

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860013

研究課題名(和文) プロモアルキンを活用したラジカル環化反応の開発および天然物合成への展開

研究課題名(英文) Development of radical reaction using bromoalkynes and synthesis of natural products

研究代表者

高橋 万紀 (TAKAHASHI, Kazunori)

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70409358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：ラジカル反応は、炭素-炭素結合、炭素-ハロゲン結合などを構築する重要な反応の1つである。これらの結合形成反応は医薬品の原料や高分子の合成など用いられており、効率的なラジカル反応の開発は重要な研究課題である。本研究ではハロアルキン化合物をラジカル環化反応に付し、医薬品や天然物合成で重要なアリルアルコール単位を合成することに成功した。

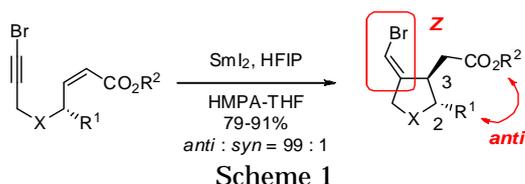
研究成果の概要(英文)：Radical reaction is the most of important reactions in organic chemistry to form carbon-carbon bonds and carbon-halogen bonds, which applied to synthesize natural products, medicines and polymer. Therefore, it is important to develop a new and a efficient methodology. We have successfully developed that SmI₂-mediated reductive cyclization of haloalkynes with aldehydes, affording (Z)-bromoallyl alcohol in good to excellent yields. Further, radical cyclization of haloalkynes with ketones are under investigation of our laboratory.

研究分野：有機化学

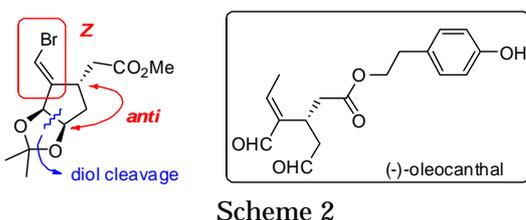
キーワード：ラジカル環化反応 ヨウ化サマリウム ハロアルキン アルデヒド ケトン

1. 研究開始当初の背景

プロモアルキンは、パラジウムやリチウムなどの金属と反応すると、金属アセチリドを形成する。また、ヨウ化サマリウム (SmI_2) や亜鉛などの還元剤と反応すると1電子還元が起こり、脱ハロゲン化が進行する事が知られている。以前、申請者はプロモアルキンの高い反応性に注目し、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応の開発を報告した [K. Takahashi, T. Honda, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3026.]。



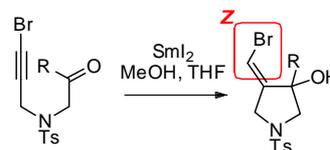
本反応の生成物は (*Z*)-プロモアルケンのみが得られた。また、ジアステレオ選択的の反応を検討した際には、生じた環化成績体の相対配置は、2位と3位の置換基が *anti* である化合物を主成績体として得た。得られた (*Z*)-プロモアルケンは遷移金属触媒を用いる事によって、アルキル鎖やエステルなどの官能基を容易に導入できる (Scheme 1)。



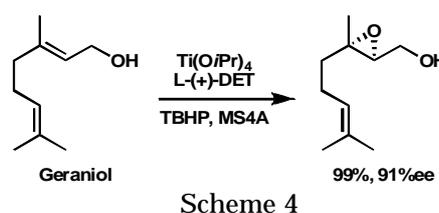
本反応を用いることによって、抗炎症作用を有する天然物 (-)-oleocanthal の合成を検討した。ラジカル環化反応によって生じた (*Z*)-プロモアルケンは根岸カップリング反応によってメチル単位を導入し、形式合成を達成した (Scheme 2) [K. Takahashi, H. Morita, T. Honda, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3342]。

2. 研究の目的

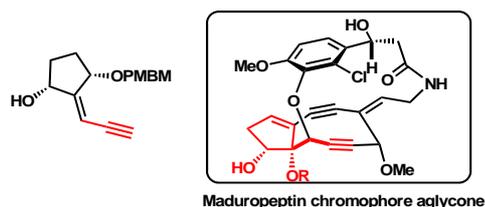
申請者は反応性の高いプロモアルキンに着目し、 SmI_2 を用いたラジカル環化反応を見いだした。さらに本反応を鍵反応として、効率的に天然物の形式合成を達成した。これまでに得られた知見を基に、プロモアルキン化合物を活用した新規ラジカル環化反応の開発し、天然物の合成に応用する事を目的として研究を行う。これまでプロモアルキンと不飽和エステルでは良好な収率で目的とする環化成績体を得られているが、プロモアルキンとカルボニル化合物であるアルデヒドおよびケトンについてはまだ知られていない (Scheme 3)。



プロモアルキンとカルボニル化合物のラジカル環化反応の際に生じる環化成績体は、医薬品や天然物の合成で重要なアリルアルコールである。アリルアルコール単位を基盤として、Sharpless-香月不斉エポキシ化など実用的な合成方法が行われており、アリルアルコールの新規合成方法の開発は天然物の合成で重要な反応だと考えられる (Scheme 4)。

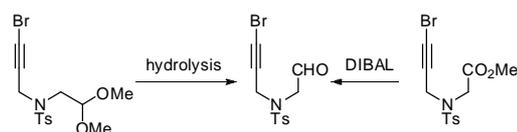


複雑なエンジン化合物である Maduropeptin クロモフォアグリコンの合成中間体として、多段階を経て合成したアリルアルコールを用いている (Scheme 5)。



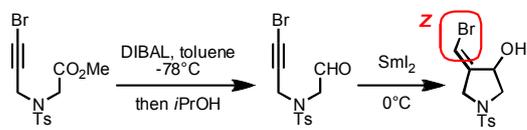
3. 研究の方法

プロモアルキンを有するアルデヒドの合成方法はこれまでに報告されておらず、通常のアリルアルコールと比べると不安定であることを予想した。実際、プロモアルキンを合成した後、還元あるいは加水分解することによってアルデヒド部分を構築し、カラム精製を行うと基質の分解が起こることが判明した。そこでプロモアルキナルを精製せずに鍵反応を行う必要があると判断し、鍵反応前駆体を効率的に得る条件を検討した。その結果、DIBAL 還元を行い、プロモアルキナルを良好な変換率で得ることができた (Scheme 6)。



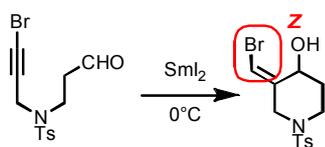
所望のプロモアルキナルを得ることができたので、続いて SmI₂ を用いてラジカル環化反応を検討することとした。まず、エステル部分を還元した後、飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で後処理をして得たプロモアルキナルを基質として用いた。その結果、プロトン源としてイソプロパノールを用いるともっとも良好な収率で環化成績体を得ることができた。

次に DIBAL 還元および SmI₂ を用いたラジカル環化反応をワンポット反応でできるか検討した。どちらの反応も還元反応であり、Lewis 酸であることから適用可能であると判断した。-78°C で DIBAL 還元した後、プロトン源を加えて反応を止めた後、続けて SmI₂ を加える条件を行った。その結果、イソプロパノールを過剰量加える条件がもっとも良好な収率で環化成績体を得られることが判明した (Scheme 7)。生成物のプロモアルケンの立体化学は NOE により決定した。



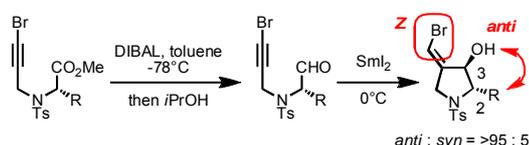
Scheme 7

続いて、基質一般性の検討を行った。以前、不飽和エステルを有するプロモアルキンは 5 員環生成物のみが得られると報告した。本反応は添加剤として HMPA が不要なことから、アルデヒドは不飽和エステルに比べると反応性が高い。このことから環化が進行しない 6 員環の生成物が得られることが期待できる。実際、反応を行ってみると良好な収率でピペリジン誘導体の合成に成功した (Scheme 8)。



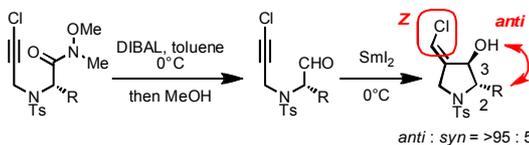
Scheme 8

次にジアステレオ選択性について検討を行うこととした。不飽和エステルの場合、Z-不飽和エステルを用いることによって、ピペリジン環の 2 位および 3 位の置換基の相対配置が anti である生成物を高いジアステレオ選択性で得られることが判明した。置換基の相対配置は NOE で決定した。そこで各種アミノ酸から誘導したアルデヒドを基質として、環化反応を行った。その結果、高いジアステレオ選択で環化反応が進行した (Scheme 9)。一部のアルデヒドを基質とした場合、大幅な収率の低下がみられた。DIBAL 還元による過剰還元が原因として考えられた。



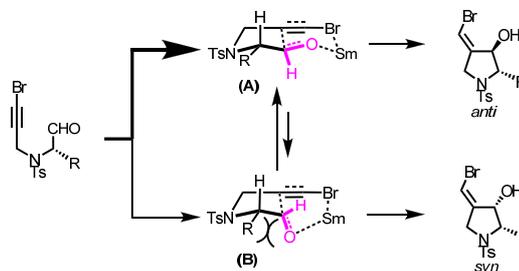
Scheme 9

そこで過剰還元を防ぐために、エステルを Weinreb アミドに変更することとした。先の過剰還元されたエステルにおいて、種々条件を検討したところ、中程度の収率で目的とする環化成績体を得られた。さらに、エステルの DIBAL 還元では低温条件 (-78°C) が必須である。しかし、Weinreb アミドは反応温度で低温を必要としないことから温和な条件で反応が進行することが期待できる。まず、プロモアルキンを基質として、DIBAL 還元およびラジカル環化反応を 0°C で行った。その結果、プロモアルキンは、目的とする生成物は得られなかった。そこでプロモアルキンをクロロアルキンに変更して、同条件下ラジカル環化反応を行ったところ、高いジアステレオ選択的かつ良好な収率で目的とする環化成績体を得ることができた (Scheme 10)。



Scheme 10

反応機構について以下に述べる。高い Lewis 酸性を有する SmI₂ はカルボニルの酸素およびプロモアルキンの臭素原子とキレート形成し、中間体 (A) および (B) を形成する。中間体 (A) はカルボニル基と置換基 R との立体反発が少ない。一方、中間体 (B) はカルボニル基と置換基 R との立体反発を生じる。その結果、カルボニル基と置換基 R の立体反発が少ない、中間体 (A) を経由し、環化成績体は anti 体を主成績体として得られる (Scheme 11)。

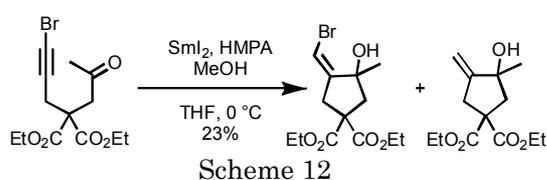


Scheme 11

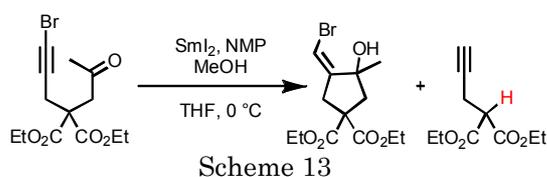
一方、環化反応が進行して得られるプロモアルケンは Z 体のみである。その理由としては、次のように考えている。中間体 (A) はアルデヒドの一電子還元が進行し、プロモアルキンと環化反応が起こる。生じたビニルラジカ

ルはさらに一電子還元が進行し、ビニルアニオンを生成し、THFあるいはプロトン源と反応してプロモアルケンを生じる。したがって、臭素原子と酸素原子間でのキレートを形成しているため、ビニルアニオンは環の外側からプロトンを受け取るため、Z選択的に環化反応が進行すると考えられる。

次にプロモアルキニルケトンのラジカル環化反応を検討した。ケトンはアルデヒドと比べると反応性が低く、立体障害が大きいため、反応の制御が困難となることが予想された。実際、先の条件で反応を行ったところ、所望の環化生成体は得られなかった。そこで不飽和エステルと同様の条件でラジカル環化反応を行ったところ、所望の環化体は低収率であり、脱プロモ化された生成物が得られた (Scheme 12)。



HMPAはSmI₂に対して4当量加えるともっとも還元力が増すことが知られている。したがって、HMPAの量を調節することによって還元力を調節し、脱プロモ化が進行しない条件を検討することとした。その結果、2当量のHMPAを加えると脱プロモ化が抑えられることが判明した。HMPAの量を調節することによって選択性を改善することができたが、再現性が得られないことが問題であった。また、HMPAは毒性を示すため、他の添加剤を使って選択性の改善ができるか検討することとした。その結果、NMPは脱プロモ化を防ぐことができたが、炭素-炭素結合が開裂した副生物が生じた (Scheme 13)。



このことはケチルラジカルが生じると環化するよりも先に安定なメチンラジカルが生じていると考えられる。今後、添加剤および他のサマリウム試薬を用いることによって選択性および収率を改善する予定である。

4. 研究成果

ラジカル反応は、炭素-炭素結合、炭素-ハロゲン結合などを構築する重要な反応の1つである。これらの結合形成反応は医薬品の原料や高分子の合成など多岐にわたっており、効率的なラジカル反応の開発は重要な研

究課題の1つである。中でもサマリウムは他の金属にはない、特異な反応性を示すことが知られている。

先に述べたようにプロモアルキンおよびカルボニル化合物のラジカル環化反応を行うことによって、環化生成体を得られることを見いだした。アルデヒドにおいては溶媒、プロトン源などを最適化し、環化生成体を良好な収率で得ることに成功した。現在、ケトンの環化反応は条件を精査しており、第四級炭素構築法として有用な反応に展開できると考えている。

今回の研究費による研究においては、天然物の合成まで進展はしなかったものの、ハロアルキンの新規反応の開発に成功し、新たな合成手法として見いだすことができた。誘導体を合成する際に、官能基を合成の終盤で導入できる戦略が有機合成の反応開発で新たな潮流となっており、その一助になったと考えている。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 5件)

高橋万紀、「ハロアルキンを用いたラジカル環化反応の開発と応用」、第6回化学系若手研究者講演会、2014年9月26日、千葉大学(千葉県千葉市)

高橋万紀、富樫梓、新井優一、本多利雄、杉田和幸、「ハロアルキンを用いたラジカル環化反応の開発」、第44回複素環化学討論会、2014年9月10日~2014年9月12日、札幌市民ホール(北海道札幌市)

高橋万紀、「ハロアルキンを用いた還元的環化反応の開発と応用」、第16回生理活性をあまり意図しない自由な天然物合成勉強会、2014年8月22日~2014年8月23日、ラフォーレ蔵王リゾート&スパ(宮城県刈田郡蔵王町)

高橋万紀、新井優一、山田航、杉田和幸、「プロモアルキンを用いた天然物合成研究」、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月5日~2013年11月6日、九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市)

高橋万紀、杉田和幸、本多利雄、「プロモアルキンを活用したラジカル反応と天然物合成への展開」、日本薬学会年会第133年、2013年3月27日~2013年3月30日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 万紀 (TAKAHASHI, Kazunori)

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70409358