

平成22年 5月14日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790003

研究課題名 (和文) 含窒素ヘテロ環カルベンを配位子とする新規ヒドロアシル化反応の開発

研究課題名 (英文) Development of Rh(I)-Catalyzed Hydroacylation Using a N-Heterocyclic Carbene as a Ligand

研究代表者

大西 英博 (OONISHI YOSHIHIRO)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：70399955

研究成果の概要 (和文) : 含窒素ヘテロ環カルベン (NHC) を配位子とする Rh(I)錯体を合成し、実際に 4-アルケナールのヒドロアシル化反応に適用した。その結果、NHC は有機リン配位子と同様にヒドロアシル化反応を進行させることが明らかになった。また、Rh(I)-NHC 錯体と側鎖にアルキンを持つアレンリアルデヒドとの反応を検討したところ、ヒドロアシル化及びアルキンの挿入反応により生成したと考えられる二環式化合物が良好な収率で得られることを見出した。さらに、本反応を検討中にアレンリアルデヒドの分子内ヒドロアシル化反応の開発にも成功した。

研究成果の概要 (英文) : A Rh(I)-NHC catalyzed hydroacylation of 4-alkenals was investigated. As a result, it was found that the hydroacylation of 4-alkenals using a NHC as a ligands proceeded smoothly, giving cyclopentanone derivatives in high yields. And during the course of my investigation, it was also clear that the reaction of allenyl aldehydes, having an alkyne in the tether, with 10 mol% Rh(I)-NHC complexes at 65 °C produced a 5-8 fused bicyclic ketones in high yields. Furthermore, I succeeded in Rh(I)-catalyzed intramolecular hydroacylation of allenyl aldehydes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ロジウム、NHC、ヒドロアシル化、アルデヒド、イオン液体

1. 研究開始当初の背景

含窒素ヘテロ環カルベン (N-Heterocyclic Carbene, 以下 NHC と略す) は、1991 年 Arduengo らにより初めて「安定なカルベン」として単離及び X 線結晶構造解析がなされた

分子である。この報告はカルベンが単離困難な不安定化学種と考えられていたそれまでの有機化学の常識を覆すものであった。近年 NHC が様々な金属に非常に強く配位できることを見出され、これまで一般によく利用さ

れている有機リン配位子とは異なる反応性を示すことが期待された。様々な研究グループが NHC の配位子としての機能に関して研究を行ない、既存の反応において有機リン配位子の代わりに NHC を用いると、1) 錯体活性の向上、2) 錯体の安定性の向上などが見られることを報告した。しかし NHC が有機リン配位子とは異なる反応性を示すという報告は、本研究代表者らの研究室で開発された Ni(0)錯体による 1,3-ジエンとアルデヒドのカップリング反応の例を除いてほとんどなかった。

2. 研究の目的

研究の背景でも述べたように、NHC が遷移金属の配位子として利用できることが報告されて以来、様々な反応に利用されるようになってきたが、既存の配位子と異なる反応性を示したという報告はこれまでほとんどない。そこで、本研究代表者は NHC の新たな配位子としての可能性を探索すべく Rh(I)錯体によって進行するヒドロアシル化反応の配位子として NHC を利用することを計画した。すなわち、NHC が金属に強力に配位するという特徴を利用し、ヒドロアシル化反応の問題点である脱カルボニル化反応を抑制することにより、本反応の基質の適用範囲を拡張する。また、これまで多環式天然物や生物活性化合物の合成の鍵反応として利用されることの少なかったヒドロアシル化反応を環状化合物の新たな合成手段として確立する。

3. 研究の方法

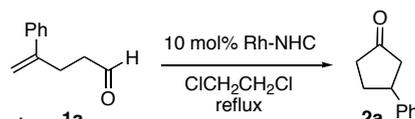
様々な NHC 配位子を持つ Rh(I)錯体を合成し、ヒドロアシル化反応における触媒活性を明らかにする。また、4-アルケナールのヒドロアシル化反応を検討するだけでなく、様々な多重結合を側鎖に持つアルデヒドと Rh(I)-NHC 錯体との反応を検討し、ヒドロアシル化反応の適用範囲を明らかにする。

4. 研究成果

(1) Rh(I)-NHC 錯体による 4-アルケナールのヒドロアシル化反応の開発

まず、Rh(I)-NHC 錯体のヒドロアシル化反応における触媒活性を評価すべく、文献既知で取り扱いが比較的容易な Rh(IMes)(cod)Cl を合成し、4-アルケナール **1a** との反応を行なった (Table 1)。その結果、Rh(IMes)(cod)Cl そのものを用いて反応を行なったが、原料を回収した (run 1)。そこで、水素雰囲気下で cod を除去した後、反応を行なったがこの場合も反応は進行しなかった (run 2)。一方、銀塩を共存させてカチオン性の Rh(I)-NHC 錯体を調製し、反応を行なうと、良好な収率で目的とする環化体 **2a** が得られることがわか

った (run 3)。



run	catalyst	time (h)	yield (%)	SM rec. (%)
1	Rh(IMes)(cod)Cl	17	0	89
2 ^a	Rh(IMes)Cl	17	0	88
3 ^b	Rh(IMes)(cod)OTf	25	90	-

^a Rh(IMes)Cl was generated in situ from Rh(IMes)(cod)Cl in dichloroethane under an atmosphere of hydrogen at room temperature for 1 h. ^b Rh(IMes)(cod)Cl + AgOTf (12 mol%)

次に本反応の適用範囲を明らかにすべく様々な基質との反応を行なった (Table 2)。その結果、**1b** や **1c** を用いても反応は進行することがわかった。また、ベンズアルデヒド部位を持つ基質 **1d** や **1e** では、反応が速やかに進行し良好な収率で目的とする環化体を与えることがわかった。以上の結果から、Rh(I)-NHC 錯体は 4-アルケナールのヒドロアシル化反応を進行させることが明らかになった。

Table 2. Hydroacylation of various 4-alkenals^a

run	substrate	conditions	product	yield (%)
1		reflux, 5 h		80
2		reflux, 60 h		44
3		40 °C, 2 h		72
4		reflux, 1 h		82

^a All reactions were carried out using 10 mol% [Rh(IMes)(cod)]OTf.

(2) Rh(I)-NHC 錯体による側鎖にアルキンを持つアレンアルデヒドの環化反応の開発

本研究代表者は本研究課題を推進する以前にアレンアルデヒド **3a** と Rh(I)錯体との反応により、一挙に二環式化合物が生成することを見出していた。しかし、既存の有機リン配位子を種々検討したが収率に問題を残していた (Table 3, runs 1,2)。そこで、研究成果(1)で述べた検討結果から、Rh(I)-NHC 錯体を本反応に適用することにした。まず、NHC として *i*Pr や *i*Pr を配位子に持つ Rh(I)錯体を用いて反応を行なったが、収率の改善は見られなかった (runs 3,4)。次に、IMes を配位子に持つ Rh(I)錯体で反応を行なったところ、反応は速やかに進行し良好な収率で目的とす

る二環式化合物 **4a** を与えることがわかった (run 5)。

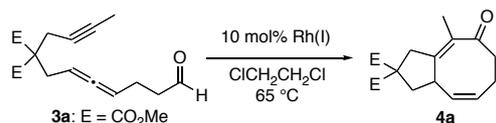


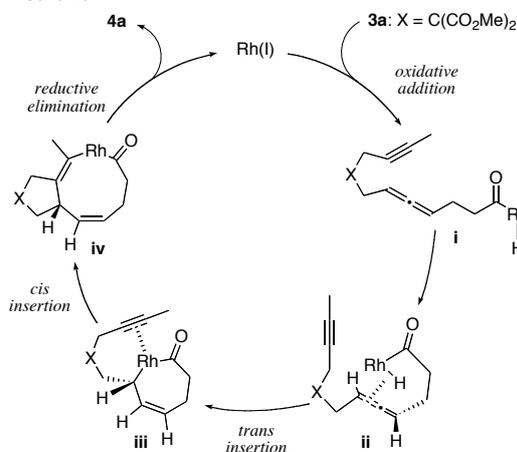
Table 3. Examination of Rh(I) catalyst

run	Rh(I)	time (h)	yield (%)
1	[Rh(PPh ₃) ₂]ClO ₄	14	23
2 ^a	[Rh(dppb)]ClO ₄	14	18
3	[Rh(I*Pr)(cod)]ClO ₄	16	23
4	[Rh(I*Pr)(cod)]ClO ₄	16	14
5	[Rh(IMes)(cod)]ClO ₄	2	76

^a SM was recovered in 22%.

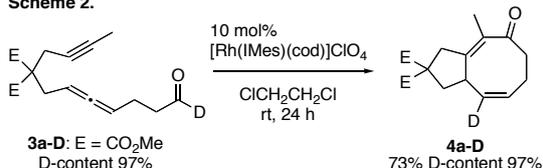
このように、環化体 **4a** が得られる機構は次のように考えられる (Scheme 1)。まず、**3a** のアルデヒド基が Rh(I) 錯体に酸化的付加し、生成したロジウム-水素結合にアレンの外側の二重結合が挿入して、7 員環ローダサイクル中間体 **iii** を形成する。続いて、側鎖のアルキンがローダサイクル中間体へ挿入し、9 員環ローダサイクル中間体 **iv** となり、**iv** から還元的脱離を経て、二環式化合物 **4a** を与えたと考えられる。

Scheme 1.



そこで、反応機構に関する知見を得るべく、基質 **3a-D** を用いて反応を行なった (Scheme 2)。その結果、オレフィン部が重水素化された環化体 **4a-D** が得られた。このことから、二環式化合物が生成する本反応は Scheme 1 で示したヒドロアシル化を経由する機構で進行していることが示唆された。

Scheme 2.



そこで本反応の適用範囲の拡大を目指し様々な基質との反応を検討した (Table 4)。その結果、アルキン上の置換基として Ph 基や TMS 基を持つ基質でも反応は良好な収率で進行することがわかった (runs 1,2)。また、

本反応はヘテロ環合成にも利用でき、さらにアルキンまでの炭素鎖を一つ長くすることにより **6-8** の二環式化合物 **4f** も生成することがわかった (runs 3-5)。このように、Rh(I)-NHC 錯体は、ヒドロアシル化及びアルキンの挿入反応を伴う環化反応において有機リン配位子よりも良好な結果を与えることを明らかにした。

Table 4. Rh(I)-IMes catalyzed cyclization of various substrates^a

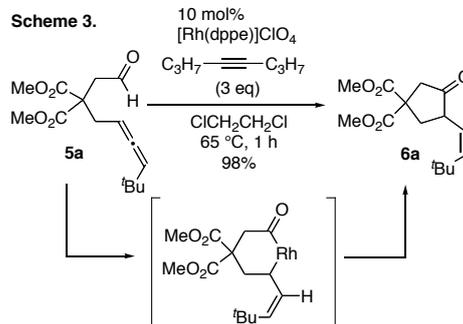
run ^a	substrate	time (h)	product	yield (%)
1	3b	1	4b	71
2	3c	1	4c	90
3	3d	1	4d	49
4	3e	1	4e	80
5	3f	8.5	4f	70

^a All reactions were carried out in ClCH₂CH₂Cl at 65 °C using 10 mol% [Rh(IMes)(cod)]ClO₄.

(3) Rh(I) 錯体によるアレニルアルデヒドの分子内ヒドロアシル化反応の開発

本研究代表者は研究成果(2)で述べた反応を分子間反応へと展開すべく検討中に非常に興味深い知見を得た。すなわち、アレニルアルデヒド **5a** と Rh(I) 錯体とを 3 等量の 4-オクテン存在下反応させると、ほぼ定量的に環化体 **6a** が得られることを見出した (Scheme 3)。

Scheme 3.



Rh(I) 錯体によるアレンとアルデヒドの分子間ヒドロアシル化反応の報告は数例あるが、分子内反応は現在までない。そこでさらに、反応条件を詳細に検討することにした (Table 5)。まず、本反応では直接生成物に取り込まれていない 4-オクテンを除いて反応を行なったところ、驚くべきことに反応時間の延長が観察され、また環化体 **6a** はほとんど得られなかった (run 2)。一方、本反応は触媒量の 4-オクテン存在下でも定量的に

環化体 **6a** を与えることがわかった (run 3)。また、本反応は 65°C でも進行し、さらに触媒量も 5 mol%まで低減できることが明らかになった (runs 4,5)。

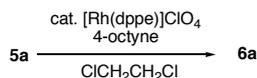


Table 5. Investigation of reaction conditions

run	Rh(I) (mol%)	4-octyne (mol%)	temp.	time (h)	yield (%)
1	10	300	reflux	1	98
2	10	-	reflux	24	complex mixture
3	10	20	reflux	1	98
4	10	20	65 °C	1	98
5	5	10	65 °C	1	98

このようにアルキンが本反応において重要な働きをすることが明らかになったので、さらに様々な置換基を持つアルキンを添加し反応を検討することにした。まず 4-オクチンと同じ内部アルキンである **7b** や **7c** を用いて反応を行なったが、いずれの場合も反応は完結しなかった (runs 2,3)。また、アセチレンジカルボン酸メチル (**7d**) を用いると、全く反応が進行せず、原料をほぼ定量的に回収する結果になった (run 4)。一方、末端アルキンである 1-オクチン (**7e**) を用いた場合にも、反応は途中で停止してしまうことがわかった (run 5)。この結果から本反応はアルキン上の置換基に大きく影響されることがわかった。現在、基質の適用範囲及び反応機構に関して詳細に検討中である。

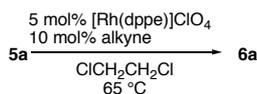


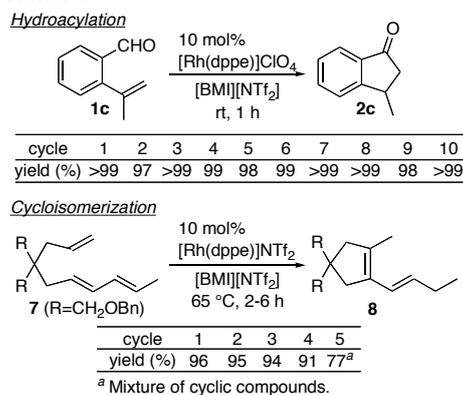
Table 6. Hydroacylation in the presence of various alkynes

run	alkyne	time (h)	yield (%)	SM rec. (%)
1	C ₃ H ₇ -≡-C ₃ H ₇ (7a)	1	98	-
2	Ph-≡-Ph (7b)	24	52	26
3	TMS-≡-TMS (7c)	24	29	52
4	MeO ₂ C-≡-CO ₂ Me (7d)	24	-	95
5	≡-C ₆ H ₁₃ (7e)	24	19	56

(4) 二座リン配位子を持つ新規 Rh(I)-NHC 錯体の合成とヒドロアシル化及び環化異性化反応への利用

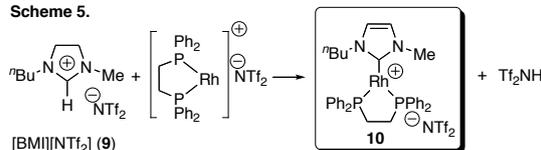
本研究代表者は最近、次世代の反応媒体として注目を浴びているイオン液体 (IL) を反応媒体とする触媒リサイクル型ヒドロアシル化反応及び環化異性化反応の開発に成功し報告している。この研究の途上、同じカチオン性の Rh(I)錯体で進行するこれらの反応を同じ IL 中で行なっても触媒のリサイクル効率が大きく異なることが明らかになった (Scheme 4)。

Scheme 4.



この原因はおそらく、NHC 前駆体と類似の構造を持つ IL (**9**) から NHC が生成し、Rh(I)-NHC 錯体が反応系内で形成されているためではないかと考えた (Scheme 5)。すなわち、この Rh-NHC 錯体 **10** がヒドロアシル化反応には活性を示すものの、環化異性化反応にはほとんど活性を示さないのではないかと考えた。

Scheme 5.



そこで実際に dppe と NHC の両方を配位子に持つ Rh(I)錯体 **11** を合成し、その活性を調べることにした。その結果、Rh(I)-NHC 錯体 **11** と AgNTf₂ から調製されるカチオン性 Rh(I)錯体 **12** は、ヒドロアシル化反応を進行させるものの、環化異性化反応はほとんど進行させないことがわかった (Tables 7,8)。このことは、当初の予想通り IL を反応媒体とするこれら二つの反応における触媒のリサイクル効率の違いが、Rh(I)-NHC 錯体の形成によるものであることを示唆する結果である。

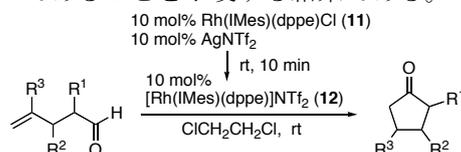


Table 7. Rh(I)-NHC-catalyzed hydroacylation using various substrates

run	substrate	time (h)	product	yield (%)
1	Ph-CH=CH-CH ₂ -CHO	5	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO	>99
2	Ph-CH=CH-CHO	2	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CO	89
3	Cyclohexyl-CH=CH-CHO	6	Cyclohexyl-CH ₂ -CH ₂ -CO	85 ^a

^a cis/trans = 91/9.

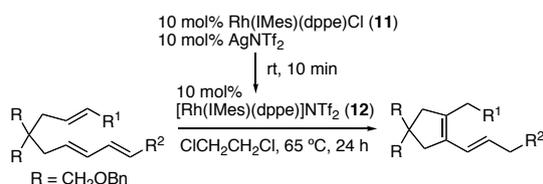


Table 8. Rh(I)-NHC-catalyzed cycloisomerization using various substrates

run	substrate	yield (%)
1		^a
2		^a
3		^a

^a Complex mixture.

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 3 件)

1. Yoshihiro Oonishi, Akira Saito, Miwako Mori, and Yoshihiro Sato; Rh(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,3-Diene with Alkene in a Tether. *Synthesis* **2009**, 969-979. (査読有)
2. Yoshihiro Oonishi, Akira Saito, and Yoshihiro Sato; Study on Rh(I)-catalyzed cycloisomerization of dienes with alkenes in ionic liquids: effect of the structure of ILs on catalyst recyclability. *Green Chem.* **2009**, *11*, 330-333. (査読有)
3. Hiroki Yamamoto, Yoshihiro Oonishi, and Yoshihiro Sato; Construction of Chiral Quaternary Carbon Centers via Palladium-Catalyzed Asymmetric Deconjugative Allylation. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1485-1495. (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

1. ○細谷 昭仁, 大西 英博, 佐藤美洋, “ロジウム触媒を用いたアレン-インとアルデヒドの新規環化反応の開発”, 日本薬学会第 130 年, 2010.3.29, 岡山大学 (岡山), (査読無)
2. ○大西 英博, 細谷 昭仁, 佐藤美洋, “ロジウム触媒によるアレン-インとアルデヒドの分子内環化反応を利用した二環式化合物の合成”, 日本化学会第 90 春季年会, 2010.3.28, 近畿大学 (大阪), (査読無)
3. ○大西 英博, 佐々木 隆行, 齊藤 誠, 佐藤 美洋, “Synthesis of Rh(IMes)(dppe)Cl and Its Utilization in Hydroacylation and Cycloisomerization”, 第 56 回有機金属化学討論会, 2009.9.10, 同志社大学 (京都), (査読有)

4. ○細谷 昭仁, 大西 英博, 佐藤 美洋, “Rh(I)-Catalyzed Cyclization of Allene-Yne and Tethered Aldehyde”, 第 56 回有機金属化学討論会, 2009.9.10, 同志社大学 (京都), (査読有)
5. ○佐々木 隆行, 大西 英博, 佐藤 美洋, “二座ホスフィン配位子をもつ新規 Rh-NHC 錯体の合成とヒドロアシル化反応・環化異性化反応への利用”, 日本薬学会第 129 年会, 2009.3.27, 国立京都国際会館 (京都), (査読無)
6. ○佐藤 美洋, 大西 英博, 齊藤 誠, “Cationic Rh(I)-Catalyzed Cyclizations in IIs”, 23rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2008), 2008.7.14, Rennes (France), (査読無)
7. ○齊藤 誠, 大西 英博, 佐藤 美洋, “Rh(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,3-Diene and Tethered Alkene in Ionic Liquids”, 17th International Conference on Organic Synthesis, 2008.6.26, Daejeon (Korea), (査読無)
8. ○大西 英博, 五十嵐 絵里, 川井 諒平, 齊藤 望, 佐藤 美洋, “Enyne Metathesis in Ionic Liquids Using an Imidazolium-Tagged Ruthenium Catalysts”, 17th International Conference on Organic Synthesis, 2008.6.26, Daejeon (Korea), (査読無)

[その他]

ホームページ等

<http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
大西 英博 (OONISHI YOSHIHIRO)
北海道大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 70399955
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし