

フリーラジカルが拓くヘテロ分子骨格形成の新技术



研究ノート

好光 健彦*, 田中 徹明**

New Free Radical-Based Methods for Producing Heteroatom-Containing Molecular Skeletons

Key Words : Organic Synthesis, Free Radicals, C-H Transformation, Hetero Compounds, Triethylborane

1. はじめに

人体を構成するタンパク質や核酸はもとより, これら生体分子に作用する医薬品などの機能性物質の多くが窒素や酸素原子をはじめとするヘテロ原子を含む構造を有している. それゆえ, ヘテロ分子骨格の構築や修飾は有機合成化学の重要な一領域を成し, 数多くの優れた化学反応がこの目的のために開発されてきた. しかしながら近年の有機合成化学に課せられた短工程高効率化や廃棄物低減などの要求を背景に, 特定の官能基の導入と除去を伴わない炭素-水素 (C-H) 結合の切断を経る炭素-炭素 (C-C) 結合形成反応がヘテロ分子の経済的な合成手法としてその魅力を増しつつある⁽¹⁾

筆者らは, 医薬品やそのリードとなる天然物の全合成を目指すとともに, 合成経路に革新をもたらす化学反応を開拓すべく, ラジカル化学に基盤を置く研究を進めてきた⁽²⁾ 水素引き抜きに始まる有機物

質の酸化はフリーラジカルが関わる物質変換過程の代表であるが, フリーラジカルを利用する筆者らの研究のひとつの目的は, 自然界におけるこのような巧妙な化学反応を C-C 結合形成へ拡張することにある. 本稿では, 筆者らが見出したフリーラジカルによる C-H 結合の切断を経るヘテロ分子骨格形成の新技术について紹介する.

2. 飽和含窒素化合物の窒素原子に隣接する

sp³C-H 結合の切断を経る C-C 結合形成

飽和含窒素化合物の窒素原子に隣接する C-H 結合を C-C 結合に組み替える化学反応には, (1) 窒素原子上に directing effect をもつある種の置換基を結合させ, 強塩基で α -水素を脱プロトン化してカルバニオンを生成させた後, これを求電子剤で捕捉するもの, (2) 光化学的励起状態にある化合物との電子移動を経るもの, (3) 遷移金属種による C-H 活性化, (4) 金属カルベノイドの C-H 挿入, (5) 電解反応, (6) C-H 酸化を経る求核付加などがある(図1)⁽³⁾



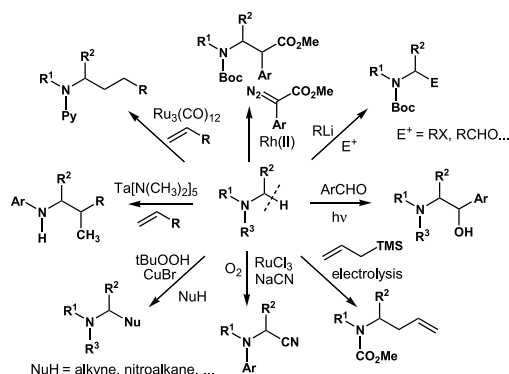
* Takehiko. YOSHIMITSU

1968年3月生
東北大学大学院薬学研究科・博士
後期課程修了
現在・大阪大学大学院薬学研究科
分子薬科学専攻 機能素子化学分野
准教授, 薬学博士, 有機合成化学
TEL : 06-6879-8213
FAX : 06-6879-8214
E-mail : yoshimit@phs.osaka-u.ac.jp



** Tetsuaki. TANAKA

1947年8月生
大阪大学大学院薬学研究科
博士課程修了
現在・大阪大学大学院薬学研究科
分子薬科学専攻 機能素子化学分野
教授, 薬学博士, 有機合成化学
TEL : 06-6879-8210
FAX : 06-6879-8214
E-mail : t-tanaka@phs.osaka-u.ac.jp

図1 窒素原子に隣接するsp³C-H結合のC-C結合への変換例

これらはいずれも優れた反応であるが, 例えば, α -アミノアルコールに見出されるようなヘテロ原子によって修飾された二連続立体中心をもつ C-C 結合

を簡便に構築する手法となり得るものは必ずしも多くはない。

3. 基礎反応の発見：酸素原子に隣接する sp^3C-H 結合のヒドロキシアルキル化
 著者らは、トリエチルホウ素 (Et_3B) - 空気存在下、テトラヒドロフラン (THF) の酸素原子に隣接する C-H 結合がベンズアルデヒドによりヒドロキシアルキル化されるという現象に遭遇し、上述の課題に新しい解決策を見出すきっかけを得た (図2)⁴⁾。

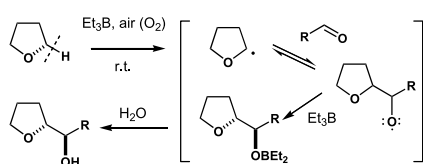


図2

この反応は、空気中の酸素と Et_3B の共存を必須とし、 Et_3B 由来のフリーラジカルの水素引き抜きによって生成する THF ラジカルがアルデヒドへ付加することにより進行する。一般に炭素ラジカルのカルボニル化合物への分子間付加はその可逆性のために困難であり、本反応のような成功例は珍しい。成功の鍵は、ルイス酸性と親酸素性を併せ持つ Et_3B によって不安定な反応中間体が捕捉されたことにある。さらに筆者らは、本反応が THF のみならず他のエーテル類に対しても適用可能であることを明らかにした (図3)⁵⁾ 中にはテトラヒドロピランのように

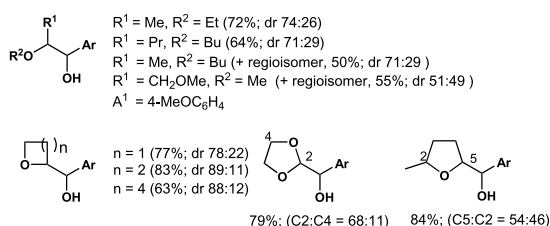


図3 エーテル類の sp^3C-H ヒドロキシアルキル化生成物

反応性の低い基質があるものの、ジエチルエーテルやオキサタン、1,3-ジオキサラン、2-メチルテトラヒドロフランなども良好な基質となることが判明し、THF の場合と同様、酸素原子に隣接する C-H 結合がヒドロキシアルキル化されることが分かった。また、トリアルキルホウ素に中性過酸化水素水を作作用させると C-B 結合のホモリシスが進行してフリー

ラジカル種が生成するという知見を参考に、種々のヒドロペルオキシドとトリアルキルホウ素の組み合わせを用いて本反応を試みた。その結果、 Et_3B -t-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) が反応の促進に有効であることが明らかとなり、 Et_3B -空気に代わる条件を見出すことができた⁶⁾ 本条件は激しい反応を伴うため安全面に注意を要するが、大幅な反応時間の短縮をもたらした。以上の新知見をもとに、筆者らはこのヒドロキシアルキル化反応を種々の有用な機能性物質を構成する α -アミノアルコールの合成に応用すべく研究を進めた。

4. 第三級含窒素化合物の sp^3C-H ヒドロキシアルキル化による α -アミノアルコール骨格の構築
 窒素原子の α 位がヒドロキシアルキル基で置換された α -アミノアルコール骨格は、例えばキニーネのような医薬品等としての需要をもつ生物活性化合物に広く見出される (図4)。ヘテロ原子によって修

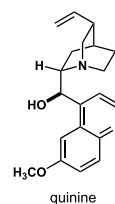
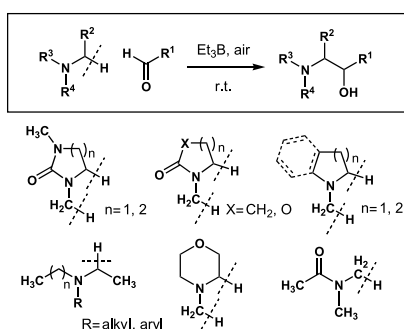


図4 生物活性 α -アミノアルコール

飾された2つの隣接立体中心を一挙に与える上記の反応の含窒素化合物への適用は、このような機能性分子の斬新かつ効率的な合成戦略をもたらす。窒素に隣接する sp^3C-H 結合と酸素に隣接する sp^3C-H 結合の結合解離エネルギーが互いに近似していることから、筆者らはヒドロキシアルキル化の成功を期待した。

第三級アミンをはじめとする種々の含窒素基質とアルデヒドおよび Et_3B の混合物に空気を導入したところ、予想通り反応は進行し、一部アルデヒドの還元やエチル付加といった副反応を伴う場合があるものの、それぞれ対応する α -アミノアルコールが得られることが明らかとなった (図5)⁷⁾ 特筆すべきは、1-メチル-2-ピロリジノン (NMP) のようなラクタムにおいても窒素の α -C-H 結合が選択的に C-C 結合へ変換されたという点である。酸性度の高いカルボニル基の α 位での C-C 結合形成が支配的な塩基

図5 窒素原子に隣接するsp³C-H結合のヒドロキシアシル化

性条件下でのイオン反応とは対照的に、窒素の位がアルキル化を受けることが本ラジカル反応のユニークさを物語っている。さらに筆者らは、この含窒素化合物のC-H結合変換を鍵とする淡水産アルカロイド aphanorphine の短工程合成にも成功している(図6)⁽⁸⁾

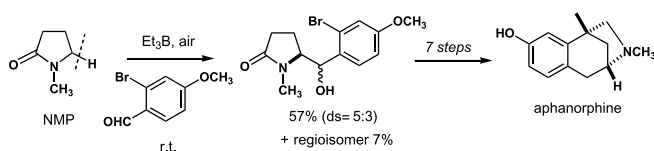


図6 aphanorphine の合成

5. おわりに

多大な資源や労力との引き換えに発展する創薬・化学工業において、さまざまな有機物質を如何に効率的に目的物へ導くかという課題は益々その重みを増している。ここに紹介した化学を機能性物質の力量ある生産技術へ成熟させるとともに、興味深い反応を支配する有機物質の未知なる特性を解き明かすことにも挑みたい。

参考文献

- 1) K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1069.
- 2) T. Yoshimitsu, H. Nagaoka, T. Tanaka, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2007**, 65, 665.
- 3) 例えば, (a) P. Beak, T. A. Johnson, D. D. Kim,

S. H. Lim, *Topics in Organometallic Chemistry* **2003**, 5, 139. (b) S. G. Cohen, A. Parola, G. H. Parsons, *Chem. Rev.* **1973**, 141, 141. (c) N. Chatani, T. Asaumi, S. Yorimitsu, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10935. (d) J. F. Hartwig, B. H. Seth, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6690. (e) B. DeBoef, S. J. Pastine, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6556. (f) S.-i. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15312. (g) Z. Li, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 8928. (h) A. J. Catino, J. M. Nichols, B. J. Nettles, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5648. (i) H. M. L. Davies, C. Venkataramani, T. Hansen, D. W. Hopper, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6462. (j) J. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinmura, A. Yamamoto, K. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9546.

- 4) (a) T. Yoshimitsu, M. Tsunoda, H. Nagaoka, *Chem. Commun.* **1999**, 1745. (b) T. Yoshimitsu, in *Handbook of C-H Transformations*, ed. G. Dyker, Wiley-VCH, 2005, 377. (c) T. Yoshimitsu, in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Direct Functionalization of C-H Bonds*. Ed. P. L. Fuchs, Wiley-VCH, 2006, 351.
- 5) T. Yoshimitsu, Y. Arano, H. Nagaoka, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2342.
- 6) (a) T. Yoshimitsu, Y. Arano, H. Nagaoka, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 625. (b) T. Yoshimitsu, T. Maki no, H. Nagaoka, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7548.
- 7) T. Yoshimitsu, Y. Arano, H. Nagaoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11610.
- 8) T. Yoshimitsu, C. Atsumi, E. Iimori, H. Nagaoka, T. Tanaka, manuscript in preparation.