新しいラジカル発生法と新しいラジカル反応

山子 茂
Shigeru Yamago

キーワード： ラジカル反応，イミドイル化反応，多成分カップリング反応，テルル，シリルテルリド

有機合成の力量はまだ不十分である。さほど複雑でない化合物の合成でさえ、合成ステップの多さや反応効率の悪さに頭を抱えることは多い。このような問題の解決には、ひとつひとつの反応を磨き上げる技術の改革も重要であるが、新しい反応を見つけた科学の革新がより本質的である。現在では単に新しいというだけでなく、環境問題や資源問題をもクリアする実質的な有効性を持つ力強い反応の開発が必要である。一方、新しい反応の発見は必ずしも合理的に行われるとは限らず、むしろ偶然見つかることが多い。これは我々の自然に対する理解の不十分さに由来する。しかし、一度反応を見だしたならば、それを深く理解することは可能であり、それにより真に有効な反応を生み出すことができる。

筆者はラジカル活性種に着目し、その新しい反応性を探ることを通して有用な有機分子構築法の開発を検討している。ラジカルの大きな利点は反応性が極めて高い点と、中性であることから極性官能基と共存できる点である。しかし、ラジカルはブチルリチウムなどのイオン性の活性種と異なり、拡散律速で自己縮合を起こし活性をなくしてしまう。従って反応に用いるためには、適切な前駆体より反応系中で発生させる必要がある。逆にいうと、ラジカル発生法と生成したラジカル活性種の寿命をうまく制御できれば、行える反応が格段と増えてくると期待している。ラジカルを用いた炭素-炭素結合生成反応は、これまでほとんどが炭素ラジカルの炭素-炭素多重結合への付加反応である(式1)。本稿では、ラジカルの新しい発生法と新しい反応形式の開発を模索してきた過程で見つかった、ラジカルのイミドイル化反応と新しい多成分カップリング反応について紹介する。

1. 炭素ラジカルの可逆的生成とイミドイル化反応

有機テルル化合物が適切なラジカル開始剤の存在下で炭素ラジカルの良い前駆体となることはすでに知られて

いた。一方、筆者らは立体化学をプローブとすることで、有機テルル化合物からの炭素ラジカルの可逆的な生成を初めて明らかにした¹⁾。すなわち、別の目的でテルル置換基を持つ糖を合成していた過程において、テルル置換基の立体化学が変化することを見いだすと共に、その異性化の中間体としてラジカルが生成していることを明らかにした(式2)。このような可逆的なラジカルの生成は形式的にラジカルの寿命を延ばす働きをしている。すなわち、基質と反応しなかったラジカルはまた出発物質に戻ることでラジカル同士のホモカップリングを防ぐと共に、再びラジカルの前駆体として働くためである。

次に、このようにして生成したラジカルのイミドイル化反応について検討を行った。イソニトリルは一酸化炭素と等電子構造をもち、一重項のカルベンとみなすことができる。これらの化合物に対するラジカルの α -付加反応は古くから知られる興味深い反応形式であるが(式3)、合成的な利用は極めて限られていた。近年、カルボニル化反応が柳らにより精力的に検討されているが²⁾、この反応は可逆的であるため、ラジカル $R\cdot$ が安定な場合には平衡を生成物へとずらすことができない点が大きな制約となっている。

そこで、有機テルル化合物とイソニトリルとの反応の検討を種々行った結果、グループ移動型の反応を初めて明らかにした³⁾。一例として、ベンジルラジカルのイミドイル化反応を示した(式4)。さらに、グリコシルラジカルやアシルラジカルなどの種々の安定ラジカルが、速やかにイソニトリルと反応することがわかった。これら

のラジカルは一酸化炭素と反応しないことから、イソニトリルに特異的な反応である。

この興味深い事実を理解するために、筆者らは理論計算に助けを求めた。ラジカル反応の機構は、これまで反応速度論を基に議論されることが多い。しかし、理論計算の方が遷移状態の構造を含め、より多くの情報を与えてくれることを期待した。その結果、反応性の違いが動力学的因子ではなく、熱力学的因子により決まっていることが示唆された。すなわち、反応の活性化エネルギーはいずれの反応もほぼ同じであるのに対し、生成物の安定性がカルボニル化反応に比べイミド化反応の方がはるかに大きく、それが反応の進行を決めていることがわかった。理論計算の結果は単に反応の説明にとどまらず、次の展開への基礎となると考えている。例えば、立体選択的な反応の開発を目指す場合、遷移状態の構造は反応設計の重要な土台となると考えている。

2. 新しいラジカルカップリング反応の開発

ラジカルと炭素-炭素多重結合との結合生成反応は広く検討されているのに対し、炭素-ヘテロ多重結合での炭素-炭素結合生成反応はいまだ未開発の分野である。例えば、炭素ラジカルのカルボニル基への付加反応は吸熱的・可逆的である(式5, path A)。そこで筆者らは、ヘテロ元素と親和性の高いラジカル、あるいはその等価体の付加により安定な α -ヘテロ元素置換ラジカルを生成できれば、これを用いた炭素-炭素結合生成が行えるのではないかと考えた(式5, path B)。

そこで、筆者らは有機テルル化合物の反応性の類推から、シリルテルリドに着目して種々検討を行った結果、カルボニル化合物とイソニトリルとの熱的な三成分カップリング反応を見いだした(式6)⁴⁾。さらに、イソニトリルの代わりにアルキンを用いると、アリルアルコール誘導体が得られた。また、イミンとイソニトリルとの三成分カップリング反応も進行することがわかった(式7)⁵⁾。これらの反応では様々な置換基 R^1, R^2, R^3, R^4 を持つ基

質を用いて反応が行える。さらに、既存の炭素-テルル結合の変換反応を用いると、さらに生成物の化学変換が可能である。従って、本反応はコンビナトリアル合成などの多様性を指向した合成に特に適していると考えている。

本反応では、シリルテルリドとカルボニル化合物やイミンから α -ヘテロ元素置換ラジカルが生成する点が鍵となっている。種々の検討により、最初の作業仮説とは異なり、シリルテルリドからシリルラジカルは生成していないことはわかってきた。機構の詳細と合成的応用は今後の課題と考えている。これらの反応では生成物もマスクしたラジカルに相当する炭素-テルル結合を持っていることから、その反応性をも制御することで、高次のカップリング反応が行えるのではないかと期待している。そのような反応系に、ラジカルと共存できる極性因子を立体制御因子として加えることで、有用な有機分子構築法ができるのではないかと期待している。

研究のみならず多くの場面で自然の雄大さに感嘆し、我々の無力さに愕然とすることが多い。自然にうまく尋ねることで、思いがけない自然の姿を探り当て、そしてその姿を理解してみたいと思っている。

文 献

- 1) S. Yamago, H. Miyazoe, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2339 (1999)
- 2) C. Chatgililoglu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, *Chem. Rev.*, 99, 1991 (1999)
- 3) S. Yamago, H. Miyazoe, R. Goto, M. Hashidume, T. Sawazaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, in press
- 4) H. Miyazoe, S. Yamago, J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 3669 (2000)
- 5) H. Miyazoe, S. Yamago, J. Yoshida, 未発表

(2001年2月2日受理)

PROFILE

山子 茂 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻・助教授 理学博士
〔経歴〕1992年東京工業大学理工学研究科博士課程修了、同年東京工業大学理学部助手、1995年京都大学工学研究科助手、1997年より現職。
〔専門〕有機合成化学。〔受賞等〕有機合成化学協会研究企画賞。〔連絡先〕