

## 9. 医薬品合成を志向した炭素 - 炭素結合変換反応の開発

鷹谷 絢

東京工業大学 理学院 化学系

Key words : 炭素 - 炭素結合切断, 光反応, ロジウム触媒, ケトン, ホウ素

### 緒 言

有機分子の基本骨格を成す炭素-炭素結合を直接的に開裂・再構築・官能基化する分子変換反応の開発は、高反応性官能基を足がかりとした既存の分子合成戦略を刷新し、高度に官能基化された低分子医薬品の短工程合成の実現につながるものとして重要である。しかし一般に、有機化合物の基本骨格を成す炭素-炭素結合は非常に安定であるため、これを切断し変換することは極めて難しい。これまでに報告された反応例の多くは、高歪み化合物の歪み解消を駆動力とする反応や、特殊な有機化合物を原料として用いる反応、高温加熱を必要とする反応などに限られていた。

一方、有機化合物の光励起状態を活性種とする有機光反応では、熱的条件では起こり得ない結合切断や骨格変換が可能であり、例えば炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合などの均等開裂が起こりうる。しかし一般に、単純な有機化合物を光励起するには深紫外光 (<300 nm) が必要であり、その励起効率と反応効率は低い。また、生じる高反応性化学種 (ラジカル) の反応制御は極めて困難であることから、実用的な利用例は分子内反応などに限定的であった。

本研究課題では、そのような古典的有機光反応によって生じる短寿命高反応性化学種を、遷移金属触媒や有機典型元素との協働作用によって捕捉・反応制御することで有用物質合成を実現する新しい反応制御法の確立を目指し検討を行った。その結果、光エネルギーとロジウム触媒との協働反応により、歪みを持たないケトンの炭素 - 炭素  $\sigma$  結合を切断し官能基化する新反応、ならびにリン・ホウ素含有化合物の新しい光反応性を利用したベンゼン環の炭素 - 炭素結合切断反応を開発することに成功した [1, 2]。

### 方 法

全ての反応は、グローブボックスあるいはシュレンクテクニックを用いてアルゴン雰囲気下で行った。光照射は LED 照射装置 (HLDL-120U6-NWPSC/PSCC-60048 (A)、CCS 社製) を用い、その間の反応温度は外部開放型恒温水循環装置 (CTP-1000、EYELA) を用いて一定に保って行った。原料となる有機化合物ならびに遷移金属触媒は、試薬会社から購入、または論文記載の方法 [1, 2] によって合成・精製したものをを用いた。反応溶媒は、Glass Contour 社製の溶媒精製装置を用いて精製したもの、あるいは市販の脱水品を購入し凍結脱気したものをを用いた。生成物の単離精製は、関東化学株式会社製 Silica Gwl 60 を用いたシリカゲルクロマトグラフィー、または和光純薬工業株式会社製 Wakogel B-5F を用いた薄層クロマトグラフィーにより行った。生成物の同定は、JEOL 社製核磁気共鳴装置 ECZ-500 または ECX-500 を用いた NMR 測定、Bruker 社製 micrOTOFII、JEOL 社製 JMS-T100 を用いた精密質量分析、ならびにリガク社製 XtaLAB Synergy R DW Hypix を用いた単結晶 X 線構造解析により行った。

## 結果および考察

### 1. アリールケトンの炭素-炭素 $\sigma$ 結合ホウ素化反応の開発 [1]

遷移金属触媒による分子間アリール化反応において、アルデヒドやカルボン酸誘導体などのカルボニル化合物をアリール源として用いた反応が精力的に研究されてきた。しかし、基質として単純なアリールケトンを用いようとすると、アリールメタル種を発生させるために強い炭素-炭素  $\sigma$  結合を切断しなければならないことから極めて困難であり、これまでに報告例はほとんどなかった。今回我々は、ピバロフェノン **1a** とピナコールボラン (HBpin) に対し、触媒量の  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  と 1, 2-bis (diethylphosphino) ethane (depe) 存在下、80°C で 365 nm の光を照射すると、フェニルボロン酸ピナコールエステル **2a** が良好な収率で得られることを見出した (図 1, Entry 1)。基質としてシクロヘキシルフェニルケトンを用いると反応は全く進行しなかったことから、アリールアルキルケトンのアルキル基の重要性が示唆された (Entry 2)。25°C でも反応は進行したものの、収率は 19% に低下した (Entry 3)。また、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  と depe を添加せずに反応を行うと **2a** の生成は痕跡量にとどまり (Entry 4)、また 365 nm の光照射を行わないと反応が全く進行しなかった (Entry 5)。これらの結果は、ピバロフェノンの炭素-炭素  $\sigma$  結合ホウ素化反応を起こすためには、光エネルギーと Rh 触媒の両方が必要であることを示している。

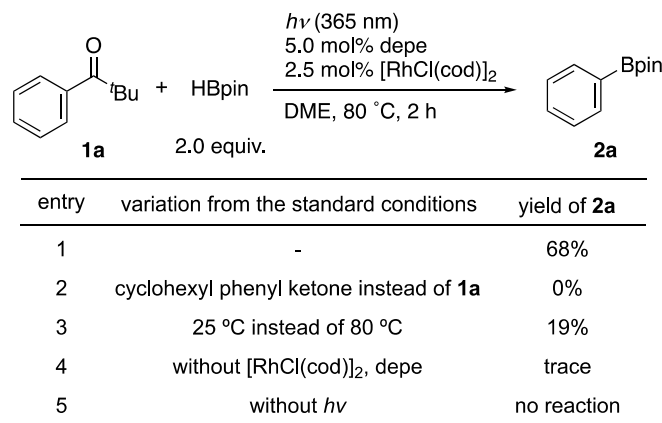


図 1. 反応条件の検討

ピバロフェノンをモデル基質として最適反応条件を探索した結果を示した。

続いて基質適用範囲の調査を行ったところ、本反応は様々なピバロフェノン誘導体に対して適用可能であることがわかった (図 2)。MeO 基や Cl 基などの電子供与性、電子求引性置換基を有する基質で円滑に反応が進行し、対応するアリールボロン酸エステル **2b**~**2f** が良好な収率で得られた。また、ボランや金属触媒の存在下で反応する可能性のあるエステルやケタール部位を有する基質でも、これらを損なうことなく反応が進行し、対応するアリールボロン酸エステル **2g**~**2j** を得ることに成功した。このように本反応は、様々なアリールボロン酸エステルの新しい合成法として合成化学的有用性が極めて高い。

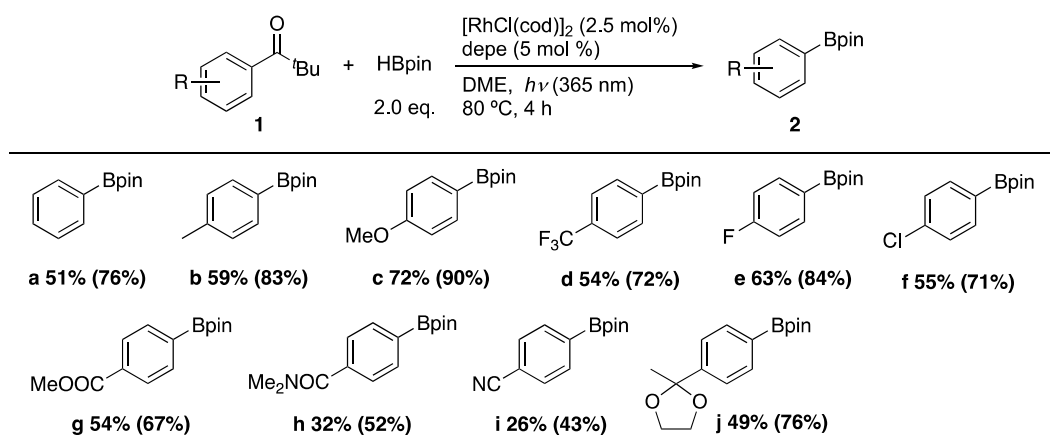


図 2. 基質一般性の検討

最適条件下で様々なアリールケトンを用いて反応を行った結果を示した。

反応機構について知見を得るため、いくつかの検討を行った。最適条件下、ラジカル捕捉剤として 2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxide (TEMPO) を添加して反応を行うと、安息香酸誘導体 **A** が主生成物として得られることを見出した (図 3a)。これは、系中でアロイルラジカル ( $\text{ArCO}\cdot$ ) が存在することを示す結果である。その他の検討結果と合わせ、現在本反応の機構としては、ケトンが光によって直接励起されることで Norrish I 型反応が進行し、生じたアロイルラジカルが Rh によって速やかに捕捉され、脱カルボニル/ホウ素化されることでアリールボロン酸エステルが生成すると考えている (図 3b)。これは、ケトンの古典的光反応である Norrish I 型反応と遷移金属触媒作用触媒を協働的に用いることで、炭素-炭素結合の切断・官能基化反応に成功した初の例として意義深い。

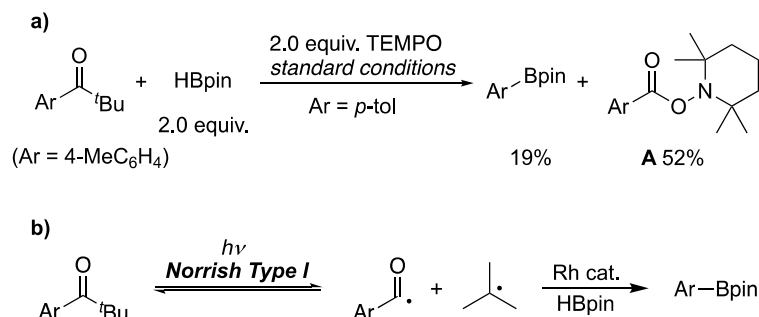


図 3. 反応機構の検討

a) ラジカル捕捉実験。

b) 想定反応機構。

## 2. ホウ素によるベンゼン環炭素-炭素結合切断反応の開発 [2]

トリアリールボランなどの有機ホウ素化合物は、紫外光照射条件下で炭素-ホウ素結合の均等開裂を起こし、ビアリール化合物を与えることが古くから知られてきた。しかし、その選択性や収率は低く、合成反応としての有用性はほとんどなかった。今回我々は、リンとホウ素が 1, 2-ナフチレンで連結された ambiphilic ホスフィン-ボラン **3-H** に対し、重ベンゼン溶媒中 6°C で 365 nm の光を照射すると、2-ボラピシクロ[3.2.0]ヘプタジエン骨格を有するホスホニウム-ボラート **4-H** が定量的に得られることを見出した。また驚くべきことに、生じた **4-H** を暗所下室温で 2 日間静置しておく、元の ambiphilic ホスフィン-ボラン **3-H** が定量的に再生することも明らかとした (図 4)。

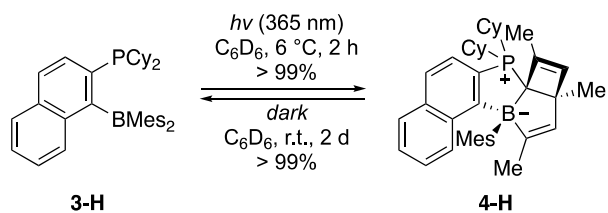


図 4. ホウ素によるベンゼン環炭素-炭素結合の可逆な切断反応  
反応は J Young NMR サンプル管中で行った。

このような熱的不安定性ゆえ、**4-H** の構造決定は困難を極めたが、反応から溶媒留去までを低温かつ光照射条件下で行った後、 $-20^{\circ}\text{C}$  でジエチルエーテル-ヘキサン混合溶液から結晶化を行うことで、単結晶の作製とその単結晶 X 線構造解析に成功した (図 5)。本反応は、ホウ素上のメシチル基が炭素-炭素結合の開裂を伴い脱芳香族化した“ホウ素による芳香環分解反応”であり、典型元素による不活性結合切断の新しい反応様式として意義深い。またこれらの結果は、光と熱を化学的的刺激として、ホウ素による可逆な芳香環分解反応を実現した初の例である。

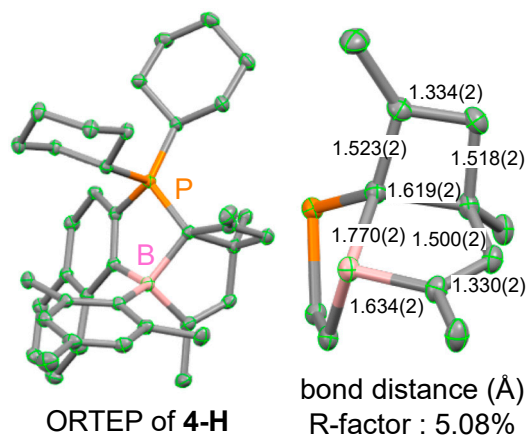


図 5. **4-H** の単結晶 X 線構造解析  
全体像を左に、抜粋構造を右に示した。

本反応の一般性を検討した結果、ナフタレン環上にメトキシ基を有する誘導体 **3-M** やキノリンリンカーをもつ **3-N** でも、同様の芳香環分解反応が可逆かつ定量的に進行することが分かった (図 6)。いずれの基質でも、ambiphilic ホスフィン-ボラン **3** は 365 nm 付近に強い吸収を有するのに対し、芳香環分解体 **4** はほとんど吸収を示さなかった (図 7)。また興味深いことに、それぞれの反応速度はリンカー部位によって大きく異なり、光異性化反応は **3-N** > **3-M** > **3-H** の順で速く、熱的逆反応は **3-H** > **3-M** > **3-N** の順で速いことを明らかにした。これらの結果は、Ambiphilic ホスフィン-ボラン化合物の光反応性と不活性結合切断反応における有用性を初めて明らかにしたのものとして大きな意義を持つ。

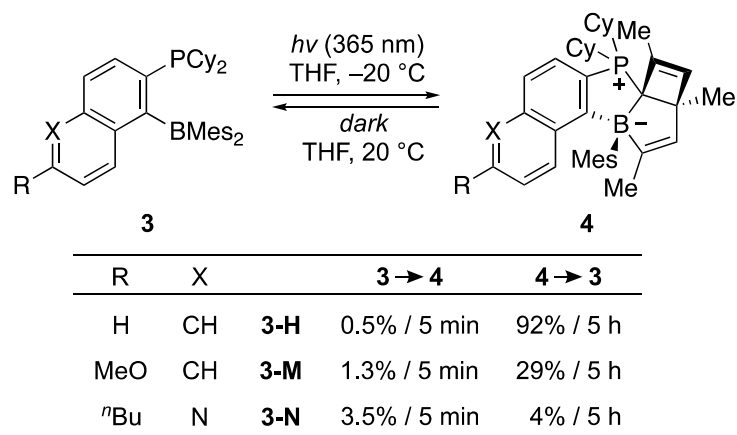


図 6. 基質一般性

収率は紫外可視吸収スペクトルの経時変化測定により求めた。

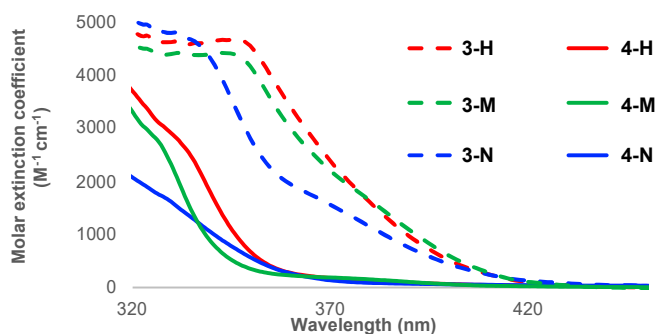


図 7. **3** ならび **4** の紫外可視吸収スペクトル  
THF 溶媒中で測定を行った。

### 共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京工業大学理学院化学系鷹谷研究室の藤巻友樹、黒木海都である。2 人の努力に深謝いたします。また、本研究を遂行するにあたりご支援を賜りました公益財団法人上原記念生命科学財団に厚く御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Fujimaki Y, Iwasawa N, Takaya J. Merging the Norrish type I reaction and transition metal catalysis: photo- and Rh-promoted borylation of C-C  $\sigma$ -bonds of aryl ketones. *Chem Sci*. 2023 Jan 26;14(8):1960-1965. PMID: 36845921. DOI: 10.1039/d2sc06801j
- 2) Kuroki K, Ito T, Takaya J. Reversible Boron-Insertion into Aromatic C-C Bonds. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2023 Nov 27;62(48):e202312980. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37735101. DOI: 10.1002/anie.202312980