

機関番号：32624

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790018

研究課題名(和文) ボラノニトロンを用いる炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文) Search for carbon-carbon bond formation by the use of boranonitrone

研究代表者 森田 延嘉 (MORITA NOBUYOSHI)

昭和薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：00433847

研究成果の概要(和文)：保護されたオキシムに $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させて発生させたボラノニトロンがアルケンと分子間環化付加反応を起こす事を見出した。エステル基を有するオキシムの場合には 3,5-*trans*-イソキサゾリジンを、アミド基を有する場合は 3,5-*cis*-イソキサゾリジンを立体選択的に与える事も見出した。本手法は、1,3-*anti*、1,3-*syn* アミノアルコールを合成できる優れた方法になった。またボラノニトロンに炭素ラジカル種が効率良く付加する事も見出した。

研究成果の概要(英文)：Boranonitrone, generated from protected oxime with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, underwent intermolecular cycloaddition with alkenes to afford the corresponding isoxazolidines in good yields. Interestingly, the cycloaddition of *N*-borano-*C*-ethoxycarbonyl nitrone with alkenes gave 3,5-*trans*-isoxazolidines, whereas the reaction of *tert*-butyldimethylsilyloximino-*N,N*-dimethylethaneamide with alkenes afforded 3,5-*cis*-isoxazolidines. This reaction is very useful for synthesis of 1,3-*anti* and 1,3-*syn* aminoalcohols by reductive cleavage of an N-O bond. Additionally, the reaction of *N*-borano-*C*-ethoxycarbonyl nitrone with carbon radical species afforded the corresponding hydroxylamines in good yields.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	1,100,000円	330,000円	1,430,000円
平成21年度	900,000円	270,000円	1,170,000円
平成22年度	900,000円	270,000円	1,170,000円
年度			
年度			
総計	2,900,000円	870,000円	3,770,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

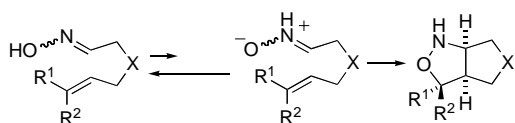
1. 研究開始当初の背景

ニトロンは生理活性作用を有する含窒素化合物の合成に非常に有用で汎用性に富んだ基質である。ニトロンを用いる反応としては、求核付加反応、ラジカル付加反応、環化付加反応などが知られている。中でも、ニト

ロンとアルケンとの分子内および分子間環化付加反応は炭素-炭素結合と炭素-酸素結合を一挙に形成してイソキサゾリジン骨格を構築できることから、非常に有用な方法である。イソキサゾリジン環は窒素-酸素結合を還元的方法により開裂させることで、

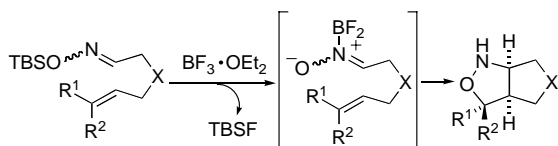
1,3-アミノアルコール類へと変換可能であり、生理活性作用を有する含窒素化合物の合成に利用できる。

一方、分子内にアルケンを有するオキシムは加熱するとオキシムの互変異性により、*NH*-ニトロンが発生し、分子内のアルケンと分子内環化付加反応 (IOOC : Intramolecular Oxime-Olefin Cycloaddition) を起こし、*N*-無置換イソキサゾリジンを与える事が知られている。IOOC 反応はオキシムから *NH*-ニトロンへの異性化を経て反応が進行するが、*NH*-ニトロンへの異性化が熱力学的に不利であることが知られている。従って、反応には高温条件が必須であり、反応に利用できる基質は制限されていた。



それに対して我々は、2つの親和性(窒素とホウ素、ケイ素と酸素)を用いることにより、この問題を解決している。即ち、TBSで保護されたオキシムに対して $BF_3 \cdot OEt_2$ を作用させることで、緩和な反応条件下でボラノニトロンを発生させ、アルケン類との分子内環化付加反応を進行させて、*N*-無置換イソキサゾリジンを効率良く与える反応の開発に成功している。

本反応で発生していると考えられるボラノニトロンは我々が独自に開発した活性化化合物であり、その性質や反応性、基質の適用範囲等の詳細はあまり分かっていなかった。



2. 研究の目的

TBSにより保護されているオキシムから発生させたボラノニトロンを用いて、種々の炭素-炭素結合形成反応(環化付加反応やラジカル付加反応等)を開発し、様々な置換様式を有する化合物(イソキサゾリジン・ヒドロキシルアミン・アミノアルコール・アミノ酸等)を合成することを目的とした。また反応を開発しながらボラノニトロンの性質を解明する事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) TBSで保護されたオキシムから効率良くボラノニトロンを発生させるため、 $BF_3 \cdot OEt_2$ の等量や加える際の温度、用いる溶媒等、種々反応条件の検討を行った。

(2) (1)で見出した反応条件を用いて発生させたボラノニトロンにアルケン類や炭素ラジカル種を作用させ、分子間環化付加反応やラジカル付加反応を起こし、その適用範囲を調査した。

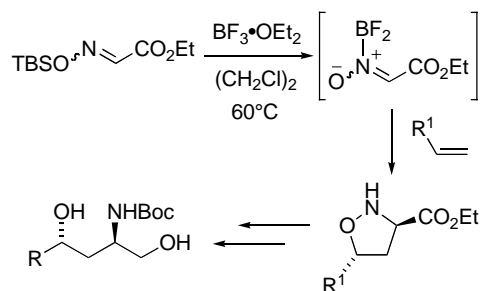
(3) 生理活性天然物によく見られる構造部位である 1,3-*anti*, 1,3-*syn* アミノアルコールへと導くために、(2)で得られたイソキサゾリジン体に種々変換反応を行った。

4. 研究成果

(1) *N*-ボラノ-*C*-エトキシカルボニルニトロンとアルケン類との分子間環化付加反応

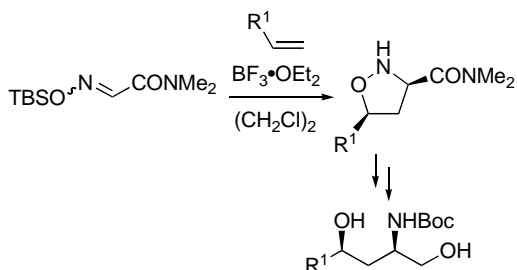
エチルグリオキシレート-*O*-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシムから発生させた *N*-ボラノ-*C*-エトキシカルボニルニトロンは様々なアルケン類と分子間環化付加反応を起こし、3,5-*trans*-イソキサゾリジン類を選択的に収率良く与えることを見出した。また得られた 3,5-*trans*-イソキサゾリジン体を種々変換反応に付す事で、生理活性天然物によく見られる構造単位である 1,3-*anti* アミノアルコールへと導くことにも成功した。

また本反応で発生していると予想される *N*-ボラノ-*C*-エトキシカルボニルニトロンは、電子吸求性基を有するアルケンとは反応性が低かったことから、求電子的な性質を有することが明らかとなった。



(2) *tert*-ブチルジメチルシリルオキシイミノ-*N,N*-ジメチルエタンアミドとアルケン類との分子間環化付加反応

tert-ブチルジメチルシリルオキシイミノ-*N,N*-ジメチルエタンアミドと様々なアルケン類との環化付加反応を検討した結果、3,5-*cis*-イソキサゾリジン類を選択的に収率良く与えることを見出した。

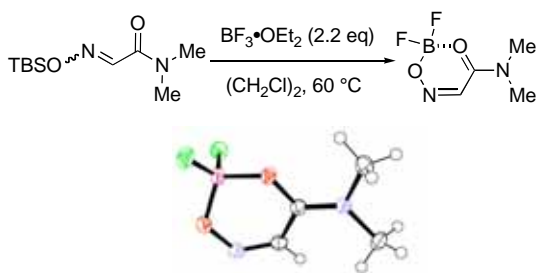


また得られた 3,5-*cis*-イソキサゾリジン体を(1)と同様に変換反応に付す事で、生理活性天然物によく見られる 1,3-*syn* アミノアルコール体へと導くことに成功した。

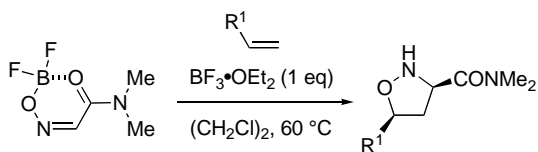
(1)(2)に示したように、出発物質の官能基を変えるだけで、異なる立体化学を有する生成物を作り分けられる本手法は天然物合成や生理活性化合物合成の観点から、非常に有用な方法となった。

(3) *tert*-ブチルジメチルシリルオキシイミノ-*N,N*-ジメチルエタンアミドとアルケン類との分子間環化付加反応における活性中間体の単離

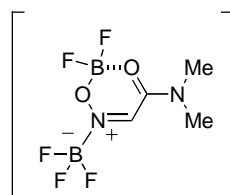
tert-ブチルジメチルシリルオキシイミノ-*N,N*-ジメチルエタンアミドにジクロロエタン溶媒中、2.2 等量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたところ、反応途中で結晶の析出が観察された。そこで、この結晶を単離し、X 線結晶構造解析を行ったところ、以下の構造であることを明らかにした。



本結晶にジクロロエタン溶媒中、アルケンを加え、1 等量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させると、分子間環化付加反応が進行し、(2)と同様に 3,5-*cis*-イソキサゾリジンが得られてきた。

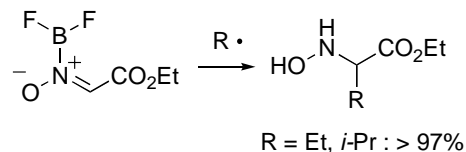


このことから、本反応の活性中間体は上記結晶構造に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ が窒素原子に配位した以下の構造であることが推測された。



(4) *N*-ボラノ-*C*-エトキシカルボニルニトロンへの炭素ラジカル種の付加反応

エチルグリオキシレート-*O-tert*-ブチルジメチルシリルオキシムから発生させた *N*-ボラノ-*C*-エトキシカルボニルニトロンが炭素ラジカル種と効率良く反応することを見出した。本反応は、種々の置換様式を有するヒドロキシルアミン類の効率的な合成法となった。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

N. Morita, K. Fukui, J. Irikuchi, H. Sato, Y. Takano, I. Okamoto, H. Ishibashi, O. Tamura. Intermolecular Cycloaddition of *N*-Boranonitron with Alkenes. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7164-7174. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1. 河野莉奈
C-アミド置換 *O-TBS* オキシムの分子間環化付加反応
日本薬学会第 131 年会
2011 年 3 月 5 日要旨集上にて発表 (静岡)

2. Nobuyoshi, Morita
N-Borano-*C*-Ethoxycarbonyl Nitron with Olefins.

12th Belgian Organic Synthesis Symposium,
Jul. 15, 2010, Namur, Bergium

3. Yukari Saito
Stereoselectivity of Intramolecular Cycloaddition
of Nitrene Having Allene Moieties
12th Belgian Organic Synthesis Symposium,
Jul. 15, 2010, Namur, Bergium

4. 齋藤由香理
ニトロソとアレン類との分子間環化付加反
応における立体選択性
日本薬学会第 130 年会
2010 年 3 月 28 日 岡山

5. 齋藤由香理
分子内にアレン類を有するニトロソの環化
付加反応
第 58 回有機合成化学協会関東支部シンポジ
ウム
2009 年 11 月 28 日 新潟

6. 森田延嘉
N-ボラノ-*C*-エトキシカルボニルニトロソと
アルケン類との分子間環化付加反応
第 39 回複素環化学討論会
2009 年 10 月 14 日 千葉

7. 齋藤由香理
分子内にアレン類を有するニトロソの環化
付加反応の開発
第 53 回日本薬学会関東支部大会
2009 年 10 月 3 日 埼玉

8. Nobuyoshi Morita
Intermolecular Cycloaddition of *N*-Boranonitrene
with Alkenes
16th European Symposium on Organic Chemistry,
Jul. 14, 2009, Prague, Czech

9. 森田延嘉
ニトロソとアレンとの分子内環化付加反応
日本薬学会第 129 年会
2009 年 3 月 27 日 京都

10. 森田延嘉
N-ボラノニトロソとアルケン類との分子間
環化付加反応
第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム
2008 年 11 月 5 日 京都

11. 福井健仁
N-ボラノニトロソを用いた分子間環化付加
反応
第 52 回日本薬学会関東支部大会
2008 年 10 月 4 日 東京

12. 福井健仁
N-ボラノニトロソへのラジカル付加反応の
開発
日本薬学会第 128 年会
2008 年 3 月 27 日 横浜

[その他]
ホームページ等
<http://www.shoyaku.ac.jp/labosite/yakka/index.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
森田 延嘉 (MORITA NOBUYOSHI)
昭和薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：00433847