

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15282

研究課題名(和文) ホウ素アート錯体のメタレート転位を歪んだ結合で駆動する多成分連結型反応の開発

研究課題名(英文) Multicomponent synthesis of alkylboronic esters using pi-bond induced 1,2-boronate rearrangement

研究代表者

溝口 玄樹 (Mizoguchi, Haruki)

岡山大学・自然科学学域・准教授

研究者番号：90818519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：複雑な構造を持つアルキルボロン酸誘導体は、天然物や医薬品などの生物活性分子や機能性分子を合成するための中間体や、機能性分子のものとして重要な分子群である。本研究では、ビニルボロン酸エステルアート錯体のメタレート転位を伴うカップリング反応を開発することで、これらを簡便に供給可能な合成手法の開発を目指した。歪んだ結合を求電子剤として活用することで、多成分連結型の反応が可能であることを見出し、アラインと利用するアニュレーション型のカップリング反応や、ケテンを利用する四成分連結型のカップリング反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビニルボロン酸エステルアート錯体の炭素求電子剤をトリガーとするカップリング反応は、複雑な炭素骨格を持つアルキルボロン酸の合成法として注目されている。金属触媒やラジカルを用いる例が知られているが、これらは求電子剤側が強く活性化されているため、カップリング体はそれ以上反応しない。本研究で開発した反応では、カップリングによって結合が切断され、ホウ素によって安定化された新たな活性種が生じるデザインとなっているため、ワンポットにて更なる結合形成が可能な点で新規性がある。このように、より置換基が多く、官能基化されたホウ素化合物を一挙に合成できるため、医薬品や機能性分子の合成を加速できると期待される。

研究成果の概要(英文)：Alkylboronic acid derivatives are an important class of molecules for synthesizing biologically active and functional molecules, including natural products and pharmaceuticals. In this study, our focus was on developing convenient synthetic methods for these molecules utilizing a 1,2-metallate rearrangement of vinylboronic ester ate-complexes. By harnessing the reactivity of highly reactive π -bonds, such as arynes and ketenes, we successfully developed an annulative coupling and a four-component coupling reaction to access highly substituted alkylboronic acid derivatives from readily available vinylboronic esters.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機ホウ素化合物 多成分連結反応 アライン ケテン アート錯体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現代の有機合成化学において、有機ホウ素化合物は生理活性分子や機能性素材の合成におけるビルディングブロックとして、またホウ素医薬品や π 系素材など機能性分子そのものとして、重要な役割を担っている。特に、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アルキルボロン酸の合成には制限がある。ヒドロホウ素化など、不飽和結合のボ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、複数のビルディングブロックを炭素-炭素結合を形成しながら連結し、骨格を組み上げると同時にホウ素を導入できれば多様な骨格の有機ホウ素を効率的に供給できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、多置換・多官能性有機ホウ素化合物をシンプルなビルディングブロックから組み立てる多成分連結型の合成戦略を開拓することを目的とし、ビニルボロン酸アート錯体の 1,2-メタレート転位を利用することとした。ビニルボロン酸エステルアート錯体に対し、求電子剤を作用させればホウ素上の置換基を隣の炭素へと転位させながらアルキルボロン酸を合成できる。特に、炭素求電子剤で反応を駆動できれば炭素-炭素結合によって幾つかのビルディングブロックを連結しながらホウ素化合物を合成できることから、本研究では高反応性の π 結合を求電子剤とする反応を開発することを計画した。 π 結合を求電子剤とすることで、ビニル基との反応によりメタレート転位を引き起こすと同時に、 π 結合の切断で新たなアニオン性の活性種が生じるため、これを更なる結合形成に利用する多成分連結型の反応が可能となると考えられ、従来報告されているメタレート転位を伴うカップリングとは異なる特徴を持つ反応を見出せると期待した。



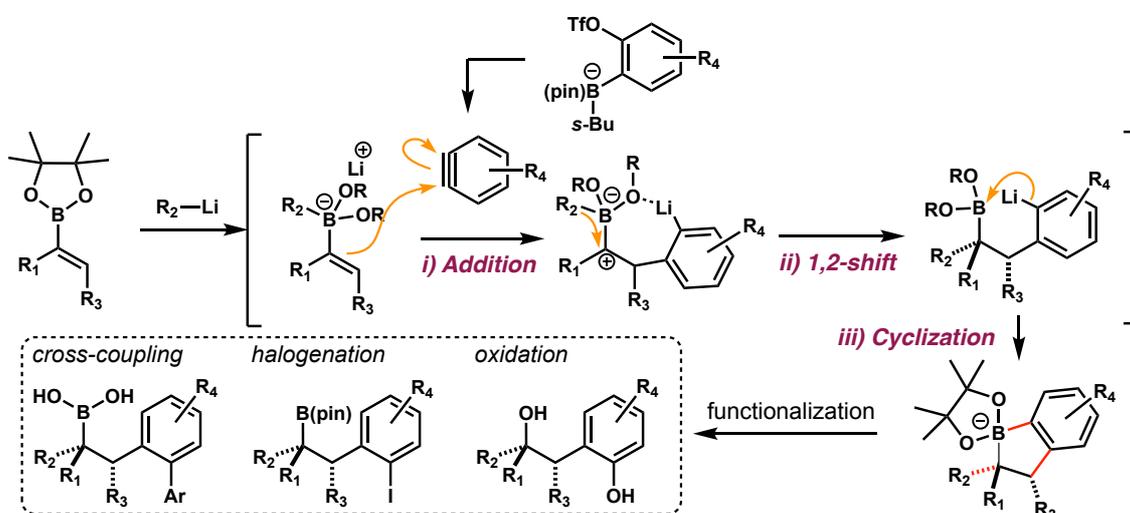
3. 研究の方法

目的で示した反応を実現するため、高歪み分子としてアラインに注目した。アラインは歪んだ三重結合を持つ分子であり、高い反応性を示すことが知られている。これをビニルボロン酸エステルアート錯体と反応させることで、ビニル基のアラインへの付加、メタレート転位、三重結合の切断で生じたアリールアニオンの捕捉、の三種類の結合形成が進行したアルキルボロン酸が得られると計画した。このような手法は他の π 結合を持つボロン酸エステルや異なるタイプの歪み π 結合にも適用できると考えられることから、様々な類似反応への展開も可能であると期待した。

4. 研究成果

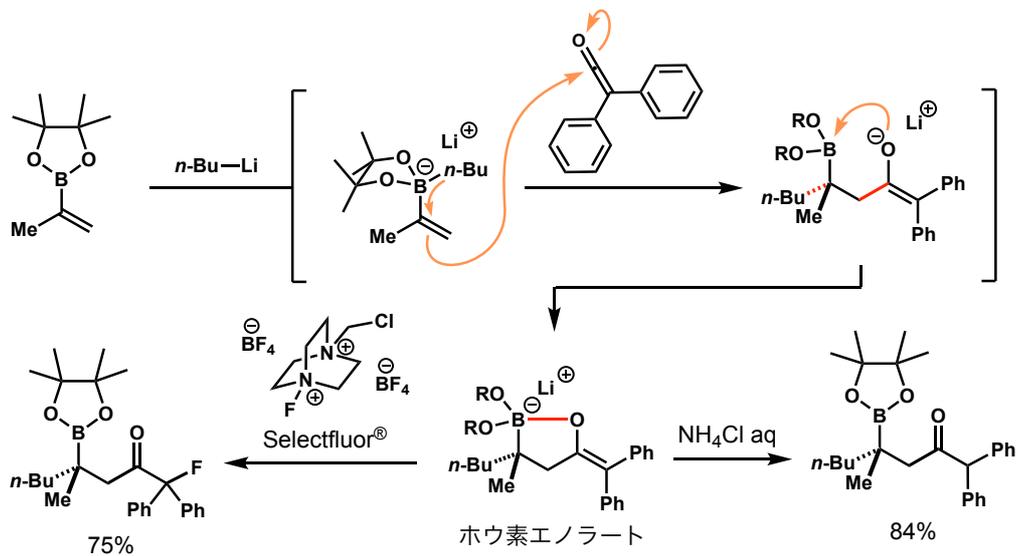
まず、シンプルなビニルボロン酸エステルとアラインとのカップリング反応の開発を行なった。有機リチウムを作用させることで発生したアート錯体に対し、反応系中で発生させたベンザインを反応させた。一般的に利用される小林らの前駆体とフッ素イオンの組み合わせにおいて低収率ながら目的物が得られたことから、前駆体を様々に検討したところ、ホウ素アート錯体を經由する細谷らの前駆体 (*Org. Lett.* **2013**, 2806) が最適であることが明らかとなった。この際、本反応では π 結合の切断で生じたアリールアニオンは速やかにメタレート転位後のホウ素に環化し、ボリン酸を与えることが明らかとなった。すなわち、ビニルボロン酸エステルアート錯体とアラインとの[3+2]型のアニュレーション反応であると言える。この中間体は酸化することで両方の炭素-ホウ素結合が酸化されたヒドロキシフェノールへと誘導可能である。この結果を

もとに反応条件を最適化したところ、80%を超える収率で目的の化合物が得られることを見出した。基質の適用範囲の調査から、嵩高い置換基や芳香環、酸素および窒素官能基の存在下でも反応が進行し、目的物を与えることがわかった。アラインの置換基についても調査したところ、反応点から遠い4位の置換基については電子供与、電子求引ともに許容するものの、反応点に近い3位置換基では立体障害のため収率の大幅な低下が起こることがわかった。高反応性活性種を用いることから、適用の難しい基質が出てしまうものの、幅広い基質においてアニュレーション型のカップリングを進行させることができた。本反応の反応機構については、重水素標識体を用いた実験とDFT計算によって調査した。その結果、本反応は段階的な立体選択的反応であることがわかった。反応は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の三段階によって進行するが、ビニル基とアラインが反応する際の立体障害、およびそれによって生じるカルボカチオンのコンフォメーションがリチウムイオンによるキレーションで安定化されることによる立体保持での転位によって、立体選択性が発現することが示唆された。最後に、ボリン酸中間体の誘導化についても検討したところ、前述の酸化反応に加え、位置選択的なヨウ素化や、位置選択的な鈴木-宮浦カップリングが進行することがわかり、高度に置換されたボリン酸の合成も可能であることを示すことができた。



ビニルボロン酸とアラインとの反応が開発できたため、他のボロン酸エステルとアラインとのカップリング反応を検討した。アレンにボロン酸が連結したアレニルボロン酸エステルをアート錯体としたのち、ベンザインと反応させようと試みたが、目的のカップリング生成物は得られなかった。アレンの置換様式を変えて検討を行なったものの、複雑化やアレン末端側での反応などが観測されるのみであった。

そこで、求電子剤側を変更したカップリングを試みた。ベンザインとの反応から、 π 結合を求電子剤とすることで3本の結合を形成しながら多成分を連結できることがわかったため、異なるタイプの π 結合を適用できれば新たな形式の反応が開発できると考えた。そこで、歪み分子に変わる高反応性の π 結合として、分極した構造を持つケテンに注目した。ケテンのカルボニル炭素が求電子剤となって反応が進行すれば、ケテンはエノラートへと変換される。近傍のホウ素によって安定化されたエノラートが発生すれば、求電子剤により捕捉することで新たな結合形成へとつながることができる。実際、ビニルボロン酸エステルから発生させたアート錯体に対し、ケテンを作用させたところ、速やかなメタレート転位が進行した。ホウ素 NMR の結果より、反応系中では転位を伴うカップリング後に酸素アニオンがホウ素へと環化したと思われるホウ素エノラートが観測された。そこで、水溶液で反応を停止したところプロトン化体が、中間体にフッ素化剤である Selectfluor を加えたところ位置選択的なフッ素化が進行した生成物が選択的に得られることがわかった。基質の適用範囲についても調査を進めており、様々な置換様式や官能基を許容して目的のカップリング体が得られることがわかっている。また、アラインとの反応においては、アート錯体を形成するための求核剤としてはアルキルリチウムしか用いることができなかったが、こちらの反応については、アリーリチウムやグリニャール試薬を用いることも可能であることが明らかとなった。



以上のように、本研究では、歪み分子や分極したアレニル構造など特異な反応性を示す π 結合を利用する転位を伴うカップリング反応を開発した。 π 結合の切断で新たな活性種が生じることから、従来にはない多成分連結型のカップリング反応が可能であり、複雑な構造のアルキルボロン酸をシンプルなビニルボロン酸から一挙に組み上げることが可能である。 π 結合の種類を変えることで多様な反応へと展開できると考えられる。この開発により構造多様なボロン酸を簡便に供給可能となることで、医薬品や機能性分子の合成の効率化へとつながると期待される。

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 2件）

1. 著者名 Haruki Mizoguchi, Masaya Seriu, Akira Sakakura	4. 巻 56
2. 論文標題 Synthesis of functionalized cyclopropylboronic esters based on a 1,2-metallate rearrangement of cyclopropenylboronate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 15545-15548
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D0CC07134J	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 Haruki Mizoguchi, Akira Sakakura	4. 巻 50
2. 論文標題 Strain-release Difunctionalization of C-C - and -bonds of an Organoboron Ate-complex through 1,2-Metallate Rearrangement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 792-799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.200926	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 -

1. 著者名 Mizoguchi Haruki, Kamada Hidetoshi, Morimoto Kazuki, Yoshida Ryuji, Sakakura Akira	4. 巻 13
2. 論文標題 Annulative coupling of vinylboronic esters: aryne-triggered 1,2-metallate rearrangement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 9580 ~ 9585
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2SC02623F	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6件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 芹生将哉, 溝口玄樹, 坂倉彰
2. 発表標題 シクロプロベニルボロン酸エステルアート錯体の1,2-メタレート転位を利用する七員環構造の構築
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 溝口玄樹
2. 発表標題 ホウ素アート錯体の1,2-メタレート転位を活用するカップリング反応の開発
3. 学会等名 若手研究者のための有機化学札幌セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌田 英寿、森本 一樹、吉田 竜士、溝口 玄樹、坂倉 彰
2. 発表標題 ビニルボロン酸エステルアート錯体とアラインを組み合わせる多置換アルキルボロン酸合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口 玄樹、森本 一樹、鎌田 英寿、吉田 竜士、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1,2-メタレート転位における基質適用範囲および反応機構研究
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝口玄樹，古角萌香，吉田竜士，坂倉彰
2. 発表標題 ケテンで駆動するビニルボロン酸エステルアート錯体の1,2-メタレート転位反応の開発
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 溝口玄樹
2. 発表標題 ホウ素アート錯体のメタレート転位を利用する分子構築法の開発
3. 学会等名 2022 年日本化学会中国四国支部大会 広島大会 (招待講演)
4. 発表年 2022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