

選択的炭素－水素結合活性化法の開発と創薬への応用

神戸大学大学院 理学研究科 化学専攻

松原 亮介

1. 緒言 目的

有機化学は過去一世紀に大きく発展し、天然から少量のみしか得られない化合物の構造決定や全合成を可能にしてきた。このことは一見、現在構造が知られている医薬品候補化合物であれば全て化学合成し薬として世に輩出できると考えられがちである。しかしながら、有用な薬化合物は複雑な分子構造を有するものが多く、化学合成は可能であるが多段階変換が必要であり工業化が難しいものがほとんどである。工業化されなければ、その薬がそれを必要とする患者の手元に届くことはない。すなわち、人類を脅かす病に対する特効薬の出現が、その合成手段の乏しさが律速となり妨げられているというのが現実であり、このことは、薬学出身の有機化学者である筆者にとって歯がゆく耐えがたい状況である。

筆者の目的は、いわば「天然から大量に得られる非医薬品化合物を薬に変える錬金術を開発すること」である。

先に述べたように、複雑な分子構造を有する化合物を定石通り単純化合物から合成することは、現在の有機化学を駆使しても製薬企業の資本投入意欲をそそる合成経路の立案が困難な場合が多い。そこで筆者は、同種の基本骨格を有し天然から大量に得られる類縁体を出発原料としてターゲットとなる薬化合物へ簡便に誘導化できれば、合成経路を大幅に短縮でき工業化へとつなげることが可能であると考えた。

その手段として、既知の官能基変換法では全く不十分である。例えば炭化水素系化合物、またはその骨格は、既存の手法が足掛かりとするような官能基に乏しく、誘導化はその分子の局所的なものにとどまり、新規医薬品化合物開発への可能性が大きく制限されている。そこで筆者は新たに、通常不活性とされる有機分子中の炭素－水素結合を選択的に活性化し、分子の基本骨格またはその周辺構造を修飾する新たな有機合成手法の確立を提案する。炭素－水素結合（特に周辺官能基によって活性化されていない炭素－水素結合）が極めて強固であることはこれまでの有機化学における基本概念である。さらに、同一分子内に電子的にはほぼ等価である炭素－水素結合が多く存在するため、活性化を行う際の選択性は最も大きな懸念である。本研究の目的は、これら難題を同時に解決する方法論を確立し、既存の官能基変換のみでは合成が困難であった天然化合物類縁体の効率的合成を可能にすることである。

2. 方法

本研究では、図1に示すように分子内の水酸基を配向基としてその近傍に位置する炭素-水素結合活性化を計画した。水酸基から短寿命で反応活性な酸素ラジカルを発生させ、その5位に位置する炭素-水素結合を活性化する方法はBarton反応として知られている。しかしながらその方法では常に5位に位置する炭素-水素結合だけしか活性化することはできない。そこで、アルコールにアルデヒドを作用させることで系中で平衡的にヘミアセタールを生成させ、そのヘミアセタール水酸基から酸素ラジカルを発生させる方法を計画した。この方法を用いると、原理上元のアルコールから3位に位置する炭素-水素結合の活性化を期待できる。酸素ラジカル発生法としてはBarton反応で用いられるように、亜硝酸エステルに光を照射させて発生させる方法、またはヨウ素とヨードベンゼンジアセテートを水酸基に作用させて光を照射して発生させる方法を試した。

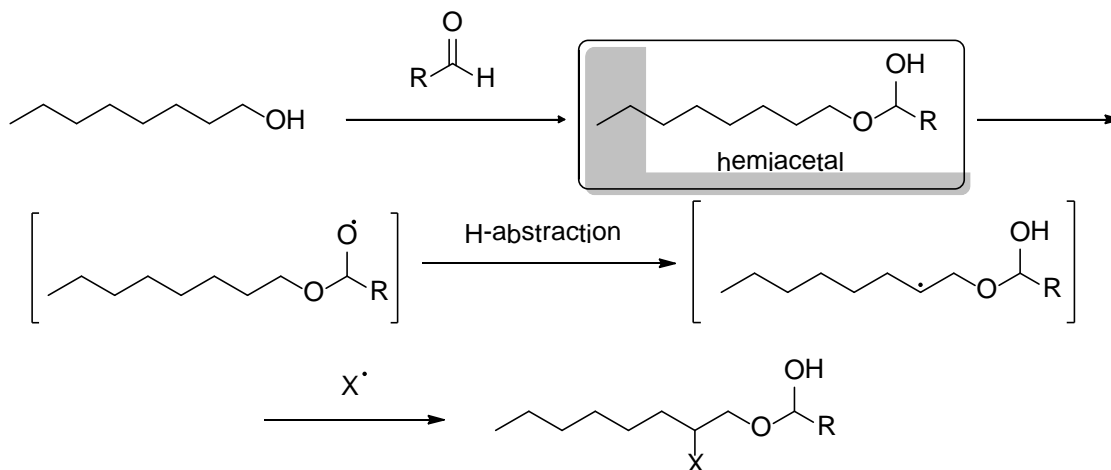


図1、ヘミアセタールを経由する選択的炭素 - 水素結合活性化

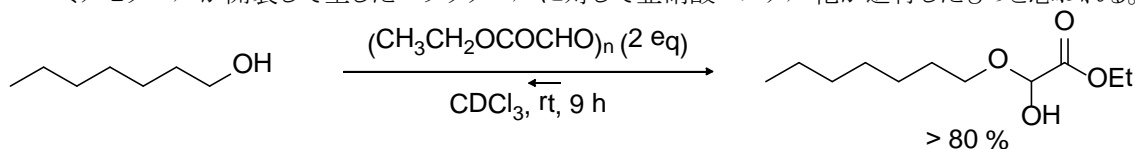
3. 結果 研究成果

通常ヘミアセタールは溶液中、熱力学的に安定ではなく、アルコールとアルデヒドへと解離する反応が進行し三者が平衡状態になる。しかしながら、電子吸引性基の置換したアルデヒドや立体的に小さなホルムアルデヒドなどはヘミアセタールへと平衡が偏ることが知られている。

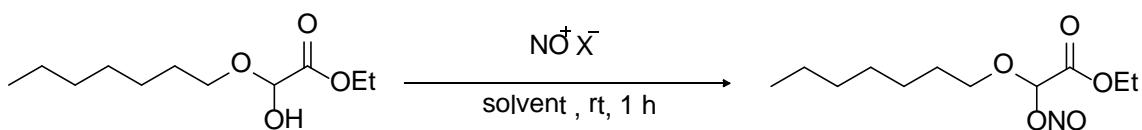
まず、ヘプタノールを基質として、エチルグリオキシレート由来のヘミアセタール合成を検討した(スキーム1)。その結果、NMR解析により予想通りヘミアセタールへと平衡が偏っていることを確認した。

そこでこのようにして調製したヘミアセタールを単離生成することなく、Barton反応の原料となる亜硝酸エステルへと変換する検討を行った(表1)。

しかしながら、種々の条件下反応を行ったが目的とする亜硝酸エステルは得られなかった。系中を注意深く観察すると、ヘプタノール由来の亜硝酸エステルが多く生成していることが分かった。今回検討した反応条件下では、ヘミアセタール由来の亜硝酸エステルは不安定、もしくは生成速度が遅いため、ヘミアセタールが開裂して生じたヘプタノールに対して亜硝酸エステル化が進行したものと思われる。



スキーム1. エチルグリオキシレート由来ヘミアセタールの形成



Entry	NOX	solvent	Yield(%)
1	NOCl (excess)	pyridine	not observed
2	t-BuONO (10 eq)	CDCl ₃	not observed
3	NOBF ₄ (1-2 eq), pyridine(3 eq)	CDCl ₃	not observed

表1. エチルグリオキシレート由来ヘミアセタールの亜硝酸エステル化の検討

そこで、亜硝酸エステルを経由せずに酸素ラジカルを発生することのできる方法を試みた(図2)。すなわち、ヘミアセタールに対してヨードベンゼンジアセートとヨウ素を作用させ光照射を行った。用いる各種試薬の当量や光の波長、塩基の添加などを種々検討したが、この場合にも目的とする5員環化合物は全く得られないことが分かった。

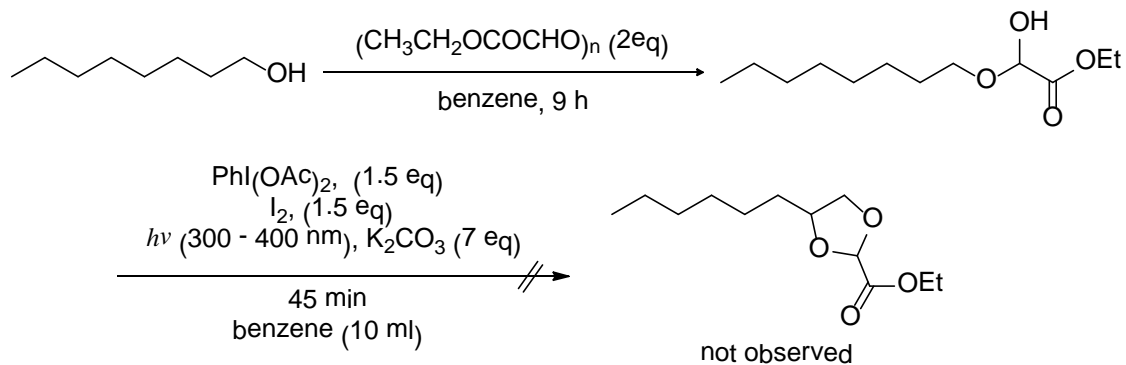


図 2. 亜硝酸エステルを経由しない酸素ラジカル発生法の検討

次に、ホルムアルデヒド由来のヘミアセタールを用いる検討を行った(図3)。ホルムアルデヒド由来のヘミアセタールは、ベンジルオキシメチル化したヘプタノールを水素化還元することで、混合物として得ることができた(図3、上段)。しかしながら亜硝酸エステル化はうまく進行せず、この場合もヘプタノール由来の亜硝酸エステルが多く得られた。また、クロロメチル化したヘプタノールに亜硝酸銀を作用させたが(図3、下段)、目的とする亜硝酸エステルではなくニトロメチルエーテルが得られるのみであった。

また、亜硝酸エステルを経由しない方法も行ったが(スキーム2)、ヘミアセタールの分解の方が早く、目的とする5員環は得られなかった。

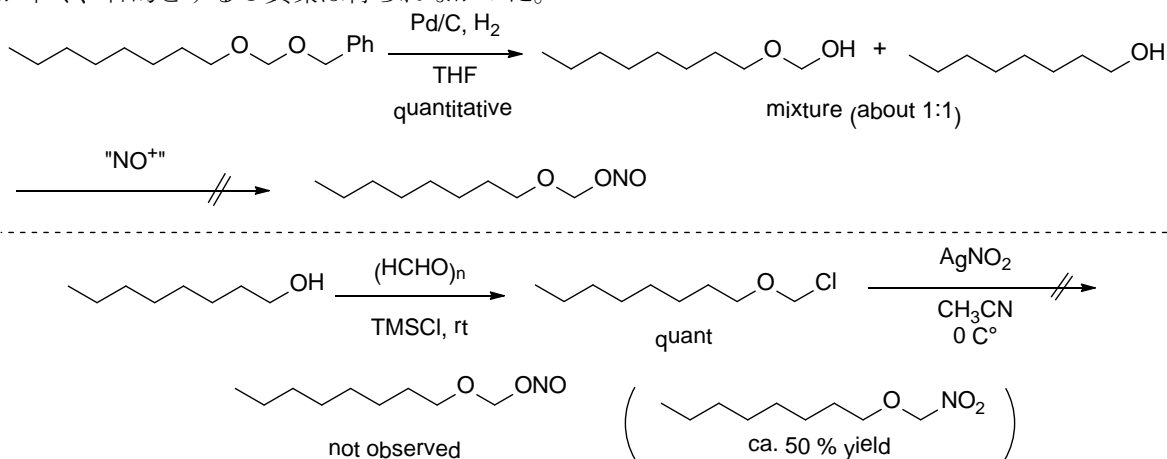
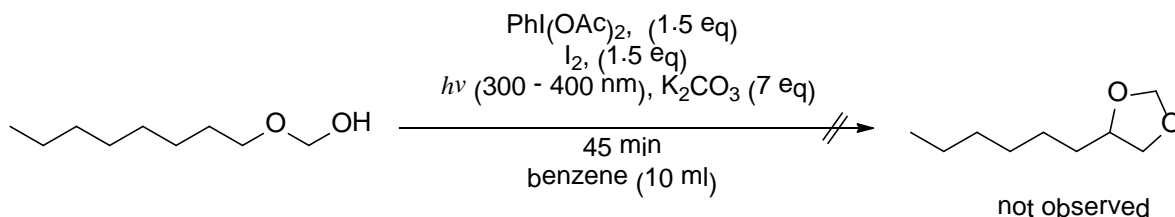


図 3. ホルムアルデヒド由来ヘミアセタールの生成と亜硝酸エステル化の検討



スキーム 2. ホルムアルデヒド由来ヘミアセタールの生成と亜硝酸エステル化の検討

4. 考察 まとめ

以上述べたように、ヘミアセタールから酸素ラジカルを発生させることは困難であることが分かった。これはヘミアセタールが速度論的に不安定であり、反応系中でアルデヒドとアルコールへと分解する過程が速いためであると考えられる。また、たとえヘミアセタール由来の酸素ラジカルが発生していたとしても、 α 開裂などが早く進行することで、元のアルコール由来の酸素ラジカルへと変換してしまう可能性も示唆される。炭素-水素結合活性化には酸素ラジカル以外に遷移金属を用いる方法も知られており、ヘミアセタールと遷移金属を組み合わせた反応などを今後検討する予定である。