

116. ラジカルを利用した嵩高いアルコール合成

長尾 一哲

金沢大学 医薬保健研究域 薬学系 精密分子構築学研究室

Key words : ラジカル, アルコール合成, 有機分子触媒, 可視光酸化還元触媒, ラジカルーラジカルカップリング

結 言

アルコールは多くの医薬品や生体分子に含まれる重要な官能基群の一つである。アルコールの隣接位の水素は体内で代謝され易いため、近傍に嵩高い置換基を導入することで医薬品の代謝安定性を向上させる必要がある。しかしながら、嵩高いアルコールは立体障害のため、合成が困難である。アルコールは一般的に、カルボニル化合物への有機金属試薬の付加反応で合成されてきた。嵩高い、特に第三級アルキル金属試薬はその前駆体も含めて調製が困難である、有機金属試薬の潜在的な官能基許容性の低さから医薬品合成や生体分子修飾に応用できない、などの問題点が挙げられる。したがって、これらの問題を解決するには新たな結合形成反応の構築が必要である。

炭素ラジカルは高い反応性を有しており、立体障害の大きな反応点での結合形成を可能とすることが知られている。特に、異なる二種のラジカルのクロスカップリングは、嵩高い置換基を有する分子同士の結合形成反応における重要な素過程として期待される。しかし、ラジカル種の反応制御は困難であり、しばしばホモカップリング体の副生が問題となる。この問題の解決策として、Persistent Radical Effect (PRE : 二種のラジカルが同じ速度で等量発生する場合において、長寿命ラジカルと短寿命ラジカルが選択的にカップリングする事象) を利用した手法がある [1]。本効果を活用した反応設計により、異なる二種のラジカルの選択的なクロスカップリングが可能となり、嵩高い分子同士の結合形成反応が実現されている。

最近我々は、N-ヘテロ環カルベン (NHC) 触媒によるアルデヒドとアルキル求電子剤とのラジカル介在型クロスカップリング反応により嵩高いケトンの合成に成功している (図 1) [2]。本手法では NHC とアルデヒドから形成する Breslow 中間体由来のケチルラジカルとカルボン酸誘導体から脱炭酸を経て生じるアルキルラジカルとのクロスカップリングにより嵩高いケトン体が得られる。Breslow 中間体由来のケチルラジカルが長寿命のラジカル種であるため、PRE による選択的なラジカルーラジカルカップリングが進行したと考えられる。NHC 触媒を含むケチルラジカルは NHC 触媒が脱離基となってしまいうため、生成物はケトンになる。従って NHC 触媒と同じような電子的性質を有し、かつ脱離しない官能基を導入することで、嵩高いアルコールの合成法へと展開できるのではないかと着想した。

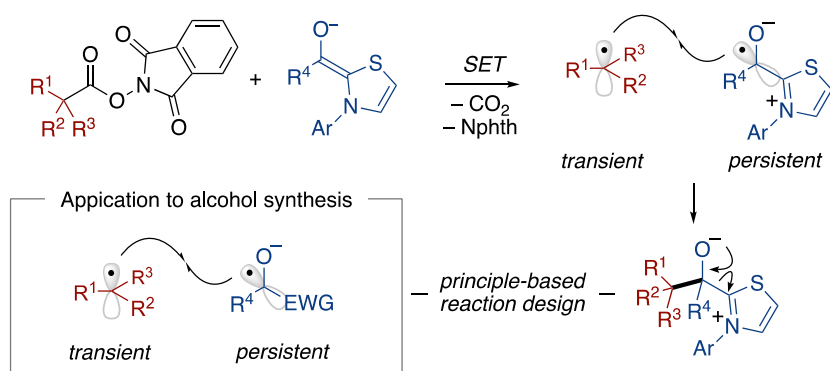


図 1. NHC 触媒ラジカル介在型クロスカップリングからアルコール合成への展開

方法、結果および考察

1. 量子化学計算によるケチルラジカルのラジカル安定化エネルギーの算出とカルボニル基質の選定

量子化学計算を用いて算出したラジカル安定化エネルギー (RSE: メチルラジカルを基準とした安定化エネルギー) を比較することで、Breslow 中間体由来のケチルラジカルと同様の電子的な性質を持つケチルラジカルの同定を試みた [3]。その結果、 α -ケトエステルおよび α -ケトアミド由来のケチルラジカルが Breslow 中間体由来のケチルラジカルと同等の RSE を有することがわかった (図 2)。従って、可視光酸化還元触媒によって α -ケトエステルおよび α -ケトアミドを一電子還元して生じたケチルラジカルとアルキルラジカル前駆体を一電子酸化して生じるアルキルラジカルをクロスカップリングさせることとした。

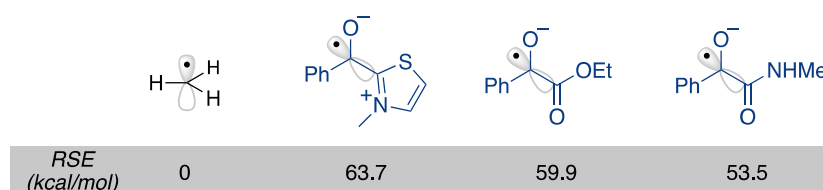


図 2. ケチルラジカルのラジカル安定化エネルギー

2. 反応条件の検討

青色 LED 照射下、可視光酸化還元触媒を用いて脂肪族カルボン酸と α -ケトエステルとの脱炭酸カップリングの開発を試みた。2-フェニルイソ酪酸 (1a) とベンゾイルギ酸エチル (2a) をモデル基質として設定し、条件検討を行った (図 3、表 1)。光酸化還元触媒として 1,2,3,5-tetrakis (carbazol-9-yl) -4,6-dicyanobenzene (4Cz-IPN) [4] を 1 mol%、塩基として 2 当量の炭酸セシウムを加え、DMSO (ジメチルスルホキシド) 溶媒中で青色 LED 照射下、1 時間反応させたところ、目的のアルキル体 3aa が高収率で得られた (表 1 entry 1) [5]。4Cz-IPN と同程度の酸化還元電位を有する Ir[dF (CF₃) ppy]₂ (dtbbpy) PF₆ を用いた場合でも高収率で目的物を与えた (表 1 entry 2)。一方で、メシチルアクリジニウム型光酸化還元触媒 (Mes-AcrBF₄) を用いた場合では目的物は全く得られなかった (entry 3)。他の塩基を用いた場合では、目的物の収率は低下した一方で、副生成物 4aa の生成量は増加した (表 1 entries 4~7)。DMSO の代わりに非プロトン性極性溶媒である MeCN (アセトニトリル) や DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) を用いた場合では、目的物の収率が低下した (表 1 entries 8 and 9)。DCM (ジクロロメタン) を溶媒として用いた場合では、炭酸セシウムの溶解性の低さのためか、収率が大幅に低下した (表 1 entry 10)。対照実験を行った結果、本反応には可視光照射、光酸化還元触媒、塩基が必須であることが示された (表 1 entries 11~13)。

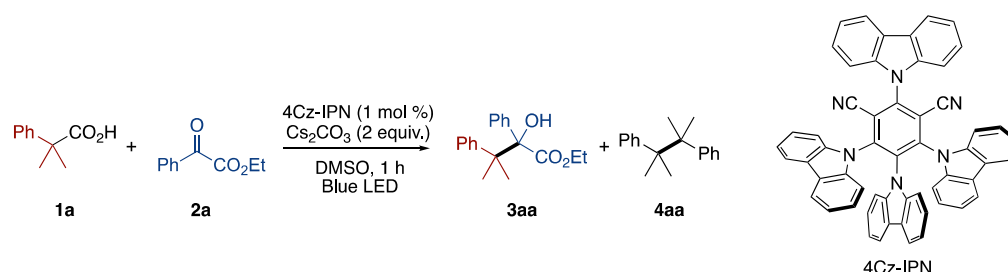


図 3. 2-フェニルイソ酪酸とベンゾイルギ酸エチルの脱炭酸クロスカップリング

表 1. 反応条件の検討

entry	change from standard conditions ^a	yield (%) of 3aa ^b	yield (%) of 4aa ^b
1	none	96 (90)	2
2	Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbbpy)PF ₆ instead of 4Cz-IPN	92	3
3	Mes-AcrBF ₄ instead of 4Cz-IPN	0	0
4	Na ₂ CO ₃ instead of Cs ₂ CO ₃	75	12
5	K ₂ CO ₃ instead of Cs ₂ CO ₃	77	11
6	CsF instead of Cs ₂ CO ₃	68	16
7	CsOAc instead of Cs ₂ CO ₃	70	15
8	MeCN instead of DMSO	53	4
9	DMF instead of DMSO	62	19
10	DCM instead of DMSO	11	10
11	without Blue LED	0	0
12	without 4Cz-IPN	0	0
13	without Cs ₂ CO ₃	11	0

a) Reaction conditions: 1a (0.2 mmol), 2a (0.2 mmol), 4Cz-IPN (0.002 mmol), Cs₂CO₃ (0.4 mmol), DMSO (1.0 mL), 1 h under blue LED irradiation. b) ¹H NMR yield. Isolated yield is given in parentheses.

3. 基質適用範囲の検討

最適条件に基づき、本反応における脂肪族カルボン酸及び α -ケトカルボニルの適用範囲の検討を行った。まず、ケトエステル **2a** を用いて、脂肪族カルボン酸の検討を行った (図 4 左)。種々の三級脂肪族カルボン酸の適用が可能であり、良好な収率で目的の嵩高いアルコール体が得られた (**3ba–3ga**)。ピペリジンやピランのようなヘテロ環を有するカルボン酸の適用も可能であった (**3ea** and **3fa**)。また、本光酸化還元触媒系では、第三級脂肪族カルボン酸だけでなく、第二級及び第一級脂肪族カルボン酸の適用も可能であった。本反応は、多くのムスカリン受容体拮抗薬に見られる α -ヒドロキシエステル合成を可能とする (**3ha–3ka**) [6]。ベンジル位や酸素原子の α 位に炭素ラジカルが生成する基質の適用も可能であり、高い収率で目的物を与えた (**3la–3oa**)。全体的に収率は低下するが、第一級脂肪族カルボン酸の適用も可能であった (**3pa–3ta**)。本反応は、高い官能基許容性を有しており、カルボン酸部位を含む天然物や医薬品の後期修飾も可能であった (**3ua–3ya**)。

次に、2-フェニルイソ酪酸 (**1a**) あるいは1-メチル-1-シクロヘキサンカルボン酸 (**1d**) を用いて、 α -ケトエステルの検討を行った (図 4 右)。1a を用いた第三級ベンジル化の場合では、電子供与性基や電子求引性基が芳香環上に置換したケトエステル基質の適用が可能であり、高い収率で目的物を与えた (**3ab–3ae**)。また、ナフタレンやヘテロ芳香環を有する α -ケトエステルも適用可能だった (**3af–3ah**)。1d を用いた第三級アルキル化の場合では、三級ベンジル化に比べ収率が低下した (**3db–3dh**)。

続いて、 α -ケトエステルの代わりに他のカルボニル化合物を用いて検討した (図 4 右下)。 α -ケトアミドは α -ケトエステルに比べて目的物の収率は低下するものの、本手法で α -ヒドロキシアミド化合物の合成に適用できることがわかった (**6aa–6da**)。本手法はアミノ酸やペプチドとのカップリング反応も可能であった (**6za–6Da**)。プロリン、バリン、セリン誘導体とのカップリングが可能であり、良好な収率で目的物を与えた (**6za–6Ba**)。また、ジペプチドのC末端のカルボン酸とグリシン由来のケトアミドとのカップリング反応も可能であった (**6Ca** and **6da**)。

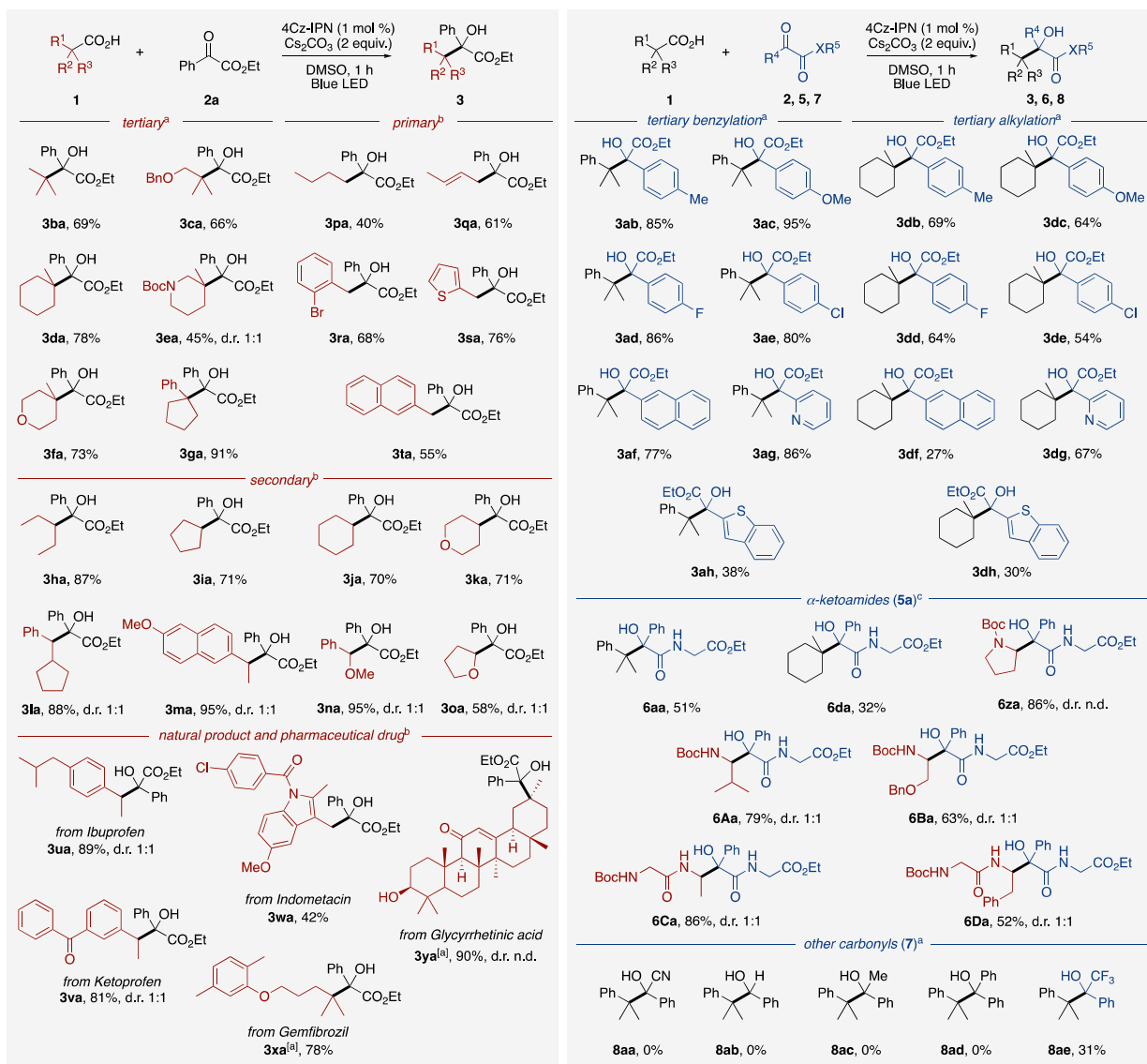


図 4. 基質適用範囲.

a) ^aReaction conditions: 1 (0.2 mmol), 2, 5, 7 (0.2 mmol), 4Cz-IPN (0.002 mmol), Cs₂CO₃ (0.4 mmol) DMSO (1.0 mL), 1 h under blue LED irradiation. b) 1 (0.2 mmol), 2, 5, 7 (0.2 mmol), 4Cz-IPN (0.004 mmol), Cs₂CO₃ (0.4 mmol) DMSO (1.0 mL), 1 h under blue LED irradiation. c) Reaction conditions: 1 (0.2 mmol), 5b (0.2 mmol), 4Cz-IPN (0.002 mmol), Cs₂CO₃ (0.1 mmol), H₂O (1.0 mmol), DMSO (1.0 mL), 1 h under blue LED irradiation.

4. 反応機構解析

反応機構に関する知見を得るため、4Cz-IPN のシュテルン-フォルマー蛍光消光実験を行った (図 5)。消光剤として 2-フェニルイソ酪酸 (1a) から調製したカルボン酸セシウム塩とケトエステル 2a を検討したところ、4Cz-IPN はカルボン酸セシウム塩によって効率良く消光していることがわかった。

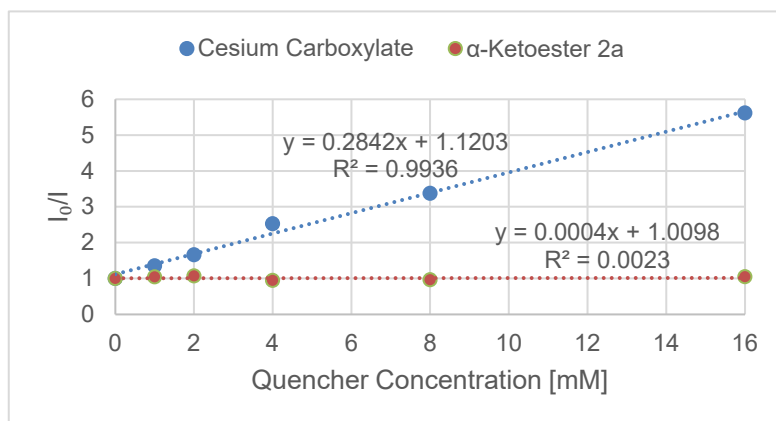


図5. 4Cz-IPNのシュテルン-フォルマー蛍光消光実験

続いて、シトロネン酸 (1E) を基質として用いてラジカルクロック実験を行った (図6)。5-*exo* ラジカル環化した生成物 3Ea'のみが得られた。この結果より、本有機酸化還元触媒系では、脂肪酸カルボン酸由来のアルキルラジカル中間体を経由して反応が進行していることが示された。



図6. ラジカルクロック実験

以上の実験結果に基づき、推定反応機構を以下に示す (図7)。まず、基底状態の4Cz-IPNが、可視光照射により励起状態となる。脂肪酸カルボン酸1は炭酸セシウムにより、カルボン酸セシウム塩へと変換される。このカルボン酸セシウム塩 ($E_{\text{red}, 1/2} = +1.16 \text{ V vs. SCE}$ for hexanonate) が、励起状態の4Cz-IPN [$E_{1/2} (^*4\text{Cz-IPN}/4\text{Cz-IPN}^-) = +1.35 \text{ V vs. SCE}$] による一電子酸化を受けることで、脱炭酸を経てアルキルラジカルが生成する。続いて、ラジカルアニオン種となった4Cz-IPN- [$E_{1/2} (4\text{Cz-IPN}/4\text{Cz-IPN}^-) = -1.21 \text{ V vs. SCE}$] から、 α -ケトカルボニル2 [$E_{\text{red}, 1/2} = -1.23 \text{ V vs. SCE}$ for 2a] への一電子移動が起きることで、基底状態の4Cz-IPNが再生すると共にケチルラジカルが生成する。最後に、PREによる短寿命なアルキルラジカルと長寿命なケチルラジカルの選択的なラジカル-ラジカルカップリングが進行することで、プロトン化を経て目的のアルコール体3が生成する。

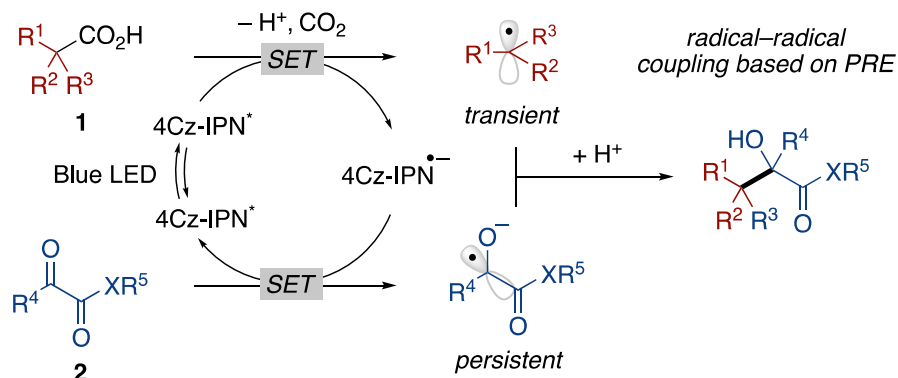


図7. 推定反応機構

5. ラジカルリレー型三成分連結反応への展開

本反応系にアルケンを加えることで、ラジカルリレー型アルケンの二炭素官能基化が進行することも見出した(図8)。1d及び2aを基質として用い、スチレン(9a)を3当量加え、最適条件下反応させた所、三成分カップリング体10daaを高収率で得られた。この際、副生成物である二成分カップリング体3daの生成はわずかであった。アルケン基質としては、*p*-メトキシスチレンや*p*-ブロモスチレンの適用も可能であり、高い選択性及び収率で目的の三成分カップリング体を与えた(10dba and 10dca)(図8)。

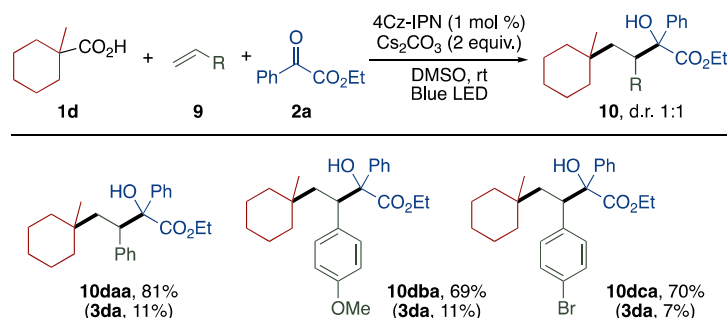


図8. ラジカルリレー型三成分連結反応

共同研究者・謝辞

本研究は、京都大学化学研究所大宮寛久教授(研究当時:金沢大学医薬保健研究域薬学系教授)の研究室で行われたものです。共同研究者の大宮寛久教授と京都大学化学研究所大学院薬学研究科博士後期課程1年の太田健治(研究当時:金沢大学大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程2年)にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Leifert D, Studer A. The Persistent Radical Effect in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020 Jan 2;59(1):74-108. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31116479 DOI: 10.1002/anie.201903726
- 2) Ishii T, Kakeno Y, Nagao K, Ohmiya H. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Decarboxylative Alkylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2019 Mar 6;141(9):3854-3858. PMID: 30785739 DOI: 10.1021/jacs.9b00880
- 3) Poutsma M. L. The Radical Stabilization Energy of a Substituted Carbon-Centered Free Radical Depends on Both the Functionality of the Substituent and the Ordinality of the Radical. *J. Org. Chem.* 2011 Jan 7;76(1):270-6. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21141915 DOI: 10.1021/jo102097n
- 4) Ota K, Nagao K, Ohmiya H. Synthesis of Sterically Hindered α -Hydroxycarbonyls through Radical-Radical Coupling. *Org Lett.* 2021 Jun 4;23(11):4420-4425. Epub 2021 May 14. PMID:33988371 DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01358
- 5) Uoyama H, Goushi K, Shizu K, Nomura H, Adachi C. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nature* 2012 Dec 13;492(7428):234-8. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23235877 DOI: 10.1038/nature11687
- 6) Broadley K. J, Kelly D. R. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. *Molecules* 2001 Mar; 6(3): 142-193. Epub 2001 Feb 28. PMID: 6236374 DOI: 10.3390/60300142