

N-オキシラジカル種を利用する 多様な C(sp³)-H 結合直接変換反応の開発

東大院薬¹、山口大院理工²

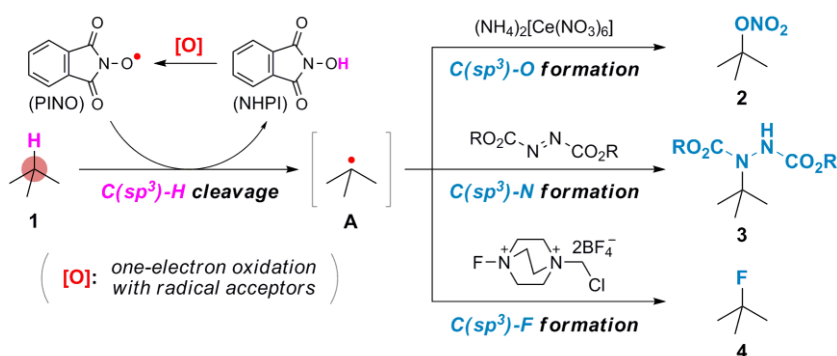
○天岡佑紀¹、星川 環¹、上條 真²、長友優典¹、井上將行¹

序

新しい分子変換法の開発は、医薬品や機能性材料などの有機化合物の革新的な合成戦略を提供する。近年の例では、クロスカップリング反応やメタセシス反応の発展により、芳香環やオレフィンなどの sp² 混成炭素ユニットを比較的自在に構築することが可能となった。一方、化学的に不活性な sp³ 混成炭素 - 水素結合(以下 C(sp³)-H 結合と記す)の変換は、現代の有機合成化学においても未だに困難である。有機分子に普遍的に存在する C(sp³)-H 結合を、直接的に C(sp³)-X 結合(X = O, N, ハロゲンなど)に変換できれば、多様な 3 次元構造を有する新規化合物群の効率的な創出が可能になる。今回我々は、触媒量の N-オキシラジカル種と様々なラジカル受容体を利用する統一的な手法を開発し、C(sp³)-H 結合の直接的な硝酸エステル化、アミノ化およびフッ素化に成功した。

研究計画

我々は C-H 活性化触媒として、高反応性の酸素ラジカル種である、フタルイミド N-オキシラジカル(PINO)¹⁾に着目した(Scheme 1)。まず、強い求電子性を示す PINO により、基質の電子豊富な C(sp³)-H 結合(1)を選択的に均等開裂させる。続いて、生じる炭素ラジカル中間体 A を様々なラジカル受容体により捕捉することで、網羅的に官能基化(2-4)

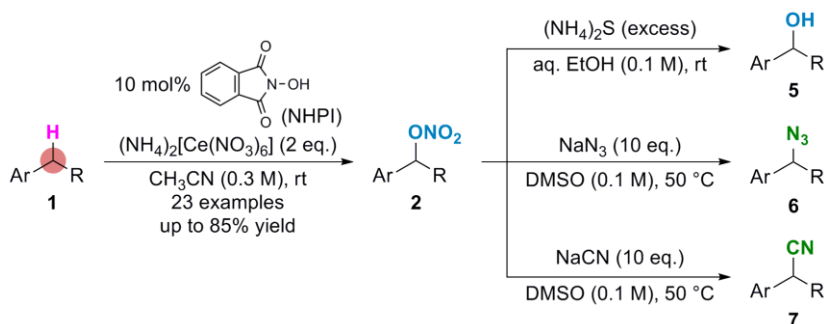


Scheme 1. C(sp³)-H Functionalization using N-oxyl radicals and various radical acceptors

する計画を立てた。本反応系の鍵となる PINO の触媒サイクルは、反応系中において N-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)が 1 電子酸化を受けることにより成立する。本反応では、電子密度の低いラジカル受容体が、1 電子酸化剤としての役割も担うことを期待した。

硝酸セリウムアンモニウムを利用する C(sp³)-H 結合の直接硝酸エステル化反応²⁾

我々は様々な試薬の組み合わせを検討し、触媒量の NHPI と硝酸セリウムアンモニウムを用いた、ベンジル位 C(sp³)-H 結合の硝酸エステル化反応を開発した(Scheme 2)。本反応は室温条件下で進行し、ベンジル位の C(sp³)-H 結合に対して高い化学選択性を示す。生成物の硝酸エステル 2 は、硫化アンモニウムを用いた穏和な還元処理により、対応するアルコール 5 へ誘導できる。また、アジ化ナトリウムやシアン化ナトリウムを求核剤として作用させることで、置換反応によりアジド 6 およびニトリル 7 へ容易に変換できることを見出した。このように硝酸エステル 2 は、様々な変換反応が可能な極めて利用価値の高い合成中間体である。

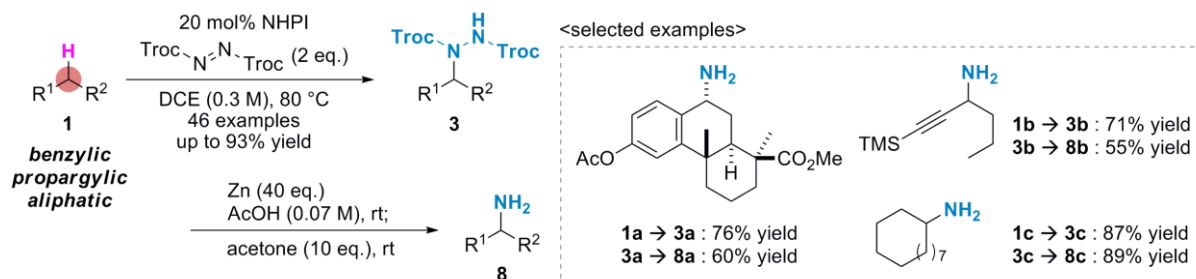


Scheme 2. NHPI-catalyzed installation of nitrooxy group at benzylic positions and its transformation into various functionalities

アゾジカルボン酸エステルを利用する C(sp³)-H 結合の直接アミノ化反応³⁾

窒素官能基は医薬品などの生物活性物質に多く存在し、薬理作用の発現に大きな役割を担っている。そのため、含窒素化合物の効率的な合成法の開発は、有機合成化学における重要な研究分野となっている。そこで我々は、アゾジカルボン酸エステルの優れたラジカル受容体能に着目し、有機合成において有用性の高い第1級アミンの新規合成法の確立を目指した。

条件検討の結果、触媒量の NHPI とアゾジカルボン酸ビス(2,2,2-トリクロロエチル)の組み合わせが、ベンジル位、プロパルギル位および脂肪族 C(sp³)-H 結合のアミノ化に有効であることを見出した(Scheme 3)。続いて、生成物の付加体 **3** を亜鉛で還元処理することにより、Troc 基の脱保護と窒素-窒素結合の切断を一挙に行い、対応する第1級アミン **8** に効率良く変換した。穏和な条件下、多様な第1級アミンをわずか2工程で得られる本手法は、含窒素化合物の合成を大幅に効率化すると考えられる。



Scheme 3. Radical amination of C(sp³)-H bonds using NHPI and azodicarboxylates

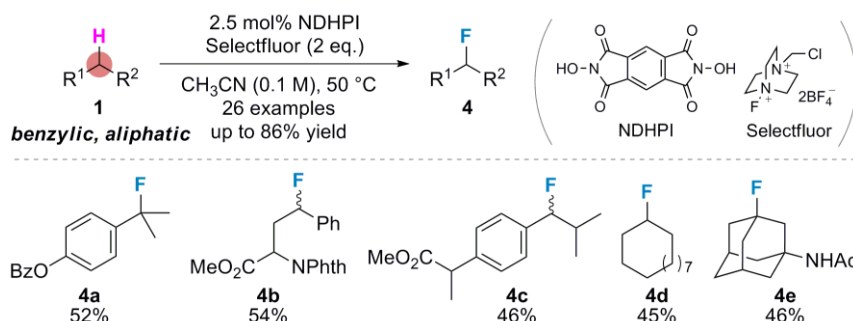
Selectfluor を利用する C(sp³)-H 結合の直接フッ素化反応⁴⁾

医薬品や農薬などの生物活性物質に対するフッ素原子の導入は、薬理活性の増大や代謝安定性の向上など、分子の性質に劇的な変化を与えるため重要である。現在までに含フッ素化合物の合成法は多数報告されているが、C(sp³)-H 結合を C(sp³)-F 結合に直接変換する手法は極めて限られている。そこで我々は、C-H 活性化剤として N-オキシラジカル種を利用する、C(sp³)-H 結合の直接フッ素化反応の開発に着手した。

条件検討の結果、NHPI の誘導体である N,N-ジヒドロキシピロメリットイミド(NDHPI)と、Selectfluor の組み合わせが、ベンジル位および脂肪族 C(sp³)-H 結合のフッ素化に有効であることを見出した(Scheme 4)。本反応は、遷移金属を用いず触媒的に C(sp³)-H 結合をフッ素化した、初めての例である。

基質一般性の検討をおこなったと

ころ、フッ素官能基化されたホモフェニルアラニン誘導体 **4b**、イブプロフェン誘導体 **4c** およびアマンタジン誘導体 **4e** などをわずか1工程で合成することに成功した。以上のように本手法は、新規含フッ素生物活性物質の合成効率を、飛躍的に向上すると予想される。



Scheme 4. Radical fluorination of C(sp³)-H bonds using N,N-dihydroxypyromellitimide (NDHPI) and Selectfluor

総括

N-オキシラジカル種とラジカル受容体を利用する統一的な手法により、C(sp³)-H 結合の硝酸エステル化、アミノ化およびフッ素化に成功した。C(sp³)-H 結合に対し様々な官能基を直接導入できる本手法は、これまで合成困難であった新規化合物群の創出を効率化する方法論として、今後の応用が期待される。

参考文献

- (1) (a) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 393. (b) Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800. (2) Kamijo, S.; Amaoka, Y.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4654. (3) Amaoka, Y.; Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9959. (4) Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *submitted*.