シリルテルリドを用いる ラジカルカップリング反応

山子 茂*

Silyltelluride-Mediated Radical Coupling Reactions

Shigeru Yamago*

Silyltellurides react with carbonyl compounds and imines to generate α -silyloxy and α -silylaminoradicals, respectively. The radicals thus generated react with isonitriles and alkynes in a tellurium-group transfer manner to give the corresponding α -silyloxyimidoyltellurides, α -silyloxyvinyltellurides, and α -silylaminoimidoyltellurides, respectively. The coupling reaction proceeds under mild thermal and neutral conditions with the use of nearly an equivalent of each substrate. While the α -silyloxy and α -silylaminoradicals are deactivated by the tellurium-group transfer reaction to give α -silyloxytellurides and α -silylaminotellurides, respectively, they reversibly regenerate the same radical species under the reaction conditions. Therefore, all the starting substrates are eventually converted to the products. The carbon-tellurium bond in the products can be used for further synthetic transformations under radical and ionic conditions. Therefore, the coupling reaction and subsequent transformation provides a new synthetic method for combinatorial synthesis of synthetically important organic building blocks, such as α -alkoxy carbonyl compounds, α -amino acids, and allyl alcohols. Therefore, silyltellurides-mediated reaction opens a new possibility for the radical-mediated carbon-carbon bond formation involving carbon-hetero multiple bonds.

Key words: radical reaction, coupling reaction, group-transfer reaction, imidoylation, alkene synthesis, silyltelluride, organotellurium compounds

はじめに

カルボニル基に代表される炭素-ヘテロ多重結合は、炭素-炭素結合生成反応において最も有用な官能基のひとつであり、塩基性あるいは酸性条件下といったイオン性条件下において、様々な炭素求核試薬がカルボニル炭素に付加反応を起こす¹⁾。一方、ラジカル反応を用いた炭素-炭素結合生成法は分極の少ないアルケン、アルキンをラジカル受容体として用いたものがほとんどであり、分極した炭素-ヘテロ多重結合における炭素-炭素結合生成法は未だ極めて限られている²⁾。これは、炭素ラジカルのカルボニル基に対する付加反応は熱力学的に不利であることに起因する。例えば、カルボニル化合物やイミンに対する付加反応においては(スキーム 1, $X=O$, NR')、炭素ラジカルよりも生成するアルコキシラジカルやアミノラジカルのほうが熱力学的に不安定であるため、速やかに逆反応を起こしてしまう。

Scheme 1

この反応を進行させる方法として、生成するラジカル種を安定化することが考えられる。実際、炭素-窒素多重結合の関与する反応においては、イミンの代わりにオキシムやヒドラジンなどを用いると生成するラジカル種がニトロキシラジカルと同様な安定化を受けるため、付加反応が良好に進行する。これらの詳細については、参考文献を参照されたい^{3,4)}。なお、カルボニル基は電子不足アルケンに比べて反応性は低いものの、全く不活性であるというわけではない。従って、反応系を選ぶことにより、スキーム 2 に示した反応を代表とすることができ、中員環化合物を初めとする環状化合物の合成に有用である(スキーム 2)⁵⁾。

カルボニル炭素で結合生成を行うもうひとつの方法論として、親酸素性を持つラジカルのカルボニル酸素への付加や、カルボニル基の一電子還元により生じた α -アルコキシラジカルを利用することが考えられる(スキーム 3)。

2001 年度有機合成化学奨励賞受賞

* 大阪市立大学大学院理学研究科

()

* Division of Molecular Material Science, Graduate School of Science, Osaka City University

()

Scheme 2

Scheme 3

例えば、Beckwithらは分子内にアルデヒドとアルケン部位を持つ基質1に対して、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)存在下においてトリブチルスズヒドريدを作用させると、 α -スタニルオキシラジカル2の分子内反応により、3が生成することを報告している⁶⁾。この報告以来、類似の反応がいくつか報告されているが⁷⁾、いずれも分子内反応のみであり、このような反応を分子間で行った例は全くない。それは、この反応系では α -スタニルオキシラジカルと金属ヒドريدとの反応がアルケンとの反応よりも優先的に起こるためである。

Scheme 4

一方、カルボニル化合物の一電子還元で生じる α -メタルオキシラジカルを用いた炭素-炭素結合反応は、スキーム5に示したヨウ化サマリウムを用いた反応に代表されるように⁸⁾、近年大いに注目を集めている⁹⁾。しかし、この反応では用いることのできる基質の組み合わせが限られているとともに、最終的には二電子還元反応が起こるため、合成的にはより有用な反応であるグループ移動型の反応を行うことはできない。

Scheme 5

我々は α -アルコキシラジカルが生成する反応系に興味を持ち、この反応系において分子間でグループ移動型の炭素-炭素結合生成反応を行うことで、合成反応としての利用範囲が格段と広がる可能性に着目した。我々はすでに有機テルル化合物の可逆的な炭素-テルル結合の開裂反応により、炭素ラジカルが生成することを明らかにするとともに¹⁰⁾、この現象を利用したアルケン、アルキンおよびイソニトリルに対するグループ移動型の炭素-炭素結合生成反応をすでに見出し報告している¹¹⁾。そこで、ケイ素の高い親酸素性を考慮して、シリルテルリドと炭素-ヘテロ多重結合との反応について興味を持ち種々検討を行った。

なお、これまでシリルテルリドを用いた反応はほとんど知られておらず、トリメチルシリルフェニルテルリド(4)¹²⁾を用いた反応がいくつか報告されているのみである。すなわち、大坪、安蘇らによりプロトン性溶媒との反応によるフェニルテルロールの合成¹³⁾、Lewis酸存在下におけるラク톤の開環反応¹⁴⁾、酸クロリドとの反応や¹⁵⁾、Schieserらによるスズヒドريدとのラジカル的な反応¹⁶⁾、Zhangらによるヨウ化サマリウムとの反応¹⁷⁾が報告されている程度である。本稿ではシリルテルリドと炭素-ヘテロ多重結合との相互作用が引き金となる新しいタイプのラジカルカップリング反応について、筆者らの研究結果について報告する。なお、本稿の一部については、すでに本誌に報告している¹⁸⁾。

1. キノンとの反応¹⁹⁾

カルボニル化合物として反応性が高いと予想されるキノンを選り、2当量のシリルテルリド4との反応を検討したところ、還元的なビスシリル化反応が進行して対応するヒドロキノンのビスシリル化体5が高収率で得られた(スキーム6)。また、4のフェニルテルル部位はジフェニルジテルリドとして定量的に回収された。キノンに対して1当量の4を用いた時には、半分のキノンが反応して同じ生成物を与えたことから、2番目のシリル化反応が最初のシリル化反応よりも早く起こることが示唆された。

Scheme 6

反応条件について、種々検討を行った。例えば、シリルラジカル反応性はケイ素上の置換基により大きく影響を受けることが知られており、シリルヒドريدを用いたラジカル反応においては、トリストリメチルシランの

ようにシリルラジカルを安定化する置換基を用いることで、シリルラジカルの合成的な利用法が格段と広がることがよく知られている²⁰⁾。そこで、*t*-ブチルジメチルシリル基やトリストリメチルシリル基を持つシリルテルリドを合成して反応を検討したところ、予期に反してトリメチルシリル体よりも反応性が低かった²¹⁾。次に、溶媒効果について検討を行ったところ、THF やアセトニトリルのような極性溶媒の方がベンゼンなどの非極性溶媒よりも反応の進行が速かった。このことは、この反応が極性を持つ中間体、あるいは遷移状態を経ていることを示唆している。

反応の適応範囲について検討した結果を図1に示した。様々な置換様式のキノンが4と反応して5を高収率で与えた。1,4-キノンのみならず、1,2-キノンも良好に反応し、対応する1,2-ヒドロキノンのビスシリル化体を与えた。この反応の速度はキノンの電子状態に大きく影響を受け、還元電位の高いキノンほど速く反応が完結した。例えば、還元電位が-0.4 V(vs. SEC)よりも高いキノンは室温で10分程度以内に反応が完結したのに対し、それ以下のキノンは30分程度必要であった。

Fig. 1 Structure and reduction potential of quinones used for reductive bis-silylation with 4. Reduction potentials are referenced to saturated calomel electrode. Yields of the product are shown in parenthesis.

次に反応の官能基選択性について検討を行った。有機テルル化合物から炭素ラジカルが生成することの類推より¹⁰⁾、シリルテルリドよりフリーなトリメチルシリルラジカルが生成している可能性が考えられる。類似の反応性を示すと考えられるトリエチルシリルラジカルはキノンのみならず有機ヨウ素化合物、アルデヒド、 α,β -不飽和エステル、ニトロ化合物などともほぼ同じ速度で極めて迅速に反応することが知られている²²⁾。しかし、4を用いてキノンとこれらの化合物との競争反応について検討を行ったところ、キノンの還元のみが選択的に進行した。この結果はシリルテルリドからフリーなシリルラジカルが生成していないことを示している。さらに、この結果は本反応が高い官能基選択性を持つことから、選

択的なキノンの保護法として合成的に有用であることを示す結果であると考えている。

反応機構の解明を目指し、4と2,6-ジ-*t*-ブチル-1,4-ベンゾキノンとの反応をESRにより追跡した。その結果、室温でフェノキシラジカル6のシグナルが観測され($g = 2.0044$, $a_H = 0.092$ mT)、時間の経過とともにその強度は増大していった。この結果は、ビスシリル化反応がフェノキシラジカル中間体を経ていることを強く示唆する結果である。

Scheme 7

フリーなシリルラジカルとキノンとが反応して6のようなモノシリル化されたフェノキシラジカルを生成することはよく知られている^{22, 23)}。しかし、先述のように、本反応ではフリーなシリルラジカルは生成していない。従って、本反応系ではフリーなシリルラジカルを経ることなくフェノキシラジカルが生成しているものと考えられる。キノンの還元電位と反応性との良い相関があったことから、我々はシリルテルリドからキノンへの一電子移動によりフェノキシラジカルが生成しているものと考えている(スキーム8)。すなわち、シリルテルリドとキノンとの相互作用の後、シリルテルリドからキノンへの1電子移動が起こり、ラジカルイオン対8を生じる。そこからケイ素-テルル結合のホモ開裂によりフェノキシラジカル9が生成するものと考えている。本反応で観測された極性溶媒の効果は8のような極性中間体の存在を強く支持している。シリルテルリド4の酸化電位は0.94 V(vs. SCE)であり、これと図1に示したキノンの還元電位とを比較すると、4からキノンへの直接の1電子移動は起こりにくいことが示唆される。しかし、ケイ素上の置換基のかさ高さが反応の進行に大きく影響を与えたことを考えると、シリルテルリドのケイ素部位がルイス酸として働いてキノンを活性化することで、電子移動が促進されているのではないかと考えている²⁴⁾。

さらに9がもう1分子のシリルテルリドと反応して、5とジテルリドが生成するものと考えている。9と4との反応性についてははっきりとした知見はない。しかし、4は2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカル(TEMPO)のようなオキシラジカルと速やかに反応してケイ素-酸素結合を形成するとともにジテルリドを副生する²⁵⁾。従って、9において立体障害が小さい場合には速やかに4と反応するものと考えている。

2. カルボニル化合物とイソニトリルとのカップリング反応²⁵⁾

キノンとの反応の類推より、シリルテルリド類とカルボニル化合物より炭素ラジカル種が発生する可能性に着目し、それを用いた炭素-炭素結合生成反応の開発について検討した。その結果、4 とカルボニル化合物、フェニルイソニトリルのほぼ当量混合物を、プロピオニトリル中、100℃で加熱することで、 α -シリルオキシミドイルテルリド 10 が収率よく得られることを見出した(スキーム 9)。この反応ではケイ素とテルル元素の組み合わせが極めて重要な役割を果たしていることが明らかになった。すなわち、対応するシリルセレニドやシリルスルフィド、あるいはゲルミルテルリドやスタニルテルリドを用いた場合、同様な条件下では全く反応が進行しなかった。また、シリルテルリドの代わりに種々のスズヒドリドやシリルヒドリドを用いたラジカルカップリングの可能性についても検討を行ったが、炭素-炭素結合生成は全く起こらなかった。本反応においても顕著な溶媒効果が観測され、プロピオニトリルや DMF などの高極性溶媒中ではベンゼンなどの低極性溶媒と比較して格段に速く反応が進行した。

反応の一般性について調べた結果を図 2 に示した。反応はいずれもほぼ当量の 4 とカルボニル化合物、およびフェニルイソニトリルとをプロピオニトリル中で 100℃に加熱することで反応を行った。芳香族ケトン是最も良い反応基質であり、対応する生成物が高収率で得られた。一方、シクロヘキサノンのような脂肪族ケトンを用いても、良好な収率で対応する生成物が得られた。また、アルデヒドを用いても、良好な結果が得られた。

この反応はグループ移動型で進行することから、生成

Fig. 2 Products obtained by silyltelluride-mediated coupling reaction of carbonyl compounds and isocyanides. Dotted lines indicate the positions where the bond formation occurred.

物も反応性の高い炭素-テルル結合を持つ。そこで、その高い反応性を活かした変換反応を行うことができると考えられる。実際、得られた生成物を電解酸化条件下において酸化的に加水分解を行うと²⁶⁾、対応するアミドが高収率で得られた。

3. 反応機構

反応機構を明らかにするため、いくつかのコントロール実験を行った。反応基質として、シクロプロピルフェニルケトンを用いたところ、シクロプロパン環が開環し、末端にテルル基を持つシリルエノールエーテル 11 が 100℃で反応を行った場合には 93%、室温で行った場合には 78% の収率で得られた(スキーム 11)。シクロプロピルメチルラジカルが室温下、速やかに開環反応を起こすことは、ラジカル時計反応としてすでに良く知られている²⁷⁾。従ってこの結果は、シリルテルリドとカルボニル化合物から α -シリルオキシラジカルが生成し、ここからシクロプロパン環の開環によりホモアリルラジカル 13 を与えたものと考えられる。

α -シリルオキシラジカルの生成機構として、シリルテルリドからフリーなシリルラジカルが生成し、これがカルボニル酸素に付加する、という機構が考えられる^{22a)}。しかし、先に示したようにシリルテルリドからフリーなシリルラジカルは生成しない。実際、シリルラジカルに対し、ブチルイソニトリルのほうがベンゾフェノンより約5倍速く反応することが知られているが²⁸⁾、4とフェニルイソニトリルとを80℃で20時間程度加熱しても全く反応は起こらなかった。それに対し、4とベンゾフェノンとを混合すると、室温でゆっくりと反応が進行し、 α -シリルオキシテルリド14が高収率で得られた(スキーム12)。さらに、単離した14をフェニルイソニトリルと100℃で12時間加熱すると、先と同じカップリング生成物が高収率で得られた。

Scheme 12

α -シリルオキシラジカルの生成はESRによっても確認された。4は加熱条件下においてもESRに不活性であったが、4とベンゾフェノンとを混合して加熱したところ対応する α -トリメチルシリルオキシラジカルに由来するESRシグナルが観測できた($g = 2.0027$, $a_{\text{Hortho}} = 0.32$ mT, $a_{\text{Hmeta}} = 0.12$ mT, $a_{\text{Hpara}} = 0.32$ mT)。非常に興味深いことに、シグナル強度は温度依存性を示し、20℃では全くシグナルが観測されないのに対し、50℃、80℃と温度を上げるにつれ、シグナル強度が増大することがわかった。また、14を加熱しても同一のESRシグナルが観測された。

以上の結果より、カルボニル化合物、イソニトリルを用いたカップリング反応はスキーム13に示した反応経路で進行していると考えている。まずシリルテルリドとカルボニル化合物とが反応して α -シリルオキシラジカル15が生じる。さらに、これがイソニトリルと反応してイミドイルラジカル16を与えた後、テルル基のグループ移動が起こることで10が生成したのと考えている。一方、15もテルルグループ移動により α -シリルオキシテルリド17を与える。しかし、17が反応条件下において炭素-テルル結合のホモ開裂により可逆的に同ラジカル15を再生するため、最終的にはすべてが最も熱力学的に安定なイミドイル化生成物へと変換されたものと考えている^{11d)}。なお、4とカルボニル化合物からの15の生成については、キノンの反応と同様に4とカルボニル化合物とのルイス酸-塩基錯体の形成と、それに続く電子移動反応によるものと考えている。反応に

おける溶媒効果と、室温においても11が生成したことはこの機構を支持していると考えている。しかし、4とカルボニル化合物とがイオンの反応してまず17を生成し、そこから15を生成している可能性を否定するものではなく、その詳細については今後の検討課題である。

Scheme 13

3. イミンとイソニトリルとのカップリング反応²⁹⁾

炭素-ヘテロ二重結合としてイミンを用いると種々のアミン誘導体の合成法になると考え検討を行った。しかし、カルボニル化合物との反応で有用であった4はイミンと全く反応しなかった。これまでの結果よりケイ素のルイス酸性が重要である可能性が示唆されていたため、ケイ素上の置換基について種々スクリーニングを行った。その結果、トリエトキシシリルフェニルテルリド(18)を用いたときにイミン(19)との反応が良好に進行し、カップリング体20がほぼ定量的に得られた。20は単離過程において窒素-ケイ素結合の加水分解を起こすため、21として単離した(スキーム14)。

Scheme 14

重水素溶媒を用い、¹H NMRにより段階的に反応をモニターしたところ、興味深い知見が得られた。18と19a ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Bn}$)とを混合すると、室温で速やかに反応が進行し、出発基質と α -シリルアミノテルリド22との約2:8の平衡混合物となり、その比は80℃程度に温度を上げて変化しなかった(スキーム15)。しかし、そこにイソニトリルを加えて80℃に加熱すると、18、19aおよび22がすべて21aへと変換された。従って、この反応においても22からの α -アミノラジカル23の可逆的な生成が鍵となっていることが示唆

Scheme 15

された。

反応の適応範囲について検討した結果を図3に示した。窒素上の置換基 R^3 としては1級のアルキル置換基が最も適しており、かさ高い置換基や電子吸引性置換基では反応性が低下することがわかった。この結果は、イミンに対する求核試薬の付加反応では窒素上に電子求引性の置換基が必要である結果と好対照である。

N-アルキル置換基を持つ芳香族および脂肪族由来のアルジミンが効率よく反応し、対応する生成物を収率よく与えた。特に、脂肪族アルジミンとの反応は室温で進行した。さらに、イミンの α 位に水素を持つ基質ではエナミンへの互変異性が起こりやすいことがよく知られているが、そのような副反応を起こすことなく対応する生成物が高い収率で得られることがわかった。さらに、環状のアルキル置換イミンも速やかに反応し、良好な収率で対応するカップリング体を与えた。環状ケチミンを用いることで、4級炭素の構築も行えることがわかった。また、反応基質の中にアルキンやオレフィンの共存が可能であることもわかった。 α -アミノラジカルの5-エキソ環化反応は窒素上に電子求引性の置換基を持つときのみ進行することが知られている³⁰⁾。このことは、トリエトキシシリル基がさほど強い電子吸引性置換基ではない点と良い一致を示している。

Fig. 3 Products obtained by silyltelluride-mediated coupling reaction of imines with phenylisocyanide. Dotted lines indicate the positions where the bond formation occurs.

生成物の変換反応についても検討を行った(スキーム16)。21b($R^1 = \text{Bu-}t$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Bn}$)を含水 THF 中で酢酸水銀を用いて酸化的に加水分解したところ、対応する α -アミノ酸アミド 24 が高収率で得られた。また、21b に対して BuLi を作用させてテルル-リチウム金属交換反応を行い、引き続き加水分解を行うことで、 α -アミノイミン 25 が収率よく得られた。また、21b をスズヒドリドを用いてラジカル的に還元しても 25 が得られた。さらに、25 を加水分解することで、 α -アミノアルデヒド 26 が得られた。

Scheme 16

4. カルボニル化合物とアルキンとのカップリング反応³¹⁾

シリルテルリドとカルボニル化合物から生成する α -シリルオキシラジカルを受容体として、イソニトリルの代わりにアルキンを用いることで、シリル化されたアリルアルコール 27 が得られることがわかった(スキーム17)。

Scheme 17

反応の適応範囲を図4に示した。カルボニル化合物としては、芳香族および脂肪族ケトン、アルデヒドを利用することがわかった。また、アルキンはエンインや芳香族置換アルキンが最適であった。また、非常に興味深いことに、多くの反応において、*E* 体のアルケンを持つ化合物がほぼ単一の生成物として得られた。

一方、アルキンとしてアセチレンカルボン酸エステルなどを用いた場合、シリルテルリドとアルキンとの反応が優先してしまい、望みのカップリング体は得られなかった。このような場合には、反応を段階的に行う方法が有効であった。すなわち、4 とベンゾフェノンとの反応により、 α -シリルオキシテルリド 14 を調製した後、アルキンを加えて加熱することで望みのカップリング体

Fig. 4 Products obtained by silyltelluride-mediated coupling reaction of carbonyl compounds and alkynes. Dotted lines indicate the positions where the bond formation occurred.

Scheme 18

を得ることができた(スキーム 18)。

生成物の立体選択性の起源を明らかにするため、反応条件下におけるオレフィン異性化の可能性について検討した。すなわち、*E* 体および *Z* 体のカップリング体を分離した後に、それぞれを 100 °C で 2 時間加熱したところ、オレフィンの異性化は全く起こらなかった。このことから、この条件下においてはビニル炭素-テルル結合のホモ開裂が起こらないことがわかった。すなわち、カップリング生成物の立体化学は動力学的に制御されていることが明らかになった。フェニル基のようなラジカルを安定化する置換基を持つビニルラジカルは直線状の構造をとることが知られている³²⁾。従って、カップリング反応において高い *E* 選択性が発現したことは、中間に生じたビニルラジカルがテルル基移動反応を起こすときに、かさ高いシリルオキシアルキル基を避けるように進行するためであると考えられる(スキーム 19)。

Scheme 19

カップリング生成物 28 の炭素-テルル結合を利用した変換反応についても検討した(スキーム 20)。28 に触媒量の AIBN 存在下、トリブチルスズヒドريدを作用させることでラジカル的に還元が進行し、29 が高収率で得られることがわかった。またこのとき *Z* 体の生成物がほぼ単一の生成物として得られた。これまでヨウ化ビニルなどの有機ハロゲン化合物からのビニルラジカル発生の報告はあるが³³⁾、有機カルコゲン化合物からビニルラジカルを発生したのはこれが初めての例である。なお、この反応においては炭素-テルル結合のホモ開裂が起こる場所が 2 箇所あるが、より安定なラジカルが生成するように結合切断が起きたものと考えられる。

中間に生じたビニルラジカルを用い、炭素-炭素結合生成を行うことができた。すなわち、触媒量の AIBN と 28 と 5 当量のフマル酸ジメチルとの混合溶液中に、スズヒドريدをシリンジポンプを用いてゆっくり滴下したところ、望みの生成物 30 が良好な収率で得られた。また、2-トリブチルスズニルメタクリル酸エチルエステルを AIBN 存在下で反応させると、非常に効率よくアリル化反応が進行し、31 が収率よく得られた。これらの反応においても先の還元反応と同様に高い立体選択性でカップリング反応が進行した。このことから、三成分カップリング反応とそれに続くラジカル的な分子変換反応は、三置換オレフィンを持つアリルアルコール誘導体の立体選択的合成法として有用であると考えている。

Scheme 20

有機テルル化合物は炭素ラジカル前駆体として用いることができるのみならず、炭素アニオン前駆体としても有効であることがすでによく知られている³⁴⁾。そこで、本研究により得られたビニルテルル化合物に対するテルル-金属交換反応について検討を行った(スキーム 21)。基質 28a に対し、THF 中 -72 °C でブチリチウムを加えてテルル-リチウム交換反応を行ったところ、ビニル

シラン構造をもつアリルアルコール **32** が単一の生成物として得られた³⁵⁾。この反応は高い一般性を示し、三置換ビニルシランのみならず四置換ビニルシランの立体選択的合成法として興味深い反応であるが、その詳細については別の機会に譲りたい。

Scheme 21

おわりに

シリルテルリドとカルボニル化合物やイミン類との反応により、 α -シリルオキシラジカルあるいは α -シリルアミノラジカルが極めて効率的に生成することを明らかにした。さらに、そこで生成した炭素ラジカルがイソニトリルやアルキンと効率よく反応することを明らかにした。これらの反応はテルルグループ移動型で進行することから、生成物の炭素-テルル結合の変換により様々な誘導化が行えることを明らかにした。様々な置換基を持つカルボニル化合物、イミン、アルキンおよびイソニトリルの組み合わせでカップリング反応を行うことができることから、多様な置換様式を持つ α -アルコキシカルボニル化合物、 α -アミノ酸誘導体、アリルアルコール等の合成が可能となる。従って、この方法はラジカル反応を用いた炭素-ヘテロ多重結合における炭素-炭素結合生成法として極めて興味深いものと考えている。これらの反応においては、ケイ素とテルルの結合の組み合わせが極めて重要な役割を果たしている。最近、シリルテルリド類が有機ハロゲン化合物とも反応することが明らかになってきており³⁶⁾、この結合の本質の解明についても今後検討を行って行きたいと考えている。

謝 辞 本稿に示した実験結果は筆者の前任地である京都大学工学研究科で行われたものであり、研究の進展を温かく見守っていただいた吉田潤一教授に深謝する。また、実験結果は共同研究者である宮副博博士、三好正記修士、飯田和則修士、中山武彦学士、藤田一義学士らにより得られたものであり、その努力と創意に対してこの場を借りて篤く感謝する。また、本研究の一部は文部科学省科学研究費および学術振興会科学研究費の援助を受けたものでありここに感謝する。

(2003 年 5 月 23 日受理)

文 献

- 1) "Comprehensive Organic Synthesis" ed by B. M. Trost, I. Fleming, S. Schreiber, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol 1. "Comprehensive Organic Synthesis" ed by B. M. Trost, I.

- Fleming, C. H. Heathcock, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol 2
- 2) "Radicals in Organic Synthesis" ed. by P. Renaud, M. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, 2001. D. Curran, N. A. Porter, B. Giese, "Stereochemistry of Radical Reactions" VCH, Weinheim, 1995. D. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis" ed. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol 4, p 715. B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds" Pergamon Press, Oxford, 1986
- 3) S. Kim, J.-Y. Yoon, "Radicals in Organic Synthesis" ed. by P. Renaud, M. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 2, p 1. G. K. Friestad, *Tetrahedron*, 57, 5461 (2001). A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron*, 53, 17543 (1997)
- 4) Recent representative results involving stereoselective addition reaction. See, (a) G. K. Friestad, J. Qin, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 9922 (2001). *idem, ibid.*, 122, 8329 (2000); (b) H. Miyabe, M. Ueda, A. Nishimura, T. Naito, *Org. Lett.*, 4, 131 (2002). H. Miyabe, C. Ushiro, M. Ueda, K. Yamakawa, T. Naito, *J. Org. Chem.*, 65, 176 (2000). H. Miyabe, C. Konishi, T. Naito, *Org. Lett.*, 2, 1443 (2000); (c) M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nougier, P. Perfetti, *Synlett*, 1999, 1148. M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nougier, L. Stella, *ibid.*, 1998, 780; (d) S. Yamago, M. Nakamura, X.-O. Wang, M. Yanagawa, S. Tokumitsu, E. Nakamura, *J. Org. Chem.*, 63, 1694 (1998)
- 5) W. Zhang, "Radicals in Organic Synthesis" ed. by P. Renaud, M. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 2, p 234. P. Dowd, S.-C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3493 (1987)
- 6) A. L. J. Beckwith, D. H. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5893 (1986)
- 7) P. Renaud, M. P. Sibi, eds., E. J. Enholm, J. S. Cottone, "Radicals in Organic Synthesis", Wiley-VCH, Vol. 2, 221 (2001)
- 8) S. Fukuzawa, A. Nakanishi, T. Fujinami, S. Sasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 624. K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5763 (1986)
- 9) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.*, 100, 2771 (2000). T. Skrydstrup, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 36, 345 (1997). A. Fürstner, B. Bogdanovic, *ibid.*, 35, 2443 (1996). G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.*, 96, 307 (1996). T. Wirth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 96, 61 (1996). G. M. Robertson, *Comprehensive Organic Synthesis*; ed. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 3, Chapter 2.6. J. W. Huffman, In *Comprehensive Organic Synthesis*; ed. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, Chapter 1.4
- 10) S. Yamago, H. Miyazoe, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2339 (1999)
- 11) (a) S. Yamago, H. Miyazoe, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2343 (1999); (b) S. Yamago, H. Miyazoe, T. Sawazaki, R. Goto, J. Yoshida, *ibid.*, 41, 7517 (2000); (c) S. Yamago, M. Hashidume, J. Yoshida, *Chem. Lett.*, 2000, 1234. *idem, Tetrahedron*, 58, 6805 (2002); (d) S. Yamago, H. Miyazoe, R. Goto, M. Hashidume, T. Sawazaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3697 (2001); (e) S. Yamago, K. Iida, J. Yoshida, *ibid.*, 124, 2874 (2002). *idem, ibid.*, 124, 13666 (2002)
- 12) J. E. Drake, R. T. Hemmings, *Inorg. Chem.*, 19, 1897 (1980)
- 13) N. Ohira, Y. Aso, T. Tsubo, F. Ogura, *Chem. Lett.*, 1984, 853. K. Nakagawa, M. Osuka, K. Sasaki, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Chem. Lett.*, 1987, 1331
- 14) K. Sasaki, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, 26, 453 (1985)
- 15) K. Sasaki, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Chem. Lett.*, 1986, 977
- 16) C. H. Schiesser, M. Skidmore, *J. Organomet. Chem.*, 552, 145 (1998)
- 17) S. Zhang, Y. Zhang, *Heteroatom Chem.*, 10, 471 (1999).
- 18) 山子茂, 有合化, 59, 516 (2001). 山子茂, 吉田潤一, 有合化, 60, 330 (2002)

- 19) S. Yamago, H. Miyazoe, K. Iida, J. Yoshida, *Org. Lett.*, **2**, 3671 (2002)
- 20) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 188 (1992). *idem*, *Chem. Rev.*, **95**, 1229 (1995)
- 21) S. Yamago, K. Iida, H. Miyazoe, J. Yoshida, 未発表データ
- 22) (a) C. Chatgililoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5119 (1982); (b) *idem*, *ibid.*, **104**, 5123 (1982)
- 23) K. S. Chen, T. Foster, J. K. S. Wan, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1979, 1288. A. Alberti, C. Chatgililoglu, *Tetrahedron*, **46**, 3963 (1990)
- 24) S. Fukuzumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 1 (1997)
- 25) H. Miyazoe, S. Yamago, J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3669 (2000)
- 26) S. Yamago, K. Kokubo, J. Yoshida, *Chem. Lett.*, 1997, 111. S. Yamago, K. Kokubo, H. Murakami, Y. Mino, O. Hara, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7905 (1998). S. Yamago, K. Kokubo, O. Hara, S. Masuda, J. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **67**, 8584 (2002). See also ref. 11
- 27) M. Newcomb, *Tetrahedron*, **49**, 1151 (1993)
- 28) C. Chatgililoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3292 (1983)
- 29) S. Yamago, H. Miyazoe, T. Nakayama, M. Miyoshi, J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 117 (2003)
- 30) A. Padwa, H. Nimmesgern, G. S. T. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 957 (1985). See also, P. Renaud, L. Giraud, *Synthesis*, 1996, 913
- 31) S. Yamago, M. Miyoshi, H. Miyazoe, J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1407 (2002)
- 32) C. Galli, A. Guarnieri, H. Koch, P. Mencarelli, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.*, **62**, 4072 (1997). See also, K. Miura, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2356 (1993)
- 33) A. Fiumana, K. Jones, *Chem. Commun.*, 1999, 1761. K. Miura, D. Itoh, T. Hondo, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9605 (1994). F. Foubelo, F. Lloret, M. Yus, *Tetrahedron*, **50**, 6715 (1994). M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.*, **57**, 3085 (1992). E. Lee, D. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4311 (1990)
- 34) N. Petragnani, "Tellurium in Organic Synthesis" Academic Press, London, 1994. T. Hirao, N. Kambe, A. Ogawa, M. Miyoshi, S. Murai, N. Sonoda, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 1187 (1987)
- 35) 山子茂, 藤田一義, 三好正記, 吉田潤一, 日本化学会第81回春季年会講演予稿集II, 1177 (2003)
- 36) S. Yamago, K. Iida, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5061 (2001)

PROFILE

山子 茂 大阪市立大学理学研究科・教授
 [経歴] 1991年, 東京工業大学理工学専攻科博士課程修了, 1991年同大学理学部助手, 1995年京都大学工学研究科助手, 1997年同助教授, 2003年大阪市立大学理学研究科教
 授。[専門] 有機合成化学, 高分子合成化学。
 [連絡先] Tel. [REDACTED], e-mail: [REDACTED]

書 評

トップ・ドラッグ —その合成ルートをさぐる—

J. サウンダース 著
 大和田智彦・夏莉英昭 訳

化学同人 B5判・122ページ 定価2,000円(税別)

本書はその表題にあるように, 現在臨床で実際に使用されている世界的規模の市場をもつ医薬品を合成ルートから探った1冊である。各医薬品は疾患別(心臓血管系疾患, 消化器系疾患, 中枢神経系疾患, 炎症, 感染症)に分類され, 簡単な発見の経緯と作用機序が解説され, 最初に報告された合成法や改良点を紹介している。

著者の本来の目的は, 医薬品の探索研究段階の合成法(〜数グラム)から実際の製造段階で使用されている合成法(数十キロ〜)にいたる過程で検討されてきたプロセスを比較することにあった。生産スケールの合成法は, 出発原料・試薬の入手性や価格, 単離精製プロセスの効率化, 大量反応時の安全性, 合成ルートの再現性, 廃棄物の処理等により非常に多くの検討が加えられており, 探索段階での合成法とは大きく異なっているはずである。

残念ながら, 著者のこの試みは製造プロセスの開示が企業秘密に及ぶため達成されていないが, 各疾患を代表する医薬品の初期の合成ルートや加えられた改良点等を学ぶことができる。本書はただ単に合成経路の紹介に留まらず, 完成された医薬品に見られる薬らしい構造とはどのようなものかを感じさせてくれる1冊でもある。

専門用語には訳者注が施され, さらに深く学びたい諸氏のために参考文献が各章末に添付されている。

有機化学が実際に創薬の現場においていかにその使命を発揮しているか, 薬らしい構造とはどのようなものか, 第一世代医薬品の欠点をカバーする第二世代といわれる医薬品が出てくる経緯等がわかりやすく解説されており, 企業で働くメディシナルケミストはもとより, 薬学系大学で創薬に興味を持つ若い研究者にとっても自らの勉学や研究に資する1冊と思われる。(佐藤 進)