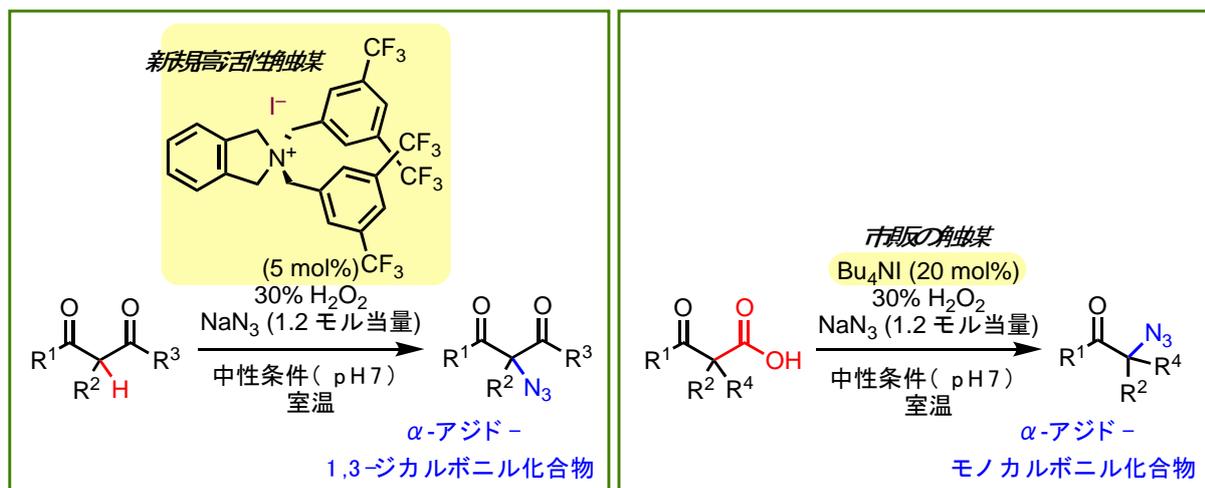




## 【ポイント】

- 反応効率の低い分子間反応<sup>10</sup>に対し、有効な触媒系を開発した。
- 市販のヨウ化テトラブチルアンモニウム (Bu<sub>4</sub>NI) の10倍を超える高活性触媒を開発した。
- 官能基選択的にカルボニル基<sup>11</sup>のα位にアジド基を導入した。
- 温和な条件下 (常温・常圧・中性) でα-アジドカルボニル化合物が生成した。
- アジド化剤として最も安価で比較的安全なアジ化ナトリウムを用いた。
- 本生成法は、アジ化ナトリウム由来のナトリウム以外に金属を全く用いず、副生成物も水のみであり、人や地球環境に優しい。
- 本生成法はスケールアップが可能であり、医薬品や機能材料の迅速合成や探索研究の推進に役立つことが期待される。

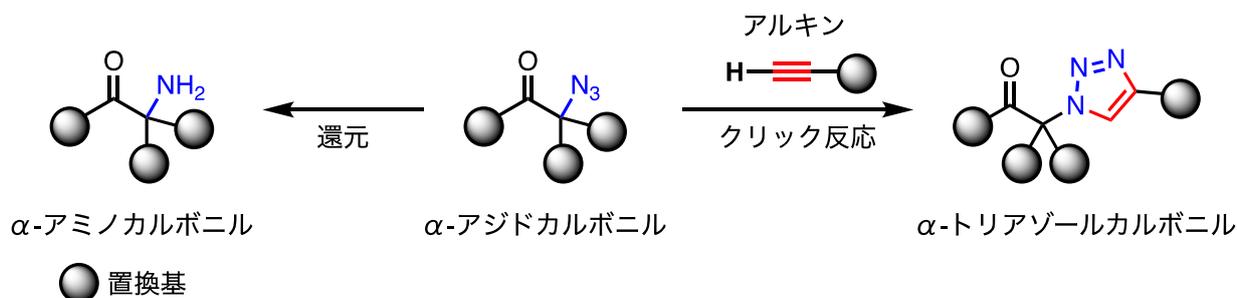
## 【要約図】



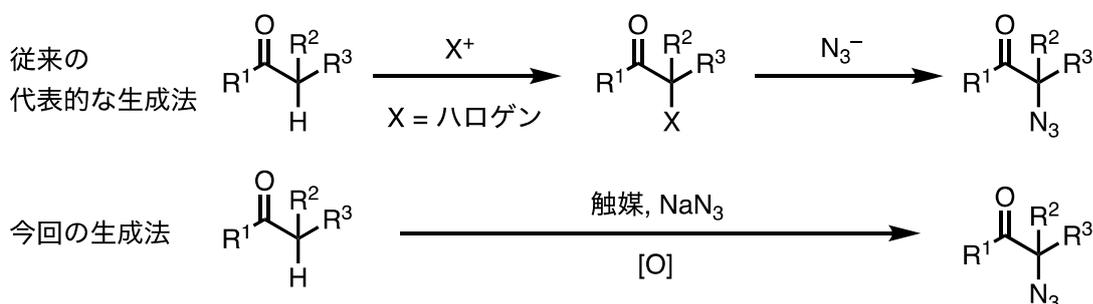
温和な条件 ( 常温・常圧・中性 )、官能基選択的

## 【研究の背景】

有機アジドは様々な分野で利用される重要な化合物の一つである。例えば、合成化学の分野では、アジド基は還元により第一級アミノ基<sup>12</sup>へ、ヒュスゲン環化反応<sup>13</sup>によりトリアゾール基<sup>14</sup>へ容易に変換可能なため、有機アジドは合成中間体として有用である。また、創薬化学の分野では、有機アジドは第一級アミンのプロドラッグ<sup>15</sup>として利用される。第一級アミンに比べ脂溶性が高く、代謝安定性も高いためである。また、アジド基はヒュスゲン環化のようなクリック反応<sup>16</sup>の官能基となるため、ケミカルバイオロジーの分野でも分子と分子を繋ぐ化学ライゲーション<sup>17</sup>や分子プローブ<sup>18</sup>の設計に必要不可欠となっている。このように多岐の分野に渡り、多くの科学者によって利用されるアジド基の簡便な導入法の確立は極めて重要な課題である。特に、生物活性物質などの複雑な骨格や様々な官能基を有する分子への導入は難易度が高く、有効な手段は限られる。



従来、 $\alpha$ -アジドカルボニル化合物の生成法は、カルボニルの $\alpha$ -ハロゲン化とそれに続くアジ化物イオンの付加反応の二段階を要していた。近年になって、反応性の高いアジ化剤が幾つも開発され、単段階での酸化的アジ化反応も報告されるようになったが、試薬が高価である上、その爆発性や副生成物などの課題も残されている。



一方、当研究チームでは、ヨウ素の酸化・還元能に着目し、重金属や遷移金属の代替元素としてヨウ素を触媒的に用いる研究開発を行なっている。その一環として、取り扱いが容易なヨウ化物と酸化剤から、高活性な次亜ヨウ素酸塩触媒を反応系中で調製する手法を開拓し、これまでに環境に優しい高選択的酸化反応をいくつも開発している。

### 【研究成果1： $\alpha$ -アジド-1,3-ジカルボニル化合物の簡易生成法を開発】

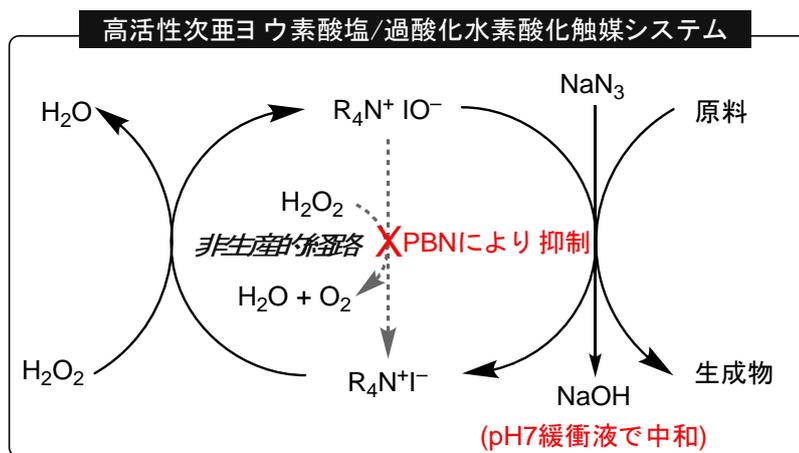
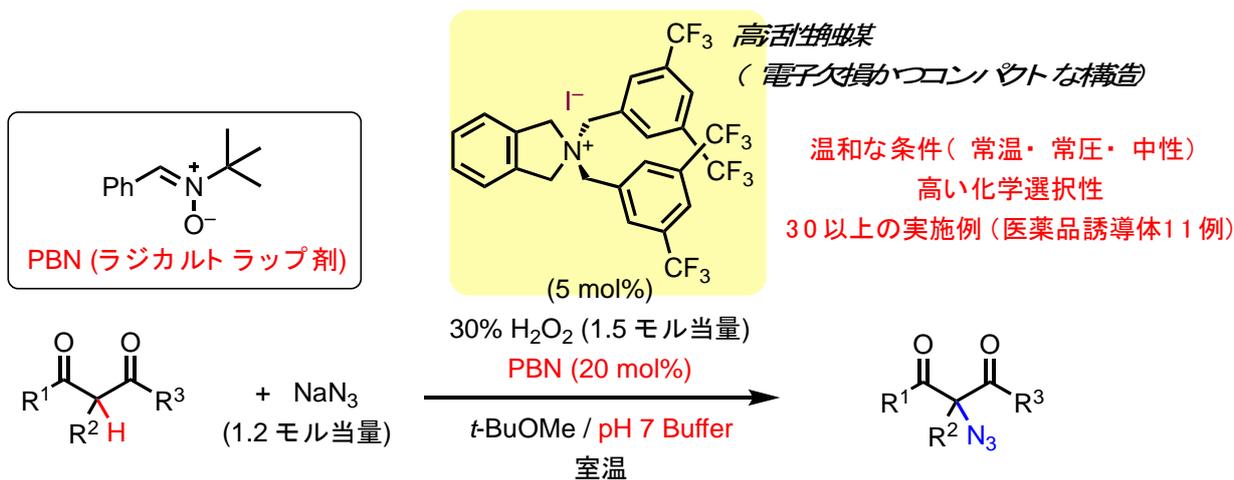
今回、カルボニル化合物の $\alpha$ -アジド化反応を比較的安全安価なアジ化ナトリウムを用いて達成するために本触媒システムの適応の有無を検討した。その結果、3つの克服すべき課題があった。

(1) アジ化ナトリウムを使用すると、 $\alpha$ -アジド化反応に伴い副生する水酸化ナトリウムによって生成物が分解する。この問題は pH 7 緩衝液 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) を用いて解決した。

(2) 中性条件下での反応性を高めるために、イソインドリン由来の新しい第四級アンモニウムヨードを分子設計し触媒として用いた。この触媒はアンモニウムカチオン近傍の立体障害が小さく溶解性がよいことから触媒活性が著しく向上した。

(3) 酸化剤に過酸化水素を用いると、自己分解が競合するため、反応の完結には過剰量必要となる。この非生産的な経路には、ラジカル機構が関与しており、ラジカル捕捉剤として触媒量の *N-tert*-ブチル- $\alpha$ -フェニルニトロン (PBN) を使用することで、過酸化水素の分解を抑制した。

こうして最適化した条件下、様々な 1,3-ジカルボニル化合物から対応する $\alpha$ -アジド化合物を高収率で得ることに成功した。



### 【研究成果2: α-アジドモノカルボニル化合物の簡易生成法を開発】

しかし、この方法も 1,3-ジカルボニル化合物に比べ反応性の低い単純なケトンには適用できなかった。この問題を解決するためβ-オキソカルボン酸を基質に用いたところ、脱炭酸的アジド反応が進行し、対応するα-アジドモノカルボニル化合物を高収率で得た。尚、比較的不安定な本基質においてはイソインドリン由来の高活性触媒よりも、市販のヨウ化テトラブチルアンモニウム (Bu<sub>4</sub>NI) を触媒に用いた方がむしろ高収率で生成物が得られた。本反応はα-二置換β-オキソカルボン酸に対しても円滑に反応が進行し、第四級炭素が構築できる点でも有用性が高い。

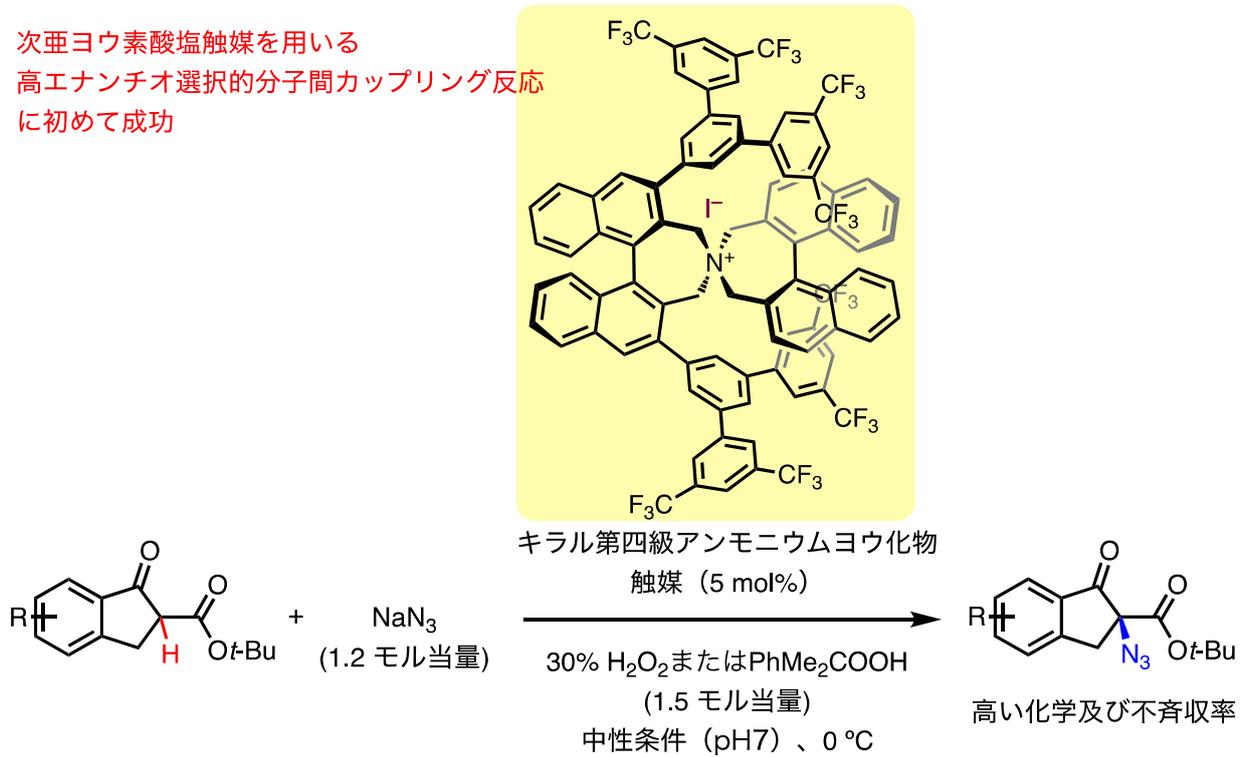


### 【研究成果3: 光学活性α-アジド-1,3-ジカルボニル化合物の簡易生成法を開発】

また、1,1'-ビナフチル由来のスピロ型キラル第四級アンモニウムヨウ化物<sup>19</sup> を触媒に用いることで光学活性なα-アジドカルボニル化合物を得ることに成功した。これは、キラル次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる初の例である。これまでに、エナンチオ選択

的直接的 $\alpha$ -アジド化反応は数例しか報告されておらず、そのいずれも高価で爆発性のある超原子価ヨウ素化合物由来のアジド化剤を使用する必要があった。

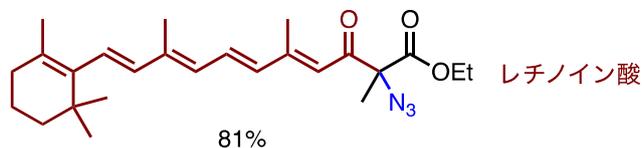
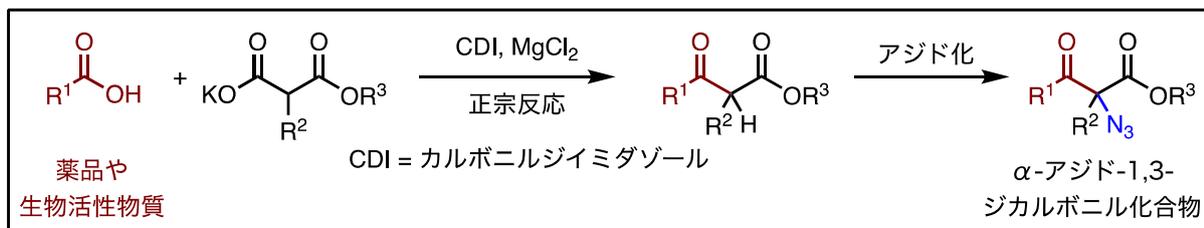
次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる  
高エナンチオ選択的分子間カップリング反応  
に初めて成功



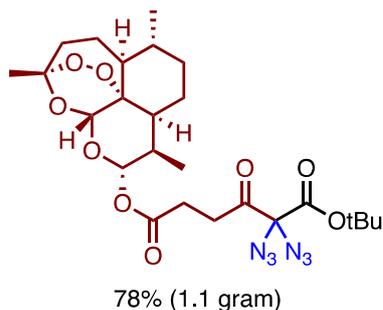
### 【成果の意義】

今回、高活性次亜ヨウ素酸塩/過酸化水素触媒システムを用いて、カルボニル化合物の酸化的 $\alpha$ -アジド化反応の開発に成功した。本生成法は温和な条件(常温・常圧・中性)で反応が進行するため高い官能基許容性を示し、複雑な構造を有する様々な生物活性物質にアジド基を容易に導入可能で、合成後期のアジド化反応(late-stage azidation)として有用な手段である。

例えば、以下の実施例は医薬品など生物活性を示すカルボン酸を正宗反応により $\beta$ -オキソエステルに変換すれば、容易に $\alpha$ -アジド化できることを示している。これらの $\alpha$ -アジド化した誘導体を化学ライゲーションすれば、ケミカルバイオロジー領域研究のさらなる進展が期待される。

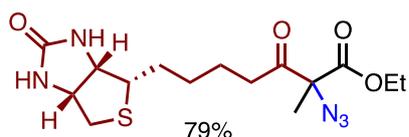


ビタミンAの代謝物質で、成長や発達に必要なビタミンAの機能を媒介する。



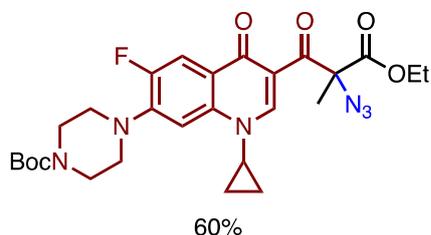
アルテスネイト

マラリアの治療に使用される医薬品。



ビオチン

ビタミンB7とも呼ばれる、栄養素のひとつ。



シプロフロキサシン

バイエルより「シプロキサシ」の商品名で販売されている抗生物質。

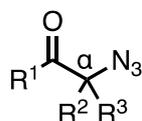
本生成法は、遷移金属を全く使用せず、副生成物は水のみであり、温和な条件下で反応が進行する等の様々な特長があり、環境低負荷型酸化反応と言える。ちなみに、ヨウ素はうがい薬や消毒薬にも使われる身近な化学物質であり、人間にとって必須元素でもある。また、日本はチリに続き、ヨウ素生産量世界第2位であり、資源小国である日本にとっては貴重な輸出資源であるため、ヨウ素の有効利用は国策（元素戦略）としても非常に重要であると考えられる。

### 【用語説明】

**次亜ヨウ素酸塩**： 次亜ヨウ素酸はヨウ素のオキソ酸の一種で、化学式は  $HOI$  である（ヨウ素の酸化数は+1）。次亜ヨウ素酸塩は  $HOI$  の塩である。例えば、次亜ヨウ素酸のテトラブチルアンモニウム塩は  $Bu_4NOI$  である。

過酸化水素<sup>2</sup>: 化学式は  $H_2O_2$  で、酸化剤として働く。例えば、ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( $Bu_4NI$ ) は過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) によって酸化され、次亜ヨウ素酸テトラブチルアンモニウム塩 ( $Bu_4NOI$ ) と水 ( $H_2O$ ) になる。

$\alpha$ -アジドカルボニル化合物<sup>3</sup>:

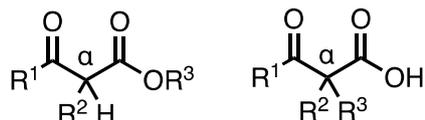


アジド基<sup>4</sup>:  $-N_3$

生体共役反応 (Bioconjugation)<sup>5</sup>: 2つの生体関連分子を共有結合で連結させる手法である。ほとんどの場合にはタンパク質を標的としている。

アジ化ナトリウム<sup>6</sup>:  $NaN_3$

カルボニル化合物<sup>7</sup>: ここでは  $\beta$ -オキシケステルや  $\beta$ -オキシカルボン酸などの1,3-ジカルボニル化合物を指す。



官能基許容性<sup>8</sup>: 反応に用いる基質 (原料) に複数の同じあるいは異なる官能基が付いている際の反応許容性。複雑な分子になればなるほど官能基が多くついており、それが原因で反応が抑制されたり、副反応が起きたりすることがある。その場合は官能基許容性が低い。官能基許容性が高ければ高いほど、多数の官能基を持つ複雑な天然物の合成などに応用できる。

合成後期のアジド化反応<sup>9</sup>: 化合物合成経路の終盤で化学選択的な変換を行うことができれば、物質が生来有する構造・機能のある程度担保しつつも、多数の類縁体への直接的アクセスが可能になる。このような方法論を合成後期多様化法 (Late-stage diversification) と呼ぶ。今回、開発したアジド生成法は合成後期に利用できる点で有用である。

反応効率の低い分子間反応<sup>10</sup>: 分子内反応に比べ、分子間反応は反応点どうしの近接効果が期待できないため、一般的に反応性が低い。次亜ヨウ素酸塩触媒/過酸化水素の触媒システムも例外ではなく、これまで分子間反応を苦手にしてきた。今回のアジド化反応においては本文中に示した3つの克服すべき課題を解決することで分子間反応に成功した。

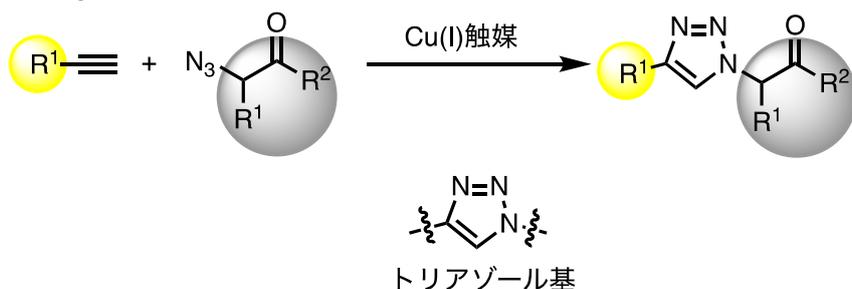
カルボニル基<sup>11</sup>: カルボニル化合物<sup>7</sup>を参照。



第一級アミノ基<sup>12</sup>: -NH<sub>2</sub>

ヒュスゲン環化反応<sup>13</sup>: 1価の銅イオン(Cu<sup>+</sup>)が触媒となり、末端アルキニル基(-C≡CH)とアジド基(-N<sub>3</sub>)の間で速やかに反応する。

Huisgen環化付加反応



トリアゾール基<sup>14</sup>: クリック反応<sup>16</sup>を参照。

プロドラッグ<sup>15</sup>: それ自身は薬作用を示さず、生体内の薬物代謝機構を活用し代謝されることで、初めて薬理活性を示すように化学修飾を施した薬。

クリック反応<sup>16</sup>: コンピュータマウスをカチッとクリックするかのようにより狙い通りの組み合わせで確実に起こる化学反応。ヒュスゲン環化反応はクリック反応として多用されている。

化学ライゲーション<sup>17</sup>: 相互に特異的な反応性を示す官能基を用いて分子をクリック反応を用いて結合させる技術のことで、長鎖ペプチドの人工合成を可能にした。

分子プローブ<sup>18</sup>: 生物学的標的に選択的に結合し可視化するための機能分子のことで、生物相互作用の複雑なネットワークの可視化に用いられる。標的タンパク質と反応すると分子構造が変化して、強い蛍光を発したり、蛍光の色調が変化したりする蛍光プローブや標的タンパク質との間で光反応によって共有結合を形成する光親和性標識プローブなどがある。

1, 1'-ビナフチル由来のスピロ型キラル第四級アンモニウムヨウ化物<sup>19</sup>: 1, 1'-ビナフチル由来のスピロ型キラル第四級アンモニウムイオンは丸岡・大井らによってキラル相間移動触媒の対カチオンとして先に開発された(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 42, 4222)。

### 【論文情報】

学術誌名：ドイツ化学会誌 アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション (*Angewandte Chemie International Edition*)

論文タイトル：Chemo- and Enantioselective Oxidative  $\alpha$ -Azidation of Carbonyl Compounds

著者：ウヤヌク ムハメット(准教授)、佐原 直登(博士、大学院生(当時))、塚原 万由子(大学院生(当時))、服部 悠平(大学院生(当時))、石原 一彰(教授)

DOI : [10.1002/anie.202007552](https://doi.org/10.1002/anie.202007552)