N-ヒドロキシ-2-チオピリドンを用いた 有機ラジカル反応の展開

東 郷 秀 雄*・藤 井 美 佐*・横 山 正 孝*

Development of Organic Radical Reactions with *N*-Hydroxy-2-thiopyridone.

Hideo Togo*, Misa Fujii* and Masataka Yokoyama*

Various kinds of carboxylic acids have been converted to the corresponding sulfides, halides, hydrocarbons, selenides and tellurides, peroxides, and alcohols directly *via* the radical decarboxylative reactions of the acyl esters (activated esters) of *N*-hydroxy-2-thiopyridone under the irradiation (tungsten lamp) or heating (mainly in benzene) conditions, and further the addition products of the formed decarboxylated alkyl radical to the active olefinic compounds (phenyl vinyl sulfone, nitroethylene, ethyl acrylate etc) have been obtained in good yields. These addition products were further converted to the C_1 homologated sulfides, C_1 homologated carboxylic acids, aldehydes, ketones, and phosphorus compounds. Finally, the same kinds of radical decarboxylative reactions were applied to form the corresponding alkoxycarbonyl, alkoxy, and amino radicals starting from alcohols and amines, respectively. Therefore the radical reactions with *N*-hydroxy-2-thiopyridone are very rich chemistry.

1. はじめに

近年、ラジカル反応を用いた有機合成反応の研究が活発に行われており、イオン反応には見られないラジカル反応特有の機能が糖、ペプチド等の複雑な天然物化合物の反応に威力を発揮している。そのため、論文誌でも特集が組まれたり¹⁾、モノグラフとして出版されるほどの盛況となっている²⁾。

今日、ラジカル反応が注目されている理由としては、

1. 反応を中性条件下で遂行できる。
2. 立体効果や極性効果の影響が小さい。
3. 反応条件が温和で反応時間も短い。
4. イオン反応には見られない、ラジカル反応特有の機能を有す。

等の利点をあげることができる。

種々のラジカル反応の中で、有機合成化学への寄与が最も大きい系は、有機スズ化合物を用いた反応であり³⁾、今日の有機合成における強力な手法となっている。新着

のジャーナルを繰ると、必ずそれに関する研究が報告されていると言っても過言ではない。

一方、1980年代前半に、もうひとつの優れたラジカル反応系が、Bartonにより開発された。これはカルボン酸クロライドと *N*-ヒドロキシ-2-チオピリドンから生成する活性エステル **1** を、タングステンランプ(100~300 W)照射、ないしはベンゼン還流することにより、脱炭酸を経て対応するラジカルを生成させるという方法である。

今日、この反応はBartonらにより精力的に研究され、有機スズ化合物に匹敵する威力を発揮していることに加えて、有機スズ化合物のような高い毒性もなく、取り扱い

* 千葉大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science ()

いも容易であることが分かってきた。

今日、*N*-ヒドロキシ-2-チオピリドンを用いた研究はその全容が見え始めており、また筆者の一人がBarton研究室でこの仕事に携わり、現在も多少かかわっていることから、これら一連の研究を系統的にまとめてみようと思う。

2. *N*-ヒドロキシ-2-チオピリドンへの背景

カルボン酸の脱炭酸的還元反応の研究において、2の化合物とTBTH(トリブチルスズヒドリド)を反応させると、対応する還元体3を高収率で得ることが見いだされ

た⁴⁾。一方、化合物4を用いて同様の反応を行うと、カルボキシラジカルへのβ脱離反応は生じず、単なるXの還元体5のみを生じる。

しかし、(式2)における問題点は、2の原料である、Trans-9-hydroxy-10-phenylthio (chloro)-9,10-dihydrophenanthreneの合成が容易でないことにある。

一方、化合物6aはSodium omadineという商品名で微生物劣化防止剤として用いられており、容易に入手することができる。また6bは6aを塩酸処理した後にアルコールで再結晶することにより得られる。6aあるいは6bより得られる活性エステル1は、通常黄色い結晶でIRによるカルボニルの吸収を1800 cm⁻¹前後に観察することができ、熱にも、光(太陽光、室内光)にも不安

定だが、フラッシュカラムクロマトグラフィー後、速やかに再結晶すると遮光下で1ヶ月ほど保存することができる。

ここで、化合物1の性質を知るために1とその類似体との反応性を比較した結果が表1、2、および3に示されている。反応はいずれも、弱いN-O結合のホモリテック開裂を伴い進行する⁵⁾⁻⁸⁾。

表1における化合物8は、1(C=S)の酸素類似体であり、安定な結晶である⁵⁾。特に、*N*-ヒドロキシ-2-ピリドンから得られる8は、1に対する全くの酸素類似体である。TBTHを用いた還元反応では、*N*-hydroxybenzotriazine-4-oneおよび*N*-hydroxy-2-pyridoneが、表3の*N*-ヒドロキシ-2-チオピリドンを用いた場合と同様、高収率で対応する還元体9を生じるのに対し、*N*-hydroxysuccinimideや*N*-hydroxybenzotriazoleを用いた場合の還元反応は、全く進行しない。

次に表2の化合物11はチオカルボニル結合をもち、1の類似体である。11および1は加熱により脱炭酸し、

Table 1

7	8
9 (% , 8 → 9)	
	97
	73
	2
	0

Table 2

$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH} \xrightarrow{\quad} n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \end{array} \xrightarrow{\Delta} n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}-\text{S}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \end{array} \quad 8)$				
<u>10</u>	<u>11</u>		<u>12</u>	
<u>11</u>	Conditions	<u>12</u> (%)	<u>11</u> → <u>12</u>	<u>13</u> (%)
$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{CPh} \end{array}$	neat, 170°C, 3h	60		21
$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N-CH}_3 \end{array}$	neat, 160°C, 3h	56		20
	Benzene, r.t., Hg-hv	100		-
	Toluene, 110°C, 3h	only starting material		
$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{S} \end{array}$	Toluene, 110°C, 0.75h	84		-
	Toluene, r.t., Hg-hv, 0.5h	70		-

Table 3

$\text{RCOOH} \xrightarrow[2) \text{NaO}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{DMAP} \end{array}]{1) (\text{COCl})_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \end{array} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6, \Delta]{\text{Bu}_3\text{SnH}} \begin{array}{l} \text{RH} \quad 6,7) \\ \text{RSPy} \end{array}$			
<u>1</u> R-	Conditions	Product	
	Bu ₃ SnH, Benzene, Δ, 6h	<u>15</u>	91%
	Toluene, Δ, 2h	<u>16</u>	77%
	Bu ₃ SnH, Benzene, Δ, 6h	<u>15</u>	72%

それぞれ対応するスルフィド 12 と 16 を生じる。しかし、化合物 8 はそれのみを加熱しても、同様の脱炭酸反応は進行しない⁸⁾。つまり、カルボニル結合でなくチオカルボニル結合の存在が原動力となる訳である。光照射下で

も同様の反応性がみられ、化合物 1 はタンゲステンランプでさえラジカル反応が進行し、16 を生じるのに対して、化合物 11 は中圧水銀灯で 12 を生成する。他方、化合物 8 は中圧水銀灯でさえラジカル反応は極めて遅く、

Scheme 1 Relative reactivities¹⁰⁾.

溶媒と反応したものが低収率で得られてくる。例えば下のような反応が Taylor により報告されている⁹⁾。

これら一連の研究は、6aあるいは6bがチオカルボニル結合をもち、N-O開裂による芳香化で、安定なS-Py基を形成するため、高い反応性をもつことを裏付けている。

3. 活性エステル1の物理化学的性質

1,2および3級のカルボン酸から由来する活性エステル1は、それぞれ単離できるが、反応性における相違があり、例えば単なる脱炭酸反応でも1級→2級→3級になるにつれ反応性は高くなる¹⁰⁾。(スキーム1)

これは化合物1において、Rが1級→2級→3級になるにつれ、R・が生成しやすくなるためであり、それが化合物1におけるR-CとO-Nの結合エネルギーの低下を引き起こしていると考えられる。

化合物1が熱あるいは光照射により、N-Oのホモリテック開裂を引き起こし、続いて脱炭酸を伴い、対応するR・を生成することは、1の光照射下生成したR・の

ESR測定からも明らかにされている¹¹⁾。

本法で得られるアルキルラジカルは、シグナル強度も大きく、きれいなhfcを測定することができる。

このように化合物1は容易に対応するR・を生成するため、他の方法では容易に得られないアルキルラジカルの生成と、その物理化学的研究が、Newcombらにより研究され、種々のアルキルラジカルにおける貴重な速度論的データが報告されている¹²⁻¹⁴⁾。

化合物1を加熱あるいは光照射すると対応するスルフィドを得るが、その詳細を化合物1の類似体である25を用いて、交鎖反応を行うと¹⁵⁾(スキーム2)、得られた生成物は、26a~26dの混合物であり、光照射下では約100%がChain反応、加熱反応では約80%がChain反応で、残り20%がCage反応で進行する。このChain反応における化合物1とアルキルラジカルの2分子反応速度定数は、表4に示されているように、約 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 程度で^{16,17)}、しばしばラジカル反応の間接的証

Table 4

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{S} \end{array} \\ \text{1} \end{array} $		$ \text{[R}\cdot\text{]} \xrightarrow[k]{h\nu} $	$ \text{RSPy} + \text{[RCOO}\cdot\text{]} $
		27	
1 R		16, 17)	
4°C	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ -	k = 0.87 × 10 ⁶ M ⁻¹ s ⁻¹	
40°C		k = 1.9 × 10 ⁶ M ⁻¹ s ⁻¹	
80°C		k = 4.2 × 10 ⁶ M ⁻¹ s ⁻¹

Chain reaction (Intermolecular)

Cage reaction (Intramolecular)

Scheme 2

Table 5

$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{-C(=O)-O-N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{S} \end{array} + \text{I-Z} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6]{50^\circ\text{C}} n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{-I} + \text{PyS-Z}$	
28	29
I-Z	k
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{I}-\text{C}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	$k=1.8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
I-CH ₂ CN	$k=1.7 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
I-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	$k=2.6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$

明に用いられている hex-5-en-1-yl ラジカルの cyclopentylmethyl radical への環化速度を上回る大きな値である。

表 5 は、化合物 28 から R· を経て対応するヨウ化アルキルを得る反応に関する二次反応速度定数であるが、その速度定数は化合物 1 から 27 の形成のそれよりも大きいので、通常の反応条件下ではヨウ化アルキルが主生成物となる¹⁸⁾。同じ α-ヨードカルボニル化合物でも、

副生する Z· の安定性が大きいものほど反応性は高いことがわかる。

化合物 1 から生じる R· は、前述したように ESR やラジカル環化等により、その存在を確認されているが、N-O のホモリテック開裂段階で生じる、いわゆる脱炭酸前の RCOO· のトラップが、ごく最近、Barton により達成された¹⁸⁾。(表 6)

ここで得られた化合物 31 は、初期に生成した

Table 6

30

$\xrightarrow[\text{-27}^\circ\text{C, C}_6\text{D}_6]{h\nu}$

31 32 33 34

¹⁹⁾

35

	<u>30</u>	<u>31</u>	<u>32</u>	<u>33</u>	<u>34</u>
5min.	65%	20%	15%	-	-
20min.	0%	13%	88%	22%	20%

PhCOO $\cdot$ と化合物 30 とが反応して形成された thioperester である。更に PhCOO $\cdot$ は溶媒等から水素原子を引き抜き、安息香酸になるが、化合物 31 と反応して無水物 32 を生成する一方で、副生のスルフェン酸(Py-SOH)は不均化して 33 と 34 を当量与える。

また、求電子性のラジカル PhCOO $\cdot$ は電子密度の高いメチルビニルエーテルと反応して付加体 35 を 66% の収率で生成する¹⁹⁾。

4. カルボン酸の官能基変換

化合物 1 を加熱あるいは光照射すると、対応するスルフィド 16 が、TBTH や *t*-BuSH を共存させて同様の反応を行うと還元体 15 が得られることは前述した^{6,10)}。

今日これらの方法を用いたビタミン D の C,D 環²⁰⁾、およびフェロモン²¹⁾の合成などが報告されている。

次に、カルボン酸のハロゲン化物への変換であるが、用いるハロゲン化剤を変えることにより、塩化物、臭化物、ヨウ化物が任意に得られる^{6,10,22)}。反応は Hunsdiecker 反応タイプで、スキーム 3 に示されたような Chain 反応で進行する。ヨードホルムを用いれば、対応するヨウ化アルキルが 60-74% の収率で得られる。

今日、脂肪酸カルボン酸の対応するヨウ化物への変換は、*t*-BuOI などを用いる方法が知られている。しかし、以下の iodocubane の場合、従来の方法ではうまく得られないが、化合物 37 を CF₃CH₂I の存在下、ベンゼン中、タングステンランプ照射すると 38 が高収率で得られる²³⁾。(式 4)

X=H, Br, COOCH₃

a. X=COOH

b. X=COON(2-thienyl)

c. X=Br

d. X=Cl

このように、脂肪族カルボン酸エステル1は対応するハロゲン化アルキルへ容易に変換出来るが、芳香族カルボン酸エステル1の対応するハロゲン化アリールへの変換は同一条件下では全く進行しない。これは生成する $\text{ArCO}_2\cdot$ が脂肪族のそれに比べ、非常に脱炭酸しにくい²⁵⁾ためである。(スキーム4)

Scheme 4

化合物1は、前述のハロゲン化同様、ジスルフィドやジセレニドとも反応し、対応するスルフィドやセレニドを生じる^{28,29)}。(表8)

反応は1より生成したR・のAr-X-X-ArへのS_N2反応で進み、副生のAr-X・がchain carrierとなる。それゆえ、X-Xの結合エネルギーが極めて小さいジテルリドにおいては反応性が高いため、室温以下でも反応が進行し化合物42が得られる。特にジアリールジテルリドにおいては、室内光でも一部ラジカル種(Ar-Te・)が生

Table 7

Table 8

じているので、反応は極めて速く、タングステンランプ等で照射すると数分で完結してしまう。

アルキルラジカルと二酸化硫黄の反応もかなり速いので ($k=4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 25°C)、過剰の二酸化硫黄の存在下低温で光照射すると、チオールスルホナート 43 が高収率で得られる³⁰⁾。また tris(phenylthio) antimony の存在下、化合物 44 を空気にさらしながら攪拌後、水処理すると対応するアルコール 45 が 70~90% の収率で得られる³¹⁾。(式 5, 6)

同様の反応は、化合物 44 の代わりに 1 を用いても起こる。本法を用いてフェロモン 46 の合成も報告されている²¹⁾。

化合物 44 あるいは 1 を不活性ガス下、上記アンチモンの同族体である tris(phenylthio)phosphine の存在下光照射すると同様の反応が生じ、リン酸化合物 47 が得られる³²⁾。(表 9)

Table 9

5. 分子内および分子間炭素-炭素結合形成反応

化合物 1 は、熱あるいは光照射により対応するアルキルラジカルを生成するため、分子内に不飽和結合を導入すると、以下のように環化体を形成する³³⁻³⁶⁾。(式 7, 8)

48 から生成する cyclooct-4-enyl radical は、加熱下環化体 50 を主に形成する。51 において $\text{X}=\text{NAc}$ あるいは $\text{X}=\text{O}$ の場合、対応する環化体 53 を好収率で生成するが、 $\text{X}=\text{S}$ の場合は、生成するアルキルラジカルの β -脱離が生じ、対応する化合物 52 や 53 は得られない。

化合物 1 を低温で光照射すると、Kolbe 反応タイプのカップリング化合物が得られる³⁷⁾。これは低温下で光照射すると、連鎖反応が抑制され、単に $\text{N}-\text{O}$ のホモリテック開裂から生じた $\text{R}\cdot$ のカップリング反応が生じるためである。残念ながらこの反応は、2,3 級のカルボン酸エステル 1 を用いると反応が汚くなってしまふ。

一般に化合物 1 から生じるアルキルラジカルは求核的性質を持つため、種々の電子密度の低い活性オレフィン

と反応する。例えば表10,11は、カルボン酸から得られる活性エステル1をニトロエチレンおよび2-ニトロプロペンと反応させたものであるが、付加体55および57を高収率で与える。これら付加体は過酸化水素および三塩化チタン処理することにより、対応するカルボン酸56およびケトン58に収率よく変換できる。特に54から56への変換はArndt-Eistert型反応であり興味深い³⁸⁾。(表10,11)

Table 10

Table 11

極めて取り扱い易いフェニルビニルスルホンやトリフェニルビニルホスホニウムも、1の存在下光照射することにより、付加体59および60を高収率で生成する³⁹⁾。(表12, 式9)

Table 12

化合物1と種々の活性オレフィン61との反応は、オレフィン上の電子密度が低いほど(Z=SPh→SOPh→SO₂Ph→NO₂)、また立体障害は少ないほど(R=CH₃→H)促進される^{38,39)}。

ここで得られた化合物59は、下記のスキーム5に示されているように種々の官能基に変換することができる^{39,40)}。つまり、フェニルビニルスルホンを用いた付加反応は極めてRich chemistryであると言える。

本ラジカル反応を69の存在下遂行すると、付加-脱離反応によるチルラジカル(RS[•])のβ-脱離により、アリル化された化合物70を得る^{41,42)}。(式10)

化合物69においてZ=NO₂の場合、対称ケトンの合成にも適している³⁸⁾。(式11)

次に、炭素-炭素結合形成における立体化学についてであるが、不斉中心にラジカルが生じると完全にラセミ

Scheme 5

化してしまう。しかし、ラジカル中心以外の炭素上に不斉を持つ化合物1,あるいは光学活性オレフィンを用いると、光学活性な付加体が得られる。前者の例としては、L-酒石酸モノエステル74を用いた反応が^{43),44)},後者の例としては、光学活性なアクリル酸エステルを用いた研究が報告されている⁴⁵⁾。こうした二つの反応を比較すると、基質カルボン酸のエステル1に不斉中心を導入した方が、生成するラジカル中心との距離も近く、立体効果による不斉効率は望ましい。(式12,表13)

Table 13

77		78	
R*		78	ee ⁴⁵⁾
	110 °C Toluene	37 %	18 %
	-35 °C, hv, THF	75 %	66 %

化合物1はイソニトリルとも反応し、これは¹³Cあるいは¹⁴Cによるカルボン酸のラベル化に適用できるので、生物学的研究にも有用であるペプチドやプロスタグランジンのカルボキシル基のラベル化も可能である⁴⁶⁾。(式13)

1より生成するラジカルがperfluoroalkyl radicalのように求電子の性質を持つ場合、(式14)に示されているように電子密度の高いオレフィンと反応する。このようなフッ素原子またはフッ素原子団の導入は生物活性の面からも非常に興味を持たれる。

含窒素ヘテロ環へのラジカル反応を経由するアルキル化は、Minisciらにより系統的に研究されているが、化合物1も同様の反応が生じ、対応するアルキル化体が高収率で得られる^{48,49)}。例えば、化合物1を塩化メチレン中、過剰のpyridinium camphorsulfonateの存在下光照射すると、ピリジンのモノアルキル化体が84% ($\alpha:\gamma=1:1$)の収率で生成する。同様の反応をピリジンで行うとアルキル化体は全く生成せず、スルフィド16のみを得る。つまり、前述で活性オレフィンを用いたのと同様、活性化した含窒素ヘテロ環を用いないとアルキル化は起こらない。(表14)

Table 14

1		83 + 84
1 R-	H⁺N	83 ^{48,49)}
		97 %
		81 %
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-$		70 %
		64 %

副生するピリジンチオール 84 は、約 60% の収率で単離されている。なお、本法は現在生物活性化合物の合成にも適用されている。

キノン類と化合物 1 を光照射すると 85 (~10%) と 86 (~78%) の 2 種類の反応生成物を得る⁵⁰⁾。(式 15)

6. アミノ酸、ペプチド、および糖への応用

4. および 5. において述べた反応は、現在 Barton らによりアミノ酸、ペプチド、および糖化合物へ、精力的に応用されている^{51,57)}。

例えば、(L)-トレオニン 87 や (L)-グルタミン酸 89 の還元およびハロゲン化はスムーズに進行し、不斉中心がラセミ化することはない。(式 16)

トリセレンウムジシアニドは 1 から生成するラジカルと容易に反応し、対応する selenocyanate を生成する⁵²⁾。この方法を用いることにより、(L)-アスパラギン酸 90 から光学純度 100% の (L)-セレノシスチン 92 が合成さ

れた。(式 17)

化合物 93 は 6b のセレン異性体で同様の機能を示すが、空気酸化を受けて、すぐにジセレンドになってしまう。そのため、不活性ガス雰囲気下で 1 と同様の活性エステル 94 を合成し、光照射することにより、16 に対応するセレンド 95 を生成する。(式 18)

この方法を用いることにより、(L)-グルタミン酸からは光学純度 93% の (L)-ピニルグリシンが合成されている⁵⁵⁾。他方、S-異性体である 1 から出発すると 16 のオゾン化後の脱離(Ei)におきラセミ化を伴うことになる。つまり 93 は、カルボン酸から末端オレフィンの合成に優れた機能を発揮する。しかし、94 を用いての、5. で述べたような炭素-炭素結合形成反応はまったく不可能

Table 15

		97	98
n=1	Z = CO ₂ Me	62 %	86 %
	= CN	56 %	67 %
	= NO ₂	74 %	-
	= SO ₂ Ph	62 %	85 %
n=2	= CO ₂ Me	60 %	91 %

で、95のみを生成してくる。

アミノ酸を用いた炭素-炭素結合形成反応も5.の方法を用いることにより遂行できる^{56,57)}。いずれも極めて光学純度の高い生成物が得られる。(表15)

基質に糖を用いても同様のカルボキシル基の還元や⁵⁸⁾炭素-炭素結合の形成を遂行できる⁵⁹⁻⁶¹⁾。

(式19)はuridineのカルボン酸誘導体を用いたビニルホスフェートとの反応で、付加体100を経てウリジンのリン酸誘導体101を単一化合物として生成する⁶⁰⁾。ビニルスルホンを用いても同様に単一化合物103を得る⁶¹⁾。

一般に糖のアノマー位にラジカルを発生させるのは容易でなく、今日では対応する臭化物にTBTHを作用させる方法ぐらいしかない。その点からも、ごく最近Bartonにより報告された次の方法は極めてエレガントな反応と言えよう。(式20)では1(R=CH₃)より生成したメチルラジカルが104のテル原子を攻撃し、アノマー位のC-Te結合がホモリテックに開裂する。その結果アノマー位のラジカル107が発生し、フェニルビニルスルホンへ付加することで反応が進行する⁶²⁾。(式20)

一般に、アミニルラジカルはクロラミン等の1電子還元により発生させるが、124は結晶として単離できるので取り扱い易く、アミニルラジカルの優れた供給源といえる。(表16)

その1例として表16に示されたアミニルラジカルの環化によるピロリジン誘導体127の合成が挙げられる⁷²⁾。系内を強酸性にすると環化が促進されることより、129のようにアミニウムラジカルにして、窒素上の電子密度を下げると、環化反応が促進されることがわかる。

最後に、6a のリン化合物への利用として 131 の合成が知られており、これを加熱すると N-O 結合のホモリテック開裂を経て、メタホスフェートとアルキルラジカルを生成する⁷³⁾。この方法は様々なリン酸化合物の反応において提唱されているメタホスフェートの優れた発生法と言えよう。

8. おわりに

以上、*N*-ヒドロキシ-2-チオピリドンを用いた種々のラジカル反応を述べてきたが、これらをまとめると図1のように表すことができる。これを見ると、この試剤の機能性がいかに素晴らしいかご理解いただけることと思う。なお、この原稿作成後にも、*N*-ヒドロキシ-2-チオピリドンを用いた反応が報告された⁷⁴⁾。

Fig. 1

Table 16

XH	Acid	ratio (%)			Total yield
		125	126	127	
t-BuSH (0.02M)	-	100	0	0	80 %
-	CH ₃ COOH (0.3M)	20	0	80	70 %
-	CF ₃ COOH (0.5M)	0	0	100	90 %

128 aminyl radical

129 aminium radical

eq.28 ⁷³⁾

最後に、本論をまとめるにあたり、ご支援と最新情報を提供して下さいましたテキサス A & M 大学の Barton 教授に、深く感謝の意を表します。

(平成2年4月17日受理)

文 献

- B. Giese, "Tetrahedron Symposia-in-Print", *Tetrahedron*, **41**, 3887 (1985); M. Ramaiah, *ibid.*, **43**, 3541 (1987)
- B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis; Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon Press, 1986
- 上野芳男, 有合化, **42**, 1121 (1984); 小野 昇, 三宅秀芳, 加治有恒, *ibid.*, **43**, 121 (1985); D.P. Curran, *Synthesis*, 1988, 417; D.P. Curran, *ibid.*, 1988, 489
- D.H.R. Barton, H.A. Dowlatshahi, W.B. Motherwell, D. Villemin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 732
- D.H.R. Barton, P. Blundell, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2341 (1989)
- D.H.R. Barton, D. Crich, W.B. Motherwell, *Tetrahedron*, **41**, 3901 (1985)
- D.H.R. Barton, D. Crich, W.B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 939
- D.H.R. Barton, D. Crich, G. Kretschmar, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1986, 39
- E.C. Taylor, H.W. Altland, F. Kienzle, *J. Org. Chem.*, **41**, 24 (1976)
- D.H.R. Barton, W.B. Motherwell, *Heterocycles*, **21**, 1 (1984)
- K.U. Ingold, J. Luszyk, B. Maillard, J.C. Walton, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 917 (1988)
- M. Newcomb, A.G. Glenn, M.B. Manek, *J. Org. Chem.*, **54**, 4603 (1989)
- M. Newcomb, A.G. Glenn, W.G. Williams, *ibid.*, **54**, 2675 (1989)
- M. Newcomb, A.G. Glenn, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 275 (1989)
- D.H.R. Barton, D. Crich, P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5943 (1985)
- M. Newcomb, S.U. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4132 (1986)
- M. Newcomb, J. Kaplan, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1615 (1987)
- D.P. Curran, E. Bosch, J. Kaplan, M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, **54**, 1826 (1989)
- D.H.R. Barton, M. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 949 (1990)
- E.J. Cochrance, S.W. Lazer, J.T. Pinhey, J.D. Whitby, *ibid.*, **30**, 7111 (1989)
- D.H.R. Barton, N. Ozbalik, M. Schmitt, *ibid.*, **30**, 3263 (1989)
- D.H.R. Barton, D. Crich, W.B. Motherwell, *ibid.*, **24**, 4979 (1983)

- 23) J. Tsanaktsidis, P.E. Eaton, *ibid.*, **30**, 6967 (1989)
- 24) W.G. Dauben, B.A. Kowalczyk, D.P. Bridon, *ibid.*, **30**, 2461 (1989); W.G. Dauben, D.P. Bridon, B.A. Kowalczyk, *J. Org. Chem.*, **55**, 376 (1990)
- 25) J.K. Kochi, "Free Radicals", Wiley Interscience, 1973
- 26) D.H.R. Barton, B. Lacher, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5939 (1985)
- 27) D.H.R. Barton, B. Lacher, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **43**, 4321 (1987)
- 28) D.H.R. Barton, D. Bridon, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5777 (1984)
- 29) D.H.R. Barton, D. Bridon, S.Z. Zard, *Heterocycles*, **25**, 449 (1987)
- 30) D.H.R. Barton, B. Lacher, B. Misterkiewicz, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **44**, 1153 (1988)
- 31) D.H.R. Barton, D. Bridon, S.Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1066
- 32) D.H.R. Barton, D. Bridon, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4309 (1986)
- 33) A.J. Bloodworth, D. Crich, T. Melvin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 786
- 34) E. Castagnino, S. Corsano, D.H.R. Barton, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2983 (1989)
- 35) H. Togo, T. Aso, M. Yokoyama, Unpublished results
- 36) A.J. Walkington, D.A. Whiting, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4731 (1989)
- 37) D.H.R. Barton, D. Bridon, I. F-Picot, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **43**, 2733 (1987)
- 38) D.H.R. Barton, H. Togo, S.Z. Zard, *ibid.*, **41**, 5507 (1985)
- 39) D.H.R. Barton, H. Togo, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6349 (1985)
- 40) D.H.R. Barton, J. Boivin, J. Sarma, E. Silva, S.Z. Zard, *ibid.*, **30**, 4237 (1989)
- 41) D.H.R. Barton, D. Crich, *ibid.*, **25**, 2787 (1984)
- 42) D.H.R. Barton, D. Crich, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1986**, 1613
- 43) D.H.R. Barton, A. Gateau-Olesker, S.D. Gero, B. Lacher, C. Tachdjian, S.Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1790
- 44) D.H.R. Barton, D. Crich, G. Kretschmer, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1055 (1984)
- 45) D. Crich, J.W. Davies, *ibid.*, **28**, 4205 (1987)
- 46) D.H.R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron*, **44**, 3501 (1988)
- 47) D.H.R. Barton, B. Lacher, S.Z. Zard, *ibid.*, **42**, 232 (1986)
- 48) D.H.R. Barton, B. Garcia, H. Togo, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1327 (1986)
- 49) E. Castagnino, S. Corsano, D.H.R. Barton, S.Z. Zard, *ibid.*, **27**, 6337 (1986)
- 50) D.H.R. Barton, D. Bridon, S.Z. Zard, *ibid.*, **43**, 5307 (1987)
- 51) D.H.R. Barton, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1298
- 52) D.H.R. Barton, D. Bridon, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **42**, 4983 (1986)
- 53) D.H.R. Barton, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *ibid.*, **44**, 5479 (1988)
- 54) A. V-Cross, S. Bory, M. Gaudy, A. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1799 (1989)
- 55) D.H.R. Barton, D. Crich, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron*, **41**, 4347 (1985)
- 56) D.H.R. Barton, J. Cuilhém, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1413 (1987)
- 57) D.H.R. Barton, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron*, **43**, 4297 (1987)
- 58) D. Crich, T.J. Ritchie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1461
- 59) D.H.R. Barton, S.D. Gero, B. Q-Sire, M. Samadi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4969 (1989)
- 60) D.H.R. Barton, S.D. Gero, B. Q-Sire, M. Samadi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1000
- 61) D.H.R. Barton, S.D. Gero, B. Q-Sire, M. Samadi, *ibid.*, **1988**, 1373
- 62) D.H.R. Barton, M. Ramesh, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 891 (1990)
- 63) F.R. Jensen, T.I. Moder, *ibid.*, **97**, 2281 (1975)
- 64) D.H.R. Barton, D. Crich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 774
- 65) D. Crich, S.M. Fortt, *Synthesis*, **1987**, 35
- 66) D.H.R. Barton, D. Crich, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 757 (1985)
- 67) H. Togo, M. Yokoyama, *Heterocycles*, **31**, 437 (1990)
- 68) B.P. Hay, A.L.J. Bechwith, *J. Org. Chem.*, **54**, 4330 (1989)
- 69) A.L.J. Bechwith, B.P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 230 (1989)
- 70) A.L.J. Bechwith, B.P. Hay, *ibid.*, **110**, 4415 (1988)
- 71) M. Newcomb, S-U. Park, J. Kaplan, D.J. Marquardt, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5651 (1985)
- 72) M. Newcomb, T.M. Deeb, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3163 (1987)
- 73) L.Z. Avila, J.W. Frost, *ibid.*, **110**, 7904 (1988)
- 74) W.G. Dauben, D.P. Bridon, B.A. Kowalczyk, *J. Org. Chem.*, **55**, 376 (1990); M. Newcomb, M.U. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1675 (1990); D.H.R. Barton, J.C. Sarma, *ibid.*, **31**, 1965 (1990)