

N1ユニット導入によるヘテロ環の新しい構築法



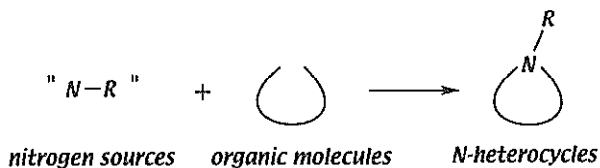
南方 聖 司*

A New Construction Method of Heterocycles by N1-Unit Introduction

Key Words : N1 Unit, Chloramine-T, Nitrido Complex, Aziridine, Oxazoline

1. はじめに

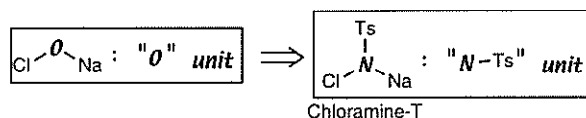
ヘテロ環化合物は、環骨格の中に一つまたは複数のヘテロ原子を含むもので、ヘテロ原子のもつ大きな電気陰性度と非共有電子対のもたらす特性が、自由回転の抑制や特異な共役系に基づく環骨格の特性と相俟って、鎖状化合物にはみられない機能を発現する。従って、ヘテロ環骨格は様々な機能性物質において多才な能力を示す基本骨格として重要であり、それらの合成手法の開発は医薬品をはじめ種々の機能性材料を開発するうえで意義ある研究課題である。このような観点から著者らは、入手容易な石油原料であるオレフィンに炭素源とし、N1ユニット導入反応を鍵とする簡便で効率的な含窒素ヘテロ環化法の開発研究を展開している。本稿ではこれまでに見出した研究成果のいくつかを紹介させていただきたい。



2. クロラミンTをN1ユニットとするヘテロ環化

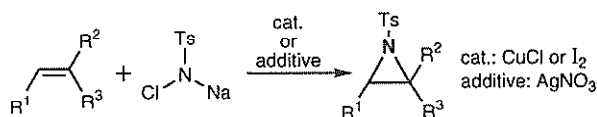
クロラミンTは右上図に示すように窒素原子上に

トシル基と塩素官能基をもつナトリウム塩であり、安価で取り扱い容易な試薬である。この窒素ユニット(N-Ts)を酸素原子で置き換えると、酸化剤や殺菌剤としてよく知られている次亜塩素酸ナトリウム(NaOCl)である。NaOClを酸素源として用いる有機合成反応は古くから報告されているが、窒素アナログであるクロラミンTを活用する合成反応、とくに直接的ヘテロ環化反応は、開発されていない。酸素を窒素に置き換えるという極めて単純な発想に基づき、以下に述べる直接的ヘテロ環化法を見出した。



1) ヘテロ三員環化(アジリジン化)

アジリジンは、その大きな環歪みのために開環反応や環拡大反応が進行し、様々な機能性物質あるいはその中間体に変換が容易なビルディングブロックとして有機合成に活用されている。また、アジリジン骨格そのものもマイトマイシンやアジノマイシンなど生理活性を有する天然物中に存在することから、その簡便で効率的な合成法の開発は重要な課題である。そこで、クロラミンTをN1ユニット源とするオレフィンの直接的なアジリジン化について研究を進めた。その結果、以下に示す三種の方法でオレフィンから一段階でアジリジンを合成することができた。



触媒として塩化銅(I)を用いることにより、初めてクロラミンTによるオレフィンの直接的アジリジ



* Satoshi MINAKATA

1964年12月生

平成5年大阪大学大学院・工学研究

科・応用精密化学専攻修了

現在、大阪大学大学院・工学研究科・

物質化学専攻、助教授、博士(工学)、

有機化学・複素環化学

TEL 06-6879-7403

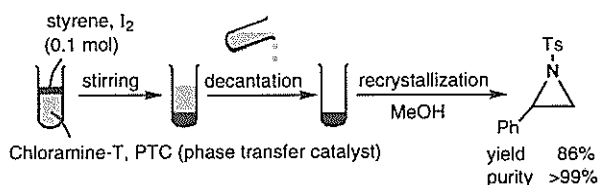
FAX 06-6879-7402

E-Mail minakata@chem.eng.

osaka-u.ac.jp

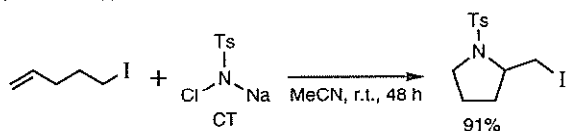
ン化に成功した¹⁾。また、ヨウ素を触媒とした場合はより幅広いオレフィンのアジリジン化が可能であり、幾何異性をもつ脂肪族オレフィンが立体特異的にアジリジン化できるという特長を有している²⁾。一方、これらの触媒ではアジリジン化が困難であった電子不足オレフィンに対しては、硝酸銀を添加することにより実現できた。

ヨウ素触媒によるアジリジン化は、相間移動触媒存在下、水系で行うことができ、例えばスチレンを基質とした場合、ある程度大きいスケールでも効率良く反応が進行し、非常に簡便な処理で高純度のアジリジン合成することに成功した³⁾。このように水系でのアジリジン化はこれまでに報告例がないばかりでなく、これからの環境問題を見据えた有機合成の一つの方法論として提示できた。我々の研究室では、このような概念も念頭に置き、工業化可能なグリーンなプロセスを目指し反応設計を進めている。

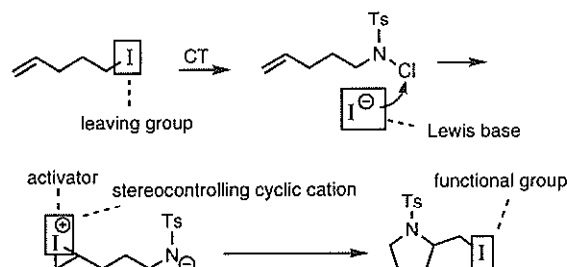


2) ヘテロ五員環化(ピロリジン化)

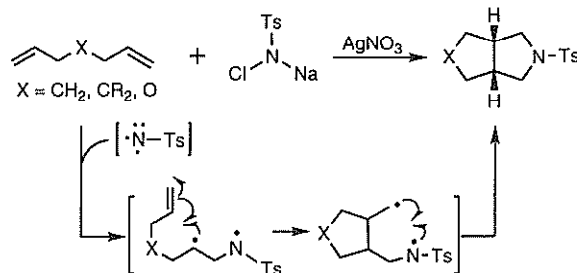
窒素を含むヘテロ五員環であるピロリジンもアジリジンと同様、様々な機能発現が期待されているヘテロ環の一つである。そこで、クロラミンTをN1ユニットとする簡便なピロリジン環の構築について検討した。先のヨウ素触媒の反応経路の考察およびいくつかの実験²⁾からヨードオレフィンにクロラミンTを作用させれば、ピロリジン環が形成されると考えた。例えば、5-ヨード-1-ペンテンにクロラミンTを加えアセトニトリル中、室温で攪拌したところ、予期した通りにヨードメチル基をもつピロリジンが高収率で得られた⁴⁾。末端のオレフィン炭素に置換基をもつ基質を用いた場合、立体選択的かつ立体特異的に環化が起こり、環状ヨードニウム中間体を経由して反応が進行していると示唆された。ラジカル的なアトムトランスファー反応はよく知られているが、本反応はイオンのなヨウ素原子移動反応として極めて希な反応様式である。



この反応は以下の様に進行していると考えられ、出発原料のヨード基は (i)脱離基 (ii)ルイス塩基 (iii)オレフィンの活性化剤 (iv)立体制御可能なヨードニウム種 (v)生成物の官能基 という五種類の働きをしており、非常に興味深い反応である。

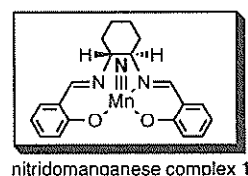


一方、先に紹介した硝酸銀を用いるアジリジン化反応は、系内でナイトレン様の活性種が発生していることが、実験的に裏付けられた。そこで、この系を1,6-ヘプタジエンのラジカル的なタンデム環化に適用した。その結果、下図に示すような経路で縮環したピロリジンを一段階で合成することができた。

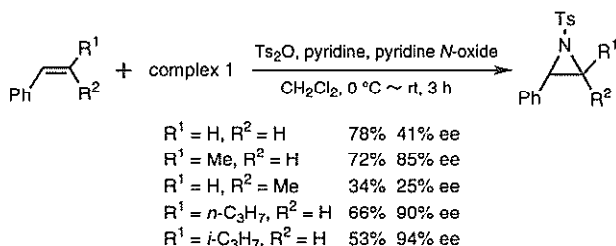


3. ニトリド錯体を窒素源とする不斉ヘテロ環化

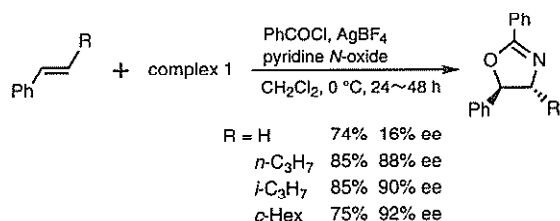
ニトリド錯体は金属-窒素三重結合を有する物質であり、その合成に関する研究は興味深い構造のため古くから多くの研究がなされてきた。しかし、この錯体をN1ユニットとして有機合成に応用する例は殆どなく、不斉反応への展開はこれまでにない。このような観点から、我々は光学活性な salen 型の配位子をもつニトリド錯体を調製し、これを活用する不斉ヘテロ環合成に着手した。



ニトリド錯体は配位子によっては非常に安定で取り扱いやすい錯体であるため、合成化学的に有用な試剤である。その反面反応性が低く、これをN1ユニット源として有機分子に組込むためには活性化剤が必要である。そこで、*p*-トルエンスルホン酸無水物を活性化剤として用い、先に示したニトリド錯体を窒素源としてスチレンと反応させたところ、収率78%、不斉収率41% eeで対応するアジリジンを得ることができた。これはニトリド錯体を用いる初めての不斉合成の例である^{5,6)}。スルホン酸クロリドを活性化剤としても銀塩を添加することにより、同様のアジリジン化が進行することを見出している。本系は、トランス位に置換基をもつスチレン誘導体に非常に有効であり、幾何異性体のオレフィンを立て体的に変換できるという大きな特長を有している。



活性化剤をかえるだけで、他のヘテロ環が構築できるのではないかと考え、塩化ベンゾイルを用いたところ、オレフィンから一段階でオキサゾリンが合成できることを明らかにした^{7,8)}。キラルなオキサゾリンも非常に重要なヘテロ環であり、最近では様々な不斉合成反応の配位子として重用されているだけでなく、海洋天然物中によくみられる骨格として注目を集めている。



本反応は、オレフィン、カルボン酸塩化物、ニトリド錯体の[2+2+1]型の三成分カップリングによる新しい光学活性なオキサゾリンの合成法である。

4. ま と め

著者らは、二種のN1ユニット導入試剤を駆使することにより、非常に有用なヘテロ環が簡便に合成できることを見出した。これらの手法は一挙に二つに炭素-窒素結合形成を伴う反応であり、入手容易な石油原料から一段階で付加価値の高いヘテロ環を構築する有効な方法論である。本研究は、最小原子ユニット単位の移動反応によるヘテロ環の新たな創出法の基盤になると確信しており、これからの進展が期待される。

5. 参 考 文 献

- 1) Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 309.
- 2) Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron*, 1998, 54, 13485.
- 3) Kano, D.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 3186.
- 4) Minakata, S.; Kano, D.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.*, in press.
- 5) Minakata, S.; Ando, T.; Nishimura, M.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 3392.
- 6) Nishimura, M.; Minakata, S.; Thongchant, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 7089.
- 7) Minakata, S.; Nishimura, M.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 9019.
- 8) Nishimura, M.; Minakata, S.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 2101.

