

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24350021

研究課題名(和文) 分子内レドックスプロセスを基軸とする効率分子変換法の開拓

研究課題名(英文) Development of Efficient Synthetic Transformation based on Intramolecular Redox Reaction

研究代表者

大森 建 (Ohmori, Ken)

東京工業大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：50282819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、化合物の変換における効率を酸化様式という側面から注目し新たな効率的分子変換法の開拓を行った。具体的には、分子内に存在する各官能基の潜在的に備える酸化特性に着目し、外部反応剤の助けなしに目的とする官能基の酸化様式を整えることを可能とする、分子内レドックスプロセスを鍵とした多官能性分子の新規合成法の確立を目指した。主たる研究成果は次の3点である。1) 逆[4+2]付加環化反応を利用したアレン誘導体の新規合成法、2) 多置換アレンとニトロンの反応、3) 光を利用したナフトキノンの分子内レドックス反応以上の知見は、有機合成分野において新たな有用変換法の開発に繋がりをうるものである。

研究成果の概要(英文)：This research project focused on development of new synthetic strategy and tactics focusing on intra-molecular redox transformations. Three research topics are addressed. At first, retro-[4+2] cycloaddition reaction for enolsilyl ether of dioxinone derivative was studied. The planned reaction proved feasible by heating of the substrate in toluene or xylene, giving the corresponding allene derivatives in moderate to high yield. In second, reaction of allenes and nitrones were studied. Upon heating of the allenes with nitrones underwent unusual homolytic N-O bond cleavage followed by recombination of resulting radicals to form a C-C bond, affording the corresponding lactams albeit in low yields. This research has been also studied intramolecular redox reaction of naphthoquinone derivatives, enabling construction of a new heterocyclic ring, typically furan ring skeletons. This method would serve as an efficient way to synthesize various polycyclic compounds.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 酸化還元反応 レドックス反応 分子内反応

### 1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物の中には、既存法の組み合わせでは構築困難な構造があり、しかも重要な生理活性がそうした構造に由来することも多い。このような複雑な分子を合成するためには、緻密な合成設計が必須であるだけでなく、その効率性、経済性、環境調和性などが考慮すべき要素となる。現在、多段階合成の効率性を見積る具体的な指標として、step-economy、atom-economy、complexity-efficiencyそしてredox-economyなどが提案されている。このうち、最初の3つは文字どおり、工程数および原子数、構造の複雑さに視点を置いた効率性に関するものであり、比較的早くから注目されてきた。一方、redox-economyは、酸化-還元効率性ともいうべき考え方であり、最近 Hoffmann-Baranらにより再提案され、注目されている (*Angewandte Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854)。この概念も、合成上無視できない重要な要素といえる。

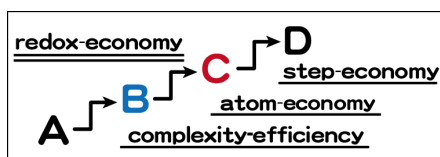


図1. 合成効率の指標

「レドックス」という用語は、従来、生体内の金属と酵素間の電子の授受、あるいは電池の電極反応に見られるような一対の酸化/還元反応の表現系として広く用いられてきた。しかし、物質の酸化が起これば、必然的に別の物質が還元されることから、通常単に「酸化」あるいは「還元」と表現される反応も、反応系全体に目を向ければレドックス反応の一部であるといえるため、多少の混乱を招いている。これに対し、今回の研究においては、一対の酸化/還元プロセスを分子内で行う「閉じた」反応系を実現し、より効率的な分子変換に利用しようと考えた

### 2. 研究の目的

複雑な分子を合成するためには、一般に煩雑な多段階の変換を要することが多く、その工程中に官能基の酸化様式を整えることのみを目的としたプロセス(すなわち、酸化や還元)が含まれていることが少なくない。現代の有機合成化学においては、置換基の酸化様式を合成の途上に比較的自由に調整することができるため、合成経路に柔軟性が生まれ、目的物へ到達可能な経路を比較的容易に見出せるようになった。反面、その柔軟性ゆえ、効率という、ものづくりの大事な要素が犠牲になるケースも目立ち始めている。そこで本研究においては、化合物の変換における効率を酸化様式という側面から注目し、新たな効率的分子変換法を開拓することとした。具体的には、分子内に存在する各官能基の潜在的に備える酸化特性に着目し、外部反応剤

の助けなしに目的とする官能基の酸化様式を整えることを可能とする、分子内レドックスプロセスを鍵とした多官能性分子の新規合成法の確立を目指した。

### 3. 研究の方法

本研究においては、分子内レドックス反応を利用した有機合成プロセスの開拓を行った。具体的には、ヘテロ原子-ヘテロ原子結合を有する化合物やキノン系化合物に備わる潜在的酸化特性をうまく利用し、効率的分子変換を検討した。個々の検討においては、単に各官能基の酸化様式を整えることを目的とせず、その後の炭素-炭素結合形成反応と組み合わせた効率的なタンデム型の合成プロセスの確立を目指した。具体的な、アプローチとして、アルコキシアミン、ニトロン、およびキノン誘導体等、有機合成的に調製容易な化合物をビルディングブロックとして用い、多成分連結法の開発を検討した。そして実用性に優れた分子変換法を見出し、かつ開発した各反応が実際に多くの官能基を備えた複雑分子の中でも機能するよう、各方法論に工夫を凝らした。

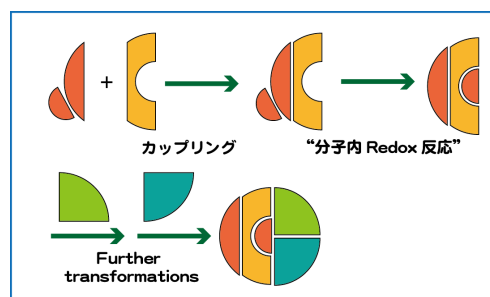
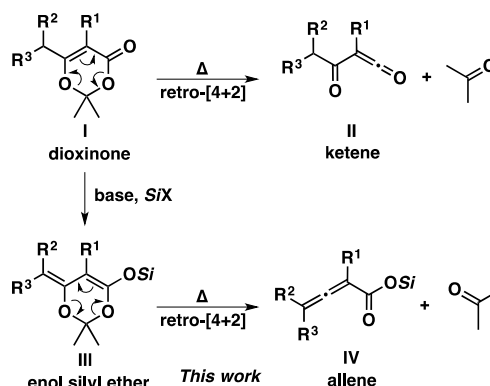


図2. 研究の基本概念

### 4. 研究成果

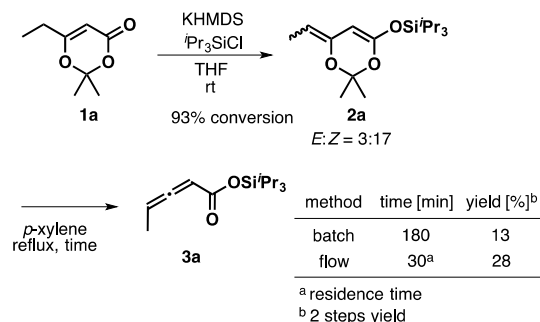
#### 新規アレン誘導体合成法の開発

ジオキシノン誘導体 **I** は、加熱条件下、逆 [4+2] 付加環化反応を起こし、アシルケテン誘導体 **II** を生成することが広く知られている。我々は、この反応との類比から、ジオキシノン誘導体 **I** から容易に調製可能なエノールシリルエーテル **III** が同様な形式の反応を起せば、対応するアレン誘導体 **IV** を与えるのではないかと考えた。

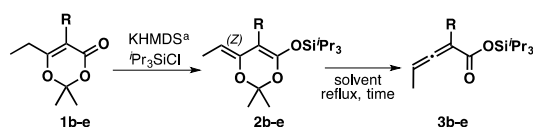


本反応には、酸化、還元、いずれのプロセスも含まないが、基質の分解反応を通じて各炭素原子の酸化数は変化し、再配分される。

以下に具体的な結果を述べる。まず、ジオキシノン骨格の5位にエチル基を導入した誘導体 **1a** に対し、KHMDS および  $i\text{-Pr}_3\text{SiCl}$  を塩基として作用させ、対応するエノールシリルエーテル **2a** に導いた後、生成物を生成せずにそのままメシチレンに溶解し加熱還流させたとところ、目的とするアレン **3a** が僅かながら得られた (収率 13%)。またこの反応をフロー法で行ったところ、収率がやや向上した (収率 28%)。

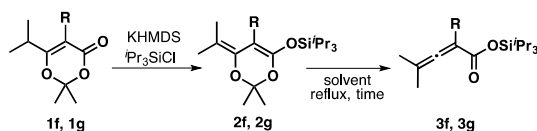


そこで、ジオキシノンの置換基を種々変えて反応を行ってみた。その結果、置換基としてアルキル基を持つ基質は、概して良好な収率で進行した。また、フロー法で行うと反応時間が短縮されるだけでなく、収率も向上した。一方、芳香環やビニル基が直接結合した基質、あるいはハロゲンやヘテロ原子が結合した基質の反応は、いずれも不首尾に終わった。



entry	substrate	method	solvent	time [min]	yield [%] <sup>b</sup>
1	<b>1b</b> (R = Et)	batch	mesitylene	120	61
		flow	mesitylene	90 <sup>a</sup>	84
2	<b>1c</b> (R = <i>i</i> -Pr)	batch	<i>p</i> -xylene	210	78
		flow	-	-	-
3	<b>1c</b> (R = Ph)	batch	mesitylene	30	34
		flow	-	-	-
4	<b>1d</b> (R = <i>o</i> -tolyl)	batch	<i>p</i> -xylene	600	23
		flow	mesitylene	10 <sup>a</sup>	76

a) residence time, b) 2 step yield

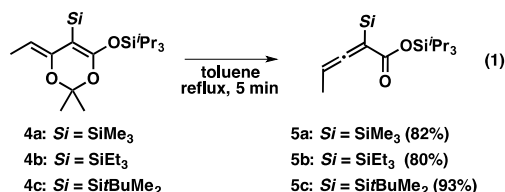


entry	substrate	method	solvent	time [min]	yield [%] <sup>b</sup>
1	<b>1f</b> (R = H)	batch	<i>p</i> -xylene	390	54
		flow	mesitylene	90 <sup>a</sup>	74
2	<b>1g</b> (R = Me)	batch	mesitylene	210	ca.83
		flow	mesitylene	40 <sup>a</sup>	72

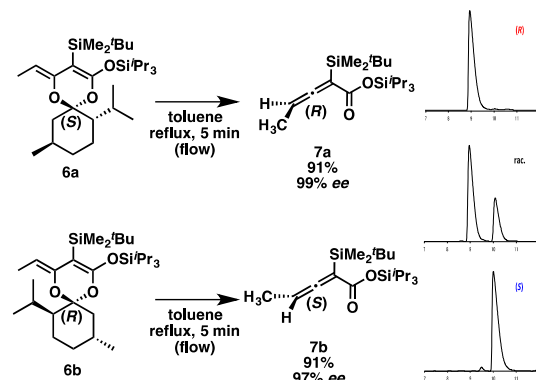
a) residence time, b) 2 step yield

さらに種々検討した結果、置換基としてシ

リル基を有する基質 **4a-c** が高い反応を示すことが明らかとなった (式 1)。これらは、トルエンの沸点程度の温度で容易に反応が進行し、高い収率で対応するアレン誘導体 **5a-c** を与えることが分った。



本反応をさらに検討した結果、反応基質のアセタール部位に不斉補助基を導入しておくと、反応が立体特異的に進行し、高い鏡像体過剰率のアレン誘導体が得られることが分った。例えば、メントニドを導入した基質 **6a** を用いて反応を行うと、光学活性アレン **7a** が 97% ee で得られることを見出した。



興味深いことに、本反応は擬エナンチオマーである **6b** を用いて行うと **7a** のエナンチオマー **7b** が高エナンチオ選択的に得られることを見出した。

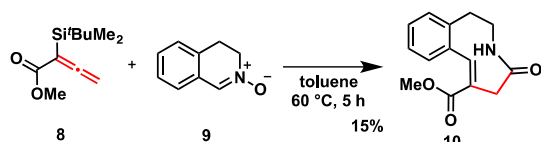
以上、今回見出した手法は多置換アレン誘導体として有用だけでなく、光学活性アレンの合成としても利用できることが示された。本法は、今後様々な誘導体の合成への利用されることが期待される。

N-O 結合開裂を契機とした新規多置換アレンとニトロンの誘導体の反応

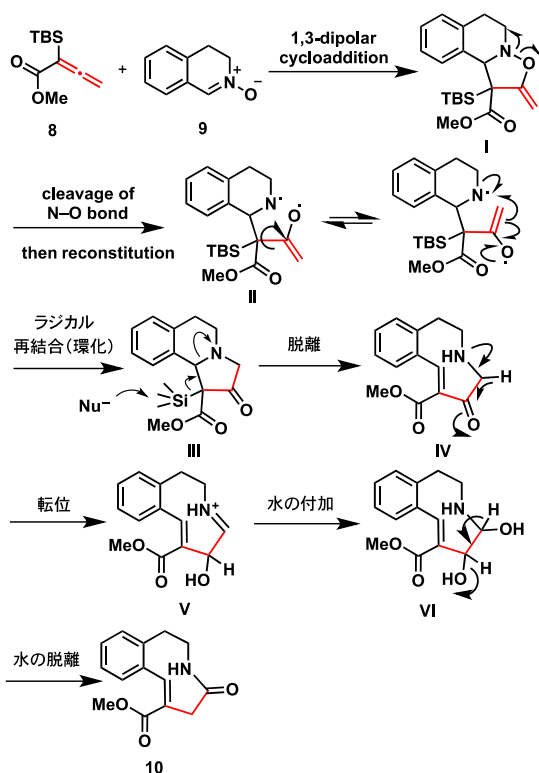
これまでの検討により、種々の多置換アレン誘導体が入手可能になったので、これらを活かした新たな分子変換法の開拓を行った。はじめに、アレンとニトロンとの反応を試みた。ニトロンは、分子内に N-O 結合を含んでいるため、潜在的に分子内レドックス反応に利用できる可能性を有している。

まず、アレン **8** とニトロン **9** の反応を試みた。トルエン中、60 °C 下にて 5 時間反応させたとところ、原料が完全に消費されたが、構造不明の生成物が多数生じた。しかし、興味深いことに、それらに合わせて予期せぬ生成

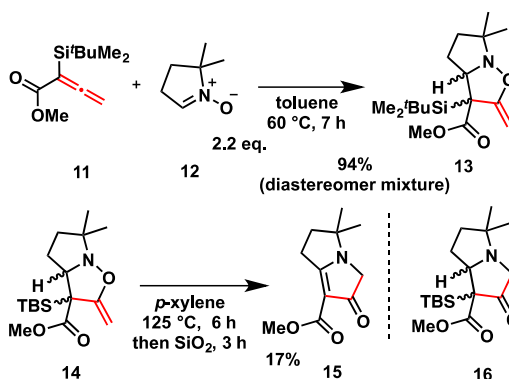
物としてラクタム 10 が 15% の収率で得られた。



本化合物の生成機構の詳細は明らかでないが、可能性の一つとして以下のような機構を考えている。まず、アレン 8 とニトロン 9 が 1,3-双極子付加環化反応を起こし、付加体 I を生じる。続いて、熱により N-O 結合がホモリティックに開裂し、ピラジカル II を生じる。これが二重結合を介して再結合（環化）し III となった後、シリル基およびアミノ基の脱離による環拡大が起こり IV を与えた後、ヒドリドの 1,2-シフト、水の付加・脱離が進行し、10 を与えたものと考えた (IV V VI 10)。



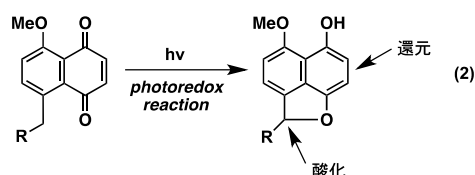
一方、アレン 11 とニトロン 12 の反応は、加熱条件下においても初期段階の 1,3-双極子付加の段階で反応が停止し、付加体 13 を収率よく与えた (94%)。得られた付加体 13 をあらためてキシレン中、125 °C で加熱したところ、上記の骨格転位反応が上記の機構の III に相当する段階まで進行した後、酸化を受け 15 を与えた (収率 17%)。さらに様々な溶媒を用いて反応を試みたが、収率の改善には至らなかった。



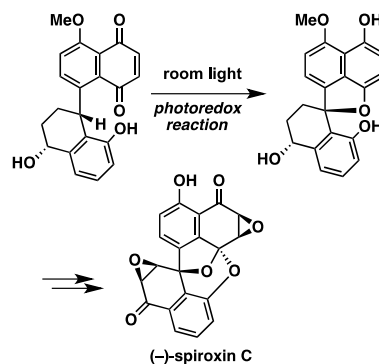
今回見出された反応は、これまでにない興味深い形式のものである。現時点では収率等に問題があるが、今後改善が見られれば新たな分子レドックス反応として利用価値の高い分子変換の開発に繋がるものと期待される。

#### ナフトキノン誘導体の光レドックス反応の開発

本研究室では、ある種のナフトキノン誘導チアが可視光条件下において、特異な分子内レドックス反応を起こすことを見出した (式 2)。この反応においては、ベンジル位の酸化度が上がり (酸化) 代わりにキノン部の酸化度が下がる (還元) ため、分子全体としての酸化数の収支は変化しない。種々検討したところ、本反応の基質一般性や反応機構、および立体特異性に関していくつかの興味深い知見を得ることができた。すなわち、置換基 R としてベンジル位のカチオンを安定化する効果のあるものを導入すると収率が上がることが明らかになった。また、反応に立体特異性があることも明らかにした。



そして、これらの知見を実際に天然物の合成へと応用したところ、高度に酸化されたナフトキノン二量構造を有するスピロキシン C の初の不斉全合成を達成することができた。



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)

[学会発表](計9件)

逆付加環化反応を用いた多置換アレ  
ンの新規合成法の開発研究, 松下享平, 青  
木芳文, 大森建, 鈴木啓介, 第二回CSJ  
化学フェスタ(2012年10月15日, 東京工  
業大学大岡山キャンパス)

逆付加環化反応を用いた新規多置換ア  
レの合成法と軸不斉制御に関する研  
究, 松下享平, 青木芳文, 大森建, 鈴木  
啓介, 第93回日本化学会春季年会(2013  
年3月22日, 立命館大学びわこ・くさつ  
キャンパス, 滋賀県).

光レドックス反応を用いたspiroxin C  
の合成研究, 花木淳子・安藤吉勇・大森  
建・鈴木啓介, 第93回日本化学会春季年  
会(2013年3月23日, 立命館大学びわこ  
・くさつキャンパス, 滋賀県).

ナフトキノンの光レドックス反応を用  
いたスピロキシシンCの全合成研究, 花  
木淳子・安藤吉勇・大森建・鈴木啓介,  
第94回日本化学会春季年会(2014年3月  
29日, 名古屋大学東山キャンパス).

ナフトキノンの光レドックス反応の開  
発とスピロキシシンCの全合成研究, 安藤  
吉勇, 花木淳子, 鄭善牙, 松本隆司, 大  
森建, 鈴木啓介, 第103回有機合成シン  
ポジウム(2013年6月5日, 慶應義塾大学  
薬学部芝共立キャンパス).

ナフトスピロキノンの立体特異的な光酸  
化還元反応:スピロキシシン類の不斉全合  
成, 安藤吉勇, 花木淳子, 松本隆司, 大  
森建, 鈴木啓介, 第57回天然有機化合物  
討論会(2015年9月10日, 神奈川県民ホ  
ール, 横浜).

スピロキシシンAの全合成研究, 佐々木亮  
太, 安藤吉勇, 大森建, 鈴木啓介, 第9  
6日本化学会春季年会(2016年3月24日,  
同志社大学, 京田辺キャンパス).

1,2-ナフトキノンの誘導体の分子内光酸  
化還元反応, 脇田文博, 安藤吉勇, 大森  
建・鈴木啓介, 第96回日本化学会春季年  
会(2016年3月25日, 同志社大学, 京田辺  
キャンパス).

アトロベネチオンの全合成, 松下享平,  
大森建, 鈴木啓介, 第96回日本化学会  
春季年会(2016年3月24日, 同志社大学,  
京田辺キャンパス).

6. 研究組織

(1)研究代表者

大森建 (OHMORI, Ken)

東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授  
研究者番号: 50282819

(2)研究分担者

該当なし( )

研究者番号:

(3)連携研究者

鈴木啓介 (SUZUKI, Keisuke)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授  
研究者番号: 90162940

安藤吉勇 (ANDO, Yoshio)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教  
研究者番号: 40532742