

3次元分子の構造展開を簡便化する新しい分子修飾法

山口大学大学院創成科学研究科有機合成化学研究室

上條 真

1. はじめに

有機化合物の合成の高効率化を実現しうる方法論のひとつとして、反応性の低いC-H結合の直接的な官能基化が高く注目されている¹⁾。そのなかで我々は、C(sp³)-H結合を官能基化する新しい合成手法の開発に取り組んでいる。炭素骨格に含まれるC(sp³)-H結合を、直接的かつ自在に官能基化する手法は、保護基の使用や官能基の変換、酸化度の調整に要する工程数を最小限に留め、高度に官能基化された標的化合物の合成・入手を大幅に効率化する可能性を秘めた魅力的な変換反応である。これまでの研究で我々は、芳香族ケトンを経由して発生できる酸素ラジカル種の高い反応性を利用すると、低反応性C-H結合が容易にラジカル切断できることを見出し、化学選択的な官能基化法を開発してきた²⁾。本研究では、この基本原理の拡張を図り、低反応性C(sp³)-H結合の直接的な官能基化法による新たなユニット導入法の提供を目指した。また、本研究で開発を目指す変換法は、脱離基を含むハロゲン化アルキル類を出発物として必要としないC-H結合の官能基化反応であることから、医薬品や自然界から採取される生物活性天然物、市販化合物といった3次元構造をもつ分子の構造展開を簡便化する新しい分子修飾法としてのその有効性が期待される。以下、本研究で開発に成功した、酸性度をもたない低反応性C(sp³)-H結合を反応点とするアルキル化、アリル化、ピリミジン化に関して紹介する。

2. 方法

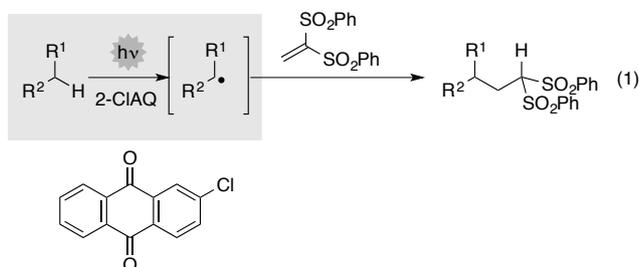
benzophenone (Ph₂CO)のような芳香族ケトンは、光照射によりn-π*遷移を起こし、励起一重項状態を経て励起三重項状態をとる。この化学種は酸素ラジカル様の反応性を示し、様々な反応を引き起こす。水素引き抜きによるC-H結合のラジカル切断もそのひとつである。このように、光励起を受け酸素ラジカル種を発生しやすいことが知られている芳香族ケトンを中心に、C-H結合の切断活性の評価を進めた。また、ラジカル反応に関する文献、ならびにこれまで我々が実現してきたC-H結合の官能基化を参考に、炭素ラジカルの捕捉剤の候補を絞り込み、付加型反応によるアルキル化、置換型反応によるアリル化とピリミジン化の開発研究を進めた。

3. 結果

(1) C-H結合のアルキル化³⁾

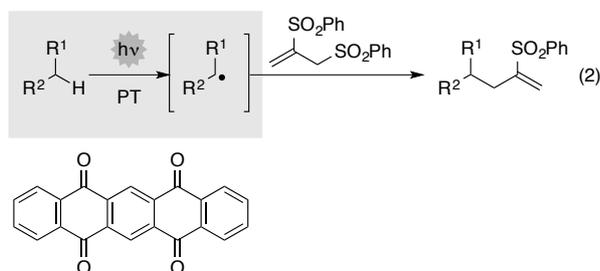
はじめに、付加型反応による反応低性C(sp³)-H結合の官能基化法の開発に取り組んだ。その結果、低反応性C-H結合を含む出発物に対して、オレフィンとして2つのスルホニル基をもつ求電子性の高い1,1-bis(phenylsulfonyl)ethyleneを作用させ、芳香族ケトンを添加して光照射を行うと、アルキル化反応が進行することを見出した(式1)。芳香族ケトンとして、benzophenone (Ph₂CO)のほかに、4-benzoylpyridine (4-BzPy)や2-chloroanthraquinone (2-ClAQ)もC-H結合の切断活性を示すことを明らかにし、いずれの場合も触媒的なアルキル化に成功した。検討した芳香族ケトンのうち、2-ClAQが最も高い収率でアルキル化体を与え、365 nmのLED光を照射すると、効率的に反応が進行することを突き止めた。本反応の適用性は高く、一般に低い反応性しか示さない単純な脂環式環状化合物であるシクロオクタンやシクロヘキサン

のアルキル化も進行する。アダマンタン誘導体では、メチンC-H結合が選択的にアルキル化されるのに加え、プロトン性官能基であるヒドロキシ基やトシルアミド基が共存可能であることを明らかにした。さらに、ベンジル位やアリル位のアルキル化にも成功した。酸素や窒素、硫黄といったヘテロ原子を含む化合物では、それらに隣接するC-H結合が化学選択的にアルキル化をうけた。プロリン誘導体では、位置選択的に窒素隣接位のメチレンC-H結合がアルキル化され、立体選択的にトランス体を与えた。つまり、出発物の立体を利用したジアステレオ選択的なアルキル化が可能であることがわかる。さらに、2級アルコールはアルキル化により3級アルコールに変換された。アルキル化により導入された活性メチン部位の反応性を利用することで、多様な化合物への誘導が可能である。



(2) C-H結合のアリル化⁴⁾

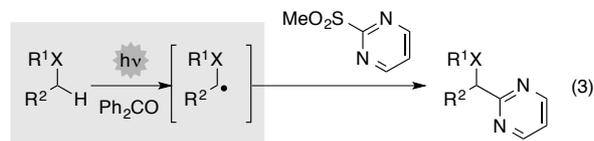
次に、炭素鎖伸長の観点から有利な3炭素ユニットであるアリル基の導入を目指し検討を行った。アリル化反応を設計するにあたり、付加型反応によるC-H結合のアルキル化を参考にした。すなわち、反応性を高めるために、部分構造としてマイケルアクセプター型部位を組み込んだアリルスルホン进行設計すれば、 S_N2 型の置換反応を促進でき、C-H結合のアリル化反応が実現できると考えた。芳香族ケトン存在下、低反応性C-H結合を含む出発物に対して、アリル基前駆体として1,2-bis(phenylsulfonyl)-2-propeneを作用させ照射すると、アリル化反応が進行することを見出した(式2)。 Ph_2CO のほか、4-BzPyや2-ClAQでも触媒的なアリル化反応が進行することが確認できた。さらに、拡張 π -共役系芳香族ケトンである5,7,12,14-pentacenetetrone (PT)がC-H結合の切断活性をもつことを明らかにした。またこの場合、365 nmの紫外光のみならず425 nmの可視光でもアリル化体が生成した。本反応も幅広い化合物に適用可能である。例えば、脂環式環状化合物やアダマンタン誘導体のアリル化に利用できる。トシルアミド基やヒドロキシ基のようなプロトン性官能基に加え、エステルのような求電子性官能基が共存可能である。ベンゾイル保護した鎖状アルコールは、アルキル鎖部位に含まれるメチンC-H結合がアリル化されるが、対応するアルコールは、酸素隣接位のC-H結合がアリル化され、ホモアリルアルコールを与える。すなわち、アルコール保護基の使い分けにより反応点の制御に成功したことになる。酸素や窒素、硫黄といったヘテロ原子を含む化合物では、それらに隣接するC-H結合が化学選択的にアリル化された。導入したアリル基を利用することで、アルキル鎖の伸長や環化によるヘテロ環化合物の合成へ展開可能であった。



(3) C-H結合のピリミジン化⁵⁾

ヘテロ芳香環は、創薬科学において欠かすことのできない重要な構造パーツであるにも関わらず、これまで、C-H結合の官能基化を目指して行ってきた一連の研究の中で、導入困難な炭素ユニットのひとつであった。そこで、すでに達成していたスルホニルオキシムを利用したアルドオキシム化²⁾を参考に構造展開することで、類似構造であるスルホニルイミン部位を含むスルホニルピリミジンを作用させれば、

C-H結合のピリミジン化反応が実現できるのではないかと考えた。Ph₂CO存在下、低反応性C-H結合をもつ含ヘテロ環状化合物に対して、2-methanesulfonylpyrimidineを作用させ光照射すると、ヘテロ原子隣接位のC-H結合がピリミジン化されることを見出した(式3)。特に、2つのクロロ基により置換された電子不足型のスルホニルピリミジンは反応性が高く、触媒量のPh₂COを添加するのみで反応が効率的に進行した。一方、より電子豊富なスルホニルピリミジンの反応性は低く、反応を加速するために、化学量論量のPh₂COの添加が必要であった。ここで開発した反応を利用し、ガン分子標的薬開発において、活性評価の基準物質として利用されているMK-0457類似体の合成を達成した。



4. まとめ

ここで紹介した反応はいずれも、光励起ケトン由来の高反応性酸素ラジカル種を利用したC(sp³)-H結合の直接的な官能基化反応である。結合エネルギーが小さく、電子密度の大きなC-H結合が優先的に切断される傾向を示すため、反応点の予測が容易である。また、導入される官能基はさらなる構造変換のための起点となることより、生成物の合成化学的有用性も高い。

5. 発表論文、参考文献

- 1) For reviews on direct C-H transformations, see: (a) *Handbook of C-H Transformations*; Dyker, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; Vols. 1 and 2. (b) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Direct Functionalization of C-H Bonds*; Paquette, L. A., Fuchs, P. L., Eds.; Wiley: Chichester, 2007. (c) Special issue on *C-H Functionalizations in organic synthesis*; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40.
- 2) (a) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2885. (b) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5928. (c) Hoshikawa, T.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 164. (d) Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Watanabe, M.; Tao, K.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4339. (e) Kamijo, S.; Hirota, M.; Tao, K.; Watanabe, M.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5551. (f) Kamijo, S.; Tao, K.; Takao, G.; Murooka, H.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1904. (g) Kamijo, S.; Tao, K.; Takao, G.; Tonoda, H.; Murafuji, T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3326. (h) Kamijo, S.; Watanabe, M.; Kamijo, K.; Tao, K.; Murafuji, T. *Synthesis* **2016**, 48, 115. (i) Kamijo, S.; Takao, G.; Kamijo, K.; Hirota, M.; Tao, K.; Murafuji, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9695.
- 3) Kamijo, S.; Takao, G.; Kamijo, K.; Tsuno, T.; Ishiguro, K.; Murafuji, T. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4912.
- 4) Kamijo, S.; Kamijo, K.; Maruoka, K.; Murafuji, T. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6516.
- 5) Kamijo, S.; Kamijo, K.; Murafuji, T. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2664.