様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　５ 月 ２０ 日現在

機関番号：１０１０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ０６９６０

研究課題名（和文）ロジウム触媒による基質のラセミ化を利用した光学活性環状化合物の合成

研究課題名（英文）Synthesis of optically active cyclic compounds by rhodium-catalyzed cyclization through racemization of substrates

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）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：動的速度論的光学分割はラセミ体から効率よく光学活性な目的物を得る手段と言えるが、基質が限定されるため、これまで有機合成、特に環状化合物の合成に利用されることは少なかった。今回、本研究代表者はロジウム触媒がアレンやアルデヒドのラセミ化を促進することを利用して、動的速度論的光学分割を経由する新たな環化反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
多くの生物活性化合物は、光学活性な環状骨格を有しており、いかに効率よくその骨格を構築するかが有機合成化学において重要とされている。本研究は、動的速度論的光学分割を利用した光学活性な環状化合物の合成法の開発であり、今回開発したいくつかの方法が、生物活性化合物の新たな合成手法の一つになるものと期待される。また、本研究は、これまでほとんど環状化合物の合成に利用されることのなかった動的速度論的光学分割を用いており、触媒的不斉合成の分野に新たな知見を与えるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Although dynamic kinetic resolution is an efficient method for synthesis of chiral compounds from racemic compounds, it has not been widely used in organic synthesis. In this context, new cyclization via dynamic kinetic resolution, taking advantage of racemization of allenes and aldehydes by rhodium catalysis have 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　触媒的不斉合成　アレン　アルデヒド　アルキン　動的速度論的光学分割　ヒドロアシル化　アルコール

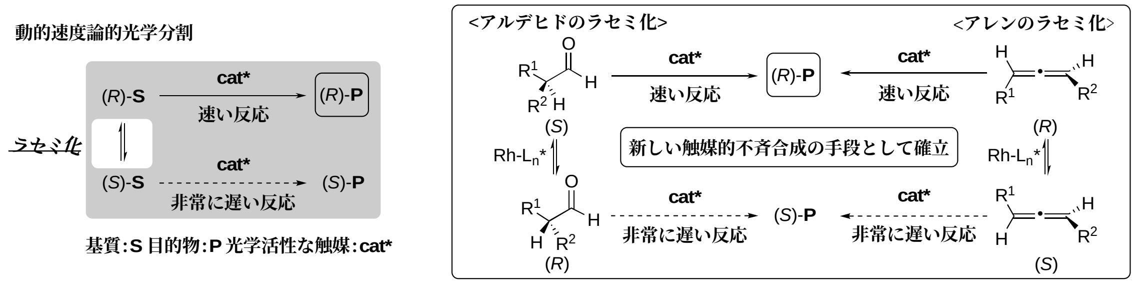
※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

「動的速度論的光学分割」は、速度論的光学分割が進行する反応系に、出発原料のラセミ化を組み込んだものである（Scheme 1）。すなわち、基質のラセミ化によって、原料の 2 つのエナンチオマー間の相互変換が起こり、さらに反応性の高いエナンチオマーが選択的に別の化合物に変換され続けるため、理論的に 100%の収率で必要とする光学活性な化合物を得ることができる。したがって、動的速度論的光学分割はラセミ体から効率よく光学活性な目的物を得る手段と言える。しかしながら、動的速度論的光学分割では、反応条件において速やかにラセミ化する基質を選択する必要があり、基質が限定されるため、これまで有機合成、特に環状化合物の合成に利用されることは少なかった。ところで最近、ラセミ体のアルデヒドやアレンがロジウム触媒（Rh-L_n*）によって比較的容易にラセミ化することが報告されている。そこで、この現象を利用すれば、動的速度論的光学分割を経由する新たな反応を開発できるものと考えた。

Scheme 1.



２．研究の目的

Scheme 1 示したロジウム触媒（Rh-L_n*）によるラセミ化反応を利用して動的速度論的光学分割経由する新たな反応、特にこれまでほとんど報告例のない光学活性な環状化合物の合成法を開発する。

３．研究の方法

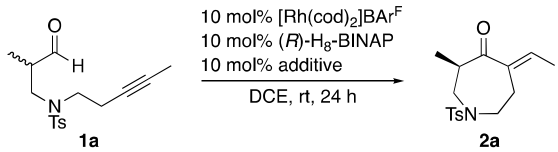
Scheme 1 に示したラセミ化のプロセスと様々な環化反応を組合せる。

４．研究成果

（1）ロジウム触媒による動的速度論的光学分割を経由する分子内ヒドロアシル化反応

α位に置換基を持つ 7-アルケナール **1a** と光学活性なロジウム触媒との反応を行なった（Table 1）。その結果、目的の環化体 **2a** が収率 38%、95% ee で得られ、また原料 **1a** も 38%回収した（entry 1）。このことは、本条件において基質 **1a** のラセミ化が効率よく起こっていないことを意味している。そこで、様々な添加剤を加えて反応を行うことにした。まず、$HBF_4 \cdot Et_2O$ を添加して反応を行なったところ、収率が 61%に向上した（entry 2）。一方、酢酸を添加すると、収率が大きく低下することもわかた（entry 3）。さらに、種々の添加剤を検討したところ（entries 4-6）、フェノールを用いると飛躍的に収率が向上することが明らかになり、また興味深いことに、1-プロパノールの添加でも、良好な収率及び不斉収率で目的の環化体 **2a** を与えることがわかった。尚、本反応には塩基性の添加剤は、効果的でないことも明らかになった（entries 7 and 8）。

Table 1.



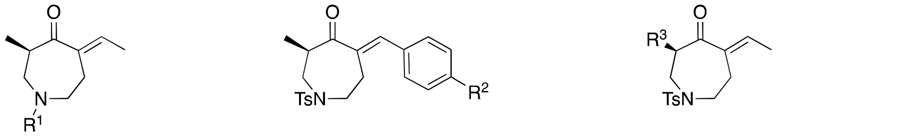
1a → **2a**

entry	additive	yield (%)	ee (%)	**1a** rec. (%)
1	-	38	95	38
2	$HBF_4 \cdot Et_2O$	61	61	37
3	AcOH	11	96	76
4	PhOH	83	84	trace
5	BHT	16	96	65
6	1-PrOH	88	83	trace
7	KO^{t}Bu	0	-	88[a]
8	K_2CO_3	51	73	trace

[a]NMR yield.

次に、本反応の基質の適用範囲を調べることにした（Scheme 2）。まず、基質の窒素原子上の置換基の影響を検討したところ、電子不足なスルホンアミドを持つ基質を用いると、良好な不斉収率で環化体を与えるが、収率には大きな差が生じた（**2b** and **2c**）。次に、アルキン末端に種々の置換基を導入した。その結果、電子豊富な芳香環やヘテロ芳香環を持つ基質のみ効率よく反応が進行することがわかった（**2d-2f**）。最後に、カルボニル基のα位にいくつか異なる置換基を導入して反応を行なったところ、中程度から良好な不斉収率で環化体が得られた（**2g-2i**）。

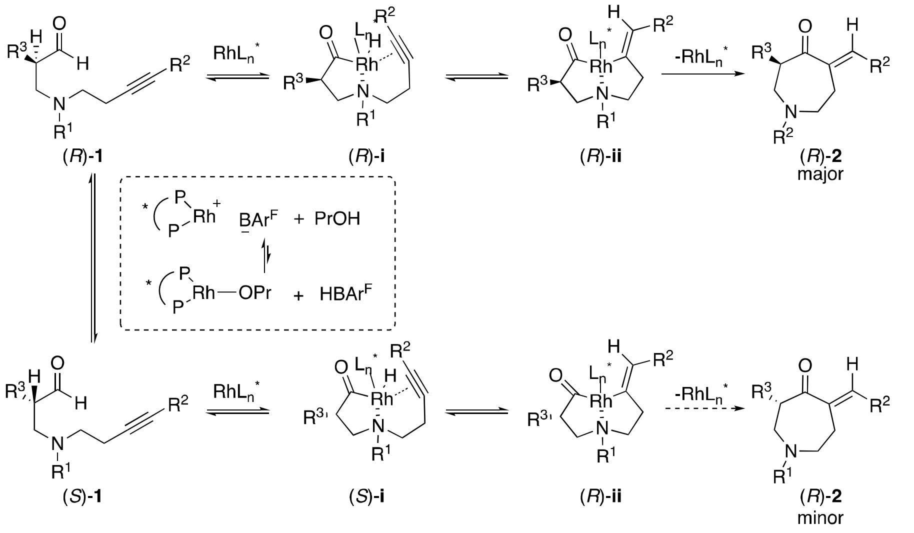
Scheme 2.



2b (R^1 = Nos): 48% yield, 94% ee
2c (R^1 = Ns): 93% yield, 93% ee
2d (R^2 = H): 72% yield, 17% ee
2e (R^2 = OMe): 86% yield, 65% ee
2f (R^3 = CO_2Me): N.D.
2g (R^2 = Et: 83% yield, 76% ee
2h (R^2 = Bn): 70% yield, 85% ee
2i (R^3 = Ph): 50% yield, 68% ee (50 °C)

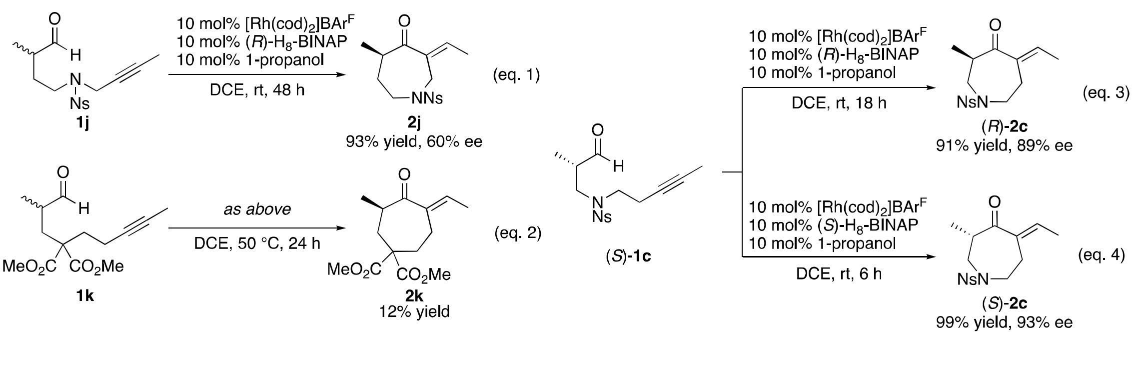
本環化反応の反応機構は次のように考えている（Scheme 3）。まず、ロジウム触媒と添加剤のアルコールが反応して生成した酸によって、またはロジウムアルコキシドが塩基として働くことで、基質のラセミ化が促進される。次に、反応性の高いエナンチオマーが光学活性なロジウム触媒に酸化的付加する。続いて、テザー部位のヘテロ原子がロジウム中心に配位することで、アルキンの挿入が促進され、8 員環ロータダサイクル(*R*)-**ii** が生成する。最後に(*R*)-**ii** から還元的脱離が進行することで、光学活性な 7 員環ケトン(*R*)-**2** を与えると考えている。

Scheme 3.



そこで次に、反応機構の詳細に関して知見を得るべく、基質のテザー部位に持つヘテロ原子の効果を調べることにした（Scheme 4）。ヘテロ原子の位置を変えた基質 **1j** を合成し、反応を行った。その結果、得られる環化体 **2j** の不斉収率は、**1c** を基質とした場合と比較して低下した（eq. 1）。また、テザー部位にヘテロ原子を持たない基質 **1k** を用いたところ、環化反応自体が進行しにくくなることもわかった（eq. 2）。以上の結果より、本反応において高い収率、不斉収率で目的物を得るためには適切な位置にヘテロ原子を導入することが重要であると考えられる。最後に、基質のエナンチオマー間の反応性の違いに関して調べた。すなわち、単一のエナンチオマーである基質(*S*)-**1c** を合成し、絶対配置が *R* 及び *S* のそれぞれの H_8-BINAP 存在下、反応を行なった。その結果、(*R*)-H_8-BINAP を用いた場合には、原料は 18 時間で消失し、絶対配置が *S* の環化体(*S*)-**2c** が不斉収率 89% ee で得られ（eq. 3）。一方、(*S*)-H_8-BINAP を用いると、反応時間が短縮され、先の反応とは逆の絶対配置を持つ環化体**(*R*)-4c** が不斉収率 93% ee で得られた（eq. 4）。以上の結果より、本反応における生成物の優先絶対配置は不斉配位子によって制御されていると考えられる。

Scheme 4.

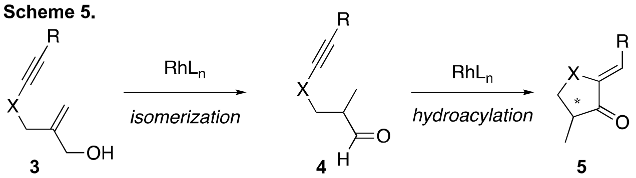


(2)動的速度論的光学分割を経由する分子内ヒドロアシル化反応を利用したカスケード反応

ところで、ロジウム触媒はアリルアルコールと反応して、アルデヒドを生成することが知られている。したがって、側鎖にアルキンを持つアリルアルコール **3** とロジウム 触媒との反応を行うと、**3** はアルデヒド **4** へと変換され、続いて、動的速度論的光学分割を経由する分子内ヒドロ

アシル化反応が進行するのではないかと考えた（Scheme 5）。尚、本反応では、基質がアルコールであることから、別途 1-プロパノールを添加しなくても高収率かつ高い不斉収率で環化体 5 が生成するものと期待した。

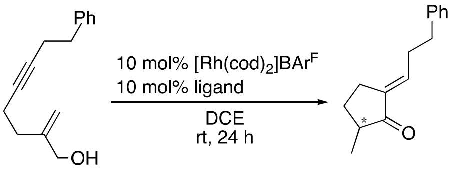
Scheme 5.



3　　4　　5

まず、先の反応おいて最も良好な結果を与えた(*R*)-H$_8$-BINAP を配位子とした反応を検討した（Table 2, entry 1）。その結果、反応は進行するものの、目的とする環化体 **5a** の不斉収率は 5% ee であった。そこで、配位子の検討を行うことにした。(*R*)-H$_8$-BINAP を用いて反応を行うと、収率及び不斉収率が向上した（entry 2）。さらに、いくつか BINAP 系の配位子を検討したところ、(*R*)-DADMP-BINAP を配位子とすると、不斉収率が 50% ee を示した（entry 5）。不斉収率には問題を残すもものの、他の基質を用いて反応を検討した（Scheme 6）。その結果、いずれの場合もカスカード反応は進行するものの、不斉収率は中程度に留まった。

Table 2.

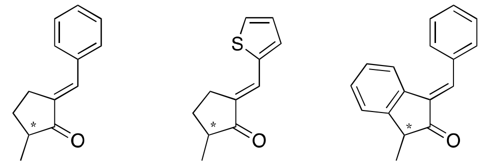


3a　　5a

entry	ligand	5a yield (%)[a]	5a ee (%)
1	(*R*)-H$_8$-BINAP	55	7
2	(*R*)-BINAP	98	26
3	(*R*)-Tol-BINAP	76	10
4	(*R*)-Xyl-BINAP	65	47
5	(*R*)-DADMP-BINAP	76	50

[a]NMR yield.

Scheme 6.



5b
77%, 53% ee
(rt, 24 h)

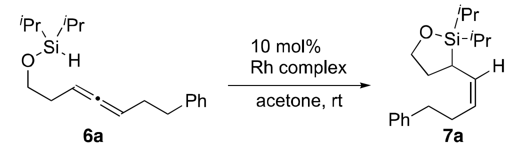
5c
51%, 44% ee
(50 °C, 24 h)

5d
25%, 27% ee
(rt, 24 h)

（3）ロジウム触媒による動的速度論的光学分割を経由する分子内ヒドロシリル化反応

まず本研究代表者は、アレンの分子内ヒドロアシル化が進行するか **6a** を基質として調べることにした（Table 3）。種々の触媒を検討したところ、二座のホスフィン配位子を持つカチオン性のロジウム触媒を用いて反応を行うと、目的の **7a** が生成することがわかった（entries 1-4）。特に、dppe を配位子として持つロジウム触媒を用いて反応を行うと、59%の収率で **7a** を与えた（entry 1）。一方、単座のホスフィン配位子や NHC 配位子は、本反応に効果的ではないことも明らかになった（entries 6 and 7）。興味深いことに、本反応をエチレンガス雰囲気下で行うと、反応時間の延長が観察されるものの、**7a** の収率が 66%の向上することがわかった entry 8）。次に、エチレンガスの効果を調べるために、様々な基質を用いて反応を行うことにした（Scheme 7, eq. 5）。その結果、いずれの基質用いた場合にも、エチレンガス雰囲気下で反応を行うと、収率が向上し目的の環化体 **7** を与えることが明らかになった。最後に、動的速度論的光学分割を経由する分子内ヒドロシリル化反応へと応用すべく、光学活性なロジウム触媒との反応を検討した。その結果、収率には問題を残すものの、高い不斉収率での目的の環化体 **7a** を与えることが明らかになった（Scheme 7, eq. 6）。

Table 3.

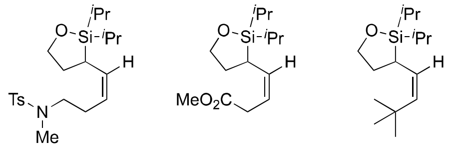


6a　　7a

entry	Rh complex	time (h)	yield(%)[a]
1	[Rh(dppe)]ClO$_4$	1	59[b]
2	[Rh(dppp)]ClO$_4$	6	26
3	[Rh(dppb)]ClO$_4$	5	13
4	[Rh(dppf)]ClO$_4$	1	9
5	[Rh(PPh$_3$)$_2$]ClO$_4$	48	16
6	[Rh(IMes)(cod)]ClO$_4$	18	complex mixture
7	[Rh(IPr)(cod)]ClO$_4$	18	complex mixture
8[c]	[Rh(dppe)]ClO$_4$	16	66

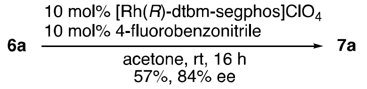
[a]NMR yield. [b]Isolated yield. [c]Under ethylene.

Scheme 7.



	7b	7c	7d
unde Ar	47% (16 h)	28% (16 h)	43% (16 h)
unde ethylene	60% (30 h)	53% (40 h)	73% (30 h)

(eq. 5)



(eq. 6)

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計5件（うち査読付論文　5件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　0件）

1．著者名 Misawa Souta、Miyairi Asaki、Oonishi Yoshihiro、Sato Yoshihiro、Nolan Steven P.	4．巻 53
2．論文標題 Synthesis of γ,δ-Unsaturated Esters and Amides via Au(I)-Catalyzed Reactions of Aryl Ynol Ethers or Ynamides with Allylic Alcohols	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Synthesis	6．最初と最後の頁 4644～4653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1559-3020	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 該当する

1．著者名 Miyairi Asaki、Oonishi Yoshihiro、Sato Yoshihiro	4．巻 19
2．論文標題 One-pot synthesis of tetrasubstituted 2-aminofurans via Au(I)-catalyzed cascade reaction of ynamides with propargylic alcohols	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6．最初と最後の頁 9396～9400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1ob01910d	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、Shunki Sakamoto、Shuya Agata、Yoshihiro Sato	4．巻 -
2．論文標題 Rh(I)-Catalyzed Enantioselective Cyclization of Enyne through Site-Selective C(sp3)-H Bond Activation Triggered by Formation of Rhodacycle	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Synthesis	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1469-7408	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 Yabuta Akimasa、Oonishi Yoshihiro、Doi Ryohei、Morisaki Kazuhiro、Sato Yoshihiro	4．巻 47
2．論文標題 Palladium-catalyzed decarboxylative cyclization of α-acyloxyketones having an allene moiety in the tether	5．発行年 2023年
3．雑誌名 New Journal of Chemistry	6．最初と最後の頁 539～544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d2nj04657a	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 Oonishi Yoshihiro、Takagishi Kazuki、Liu Yi‐Min、Sato Yoshihiro	4．巻 -
2．論文標題 Enantioselective Intramolecular Hydroacylation of Alkynes by Rhodium Catalysis through Dynamic Kinetic Resolution	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adsc.202300206	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13件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 高岸 和輝、劉 宜旻、大西 英博、佐藤 美洋
2．発表標題 動的速度論的光学分割を経由したRh(I)触媒によるアルキンの分子内不斉ヒドロアシル化反応の開発
3．学会等名 第33回万有札幌シンポジウム
4．発表年 2021年

1．発表者名 Yoshihiro Oonishi
2．発表標題 Rh(I)-Catalyzed Enantioselective Cyclization of Enyne through O-H Bond or C(sp3)-H Bond Activation Triggered by Formation of Rhodacycle
3．学会等名 The 6th Japan-Taiwan Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences（国際学会）
4．発表年 2021年

1．発表者名 大西英博、宮入愛咲季、佐藤美洋
2．発表標題 Au(I)触媒によるカスケード反応を利用したイナミドからの多置換フランの合成
3．学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4．発表年 2021年

１．発表者名
本郷伶奈、大西英博、佐藤美洋

２．発表標題
AuおよびZn触媒によるカスケード反応を利用したイナミドからのオキシインドールの合成

３．学会等名
第47回反応と合成の進歩シンポジウム

４．発表年
2021年

１．発表者名
高岸 和輝、劉 宜旻、大西 英博、佐藤 美洋

２．発表標題
Rh(I)触媒による分子内不斉ヒドロアシル化反応を利用した環状ケトンの合成

３．学会等名
第47回反応と合成の進歩シンポジウム

４．発表年
2021年

１．発表者名
高岸 和輝、劉 宜旻、大西 英博、佐藤 美洋

２．発表標題
ロジウム触媒(I)による動的速度論的光学分割を経由したアルキンの分子内不斉ヒドロアシル化反応

３．学会等名
日本化学会第102回春季年会

４．発表年
2022年

１．発表者名
長井世梨花、櫻谷宙生、大西英博、佐藤美洋

２．発表標題
Rh触媒による4-アレナールとアルキンの[6+2]環化付加反応を利用した Longpene Bの合成研究

３．学会等名
日本薬学会 第142年会

４．発表年
2022年

１．発表者名
植田裕紀子、大西英博、佐藤美洋

２．発表標題
Au(I)触媒によるカスケード反応を利用したイナミドからの多置換チオフェンの合成

３．学会等名
日本薬学会 第142年会

４．発表年
2022年

１．発表者名
大西英博，増崎修一，坂本駿希，佐藤美洋

２．発表標題
ローダサイクルの形成を引き金とする酸素-水素結合切断反応

３．学会等名
第6回 北大・部局横断シンポジウム

４．発表年
2020年

１．発表者名
高岸和輝，劉 宜旻，大西 英博，佐藤 美洋

２．発表標題
Rh(I)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不斉ヒドロアシル化反応の開発

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
本郷伶奈，大西 英博，Steven P. Nolan，佐藤 美洋

２．発表標題
Au(I)触媒およびZn(II)触媒によるヒドロキシアミドのイナミドへの付加/3,3-シグマトロピー転位を経由するオキシインドールの合成

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名 高岸和輝，Liu Yi-Min，大西英博，　佐藤美洋
２．発表標題 ロジウム(I)触媒によるアルキンの分子内不斉ヒドロアシル化反応を利用した環状ケトンの合成
３．学会等名 第51回複素環化学討論会
４．発表年 2022年

１．発表者名 縣秀弥，　大西英博，　佐藤美洋
２．発表標題 ロダサイクル形成を引き金とするシクロブタノールのC(sp3)-C(sp3)結合切断反応
３．学会等名 日本薬学会第143年会
４．発表年 2023年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

精密合成化学研究室ホームページ http://hokudaigouka.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

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関