

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 25 年 9 月 2 日現在

機関番号 : 32606

研究種目 : 若手研究 B

研究期間 : 2010~2011

課題番号 : 22750044

研究課題名 (和文) 水素転位を介する sp³C-H 結合活性化を利用した多環骨格構築法の開発研究課題名 (英文) Construction of Polycycles via Hydrogen Shift Mediated C(sp³)-H bond functionalization.

研究代表者

森 啓二 (MORI KEIJI)

学習院大学・理学部化学科・助教

研究者番号 : 10515076

研究成果の概要 (和文) : これまでの同形式の反応では転位水素の隣接位にヘテロ原子を有することが必須であったが、求電子部位としてバルビツール酸を選択することで、ヘテロ原子を持たない基質においても反応が進行することを見出した。さらに、比較的反応が進行しやすいと考えられるベンジル位だけでなく、脂肪族部位からでも望みの反応が進行することを明らかにした。

また、比較的反応性の高い窒素原子を有する基質を用いるものの、同形式の反応の不斉化をも達成することができた。

研究成果の概要 (英文) : Whereas a range of related reactions of heteroatom-containing substrates ($X = \text{NR}^2$ or O) have been reported, the corresponding carbon analogue ($X = \text{CH}_2$) had been overlooked until quite recently. We have disclosed that the benzylic C-H bond without an adjacent heteroatom could also participate in this type of transformation by selection of barbiturate as a electrophilic moiety, and the corresponding 3-aryltetraline derivatives were obtained in excellent chemical yield. Furthermore, we found that this reaction could be applied to an aliphatic substrates (without electronic assistance of adjacent heteroatom and arene).

The asymmetric version of this type of reaction was also achieved by use of chiral phosphoric acid catalyst derived from BINOL. The synthetically useful tetrahydroquinoline derivatives were obtained with excellent enantioselectivities (over 90% ees).

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野 : 化学

科研費の分科・細目 : 基礎科学・有機化学

キーワード : 水素転位、C-H 結合官能基化、多環骨格

1. 研究開始当初の背景

C-H 結合活性化を利用する反応は、原子効

率の高い、極めて有用な合成手法である。これまでに様々な研究が行われ、触媒的な C-H

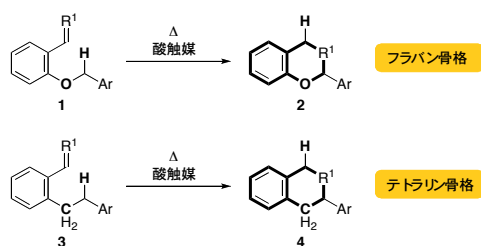
結合活性化を達成するまでに至っている。しかし、その多くは $C(sp^2)$ -H 結合に関するものであり、 $C(sp^3)$ -H 結合を効率よく活性化する手法の開発は、有機合成化学の洗練された現在においても容易でなく、新たな方法論の開拓が求められていた。

2. 研究の目的

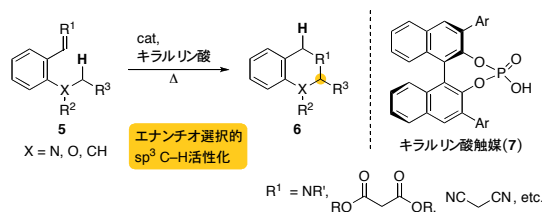
本研究は効率の高い $C(sp^3)$ -H 結合活性化反応の開発を目的とする。特にその遂行にあたり、申請者が近年見いだした水素転位を鍵とする C-H 結合活性化法に注目した。本手法は、遷移金属や酸化剤を必要としない簡素な反応条件で達成できる有用な手法であるが、まだ基質適用性に乏しかった。そこで、本研究では、本反応の適用限界を探索し、その合成的な有用性を示すとともに、それをさらに発展させた手法の開発を目指した。

3. 研究の方法

本手法は窒素原子を持つ基質での反応に限られており、酸素や炭素誘導体を用いた達成例はほとんどなかった。そこで、ベンジルエーテル誘導体 **1** やビベンジル誘導体 **2** を用いて反応を試みた。

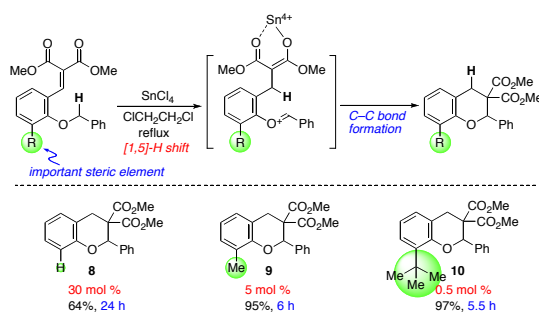


また、大きな注目を集めている有機分子触媒を用い、本反応系の不斉触媒化にも取り組んだ。まずは反応性の高い窒素原子を持つ基質を対象に取り組むこととした。



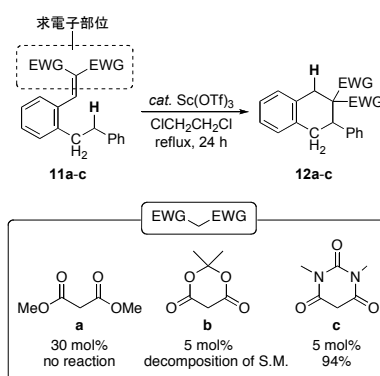
4. 研究成果

これまでの研究では転位水素の隣接位に窒素原子を持つ事が本反応の必須要件であったが、対応する酸素誘導体にも本反応が適用できる事を見出した。

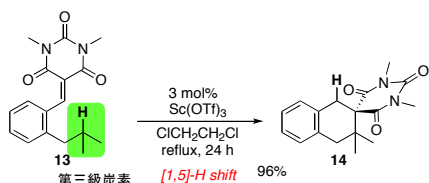
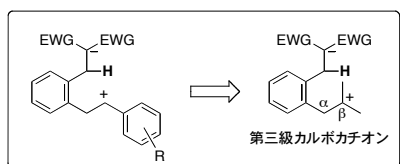


ここで、興味深かったのが酸素原子のオルト位に置換基を持つ際には反応性が著しく向上するという事実である。これについては、(1) 置換基によるコンフォメーション制御、および(2) つっかえ効果による転位水素と転位先の炭素との近接化、の二点が効いていると考察している。

さらに検討を重ねた結果、酸素原子すら持たない炭素誘導体でも本形式の反応が進行する事を明らかにした(ベンジル位C-H結合官能基化)。炭素誘導体における反応の達成には苦労を要したが、求電子部位として極めて活性の高いバルビツール酸を選択することで、上手く所望の反応を進行させることができた。



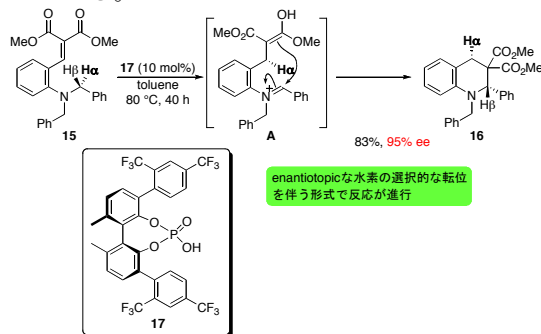
上記のベンジル位での反応の検討過程で、本反応ではヒドリド転位が起こった結果生じるカルボカチオン種の安定性が、反応性に大きく関与しているとの知見を得た。そこで、第三級カルボカチオン種の高い安定性を利用すれば、ヘテロ原子のみならず芳香環からの電子的補助すら必要としない反応も可能になるとの発想に基づき、 β 位に二つのメチル基を持つ基質 **13** で反応を行った。興味深いことに、この基質の反応性は極めて高く、触媒量わずか 3 mol%でも円滑に反応は進行し、テトラリン **14** を定量的に与えた (96%)³⁾。本研究で開発できたベンジル位および脂肪族部位における C-H 結合官能基化は、ヘテロ原子の隣接位で起こる従来の C-H 結合官能基化とは大きく異なるものであり、関連研究領域に大きなインパクトを与えうるものと考えている。



また、比較的反応性の高い窒素原子を有する基質を用いるものの、近年大きな注目を集めている有機分子触媒を用いることで、同形式の反応の不斉化をも達成することができた。すなわち、ベンジリデンマロナート **15** のトルエン溶液に対し、3,3'-位に2,4-ビストリフルオロメチルフェニル基を持つビフェニル型リン酸 **17** を作用させた際に、テトラヒドロキノリン **16** を83%、95% ee という極めて良好な結果で得ることに成功した。

更に不斉発現モデルの解明を目指し検討を行った結果、本不斉反応ではエナンチオトピックな水素(H α , H β)の選択的な転位が起こり、またそれが選択性の発現に大きく関与する興味深い反応機構で進行していることが分った。

有機分子触媒的な C-H 結合官能基化の報告例は極めて少なく、上記の成果は有機合成化学分野における新たな不斉 C-H 結合官能基化法の指針となりうる、興味深いものと考えている。



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. 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. (査読有): DOI: 10.1021/o1300180w.

2. Rapid Access to 3-Aryltetraline 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. (Selected as an Editor's Choice paper) (査読有): DOI: 10.1246/cl.2011.1386.
3. 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 (Highlighted in *Synfacts*). (査読有): DOI: 10.1021/ja2014955.
4. Expedient 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. (査読有): DOI: 10.1021/ja110520p.
5. Expedient 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. (査読有): DOI: 10.1021/o1100316k.

[学会発表] (計 6 件)

1. 「環状リン酸ジエステルを触媒とするC-H結合官能基化を利用したキノリン類の不斉合成」、森 啓二、江原 謙介、栗原 一樹、秋山 隆彦、第38回有機典型元素化学討論会、2011年12月、石川県立音楽堂
2. 「分子内 redox 反応を利用した多環骨格構築法の開発」、森 啓二、若手研究者のためのセミナー (有機合成化学協会関東支部)、2011年10月 (招待講演)、東京農工大学小金井キャンパス
3. 「Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed C(sp³)-H Bond Functionalization: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives」、森 啓二、江原 謙介、栗原 一樹、秋山 隆彦、First International Symposium on Moleculer Activation、2011年9月、兵庫県淡路夢舞台国際会議場
4. 「水素転位を介するC-H結合官能基化を利用した多環骨格構築法の開発」、森 啓二、

末岡 晶作、川崎 太郎、大島 芳崇、秋山 隆彦、第99回有機合成シンポジウム、2011年6月、慶應義塾大学薬学部芝キャンパス

5. 「Expeditious Synthesis of Quinazoline Derivatives via Brønsted Acid-Induced C-H Functionalization: Further Extension of “*tert*-Amino Effect”」、森 啓二、大島 芳崇、江原 謙介、秋山 隆彦、2010 PACIFICHEM、2010年12月、ハワイコンベンションセンター
6. 「水素転位を介する C-H 結合官能基化を利用した触媒的ヘテロ環骨格構築法の開発」、森 啓二、江原 謙介、川崎 太郎、栗原 一樹、秋山 隆彦、第3回有機触媒シンポジウム、2010年9月、東北大学青葉山キャンパス

[図書] (計2件)

1. 「金属を使わずに水素を活性化できるのか?」、森 啓二、秋山 隆彦、「月刊化学」“最新のトピックス” 2011年4月号 66-67 p.、化学同人
2. 「鉄触媒を用いたクロスカップリング反応の新展開」、森 啓二、「有機合成化学協会誌」“Review de Dedut” 2010年1月号 75-76 p.、有機合成化学協会

[その他]

ホームページ等

http://www-cc.gakushuin.ac.jp/%7E940020/akiyama_site/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 啓二 (MORI KEIJI)
学習院大学・理学部・助教
研究者番号：10515076