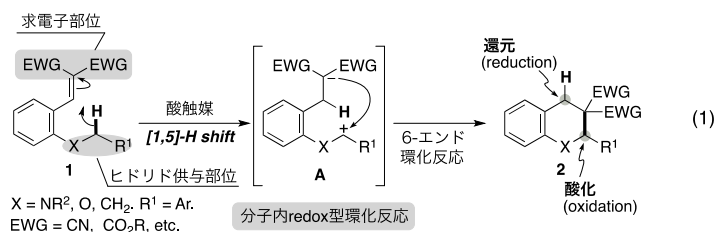


東京農工大学 大学院工学研究院 応用化学部門
森 啓二

環境問題が大きく取りざたされる現在、環境に優しい分子変換法への需要が急速に高まっている。その中でも、様々な化合物中に偏在する炭素－水素結合を直接変換するC-H結合官能基化法は、ハロゲン化などの事前の基質調製を必要とせず、また余分な廃棄物を出さない有用な変換法であり、これまでに様々な研究が行われてきた。その結果、現在では最も不活性なC(sp³)-H結合の官能基化も達成できるようになってきたが、それには高価で有毒な遷移金属触媒や、反応後に廃棄物となる外部酸化剤の添加を必要とするという課題を残していた。近年我々は、この問題の有効な解決策となる手法（ヒドリド転位による酸化還元を介する手法“分子内redox環化反応”）の開発に成功している¹⁻⁸。今回、本反応系と他の反応との組み合わせによる複雑多環式骨格構築法の開発を目指して研究に取り組んだ結果、幾つかの有望な知見を得ることができたので報告する。

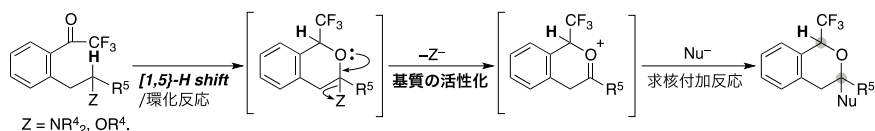
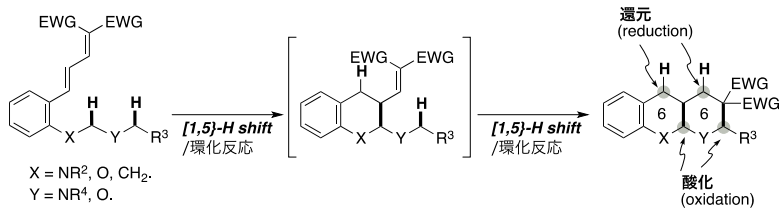
まずは本研究提案の土台となる分子内 redox 型環化反応について簡単に説明する (式 1)。本手法の鍵は分子内の適切な位置にヒドリド供与部位およびその受け手となる求電子部位を持つ化合物を用いることにある。この構造要件を満たす化合物



1に対し適切な酸触媒を添加して加熱すると、ヘテロ原子 (X) もしくは芳香環 (R¹) からの電子的供与により隣接位の水素がヒドリドとして転位し([1,5]-H転位)、イオン性の中間体**A**を与える。続く環化反応により環化体**2**が得られる。本手法は (1) 不活性なC(sp³)-H結合の直接変換、(2) 外部酸化剤が不要、(3) 単純な酸 (Bronsted酸やLewis酸) による触媒反応、(4) 機能性物質の主要骨格である多環式化合物の合成、という特徴を持つ有力な反応系である。

本研究ではこの反応系の応用展開としてこれを起点とする連続反応の開発を目的とするが、それにあたり次に示す二つの反応系を

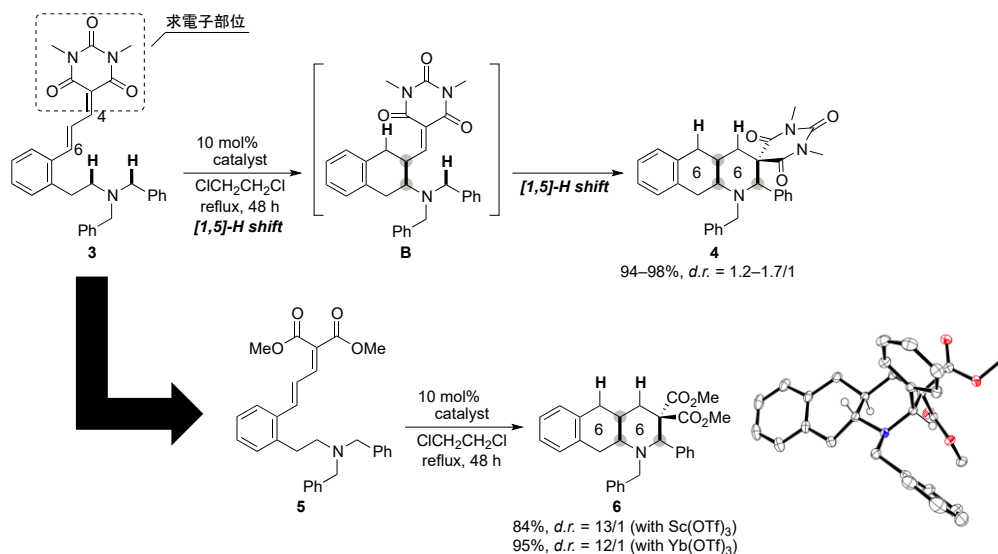
設計した。すなわち、(1) 共役ジエン型の求電子部位を持つ基質を用いた分子内redox反応の連続利用による二重C(sp³)-H結合官能基化、ならびに(2) 分子redox反応の環化成績体の活性化を起点とする連続反応系の開発、である。以下にそれぞれの研究成果の詳細を示す。



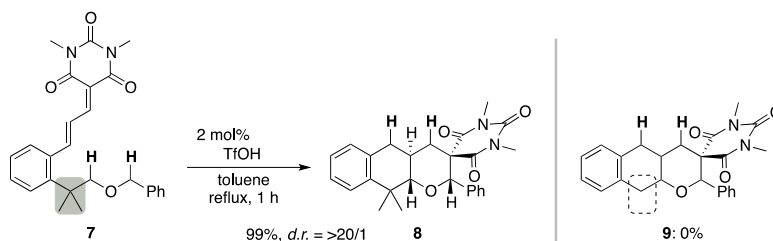
3. 結果および考察

(1) [1,5]-ヒドリド転位の連続利用による二重C(sp³)-H結合官能基化反応の開発

まずは先行研究から高い反応性が期待できるシンナミリデンバルビツレート部位を持つ窒素誘導体 **3** で反応を行ったところ、望みの反応は進行し、三環式多置換ピペリジン誘導体 **4** を良好な収率で得ることができた。複数の不斉点を持つこの **4** は医薬分野への展開が期待できる化合物であるが、残念ながらその応用において必要とされるジアステレオ選択性の制御は困難であった。種々検討した結果、求電子部位をマロナートに変更するとジアステレオ選択性が大幅に向上できることが分かった。すなわち、マロナート **5** のジクロロエタン溶液に対し 10 mol% の Sc(OTf)₃ を添加し加熱すると、所望の **6** を高収率、高ジアステレオ選択的に得ることができた。特に Yb(OTf)₃ が本反応では適しており、**6** を定量的かつ 13/1 のジアステレオ比で与えた。

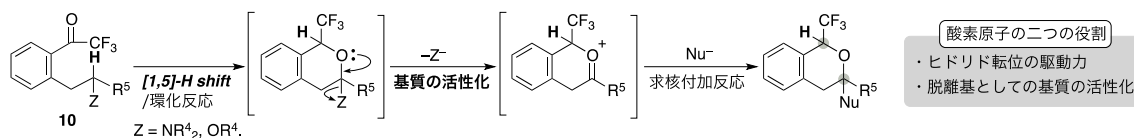


この二重C(sp³)-H結合官能基化反応の次なる展開として対応する酸素誘導体での反応を試みたところ、ベンジル位に二つのメチル基を導入することで、目的の反応が円滑に進行することを見出した。なお、上記の窒素誘導体の反応とは異なり本反応は、シンナミリデンバルビツレート **7** が収率、ジアステレオ選択性の観点から有効であった。すなわち、**7** のトルエン溶液に対して 2 mol% の TfOH を加えて加熱すると、わずか 1 時間で反応が完結し、目的の三環式ピラン誘導体 **8** を高収率かつ高ジアステレオ選択的に得ることに成功した (99%, d.r. = >20/1)。

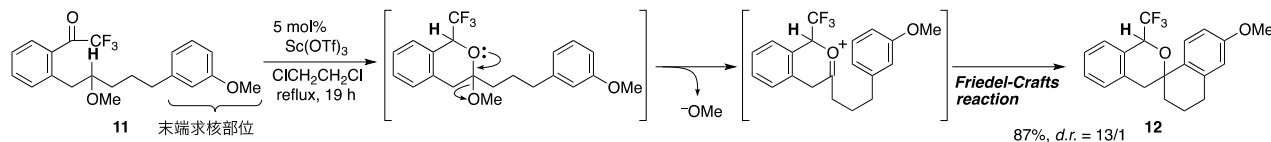


(2) 分子redox反応の環化成績体の活性化を起点とする連続反応系の開発

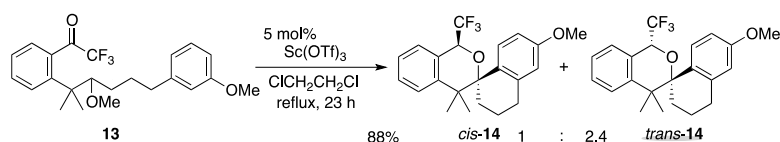
分子内 redox 型環化を起点とする連続反応系の開発にあたっては、いかにして環化成績体を効率よく活性化し、次につなげるかが鍵となる。我々はこの要件を満たすものとして、オルト位にカルボニル基を持つフェネチルアミン (もしくはエーテル) 誘導体 **10** を想定した。この場合、ヘテロ原子はヒドリド転位の駆動力としてだけでなく、反応後には脱離基として基質の活性化に利用できるため、望みの連続反応が達成できるものと考えた。



まずは比較的容易な分子内反応を設定し、末端に求核部位を持つ基質 **11** を用い反応を行ったところ、期待した分子内 redox 型環化と分子内 Friedel-Crafts 反応が連続的に進行したスピロ環 **12** を良好な収率かつ高いジアステレオ選択性で得ることができた (87%, *d.r.*=13/1)。



本反応の基質一般性調査の第一歩として母核芳香環のベンジル位の効果を調べたところ、興味深いことが分った。すなわち、ベンジル位に二つのメチル基を持つ基質 **13** を用いて反応を行ったところ、**11** と同様に反応は円滑に進行したが、*cis* 体が優先していた **12** の場合とは異なり *trans* 体を優先して与えた。本反応のジアステレオ選択性は熱力学的安定性の差により制御されていることが分っているが、二つのメチル基の導入によってピラン環の構造が変化し、それが熱力学的安定性の変化に寄与したと現在のところ解釈している。



4. まとめ

近年我々が開発したヒドリド転位型C-H結合官能基化を拡張することで、従来法では合成が困難であった様々な多環式骨格の構築を可能とする合成法を開発することができた。これらは様々な医薬品の候補化合物中にも見られるものであり、今後の医薬品分野の発展に大きく寄与することが期待できる。

5. 発表論文、参考文献

発表論文

1. Hf(OTf)₄-Catalyzed highly diastereoselective synthesis of 1,3-disubstituted tetralin derivatives via benzylic C(sp³)-H bond functionalization, Yoshida, T.; Mori, K.* *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4319–4322.

参考文献

1. Expeditious Construction of Quinazolines via Brønsted Acid Induced C–H Activation: Further Extension of “*tert*-Amino Effect”, Mori, K.; Ohshima, Y.; Ehara, K.; Akiyama, T.* *Chem. Lett.* **2009**, 38, 524–525.
2. Expeditious Synthesis of Benzopyrans via Lewis Acid-Catalyzed C–H Functionalization: Remarkable Enhancement of Reactivity by an *Ortho* Substituent, Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T.* *Org. Lett.* **2010**, 12, 1732–1735.
3. Expeditious Construction of a Carbobicyclic Skeleton via a sp³-C–H Functionalization: Hydride Shift from an Aliphatic Tertiary Position in an Internal Redox Process, Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T.* *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2424–2426.
4. Selective Activation of Enantiotopic C(sp³)-Hydrogen by Means of Chiral Phosphoric Acid: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives, Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T.* *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6166–6169.
5. Rapid Access to 3-Aryltetralin Skeleton via C(sp³)-H Bond Functionalization: Investigation on the Substituent Effect of Aromatic Ring Adjacent to C–H Bond in Hydride Shift/Cyclization Sequence, Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T.* *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1386–1388.
6. Concise Route to 3-Arylisoquinoline Skeleton by Lewis Acid Catalyzed C(sp³)-H Bond Functionalization and Its Application to Formal Synthesis of (±)-Tetrahydropalmatine, Mori, K.; Kawasaki, T.; Akiyama, T.* *Org. Lett.* **2012**, 14, 1436–1439.
7. Expeditious Synthesis of 1-Aminoindane Derivatives Achieved by [1,4]-Hydride Shift Mediated C(sp³)-H Bond

Functionalization, Mori, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T.* *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3729–3731.

8. Synthesis of 3-Aryl-1-trifluoromethyltetrahydroisoquinolines by Brønsted Acid Catalyzed C(sp³)–H Bond Functionalization, Mori, K.; Umehara, N.; Akiyama, T.* *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 901–906.