

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22522

研究課題名(和文)1,2-アザボリン類の新官能基化法の開発

研究課題名(英文)Development of Novel Direct Functionalization Methodology of 1,2-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) 2,200,000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として利用が拡大しているほか、生物活性物質としての利用にも期待が寄せられており、したがって多官能性BN芳香族化合物の合成法開発は重要な課題である。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、その直接官能基化法の開発を目指した。検討の結果、パラジウム触媒によるN-HおよびB-H結合の切断を伴う環化付加反応を見出し、さらに本反応を不斉合成法へ展開することで、1,2-アザボリン類の不斉直接官能基化反応の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって得られる光学活性な多環性BN複素環化合物は、既存の合成手法では合成困難である。とくに、これまでキラルなBN複素環化合物の合成例はほとんどなかったことから、本研究で初めて達成された1,2-アザボリン類の直接的な不斉官能基化は学術的に意義深い。また、開発した官能基化手法をもとに、環のサイズや置換様式の異なる様々なBN複素環化合物の創出も期待できることから、本研究はBN複素環化合物を基軸とした新規医薬品の創製に大きく貢献できる。

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. These widespread application of BN heterocycles have invoked the development of novel synthetic methodologies for highly functionalized BN heterocycles. In this work, we focused on the direct functionalization of 1,2-azaborines, and succeeded in palladium-catalyzed N-H/B-H double functionalization of them via cycloaddition with vinyl ethylene carbonate. Furthermore, we achieved the asymmetric cycloaddition by employing a chiral ligand, which is the first example of enantioselective direct functionalization of 1,2-azaborines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アザボリン 不斉合成 直接官能基化 BN複素環化合物 パラジウム触媒

## 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、有機エレクトロニクス分野において利用が拡大し、さらにそれらヘテロ原子に起因する特異な生物活性も見出されつつあることから、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。しかしながら、合成手法が未熟であるために供給可能な誘導体は著しく制限されており、これがBN芳香族化合物を基盤とした機能性物質の創製を妨げる要因となっている。とくに、窒素やホウ素原子上への置換基導入法として、これまでの手法においては強塩基を用いるなど過激な反応条件が必要とされるため、官能基許容性が課題となっていた。現状を打開するには、温和な条件下で進行する触媒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について十分に精査されていないためにほとんど報告例がなかった。また、医薬品を創製する上でBN芳香族化合物の不斉合成は重要な課題となるが、研究開始当初はBN芳香族化合物の不斉合成例は皆無であった。

### 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、その新規官能基化法の開発を目的とした。1,2-アザボリン類の窒素またはホウ素上への置換基導入法として、従来法とは異なる機構に基づく新手法を開発することで、従来法では得られない誘導体を創出するとともに、1,2-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ものと考えた。

### 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、パラジウム触媒の存在下、種々のアリル化合物との環化付加反応を検討した。本反応では、ビニルエチレンカルボナートなどのアリル化合物とパラジウム触媒から双性イオン型 $\pi$ -アリルパラジウム種が発生し、これとBNナフタレンとが反応することで、N-HおよびB-H結合の切断を伴う環化付加反応が進行するものと期待した。

まず様々なアリル化合物についてスクリーニングし、期待した環化付加体を得られるか検討した。続いて、目的物を与えたアリル化合物に焦点を当て、配位子や溶媒などの反応条件を最適化し、収率の向上を目指した。反応条件の確立後、置換基の種類や位置の異なるBNナフタレン、および主骨格の異なる縮環1,2-アザボリン類を用いて反応を実施し、基質適用範囲を詳細に検討した。

さらに開発した環化付加反応を不斉合成へと展開すべく、キラル配位子について網羅的に検討した。見出した配位子をもとに反応温度や溶媒を詳細に検討し、高収率かつ高いエナンチオ選択性で環化付加体を与える条件の確立を目指した。

### 4. 研究成果

初期検討としてBNナフタレンと種々のアリル化合物との環化付加反応を検討した結果、アリル化合物としてビニルエチレンカルボナート2を用いた際、期待した通りN-HおよびB-H結合の切断を伴う[3+2]環化付加反応が進行し、新規3環性オキサザボロリジン3が生成することを見出した(図1)。初期検討では低収率でしか環化付加体は得られなかったが、反応条件を精査した結果、ほとんど副生成物を生じることなく目的物を得ることに成功した。確立した反応条件の下で別途調製した30種類ほどの基質を用いて同様の環化付加反応を検討し、置換基の種類や位置、および主骨格の異なる縮環1,2-アザボリン類から

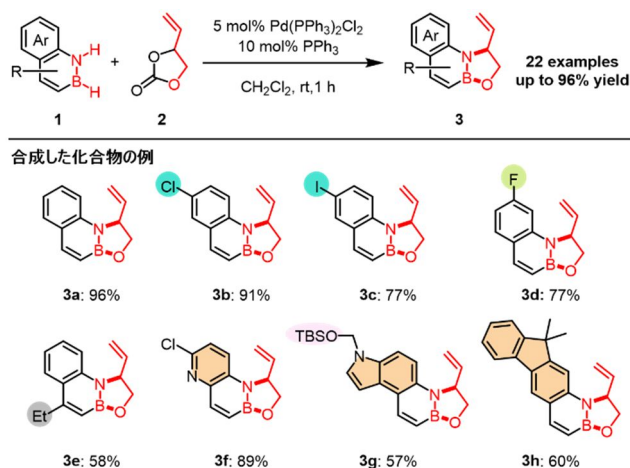


図1. パラジウム触媒による1,2-アザボリン類の環化付加反応

20種類以上の新規オキサザボロリジン類が合成できることを実証しつつ、本反応への適用が困難な基質構造を明らかにした。なお、同様の形式で進行する反応に適用可能なアリル化合物について再度検討したところ、[4+2]環化付加反応や、鎖状アリル化合物を用いた3成分連結反応が進行し得ることを見出している。

さらに本反応を様々なキラル配位子存在下で検討した結果、SPINOL 骨格をもつホスホロアミダイト配位子を用いることで、不斉合成法へと展開することに成功した(図2)。さきの基質適用範囲の検討と同様の基質を用いて不斉環化付加反応を検討し、最高で 95% ee と高いエナンチオ選択性で光学活性なオキサザポロリジン類を得ることができた。

本反応で得られるオキサザポロリジン類 3 は、ビニルエチレンカルボナートに由来するビニル基をもつため、これを足掛かりに官能基変換を施すことでさらに高度に官能基化された 1,2 - アザボリン類に誘導できることも実証した(図3)。オキサザポロリジン骨格は古典的なアルケンの官能基化法において容易に分解してしまったが、遷移金属触媒を用いたアルケンの官能基化反応において主骨格は分解せず、期待した生成物が得られることを明らかにした。

以上、本研究では 1,2 - アザボリン類の N - H および B - H 結合の切断を伴う触媒的二官能基化反応を初めて開発し、さらに本反応を不斉合成法へと展開することで、それらの結合切断を経る不斉直接官能基化反応の開発に成功した。本成果は審査員から高い評価を受けて、国際学術誌 (Angew. Chem. Int. Ed. 誌) に掲載された。先述の通り、本手法を基に異なる様式の環化付加反応や 3 成分連結反応へと展開することで、さらなる新規アザボリン誘導体の創出が期待できる。

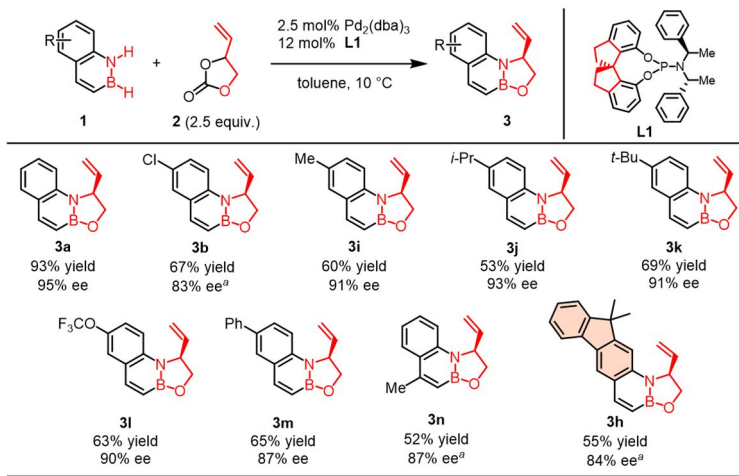


図2. キラル配位子を用いた不斉[3+2]環化付加反応

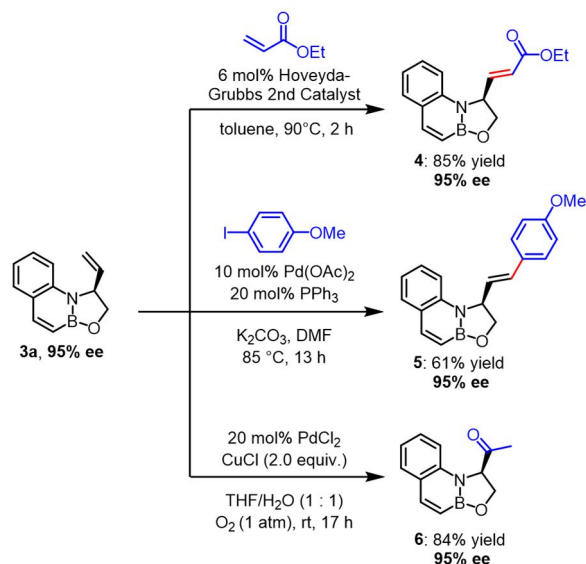


図3. 環化付加体 3a の誘導体化

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Tsuda Masato, Morita Taiki, Fukuhara Shintaro, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthesis of 4-amino-5-allenylisoxazoles via gold(I)-catalysed propargyl aza-Claisen rearrangement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1358 ~ 1364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob02544e	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 Yugandar Somaraju, Morita Taiki, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Rhodium(III)-catalysed decarboxylative C-H functionalization of isoxazoles with alkenes and sulfoxonium ylides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8625 ~ 8628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob02027c	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 Nakagawa Fumiko, Kawashima Hidehisa, Morita Taiki, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Water-Soluble closo-Doceborate-Containing Pteroyl Derivatives Targeting Folate Receptor-Positive Tumors for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1615 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9071615	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 Morita Taiki, Fuse Shinichiro, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Photochemical Conversion of Isoxazoles to 5-Hydroxyimidazolines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3460 ~ 3463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00910	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 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 Tsuda Masato, Morita Taiki, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 75
2. 論文標題 Suzuki-Miyaura cross-coupling of 3,4-disubstituted 5-bromoisoxazoles: An efficient access to trisubstituted isoxazoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153185 ~ 153185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153185	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 梅寺倅平、盛田大輝、吉森篤史、山田健太郎、小路弘行、中村浩之
2. 発表標題 含窒素三環性骨格を足場とするペプチド模倣分子の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植原彩奈、盛田大輝、佐々木雄彦、中村浩之
2. 発表標題 リゾホスファチジルイノシトール(4,5)ピスリン酸の合成研究
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 村上弘樹、盛田大輝、浅輪泰允、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 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津田正仁、盛田大輝、福原信太郎、中村浩之
2. 発表標題 プロバルギルアザClaisen転位反応による5-アレニルイソオキサゾールの合成とイソオキサゾロアザボリン環構築への展開
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 盛田大輝、Somaraju Yugandar、中村浩之
2. 発表標題 ロジウム(III)触媒を用いた脱炭酸を伴うイソオキサゾールのC-H官能基化反応の開発
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 津田正仁、盛田大輝、福原信太郎、中村浩之
2. 発表標題 金(I)触媒を用いたプロバルギルアザClaisen転位反応による5-アレンイルイソキサゾールの合成
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上弘樹、盛田大輝、浅輪泰允、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)触媒によるプロバルギルアザClaisen転位反応を用いたイソキサゾロアザボリンの合成と垂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 Masato Tsuda, Taiki Morita, Shintaro Fukuhara, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Cationic Gold(I)-Catalyzed Propargyl Aza-Claisen Rearrangement: Synthesis of 5-Allearyl-4-aminoisoxazoles
3. 学会等名 Pacifichem 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiki Morita, Shinichiro Fuse, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Photochemical conversion of isoxazoles to 5-hydroxyimidazolines
3. 学会等名 PaCifichem 2021
4. 発表年 2021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

1. 発表者名 津田正仁、盛田大輝、中村浩之
2. 発表標題 金(I)触媒およびパラジウム触媒を用いたイソオキサゾール5位修飾反応の開発
3. 学会等名 有機合成化学協会 第79回関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 植原彩奈, 盛田大輝, 佐々木雄彦, 中村浩之
2. 発表標題 リゾホスファチジルイノシトール(4,5)ピスリン酸の合成研究
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 新規ホウ素薬剤	発明者 中村浩之、盛田大輝、岡田智、西村開	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-039885	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 新規含窒素三環性骨格化合物およびその使用	発明者 中村浩之、梅寺倅平、盛田大輝、吉森篤史、小路弘行	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-204328	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------