

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08202

研究課題名(和文)アリルアルコールの異性化プロセスを基盤とした新規反応の開発

研究課題名(英文) Development of novel reactions using isomerization of allylic alcohol catalyzed by Rh(I) complex

研究代表者

大西 英博(Oonishi, Yoshihiro)

北海道大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：70399955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ロジウム触媒によるアリルアルコールの異性化反応はこれまで詳細に研究されてきた。今回、本研究代表者はこの反応の鍵中間体であるオキサパイラル中間体を利用した新たな反応の開発を検討した。その結果、アリルアルコールを側鎖に持つエニンと光学活性なロジウム触媒を反応させると、四置換炭素を持つ5員環化合物が良好な収率および不斉収率で生成することを見出すとともに、本反応を分子間反応へと展開した。また、本反応を検討中に、ロジウム触媒によるアリルアルコールの異性化、続くヒドロアシル化反応により7員環化合物が生成する新たな反応も見出した。さらに、C-H結合活性化を伴う触媒的不斉環化反応の開発にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷移金属触媒の特徴を巧みに利用した新しい反応の開発は、医薬品などの有用化合物の合成の効率化に繋がるため興味を持たれる。今回、本研究代表者は遷移金属触媒の一つであるロジウム触媒に注目し、新たな反応の開発を行なった。その結果、簡単な基質から複雑な構造を持つ環状化合物が効率よく生成する新たな反応を開発することができた。環状構造は医薬品や天然物の数多く見られることから、今回開発した反応がこれらの合成に利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Rh(I)-catalyzed isomerization of allylic alcohols has been studied for many years. In this context, we investigated the development of a new reaction based on this isomerization process. As a result, it was found that the reaction of enynes, having an allylic alcohol in the tether, with a chiral rhodium complex gave 5-membered ring compounds, possessing a chiral quaternary carbon center, in high yields with high ees. And this reaction was extended to intermolecular reactions. During the investigation of these reactions, we also found a new reaction in which rhodium-catalyzed isomerization of allyl alcohols followed by hydroacylation to afford 7-membered ring compounds. Furthermore, Rh(I)-catalyzed enantioselective cyclization through C-H activation has also been developed.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：ロジウム アリルアルコール アルキン C-H結合活性化 不斉反応 環化反応 ヒドロアシル化 異性化

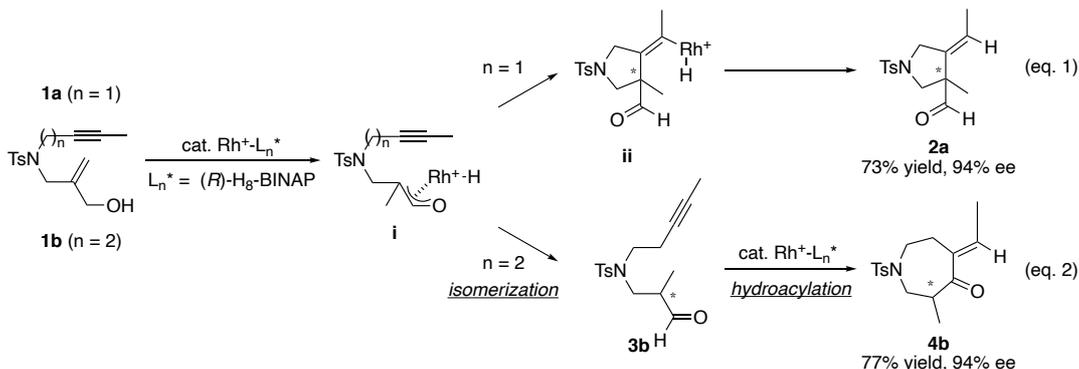
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究代表者は最近、Rh(I)錯体と分子内にアリルアルコール部位を持つ基質との反応により、二つの異なる環状化合物が生成することを見出した (Scheme 1)。すなわち、基質 **1a** (n=1) との反応では、Rh(I)錯体とアリルアルコールとの反応により、オキサπ-アリル金属錯体 **i** が生成する。続いて側鎖のアルキンの挿入反応が起こり (**i**→**ii**)、光学活性な 5 員環化合物 **2a** が生成したと考えられる (Scheme 1, eq. 1)。一方、基質 **1b** (n=2) との反応でも、同様に中間体 **i** は生成するが、側鎖のアルキンまでの距離が遠いため、挿入反応が起こらず、異性化反応によりアルデヒド **3b** を与える。続いて、アルデヒドとアルキンの間でヒドロアシル化反応が進行し、7 員環ケトン **4b** が生成したものと考えられる (Scheme 1, eq. 2)。これらの反応は、いずれもアリルアルコールの異性化プロセスを利用した新しい触媒的不斉反応と言えるが、このプロセスを利用した不斉合成はほとんど報告されていない。

Scheme 1.



2. 研究の目的

Scheme 1 に示すそれぞれの反応の基質の適用範囲を明らかにするとともに、反応機構を詳細に研究する。また、Scheme 1 に示す反応はいずれも分子内反応であることから、分子間反応へと展開可能か明らかにする。

3. 研究の方法

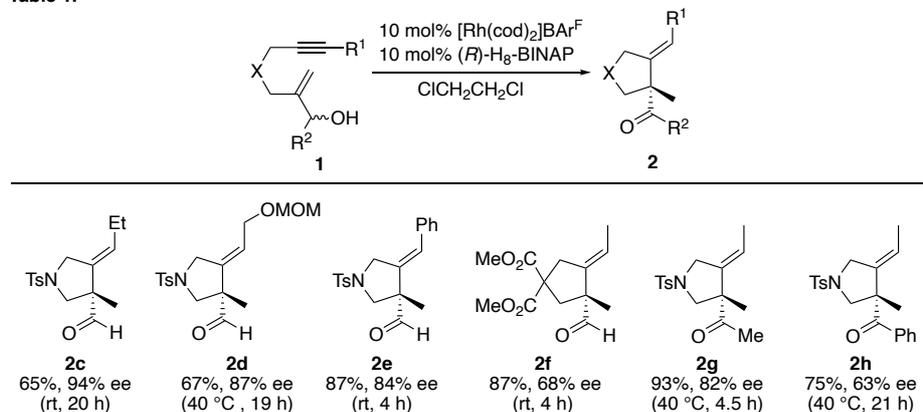
様々な置換基を持つエニン **1** を合成し反応を検討する。また、Rh(I)錯体存在下で、アリルアルコールとアルキンとの分子間反応を検討する。

4. 研究成果

(1) Rh(I)錯体を用いたアリルアルコールとアルキンの反応による 5 員環形成

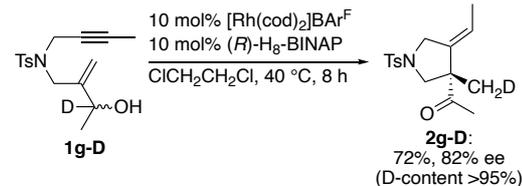
まず Scheme 1 の eq. 1 に示した反応の基質の適用範囲を調べることにした (Table 1)。アルキン上にエチル基や MOM 基を持つ基質 **1c**、**1d** を用いて反応を行ったところ、良好な収率かつ高い不斉収率で環化体 **2c**、**2d** を与えた。また、フェニル基をアルキン末端に持つ基質 **1e** も、室温で速やかに反応が進行することがわかった。一方、テザー部分にマロン酸ジメチルを持つ基質 **1f** では、不斉収率が低下した。基質として第二級アルコール部位を有する **1g** 及び **1h** を用いて反応を検討した。その結果、フェニル基を導入した基質 **1h** では不斉収率が 63% ee に低下するものの、これら二つの反応ではラセミ体を基質として用いているにもかかわらず、良好な不斉収率で目的の環化体が生成することが明らかになった。

Table 1.

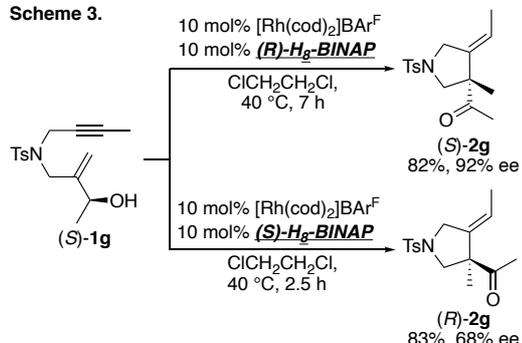


次に反応機構の詳細に関して知見を得るべく、基質 **1g-D** を合成し、重水素標識実験を行った (Scheme 2)。その結果、第四級不斉炭素上のメチル基に重水素が導入された環化体 **2g-D** が良好な収率及び不斉収率で得られた。この結果は Scheme 1 の eq.1 で示した反応機構を支持している。ところで、本反応では基質としてラセミ体の第二級アルコール **1g**、**1h** を用いた場合にも、良好な不斉収率で目的の環化体 **2g**、**2h** を与える。そこで本研究代表者は、基質のエナンチオマー間の反応性の違いについて興味を持ち、さらに検討を行うことにした (Scheme 3)。すなわち、光学的に純粋な基質 (*S*)-**1g** を合成し、絶対配置が *R* 及び *S* のそれぞれの H<sub>8</sub>-BINAP 存在下、反応を行った。その結果、(*R*)-H<sub>8</sub>-BINAP を用いた場合には、絶対配置が *S* の環化体 (*S*)-**2g** が不斉収率 92% ee で得られた。一方、(*S*)-H<sub>8</sub>-BINAP を用いると、先の反応とは逆の絶対配置を持つ環化体 (*R*)-**2g** が不斉収率 68% ee で得られた。以上の結果から、**2g** の絶対配置は反応性及び不斉収率に影響を与えるものの、本閉環反応におけるエナンチオ選択性は、不斉配位子によって主に制御されていると考えられる。

Scheme 2.



Scheme 3.

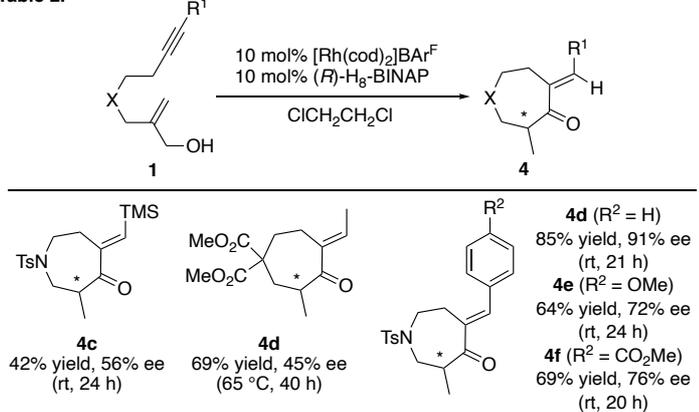


## (2) Rh(I)錯体を用いたアリルアルコールとアルキンの反応による7員環形成

次に Scheme 1 の eq. 2 に示す反応に関しても同様に基質の適用範囲の検討から行なった (Table 2)。アルキン末端に TMS 基を持つ基質やテザー部分にマロン酸ジメチルを持つ基質の場合には、環化体 **4** の収率及び不斉収率は低下した。また、芳香環を持つ基質では、いずれも良好な不斉収率を示すことが明らかになった。

ところで、本反応は Scheme 1 の eq. 2 に示すように、まず Rh(I)錯体とアリルアルコール部分が反応してアルデヒド **3b** を与える。続いて、アルデヒドとアルキンとの間でヒドロアシル化反応が進行し、7員環化合物 **4b** が生成すると考えられる。そこで、本反応の不斉誘起のステップがいずれの反応であるか明らかにすべく検討することにした。まず、反応温度を 0 °C に下げて反応を行なった (Scheme 4)。その結果、アリルアルコール部分の異性化のみが進行したアルデヒド **3b** が収率 23%、不斉収率 1% ee で得られるとともに、7員環化合物 **4b** が良好な不斉収率で得られた。この結果は、本反応の不斉誘起のステップが一段階目のアリルアルコールの異性化ではなく、二段階目のヒドロアシル化であることが示唆されている。そこで次に、ラセミ体のアルデヒド **3b** を合成し、同様の条件下反応を行なうことにした (Table 3)。しかしながら、本反応はアリルアルコール **1b** を基質として用いた場合と比較して、収率及び不斉収率が低下した (run 1)。この結果から、アリルアルコール **1b** が反応性に影響していると考え、**1b** を

Table 2.



Scheme 4.

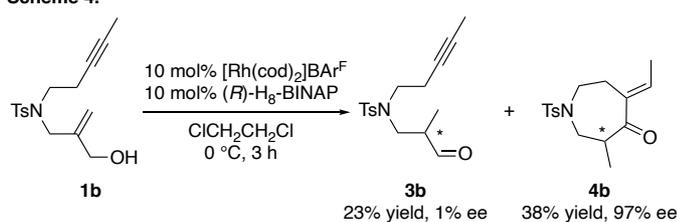
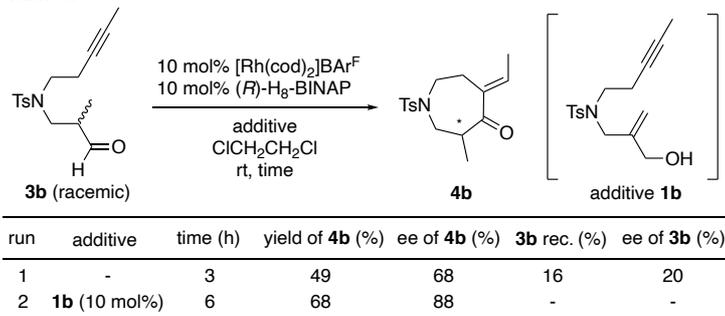


Table 3.



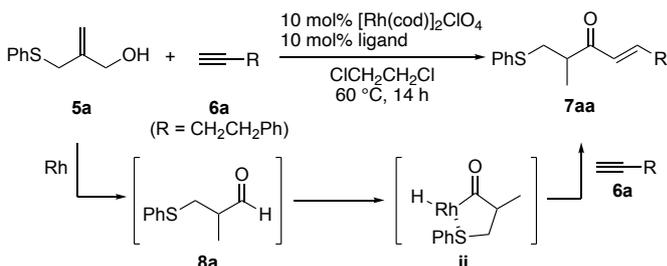
を添加剤として 10 mol% 加えて、再度反応を行なった (run 2)。その結果、**3b** の収率及び不斉収率が大きく改善された。この結果から、本反応の不斉誘起のステップは二段階目のヒドロアシル化のステップであり、またその役割は現在のところ不明であるが、アリルアルコール **3b** が収率及び不斉収率に大きな影響を与えることがわかった。現在、さらに詳細に反応機構に関して研究を行なっている。

### (3) Rh(I)錯体を用いたアリルアルコールとアルキンの分子間反応の検討

Scheme 1 の eq. 2 で述べた 7 員環形成反応を分子間内反応へ展開すべく検討することにした。そこで、10 mol% の Rh(I)錯体存在下、アルデヒド **5a** とアルキン **6a** との反応を様々な配位子を用いて行なった (Table 4)。まず、dppe

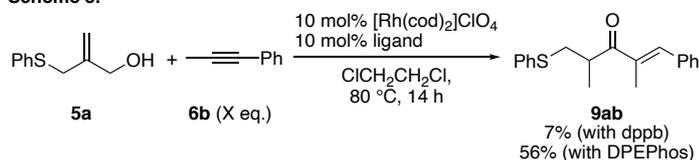
を配位子として用いて反応を行なったが、この場合には一段階目のアリルアルコールの異性化も起こらず、原料 **5a** を 84% 回収した (run 1)。次に dppb を用いて反応を行なったところ、原料は完全に消失し、目的のケトン **7aa** が収率 40% で生成することがわかった (run 2)。また、DPEPhos を配位子として用いても反応は進行し、ケトン **7aa** が収率 33% で得られ、またこの際原料 **5a** を 37% 回収した (run 3)。さらに dppf や XantPhos を配位子として反応を行なったが、アリルアルコール **5a** を回収する結果となった (runs 4, 5)。また、内部アルキン **6b** をカップリングパートナーとした場合には、dppb よりも DPEPhos を用いた方が、良好な結果を与えることもわかった (Scheme 5)。今後は本反応を不斉合成へと展開すべく検討を行なっていく予定である。

Table 4.



run	ligand	<b>7aa</b> (%)	<b>5a</b> (%)
1	dppe	-	84
2	dppb	40	-
3	DPEPhos	33	37
4	dppf	-	74
5	XantPhos	-	62

Scheme 5.



### (4) Rh(I)錯体を用いた炭素-水素結合を伴う触媒的不斉環化反応

本研究代表者は、Scheme 1 の eq. 1 の反応を検討中に興味深い反応を見出した (Scheme 6)。すなわち、水酸基の代わりに側鎖に *tert*-ブチル基を持つエニン **11a** と Rh(I)錯体との反応を行なったところ、スピロ骨格を持つ環状化合物 **11a** とともに、そのオレフィンの異性化体である **11a'** が合計 80% の収率で得られ、それぞれ 77% ee、74% ee の不斉収率で得られることがわかった。本反応では、エニン **10a** が Rh(I)錯体に酸化的環化付加し、ローダサイクル **iii** を与える。次に遷移状態 **v** を

經由して側鎖の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の切断が起こりローダサイクル **iv** を生成し、最後に還元的脱離によって環化体 **11a** を与えたと考えられる。また、環化体 **11a'** は、Rh(I)錯体による環化体 **11a** のオレフィン部分の異性化によって生成したと考えられる。この結果は、本反応において生成するローダサイクル **iii** によって C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の切断が起こることを示している。そこで次に、収率及び不斉収率の向上を目指し、配位子の検討を行った (Table 5)。その結果、(*R*)-tolBINAP を配位子として用いて反応を行うと、最も良好な結果を与えることがわかった (run 3)。続いて、様々なエニンを用いて反応を検討した (Table 5)。アルキン上にエステル基を有する基質 **10b** では、中程度の収率で環化体 **11b** を与えたが、不斉収率は著しく低下した。また、トシリミド **10c** を用いた場合、環化体 **11c** が収率 82%、84% ee と良好な結果で得られた。一方、窒素原子上にベンジル基及び (1-ナフチル) メチル基を持つ基質 **10d**、**10e** では、反応は進行するものの、環化体 **11d**、**11e** の不斉収率は低い値に留まった。このことは、窒素上の置換基が不斉収率に大きな影響を与えることを示している。また、リンカー部に酸素原子を持つ基質 **10f** についても反応は進行し、中程度の収率および不斉収率で環化体 **11f** を与えた。環化体の収率及び不斉収率には改善の余地を残すものの、ローダサイクルの形成を引き金とする C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の切断反応が進行することを明らかにし、触媒的不斉合成へも展開できる可能性を示した。

Scheme 6.

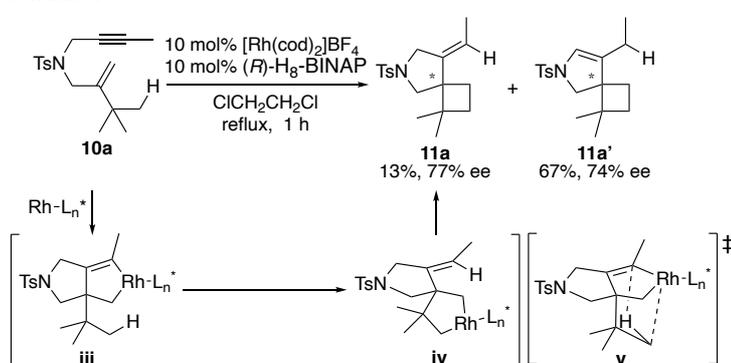
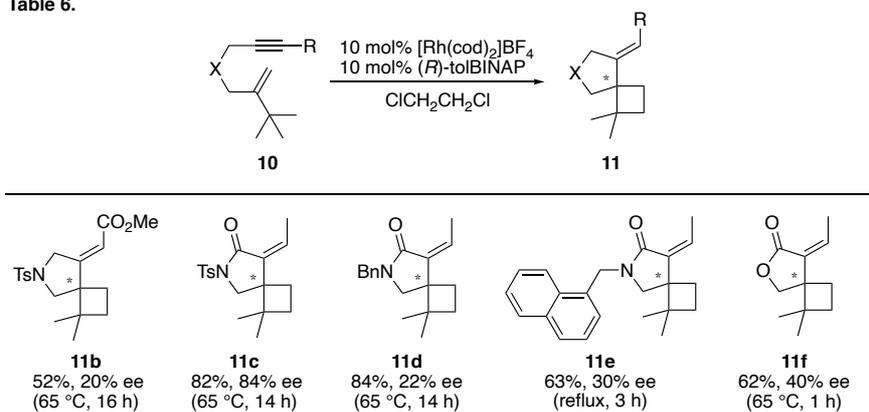


Table 5.

entry	ligand	time (h)	yield (%) ( <b>11a</b> + <b>11a'</b> )	ratio <b>11a</b> / <b>11a'</b>	ee (%) <b>11a</b> / <b>11a'</b>
1	( <i>R</i> )-H <sub>8</sub> -BINAP	1	80	1/5.2	77/74
2	( <i>R</i> )-BINAP	5	69	1/5.3	72/65
3	( <i>R</i> )-tolBINAP	5	90	1/1.6	83/80
4 <sup>a</sup>	( <i>R</i> )-xylBINAP	20	-	-/-	-/-

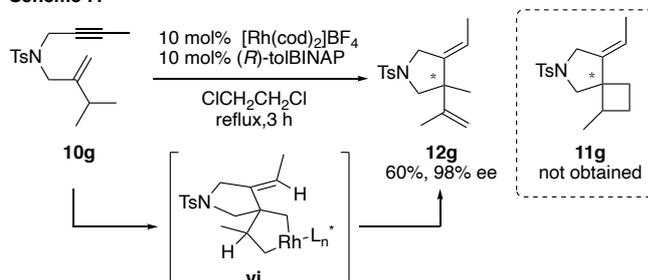
<sup>a</sup> Complex mixture was obtained.

Table 6.



ところで、本反応における基質の適用範囲を検討中に興味深い知見を得た。すなわち、*tert*-ブチル基の代わりにイソプロピル基をアルケン上に持つ基質 **10g** を用いて反応を行うと、スピロ骨格を有する環化体 **11g** は全く生成せず、代わりにジエン構造を持つ環化体 **12g** が収率 60%、不斉収率 98% ee で得られることがわかった (Scheme 7)。環化体 **12g** は、おそらく Scheme 6 で述べた反応と同様にローダサイクル **vi** を形成した後、還元的脱離ではなく、 $\beta$ -水素脱離が起こり生成したものと考えられる。

Scheme 7.



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshihiro Oonishi, Shuichi Masusaki, Shunki Sakamoto, Yoshihiro Sato	4. 巻 58
2. 論文標題 Rhodium(I) Catalyzed Enantioselective Cyclization of Enynes by Intramolecular Cleavage of the Rh-C Bond by a Tethered Hydroxy Group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 8736-8739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201902832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihiro Oonishi, Akihito Hosotani, Takayuki Yokoe, Yoshihiro Sato	4. 巻 21
2. 論文標題 Rhodium(I)-Catalyzed Enantioselective Hydroacylation of Racemic Allenals via Dynamic Kinetic Resolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 4120-4123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 劉 宜旻、高岸 和輝、大西 英博、佐藤 美洋
2. 発表標題 ロジウム触媒による動的速度論的光学分割を利用したアルキンの分子内ヒドロアシル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Oonishi
2. 発表標題 Rhodium(I)-Catalyzed Enantioselective Cyclizations of Enynes Having Allylic Alcohol Moiety
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (18th ACC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taisuke Hamano, Kenya Takeda, Akihito Hosotani, Yoshihiro Oonishi, Yoshihiro Sato
2. 発表標題 Rh(I)-Catalyzed [6+2] Cycloaddition of Allenyl Aldehydes and Carbonyl Compounds Leading to 8-Membered Lactones
3. 学会等名 International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC-2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱野泰輔、武田健矢、大西英博、佐藤美洋
2. 発表標題 Rh(I)触媒による 4-アレナルとカルボニル化合物の分子間[6+2]環化付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第144回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西英博、増崎修一、根岸汀、佐藤美洋
2. 発表標題 Rh(I)触媒によるアリルアルコールとアルキン間での分子内不斉環化反応の開発
3. 学会等名 第15回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Oonishi
2. 発表標題 Rhodium(I)-Catalyzed Enantioselective Cyclizations between Alkyne and Allylic Alcohol
3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱野泰輔、武田健矢、大西英博、佐藤美洋
2. 発表標題 Rh(I)触媒による4-アレナールとカルボニル化合物の分子間[6+2]環化付加反応を利用した8員環ラク톤の合成
3. 学会等名 第47回複素環化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根岸 汀、増崎 修一、大西 英博、佐藤 美洋
2. 発表標題 Rh(I)触媒によるアリルアルコールの異性化/アルキンの分子内ヒドロシリ化を経由する触媒的不斉環化反応
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻谷 宙生、大西 英博、佐藤 美洋
2. 発表標題 Rh(I)触媒による4-アレナールとアルキンの[6+2]環化付加反応を鍵工程としたLongpene Bの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院精密合成化学研究室ホームページ  
<http://hokudaiougouka.main.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----