

# 研究グループ紹介

## 内山研究グループ

(学類生配属定員は0～1名)

(修士課程は学年ごとに定員2名)

1

## 研究内容について

### ◆ 実用的で環境に優しい酸化反応の開発研究

- 1) セリウム触媒と酸素を用いたラジカル的酸化反応
- 2) 触媒的酸素酸化を用いるイソキサゾリン類の合成

### ◆ 金属触媒の特性を活かした新規合成手法の開発

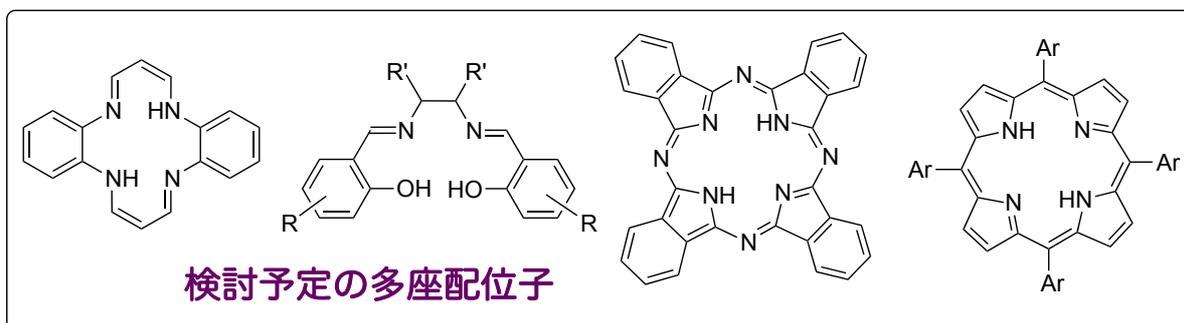
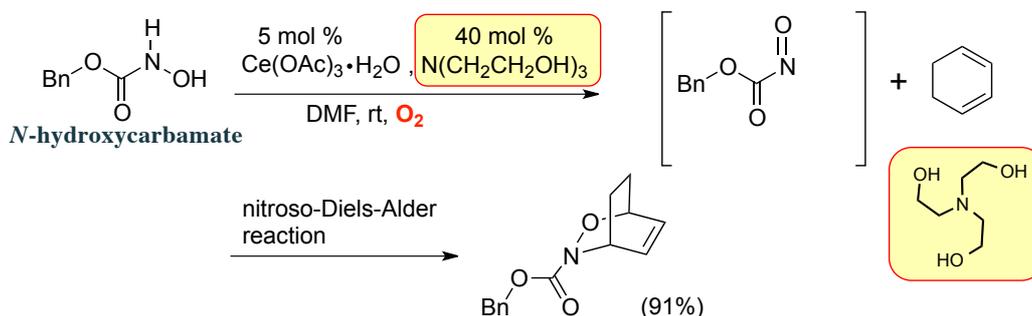
- 3) 銅(I)とガリウム(III)の協働作用による Conia-ene 反応
- 4) モノケトン型基質の Conia-ene 反応の効率化
- 5) 触媒的カスケード型環化による中員環縮環型骨格の一挙構築法

2

## ◆ 実用的で環境に優しいラジカル反応の開発研究

### 1) セリウム触媒と酸素を用いたラジカル的酸化反応

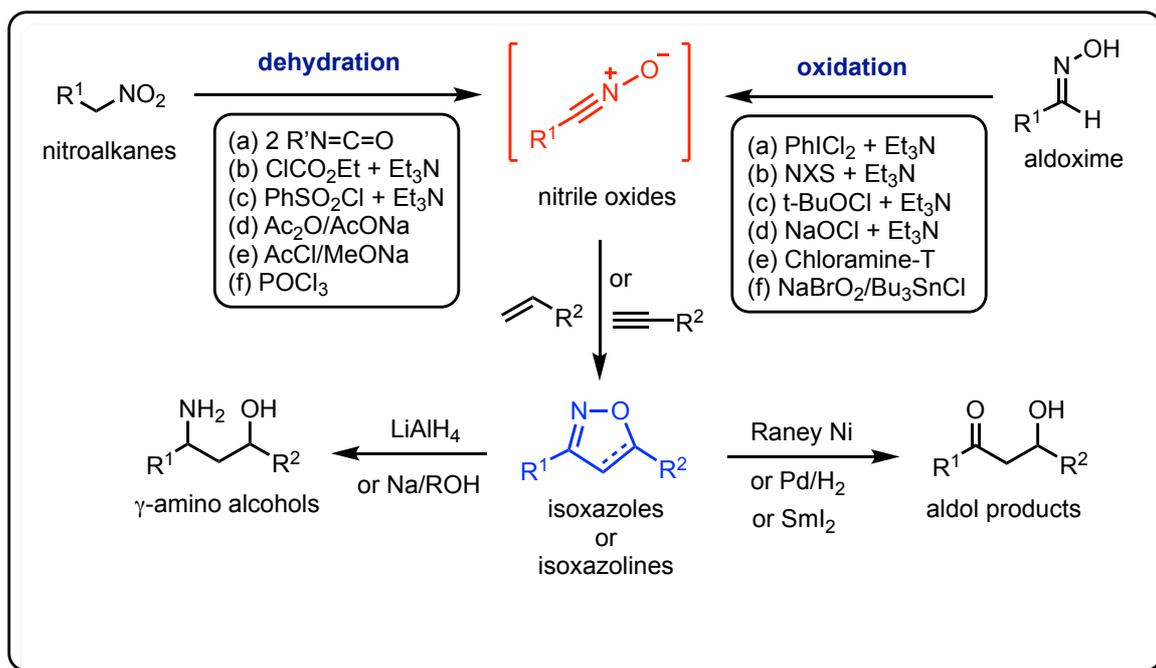
セリウムによる触媒的酸素（空気）酸化を利用したニトロソDiels-Alder反応



3

### 2) 触媒的酸素酸化を用いるイソキサゾリン類の合成

従来のイソキサゾリン合成法



⚠ 毒性や危険性の高い酸化剤を使用

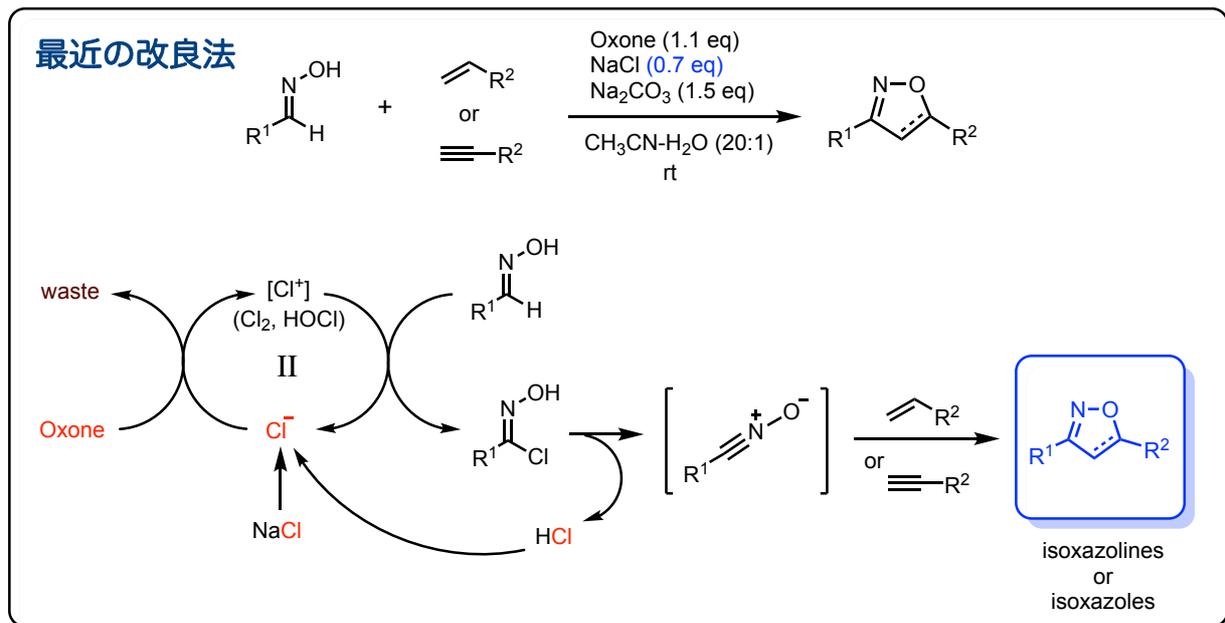
⚠ 反応後に多量の廃棄物



安全で環境調和性の高い方法  
ワンポット合成法

4

### 最近の改良法



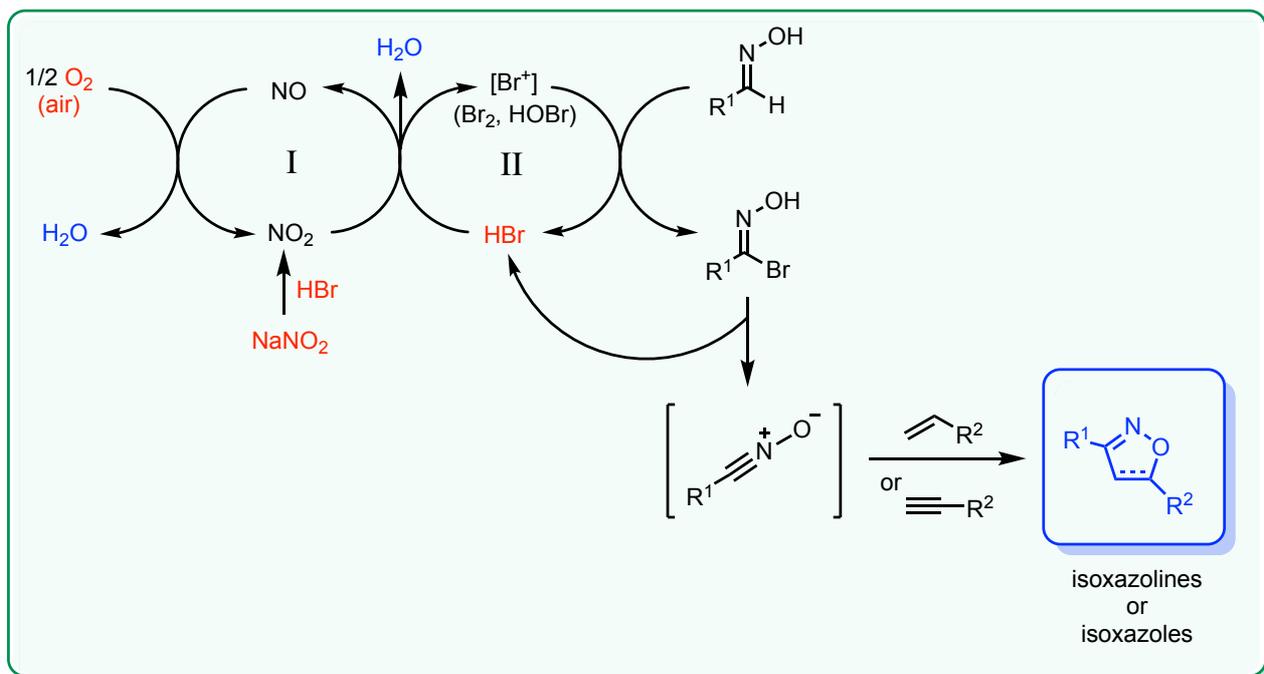
- ⚠ 酸化剤 Oxoneを1当量以上使用
- ⚠ 反応後に多量の廃棄物



酸化剤として酸素(空気)を使用  
ハロゲンソースの減量化

5

### Our Plan

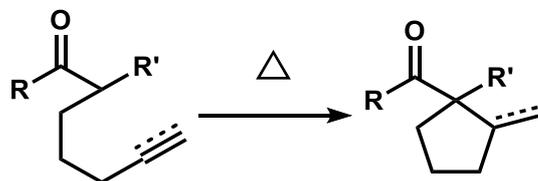


酸化剤として酸素(空気)を使用 → 生成するのはH<sub>2</sub>O!  
ハロゲンソースの減量化 → より少量の触媒量!

6

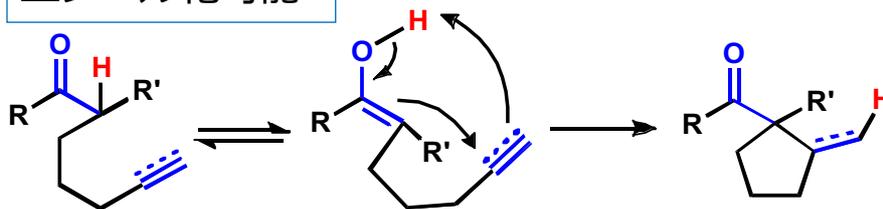
### 3) 銅(I)とガリウム(III)の協働作用によるConia-ene 反応

#### Conia-ene 反応とは



元来この反応には  
過酷な加熱条件が必要

エノール化可能



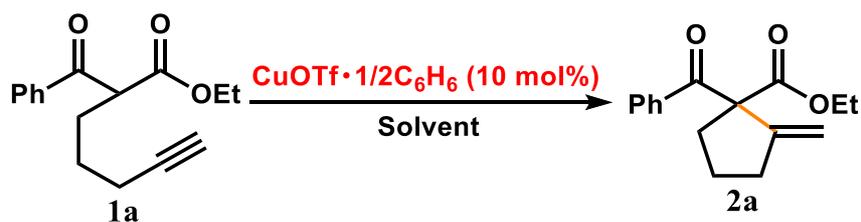
不活性アルキン or アルケン

(1) J. M. Conia and P. Le Perchec, *Synthesis*, 1975, 1.

7

#### 実験結果

カチオン性Cu(I)触媒のみを用いた予備検討

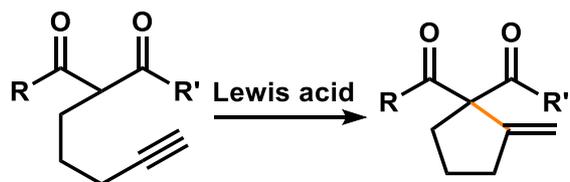


Entry	Solvent	Temp.	Time	Yield (%)
1	THF	RT	4 days	13
2	DCE	RT	5 days	trace
3	Toluene	RT	48 h	trace
4	Toluene	reflux	6 h	95
5	Dioxane	reflux	6 h	18

効率的な反応の進行には加熱が必要

8

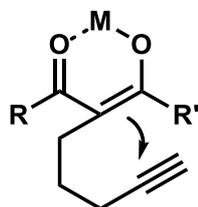
# Conia-ene反応の活性化モード



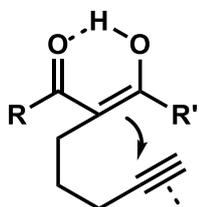
a) Enol activation

b) Alkyne activation

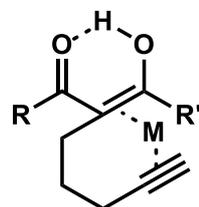
c) Ene-yne activation



M= Ti, Sn, Na, Li

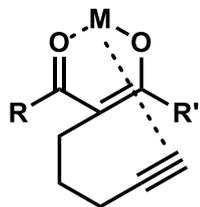


M= Pd, Au, Ag, Pt, Cu



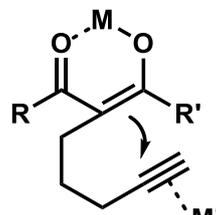
M= Ni, Co, Re

d) Double activation by a single metal



M= In, Fe, Zn, Cu

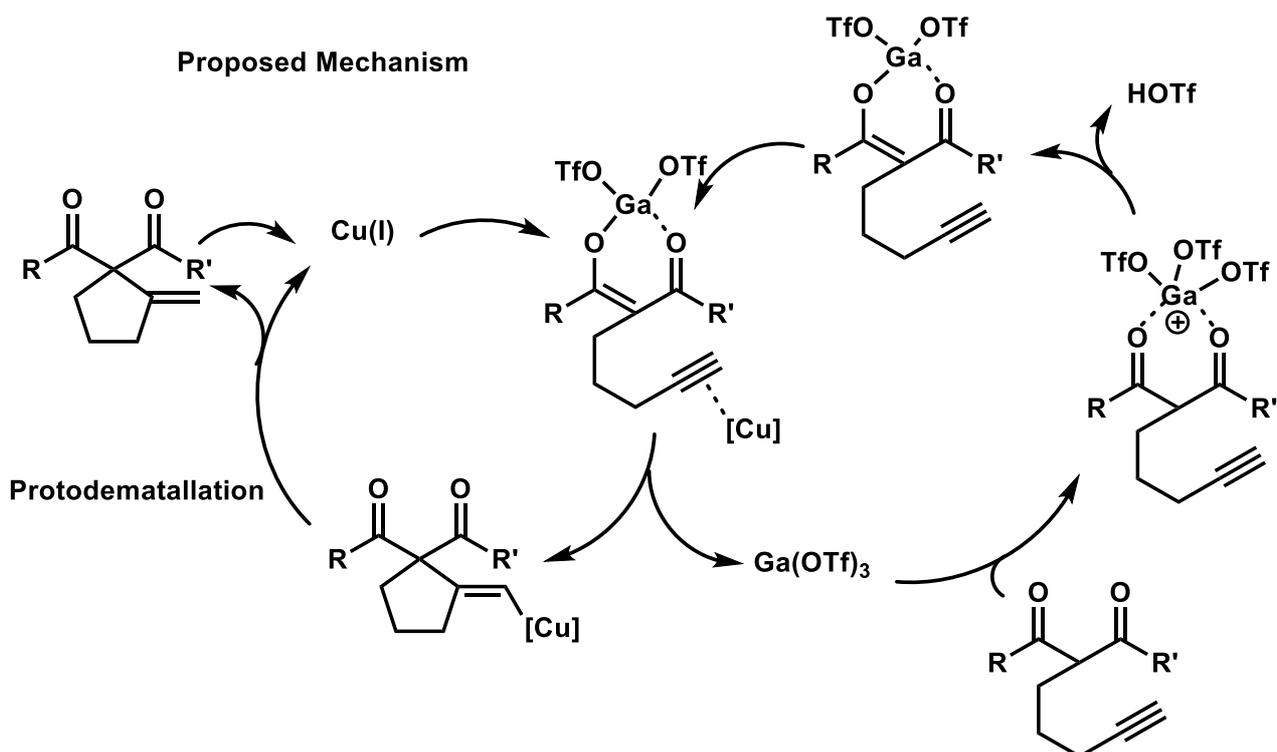
e) Double activation by two metals



M, M' = (Ag, Cu), (K, Cu), (Yb, Pd)

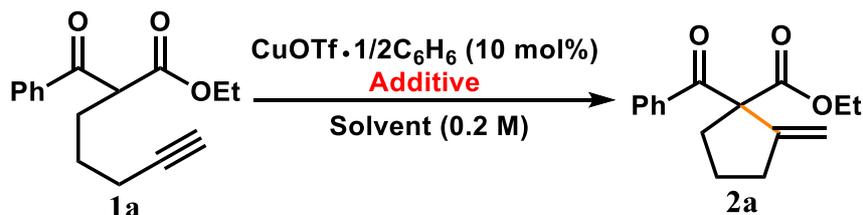
9

## Proposed Mechanism



10

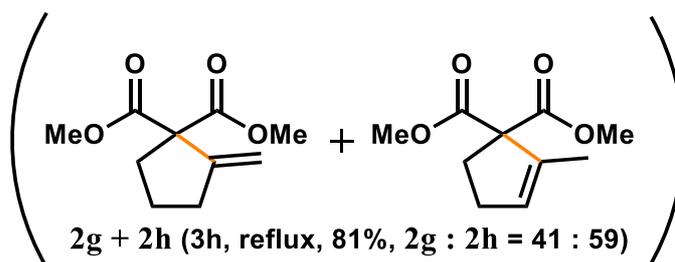
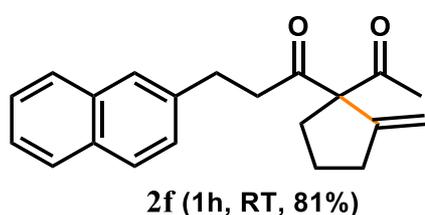
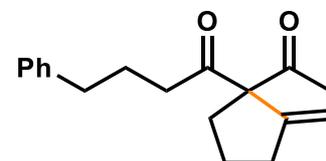
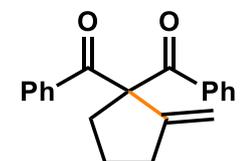
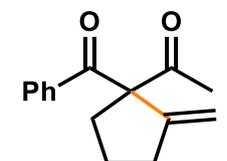
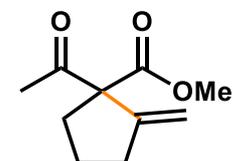
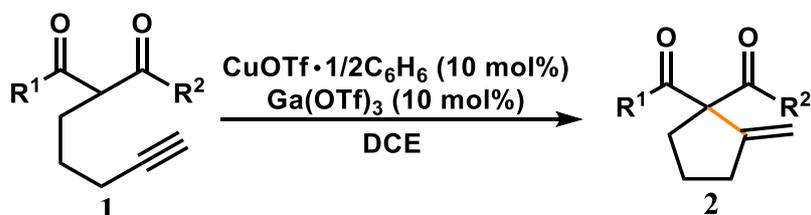
## Double activationによる検討



Entry	Additive	Solvent	Temp.	Time	Yield (%)
1	none	THF	RT	4 days	13
2	$\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mol%)	THF	RT	3 days	45
3	$\text{La}(\text{OTf})_3$ (10 mol%)	THF	RT	3 days	49
4	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (10 mol%)	THF	RT	23 h	30
5	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (10 mol%)	DCE	RT	2 h	92
6	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) without CuOTf	DCE	RT	3 h	70
7	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) with CuOTf (5 mol%)	DCE (2 M)	RT	3 h	92

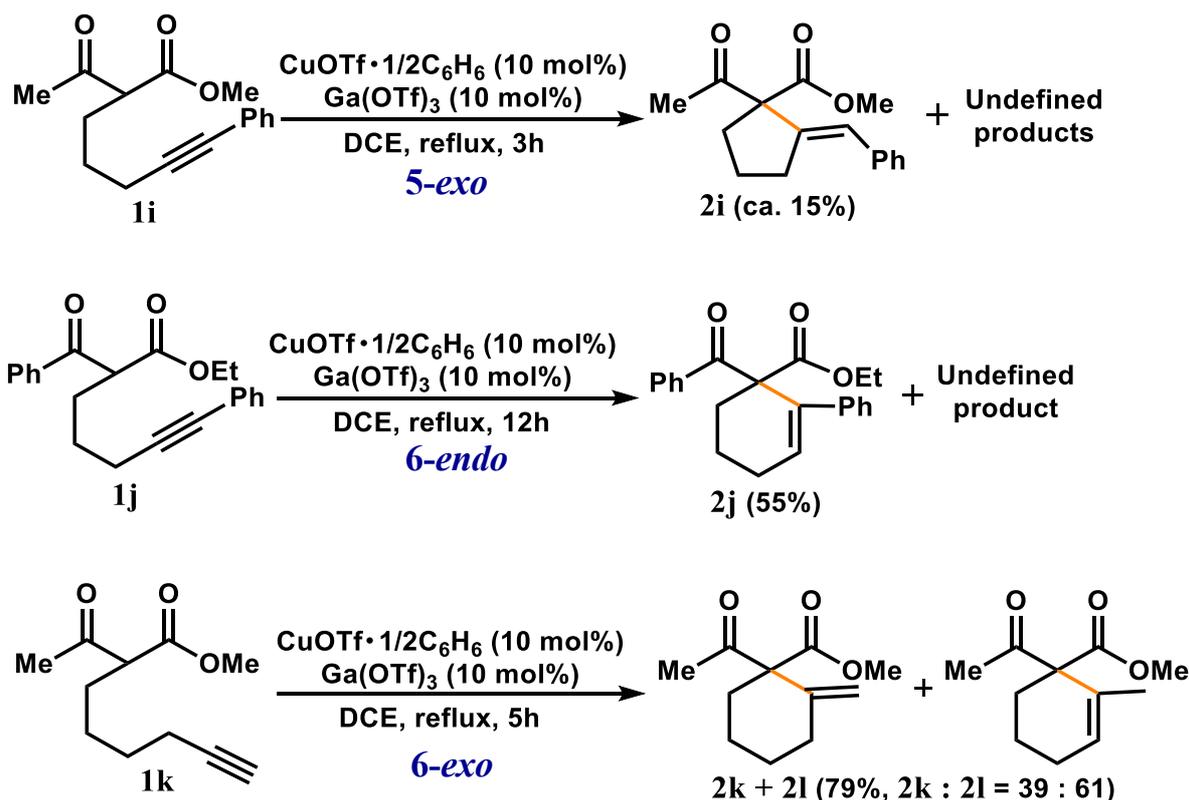
11

## 基質の適用範囲に関する検討(1) – 末端アルキン型基質



12

## 基質の適用範囲に関する検討(2) – 内部アルキン型基質と6-exo型基質



13

## この研究で得られた成果

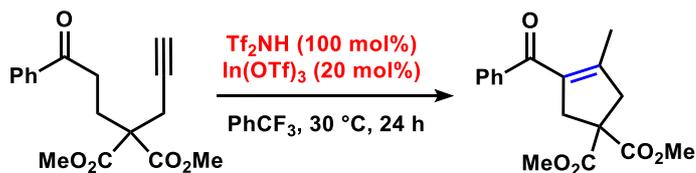
- ◆ Cu(I)触媒を用いる既存の反応では、加熱や強塩基を必要としたが、DCE中、 $\text{CuOTf} \cdot 1/2\text{C}_6\text{H}_6$ と $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ をそれぞれ10 mol%ずつ用いることで、室温でConia-ene反応が進行することを見出した。
- ◆ より高い濃度で反応を行うことにより、本反応の触媒量をさらに減らすことが可能であることを明らかにした。
- ◆ 特に末端アルキン型基質の 5-exo-dig 環化では、既存の手法より温和な条件下で速やかに反応が進行する場合が多いことを示すことができた。

## 課題

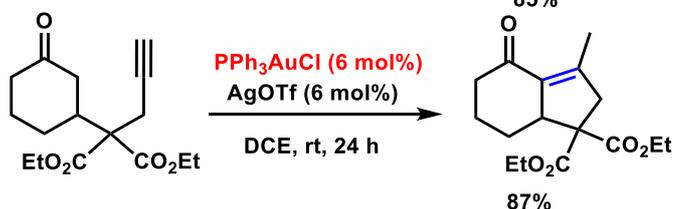
- 内部アルキン型基質および、6-exo-dig 環化に関しては、加熱が必要であり、更なる検討を要する。
- **モノカルボニル型基質の反応へ適用可能な触媒系の開発**

14

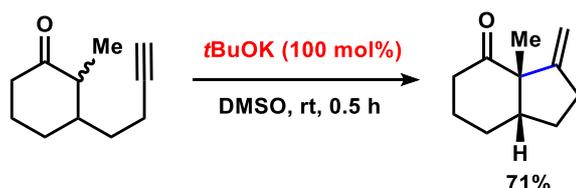
#### 4) モノケトン型基質のConia-ene反応



(5) Miura, K. *et al.*, *Tetrahedron. Lett.* **2016**, 57, 5065.



(6) Davies, P. W. and Mambo, C. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2918.



(7) Trauner, D. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 893.

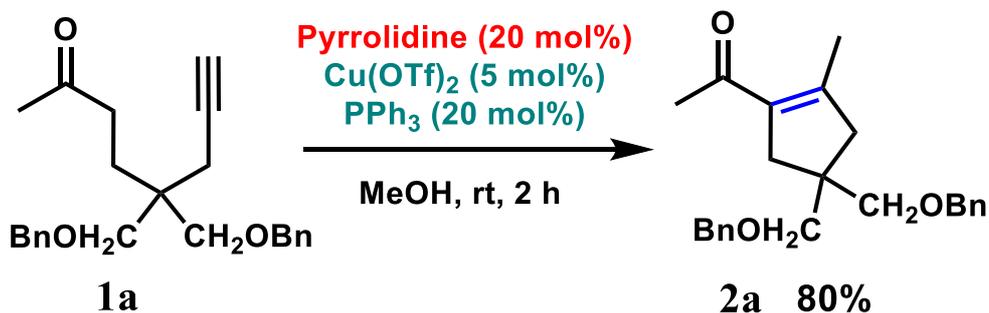
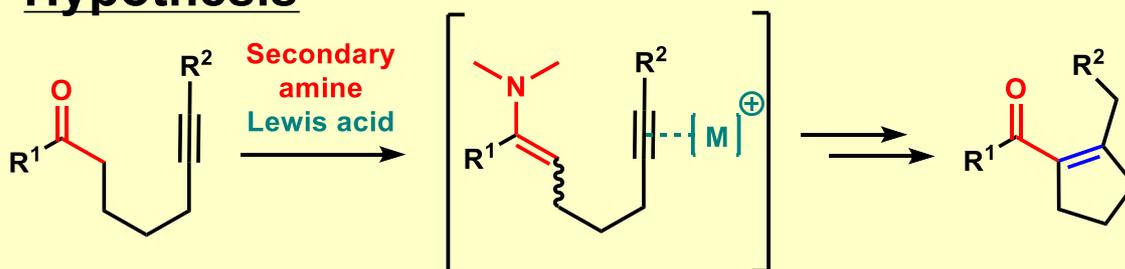
#### 既知の手法は

- ⚠ 触媒量が多い。
- ⚠ 強酸、強塩基を必要とする。
- ⚠ 高価な貴金属触媒が使用されている。
- ⚠ 反応に長時間を要する。

15

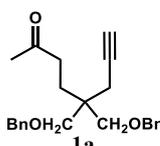
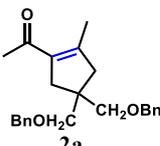
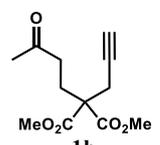
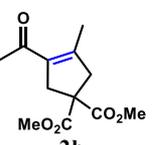
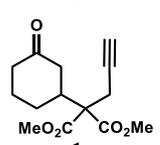
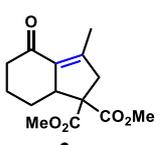
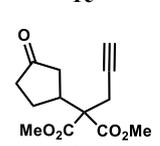
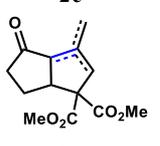
### Our work

#### Hypothesis

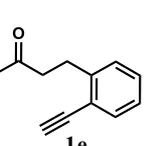
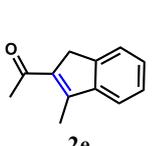
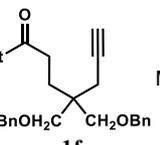
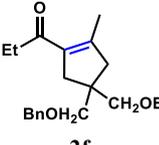
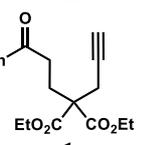
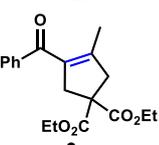


16

## ●基質の適用範囲に関する検討(1) – 末端アルキン型基質

Entry	Substrate	Solvent	Time	Product	Yield (%)
1		MeOH	1.5 h		84
2		MeOH	4.5 h		85
3		MeOH DCE	0.75 h 0.5 h		75 90
4		MeOH DCE	0.5 h 1 h		63 <sup>a</sup> 80 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Three isomers in a ratio of 10 : 10 : 1  
( $\alpha,\beta$ -unsaturated : exomethylene  $\beta,\gamma$ -unsaturated :  $\beta,\gamma$ -unsaturated).  
<sup>b</sup> Three isomers in a ratio of 2 : 1 : 5.

Entry	Substrate	Solvent	Time	Product	Yield (%)
5		DCE	8.5 h		78 <sup>c, d</sup>
6		MeOH	10 h		80 <sup>c</sup>
7		DCE	45 h		45 <sup>d, e</sup>

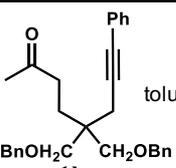
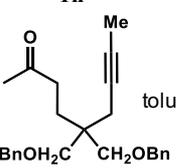
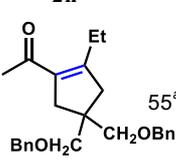
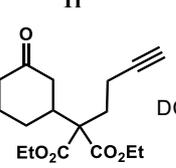
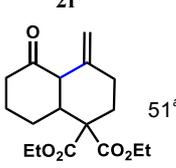
### Reaction conditions

Pyrrolidine (20 mol%), Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), PPh<sub>3</sub> (4 mol%),  
Solvent (0.4 M), rt.

<sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.  
<sup>d</sup> Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (20 mol%).  
<sup>e</sup> Run in a 1.2 M solution.

17

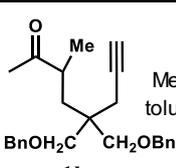
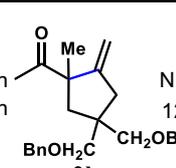
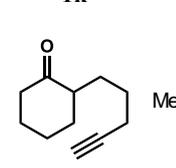
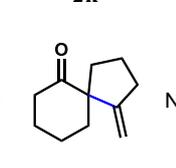
## ●基質の適用範囲に関する検討(2)

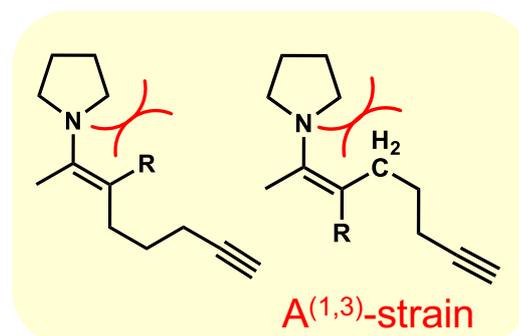
Entry	Substrate	Solvent	Temp.	Time	Product	Yield (%)
1		toluene	reflux	19.5 h		38
2		toluene	reflux	30 h		55 <sup>a</sup>
3		DCE	rt	4 h		51 <sup>a</sup>

### Reaction conditions

Cu(OTf)<sub>2</sub> (1 mol%), PPh<sub>3</sub> (4 mol%),  
Pyrrolidine (20 mol%), Solvent (0.4 M), rt.

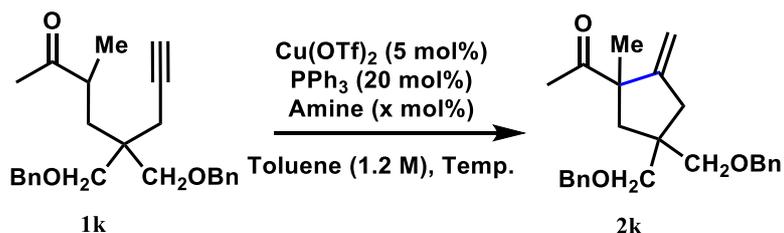
<sup>a</sup> Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (20 mol%).  
<sup>b</sup> Product was not detected.  
<sup>c</sup> Run in a 1.2 M solution.

Entry	Substrate	Solvent	Temp.	Time	Product	Yield (%)
4		MeOH toluene	rt reflux	24 h 24 h		N.D. <sup>b</sup> 12 <sup>a, c</sup>
5		MeOH	rt	6 h		N.D.



18

## ● $\alpha$ -置換型基質1kを用いた反応の改善



Entry	Amine (x mol%)	Temp.	Time	Yield (%)
1	pyrrolidine (20)	reflux	24 h	12
2	CyNH <sub>2</sub> (20)	reflux	24 h	46 <sup>a</sup>
3	CyNH <sub>2</sub> (20)	140 °C (MW)	5 h	18 <sup>a</sup>
4	<i>i</i> PrNH <sub>2</sub> (20)	140 °C (MW)	5 h	21 <sup>a</sup>
5	<i>i</i> PrNH <sub>2</sub> (100)	140 °C (MW)	12 h	73
6	pyrrolidine (100)	140 °C (MW)	5 h	11

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

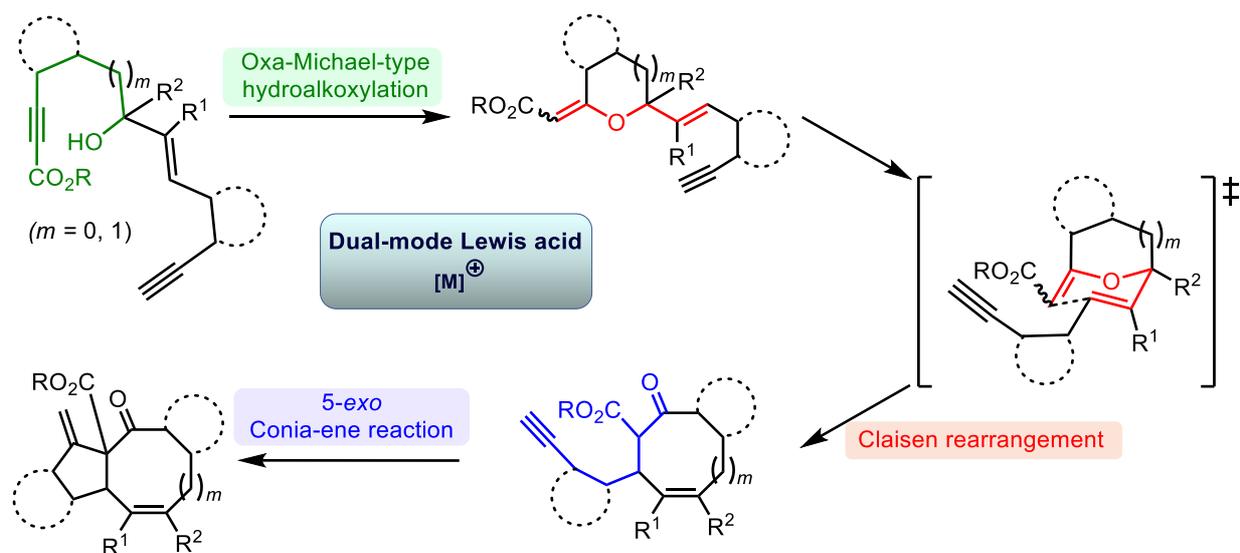
19

## この研究で得られた成果

- Pyrrolidine, Cu(I)触媒の協働作用により、穏和な条件下でモノケトン型基質の5-*exo*型 Conia-ene 反応が進行することが確認できた。
- 本触媒系は6-*exo*型環化にも適用可能であることが示唆された。
- 内部アルキン型基質では反応の進行に加熱が必要であった。
- $\alpha$ 位に置換基を有する基質では、反応の進行には一級アミンが効果的であった。また、アミンの触媒量を増量することで反応時間が短縮し、収率が向上することが判明した。

20

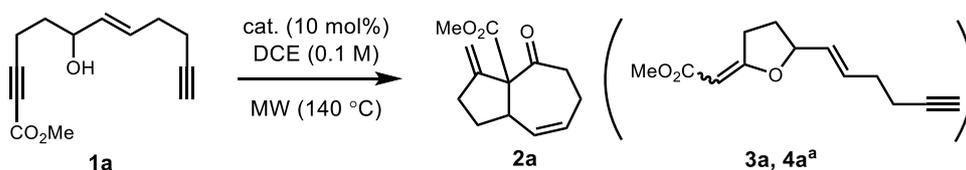
## 5) 触媒的カスケード型環化反応による中員環縮環型骨格の一挙構築法



- $\pi$ -酸性と $\sigma$ -酸性の両方を適度に併せ持つ **1種類**の金属 Lewis酸触媒
- 用いる金属は**安価**で資源としても**豊富**で**低毒性**のもの
- 多様な縮合多環式骨格構築に対応できるような**反応基質合成法の確立**

21

## Optimization of reaction conditions



entry	cat.	time (h)	yield (%)
1	ZnCl <sub>2</sub>	2.5	53
2	ZnBr <sub>2</sub>	0.6	64
3	ZnI <sub>2</sub>	0.5	48
4	Zn(OTf) <sub>2</sub>	2.5	<14 <sup>b</sup>
5	Zn(OAc) <sub>2</sub>	2.5	- <sup>c</sup>
6	InCl <sub>3</sub>	1.5	4
7	InBr <sub>3</sub>	1	trace
8	In(OTf) <sub>3</sub>	0.1	decomp.
9	In(OAc) <sub>3</sub>	2.5	- <sup>c</sup>
10	FeCl <sub>3</sub>	2.5	decomp.

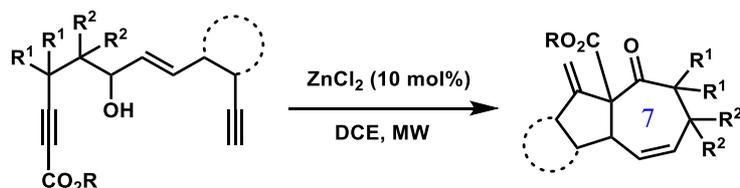
<sup>a</sup> Both *E* and *Z* isomers were detected.

<sup>b</sup> The product was obtained as an inseparable mixture with undefined by-products.

<sup>c</sup> The Claisen rearrangement precursor was obtained as the sole product.

22

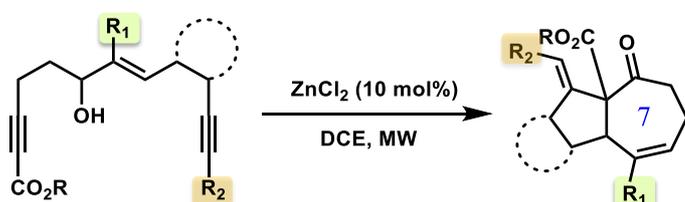
●基質の適用範囲に関する検討



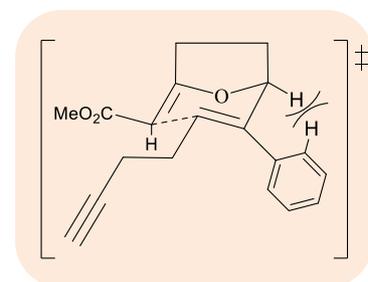
entry	substrate	temp. (°C)	time (h)	product	yield(%)
1		140	2.5		53
2		140	0.5		62
3		110	0.2		55
4		140	2		53

<sup>a</sup> Reaction conditions: ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%), DCE (0.1 M), MW.

23



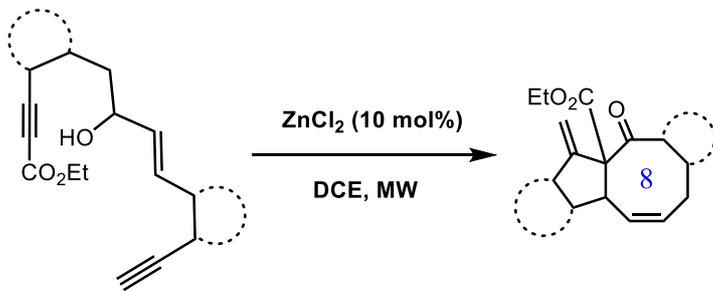
entry	substrate	temp. (°C)	time (h)	product	yield(%)
1		140	3		50
2		160	4		<17 <sup>b</sup>
		180	5		<18 <sup>b</sup>
3		160	2		52
4		160	3.5		46
5		160	5		46



<sup>a</sup> Reaction conditions: ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%), DCE (0.1 M), MW.

<sup>b</sup> The product was obtained as an inseparable mixture with trace amounts of by-products.

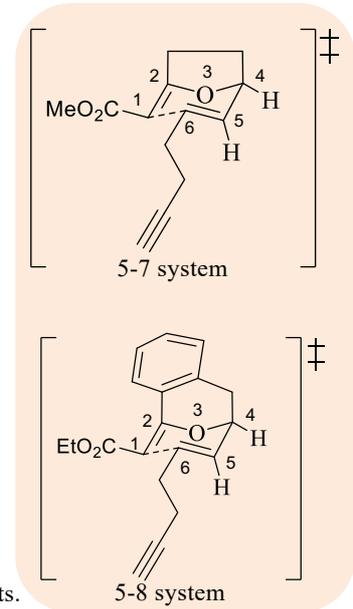
24



entry	substrate	temp. (°C)	time (h)	product	yield (%)
1	 1j	120	4	 2j	<67 <sup>b</sup>
2	 1k	120	2	 2k	<41 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Reaction conditions: ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%), DCE (0.1 M), MW.

<sup>b</sup> The product was obtained as an inseparable mixture with trace amounts of by-products.



25

## この研究で得られた成果

- ◆ 一般に合成が難しいとされている**中員環を含む縮合多環式骨格の効率的な新規構築法**の開発を目的として、ヒドロキシエンジン型化合物の**3連続型カスケード反応**を設計し検討した。
- ◆ 本カスケード反応は**1種類の触媒**で進行し、一挙にビシクロ[5.3.0]デカノン骨格やビシクロ[6.3.0]ウンデカノン骨格を構築できることが明らかとなった。
- ◆ 本カスケード反応は**極めて原子効率が高く**、触媒として効果的であった**亜鉛は安価**で資源としても**豊富**、**低毒性**などの優れた特徴を持つ。さらに、基質のモジュラー合成により、本カスケード反応は中員環を含む多種多様な多環式骨格の構築法として有用であると考えられる。

40