

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26288053

研究課題名(和文)炭素-水素結合活性化を基軸とする分子内redox反応を用いる環化反応の開発

研究課題名(英文)Development of cyclization reaction based on the internal redox reaction which involves C-H activation reaction

研究代表者

秋山 隆彦 (Akiyama, Takahiko)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：60202553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品や農薬等の生理活性を有する有機化合物を効率良く合成する手法の開発は、現在の有機化学の重要な課題の一つである。

炭素-水素結合を活性化し、水素の[1,5]移動に引き続く環化反応により新たな環状骨格を構築する手法の開拓に取り組んだ。分子内で酸化反応と還元反応が同時に進行しているために、外部から酸化剤を加える必要がない効率的な優れた反応であり、分子内レドックス反応とも称される。本研究では、連続的な分子内レドックス反応の開発による三環性化合物の合成に成功した。また、不斉触媒反応による光学活性な環化体の合成手法の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Development of efficient synthetic method leading to the biologically active compounds represents one of the important task of organic chemistry.

We are interested in the internal redox reaction which involves [1,5]-H shift and subsequent cyclization reaction to form cyclized product. This internal redox reaction does not require external oxidant because both reduction and oxidation took place in the molecule. We have developed domino internal reaction and enantioselective version of the domino reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 選択的反応 炭素-水素結合活性化 環化反応 触媒反応 internal redox reaction

1. 研究開始当初の背景

炭素-水素結合の活性化反応は、ハロゲン等の脱離基を導入する事なく新たな官能基を導入する事が可能であることから、原子効率の高い環境調和型の合成反応として、近年大きな注目を集めている。しかし、多くの炭素-水素結合活性化反応は、 sp^2 炭素-水素結合の活性化反応であり、 sp^3 炭素-水素結合の活性化反応は、今でも限られており、より効率的な優れた sp^3 炭素-水素結合の活性化反応の開発が強く望まれている。また、遷移金属錯体を触媒として用いる一般的な C-H 結合の活性化反応は、反応点近傍の配向基を利用し、かつ、別途化学量論量の酸化剤を加える必要がある。一方、近年、分子内で酸化と還元が同時に進行する「酸化還元 (redox) 反応」を基軸とする炭素-水素結合の活性化反応が注目を集めている。研究代表者は、「1,5-水素移動を伴う分子内 redox 反応 (internal redox 反応)」に着目し、ルイス酸あるいは、プレnstेटド酸触媒による触媒的な反応を開発している。すなわち、酸触媒存在下、窒素原子の 位の水素が 1,5-移動をおこし、生成した双性イオン中間体の分子内環化反応により、環状化合物が得られる。本反応は、 $C(sp^3)-H$ 結合活性化が起きている、合成化学的にも極めて興味深い反応である。窒素および酸素原子の 位の水素移動反応を見出し、更には、ヘテロ原子の関与する事なく、炭素原子の 位の水素までも [1,5]-移動をおこす事を明らかにした。また、触媒的な不斉合成反応も報告している。

2. 研究の目的

炭素-水素結合の活性化反応は、環境調和型の優れた合成反応の一つである。研究代表者は、[1,5]-水素移動に引き続く環化反応により環状化合物が得られる、ルイス酸触媒による分子内酸化還元反応 (internal redox 反応) の開発を強力に推進している。本反応は、遷移金属錯体を用いた C-H 活性化反応と異なり、酸化剤を加える事なく C-H 官能基化を行う事ができる点が大きな特徴である。本研究では、炭素-水素結合官能基化の観点から internal redox 反応を強力に推進する。すなわち、[1,6]-、[1,4]-水素移動反応、ドミノ型反応、グループ移動型反応、分子間反応、不斉反応等、これまで、報告例の少ない、新しい形式の反応の開発を目指し、internal redox 反応を大きく発展させる事を目指す。

3. 研究の方法

これまで開発してきた、internal redox 反応の更なる展開を目指して、(a) これまでに報告例の少ない、[1,6]-および [1,4]-水素移動反応などの新たな移動形式の反応の開発、(b) 連続的に internal redox 反応が進行するドミノ型反応の開発、(c) 分子間の水素移動反応の開発、(d) 水素ではなく、炭素置換基が転位する、グループ移動型反応の開発、(e) 触媒的な

不斉反応への展開、(f) 生理活性化合物の効率的な合成法の開発等の様々な課題を強力に推進する。また、理論化学的な考察も行う事により、反応機構の解明、反応の選択性の発現の理由等も明らかにし、優れた合成反応の開発を行う。

4. 研究成果

これまで開発された分子内レドックス反応は、[1,5]-水素移動反応を基軸として用いたものが極めて多く、他の移動反応は限られている。本研究では、比較的反応例の少ない [1,4]-水素移動反応の開発を目指して基質および触媒を検討した。その結果、 $Yb(OTf)_3$ を触媒として用いることにより、窒素の 位の [1,4]-水素移動反応が効率良く進行し、インダン誘導体が収率良く得られることを見出した。また、ドミノ型反応の開発に取り組み、連続的な [1,6]-[1,5]-水素移動反応および、[1,4]-[1,5]-水素移動反応による三環性化合物の合成を見出した。

また、ドミノ型反応の不斉触媒化にも取り組んだ。まず、窒素の 位の [1,5]-水素移動反応が引き続いて連続的に 2 回進行し、三環性の化合物がルイス酸触媒により効率良く得られるドミノ型の環化反応を見出した。さらに本ドミノ型の環化反応を効率よく進行させるキラルな触媒を検討した結果、我々が開発した (*R*)-BINOL 由来のキラルリン酸は触媒作用を示さなかったが、(*R*)-BINOL 由来のキラルリン酸 Mg 塩がキラルルイス酸触媒として優れた不斉触媒作用を示し、[1,5]-水素移動反応が引き続いて連続的に進行し、ドミノ型の環化反応が効率良く進行し、対応する三環性化合物を最高 87% ee で得る事ができた。さらに、置換基等を検討した結果、キラルリン酸 Mg 塩で最初の [1,5]-水素移動反応を行ったのちに、 $Yb(OTf)_3$ を触媒として用いて 2 回目の [1,5]-水素移動反応を起こすことにより、対応する三環性化合物を最高 96% ee かつ高いジアステレオ選択性で得られることを明らかにした。

上記の反応は窒素の 位の水素が転位したが、より反応性の低い酸素の 位の水素のドミノ型移動反応も試みた。その結果、ルイス酸として $Yb(OTf)_3$ を用いることにより、ドミノ型 [1,5]-水素移動反応が効率良く進行し、対応する三環性化合物が収率良く得られることを見出した。

さらに、トリフルオロメチルケトイミンを求電子部位として用いた [1,5]-水素移動反応による、1 位にトリフルオロメチル基の置換したテトラヒドロイソキノリンの立体選択的な合成反応も開発した。興味深いことに、窒素上に PMP (p-メトキシフェニル) 基の置換したケトイミンを用いると *cis* 体が、窒素上無置換のケトイミンを用いると *trans* 体が立体選択的に得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

(1) Highly Diastereoselective Synthesis of Tricyclic Fused-Pyrans by Sequential Hydride Shift Mediated Double C(sp³)-H Bond Functionalization, Mori, K.; Umehara, N.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2018**, 9, accepted.

(2) Chiral magnesium bisphosphate-catalyzed asymmetric double C(sp³)-H bond functionalization based on sequential hydride shift/cyclization process, Mori, K.; Isogai, R.; Kamei, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6203-9207.

(3) 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.

(4) Double C(sp³)-H bond functionalization mediated by sequential hydride shift/cyclization process: diastereoselective construction of polyheterocycles, Mori, K.; Kurihara, K.; Yabe, S.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3744-3747.

(5) Expedient 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.

〔学会発表〕(計 9 件)

(1) “キラルリン酸金属塩を用いた触媒的不斉二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発”, 森啓二・磯貝涼・亀井優斗・山中正浩・秋山隆彦, 第 10 回有機触媒シンポジウム (2017 年 11 月 30 日-12 月 1 日) 仙台 (東北大学理学研究科)

(2) “キラルリン酸金属塩を用いた触媒的不斉二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発”, 森啓二・磯貝涼・亀井優斗・山中正浩・秋山隆彦, 第 111 回有機合成シンポジウム (2017 年 6 月 8-9 日) 岡山 (岡山大学津島キャンパス)

(3) “分子内 redox 反応の逐次利用による縮環ピペリジンの不斉合成”, 磯貝涼・森啓二・秋山隆彦, 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24-27 日) 京田辺 (同志社大学京田辺キャンパス)

(4) "Asymmetric synthesis of fused piperidine derivatives by the domino internal redox process"

Ryo Isogai, Keiji Mori, Takahiko Akiyama, *Pacificchem* 2015, December, 15-20, 2015, Honolulu, Hawaii, USA.

(5) "Stereoselective Synthesis of Fused Piperidine Derivatives by the Domino Internal Redox Reaction", Ryo Isogai, Keiji Mori, Takahiko Akiyama, The 1st Student Symposium, November, 1st, 2015, Hsinchu (新竹), Taiwan.

(6) "Stereoselective Synthesis of Heterocycles Based on the Internal Redox Reaction", Takahiko Akiyama, DOMINOCAT 1 Symposium, organized by Professor Dieter Enders, September 9-11, 2015, Aachen, Germany.

(7) “分子内 redox 反応の逐次利用による縮環ピペリジンの不斉合成”, 磯貝涼・森啓二・秋山隆彦, 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26-29 日) 船橋 (日本大学理工学部船橋キャンパス)

(8) “ドミノ型分子内 redox 反応を利用した縮環ピラン骨格の簡便構築法の開発”, 梅原伸彬・森啓二・秋山隆彦, 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26-29 日) 船橋 (日本大学理工学部船橋キャンパス)

(9) “ヒドリド転位型分子内 redox 系の連続利用による二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発”, 森啓二・栗原一樹・矢部真之介・山中正浩・秋山隆彦, 第 105 回有機合成シンポジウム (2014 年 6 月 10-11 日) 東京 (東京工業大学大岡山キャンパス)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.gakushuin.ac.jp/akiyama/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋山隆彦 (AKIYAMA, Takahiko)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：60202553

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()