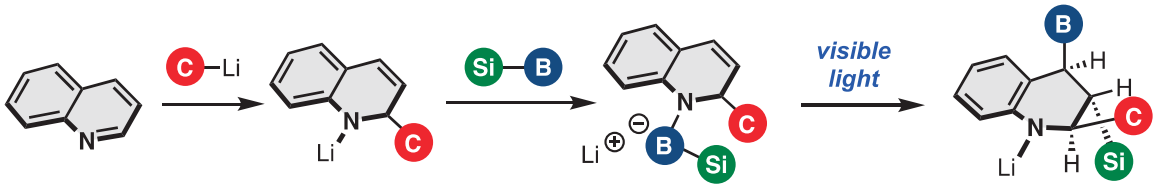
110　光を利用した多様な典型元素化合物の合成と創薬応用	永島　佑貴

【目的】有機ホウ素・ケイ素化合物は主に機能性材料の分野で利用されており、分子内に共役系を有する平面性の高い2次元化合物が求められていた。こうした2次元化合物は、sp^2炭素におけるクロスカップリング反応によって容易に合成・変換でき、多彩な分子が存在する。一方で近年では、ホウ素やケイ素を含む医薬品の承認や臨床開発などを皮切りに、創薬の観点においても有機ホウ素・ケイ素化合物が注目され始め、従来の医薬品をこれまでとは異なる方向へ多様化させると期待されている。また、ホウ素やケイ素官能基は他の多様な官能基へ変換できることから、有機ホウ素・ケイ素化合物は医薬品探索における合成プラットフォームとしても有用である。そのため、3次元の分子骨格を有する有機ホウ素・ケイ素化合物が求められるようになってきた。しかし、sp^3炭素で構成される3次元化合物は反応性が低いため、3次元分子を出発原料として網羅的な合成や誘導化を行うことは難しく、医薬品候補化合物の探索を妨げてきた。一方、多彩に存在する2次元分子から3次元分子を直接合成する（脱芳香族化反応）ことができれば、より多様な3次元化合物を直接的に合成できるが、ホウ素やケイ素を脱芳香族的に導入する反応例はほとんど存在しなかった。そこで私たちは、2次元化合物に対してホウ素・ケイ素を導入しながら3次元化させる魅力的な分子変換法を開発することを目指し、研究に着手した。

【方法】代表的なヘテロ芳香族2次元化合物であるキノリンを対象に研究を開始した。研究グループはこれまでに、ホウ素―ホウ素結合を有するジボロン（B–B）と呼ばれる試薬と炭素アニオンを組合せることで、光エネルギーを利用した有機ホウ素化合物の合成法を報告している。この手法をシリルボラン（Si–B）に応用することを考えた。キノリンに対して、アルキルリチウムとシリルボラン（Si–B）を作用させ、シリルホウ素アート錯体中間体を経由する反応を設計した。このケイ素―ホウ素結合を選択的に活性させることで、キノリンへの脱芳香族的な炭素・ホウ素・ケイ素化反応が進行する反応条件を探索した。

【結果】暗所下での加熱条件や、波長の短い紫外光を用いた場合、反応が進行しないまたは複雑化する結果となった。これは、キノリン骨格自体も活性化されてしまうため、望まない副反応が起きてしまったのだと考えられる。そこで、より温和な条件である可視光によってSi-B結合を選択的に光励起できないか検討した結果、青色光を用いると円滑に反応が進行することを見出した。基質一般性を調べた結果、20を超える基質に適用可能であり、幅広い2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの合成を可能にした。さらに、合成した2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンのホウ素官能基やケイ素官能基を変換することで、本分子が医薬品探索における合成プラットフォームとして利用できるか検討を行った。その結果、水酸基やエーテル、アルキル基などの幅広い官能基へと変換可能であることを見出し、多様な1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを簡便かつ網羅的に合成できるプラットフォームとなることが確認された。今後、本反応を利用することで、医薬品の探索研究が大きく加速化されることを期待する。

2次元化合物キノリンからの脱芳香族的なカルボーシリルホウ素化反応による3次元化合物の合成



110. 光を利用した多様な典型元素化合物の合成と創薬応用

永島　佑貴

東京工業大学 物質理工学院 応用化学科

Key words：有機ホウ素化合物，有機ケイ素化合物，光反応，3 次元化合物，脱芳香族化

緒　言

ホウ素とケイ素は、炭素と安定な結合を形成できる元素の中で、炭素よりも電気陰性度が低いという性質を持つ数少ない元素である。そのため、炭素・水素・酸素・窒素・ハロゲンなどによって構成される有機化合物に、ホウ素・ケイ素を組合せることで、他の元素では実現できないような様々な特性を付与できる。

これまでは、有機ホウ素・ケイ素化合物は主に機能性材料の分野で利用されており、分子内に共役系を有する平面性の高い 2 次元化合物が求められていた（図 1A 左）。こうした 2 次元化合物は、sp^2炭素におけるクロスカップリング反応によって容易に合成・変換でき、多彩な分子が存在する。一方で近年では、ホウ素やケイ素を含む医薬品の承認や臨床開発などを皮切りに、創薬の観点においても有機ホウ素・ケイ素化合物が注目され始め、従来の医薬品をこれまでとは異なる方向へ多様化させると期待されている。また、ホウ素やケイ素官能基は他の多様な官能基へ変換できることから、有機ホウ素・ケイ素化合物は医薬品探索における合成プラットフォームとしても有用である。そのため、3 次元の分子骨格を有する有機ホウ素・ケイ素化合物が求められるようになってきた（図 1A 右）。しかし、sp^3炭素で構成される 3 次元化合物は反応性が低いため、3 次元分子を出発原料として網羅的な合成や誘導化を行うことは難しく、医薬品候補化合物の探索を妨げてきた。

一方、多彩に存在する 2 次元分子から 3 次元分子を直接合成することができれば、より多様な 3 次元化合物を直接的に合成できる。このような反応は「脱芳香族化反応」と呼ばれ、芳香族へ炭素官能基などを導入する手法は既に開発されている（図 1B）[1]。しかし、ホウ素やケイ素などの多様な典型元素を脱芳香族的に導入する反応例はほとんど存在しなかった。そこで私たちは、2 次元化合物に対してホウ素・ケイ素を導入しながら 3 次元化させる魅力的な分子変換法を開発することを目指し、研究に着手した。その結果、キノリンなどの芳香族分子に対する脱芳香族的な多元素化反応（炭素・ホウ素・ケイ素化）を見出した [2]。

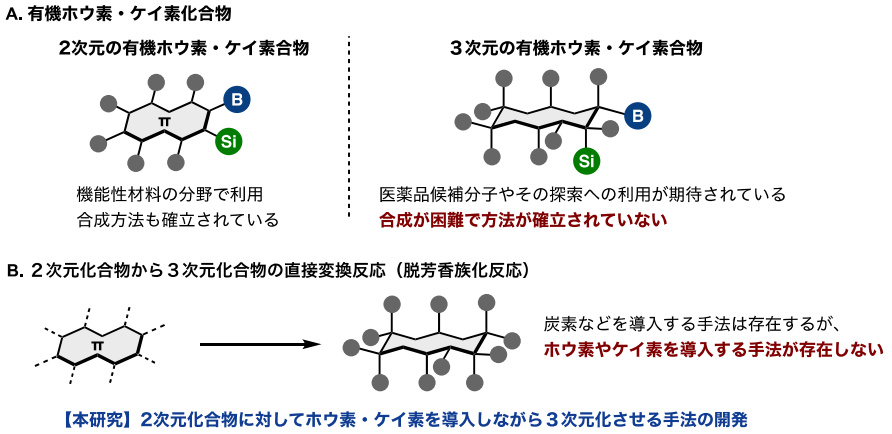


図 1. 本研究の背景

A)　有機ホウ素・ケイ素化合物の分類。

B)　これまでの脱芳香族化反応と本研究。

方法および結果

1. 反応の設計と条件検討

代表的なヘテロ芳香族 2 次元化合物であるキノリンを対象に研究を開始した。研究グループはこれまでに、ホウ素―ホウ素結合を有するジボロン（B–B）と呼ばれる試薬と炭素アニオンを組合せることで、光エネルギーを利用した有機ホウ素化合物の合成法を報告している［3］。この手法を本研究に応用することを考えた。キノリンとアルキルリチウム試薬との付加反応によって、2 位にアルキル基が導入でき、窒素アニオンが発生する。そこで図 2 に示すように、6-メトキシキノリン（**1a**）をモデル化合物として、ジオキサン溶媒中 n-ブチルリチウムを 1 等量、続いてシリルボランとして $PhMe_2Si$–B(pin)（**2a**）を 2 等量作用させて、検討を行った。図 2 に示すように、中間体としてシリルホウ素アート錯体 INT-A が発生すると考えられ、このケイ素―ホウ素結合を活性させることで、キノリンへの脱芳香族的な炭素・ホウ素・ケイ素化反応が進行する反応条件を探索した（図 2）。

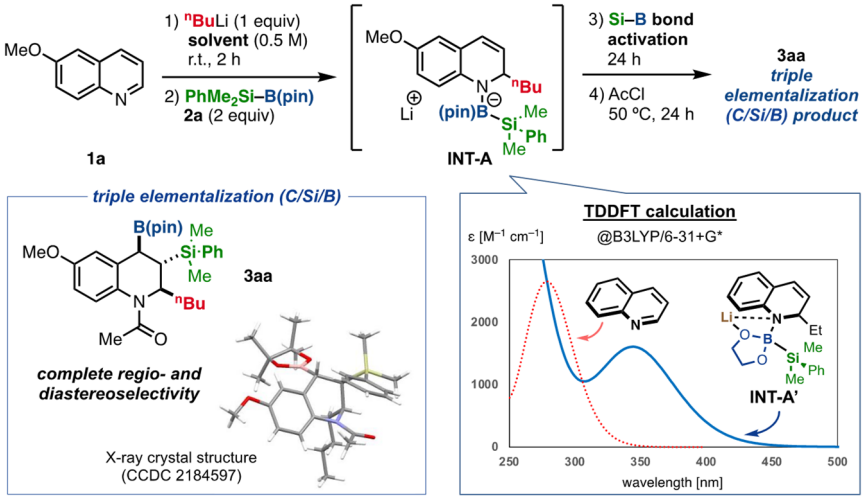


図 2. キノリンの脱芳香族的シリルホウ素化反応の条件検討と生成物の X 線結晶構造解析
Pin：pinacolate、Ac：acetyl。

まず、暗所下で加熱したところ、反応が進行しないまたは複雑化する結果となった。また、光レネルギーを利用するべく波長の短い紫外光を用いた場合も、反応が複雑化した。これは、キノリン骨格自体も光を吸収してしまうため、望まない副反応が起きてしまったのだと考えられる。そこで、より温和な条件である可視光によって Si-B 結合を選択的に光励起できないか考えた。

時間依存的な密度汎関数法（TD -DFT）を用いた計算化学的手法によって吸収波長の予測を行った（計算レベル：B3LYP/6-31+G*）。その結果、キノリン分子は可視光を吸収できないものの、反応中間体であるシリルホウ素アート錯体 **INT–A** は、可視光領域の光をわずかながらに吸収できることが示唆された。実際に、反応溶液は黄色に着色しており、可視光を吸収できていることが目でも確認できた。

そこで、光源として可視光である白色光を用いたところ、65%の収率でシリルホウ素化された分子 **3aa** が得られることを見出した。得られた分子の単結晶を作製し、X 線結晶構造解析を行った結果、ブチル基とシリル基が anti、シリル基とホウ素基が anti の立体を単一に与えることを確認した。さらに、青色光を用いると 80%と収率が大きく増加した。一方、光照射を行わない場合、目的の反応がほとんど進行しなかった。シリルボランを 3 等量へ増やした結果、収率が向上し 88%の収率で反応が進行することを見出したため、これを最適な反応条件と設定した。

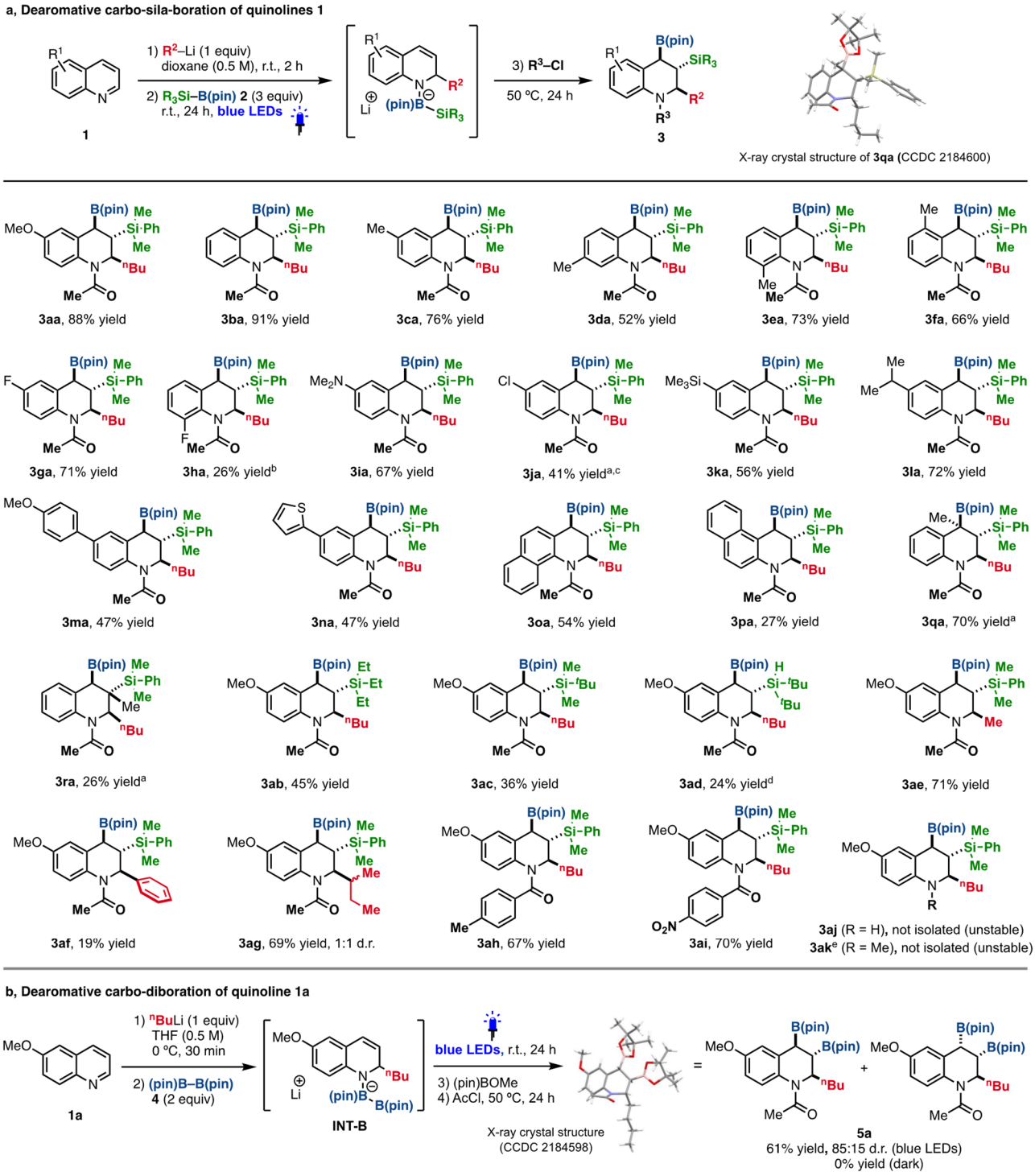


図 3. キノリンの脱芳香族的シリルホウ素化反応の基質一般性の検討

The yields were determined by ^{1}H-NMR analysis. [a] Run for 48 h. [b] Run for 96 h. [c] THF was used instead of dioxane as a solvent. [d] 370 nm LEDs were used instead of blue LEDs as a light source.

2. 反応の基質一般性の検討

開発した新規脱芳香族的シリルホウ素化反応の基質一般性を調査した（図 3a）。まず、キノリン環のスクリーニングを行った。無置換キノリンやメチル基を有する基質を用いた場合、置換基の位置に関係なく良好な収率で目的のシリルホウ素化体が得られた（**3ba**、**3ca**～**3fa**）。また、置換基の電子供与性や電子求引性にかかわらず反応は良好に進行した

（**3ga**～**3na**）。ベンゼン環縮環したベンズ[h]キノリンやベンズ[f]キノリンを用いた場合にも、中程度の収率で目的物が得られた（**3oa**、**3pa**）。ただし、アート錯体の生成に影響を及ぼす置換基を有する基質（8 位に置換基を持つキノリンあるいはベンズ[f]キノリン）は、収率が低下した。また、ピリジン環側に置換基を有する基質を用いても反応は中程度の収率で進行し、4 置換炭素を有する飽和管をジアステレオ選択的に与えた（**3qa**、**3ra**）。ただし、3-メチルキノリンは、シリル部位との立体障害が原因で、収率が低下したと考えられる（**3ra**）。また、シリルボランのスクリーニングを行った。トリアルキルシリルボランや 2 級のシリルボランを用いても反応は進行した（**3ab**～**3ad**）。ただし、2 級のシリルボランを使用した場合は、生じるシリルラジカルあるいはシリルアニオンの安定性が原因で収率が低下したと考えられる（**3ad**）。さらに、有機リチウム試薬に関しては、ブチルリチウムだけでなくメチルリチウムやフェニルリチウムに変えても反応は進行した（**3ae**～**3ag**）。加えて、1 位の窒素官能基のスクリーニングを行った。アシル基だけでなく、ベンゾイル基を導入することができた（**3ah**、**3ai**）。しかし、水素基（**3aj**）やメチル基（**3ak**）の導入も可能であったものの、化合物が不安定であり、単離することができなかった。

最後に、さらなる多様なキノリンの脱芳香族的ホウ素化反応を検討するべく、シリルボラン（ケイ素―ホウ素結合）をジボロン（ホウ素―ホウ素結合）に変更して検討を行った（図 3b）。ビスピナコラートジボロンを用いて反応を試みた結果、光を照射しない条件で反応させたところ、反応は全く進行しなかった。一方、青色光照射下で反応させたところ、良好な収率、中程度のジアステレオ選択性で目的物が得られた。

以上のように、本反応は多様な基質に適用でき、幅広い 2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの合成を可能にした。

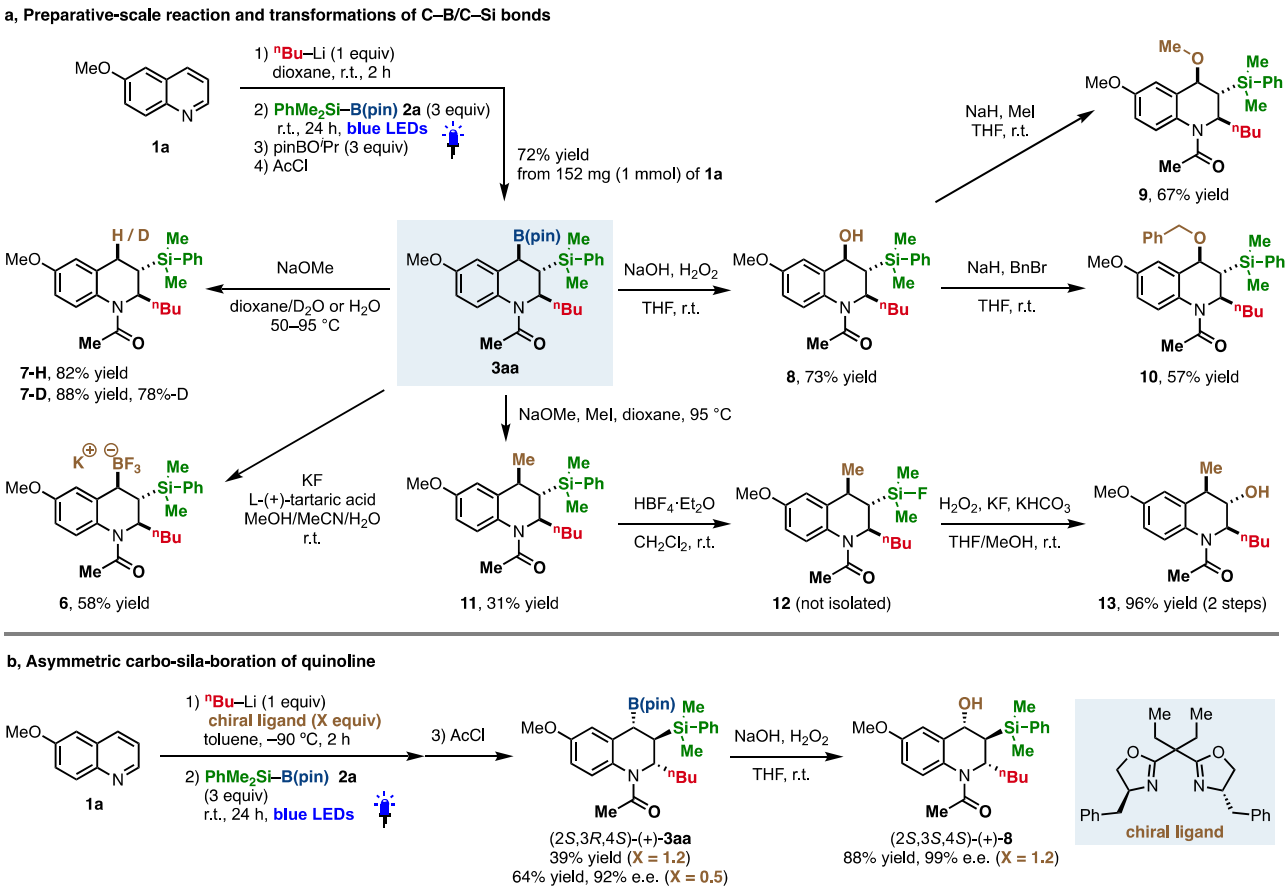


図 4.　2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの合成プラットフォームとしての利用

3. 合成した 2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの合成プラットフォームとしての利用

合成した 2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンのホウ素官能基やケイ素官能基を変換することで、本分子が医薬品探索における合成プラットフォームとして利用できるか検討を行った。

まず、本反応は 1 mmol scale においても良好な収率で反応が進行することを見出した（図 4a、**1a**→**3aa**）。さらに、得られたシリルホウ素化合物 **3aa** のホウ素官能基、ケイ素官能基を種々の官能基へと変換する検討を行った。

ホウ素官能基に関しては、フッ化カリウムと酒石酸を用いる既存の手法を適用することで、**3aa** のピナコラートボリル基をトリフルオロボレート塩へ変換した生成物 **6** を良好な収率で合成できた。**3aa** を過酸化水素によって酸化させるとアルコール体生成物 **8** が高収率で得られた。さらにアルコール体生成物 **8** に対して、NaH、ヨードメタンを作用させることでメトキシ化体生成物 **9**、NaH、ベンジルブロミドを作用させることでベンジル化体生成物 **10** を高収率で合成できた。また塩基性条件下、ヨードメタンを加えることでホウ素官能基をメチル基に変換した生成物 **11** を、重水を加えることによってホウ素官能基を重水素に変換した生成物 **7-D** を合成できることを見出した。

さらに、ケイ素官能基の変換の検討を行った。先ほど合成したホウ素官能基をメチル基に変換した生成物 **11** に、トリフルオロホウ酸を作用させることでケイ素官能基をジメチルフルオロシリル化体 **12** へと変換した。その後過酸化水素で酸化することで、3-ヒドロキシ-4-メチル -1,2,3,4,-テトラヒドロキノリン化合物 **13** が高収率で得られた。

続いて、本反応を不斉反応と組み合わせられないか検討を試みた（図 4b）。既知文献にて知られているキラルリガンド 1.2 当量存在下、トルエン溶媒中−90℃にてブチルリチウムを用いて求核的に **1a** を不斉脱芳香族化させたのち、シリルボラン **2a** を作用させ、青色光照射下で反応させた。さらに、生成したシリルホウ素化化合物 **3aa** のホウ素官能基を過酸化水素によって水酸基（アルコール）へと酸化させ、単離を行ったところ、99%ee という高い光学純度で目的物が得られることを見出した。

以上のように、本反応は多様な 1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを簡便かつ網羅的に合成するプラットフォームとなることが確認された。

考　察

本反応のメカニズムを明らかにするべく、対照実験を行った。励起状態を阻害するニトロベンゼンを添加すると反応は全く進行しなかった。また、ラジカルスカベンジャーである 1,1-ジフェニルエチレンや 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル（TEMPO）を添加すると反応が進行しなかった。さらに、TEMPO がジメチルフェニルシリルラジカルを補足した分子が GC-MS より観測された。以上のことから、本反応は励起 1 重項状態を経由してフリーラジカルであるケイ素ラジカルが生成し、反応が進行していることが示唆された。

紙面の都合上詳細は割愛するが、DFT 計算による反応経路のエネルギー解析を行った結果、基底状態における極性型反応機構で進行する場合、室温で進行するには高い活性化エネルギー（>25 kcal/mol）が必要であったのに対し、ラジカル型反応機構で進行する場合、その活性化エネルギーが有意に低下することを確認した。これらの解析を併せて、本反応はラジカル機構にて進行していると考察した。

共同研究者・謝辞

本研究成果は、東京工業大学物質理工学院の田中健教授、東京大学大学院薬学系研究科の内山真伸教授との共同研究であり、心より御礼申し上げます。また、X 線結晶構造解析を行っていただいた東京大学大学院薬学系研究科の宮本和範准教授と株式会社リガクの松本崇博士に心より御礼申し上げます。

文　献

1) Cheng Y-Z, Feng Z, Zhang X, You S-L. Visible-light induced dearomatization reactions. Chem Soc Rev. 2022 Mar 21;51(6):2145-2170. PMID: 35212320 DOI: 10.1039/c9cs00311h.

2) Ishigaki S, Nagashima Y, Yukimori D, Tanaka J, Matsumoto T, Miyamoto K, Uchiyama M, Tanaka K. Dearomative triple elementalization of quinolines driven by visible light. Nat Commun. 2023 Feb 6;14(1):652. PMID: 36746969 PMCID: PMC9902486 DOI: 10.1038/s41467-023-36161-4.

3) Yukimori D, Nagashima Y, Wang C, Muranaka A, Uchiyama M. Quadruple Borylation of Terminal Alkynes. J Am Chem Soc. 2019 Jun 26;141(25):9819-9822. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188568 DOI: 10.1021/jacs.9b04665.