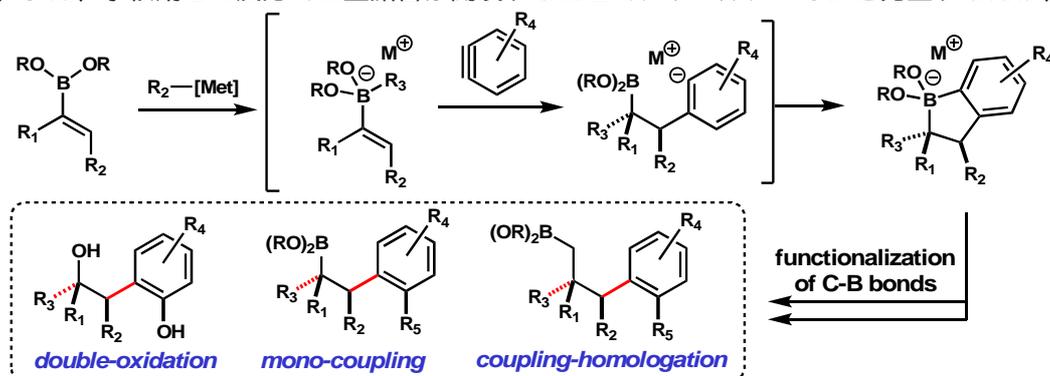


これに対し、塩基として LHMDS を作用させることでシアノカルバニオンを発生させ、環化によりビニルボロン酸エステルアート錯体を調製した。この中間体にセレン化剤を作用させたところ、目的の環縮小型の転位が進行し、三連続立体中心を持つ高度に官能基化されたインダンを得ることに成功した。一つの立体異性体が主生成物として得られており、求電子剤の反応面がシアノ基の立体化学によって制御されている可能性が考えられる。

このようなビニルボロン酸エステルとシアノ基のような安定化されたアニオンを組み合わせる官能基化された炭素環を形成する例は知られていない。現在はインダン骨格を構築しているが、ベンゼン環の縮環していないシクロペンタン環やその他シクロアルカンへの拡張も可能だと考えられる。ここで導入したシアノ基、ボロン酸、セレン基はさまざまな変換が可能な官能基であるため、複雑な構造を持つ天然物や医薬品リード化合物の合成において有用な中間体になると期待している。現在のところ、シアノカルバニオンがセレン化された副生成物の生成を抑えられておらず、反応条件や基質のさらなる最適化が課題である。

(2) アラインをトリガーとする歪み開放型メタレート転位

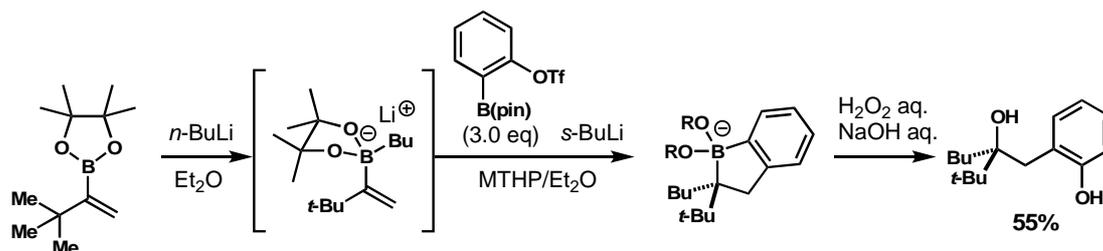
メタレート転位を引き起こすことのできる新規炭素求電子剤を見いだすことができれば、上記手法と組み合わせることで幅広い展開が可能になると考え、アラインを用いるカップリング反応を考案した。アラインは歪んだ3重結合を有し、高い求電子性を示すことが知られているため、ビニルボロン酸アート錯体と反応し、メタレート転位を引き起こすことができると考えた。また、求核剤との反応で三重結合が開裂することでアリールアニオンを発生するため、従



来の求電子剤とは異なる連続反応が可能になると考えた。

具体的なプロセスを示す。ビニルボロン酸エステルに対し求核剤として有機金属を作用させることでアート錯体を形成する。ここにベンザインを作用させれば、ビニル基のベンザインへの付加、メタレート転位、生じたアリールアニオンのホウ素への環化が一挙に進行し、ボリン酸誘導体を与えると考えた。このボリン酸は二本の炭素-ホウ素結合を持つため、様々な誘導化が可能であり、多彩な鎖状骨格が合成できると考えた。

以上の計画のもと、ベンザイン前駆体や反応条件の検討を行った。その結果、同様にボリン酸エステルアート錯体を活性種として用いる、細谷らの開発したベンザイン前駆体⁹⁾が効果的であることを見出した。ビニルボロン酸ピナコールエステルに対し *n*-ブチルリチウムを作用させアート錯体としたのち、*s*-BuLi によって活性化されたベンザイン前駆体を作用させたところ、期待通り反応が進行した。ボリン酸を含む反応混合物を酸化的に処理したところ、二つの炭素-ホウ素が炭素-酸素結合へと変換されたと考えられるヒドロキシフェノールを得ることができた。



しかしながら、収率の観点から、ベンザインの高い反応性に由来する副反応が問題となったため、反応溶媒や条件を最適化した。その結果、MTHP (4-methyl tetrahydropyran) を溶媒として用いることが重要であることがわかり、目的生成物を単離収率 55% (64%NMR 収率) で得ることができた。本手法では、最大 3 本の炭素-炭素結合を形成しながら三級アルキルボロン酸誘導体を一段階で合成可能である。また、*tert*-ブチル基のようなかさ高い置換基の存在化においても良好な収率で転位体を与える (連続する四置換炭素を構築) 点が特筆すべきである。多成分を連結しながら複雑な構図のホウ素化合物を供給する強力な手法となるポテンシャルがある。現在本研究を発展させるため、基質の適用範囲の拡大やボリン酸中間体のクロスカップリングなどによる誘導化を検討している。

参考文献

- 1) Matteson, D.S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, Berlin, 1995
- 2) Zhang, L.; Lovinger, G. J.; Edelstein, E. K.; Szymaniak, A. A.; Chierchia, M. P.; Morken, J. P. *Science* **2016**, *351*, 70-74.
- 3) Silvi, M.; Sanford, C.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5376-5379.
- 4) Hari, D. P.; Abell, J. C.; Fasano, V.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5515-5520.
- 5) Devanport, R.; Silvi, M.; Noble, A.; Hosni, Z.; Fey, N.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6525-6528.

- 6) Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3272-3276.
- 7) Nagashima, Y.; Hirano, K.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532-8535.
- 8) Armstrong, R. J.; Sanford, C.; García-Ruiz, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4922-4925.
- 9) Sumida, Y.; Kato, K.; Hosoya, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2806-2809.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 溝口 玄樹・森本 一樹・豊田 耕平・仲宗根 礼子・坂倉 彰
2. 発表標題 アラインをトリガーとするビニルボロン酸エステルアート錯体の歪み開放型メタレート転位反応の開発
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----