

ニトロソアルカンを利用する新規反応の開拓

熊本大学大学院先端科学研究部基礎科学部門化学分野
石川 勇人

1. 緒言

創薬研究において、窒素原子を分子に導入する技術は極めて重要な位置付けにある。一般に窒素源となるアミノ基は不対電子を持つため、求核種として振る舞う。もし、アミノ基を求電子種として簡便に利用する技術を開発できれば、創薬研究において合成計画の柔軟性の大幅な拡張が約束される。我々は求電子性を持つ窒素源として $R-N=O$ で示されるニトロソ化合物に着目した。この分子は窒素がカチオン性を持つため、有機合成においてまさにカルボニル基と同様の振る舞いを見せる。しかしながら、1級ニトロソアルカン ($RCH_2-N=O$) は有機合成

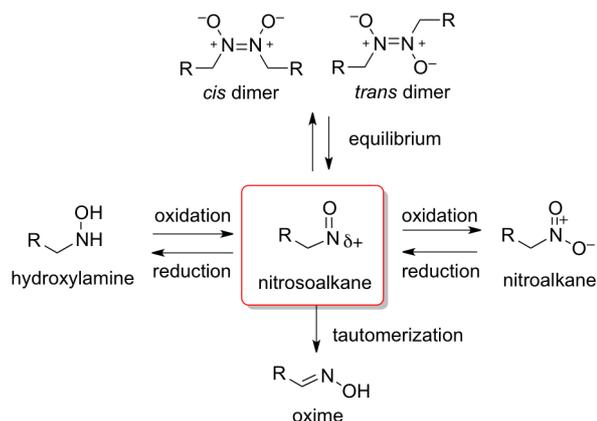


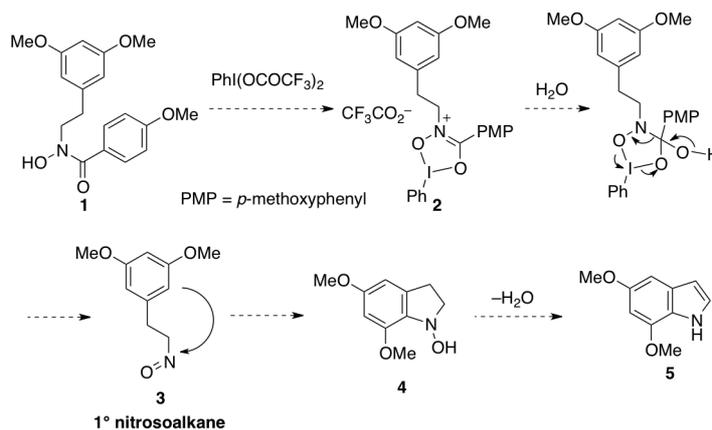
Figure 1. Chemical character of nitrosoalkane.

反応に用いられた例は皆無に等しい。その理由を以下に挙げる(**Figure 1**); 1) 合成が困難である。例えば、ヒドロキシルアミンからの酸化では過剰反応によりニトロ基になる。ニトロ基の還元では過剰反応によりヒドロキシルアミンになる。2) ニトロソアルカンは二量体で安定化される。3) α 水素が存在するため容易に熱力学的に安定なオキシムへ互変異性化してしまう。今回、筆者は上記の課題を乗り越えて、この次世代の反応活性種となりうるニトロソアルカンの合成法の開発と、新規炭素-窒素結合形成反応の開発に取り組んだ。もし、カルボニル基($R-C=O$)と同じような反応性をニトロソ化合物で獲得できれば、創薬研究において極めて有用な合成ツールとなることは明らかである。

2. 方法

ニトロソアルカンを合成するための手法の一つとして、ヒドロキシルアミンを酸化する方法が挙げられる。しかしながら、その方法が適用可能なものは芳香族ヒドロキシルアミンもしくは電子求引基により反応性を落とした3級ヒドロキシルアミンなどに限られていた。申請者は、効率的な1級ニトロソアルカン合成のため、*N*-ヒドロキシアミドの超原子価ヨウ素錯体を着想した。すなわち、*N*-ヒドロキシアミドの超原子価ヨウ素錯体は基質と酸化剤の1:1の混合物と見ることができると考えた。また、ニトロソアルカンの最初の反応として分子内Friedel-Crafts反応を設定した。以下、当初の合成計画を **Scheme 1** に示す。

Friedel-Crafts反応の際に求核的に作用する1,3-ジメトキシベンゼンを二炭素



Scheme 1. Our initial hypothesis.

架橋で繋いだヒドロキシルアミンと

-メトキシ安息香酸の脱水縮合反応により得られる**1**を基質として、超原子価ヨウ素試薬を作用させ、ヨウ素錯体**2**を合成する。そこに、弱塩基性水溶液を処理し、加水分解に続く酸化反応により、標的としている1級ニトロソアルカン中間体**3**が反応系内で生成する。**3**は分子内に高い求核性をもつ1,3-ジメトキシベンゼン構造が存在するため、直ちに分子内Friedel-Crafts反応が進行し、望む環化生成物**4**が得られると考えた。なお、**4**は水の脱離とともに対応するインドール生成物**5**が得られることも予想された。

3. 結果 研究成果

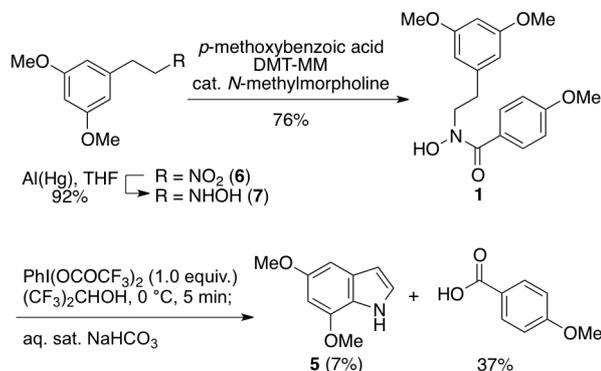
合成計画に従い、文献既知のニトロ化合物**6**にアルミニウム amalgam を作用させ、ヒドロキシルアミン**7**を高収率で得た (**Scheme 2**)。縮合による*N*-ヒドロキシアミド**1**の合成は、当初、定法に従い合成した**7**と

-メトキシ安息香酸から導いた酸クロリドとの縮合反応を試みたが、ヒドロキシアミン部位のアミノ基だけでなく、水酸基にも酸クロリドが反応してしまい、その効率性に大きな問題があった。そこで、

近年、国嶋らにより開発されたDMT-MM (4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride) に着目したり。本試薬はアミド選択的な縮合剤であるため、アルコール中でアミド結合を形成可能である。したがって、ヒドロキシルアミン**7**と当量の

-メトキシ安息香酸をDMT-MM存在下、縮合反応を行なった。その結果、予想通りアミド結合形成反応のみが進行し、目的とする*N*-ヒドロキシアミド**1**が再現よく、良好な収率で得られた。基質が得られたので、提案する反応を試みた。すなわち、1当量の[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (PIFA) をヘキサフルオロイソプロパノール中、0 °Cで加え、ヨウ素錯体を調製した。その後、飽和重曹水を滴下し、反応を停止した。その結果、目的とするインドール**5**を7%の収率で単離することに成功し、また、脱離した

-メトキシ安息香酸が37%得られた。種々条件検討を行い、収率の改善を試みたが改善することはできなかった。そこで、提案している反応機構を見直すことにした。すなわち、これまでは*N*-ヒドロキシアミド部位でヨウ素錯体が生成することで反応が開始されると仮定していたが、超原子価ヨウ素と電子豊富な芳香環が先に反応して中間体**8**を与え、そこから、目的生成物が得られたのではないかと考えた(**Figure 2**)。芳香環部とヨウ素試薬を最初に、そして確実に反応させるためには*N*-ヒドロキシアミド部位を保護する必要がある。そこで、ホウ素錯体による一時的な保護を検討することにした (**Table 1**)。したがって、**1**をジクロロメタン中、BF₃で処理し、溶媒を減圧留去すると、望む錯体**11**を



Scheme 2. First attempt of C-N bond formation.

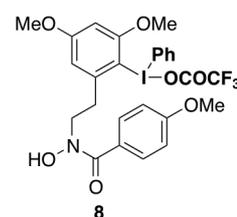
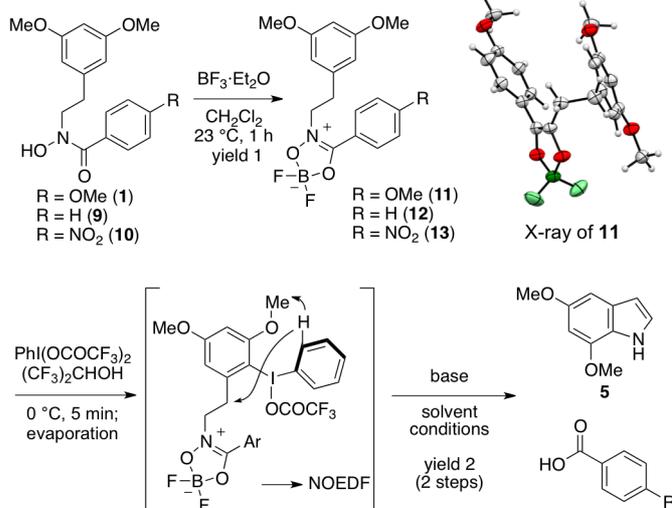


Figure 2. Alternative reaction intermediate.

5を7%の収率で単離することに成功し、また、脱離した

-メトキシ安息香酸が37%得られた。種々条件検討を行い、収率の改善を試みたが改善することはできなかった。そこで、提案している反応機構を見直すことにした。すなわち、これまでは*N*-ヒドロキシアミド部位でヨウ素錯体が生成することで反応が開始されると仮定していたが、超原子価ヨウ素と電子豊富な芳香環が先に反応して中間体**8**を与え、そこから、目的生成物が得られたのではないかと考えた(**Figure 2**)。芳香環部とヨウ素試薬を最初に、そして確実に反応させるためには*N*-ヒドロキシアミド部位を保護する必要がある。そこで、ホウ素錯体による一時的な保護を検討することにした (**Table 1**)。したがって、**1**をジクロロメタン中、BF₃で処理し、溶媒を減圧留去すると、望む錯体**11**を

Table 1. Optimization of indole synthesis.



| entry | R | yield 1 | base | conditions | yield 2 | |
|-------|-----------------|---------|---------------------------------|---|---------|--------|
| | | | | | 5 | acid |
| 1 | OMe | quant. | aqueous sat. NaHCO ₃ | (CF ₃) ₂ CHOH 0 °C, 15 min | 77% | quant. |
| 2 | OMe | quant. | Et ₃ N (10 equiv.) | THF, 0 °C, 2 h | 98% | quant. |
| 3 | H | 98% | Et ₃ N (10 equiv.) | THF, 0 °C, 1.5 h | 97% | quant. |
| 4 | NO ₂ | quant. | Et ₃ N (10 equiv.) | THF, 0 °C, 10 min | 87% | quant. |

定量的に得ることができた。なお、その構造はX線結晶構造解析により明らかとした。得られた**11**にPIFAを1当量加えて、NMRにより構造を確認したところ、予想通り、芳香環がヨウ素化された中間体を確認することができた。その後改めて重曹水を加え、ホウ素を脱離させると収率77%で目的とするインドール**5**を得ることに成功した (**Table 1, entry 1**)。この際、合わせて*p*-メトキシ安息香酸を定量的に得た。さらに反応を精査していくと、2段階目の塩基処理ではトリエチルアミンのような有機塩基でも進行することを見出した (**Table 1, entry 2**)。収率は98%であった。この結果から、2段階目の反応に水は必要ないことが明らかとなった。さらに、*N*-ヒドロキシアミドを構成する安息香酸部位のパラ位の置換基を水素、ニトロ基へと変更し反応を行なった結果、パラ位の置換基に電子求引基を導入すると2段階目の反応が劇的に加速することを見出した (**Table 1, entry 3, 4**)。いずれも高収率でインドールを与えた。以上の検討

から、当初提案した反応機構を大幅に見直す必要があったため、反応機構解明に向けて¹⁸Oラベル化実験を行った (式1)。すなわち、ヒドロキシルアミン部位に¹⁸O原子を導入した**14**を別途調製し、最適化した条件で反応を行なった。その結果、¹⁸O原子は安息香酸部位に取り込まれることが明らかとなった。以上の検討結果から提案する反応機構を**Scheme 3**に示す。ホウ素錯体**11**にPIFAを処理すると、電子豊富な芳香環がヨウ素化され**15**となる。その後、トリエチルアミンを加えた際に、ホウ素が脱離し、生じた*N*-ヒドロキシアミド部位の水酸基がヨウ素に求核攻撃を起こすことにより、I-O-N結合を含む7員環中間体**17**が生成する。この中間体**17**がラジカル的に開裂を起こし、芳香族ラジカル**18**とアシルラジカル**19**が生成する。なお、**18**は今回利用することを目的としていた1

級ニトロソアルカンである。続いて生じたニトロソアルカンに対し、ラジカル閉環反応/アシル基転位反応が連続的に進行し、2環性化合物である**20**が生じる。最後に*p*-メトキシ安息香酸が脱離するとともにインドール**5**が生成すると結論づけた。現在、論文作成に向けて本反応の基質一般性の検討を行なっている。

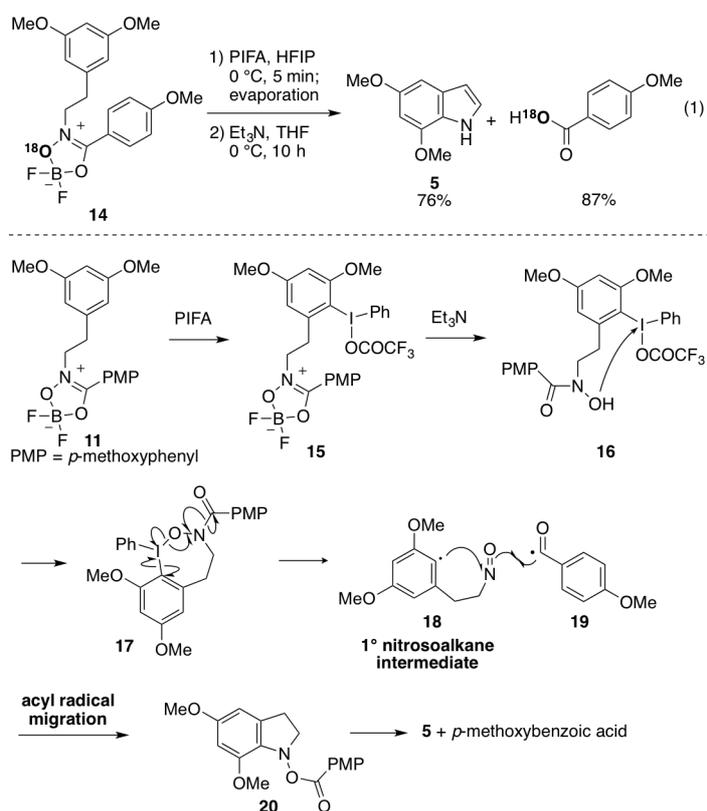
4. 考察 まとめ

以上、本研究では、有機合成化学研究において利用された例のないニトロソアルカンを利用するべく、検討を行った。その結果、超原子価ヨウ素試薬と*N*-ヒドロキシアミド基を利用して1級ニトロソアルカンを生成することに成功し、この新しい反応活性種のラジカル的C-N結合形成反応へと展開することで、電子豊富インドール合成法を確立するに至った。基質一般性を確立し、世の中に本反応の有用性を示せば、「ニトロソアルカンの化学」が有機合成化学において新しい潮流になることが期待される。加えて、創薬研究において重要な位置付けである窒素導入法における革新的手法となる可能性がある。

5. 発表論文、参考文献

発表論文：論文執筆中。

参考文献：1) M. Kunishima, C. Kawachi, K. Hioki, K. Terao, S. Tani, *Tetrahedron*, **57**, 1551 (2001)



Scheme 3. Proposed reaction mechanism.