

骨格編集：ヘテロ環縮小反応の進歩

谷藤 涼

Skeletal Editing: Recent Progress on Ring-contraction Reactions

Ryo Tanifuji

Skeletal editing reactions would provide a valuable but relatively unexplored synthetic strategy for straightforward and flexible access to the biologically active molecules. Focusing on recent progress in ring-contraction reactions of heterocyclic compounds, two approaches are presented: 1) activation of aliphatic amine leading to the loss of nitrogen, and 2) photo-mediated activation of α -acyl saturated heterocycles.

狙った位置で原子を自在に直接導入・交換・削除する分子編集(molecular editing)は、高度に官能基化された天然物や生体機能分子を簡便に合成する優れた戦略となる。特に、合成後期に分子骨格の改変を実現する反応は“骨格編集”(skeletal editing)とされ、環拡大や環縮小反応が例として挙げられる。本稿では、昨年立て続けに報告されたヘテロ環の縮小反応に焦点をあて、前半で脱窒素型反応、後半で光照射による環縮小反応を紹介する。

1. 環状アミンから窒素原子を除去する環縮小反応

官能基を導入しながら環拡大する反応と比べ、官能基を除去しつつ環縮小する反応は少ない。Levinらは、骨格に組み込まれた2級アミンをアノマーアミド試薬1で活性化し、窒素を削除しながら環縮小させる骨格編集反応を開発した(図1)¹⁾。本カスケード型反応は、求電子性の高い窒素原子を有するアノマーアミド試薬の特異な反応性を活用したN-N結合形成が起点となる。基質の2級アミン2が、1の求電子的な窒素を求核置換しN-N結合を形成した中間体Aを与える。アシル基の転位によりベンジルエステル4が生成しつつ、試薬1由来の窒素がナイトレン等価体となったイソジアゼン中間体B

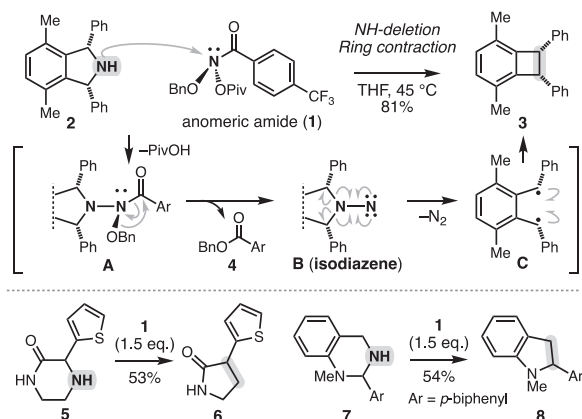


Fig. 1 Anomeric amide reagent (1)-mediated *N*-atom deletion and ring contraction reactions.

へ変換される。Bは窒素分子を放出してビラジカルCを生じ、これが分子内でC-C結合を形成して環縮小した骨格3が立体選択的に構築される。アミドや芳香族アミン等の官能基を有する基質5, 7からも、窒素原子が消去された炭素環6, 8が得られる。取り扱い容易な試薬1を作用させるだけの簡便な操作で、2級アミンの窒素原子を削除して環縮小させる骨格編集反応が実現された。

Levinらの報告の後、イソジアゼンBと同様の中間体を経由する脱窒素環縮小反応が2つのグループから報告された。Luらは、試薬1の代わりに冷蔵庫で数ヶ月保存可能なスルフィルジアジド9($N_3SO_2N_3$)を用いる手法を開発した(図2)²⁾。2級アミン10へ9を作用させるとスルファモイルアジド11が生成する。11のCurtius転位で生じる SO_2 を捕捉する*t*BuOLiの添加により、イソジアゼン中間体Dの形成が促進される。Dからは、図1と同様の機構でビラジカルEを経て脱窒素を伴うC-C結合形成反応が進行し、環縮小した炭素環12が良好な収率で得られる。

Antonchickらは、3価ヨウ素試薬HTIB(13)を活用して、多置換ピロリジン骨格14をシクロブタン環15へ環縮小させる反応を開発した(図3)³⁾。13とアンモニアの等価体であるカルバミン酸アンモニウムから系中でヨードナイトレンFを発生させる。求電子的なナイトレン

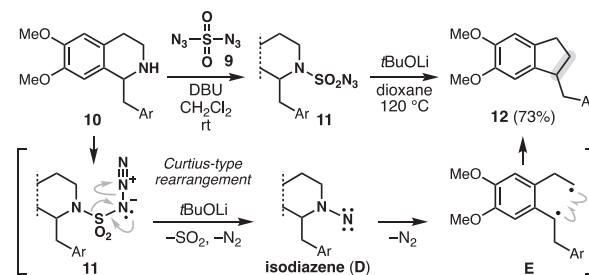


Fig. 2 Sulfuryl diazide (9)-mediated *N*-atom deletion and ring contraction of cyclic amine 10 via sulfamoyl azide 11.

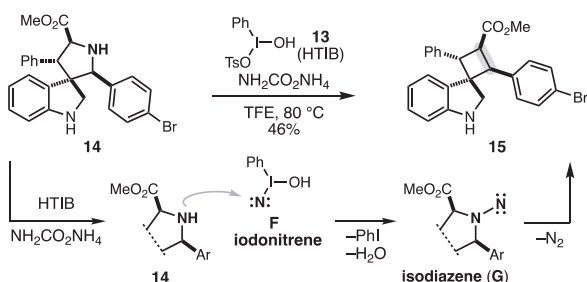


Fig. 3 Stereo-controlled synthesis of cyclobutane **15** via *N*-atom deletion and ring contraction of highly substituted pyrrolidine **14** utilizing isodonitrene.

の窒素上でピロリジン **14** の2級アミンが求核置換し、イソジアゼン中間体 **G** が生成する。中間体 **G** からは上記と同様の機構で脱窒素と分子内環化が進行し、シクロブタン **15** が高いジアステレオ選択性で得られる。[3+2]環化で容易に合成できる **14** から、脂肪族アミン窒素の両端の立体化学を保持したまま環縮小反応を進行させ、多置換のシクロブタン環を構築できる点は特筆に値する。

2. 可視光照射による脂肪族ヘテロ環の環縮小反応

Sarpong, Yeung, Lamらは、 α 位に共役したアシル基を有する脂肪族ヘテロ環へLED(400 nm)を照射して環縮小させる反応を開発した(図4)⁴⁾。前述の3報とは異なり、環内のヘテロ原子は消去されずにシクロペンタン環上の置換基となる。本反応では光照射により基質のアリールケトンが励起された後(**16**→**H**)、Norrish II型の機構で1,5-水素移動が進行してピラジカル**I**が発生する。**I**のC-N結合開裂により、スルホニル基と共役したイミンとエノールを併せ持つ**J**が生じる。**J**が5-*exo*型Mannich反応で分子内環化し、環縮小した*cis*-二置換シクロペンタン**17**が高いジアステレオ選択性で得られる。生成物**17**ではスルホンアミドのN-Hとアリールケトンのカルボニル基とが水素結合を形成する。この分子内水素結合により、アリールケトンの吸収極大が生成

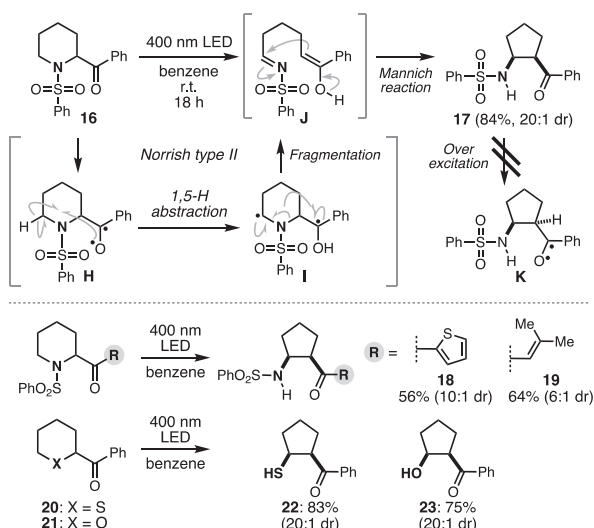


Fig. 4 Photo-mediated ring contraction via Norrish type II reaction followed by Mannich reaction.

物 **17** では原料 **16** よりも短波長シフトするため、光照射による生成物 **17** からのケチルラジカル **K** の生成が抑えられ、所望の環縮小(**16**→**17**)が高い収率で進行する。

光励起型の本環縮小反応は室温で青色LEDランプを照射するだけで進行し、様々な官能基が共存する基質に適用できる。光反応の起点となるアリールケトンについては、チオフェンやイソブテニル基を共役させたケトンとしても環縮小反応が進行し、シクロペンタン **18**, **19** をジアステレオ選択的に構築できる。また本環縮小反応は、含窒素骨格にとどまらず、硫黄や酸素を含む脂肪族ヘテロ環にも応用できる。チアン **20** やテトラヒドロピラン **21** に光照射すると、チオールやアルコールを導入した炭素環 **22**, **23** をそれぞれ良好な収率で立体選択的に合成できる。本論文では抗マラリア薬誘導体やペプチドの環縮小へも適用範囲を拡大し、一般性・拡張性の高い骨格編集反応であることを示している。さらに著者らは、触媒的不斉反応へも展開した。キラルリン酸触媒を添加して光照射することで、分子内 Mannich 型反応のエナンチオ選択性を制御し、ラセミ体の基質から光学活性な環縮小体の合成にも成功している。

おわりに

脂肪族ヘテロ環骨格の環縮小反応に関する4報を紹介した。前述のLevinらは、キノリンの環縮小反応もごく最近報告している⁵⁾。いずれも洗練されたカスケード型反応であるが、本稿で取り上げた試薬や鍵となる反応は、ほとんどが古くから知られているものである。故きを温ね新しきを知る巧みな反応設計に立脚した、合成終盤でヘテロ環構造を自在に改変する骨格編集反応のさらなる発展が期待される。

文献

- 1) S. H. Kennedy, B. D. Dherange, K. J. Berger, M. D. Levin, *Nature*, **593**, 223 (2021)
- 2) H. Qin, W. Cai, S. Wang, T. Guo, G. Li, H. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 20678 (2021)
- 3) C. Hui, L. Brieger, C. Strohmman, A. P. Antonchick, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 18864 (2021)
- 4) J. Jurczyk, M. C. Lux, D. Adpressa, S. F. Kim, Y.-H. Lam, C. S. Yeung, R. Sarpong, *Science*, **373**, 1004 (2021)
- 5) J. Woo, A. H. Christian, S. A. Burgess, Y. Jiang, U. F. Mansoor, M. D. Levin, *Science*, **376**, 527 (2022)

(2022年4月28日受理)



谷藤 涼 東京大学大学院理学系研究科化学専攻・助教(博士 工学)
 [研究室主宰者] 大栗博毅教授
 [経歴] 2017年北海道大学大学院総合化学院修士課程修了, 2019年6月東京農工大学大学院工学研究院応用化学専攻博士課程修了(DC1), 同年9月より同専攻助教, 2020年6月より現職。[専門] 化学-酵素合成, 天然物化学, 有機合成。[連絡先] e-mail: tanifuji@e.gcc.u-tokyo.ac.jp