

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05509

研究課題名(和文) 触媒や医薬品を指向した光学活性有機ホウ素化合物の革新的合成

研究課題名(英文) Innovative synthesis for chiral organoboron compounds toward catalyst and medicine

研究代表者

添田 貴宏 (Soeta, Takahiro)

金沢大学・物質化学系・准教授

研究者番号：10506819

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)：ピリジン環有する多点認識型NHC配位子と銅塩によるイミンの不斉ホウ素化反応について検討した。申請者はこれまでにピリジン環有する多点認識型NHCを開発し、様々な不斉反応に展開してきた。しかし、多点認識型NHC前駆体となるピリジン環有するトリアゾリウム塩は触媒としての利用のみであった。そこで、ピリジン環有するトリアゾリウム塩の不斉配位子への展開を検討し、実際に、イミンへの不斉ホウ素化反応における不斉配位子として用いることで、生成物の α -アミノホウ酸誘導体を最高60% eeで得ることに成功した。また、本反応においてピリジン環が生成物の立体選択性の向上に関与していることも示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NHCを有機触媒として用いた分子変換反応では、極性転換反応に非常に有効であり、21世紀型の環境に優しい有機合成反応開発へ広く展開可能となることから、本研究は非常に意義深いものである。本研究の学術的な独自性は、申請者が開発したキラルな多点認識型NHC触媒を活用した、ホウ素を含有する医薬品や機能性触媒などを指向した触媒的不斉反応の開発である。触媒的不斉反応へ展開して高立体選択的に光学活性体が得られれば、生物活性が見込める各種化合物の新規合成法を開拓でき、その結果合成される一連の物質はそれぞれが医薬品の新規で効率的な合成法になる。

研究成果の概要(英文)：The asymmetric boronation of imines with copper salts and multi-functionalised NHC ligands with pyridine rings has been investigated. The author has developed multi-functionalized NHCs with pyridine rings. They have been applied to various asymmetric reactions. However, triazolium salts with pyridine rings, which are the precursors of multi-functionalised NHCs, have only been used as organocatalysts. We have investigated the use of triazolium salts with pyridine rings as asymmetric ligands in the asymmetric boronation of imines and succeeded in obtaining α -aminoboric acid derivatives with up to 60% ee. It has also been shown that the pyridine ring has a role in the improvement of the stereoselectivity of the product in this reaction.

研究分野：有機化学

キーワード：光学活性ボリン酸 含窒素複素環カルベン 触媒的不斉ボリル化 アミノボロン酸

1. 研究開始当初の背景

医薬品の多くは、生体維持に不可欠な炭素、水素、酸素、窒素、硫黄、リンの6元素から構成されている。一方で、その数は未だ少ないもののこれら以外のヘテロ元素を含む特異な医薬品も存在する。そして従来の6元素医薬品ではまったく菌が立たない疾患に対して、効果を発揮することが知られている。とくに最近、ホウ素原子を導入した医薬品の開発は非常に注目を浴びている。空の2p軌道を有するホウ素は、ドナー分子と共有結合により相互作用で可能であるため、ホウ素を薬物分子設計に組み込むことで標的タンパクへ水素結合と共有結合の相互作用による新しい生物活性が期待できる。また、有機ホウ素化合物はその安定性や毒性の低さから、すでに Suzuki カップリング反応としてノーベル賞受賞となるなど、非常に優れた反応試薬であることは周知の事実である。その点から、フェニルホウ酸誘導体は合成素子として重宝され、その合成法は発展してきた。一方、9-BBN を活用するアルコールの立体選択的合成は存在するものの、脂肪族ホウ酸誘導体やキラルなホウ酸誘導体の合成が比較的困難であり、高効率的合成法の開発が期待されている。さらに最近上市された、プロテアソーム阻害剤として知られる Valcade はアミノホウ酸誘導体であるが、これらを天然型アミノ酸から直接合成する方法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

「触媒的不斉反応を基盤とする高次反応制御」を手法とし、「光学活性アミノボラン酸の効率的合成法の確立」、「ボリン酸系不斉触媒の開発」を目的とする。アミノホウ酸誘導体を①独自に開発した配位子を活用した触媒的不斉反応による立体選択的合成、②NHC-コバルト触媒-フォトレドックス触媒の協同作用によるアミノ酸からの直接合成、の二つのアプローチで解決を試みる。

3. 研究の方法

① NHC-銅触媒によるイミンへのホウ素導入反応の開発：キラルなアミノホウ酸誘導体の高効率的合成法の開発

我々が独自に開発したピリジン骨格を有するキラルな多点認識型イミダゾリウム塩を配位子前駆体とし、イミンへのホウ素試薬の触媒的不斉付加反応を検討し、高立体選択性が発現するかを明らかにする。十分な立体選択性が発現しない場合には、配位子の修飾を行う。本配位子はアミノ酸から容易に誘導できるため多様性に富み、本反応にも充分満足のいく立体選択性を発現できると期待している。また、得られた生成物はキラルなアミノホウ酸誘導体であり、生物活性物質として重要であるため、立体選択性を損なうことなくアミノホウ酸へ誘導できるかを明らかにする。

② NHC 触媒-フォトレドックス触媒炭素-ホウ素結合形成反応の開発

アミノホウ酸誘導体は医薬品として重要な骨格であるが、現在のところ、アミノ酸から直接アミノホウ酸誘導体へ変換することは達成されていない。本計画では、NHC-コバルト触媒-フォトレドックス触媒協働作用によるアミノ酸の脱炭酸-ラジカルのボリル化反応により、アミノホウ酸誘導体が効率よく得られるかを明らかにする。特に、キラルな多点認識型イミダゾリウム塩を用いるため、コバルト触媒やフォトレドックス触媒を念入りに調査し、立体選択性が発現するかどうかを明らかにする。

③ 触媒的不斉 Passerini 型反応開発へ向けて

アキラルな $\text{Ph}_2\text{B-OH}$ が、イソシアニドのアルデヒドへの付加反応を促進し、高効率的に生成物を与えることを申請者は報告している。この知見をもとに、キラルなボリン酸誘導体を開発し、エナンチオ選択的反応へ展開する。不斉収率が低い場合には、ビナフチルなどの母骨格の置換基を嵩高くする、電子求引基を導入するなど、触媒の最適化を行う。

4. 研究成果

ピリジン環有する多点認識型 NHC 配位子と銅塩によるイミンの不斉ホウ素化反応について述べた。当研究室では、これまでにピリジン環有する多点認識型 NHC を開発し、様々な不斉反応に展開してきた。しかし、多点認識型 NHC 前駆体となるピリジン環有するトリアゾリウム塩は触媒としての利用のみであった。そこで、筆者はピリジン環有するトリアゾリウム塩の不斉配位子への展開を検討し、実際に、イミンへの不斉ホウ素化反応における不斉配位子として用いることで、生成物の α -アミノホウ酸誘導体を最高 60% ee で得ることに成功した。また、本反応においてピリジン環が生成物の立体選択性の向上に関与していることも示すことができた。

光学活性ボリン酸の開発と触媒的不斉反応への展開を検討した。軸不斉化合物 BINOL を原料とし、ビナフチル骨格 3,3'位や 6,6'位、またホウ素に直結するアリール基の構造修飾を行うことで、9 種類の C_2 対称ビアリール骨格を有する光学活性ボリン酸を合成した。また、ホウ素部位を 1 つしかもたない非対称ビアリール骨格を有する光学活性ボリン酸についても 4 種類合成した。本研究で合成した計 13 種類の光学活性ボリン酸について、モデル反応として Passerini 型反応を選択し、触媒的不斉反応への展開検討を行った。わずか 2 mol%と少ない触媒量ながらも、最高 75%収率で目的の α -hydroxyamido を得ることができた。しかし、いずれの触媒においても高いエナンチオ選択性が発現されなかった。これは、反応に適した不斉環境場を構築できなかったことが要因である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Soeta, T.; Kurobe, S.; Nirei, Y.; Kurokawa, N.; Wei, W.; Yurtsever, A.; Fukuma, T.; Ukaji, Y.	4. 巻 0
2. 論文標題 Molecular Assembly and Gelating Behavior of (L)-Alanine Derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 e202300455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202300455	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 Sakurai, T.; Yano, T.; Suga, T.; Soeta, T.; Ukaji, Y.	4. 巻 95
2. 論文標題 Formal Methylene Insertion into the C-H Bond of α -Carbonyl Aldonitrones with Dimethylsulfoxonium Methylide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 1518 - 1520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220212	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 Wei, Q.; Ii, H.; T. Suga, T.; Soeta, T.; Maeda, H.; Ukaji, Y.	4. 巻 51
2. 論文標題 Hydroxy Group-Directed Diastereoselective PaternoBuchi Reaction between Arylglyoxylates and Furfuryl Alcohols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 1143 - 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220437	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 Soeta, T.; Kaneta, K.; Hatanaka, Y.; Ida, T.; Ukaji, Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 N Heterocyclic Carbene-Catalyzed Chemoselective Monoacylation of 1,n Linear Diols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OrganicLetters	6. 最初と最後の頁 8138-8142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02749	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 Soeta, T.; Ukaji, U	4. 巻 78
2. 論文標題 Development of multi-functional NHC catalysts bearing pyridine moiety: Application to catalytic asymmetric reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Synth. Org. Chem. Jpn.	6. 最初と最後の頁 338-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.338	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 Hasegawa, M.; Suga, T.; Soeta, T.; Ukaji, Y.	4. 巻 78
2. 論文標題 Synthesis of 3,6-Dihydro-2H-1,2-oxazines via Dimethylsulfoxonium Methylide Addition to , - Unsaturated Nitrones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 11258 - 11264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01349	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7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大野 晴貴, 高橋 良輔, 菅 拓也, 添田 貴宏, 宇梶 裕
2. 発表標題 ジアゾ化合物によるC,N-環状アゾメチンイミンの分子変換反応
3. 学会等名 日本化学会第103回春期年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 請井 高太, 佐藤 優, 告野 熙政, 菅 拓也, 添田 貴宏, 宇梶 裕
2. 発表標題 1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンを用いた不斉ヘテロDiels-Alder反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第103回春期年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土田竜也, 荒谷英寿, 添田貴宏, 広瀬 侑, 三島正規, 宇梶 裕
2. 発表標題 位置選択的に 15N ラベル化されたテトラピロール発色団の全合成研究
3. 学会等名 有機合成化学協会 北陸セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金田光太・畑中雄一・添田貴宏・宇梶裕
2. 発表標題 含窒素複素環カルベン触媒を用いたジオールの化学選択的モノアシル化反応の開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Soeta
2. 発表標題 Development of New Synthetic Methods Utilizing Carbene Family as Synthons and Catalysts
3. 学会等名 Invited Lecture, ETH Zurich (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井 崇敦, 矢野 亮, 菅 拓也, 添田 貴宏, 宇梶 裕
2. 発表標題 ニトロソと硫黄イリドによる新規分子変換反応の開発
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 樹里、関澤 遼、添田 貴宏、宇梶 裕
2. 発表標題 15E-anti立体固定型フィトクロム発色団の効率的合成
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
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
---------	---------