

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 16日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790002

研究課題名（和文）ローダサイクル中間体を利用した多環式化合物の効率的合成法の開発と不斉合成への応用

研究課題名（英文）Construction of Polycyclic Compounds via Rhodacycle Intermediate and Its Application to the Asymmetric Synthesis

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）：Rh(I)-NHC 触媒による 4-アレナールと末端アルキンの分子間反応を検討し、単環式の 8 員環化合物が立体選択的に良好な収率で生成することを見いだした。また、91% ee の 4-アレナールを基質として用いると、不斉収率を損なうことなく反応が進行することも明らかにした。一方、これらの反応の研究途上、アレニンとアルデヒドの間でモードの異なる分子内環化反応が進行し、環サイズの異なる二環式化合物が生成することも見いだした。

研究成果の概要（英文）：Rh(I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of 4-allenals with terminal alkynes proceeds smoothly, giving 8-membered cyclic compounds in good to high yields with high regioselectivities. It was also found that in the case of the chiral allene studied, chirality is almost conserved in the course of the cyclization. During ongoing investigation of this cycloaddition, we discovered another type of cyclization of allenynes with tethered aldehydes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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、アルキン、アレニン、アルデヒド、NHC

1. 研究開始当初の背景

遷移金属によって触媒される $[m + n]$ または $[m + n + o]$ 環化付加反応は、環状化合物の効率的な合成法として広く知られている。一般に、これらの反応は 2 つの多重結合が遷移金属に酸化的環化付加を起こすことにより生成する「メタラサイクル」を経由して進行する。例えば、このメタラサイクルから還元的脱離が進行すると、 $[2 + 2]$ 環化付加反

応により 4 員環化合物が生成し、一酸化炭素やアルキン等の多重結合の挿入が起こると、 $[2 + 2 + 1]$ もしくは $[2 + 2 + 2]$ 環化付加反応が進行し、5 員環や 6 員環化合物を与える。このように、遷移金属触媒による環化付加反応は、4 員環から 6 員環までの環状化合物の合成が可能であり、天然物や生理活性化合物の合成における鍵反応として頻繁に利用されている。一方、7 員環以上

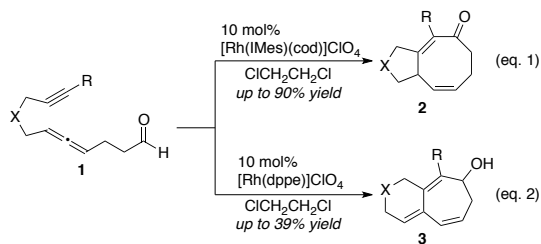
の環状化合物の合成に環化付加反応を利用しようとする試み、すなわち『高次環化付加反応』の開発に関して、これまで報告例が少なかった。

2. 研究の目的

先にも述べたように、遷移金属触媒による高次環化付加反応の報告例が少ない。そこで、申請者が最近開発した Rh(I)触媒による 2 つの環化反応の適用範囲を拡大し、新たな高次環化付加反応の開発へと展開する。

3. 研究の方法

申請者は最近 Rh(I)触媒と側鎖にアルデヒドを持つアレンイン **1** との反応を検討し、2 つの異なる環化反応が進行することを見出し報告した (Scheme 1)。すなわち、NHC を配位子に持つ Rh(I)触媒との反応では、5 員環と 8 員環が縮環した二環式ケトン **2** (eq. 1) が、一方、dppe を配位子に持つ Rh(I)触媒との反応では、6 員環と 7 員環が縮環した二環式アルコール **3** (eq. 2) を選択的に与える。これらの結果は、配位子を選択することにより、同一の基質から環サイズの異なる二環式化合物の作り分けが可能になることを示している。そこで、Scheme 1, eq. 1 の反応をさらに効率的で汎用性の高い『高次環化付加反応』へと発展すべく、分子間反応に展開する。一方、Scheme 1, eq. 2 に示す反応に関しては、種々条件検討を行ったものの、目的とする二環式化合物の収率は 39% に留まっていた。そこで、収率の改善を目指し、反応条件の最適化を行なう。



Scheme 1. Rh(I)-Catalyzed Cyclization of Allenynes **1**

4. 研究成果

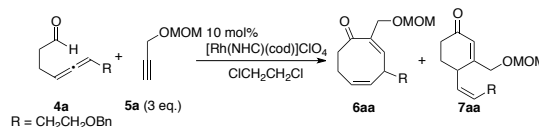
(1) Rh(I)触媒による 4-アレンールと末端アルキンの分子間環化付加反応の開発

10 mol% [Rh(IMes)(cod)]ClO₄ 存在下、4-アレンール **4a** と末端アルキン **5a** との反応をジクロロエタン中、室温にて行なった (Table 1)。その結果、目的とする 8 員環化合物 **6aa** が 61% の収率で得られた (run 1)。またこの際、6 員環化合物 **7aa** も 17% 生成した。一方、SIMes を配位子に持つ Rh(I)触媒との反応では興味深いことに、8 員環化合物 **6aa** のみが生成することわかった (run 2)。さらに、反応温度を 0 °C で行なうと、**6aa**

の収率が 83% まで向上した (run 3)。

そこで次に、様々な末端アルキン **5** と 4-アレンール **4a** との反応を検討することにした (Table 2)。側鎖にエステル部位を持つアルキン **5b** や窒素原子を持つアルキン **5c** でも反応は立体選択的に進行することがわかった (runs 1 and 2)。一方、単純なアルキン **5d** や電子求引基を持つアルキン **5e** を用いると若干選択性は低下するものの対応する 8 員環を中程度の収率で与えることも明らかになった。さらに、アルキンとしてアセチレンガスを用いると、8 員環化合物が選択的かつ良好な収率で生成することも見いだした。

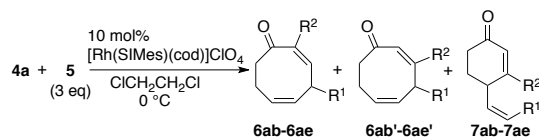
Table 1. Cyclization Using Various Rh(I) Complexes



run	NHC	conditions	yields (%) ^a	
			6aa	7aa
1	IMes ^b	rt, 9 h	61 (57)	19 (17)
2	SIMes ^b	rt, 2 h	68	-
3	SIMes ^b	0 °C, 12 h	83 (81)	-

^a Yields were determined by NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Isolated yields are given in parenthesis. ^b All reactions were carried out using 10 mol% [Rh(NHC)(cod)]ClO₄ generated in situ from Rh(NHC)(cod)Cl (10 mol%) and AgClO₄ (10 mol%).

Table 2. Cyclization Using Various Alkynes^a



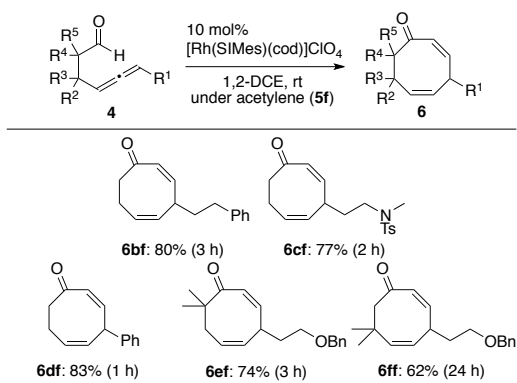
run	alkyne 5	time (h)	yields (%)		
			6	6'	7
1 ^b	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CO ₂ —≡	24	75	-	-
	5b				
2 ^b	TsN—≡	15	61	-	-
	5c				
3	<i>n</i> -Bu—≡	46	68	5	11
	5d				
4 ^b	MeO ₂ C—≡	4	56	22	-
	5e				
5 ^b	≡	2	84	-	-
	5f				

^a R¹ = CH₂CH₂Bn. ^b run at rt.

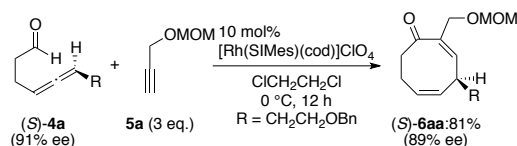
次にアセチレンガス雰囲気下、様々な 4-アレンール **4** との反応を検討することにした (Table 3)。その結果、側鎖に芳香族や窒素

官能基を持つ 4-アレンールを用いても良好な収率で 8 員環化合物 (**6bf** and **6cf**) を与えることがわかった。また、アレン上にフェニル基を持つ基質でも同様に目的の環化体 **6df** を与えた。一方、一般にヒドロシル化では反応が進行しにくい 2,2-及び 3,3-二置換の 4-アレンールを用いても反応は速やかに進行し、8 員環 (**6ef** and **6ff**) が良好な収率で生成することも明らかにした。

Table 3. Cyclization Under Acetylene



最後に本反応の不斉合成への応用を目指し、光学活性な 4-アレンールを用いて反応を検討した。その結果、基質の不斉収率を損なうことなく環化反応が進行することもわかった (Scheme 2)。



Scheme 2. Chiral Transfer Reaction

(2) Rh(I)触媒によるアレンインとアルデヒドの環化反応の開発

研究の背景でも述べたが、Scheme 1, eq. 2 に示す反応は種々条件を検討したが、環化体の収率が 39%に留まっていた。そこで今回申請者は、アルキンとアレンを繋ぐ炭素鎖を 2 つにしたアレンイン **8a** を基質として再度反応を検討し直すことにした (Table 4)。10 mol% [Rh(dppe)]ClO₄ 存在下、ジクロロエタン中、50 °C にて反応を行なったところ、速やかに原料は消失し、5 員環と 7 員環が縮環した二環式アルコール **9a** が 80% と良好な収率で生成することがわかった (run 1)。そこでさらに、Rh(I)触媒の検討を行うことにした。Wilkinson 錯体を用いると、原料を回収する結果になった (run 2)。一方、dppe と同じ二座配位子である dppb や DPEphos を用いた場合にも反応は進行しなかった (runs 3 and 4)。興味深いことに、dppbz を配位子として用いると環化体 **9a** の収率は 91% まで向上することがわかった (run 5)。

Table 4. Rh(I)-Catalyzed Cycloaddition of **8**

run	Rh(I) complex	time (h)	yield (%)
1 ^a	[Rh(dppe)]ClO ₄	1	80
2	RhCl(PPh ₃) ₃	18	5 ^{b, c}
3 ^a	[Rh(dppb)]ClO ₄	26	- ^c
4 ^a	[Rh(DPEphos)]ClO ₄	22	- ^c
5 ^a	[Rh(dppbz)]ClO ₄	1	91

^a Reactions were carried out using 10 mol% [Rh(ligand)]ClO₄ generated in situ from [Rh(ligand)(nbd)]ClO₄ (10 mol%) under an atmosphere of hydrogen. ^b Yield was determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^c The starting material was recovered in 66% (run 2), 75% (run 3) and 56% (run 4) yields, respectively.

次に様々な基質を用いて環化反応を検討することにした。シリルオキシメチル基や TMS 基を置換基として持つ基質 (**8b** and **8c**) でも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 (**9b** and **9c**) を与えた (runs 1 and 2)。また、塩素原子やエステル基のような電子求引基を持つアルキン上を持つ場合も反応は進行した (run 3 and 4)。一方、アルキン上に芳香環を持つ基質 (**8f-8h**) でも良好な収率で目的の環化体を与えることがわかった (runs 5-7)。また、本反応は含窒素複素環の構築にも適用可能であることも明らかにした (run 8)。

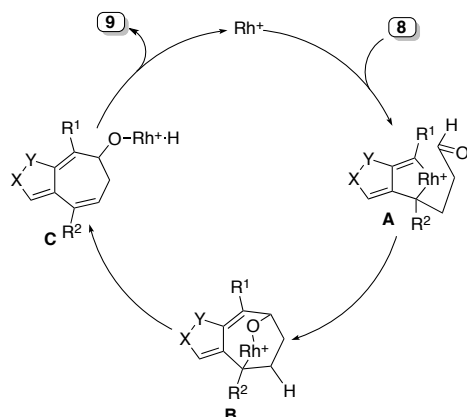
Table 5. Cyclization of Various Substrates^{a, b}

run	substrate	time (h)	product
1	8b : R = CH ₂ OTBS	2	9b : 72%
2 ^c	8c : R = TMS	1	9c : 91%
3	8d : R = Cl	1	9d : 75%
4	8e : R = CO ₂ Me	1	9e : 88%
5	8f : R = H	1	9f : 83%
6	8g : R = OMe	2	9g : 82%
7	8h : R = CO ₂ Me	1	9h : 76%
8	8i	1	9i : 71%

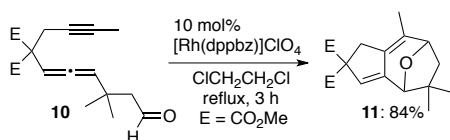
^a Reactions were carried out using 10 mol% [Rh(dppbz)]ClO₄ generated in situ from [Rh(dppbz)(nbd)]ClO₄ (10 mol%) under an atmosphere of hydrogen at 50 °C. ^b E = CO₂Me. ^c In the presence of MS4A.

このような二環式化合物が生成する機構は現在のところ次のように考えている (Scheme 3)。まず、基質 **8** のアルキンとアレン部位が Rh(I)触媒に酸化的環化付加し、5-5 のローササイクル中間体 **A** を形成する。続いて、Rh-Csp² に側鎖のアルデヒド基が挿入し、オキサローダサイクル中間体 **B** が生成し、このものからβ-水素脱離が起こり、ローダサイクル中間体 **C** を与える。最後に、この中間体 **C** から還元的脱離が進行し、二環式化合物 **9** が生成したと考えられる。

そこで、この反応機構に関する知見を得るべく、アルデヒド基のβ位に水素原子を持たない基質 **10** を用いて反応を行なうことにした (Scheme 4)。すなわち、この基質を用いても同様の機構で反応が進行するならば、オキサローダサイクル中間体 **B** を形成した際、β位に水素原子が存在しないため、中間体 **B** から還元的脱離が起こり、架橋エーテル構造を持つ多環式化合物が得られるのではないかと考えた。そこで、10 mol% [Rh(dppbz)]ClO₄ 存在下、ジクロロエタン中、加熱還流条件下反応を行なったところ、予想通り環化体 **11** が良好な収率で生成することがわかった。この結果、二環式化合物を与える本反応が Scheme 3 に示す反応機構で進行していることを示唆する結果である。



Scheme 3. Possible Reaction Mechanism



Scheme 4. Cyclization of **10**

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, Akihito Hosotani,

and Yoshihiro Sato; Rh(I)-Catalyzed Formal [6+2] Cycloaddition of 4-Allenals with Alkynes or Alkenes in a Tether. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10386-10389. (査読有)

DOI:10.1021/ja203824v

2. Takashi Mizuno, Yoshihiro Oonishi, Masanori Takimoto, and Yoshihiro Sato; Total Synthesis of (-)-Corynantheidine by Nickel-Catalyzed Carboxylative Cyclization of Enynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2606-2609. (査読有)

DOI: 10.1002/ejoc.201100147

3. Yoshihiro Oonishi, Ai Taniuchi, and Yoshihiro Sato; Rh(I)-Catalyzed Hydroacylation/Cycloisomerization Cascade Reaction: Application to the Construction of the Tricyclic Core of Guanacastepenes. *Synthesis* **2010**, 2884-2892. (査読有)

DOI: 10.1055/s-0030-1258184

[学会発表] (計 10 件)

1. ○細谷昭仁, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒による4-アレンールとアルキンの分子間[6+2]環化付加反応の開発”, 日本薬学会第132年会, 2012.3.31, 北海道大学(札幌市), (査読無)
2. ○北野喜隆, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒を用いたアレンインとアルデヒドの分子内[2+2+2]環化反応の開発”, 日本薬学会第132年会, 2012.3.31, 北海道大学(札幌市), (査読無)
3. ○齊藤 誠, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒によるアレンールアルデヒドとアルキンの不斉[2+2+2]環化付加反応の開発”, 日本薬学会第132年会, 2012.3.31, 北海道大学(札幌市), (査読無)
4. ○横江貴之, 細谷昭仁, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒を用いたアレンインとアルデヒドの環化付加反応: ピシクロ[5.3.0]デカトリエン骨格の新規構築法の開発”, 日本薬学会第132年会, 2012.3.31, 北海道大学(札幌市), (査読無)
5. ○北野喜隆, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒によるsp³ C-H結合活性化を経由するアレンインの環化反応”, 日本薬学会第132年会, 2011.9.8, 名古屋大学(名古屋市), (査読有)
6. ○北野喜隆, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)-触媒を用いたアレンインの三員環形成を伴う環化反応の開発”, 日本薬学会第131年会, 2011.3.31, ツインメッセ静岡(静岡), (査読無)
7. ○木村雄輝, 佐々木隆行, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒によるアレンールアルデ

- ヒドのヒドロアシル化反応の開発”, 日本薬学会第 131 年会, 2011.3.31, ツインメッセ静岡 (静岡), (査読無)
8. ○大西英博, 細谷昭仁, 木村雄輝, 佐々木隆行, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒によるアレンアルデヒドの分子内環化反応の開発”, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010.11.1, ウィンクあいち (愛知), (査読有)
 9. ○大西英博, 佐々木隆行, 木村雄輝, 佐藤美洋, “Rh(I)-catalyzed Intramolecular Hydroacylation of Allenyl Aldehyde”, 24th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2010), 2010.7.22, Taipei International Convention Center (台湾), (査読無)
 10. ○細谷昭仁, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)-Catalyzed Cyclization of Allenyl Aldehyde and Tethered Alkyne”, 24th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2010), 2010.7.22, Taipei International Convention Center (台湾), (査読無)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[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