

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25888014

研究課題名(和文) アミドの触媒的酸化、不斉ホウ素化による光学活性 α -アミノボロン酸の直接合成法の開発研究課題名(英文) Enantioselective synthesis of α -aminoboronic acid derivatives through catalytic oxidation and borylation

研究代表者

川守田 創一郎 (Kawamorita, Soichiro)

大阪大学・基礎工学研究科・助教

研究者番号：00708472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、不斉金属触媒を用いたアルキルアミドを基質とする α -アミノボロン酸の立体選択的合成法の確立を目指している。 α -アミノボロン酸はプロテアソーム阻害活性を有する化合物群として、医薬品(ボルテゾミブ)として市販化に至っている。今後、創薬化学においてこのような部分骨格を有する類縁体の需要が高まると考えられ、これら誘導体の直接的な合成法の確立が求められる。

本研究ではアルキルアミドを酸化触媒反応でイミン中間体を系中で発生させ、続けてヒドロホウ素の不斉付加によって立体的選択的に α -アミノボロン酸の合成を目指している。これらの結果について、実施した検討を報告する。

研究成果の概要(英文)：Enantioselective synthesis of α -aminoboronic acid derivatives through catalytic oxidation and borylation has been investigated

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素化合物 不斉反応

1. 研究開始当初の背景

現代の有機化学において、有機ホウ素化合物は最も重要な化合物群の一つである。有機ホウ素化合物は鈴木宮浦カップリングを始めとした多種多様な変換反応の中間体として、あるいは発光性、電気伝導性を始めとする機能性分子として注目を集めている。従って、それら有用な有機ホウ素化合物の効率的かつ温和な条件下での選択的合成法の提供は極めて重要な研究課題である。

-アミノボロン酸誘導体は生理活性物質として近年注目を集めている。ボロン酸はカルボン酸等価体であり、したがって、-アミノボロン酸は生体内で-アミノ酸の等価体として振る舞う。特に、-アミノボロン酸とカルボン酸を縮合させたアミド体は、ある種の酵素の活性部位に結合し、拮抗阻害作用を示す(下図)。なかでもボルテゾミブは、医薬品では初のプロテアソーム阻害活性を有する抗がん剤として注目され、すでに市販化がなされている(下図、*J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4365.)。また、合成中間体としての有用性についても興味深い変換反応が報告されてきている。

しかし、これらの化合物の合成法には効率や経済性において改善すべき問題が残っている。合成化学の手法によって、これら-アミノボロン酸を効率的に合成する新手法を開拓することで、有用な生理活性物質の供給法の確立と、新たな機能性の創出研究へと展開する事が出来る。

2. 研究の目的

本研究では不斉金属触媒を用いた、原料アミドからの-アミノボロン酸の立体選択的な合成法の確立を目指す。この手法によって得られた光学活性-アミノボロン酸を鍵となる化合物と位置づけ、更なる変換法の展開と新機能の発現についての一連の手法を構築したい。本研究においては、アミドの酸化によって系中でイミン中間体を形成させ、それに対するホウ素試薬の触媒的不斉付加によって光学活性-アミノボロン酸誘導体合

成の達成を目指す(下式)。さらに、ホウ素試薬が有する高い官能基許容性を利用し、前述したような複雑な生理活性物質や、複数の多官能基化されたペプチド鎖に対して直接ホウ素を導入できる、合成的価値の高い変換法を確立する。

本手法が達成されることにより-アミノボロン酸骨格をアミドから合成可能な直截的な変換法が確立できる。したがって、創薬ターゲットとなっている-アミノボロン酸の系統的な類縁体合成にも大きく貢献する事が出来る。さらに、この手法で得られた光学活性-アミノボロン酸は、続く変換反応として立体特異的な変換できることが最近の研究で明らかになってきた。したがって、様々な官能基化されたペプチド鎖においてホウ素化と変換を達成できれば、さらなる精密官能基化しペプチドの新規伸長反応へも応用出来る。

加えて、申請者が本年度より勤務する直田研究室では、超分子ゲルの配列制御に関する研究を行っている。そこで、本研究ではゲル化剤であるアルキルアミドに対するホウ素導入によって新たなゲル化モードの制御と新規機能性の創出に挑戦する(前項、概念図下式)。

3. 研究の方法

本研究では酸化反応とホウ素化反応の二つのステップが存在し、それらを別々に検討する必要がある。

酸化反応

酸化過程においては、温和な条件下でのアミドの窒素の位での酸化反応条件の検討を行った。アミンやアミドを酸化してイミン中間体を得る反応はすでに広く知られており、Ruなどの遷移金属触媒と再酸化剤を用いる方法は、村橋、直田等によって(*Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599)、銅触媒を用いた一電子酸化による反応はLi等によって開発、発展させられた(*Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335)。彼等の手法では主に3級アミンの酸化反応が報告さ

れている。本研究では、アミドを出発原料とすることから、これらの手法を参考にしつつ、続くホウ素化反応が進行するような酸化条件の精査を行った。

ホウ素付加反応

ホウ素化過程においては、Cu や Rh など触媒とし、B-B 結合を有するジボロン化合物による触媒的ホウ素化の達成を目指した。イミンやカルボニル化合物のような炭素ヘテロ元素二重結合に対する、遷移金属触媒を用いるホウ素化反応の例は少ない。さらに、それらはいずれもアキラルな配位子を用いたラセミ体合成か(*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036. など)、もしくは不斉補助基を基質に導入した付加反応のみが報告されている(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910.)。反応効率と不斉収率を両立する触媒系の構築のため、ホウ素化の反応条件の探索を行った。不斉配位子としては様々なキラルビスホスフィンや、キラルジアミン、キラルカルベン配位子等の性能を調査した。

本課題の達成において最も難題となるのは、酸化条件下での効率的なホウ素化の条件探索であると予想できた。それは、ホウ素試薬は比較的還元性を持つ試薬であるため、最初のステップである酸化反応の条件下で、試薬の分解がおこる可能性があるためである。それを最小限に抑えるための綿密な調査が必須と考えられた。

4 . 研究成果

研究方法に示した通り、本研究において酸化反応とホウ素化反応の検討を行った。その結果、いくつか反応に適した条件を見出す事が出来た。

しかし、本研究で目指していたアミドの位置選択的ホウ素化反応が我々の検討中に Morken 等によって JACS に報告された(*JACS*, 2013, 135, 9252)。この論文は本研究と完全に同じコンセプトであったため、本研究をそのまま続行するのは困難と判断した。そこで、アミドの 位ホウ素化から変更して、発光性金属錯体の位置選択的ホウ素化反応の研究

へと展開した。 位アミドが生理活性物質の迅速合成を目指していたのに対して、発光性の機能性分子の直接ホウ素化は、対象とする分子こそ異なるものの、有用化合物の迅速提供を合成的に目指す点で共通する。

これまで、発光性イリジウム錯体に対して、金属触媒による直接変換を試み、イリジウム錯体の C-H 結合に対して Pd 触媒によって直接アリアル基を導入できる反応条件を見出している。

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 0 件)

[学会発表](計 1 件)

齊藤駿介, 川守田創一郎, 直田 健, "パラジウム触媒を用いた含フッ素燐光性イリジウム錯体への位置選択的アリアル化反応" 1F2-01 (日本大学船橋キャンパス), 2015.3.26.9:00~9:10 (口頭 A 講演)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 1 件)

名称:イリジウム錯体の炭素-水素結合直接官能基化

発明者:直田 健, 川守田 創一郎

権利者:直田 健, 川守田 創一郎

種類:特願

番号:2015-47733

出願年月日:2015年3月10日出願

国内外の別:国内

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

川守田 創一郎 (Kawamorita Soichiro)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号：00708472