

新しい光・フロー反応の開発と希少生理活性天然物の効率的合成への展開

Development of novel photo-flow reaction and its application to synthesis of bioactive natural products

(個人推薦)

代表研究者	横浜薬科大学	庄司 満	Yokohama University of Pharmacy	Mitsuru SHOJI
協同研究者	横浜薬科大学	酒井 佑宜	Yokohama University of Pharmacy	Yuki SAKAI
	横浜薬科大学	増井 悠	Yokohama University of Pharmacy	Hisashi MASUI

Although a numerous number of bioactive natural products were isolated, their limited supply hampered the biochemical and clinical trials to develop a novel lead compound of drug candidate. The reason of the difficulty of the chemical supply is normally caused with the requirement of multi-step synthesis due to the complexity of the target compounds. In this study, we report a methodology to achieve the direct conjugate addition of 2-phenylmalononitrile onto α,β -unsaturated carbonyl compounds through a visible-light-induced photoredox reaction. A radical species, generated from the nucleophile under blue-light irradiation in the presence of an acridinium catalyst, could connect to the β -carbon of the carbonyl substrate, to furnish γ,γ -dicyanocarboxylic acid derivatives in good yields. This direct conjugate addition diminishes the number of steps for the conventional transformation of α,β -carboxylic acid into β -substituted one.

研究目的

自然界には、抗がん活性などの興味深い生理活性を有する天然有機化合物が数多く存在するものの、天然からの抽出量、化学合成による供給量のいずれも限られ、その有用性を確かめるための詳しい生化学的研究や前臨床研究が滞っているものが多い。合成による供給が難しい要因として、1)標的化合物の構造が複雑で合成に多段階を要する、2)反応のスケールが大きくなるに従い目的物の収率と選択性が低下する、の2点があげられる。申請者は、これらの問題を解決し、希少天然物の効率的合成を可能にする革新的な合成手法を開発しようと考えた。

光化学反応は、熱的反應では合成困難な化合物変換を可能にすることから、種々の生理活性天然物の合成に用いられてきた。従来、反応基質に対する紫外光の照射が一般的であったが、水銀ランプなどの特殊な光源や、紫外光を透過する石英ガラス器具を必要とする上、紫外光の高エネルギーによる副反応の進行など、改善すべき問題があった。

近年になって、蛍光灯やLEDランプを光源とする可視光を利用した化学変換が数多く報告され、特に、光酸化還元反応は、従来の極性官能基同士の結合形成では実現不可能な反応が進行することから、注目を集めている。可視光を用いる初期の光化学反応では、ルテニウムやイリジウムなどの遷移金属錯体が触媒として用いられ、現在も幅広い反応に適用されている(D. W. C. MacMillan et al., *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363)。一方、有機分子も可視光反応を触媒し、上述の遷移金属錯体と異なる反応性を示すことが報告されている(D. A. Nicewicz et al., *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10116)。

我々は、これまで素反応の開発が中心であったこのような光反応を、より複雑な化合物の多段階合成に取り入れ、複雑な生理活性天然物の効率的化学合成を可能にしようと考えた。ここで、遷移金属錯体は、高い反応性や選択性などの観点から優れた触媒であるが、ルテニウムやイリジウムなどは希少金属であり、生成物に残存した場合の毒性を考慮した場

合、医薬品合成への適用は好ましくないと考え、より汎用性と安全性が高いと考えられる有機分子を触媒として用いることとした。

有機化学の合成反応は、一般的に反応容器としてフラスコを用いる、いわゆるバッチ法によって行われている。この手法は、光がフラスコ内部に届きにくいことから、光反応、特にスケールの大きい反応には適していないと考えられる。バッチ法のもう一つの問題は、反応のスケールが大きくなるにつれて、攪拌効率の低下に伴う反応溶液の温度勾配が生じ、収率と選択性が低下することである。我々は、これらの合成化学における問題点を解決しようと考え、まず、合成化学的に有用な光反応を開発し、これに光が届きやすい細いチューブ内で反応させるフロー合成法を適用しようと考えた。

研究経過

一般に、 α,β -不飽和カルボン酸の β 位に求核剤を付加させる場合、電子豊富な求核剤がカルボン酸でプロトン化され、望む付加反応が進行しにくくなることが知られている。そこで従来、Figure 1 に示すような、1)カルボン酸のエステルへの変換による酸性プロトンの消失(1→3)、2) α,β -不飽和エステルへの求核剤の共役付加(3→4)、3)エステルの加水分解によるカルボン酸の再生(4→2)、の3工程が必要であった。本研究では、この3工程を1工程に短縮する、 α,β -不飽和カルボン酸の β 位への求核剤の直接付加反応(1→2)を検討した。

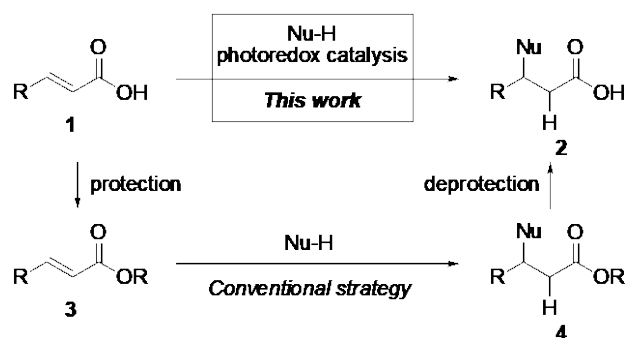


Figure 1. Concept of the direct conjugate addition onto α,β -unsaturated carboxylic acid.

カルボン酸への求核剤の直接付加反応を達成するために、中性条件下で反応が進行し、有機分子を触媒とする可視光酸化還元反応を検討した。求核剤としてフェニルマロノニトリル(5)を用い、 α,β -不飽和

カルボン酸として過剰量のクロトン酸(6)、2-メチル-2-ブテン(7)存在下、種々の有機分子の光触媒能を検討した。その結果、触媒としてアクリジニウム塩が適しており、それらの中でも、9-メシチル-10-フェニルアクリジニウム過塩素酸塩(9)を用い、ジクロロメタン中、室温で450 nmの青色光を照射したときに、望む β 位への求核剤の直接付加が良好な収率で進行することを見出した(Figure 2)。アクリジニウム塩 9 の対アニオンを四フッ化ホウ素(10)に変えると収率が低下し、さらに 10 のメシチル(Mes)基をフェニル基に変えると、生成物 8 は痕跡量しか得られなかった。求核剤として 5 のフェニル基を鎖状アルキル基に置換したプロピルマロノニトリル、および 5 の2つのシアノ基をメチルエステルに置換したフェニルマロン酸ジメチルを用いた場合には反応が進行しなかったことから、フェニル基と電子求引性ニトリル基の両方が、求核剤に必須であることがわかった。

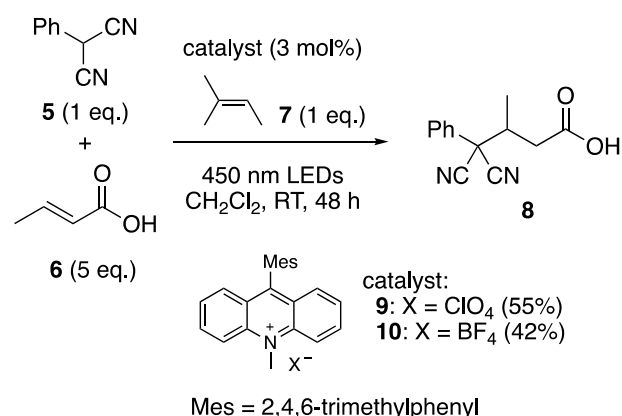


Figure 2. Visible-light-induced direct conjugate addition onto crotonic acid.

本反応において、2-メチル-2-ブテン(7)の除去、あるいは三置換アルケン 7 を二置換アルケンに変えると反応が進行しなかったことから、三置換アルケン 7 の添加が必須であることがわかった。また、ラジカル捕捉剤である 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール(BHT)の添加で生成物 8 が全く得られなかったことから、ラジカルを鍵中間体とする反応機構を推定した。

反応溶媒について検討した結果を Table 1 に示す。極性溶媒である *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)と、非極性溶媒であるジクロロエタンを用いたとき、80%以上の高収率で生成物 8 が得られた。一方、4-メチルテトラヒドロ

ピラン(MTHP)、1,4-ジオキサンと、ジクロロメタンと同じハロゲン系溶媒であるクロロホルムでは低収率であった。

Table 1. Solvent effect of the conjugate addition.

5	+	6	9 (3 mol%) 7 (1 eq.)	8
1 eq.		5 eq.	450 nm LEDs solvent, RT, 48 h	
entry	solvent		yield (%)	
1	DMF		88	
2	DMSO		84	
3	(CH ₂ Cl) ₂		81	
4	CH ₂ Cl ₂		55	
5	CH ₃ CN		53	
6	CH ₃ NO ₂		49	
7	MTHP		14	
8	1,4-dioxane		6	
9	CHCl ₃		trace	

本反応条件を、種々の α,β -不飽和カルボニル化合物に適用した(Figure 3)。予想に反し、ケイヒ酸とクロトン酸エチルへの付加体 **11**、**12** は全く得られなかった。一方、クロトンアルデヒドへの付加体 **13** は収率 78%で生成した。さらに、 α,β -不飽和ケトン、第一級および第三級アミドへの付加は良好に進行し、**14**~**16** が定量的に得られた。

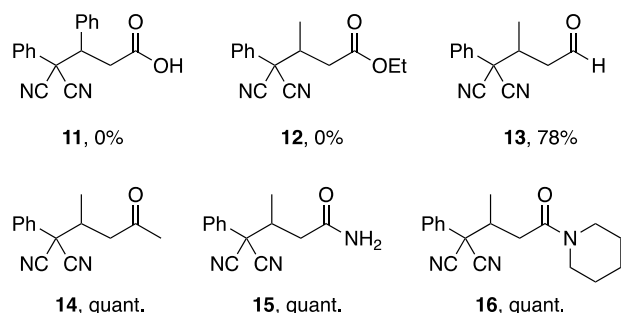


Figure 3. Conjugate addition onto α,β -unsaturated carbonyl compounds.

考察

本反応において、添加剤として三置換アルケンである 2-メチル-2-ブテン(**7**)の添加が必須であること、またラジカル捕捉剤の添加で反応が進行しなくなることから、Figure 4 に示す、アルケンから光触媒への一電子移動で生じるカチオンラジカルを経由する反

応機構を推定した。

まず、アクリジニウム塩 **9** が光で励起され、**9*** になる。三置換アルケン **7** から **9*** に一電子移動(single electron transfer, SET)が起こり、カチオンラジカル **7a** とラジカル **9a** に変換される。生じた **7a** がフェニルマロノニトリル(**5**)から水素原子(H[•])を引き抜きカチオン **7b** になり、続くプロトン(H⁺)の脱離で元のアルケン **7** に戻る。一方、水素原子を引き抜かれた **5** は、2 つの電子求引性シアノ基とフェニル基で安定化されたベンジルラジカル **5a** になり、これがクロトン酸(**6**)の β 位に求核攻撃し、カルボニル基で安定化されたラジカル中間体 **8a** が生成する。触媒由来のラジカル **9a** からラジカル **8a** への一電子移動と同時に、酸性度の高いカルボキシ基のプロトンが分子内で移動し、カルボキシレート **8b** に変換されると同時に、触媒 **9** が再生する。最後に、**8b** のプロトン化でカルボン酸 **8** が生成すると考えた。

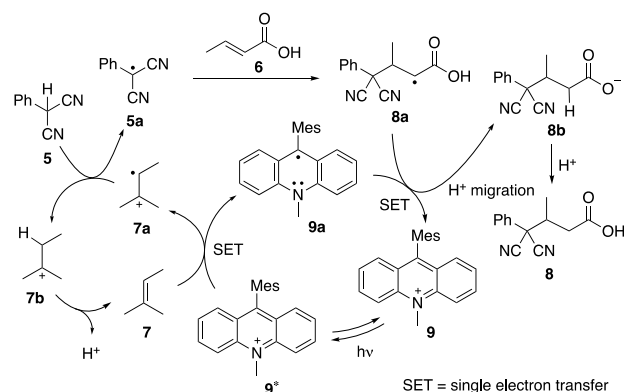


Figure 4. Proposed reaction mechanism of the photoredox conjugate addition.

本反応は、反応性の高いカルボキシ基の共存下、中性条件で共役付加が進行する、合成化学的に有用な手法であり、複雑な構造を有する生理活性化合物の効率的合成に貢献できると期待される。一方で、高収率で付加体を得るために、反応基質である α,β -不飽和カルボン酸を過剰量必要とすることと、反応時間が長いことが問題であり、今後解決すべき課題である。現在、照射光を効率的に反応させるために、光透過性が高い材質でできた細いチューブ中で反応させる、フロー法を用いた効率向上および大量合成を検討中である。

研究の発表

口頭発表

1. 梅沢岬、平濱俊哉、庄司満：可視光レドックス触媒を用いた α,β -不飽和カルボン酸へのMichael付加：日本化学会第100春季年会、千葉、2020年3月

ポスター発表

1. 増井悠、新津さくら、本田瑛樹、庄司満、高橋孝志：ヒドロホルミル化反応のフローへの適応と合成への応用、日本薬学会第139年会、千葉、2019年3月
2. 梅沢岬、酒井佑宜、吉田行美、庄司満、高橋孝志：生合成模倣的フロー合成によるパルミチン

酸および queen bee acid の合成研究：有機合成化学協会第115回有機合成シンポジウム、仙台、2019年6月

3. 山口舞佳、庄司満：可視光を用いる酸化的ラクトン化に関する研究、日本化学会第100春季年会、千葉、2020年3月

誌上発表

1. T. Hirahama, M. Umezawa, M. Shoji: Photoredox Michael addition of phenylmalonitrile onto α,β -unsaturated carboxylic acid. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151824.