

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460001

研究課題名(和文) アレンの動的速度論的不斉変換を基盤とする新規反応の開発

研究課題名(英文) Development of Novel Cyclization of Allene through Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：Rh(I)触媒による4-アレナールの触媒的不斉環化反応の反応機構を明らかにすべく検討を行なった。その結果、反応の経時変化を詳細に解析することにより、添加剤であるニトリルはアレンのラセミ化を促進していることが示唆された。また、アレンを基質とする新たな触媒的不斉環化反応の開発を目指し検討を行ない、3つの新しい環化反応の開発に成功した。これらの反応においても基質のアレン部分は反応系内で容易にラセミ化し、反応経路に大きく影響を与えることがわかった。Rh(I)触媒によりアレンは比較的容易にラセミ化することから、この現象を利用することで新たな触媒的不斉反応の開発が可能になるものと期待される。

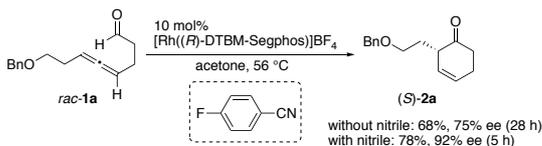
研究成果の概要(英文)：The hydroacylation of 4-allenal proceeded smoothly, giving 6-membered ketones in good yields (up to 84% yield) with high ee's (up to 96% ee) even though racemic allenes were used as substrates. The mechanistic studies revealed that the nitrile would accelerate the racemization of allene rather than improve the yield and ee of the product. Additionally, I have succeeded in development of several new cyclizations using allene as a substrate. In these reactions, it was found that the racemization of allene moiety would be easy to occur under reaction conditions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ロジウム アレン アルキン アルケン カルボニル イミン ラセミ化 環化反応

### 1. 研究開始当初の背景

連続する2つの二重結合、すなわち“アレン”は特異的な反応性を有することから、遷移金属を触媒とする様々な環化反応の基質として利用されている。しかしながら、アレンは1,3-二置換になると軸性キラリティーを生じるため、環化反応の基質としてはいつもラセミ体を用いていることになる。したがって、これまでアレンを基質とする触媒的不斉環化反応の報告は極めて限られていた。このような背景のもと、本研究代表者はRh(I)触媒を反応に用いると、アレンのラセミ化を伴う触媒的不斉環化反応が進行することを見出した (Scheme 1)。



Scheme 1. アレンの分子内ヒドロシリル化反応

### 2. 研究の目的

アレンのラセミ化を伴う環化反応 (Scheme 1) の反応機構に関する詳細な解析を行ない、その結果をもとにこれまでほとんど研究されていないアレンを基質とする様々な環化反応を触媒的不斉反応に展開する。

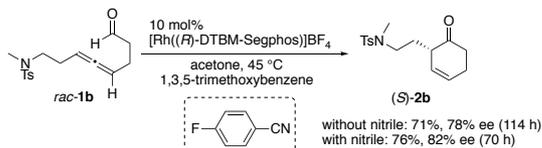
### 3. 研究の方法

Rh(I)触媒による4-アレナールの環化反応の経時変化を観察し、反応機構及び添加剤であるニトリルの効果に関して明らかにするとともに、他の基質を用いた環化反応においてもアレンのラセミ化が速やかに起こるか検証する。

### 4. 研究成果

(1) Rh(I)触媒による4-アレナールの触媒的不斉環化反応におけるニトリルの添加効果

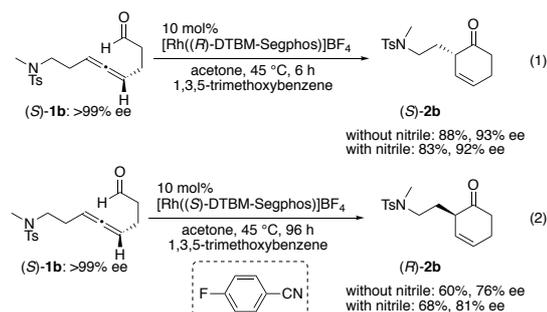
Rh(I)触媒によるラセミ体1bの環化反応における4-フルオロベンズニトリルの添加効果について明らかにすべく検討した (Scheme 2)。その結果、先に反応とは異なり4-フルオロベンズニトリルを添加すると反応時間の短縮のみが観察された。



Scheme 2. ニトリルの添加効果

次に、光学活性な基質(S)-1bを別途合成し、より詳細に反応の経時変化を観察することにした (Scheme 3)。まず、(R)-DTBM-Segphosを配位子として(S)-1bとの反応を行なった。その結果、この場合にはニトリル存在下、非存在下に関わらず、反応は速やかに進行し、環化体(S)-2bが良好な収率及び不斉収率で得られた (eq. 1)。一方、絶対配置

の異なる(S)-DTBM-Segphosを配位子として反応を行なうと、いずれの場合も反応時間の延長が観察され、先の反応とは異なる絶対配置を持つ環化体(R)-2bが生成した (eq. 2)。この結果は、(S)-DTBM-Segphosを配位子とすると、基質(S)-1bが(R)-1bへと異性化した後、環化反応が進行するため、反応時間の延長が観察されたものと考えられる。また、これらの反応をより詳細に解析したところ、ニトリル存在下では、反応の初期段階(0-200 min)で基質(S)-1bが、速やかに消失し、環化体(R)-2bが生成していることが明らかになった (Figure 1)。以上の結果から、現在のところニトリルは基質のラセミ化を促進しているものと考えている。



Scheme 3. 光学活性な基質(S)-1aを用いた反応

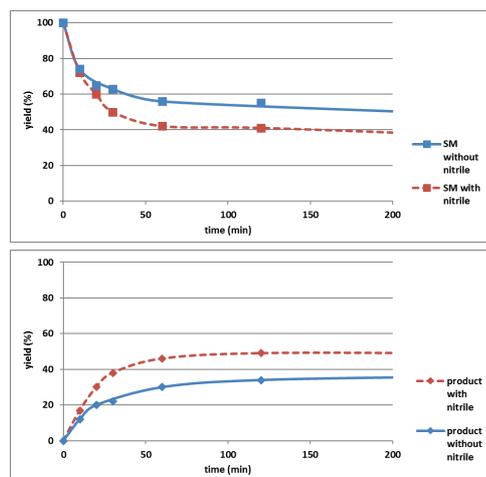
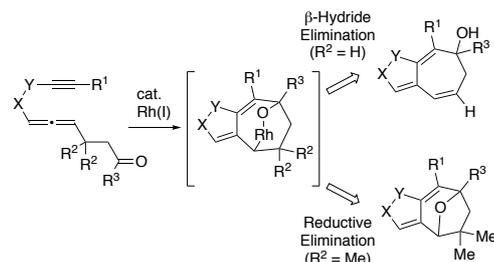


Figure 1. ニトリル非存在下での経時変化

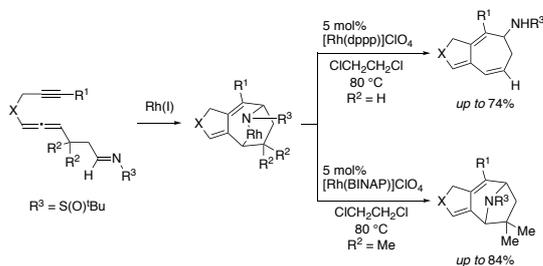
(2) Rh(I)触媒によるアレン、アルキン及びビミン間での環化反応の開発

本研究代表者は既にアレン、アルキン及びカルボニル間で進行する環化反応を見出し既に報告している (Scheme 4)。



Scheme 4. Rh(I)触媒によるアレン、アルキン及びカルボニル間での環化反応

今回、カルボニルの代わりにイミンを用いても同様の反応が進行するか検討した (Scheme 5)。その結果、配位子を適切に選択することによってイミンを用いても環化反応が進行することが明らかになった。



Scheme 5. Rh(I)触媒によるアレン、アルキン及びイミン間での環化反応

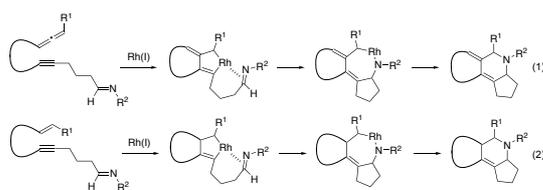
また、本反応の適用範囲の拡大を目指し、6員環形成反応へと展開すべく検討を行なった。その結果、基質 **3** を用いた場合には、2つの環化体が生成することがわかった (Scheme 6)。反応機構を詳細に調べたところ、本反応でもアレンのラセミ化が起こっていることが明らかになった。



Scheme 6. 6員環形成反応への展開

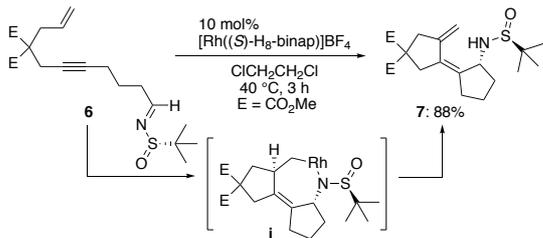
### (3) Rh(I)触媒によるアルケン、アルキン及びイミン間での環化反応の開発

先に述べたイミンの環化反応の基質のデザインを変えて環化反応を検討した (Scheme 7, eq. 1)。種々反応条件を検討したが、望みとする環化体は低収率に留まった。そこで、アレンよりも反応性の低いアルケンを持つ基質で反応を検討することにした (Scheme 7, eq. 2)。



Scheme 7. イミンを用いた [2+2+2] 環化反応

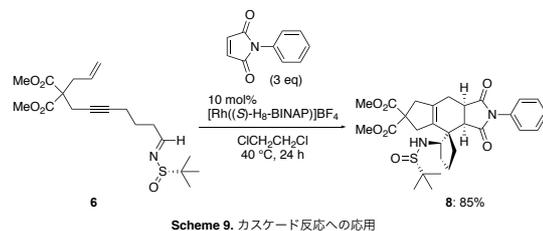
その結果、Rh(I)触媒と基質 **6** との反応では、ローダサイクル中間体 **i** からのβ-水素脱離を経由して、環化体 **7** が良好な収率で生成することがわかった (Scheme 8)。



Scheme 8. Rh(I)触媒によるアルケン、アルキン及びイミン間での環化反応

この反応で生成する環化体 **7** は、1,3-ジエン構造を有している。そこで、Diels-Alder 反

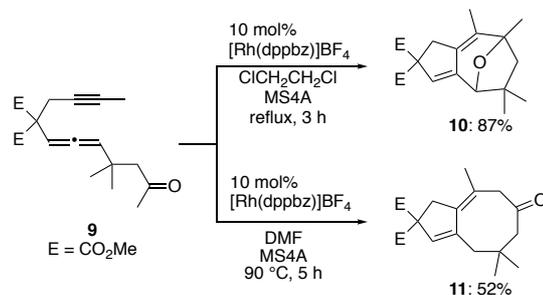
応と組み合わせたカスケード反応へと展開すべく検討した (Scheme 9)。その結果、二段階目の Diels-Alder 反応が立体選択的に進行し、スピロ環化合物が良好な収率で生成した。



Scheme 9. カスケード反応への応用

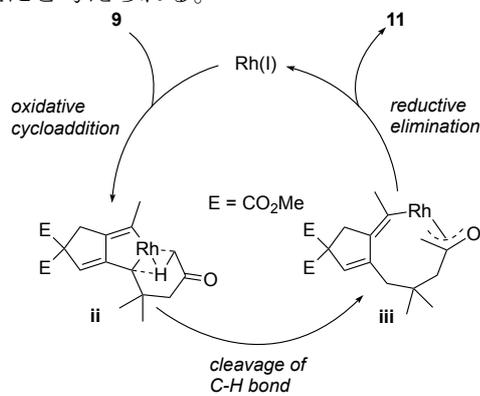
### (4) Rh(I)触媒によるアレン、アルキン及びケトン間での環化反応の開発

Scheme 4 で述べたように、アレン、アルキン及びカルボニル間で進行する環化反応を見出し既に報告していたが、反応条件の検討中に興味深い知見を得た (Scheme 10)。すなわち、反応溶媒をジクロロエタンから DMF に変えて反応を行なうと、環サイズの異なる二環式化合物 **11** が生成することがわかった。



Scheme 10. 環化反応における溶媒効果

環化体 **11** が生成する機構は現在のところ次のように考えられる。まずアレンとアルキンがロジウム錯体に酸化的環化付加し、5員環ローダサイクル中間体 **ii** を生成する。続いて、カルボニルメチル基の C-H 結合が切断され、オキサ-π-アリルロジウム中間体 **iii** を形成する。最後に還元的脱離を経て環化体 **11** を与えたと考えられる。



Scheme 11. 環化反応の機構

次に、本反応の基質の適用範囲に関して検討した (Table 1)。その結果、いずれの基質の場合も中程度から良好な収率で目的の環化

体を与えることが明らかになった。

Table 1. 基質の適用範囲

run	substrate	conditions	product	yield (%)
1 <sup>a</sup>		reflux, 40 h		77
2 <sup>a</sup>		reflux, 64 h		32
3 <sup>b</sup>		90 °C, 24 h		34
4		50 °C, 24 h		50
5 <sup>b</sup>		50 °C, 18 h		58

<sup>a</sup> THF was used as a solvent instead of DMF. <sup>b</sup> MS4A was used as an additive instead of MS3A.

## 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 4 件)

1. Yoshio Hato, Yoshihiro Oonishi, Yasunori Yamamoto, Kiyohiko Nakajima, Yoshihiro Sato; Stereoselective Construction of Spiro-Fused Tricyclic Frameworks by Sequential Reaction of Enynes, Imines, and Diazoalkenes with Rh(I) and Rh(II) Catalysts. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7847–7854. (査読有)  
DOI: 10.1021/acs.joc.6b01502
  2. Yoshihiro Oonishi, Yoshio Hato, and Yoshihiro Sato; Rhodium(I)-Catalyzed Diastereoselective Cycloisomerization of Enynes with Tethered (*S*)-2-Methyl-2-propanesulfinyl Imine. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2273–2279. (査読有)  
DOI: 10.1002/adsc.201600310
  3. Yoshihiro Oonishi, Yoshio Hato, and Yoshihiro Sato; Rhodium(I)-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition between Allene, Alkyne, and Imine via a Strained Azarhodacycle Intermediate. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3033–3039. (査読有)  
DOI: 10.1002/adsc.201500417
  4. Yoshihiro Oonishi, Akira Saito, and Yoshihiro Sato; Rhodium(I)-Catalyzed Intermolecular [2+2+2] Cycloaddition of Allenyl Aldehydes with Alkynes and Related Cyclization. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 81–86. (査読有)  
DOI: 10.1002/ajoc.201402239
- [学会発表] (計 10 件)
1. 大西英博, 増崎修一, 坂本駿希, 佐藤美洋, “ローダサイクルの形成を引き金とするエニンの触媒的不斉環化反応: C-H 結合及び O-H 結合の切断を伴う四置換炭素の構築”, 2016.11.7, 清水文化会館マリナート(静岡県静岡市).
  2. 増崎修一, 坂本駿希, 大西英博, 佐藤美洋, “ローダサイクル中間体の形成を引き金とするエニンの新規不斉環化反応の開発”, 第 33 回有機合成化学セミナー, 2016.9.7, ヒルトンニセコビレッジ(北海道ニセコ町).
  3. 増崎修一, 坂本駿希, 大西英博, 佐藤美洋, “Rhodium-Catalyzed Enantioselective Cyclizations of Enynes for Construction of a Chiral Quaternary Carbon Center”, ICOMC, 2016.7.21,メルボルン(オーストラリア).
  4. 横江貴之, 大西英博, 佐藤美洋, “ローダサイクル中間体を経由するアレンイン-カルボニル間の分子内環化反応”, 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015.10.26, 近畿大学 11 月ホール(大阪府東大阪市).
  5. 羽藤啓夫, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization via Insertion of a C=N Bond into a Rhodacycle Intermediate”, 第 62 回有機金属化学討論会, 2015.9.9, 関西大学千里山キャンパス(大阪府大阪市).
  6. 羽藤啓夫, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)-Catalyzed Cyclization of Enynes with Tethered Imines via Insertion of a C=N Bond into a Rhodacycle Intermediate”, OMCOS18, 2015.7.1, シッチェス(スペイン).
  7. 大西英博, 羽藤啓夫, 佐藤美洋, “アザローダサイクル中間体を経由する新規環化反応の開発”, 第 13 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2015.5.22, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス・ローム記念館(滋賀県草津市).
  8. 大西英博, 横江貴之, 細谷昭仁, 佐藤美洋, “Rhodium(I)-catalyzed enantioselective intramolecular hydroacylation of 4-allenals”, 249th ACS Meeting, 2015.3.24, デンバー(アメリカ).
  9. 大西英博, 細谷昭仁, 横江貴之, 佐藤美洋, “Rh(I)触媒による 4-アレナールの不斉分子内ヒドロアシル化反応の開発”, 第 61 回有機金属化学討論会, 2014.9.24, 九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市).
  10. 横江貴之, 細谷昭仁, 大西英博, 佐藤美洋, “Rh(I)-Catalyzed Cyclization of Allenynes with a Carbonyl Group through Unusual Insertion of a C=O Bond into a Rhodacycle Intermediate”, ICOMC 2014, 2014.7.17, ロイトン札幌(北海道札幌市).

- 〔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・准教授

研究者番号：70399955

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

研究者番号：

### (4) 研究協力者

なし