

【目的】 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ことが期待される。しかしながら、嵩高いアルコールは立体障害のため、合成が難しい。アルコールは一般的に、対応する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。本研究は、医薬品合成や生体分子の修飾へと応用できるレベルの官能基許容性を備えた、嵩高いアルコールを合成する触媒システムの開発を目的とする。

【方法】 長寿命ラジカル効果に基づく選択的ラジカルーラジカルクロスカップリングを活用することで、立体障害に強く、高い官能基許容性を有するアルコール合成法を開発できるのではないかと着想した。可視光酸化還元触媒を用いてアルキルラジカル前駆体を一電子酸化、カルボニル化合物を一電子還元することで、短寿命なアルキルラジカルと長寿命なケチルラジカルを温和な条件下発生させ、ラジカルーラジカルクロスカップリングを試みた。金属を含まない有機光酸化還元触媒と入手容易かつ安価なカルボン酸などをアルキルラジカル前駆体として利用することで、従来の手法で問題となった有機金属試薬の調製に伴うコストや廃棄物を削減した。開発した反応を医薬品の合成後期官能基化とアミノ酸やペプチドを基質とした結合形成反応に応用することで、本手法の合成的価値を示した。

【結果】 我々は青色 LED 照射下、1,2,3,5-tetrakis (carbazol-9-yl) -4,6-dicyanobenzene (4Cz-IPN) を有機光酸化還元触媒として用いることで、脂肪酸カルボン酸と α -ケトカルボニル化合物の脱炭酸型クロスカップリングが進行し、 α -ヒドロキシカルボニル化合物が合成できることを見出した (*Organic Letters* 2021, 23, 4420–4425 に掲載)。本反応は第一級から第三級脂肪酸カルボン酸をカルボニル化合物のアルキル化剤として利用することが可能であり、目的とする嵩高いアルコールが高収率で得られた。 α -ケトカルボニル化合物としては α -ケトエステルや α -ケトアミドが適用可能であり、温和な反応条件かつ一工程でムスカリン受容体拮抗薬類縁体の網羅的合成やペプチドの官能基を実現した。シュテルン-フォルマー蛍光消光実験とラジカルクロック実験の結果から、脂肪酸カルボン酸塩は光励起した有機光酸化還元触媒によって一電子酸化されて脱炭酸後に、アルキルラジカルを生じることがわかった。従って本反応では想定通り、光励起した有機光酸化還元触媒が脂肪酸カルボン酸塩の一電子酸化後、 α -ケトカルボニル化合物を一電子還元することで、アルキルラジカルとケチルラジカルを生じる。生成した短寿命 (transient) なアルキルラジカルと長寿命 (persistent) なケチルラジカルは選択的にラジカルーラジカルカップリングを起こし、アルコール生成物を与えた。また、アルケンを加えることでラジカルリレー型の三成分カップリング反応へも展開した。

有機光酸化還元触媒による脂肪酸カルボン酸と α -ケトカルボニルの脱炭酸クロスカップリング