アジド化合物を用いた最近の有機合成反応

平野 康次

Current Topics on Synthetic Reactions with Azido Compounds

Koji Hirano

This mini review focuses on current topics on the following two reactions with azido compounds, which have been recently developed in the field of chemical biology; I) triazole synthesis by copper-catalyzed cycloaddition of an azide with an alkyne, II) modified Staudinger reaction, that is, Staudinger ligation.

アジド化合物は含窒素複素環合成の有用な出発原料である。また、ナイトレン前駆体として有機合成上重要な反応剤として古くから研究がなされ、これまでに数多くの反応が知られている。本稿では、その中でも近年生物化学分野への応用が盛んになされ、その発展が目覚ましい2つの反応に焦点をあてる。

1. 銅触媒を用いるアルキン類との環化付加反応

アジドとアルキンからトリアゾールを得る反応は1,3-双極子環化付加反応の1つであり、Huisgen らの精力的な研究が有名である¹⁾。同反応は無触媒でも進行することが古くから知られているが、一般的に80℃から120℃の高温を必要とし、また生成物は位置異性体の混合物となってしまう。これに対し近年、Sharpless らは銅触媒を用いることでこの反応が室温でも円滑に進行し、1,4-置換体のみが選択的に生ずることを報告している²⁾。すなわち、触媒量の硫酸銅五水和物とアスコルビン酸ナトリウム存在下、水と *tert*-ブチルアルコールの混合溶媒中でフェニルプロパルギルエーテルとベンジルアジドを反応させると対応する1,4-置換トリアゾールが収率91%で得られる(式1)。反応はDFT計算を用いた詳細な理論研究により非協奏的な機構で進行していることが強く示唆されている(スキーム1)³⁾。まず、アスコルビン酸によって2価の銅が還元され1価の銅が生じる(A)。これが末端アルキンと反応し銅アセチリドBを生成し、アジドの銅への配位(C)、つづく銅アセチリドのC2炭素からのアジド末端への攻撃によってメタラサイクルDを形成する。ここからトリアゾール環を構築した後に、速やかにプロトン化を受けることでトリアゾールを生成すると同時に1価の銅が再生されると考えられている。

この反応は温和な条件下、種々の官能基が共存しているでも高収率、高位置選択的に進行する。しかも副生成物を生じないため精製にはカラムクロマトグラフィーを必

要とせず、ろ過のみで純粋な生成物を得ることができる。これは同氏らにより提唱されているクリックケミストリー⁴⁾の中でも最も優れた結合生成反応として捉えられており、ウイルスの化学修飾など従来の合成手法では困難であった研究への応用も試みられている⁵⁾。式2に示すように cowpea mosaic virus が有する60個のリシン残基の末端にアジド基を導入し、これに蛍光タグであるフルオレセイン部位を有した末端アルキンを反応させる。この場合、ウイルスの外殻を破壊しないために還元剤として金属銅、もしくは水溶性のホスフィンを用いることが必須であり、また活性種である一価の銅を安定化するために配位子Lを添加している。回収されるウイルスはトリアゾールを介し60個全てのリシン残基に蛍光タグが接続されている。反応剤および反応条件を適切に選ぶことにより、ウイルスを死滅させることなく選択的にアジドとアルキン部位のみを反応させることに成功している。

Scheme 1 Plausible mechanism.

2. Staudinger 反応

アジドと三価のホスフィンを反応させると窒素の脱離を伴ってアザイリドが発生する。これにカルボニル化合物を作用させると、いわゆる aza-Wittig 反応がおこりホスフィンオキシドとともにイミンを与える。Staudinger 反応⁶⁾として知られる有用な反応である(式3)。

通常アザイリドは水分に敏感であり、水中では直ちに加水分解を受けて対応するアミンとホスフィンオキシドを生じてしまう。しかし Bertozzi らは同一分子内にエステル部位を有するホスフィンを用いると含水中でも反応が進行し、アミド結合が形成されることを見出した(式4)⁷⁾。つまり、発生したアザイリドが系内の水で分解されるよりも速く分子内のエステルと反応し、アザオキサホスフェタンを生じるのである。その後に加水分解をうけてアミドが生成する。これを発端として Staudinger 反応は Staudinger ligation と称され、生物化学分野において重要な位置を占めることになる。式4に示す sample として細胞表面を利用することが可能となったためである。実際、同著者らはこの反応を用いて jurkat cell やタンパク質⁸⁾と蛍光タグの ligation に成功している。

さらに Bertozzi, Raines らはこの反応を改良し、生成物にリン残基をいっさい残さない“traceless”な Staudinger ligation を開発した。Raines はチオール部位を有するホスフィンを変化させた(式5)。アザイリドに対する分子内の求電子部位をチオエステルとすること

で、式4のようにホスフェタンを生成させるのではなく、チオラートアニオンを脱離させたのである。この反応もペプチドの ligation⁹⁾や従来法では合成困難なマクロラクタム合成¹⁰⁾などに応用され、有機合成における Staudinger ligation の価値を高めたのである。

以上、近年大きな発展をみせているアジドを用いる2つの反応について紹介した。アジド基は潜在的に高い反応性を有してはいるものの、温和な条件下特定の官能基と非常に優れた化学選択性をもって反応する。また、塩基性が低く、官能基としてもその嵩高さは小さい。そして天然には存在しないため、細胞に導入したアジドを足掛かりとした選択的な化学修飾が可能である。これらの性質を活かしての生物化学分野における応用には目を見張るものがある。今後のさらなる進展に注目したい。

文献

- 1) R. Huigsen, in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, 1984, p 1
- 2) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41, 2596 (2002)
- 3) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, and V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 210 (2005)
- 4) H. C. Kolb, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 40, 2004 (2001)
- 5) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, and M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 3192 (2003)
- 6) H. Staudinger and E. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, 2, 635 (1919)
- 7) E. Saxon and C. R. Bertozzi, *Science*, 287, 2007 (2000)
- 8) G. A. Lemieux, C. L. de Graffenried, and C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4708 (2003)
- 9) (a) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, and R. T. Raines, *Org. Lett.*, 2, 1939 (2000); (b) E. Saxon, J. I. Armstrong, and C. R. Bertozzi, *Org. Lett.*, 2, 2141 (2000)
- 10) O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, and J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42, 4373 (2003)

(2006年1月5日受理)

平野 康次 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 博士後期課程2年〔所属研究室教授〕大寫幸一郎
〔経歴〕2003年京都大学工学部工業化学科卒業、2005年同大学院工学研究科修士課程修了、2005年より日本学術振興会特別研究員
〔研究テーマ〕遷移金属を用いる新規有機合成反応の開拓
〔連絡先〕