

有機ラジカル反応プロセスの見直しとその意義 自動合成への展開を意識して



研究ノート

柳 日 馨*

Revision of Organic Radical Reaction Processes towards Applications to Automated Synthesis

Key Words : free radical reaction, tandem C-C bond formation,
process revision, automated synthesis

1. はじめに

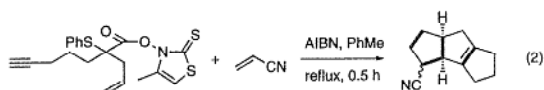
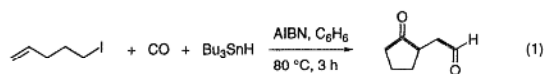
天然有機化合物あるいは生理活性や薬理活性が期待される有機化合物の効率の良い合成には、さまざまな官能基を有する基本炭素骨格の簡便な構築法の利用が欠かせない。目的合成のスピードアップ化や省力化の観点からすれば、タンデム型反応はワンポット操作で多段階の結合生成が実現出来る利点があり、ポテンシャルの高い実践的方法の供給源として、近年、とみに有機合成化学者の注目を集めている。

一般に、有機ラジカル反応は、有機イオン反応よりも、官能基を損なう可能性が低い。これは同一の変換反応プロセスが可能な場合、研究者が、官能基の保護/脱保護といった面倒な2段階の合成操作を省略できるラジカル反応の方を選択する強い動機付けになる。また、一般に実験操作において特別なテクニックは必要とされず、初心者でも十分に良い結果が得られる点も魅力である。さらに見逃してならないことと

して、最近のラジカル反応の速度論的研究の急速な進展を背景とすることで、合成戦略が立てやすいという点がある。例えば一つの操作で複数の結合生成を連続的に果たしていくタンデム型環化反応においては、既知の速度論データに基づいた合理的デザインをすることで、多環性化合物の骨格の一段構築をより低いリスクで実施することも可能であろう。

筆者らはこれまで一酸化炭素を活用するラジカル反応に焦点をあて、研究を推進してきたが¹⁾、一酸化炭素もまたタンデム型ラジカル反応の合成素子として有効にはたらくことを明らかにした²⁾。式1に示した例は、著者らが最近報告したタンデム型ラジカル反応による4-ケトアルデヒドの一段合成の例である³⁾。ここにおいては一回の実験操作で三つの炭素-炭素σ結合生成を経て、二つの一酸化炭素を含む三炭素成分を結合させることに成功している(新たに生成した炭素-炭素σ結合を太線であらわした)。式2の例は Saicic らが報告した2成分連結反応であるが、三環性の生成物を4つの炭素-炭素σ結合の生成を経て一気に合成している⁴⁾。これらの反応は、共にワンポットで実施可能で

*Ilhyong RYU
1951年2月6日生
大阪大学大学院工学研究科後期課程石油化学専攻修了
現在、大阪大学大学院工学研究科物質化学専攻、助教授、工学博士、有機合成化学
TEL 06-879-7401
FAX 06-879-7402
E-Mail ryu@chem.eng.osaka-u.ac.jp



特に前者の場合は一酸化炭素を加圧することからオートクレープを用いる必要があるものの操作的に特別なテクニックを必要とするわけではない。

さて、ここで、視点を変えてもう少しプラクティカルな立場からこれらのラジカル反応をとらえてみよう。現代の有機合成化学においては、自動化を意識した手法の刷新がいつにもまして求められている^{5,6)}。このことは省力化、効率化、あるいは安全性という時代の要求とは決して無縁ではない。固相反応を中心として、数多くの誘導体を一気に作り上げていくコンビナトリアルケミストリーの急速な発展も、活性試験がもはや医薬品合成の律速ではないことやこれまでのドラッグデザインの手法の限界性がその背景にあらう。ラジカル反応は操作が比較的簡単であることに先ほどふれたが、それは有機合成化学者の立場からの感覚であって、自動合成の立場からすれば、これらの反応をロボット化、自動化するためには多くのハードルが待ち受けている。(1) 反応容器に反応基質、反応試薬、ラジカル開始剤をはかりとって入れる作業、(2) 溶媒を適量入れる作業、(3) つづいて反応の開始とともに温度制御をし、反応をモニターする作業。そして(4) 反応の終結点を決定したのち、温度を下げ、攪拌を停止させる作業がワークステーションが担うであろうコントロールタワーの指令にもとづいて連続的かつ円滑に実施されなければならない。反応が終了すれば、(5) 後処理、濃縮、(6) 生成物の分離精製のための各自動化プロセスが待ちうけている。さきほどの式1の反応は一酸化炭素を用いる反応であるし、ドラフト設備が十分とはいえない現在の日本の大学にて研究を行なうには、実験者の安全面を考えたとき、細心の注意を払うべき実験であることはいうまでもない。このような危険性を伴う反応こそ自動化にふさわしい。しかし、加圧操作、圧抜き操作等を自動化できるための手立てがそこには必要とされ、これらの技術的解決が自動化の課題となる。

本稿では、最近報告されたラジカル反応の手法的改良や刷新となりうる四つの報告に特にスポットを当て、これを解説するものとした。

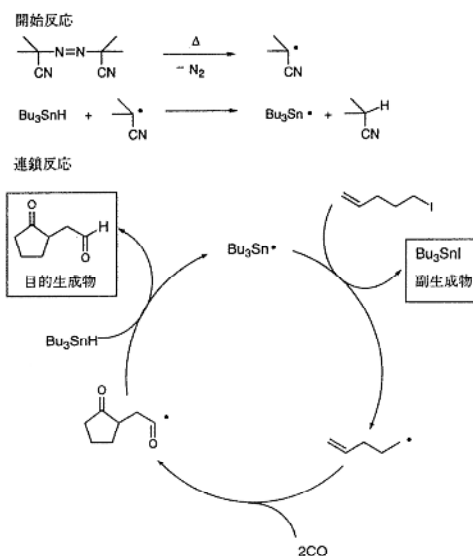
これらはただちに自動化を指向したものではないが、ロボットを用いる自動化プロセスの設計・構築を容易にするという重要な今日的側面を持っていることから取り上げてみた。

2. ラジカル反応における後処理および精製操作の簡便化

ケース1

報告されている多くのラジカル反応は有機スズヒドリドをラジカルメディエーターとして用いている。著者らが開発した式1の反応についての機構を以下のスキーム1に示し、このことを説明してみよう。この反応のラジカル開始剤としてはアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)がもっともひんぱんに用いられる。開始段階においては、この開始剤の熱的な分解によって生成するシアノイソプロピルラジカルがスズヒドリドより水素を引き抜いて、スズラジカルを発生させる。このスズラジカルは有機ハロゲン化物からハロゲンを引き抜き、炭素ラジカルを発生させる。この炭素ラジカルが連続的な炭素・炭素結合生成に関与した後、生成する炭素ラジカルがスズヒドリドより水素を引き抜くことで生成物が得られ、ふたたびスズラジカルを生成し、連鎖反応が成立する。

Scheme 1

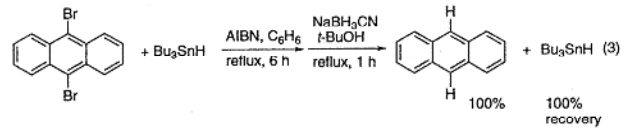


この例において明らかなように、この反応では原理的に有機スズハロゲン化物が反応基質と当モル量副生することになる。したがって、目

的生成物の精製にはこの副生成物をうまく除去しなくてはならない。もっとも多く用いられている後処理法は、反応混合物を飽和フッ化カリウム水溶液でしばらく攪拌し、不溶性の有機スズフルオリドに変換させこれをろ過した後、ろ液を有機溶媒で抽出するという方法である。ところが、このスタンダードとされる方法はさらに水と有機溶媒との分液操作を含むため、分液後の有機層に含まれてしまう水を乾燥剤で除去する操作が必要となり、乾燥終了後には用いた乾燥剤をろ過しなくてはならない。また分液操作では、水と有機溶媒との分配係数の関係でどうしても収率をロスすることになる。ろ過後に溶媒の濃縮を行ない、いわゆるクールドな生成物をやっと得る。つぎにその精製作業が始まる。通常はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製を行ない、流出液を濃縮して高純度の生成物を得る手順となる。こういった煩雑な操作が自動化に耐え得るであろうか。否である。

イリノイ大学シカゴ校のCrichらは最近、フッ化カリウム処理の不要な後処理法を考案した⁷⁾。ラジカル反応で副生するトリブチルスズブロミドやヨードを不溶性のフルオリドに変換する操作は、本来これらのスズハライド類がカラムクロマトグラフィーの操作で生成物と重なるため非効率であるところに端を発している。そこで、極性がほとんどないためカラムクロマトグラフィーの操作ですぐに無極性溶媒で洗い流すことのできるトリブチルスズヒドリドに還元する操作を組み込むことにより、上述のフッ化カリウム処理とつづく分液操作をスキップして、直接カラムクロマトにかけるという方法を試み、これがきわめて簡便かつ有用であることを報告している。後処理の操作ステップが少ない分、当然ながら収率は高い。下記の式3の例はラジカル還元反応が100%収率、トリブチルスズヒドリドが100%回収という顕著な例である。この還元的な後処理法は出発試薬であるトリブチルスズヒドリドを再生し、回収する結果、リサイクル使用できるという意味でも今日の意義がある。なお、その基本となるシアノボロハイドライドによるトリブチルスズハライドの還元リサイクル反応は以前にStorkらが報告してい

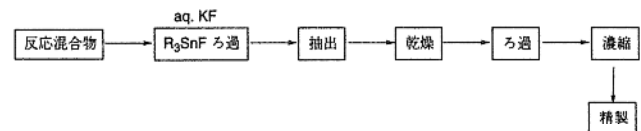
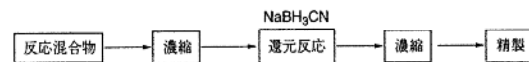
るが、最近ではCurranらがt-BuOH中トリブチルクロリドとの反応は室温数分で進行する極めて早い反応であることを確認しており⁸⁾、つまり操作的には混ぜる程度で良いことになる。



さて、スキム2には従来型の後処理・精製法とCrichらによる方法とを対比させ図式化してまとめた。これらの操作の自動化を想定する場合、その操作の単純さや、結果の優越性は一目瞭然であろう。

Scheme 2

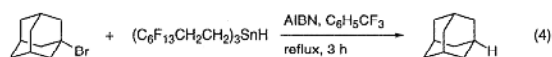
KF法 (従来法)

NaBH₃CN法 (Crich)

ケース 2

ピッツバーグ大学のCurranらは、最近、トリアルキルスズヒドリドそのものを大きくモディファイすることで、後処理を簡略化できる画期的な新手法を報告している⁹⁾。彼らのアイデアは適度な長さのフルオロアルキル鎖を備えたスズヒドリドを調製し、ラジカル反応に用いることで後処理をフッ素系溶媒と有機溶媒との液・液分離で行ない、生成物、スズ系の副生成物の迅速かつ効率の良い分離を行なおうとするものである。実際このアイデアが達成可能であることを各種の反応例で示した。この反応の溶媒は、フルオラスな(含フッ素系)スズ試薬とフルオラスでない反応基質や他の試薬を相互溶解させるトリフルオロトルエンを用いて行なう。また、反応後はトリフルオロトルエンを留去したのち、パーフルオロヘキサンとジクロロメタンの液・液抽出をし、目的生成物は上層のジクロロメタン層に、一方フルオラスなスズハロゲン化物は下層のパーフルオロヘキサン層に分離する。単純なラジカル還元反応ではジクロロメタン層を

留去するだけで、シリカゲルカラムによる精製の必要でない高純度レベルの生成物を得ることができる。この反応の例を式4に後処理プロセスをまとめたものをスキム3に示した。

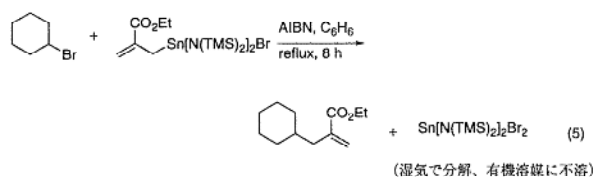


Scheme 3
フルオラス法 (Curran)

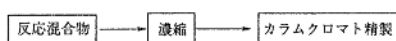


ケース 3

ボルドー大学の Fouquet らは、やはりラジカル反応のメディエーターとして需要のあるトリブチルアリルスズとほぼ同等の反応性を有するアリルスズ試薬を開発した¹⁰⁾。構造的な特徴はトランスファーさせるアリル基以外にはアルキル基をまったく持たない点である。このものはアリルハロゲン化物からワンステップで簡単に作ることが出来る。ラジカルアリル化反応を行なった後の後処理は必要でなく、直接にシリカゲルカラムを通せば、生成物をうまく単離することが出来る。というのは副生成物であるビス(シリルアミノ)スズジハライドは湿気に不安定であり、カラム上に無機スズ化合物として残るからである。反応例を式5に後処理プロセスをスキム4に示した。



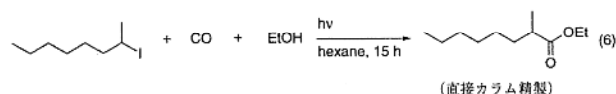
Scheme 4
直接カラム精製法



ケース 4

筆者らは最近、極めてクリーンなエステル類の新合成法を開発した。アルキルヨードと一酸化炭素とアルコールを塩基存在下にミックスし、可視光を照射するだけでこの三成分が組み合わさったエステルが良好に合成できる¹¹⁾。従来型の反応では遷移金属錯体触媒を用いた

め、マスプロダクションを意識する場合は、これら触媒や配位子の回収プロセスが必要とされたであろう。本系は既存法に比して、シンプルかつクリーンであり、それゆえに精製も容易である。反応後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトにかければ生成物を容易に精製単離できる。ラジカル反応機構で反応は進行しているものと考えられるが、ラジカル開始剤や光増感剤やラジカルメディエーターは一切使用する必要がないのも大きな特徴である。反応例を式6に後処理プロセスはスキム4に示したものに類別されよう。



3. ラジカル反応の自動合成化に向けて

以上、最近報告された四つのラジカル反応を自動合成化の潜在的対象としてみてきたが、本稿で強調したいポイントは、自動化はこれを指向した有機合成化学者の創意工夫で難易度が一変するという点である。つまり、自動化にあたっては、現存する行程を単純に自動化の対象にするのではなく、合理的な操作手順の追求、既存方法の見直しとそのベースにならなければいけない。もっとも経済性が至上となる工業化プロセスにおいてはこのことは日常茶飯事であるが、実験室レベルでも当然意識されて良い。新反応の開発にひたすら意欲を燃やしてきた有機合成化学者が一番目の届くはずの足元の反応操作にも、以後、よりいっそう目を向けていく必要がある。

この20年あまりで、分析機器の進歩はめざましいものがあり、有機化合物の自動分析測定もルーチンにおこなわれるようになった。一方、実験台の上での合成手法は昔とそれほど変わってはいない。しかし、生理活性や薬理活性における未知の可能性を秘めた有機化合物の多種にわたる合成がいつにもまして求められているばかりでなく、新素材開発をてがける多くの研究者も未知の機能を有する新しい有機化合物を数多く求めている。合成の効率化、自動化は時代的要請である。

合成の自動化はもちろん合成化学者のみで達成できるものではない。ロボット工学, 制御工学, ソフト開発, 素材開発等, 各分野のプロフェッショナルの共同作業が必要となるであろうし, 産業界との連携あるいはバックアップも欠かせない。自動合成化学の追求は, 「異分野にいる共同研究の相手探し」という作業が求められることから, ややもすると自己の領域にとどまりがちになるわれわれに, 従来型の思考や手法から踏み出す良い機会を与えている気がしてならない。今回紹介したラジカル反応の手法におけるイノベーションは, 合成の自動化という大きな目標からすると, いずれもほんの小さな貢献であろう。しかし, それは自動合成あるいはコンビナトリアル化学という時代の「流れに沿う」あるいは「意識に入れた」研究という側面を持つ。有機合成化学は本来プラクティカルな色彩の強い学問分野であるが, そのなかで, プロセス自身のラショナルデザインにこれまで以上に大きな目が向けられていくに違いない。

なお, 本稿をご覧になり, 自動合成に興味を持たれた方は, 分野を問わず e-mail にて小生までアクセスしていただければ幸いです。最近発足しましたロボット合成研究会(近畿化学協会・合成部会内)の情報をお知らせします。

参 考 文 献

- 1) I. Ryu, N. Sonoda, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1050 (1996).
- 2) I. Ryu, N. Sonoda, D.P. Curran, *chem. Rev.*, **96**, 177 (1996).
- 3) S. Tsunoi, I. Ryu, S. Yamasaki, H. Fukushima, M. Tanaka, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10670 (1996).
- 4) R. N. Saicic, Z. Cekovic, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7845 (1994).
- 5) 吉田潤一, 化学同人「コンビナトリアルケミストリー」より。
- 6) 菅原徹, *ファルマシア*, **31**, 1159 (1995).
- 7) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.*, **61**, 7200 (1996).
- 8) D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6051 (1993).
- 9) D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2531 (1996).
- 10) E. Fouquet, M. Pereyre, T. Roulet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2387 (1995).
- 11) K. Nagahara, I. Ryu, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* 印刷中。

