

Research on Carbon-Oxygen bond Formation and Cleavage in Organic Reaction

有機反応における炭素－酸素結合の形成と切断に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 Jeremiah Waweru Gathirwa
(ジェレミア ワウエル ガディロフ)

[目的]

炭素－酸素結合形成反応は、合成反応における最も基本的な反応の一つであるとともに、天然物の抽出や分析前処理のための水酸基のマスキング等にも汎用される重要な反応である。金属アルコキシドとハロゲン化アルキルとの反応によりエーテル結合を形成する Williamson エーテル合成には、強塩基性に耐えられない官能基との共存性の低さや、2級ハロゲン化アルキルを用いることができないという課題があった。

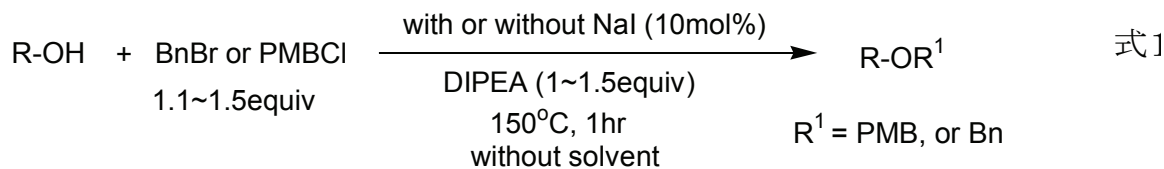
これらを克服するために、これまでに様々な方法が工夫されているが、煩雑な手順や、分離すべき副生成物の発生などに改善の余地があった。申請者は、炭素－酸素結合形成反応の理解と実用的な反応の開発を目指して研究し成果を得た。

一方、Fries 反応は、炭素－酸素結合の切断により、カチオン性の活性種の発生を経て進行する。申請者は、これまで成功例が殆どない 2,6-置換フェニルエステルの Fries 反応を開発して、短工程かつ、クロマトグラフ精製を必要としない機能性分子化合物 **5** の合成法を確立することに成功した。化合物 **5** はレーザーパルスにより開裂し、質量分析により容易に検出可能な負イオンを生じる新しい機能性分子である。

[結果]

3級アミンの存在下で進行するベンジル化反応

これまでに3級アミンの存在下におけるアルコールのアルキル化反応は開拓されていない。種々検討を行った結果、アルコールとパラメトキシベンジルクロリド (PMBCl) またはベンジルブロミド (BnBr) をジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) 存在下、無溶媒で加熱することにより効率的に反応が進行することを見出した(式1)。



本反応について得られた知見は以下の通りである。1) 無溶媒での反応により、実用的な反応速度が得られる。2) 立体的に嵩高い水酸基に対しては、NaI を触媒とすることにより反応加速効果が得られる。3) シアノ基、カルボニル基、エステル基、シリル基などの官能基と共存可能である。4) 反応条件は、乳酸エステルの酸性の α 位不斉中心に影響を及ぼさない。

本反応はこの様な特徴を持ち、極めて単純なプロセスにより安全に進行する。エス

テル基を有する糖誘導体の保護-脱保護にも適用可能であることから、選択的有機合成戦略立案の可能性を広げるものと考えている (図 1 下段)。

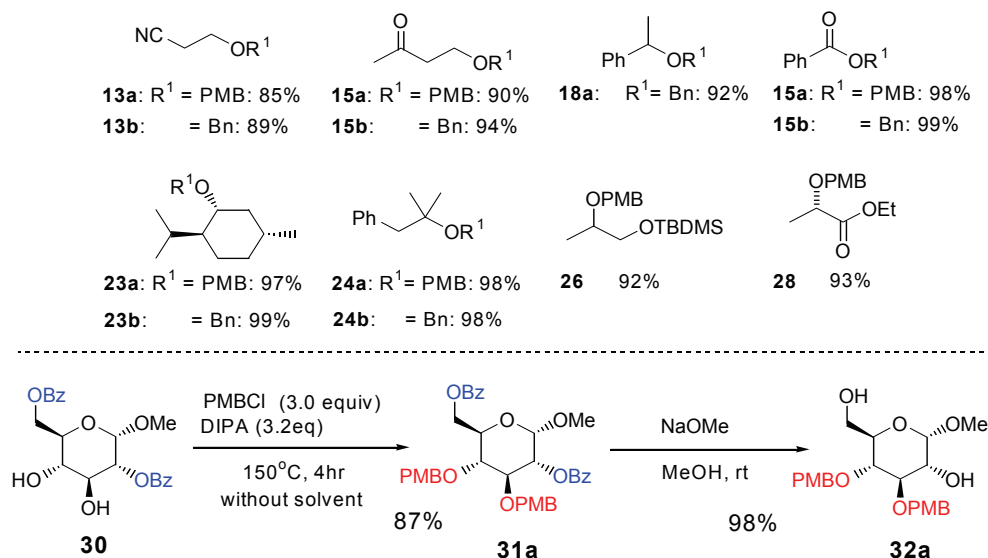


図 1 3級アミン存在下で進行するベンジル化反応の例

2級アルキルハロゲン化物の反応

一般に Williamson の条件では 2級アルキルハロゲン化物のエーテル合成は、強塩基による脱離反応が優先するため困難であるが、申請者は、2,6-lutidine 存在下、Yb(OTf)₃ 触媒 (10mol%)、無溶媒、15 時間反応させることより良好な収率で反応が進行することを見出した (図 2)。

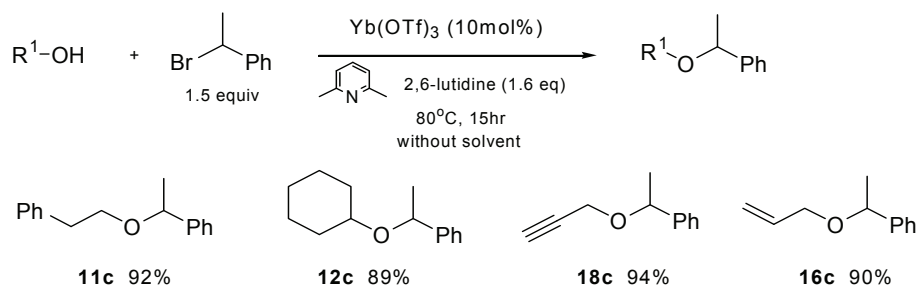


図 2 Yb(OTf)₃ 触媒により加速される 2級エーテル形成反応

ここで確認された反応加速効果は、Yb(OTf)₃ による水酸基の活性化に基づく反応加速であると推定している。

Fries 反応を鍵反応とする機能性分子 5 の合成

2, 6 位に置換基を有する化合物 1 の Fries 転位は、AlCl₃, TiCl₄, BF₃(OEt₂)などの一般的な Lewis 酸を用いた場合では極めて低収率しか得られなかった。申請者は、結合距離の長い ZrCl₄を用いることにより、望みの Fries 転位生成物 2 が、良い収率で得られることを見出した。メチルエステルへの誘導、ヘキサンによる沈殿・再結晶操作のみにより、Fries 生成物 2 を鍵中間体とする機能性分子 5 の合成法を確立した。

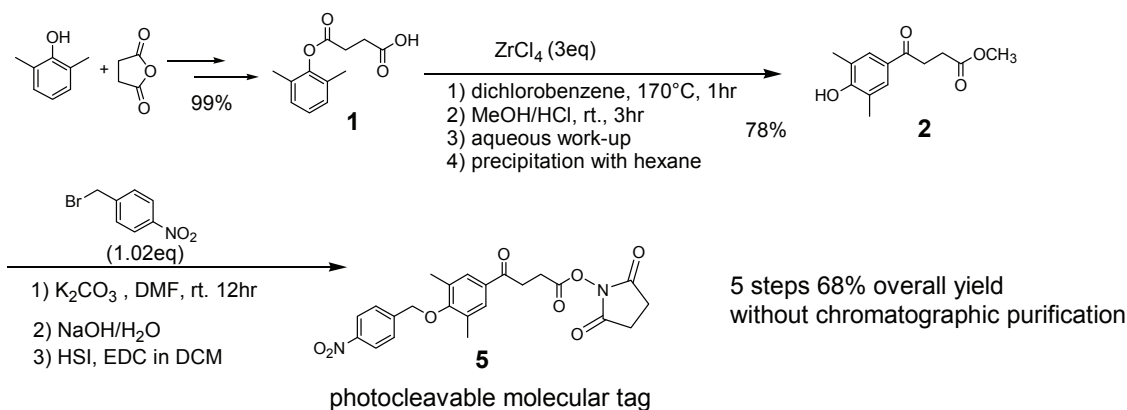


図3 2,6-置換フェニルエステルの Fries 反応を鍵反応とする光機能性分子 **5** の合成

[考察]

反応の特徴と今後の展開

以上、弱塩基性条件下での炭素-酸素結合形成反応を見出し、一般化することができた。本反応は、官能基との高い共存性を示した。また、溶媒、強塩基や特別な金属触媒を用いず、熱により反応制御できるので効率的で安全性が高い。アシル基を共存可能な保護基として用いることも可能であり、糖類をはじめとする生体関連物質の水酸基を選択的に保護-脱保護できる優れた手法と考えている。

一方、2級ハロゲン化物からの脱離を抑制しつつ炭素-酸素結合を形成させることに成功した。Yb(OTf)₃による炭素-酸素結合反応を加速する触媒反応を見いだした。

また、2,6-置換フェニルエステルの Fries 反応を鍵として、入手容易な 2,6-キシレノールからカラムクロマトグラフィーによる精製工程を必要とせず、全収率 68%で、市販されている質量分析用の光開裂性分子タグ **5** を合成する効率的ルートを開拓した (図3)。鍵中間体から、様々な分子捕捉部位を有する光応答性分子の誘導体合成が容易になることから、適用範囲が広がるものと考えている。

[基礎となった学術論文]

1. Jeremiah W. Gathirwa, Toshihide Maki, Benzylation of hydroxy groups with tertiary amine as a base, *Tetrahedron* **68**, 370-375 (2012).
2. Jeremiah W. Gathirwa, Toshihide Maki, Concise Synthesis of Photocleavable Molecular Tag for Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry via Fries Reaction, *Synthetic Communications*, in press. (Accepted author version posted online: 22 Feb 2012 DOI: 10.1080/00397911.2011.619678)