

105. 酸化還元を利用する多重 C(sp³)-H 結合変換法の開発

森 啓二

東京農工大学 大学院工学研究院 応用化学部門

Key words : C-H 結合官能基化, ジアステレオ選択的反応, 多環式化合物

緒言

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合成法の一つである。現在では、最も不活性とされる C(sp³)-H 結合の官能基化も可能となってきたが、その達成には高価格で有毒な遷移金属触媒や、反応後に廃棄物となる酸化剤の使用を要するという課題を残していた。近年我々は、この問題の一つの解決策となる手法 (酸化還元を介する合成法 “分子内 redox 環化反応”) の開発に成功している。本法は、(1) 不活性な C(sp³)-H 結合の直接変換、(2) 高価で有毒な遷移金属錯体ではなく、汎用性の酸 (Brønsted 酸や Lewis 酸) による触媒反応、(3) 反応後に廃棄物となる外部酸化剤が不要、(4) 機能性物質の主要構造である多環式化合物の合成、という多くの特徴を持つ反応系である。今回、本反応系の連続利用による多重 C(sp³)-H 結合官能基化法の開発を目指し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

方法、結果および考察

1. 窒素誘導体における [1,5]-[1,5]-H 転位による二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発

まずはじめに本研究の土台である “分子内 redox 環化反応” について紹介する (図 1) ¹⁻⁶。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 **1** に酸触媒を添加し加熱すると、ヘテロ原子 (X) もしくは芳香環 (R¹) からの電子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)、双性イオン中間体 **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) 単純な酸 (Brønsted 酸や Lewis 酸) による触媒反応、(3) 機能性物質の主要骨格である多環式化合物の合成、という多くの特徴を持つ有力な反応系である。

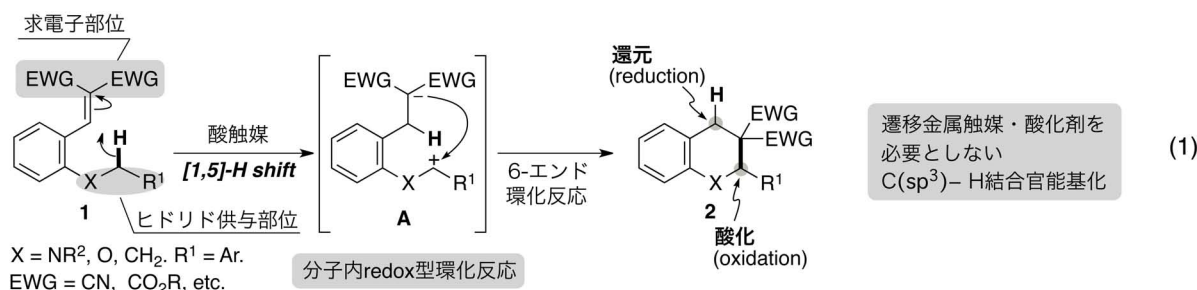


図 1. 分子内 redox 型環化反応 [酸化還元を伴う C(sp³)-H 結合官能基化]

本研究の到達目標である多重 C(sp³)-H 結合官能基化達成にあたり、まずは先行研究において多くの実績のある [1,5]-ヒドリド転位の連続利用による二重 C(sp³)-H 結合官能基化の開発から研究に着手した (図 2)。すなわち、求電子部位

として高い反応性を持つバルビツール酸部位を持つ窒素誘導体 **3** を反応基質とし、**3** のジクロロエタン溶液に対しこれまでの反応で多くの良好な結果を与えてきた Sc(OTf)₃ を 10 mol% 作用させ加熱した。その結果、思いの外望みの反応は円滑に進行し、望みの三環式ピペリジン誘導体 **4** をほぼ定量的に得ることができた。なお、**4** は 3 つの不斉中心を持つため最大 4 種類のジアステレオマーが生成しうが、2 種類しか観測されず、またその比率は 1.2/1 と低い値だった。そこでジアステレオ比の向上を目指し酸触媒の検討を行ったが、選択性の変化は見られなかった。更に検討を進めたところ、驚くべきことにこの反応は加熱だけでも進行し、**4** を定量的かつ 2.3/1 のジアステレオ比で与えた。この結果を考慮にいと、熱効果によりジアステレオ選択性が損なわれていることが懸念された。そこで、簡単に温度検討を行った結果、70 °C では大幅に熱反応が抑制できたため、この温度で触媒を添加し反応を試みた。その結果、確かに収率は向上するものも、期待したジアステレオ比の改善は見られなかった。

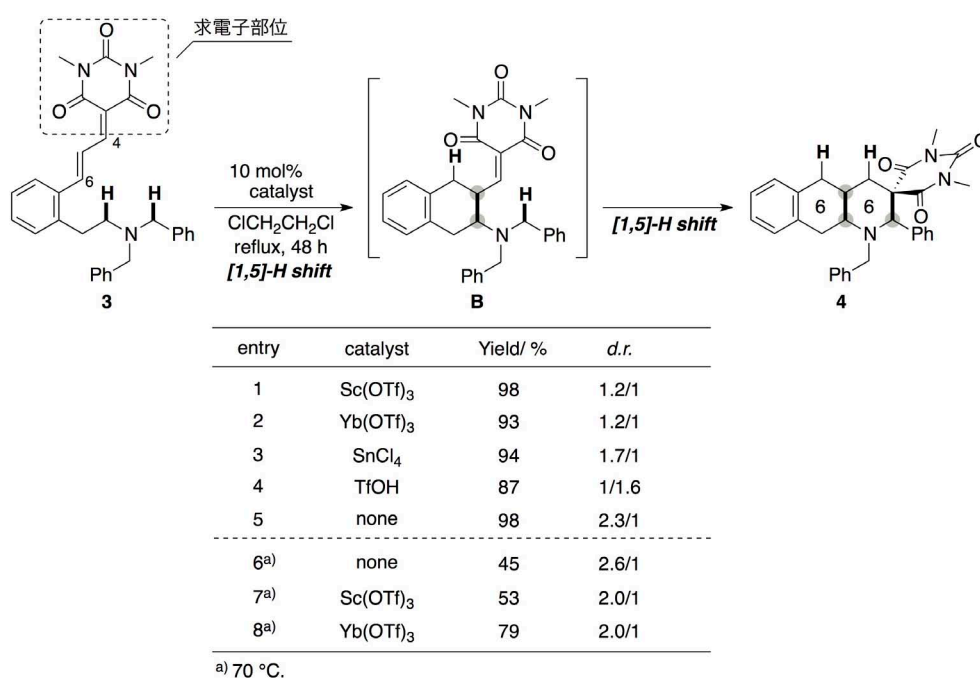


図 2. シンナミリデンバルビツレート **3** を用いた検討

以上の検討から望みのジアステレオ選択性の向上には、熱反応を抑制し、完全な触媒反応にすることが鍵になると考えられる。すなわち、適度な反応性、ならびに金属に対する高い配位能を持つような基質が望ましいことになる。我々はこの要件を満たすものとして、マロナート酸誘導体 **5** を採用することを考えた。**5** は、バルビツール酸誘導体 **3** よりもかなり低い反応性を持つ事と同時に、2つのエステル部分による金属への良好な配位が期待できる (図 3)。

まずは反応性を確認する為に **5** に触媒を添加せずに加熱したところ、期待通りの大幅な反応性の低下が見られ、加熱還流条件で二日間攪拌しても **5** が定量的に回収された。そこで次に 10 mol% の SnCl₄ を添加し反応を行ったところ、この場合には反応は効率よく進行し、望みの三環式ピペリジン **6** を収率 78% で与えるとともに、7.8/1 と高いジアステレオ選択性を達成できた。なお主異性体の構造は X 線結晶構造解析により決定した。更なる触媒検討の結果、本反応ではランタノイド系トリフラートがジアステレオ比の向上に有効であることが分り、特に Yb(OTf)₃ を用いた際に **6** を 95%、ジアステレオ比 12/1 という良好な結果で得ることができた。

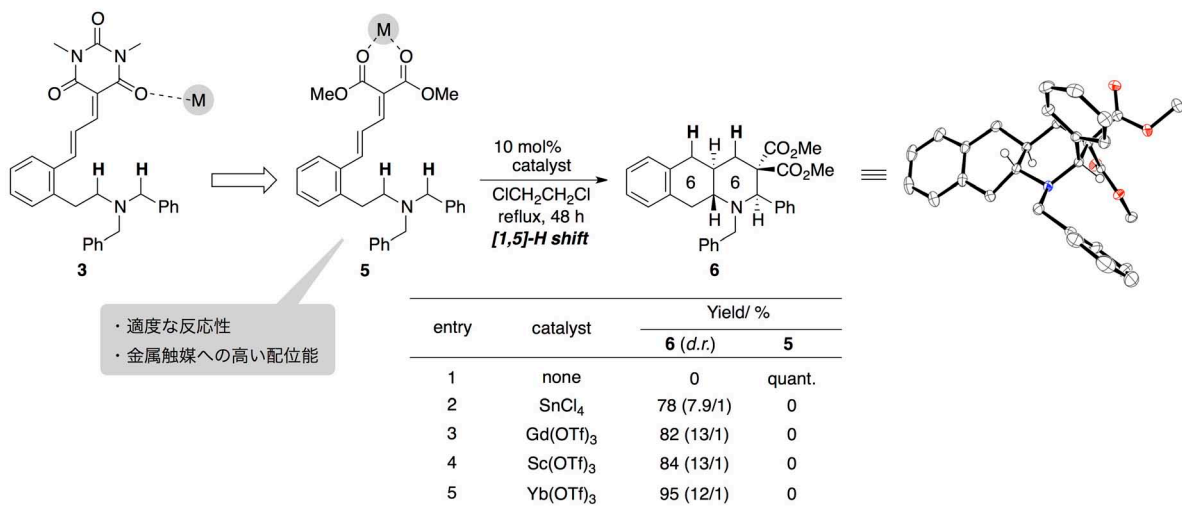


図3. シンナミリデンマロナート **5** を用いた検討

2. [1,5][1,5]-H 転位による二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応を利用した三環性ピラン類合成

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が、これが一筋縄ではいかないことが分った (図4)。すなわち、反応性の高いシンナミリデンバルビツレート **7** を用い様々な酸触媒を作用させたところ、多くの場合で反応は全く進行せず、原料 **7** が回収された。これは、酸素原子の電子供与能の低さが問題と考え、次に供与能を高めるべく α 位にパラメトキシフェニル基をもつ基質 **9** を用いて反応を行った。その結果、確かにこの場合には原料は消失したが望みの生成物 **10** は全く得られず、代わりに BnOH 部位の脱離、幾何配置の異性化、つづく生じたオレフィンとバルビツール酸部位との逆電子要請型 Diels-Alder 反応 (IEDDA) が進行した化合物 **11** が得られるのみだった。

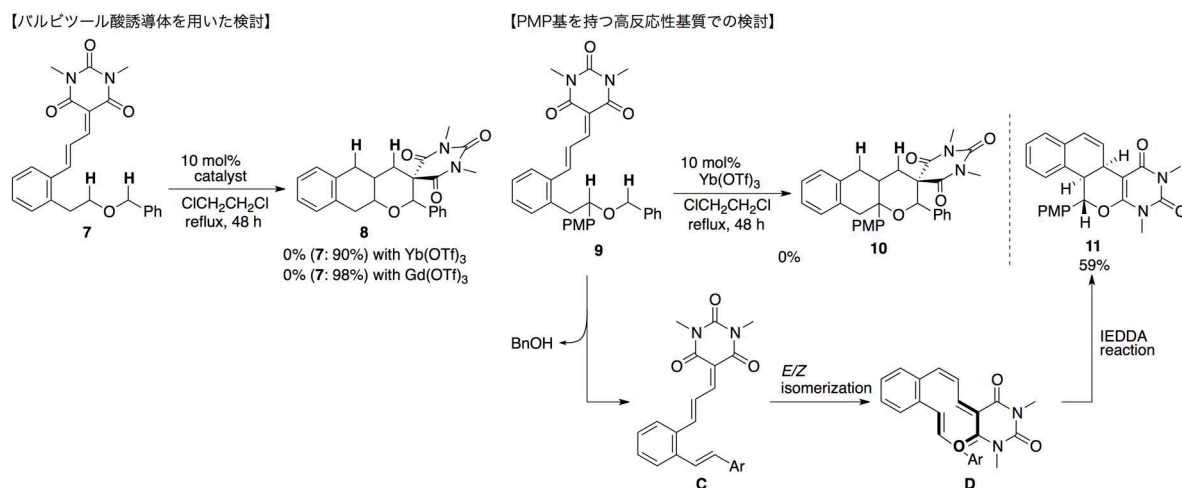


図4. 酸素誘導体における初期検討

この問題の解決にあたり我々は、ベンジル位に二つのアルキル基を導入することを考えた (図5)。これは、二度のヒドリド転位のどちらにおいても効果があると考えており、一段階目は Thorpe-Ingold effect、二段階目は立体障害と

してコンフォメーション制御に関与することで、大幅な反応性の向上を期待した。実際にベンジル位に二つのメチル基を持つ基質 **14** を調製して反応を行ったところ、極めて効率良く反応が進行することが分った。しかも、その触媒量はわずか 2 mol% で十分であり、触媒として TfOH を用い、ジクロロエタン溶媒中 1 時間加熱するだけで、望み環化体 **15** をほぼ定量的かつ高いジアステレオ選択性で得ることができた。

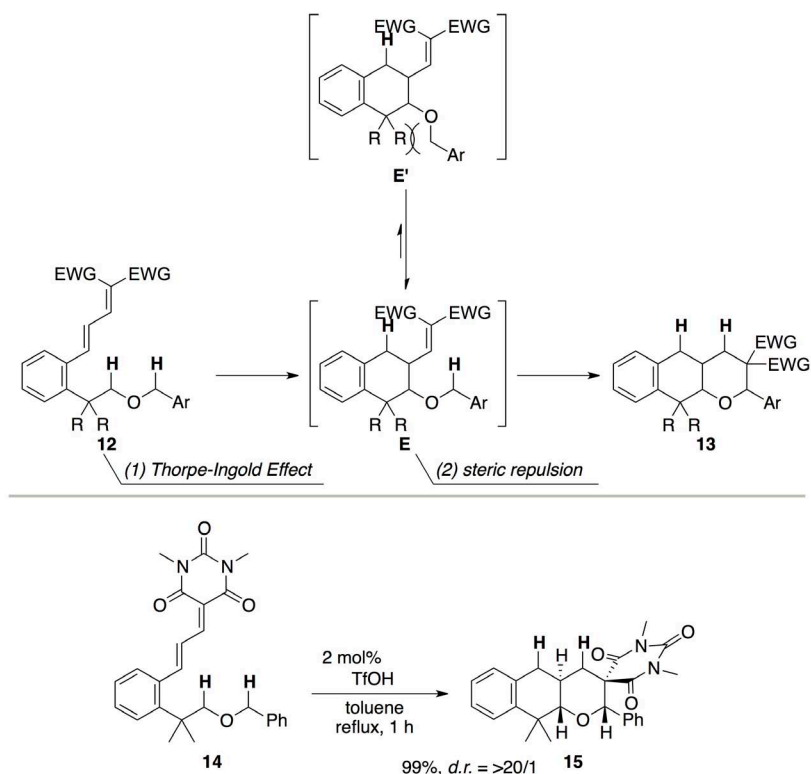


図5. ベンジル位へのアルキル基の導入による著しい反応性の向上

共同研究者

本研究の共同研究者は学習院大学理学部の秋山隆彦である。本稿を終えるにあたり、本研究でご支援をいただいた上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Mori K, Kawasaki T, Sueoka S, Akiyama T. Expedient Synthesis of Benzopyrans via Lewis Acid-Catalyzed C-H Functionalization: Remarkable Enhancement of Reactivity by an Ortho Substituent, *Org. Lett.* 2010;12(8):1732-5. doi: 10.1021/ol100316k. PubMed PMID: 20302324.
- 2) Mori K, Sueoka S, Akiyama T. Expedient Construction of a Carbobicyclic Skeleton via a sp^3 -C-H Functionalization: Hydride Shift from an Aliphatic Tertiary Position in an Internal Redox Process, *J. Am. Chem. Soc.* 2011;133(8):2424-6. doi: 10.1021/ja110520p. PubMed PMID: 21306120
- 3) Mori K, Ehara K, Kurihara K, Akiyama T. Selective Activation of Enantiotopic $C(sp^3)$ -Hydrogen by Means of Chiral Phosphoric Acid: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* 2011;133(16):6166-9. doi: 10.1021/ja2014955. PubMed PMID: 21466211.
- 4) Mori K, Kawasaki T, Akiyama T. Concise Route to 3-Arylisquinoline Skeleton by Lewis Acid Catalyzed $C(sp^3)$ -H Bond Functionalization and Its Application to Formal Synthesis of (\pm)-Tetrahydropalmatine, *Org. Lett.* 2012;14 (6):1436-9. doi: 10.1021/ol300180w. PubMed PMID: 22390141.
- 5) Mori K, Kurihara K, Akiyama T. Expedient Synthesis of 1-Aminoindane Derivatives Achieved by [1,4]-Hydride Shift Mediated $C(sp^3)$ -H Bond Functionalization, *Chem. Commun.* 2014;50(28):3729-31. doi: 10.1039/c4cc00894d. PubMed PMID: 24577676.

- 6) Mori K, Umehara N, Akiyama, T. Synthesis of 3-Aryl-1-trifluoromethyltetrahydroisoquinolines by Brønsted Acid Catalyzed C(sp³)-H Bond Functionalization, *Adv. Synth. Catal.* 2015;357(5);901–6. doi: 10.1002/adsc.201400775.