

博士論文（要約）

論文題目 高酸化度炭素骨格の構築を志向した新規ラジカル
カップリング反応の開発

氏 名 桑名 大輝

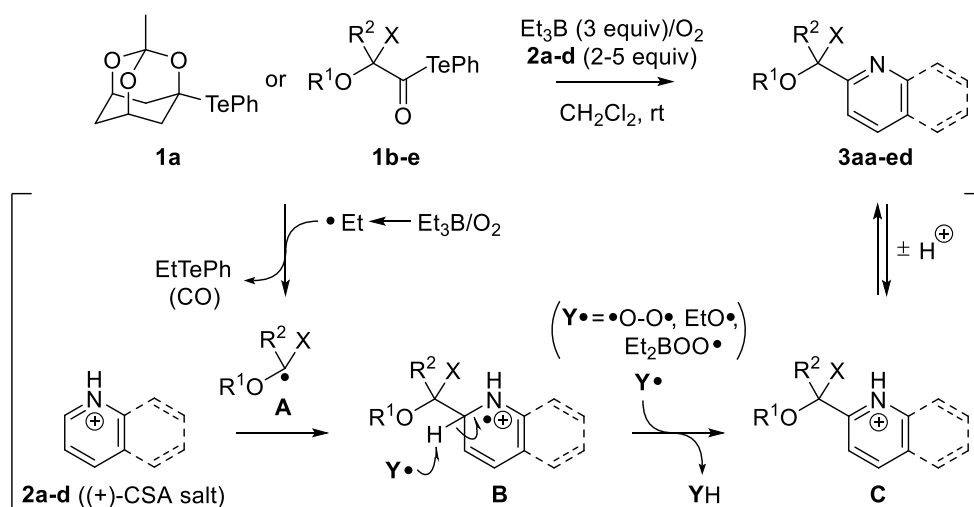
【序】高酸化度な天然物の収束的全合成を志向し、当研究室では有機テルリドから生じる α -アルコキシラジカル¹の求電子剤への付加反応を開発してきた¹。筆者は、1. 含酸素複素環と含窒素芳香環のカップリング反応を開発し、さらなる基質適用範囲の拡大に成功した。また、新規ラジカル発生法の確立を目的として、2. TiO₂を用いた脱炭酸型ラジカルカップリング反応の開発を遂行した。以下に詳細を述べる。

1. 含酸素複素環と含窒素芳香環のカップリング反応の開発

【背景】含酸素および含窒素複素環は、それぞれ医薬品の最も重要な構成成分の1つである。両者のカップリング反応の開発は、薬理的に重要な分子群の新しいケミカルスペースを探索するために大きな関心を集めている。他方、 sp^3 炭素に富んだ高酸化度な含酸素複素環と sp^2 炭素に富んだ含窒素複素環をカップリングできる手法は限られており、高温、高エネルギー光や強酸化剤などの厳しい化学条件が必要である。私は、穏和な中性条件下に進行する有機テルリドを前駆体とした分子間ラジカル付加反応を応用し、高酸化度複素環のカップリング反応の実現を目指した。

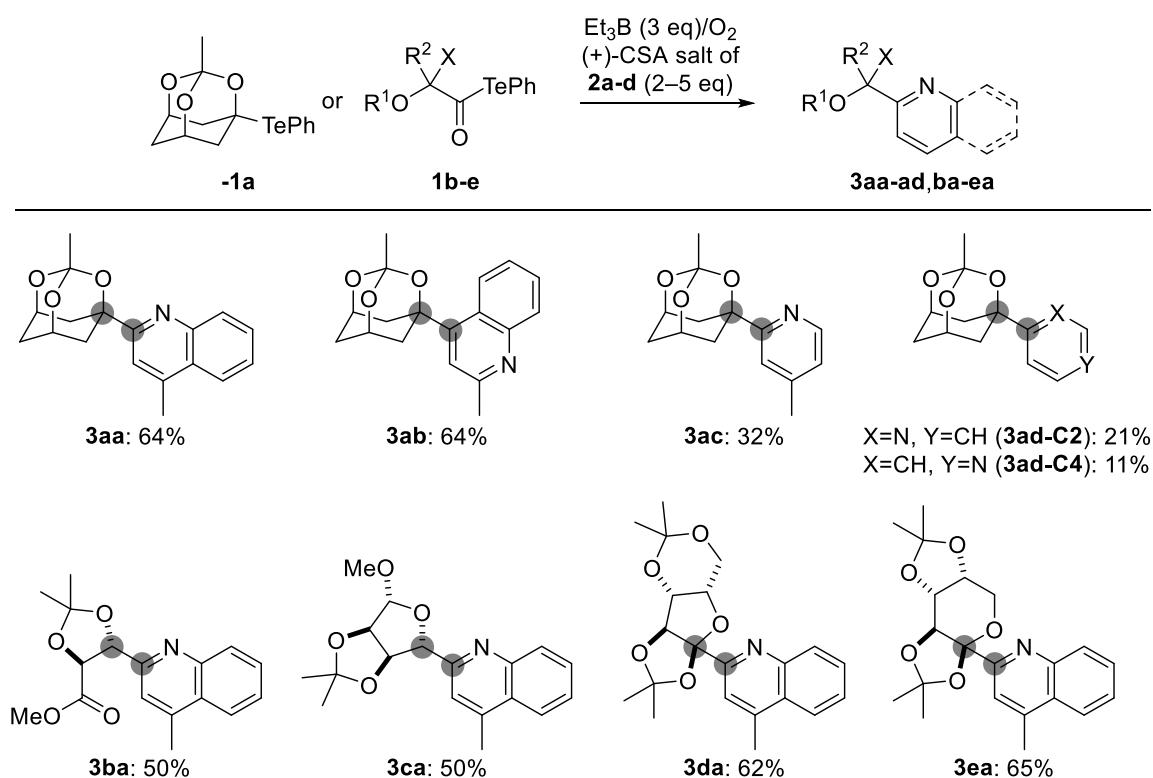
【計画】 α -アルコキシまたは α -アルコキシアシルテルリド **1** に対して、酸素存在下、Et₃B を作用させると、 α -アルコキシラジカル **A** が生じる (Scheme 1A)。**A** は、プロトン化により求電子性を高めた含窒素芳香族化合物 **2** の C-N 二重結合と反応し、ラジカルカチオン中間体 **B** を形成する。続いて、系中に存在するオキシルラジカル種 **Y** が **B** から水素を引き抜き、芳香環を再生する。最後に、**C** の脱プロトン化により、カップリング体 **3** が得られる。

Scheme 1. Plan for radical addition and oxidative rearomatization



【方法・結果】ラジカル前駆体として糖誘導体などの高酸化度な複素環 **1a-e** を設定し、含窒素芳香族化合物 **2a-d** のカンファースルホン酸(CSA)塩への付加反応を検討した。その結果、いずれの組み合わせにおいても、位置・立体選択的なラジカル付加反応および系中での再芳香族化が一挙に進行し、両複素環のカップリング体 **3aa-ad,ba-ea** を与えた(Scheme 1B)²⁾。本手法は、光照射や加熱を必要としない条件下で C(sp³)-C(sp²)結合の形成を可能とするものであり、重要な生物活性を示す分子や医薬品を発見する上で、新規ケミカルスペース拡張戦略の構築へ有用である。

Table 1. Reactions of α -alkoxy and α -alkoxyacyl telluride with protonated N-heteroarenes



2. TiO_2 を用いた脱炭酸型ラジカルカップリング反応の開発

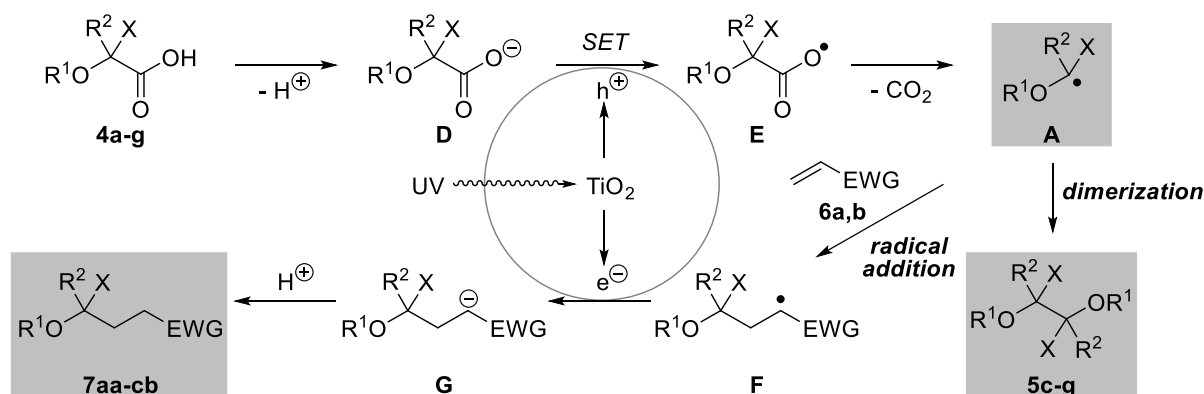
【背景】有機テルリドは優れた反応性を有し、当研究室はその実用性を示してきた³⁾。しかし、有機テルリドはカルボン酸から別途調製する必要がある。そのため私は、カルボン酸からの直截的なラジカル発生法に着目した。代表的なラジカル発生法として、可視光照射下、希少遷移金属触媒を用いた photoredox 反応が挙げられる⁴⁾。しかし、通常反応は塩基の存在下酸化と還元を経て進行するため、基質適用範囲に課題を残している。ゆえに、カルボン酸からのこうした脱炭酸型ラジカルカップリングは、複雑な天然物の合成への応用例が少ない。そこで私は、単体で光触媒としての機能を有し、温和な条件下で反応を行える安価な TiO_2 (¥ 4.8/g) に着目した。

TiO_2 を用いた二量化や付加反応はすでに報告されているものの^{5), 6)}、極めて単純な反応基質への適用に限られていた。そこで、天然物全合成への応用を志向し、基質適用範囲の拡張と新規ラジカル発生法の開発のための研究に着手した。

【計画】 α -アルコキシカルボン酸からの脱炭酸型ラジカルカップリングを計画した(Scheme 2)。半導体である TiO_2 に光照射を行うと、価電子帯に存在する電子が励起される。この際、価電子帯に

は正電荷を有する正孔(h^+ : hole)が生じる。一方、カルボン酸 **4** に TiO_2 を作用させると、 TiO_2 表面に存在するヒドロキシ基の水素結合によってカルボン酸が吸着され、脱プロトン化が促進される。生じたカルボキシラート **D** は正孔によって酸化され、カルボキシルラジカル **E** となる。**E** からは脱炭酸反応が進行し、 α -アルコキシルラジカル **A** を与える。2分子の **A** からカップリング反応が進行すると、二量体 **5** が得られる。また、求電子オレフィン **6** の存在下では、**A** の **6** への分子間付加反応が進行し、**F** を与える。**F** は TiO_2 上に蓄積された電子によって還元され、アニオン **G** となる。**G** がプロトン化されることで、付加体 **7** が生じる。

Scheme 2. Plan for decarboxylative coupling using TiO_2



【方法・結果】まず、二量化反応の条件検討を行った。その結果、高酸化度なカルボン酸を基質とした反応が進行し、連続不斉中心を有する炭素骨格を一挙に構築することを見出した。さらに、既存の条件(350 nm)⁵⁾よりも長波長の可視光照射下で、収率良く反応が進行する手法を確立した。最適化した条件をカルボン酸 **4c-g** に適用すると、いずれの基質においても二量体 **5c-g** を得た (Table 2)。

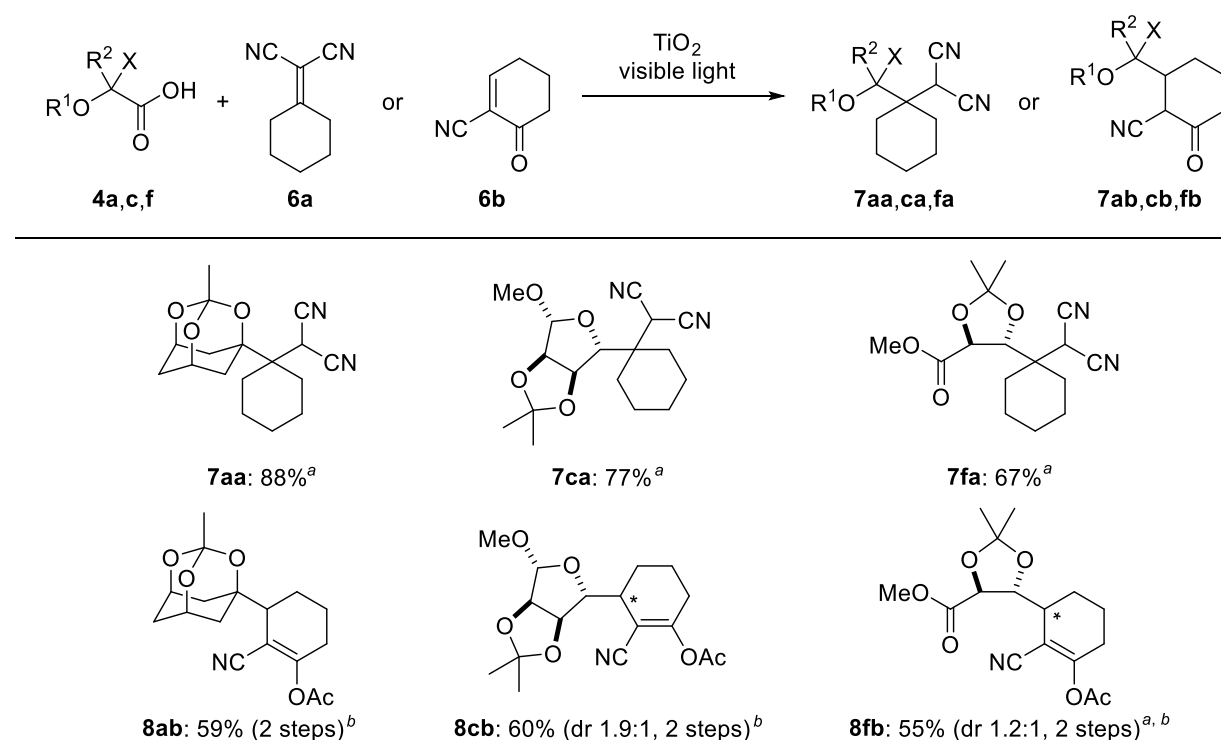
Table 2. Dimerization of α -alkoxy carboxylic acids

$\text{R}^1\text{CH}(\text{OR}^2)\text{COOH} \xrightarrow[\text{visible light}]{\text{TiO}_2} \text{R}^1\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}(\text{OR}^2)\text{R}^1$ <p>4c-g 5c-g</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> $\left(\begin{array}{c} \text{R}^1\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}(\text{OR}^2)\text{R}^1 \\ \alpha\alpha \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}^1\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}(\text{OR}^2)\text{R}^1 \\ \alpha\beta \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}^1\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}(\text{OR}^2)\text{R}^1 \\ \beta\beta \end{array} \right)$ </div> </div>			
substrate	5 ($\alpha\alpha:\alpha\beta:\beta\beta$) ^a	substrate	5 ($\alpha\alpha:\alpha\beta:\beta\beta$) ^a
R = Me (4c)	5c : 63% (49:51:0)	X = O (4f)	5f : 46% (46:54:0)
R = Bz (4d)	5d : 50% (30:60:10)	X = H, H (4g)	5g : 40% (35:50:15)
R = Bn (4e)	5e : 43% (46:47:7)		

^a NMR yield except for **5e** (isolated yield).

さらに、本条件を付加反応に応用した。その結果、求電子オレフィン **6a,b** に対して良好な収率で分子間反応が進行し、付加体 **7** が得られた (Table 3)。**6a** や **6b** は塩基存在下で損壊し得るラジカル受容体であり、従来の脱炭酸型カップリングの条件では困難が予想される分子変換を実現した。特に、トリオキサアダマンタン構造を含むカルボン酸 **4a** をラジカル前駆体とした場合には、四置換炭素と第四級炭素の連続中心を有する付加体 **7aa** または **8ab** が高収率で得られた。

Table 3. Radical addition to electrophilic olefins



^aNMR yield. ^bAfter acetylation.

【結語】 第一に、有機テルリドを用いた含酸素複素環化合物と含窒素芳香族化合物のカップリング反応を開発し、基質適用範囲を拡大した。第二に、 TiO_2 を用いた脱炭酸型二量化および付加反応と α -アルコキシラジカルの化学を組み合わせ、新規ラジカル発生法を開発した。開発した二量化反応および付加反応は、photoredox を用いた既存の脱炭酸型カップリングと相補的であり、簡便な操作で室温条件下、C–C 結合を形成できる。そのため、本反応を活用した高酸化度天然物・医薬品の新規合成が期待できる。

【参考文献】 1) (a) Kamimura, D.; Nagatomo, M.; Urabe, D.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2016**, 72, 7839. (b) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2765. (c) Matsumura, S.; Matsui, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4859. (d) Kuwana, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7619. 2) Kuwana, D.; Ovidia, B.; Kamimura, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1088. 3) Inoue, M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 460. 4) Chu, L.; Ohta, C.; Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10886. 5) (a) Manley, D. W.; Walton, J. C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5394. (b) Manley, D. W.; McBurney, R. T.; Miller, P.; Walton, J. C.; Mills, A.; O'Rourke, C. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1386. 6) Xhu, Q.; Nocera, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 17913.