

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17065013
 研究課題名（和文）シクロアルカン類の炭素・炭素結合活性化に基づく高選択的開環反応
 研究課題名（英文）Selective Transformations of Cycloalkanes via Carbon-Carbon Bond Cleavage
 研究代表者
 西村 貴洋（NISHIMURA TAKAHIRO）
 京都大学・大学院理学研究科・講師
 研究者番号：50335197

研究成果の概要：第三級アルコール類と遷移金属との反応において、炭素・炭素結合の選択的な切断により有機金属種を発生させ、新たな炭素・炭素結合の形成を触媒的に行うことに成功した。例えば、ロジウム触媒を用いて、第三級アルコールからアリール、アルケニルおよびアルキニル基を電子不足アルケンへ移動させることに成功した。また、不斉反応への展開も行い、高収率かつ高エナンチオ選択的に生成物を得た。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	2,500,000	0	2,500,000
2006 年度	5,000,000	0	5,000,000
2007 年度	5,000,000	0	5,000,000
2008 年度	5,000,000	0	5,000,000
年度			
総計	17,500,000	0	17,500,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ロジウム、パラジウム、炭素炭素結合開裂、アルコール、アリール化、アルキニル化、触媒反応、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

新しい遷移金属触媒反応の開発は、天然物合成、薬品合成、工業化学製品の合成などにおける基礎となる分野であり、長足の進歩をとげてきた現代においてもさらに高選択的、高効率的な反応系の開発が強く希求されている。その中でも特に、炭素・炭素結合の形成反応は、安価で入手が容易な比較的分子量の小さな有機化合物から付加価値の高い化合物を合成する上で重要な反応として発展してきた。一方、炭素・炭素結合を活性化し選択的に切断する反応は、その反応性の低さ

および反応制御の困難さから、有機合成化学への実用的な応用例は未だに少ない。それゆえ、均一系触媒を用いる有機化合物の炭素・炭素結合開裂反応の開発研究は有機合成化学ならびに有機金属化学の分野で最も挑戦すべき課題の一つである。これまでに有機金属化学の分野を中心に研究がなされてきたが、触媒的な有機合成への展開はまだ発展途上である。また、エナンチオ選択的な炭素・炭素結合の開裂においては未踏領域にある。

2. 研究の目的

有機合成上有用な炭素-炭素結合開裂反応の開発において最も重要な点は、その選択性、すなわち切断したい結合のみを開裂させ、さらに理想的には中間種であるアルキル金属種を利用し、連続して起こる反応によって新たな炭素-炭素、炭素-水素および炭素-ヘテロ原子結合を形成することにある。本研究では、環状化合物を中心に炭素-炭素結合の選択的な開裂を利用した有機合成プロセスの開発を目指す。特に、炭素-炭素結合開裂後に、連続的に続く炭素-炭素結合、炭素-ヘテロ原子結合生成などによる新しい分子変換法を確立する。また、エナンチオ選択的な炭素-炭素結合開裂による光学活性な化合物の新しい合成法の開拓を行う。一方、これらの研究を進展させるためには、炭素-炭素結合開裂の詳細な反応機構の解明が必須であると思われる。それゆえ、その反応機構に関する検討を平行して行う。

3. 研究の方法

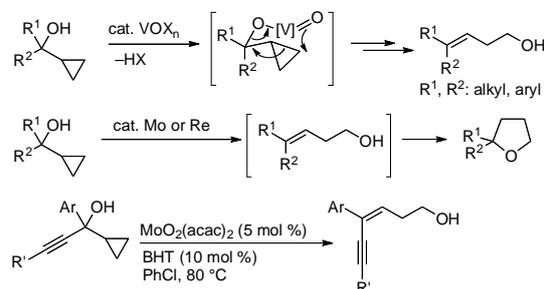
炭素-炭素結合の切断を伴って有機金属種を発生させる反応形式の一つとして、第三級アルコール類を用いる。すなわち、金属アルコキシドからのβ-脱離反応を利用し有機金属種を発生させ、分子内または分子間で不飽和結合との反応によって新たな炭素-炭素結合を形成する分子変換反応を開発する。触媒的に反応を進行させるための金属として、パラジウムおよびロジウム錯体を用いる。また、反応機構の解明を目的として、中間体の単離を試みる。また、炭素-炭素結合の切断によって発生させる有機金属種の有機基として、アリール、アルケニルおよびアルキニル基を用いる。第三級アルコール類は、対応するケトンへの有機リチウムまたはグリニャール反応剤によって容易に合成出来る。

4. 研究成果

(1) 金属オキソ錯体を触媒とするシクロプロパンメタノール類の開環反応

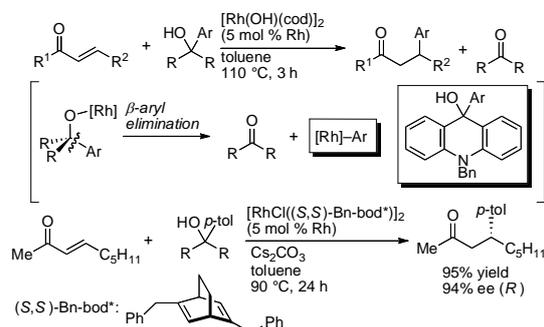
本研究では、バナジウム、モリブデン、レニウムなどのオキソ錯体を触媒とするシクロプロパンメタノール類の炭素-炭素結合の開裂を伴った異性化反応が進行し、ホモアリールアルコール類が得られることを明らかにした。この反応は、アリールアルコール類の異性化反応に類似したシグマトロピー転位を経ると考えられる。また、六員環遷移状態を経て反応が進行すると考えられるため、位置および立体選択的な異性化反応が可能になる。 α,α -ジアリールシクロプロパンメタノールの反応では、触媒としてバナジウムを用いた場合、対応するホモアリールアルコールが高収率で得られた。一方、モリブデンやレニウムを触媒として用いると、さらに環化反応が進行しテトラヒドロフラン類が高収率で得

られた。置換基としてアルキニル基を有するシクロプロパンメタノールの異性化反応ではエンイン化合物が選択的に得られた。このエンイン化合物は天然物合成等のビルディングブロックとして有用であることが知られており、本反応はその選択的合成手法の一つとなる可能性を持つと考えられる。



(2) ロジウムを触媒とする第三級アリールおよびアルケニルメタノール類を用いる α,β -不飽和カルボニル化合物への1,4-付加反応

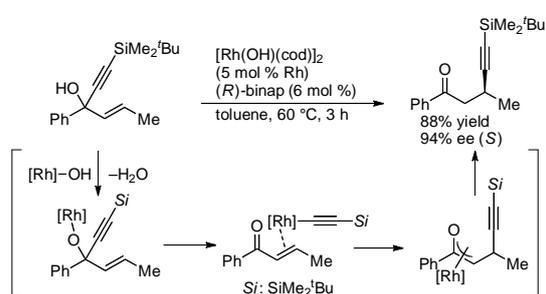
ロジウムを触媒とする電子不足アルケンへの1,4-付加反応における重要な中間体であるアリールやアルケニルロジウム種は、一般に一価のロジウム錯体とアリールまたはアルケニル金属種とのトランスメタル化反応によって発生される。我々は、第三級アルコールからこのアリールおよびアルケニルロジウム種を触媒的に発生させ、電子不足アルケンへの1,4-付加反応に利用することに成功した。また、キラルジエン配位子を用いることで、不斉アリール化反応も可能であった。



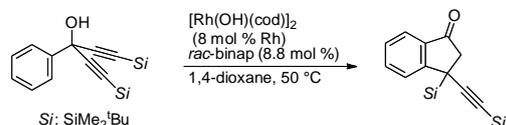
(3) γ -アルキニル脱離を鍵反応とするアルキニルアルケニルカルビノール類の不斉転位反応

近年、ロジウムを触媒とする電子不足アルケンの不斉1,4-付加反応に関する研究はめざましい進歩を遂げてきたが、それらはアリール基やアルケニル基の付加に限られており、アルキニル基の導入に関する研究は遅れていた。また、遷移金属触媒による不斉共役アルキニル化反応の報告例も少なく、また、未

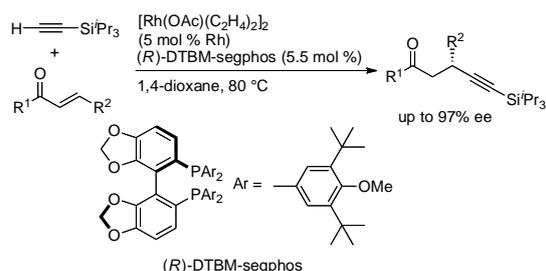
端アルキンを用いる例はごくわずかである。遷移金属触媒を用いた末端アルキンの反応において問題となるのは、速い末端アルキンの二量化反応である。特に、β位に置換基を持つエノンへの共役付加においては、その反応性の低さゆえにアルキンの二量体が主生成物となる。すなわち、末端アルキンの二量化反応を抑制することが、不斉共役アルキニル化反応を実現する鍵となる。そこで、我々は、一つの解決策として、アルキニルアルケニルカルビノール類のアルキニル脱離を経る転位反応を利用した、光学活性β-アルキニルケトンの新しい合成手法を開発した。この方法は、アルコキシロジウム種からのβ-脱離により一価のアルキニルロジウム種を発生させ、脱離によって生じたエノンへの共役付加反応によってβ-アルキニルケトン合成しようとする試みである。この際、生じたアルキニルロジウム種に対して反応性の高い末端アルキンは存在しないため、通常末端アルキンの共役付加反応で問題となる二量化反応が抑えられる。



また、ロジウムアルコキシドからのβ-アルキニル脱離を利用した、アリールビス(アルキニル)カルビノールのアルキニルインダノンへの転位反応も見出した。

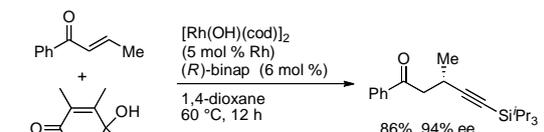
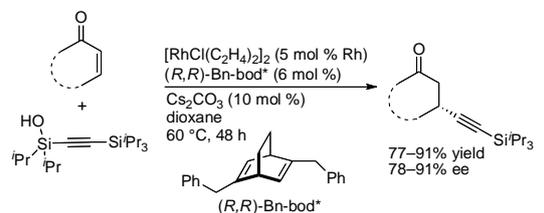
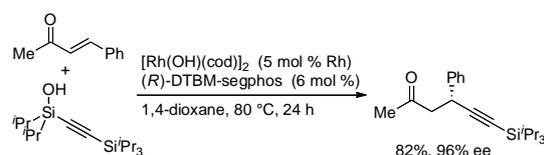


一方、これらの研究過程で、かさ高い置換基を持つ末端アルキンのエノンへの不斉共役付加反応が、かさ高いビスホスフィン配位子を用いることで効率よく進行し、高エナンチオ選択的に生成物を与えることを見つけた。



(4) ロジウム触媒による第三級アルキニルメタノール類またはアルキニルシラノールを用いるα,β-不飽和ケトンの不斉共役付加反応

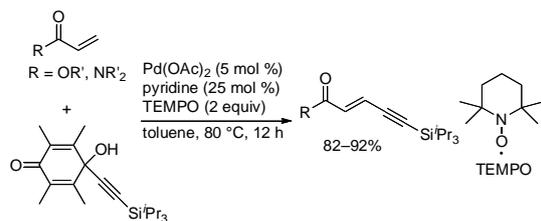
我々が開発したロジウムを触媒とするアルキニルアルケニルカルビノール類の不斉転位反応や末端アルキンの不斉共役アルキニル化反応では、β位にアリール基を有する共役エノンや環状エノンに対するアルキニル化生成物を得るのが困難であった。その解決策として、かさ高い置換基をもつ内部アルキンからアルキニルロジウム種を発生させ、副反応を抑制する手法を考案した。例えば、アルキニルシラノールをアルキニル化剤として用いると、β位にアリール基を有する共役エノンや環状エノンに対する不斉共役アルキニル化反応が効率よく進行した。また、ベンゾキノン類から誘導される第三級アルキニルメタノール類もアルキニル化剤として用いることが可能であった。



(5) パラジウム触媒による第三級アルキニルメタノール類を用いるアルケンの酸化的アルキニル化反応

パラジウムを触媒とするアルケンのヘック型アルキニル化反応は、アリール基やアルケニル基の導入に比べて報告が少ない。我々は、第三級アルキニルメタノール類をアルキニル化剤とする酸素雰囲気下でのアルケンの酸化的アルキニル化反応を見出している。この反応は、パラジウム錯体と第三級アルキニルメタノール類から生じるアルコキシパラジウム種からのβ-アルキニル脱離によってアルキニルパラジウム種が発生し、続くアルケンとの反応によりエンイン化合物が生成する。アルキニル化剤として末端アルキンを使うと末端アルキン間の酸化的二量化反応が進行しジインを与え、目的生成物はほとんど

ど得られないため、本手法は、アルキニル金属種の発生方法として優れている。今回、酸化剤として TEMPO を用いると反応は効率よく進行し、高収率でエンイン化合物が得られることがわかった。



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 16 件)

査読あり

- (1) ロジウム触媒によるアルキン、アレンおよび共役エノンのアルキニル化反応
西村 貴洋 有機合成化学協会誌 **2008**, *66*, 1160–1167.
- (2) Rhodium-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Alkynylation of Azabenzonorbornadienes. Nishimura, T.; Tsurumaki, E.; Kawamoto, T.; Guo, X.-X.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4057–4060.
- (3) Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Terminal Alkynes to Diarylphosphinylallenes. Nishimura, T.; Guo, X.-X.; Hayashi, T. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1505–1510.
- (4) C₂-Symmetric Tetrafluorobenzobarrelenes as Highly Efficient Ligands for the Iridium-catalyzed Asymmetric Annulation of 1,3-Dienes with 2-Formylphenylboron Reagents. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1778–1783.
- (5) Chiral Tetrafluorobenzobarrelenes as Highly Efficient Ligands for the Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids. Nishimura, T.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 860–861.
- (6) Steric Tuning of Silylacetylenes and Chiral Phosphine Ligands for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Alkynylation of Enones. Nishimura, T.; Guo, X.-X.; Uchiyama, N.; Katoh, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1576–1577.
- (7) Rhodium-Catalyzed Rearrangement of Aryl Bis(alkynyl) Carbinols to 3-Alkynyl-1-indanones. Shintani, R.; Takatsu, K.; Katoh, T.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1447–1449.
- (8) Rhodium-Catalyzed Hydroalkynylation of Internal Alkynes with Silylacetylenes: An Alkynylrhodium(I) Intermediate Generated from the Hydroxorhodium(I) Complex [Rh(OH)(binap)]₂. Nishimura, T.; Guo, X.-X.; Ohnishi, K.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2669–2672.
- (9) Rhodium-Catalyzed Asymmetric Rearrangement of Alkynyl Alkenyl Carbinols: Synthetic Equivalent to Asymmetric Conjugate Alkynylation of Enones. Nishimura, T.; Katoh, T.; Takatsu, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14158–14159.
- (10) Iridium-Catalyzed [3 + 2] Annulation of 1,3-Dienes with *ortho*-Carbonylated Phenylboronic Acids. A Catalytic Process Involving Regioselective 1,2-Addition. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7506–7507.
- (11) Rhodium-Catalyzed Aryl Transfer from Trisubstituted Aryl Methanols to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. Nishimura, T.; Katoh, K.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4937–4939.
- (12) Rhodium-Catalyzed Asymmetric Cyclodimerization of Oxa- and Azabicyclic Alkenes. Nishimura, T.; Kawamoto, T.; Sasaki, K.; Tsurumaki, E.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1492–1493.
- (13) Highly Selective 1,6-Addition of Aryl Boronic Acids to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by an Iridium Complex. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5164–5166.
- (14) Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of Diphenylphosphinylallenes with Arylboronic Acids. Nishimura, T.; Hirabayashi, S.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2556–2557.
- (15) Iridium-Catalyzed Ring Cleavage Reaction of Cyclobutanone *O*-Benzoyloximes Providing Nitriles. Nishimura, T.; Yoshinaka, T.; Nishiguchi, Y.; Maeda, Y.; Uemura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2425–2427.
- (16) Molybdenum- and Rhenium-catalyzed Isomerization of Cyclopropanemethanols to Tetrahydrofurans. Maeda, Y.; Nishimura, T.; Uemura, S. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 790–791.

〔学会発表〕(計 24 件)

- (1) 西村貴洋、永長 誠、林 民生 パラジウムを触媒とするオレフィンの酸化的アルキニル化反応 日本化学会第 89 春季年会 2009.3.30. 千葉
- (2) Nishimura, T. Catalytic Organic Transformations via β -Aryl and Alkynyl Elimination on Metal Alkoxides. 2nd Japanese-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, 2009.1.6, Kyoto.
- (3) Nishimura, T. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Alkynylations of Carbon-Carbon Unsaturated Bonds. UK/Japan Joint Symposium on Asymmetric Catalysis, 2008.12.9, Kyoto.
- (4) 西村貴洋、林 民生(他 5 名) ロジウム触媒を用いたシリルアセチレンによるエノンの不斉共役アルキニル化反応 第 5 回有機金属化学討論会 2008.9.30. 大阪
- (5) 西村貴洋 ロジウムおよびイリジウムを触媒とする高選択的炭素-炭素結合形成法の開発 第 2 回有機合成化学セミナー 2008.9.8. 熊本
- (6) Nishimura, T.; Guo, X.-X.; Katoh, T.; Uchiyama, N.; Takatsu, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of β -Alkynylketones. 3rd International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 2008.5.27, Shiga.
- (7) Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. C_2 -Symmetric Tetrafluorobenzobarrelenes as Efficient Ligands for the Iridium-Catalyzed Asymmetric Annulation of 1,3-Dienes with 2-Formylphenylboron Reagents. 3rd International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 2008.5.27, Shiga.
- (8) Nishimura, T.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. Preparation of C_2 -Symmetric Tetrafluorobenzobarrelene Ligands and Their Use for Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids. 3rd International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 2008.5.27, Shiga.
- (9) ロジウム触媒を用いるアルキニルアルケニルカルビノール類の不斉転位反応 西村貴洋、加藤泰祐、高津慶士、新谷 亮、林 民生 日本化学会第 88 春季年会 2008.3.30. 東京
- (10) 西村貴洋、郭 勲祥、内山七瀬、加藤泰祐、林 民生 ロジウム触媒を用いるシリルアセチレンのエノンへの不斉付加反応 日本化学会第 88 春季年会 2008.3.30. 東京
- (11) 新谷 亮、高津慶士、加藤泰祐、西村貴洋、林 民生 ロジウム触媒を用いたアリールビス(アルキニル)カルビノールの 3-アルキニル-1-インダノンへの転位反応 日本化学会第 88 春季年会 2008.3.28. 東京
- (12) 西村貴洋、安原祐一、林 民生 イリジウム触媒による 1,3-ジエンへのアリールボロン酸の高選択的付加反応 第 5 回有機金属化学討論会 2008.9.30. 大阪
- (13) Nishimura, T. Highly Selective Iridium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to 1,3-Dienes. 4th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, 2007.9.25, Chiba.
- (14) Nishimura, T.; Katoh, T.; Hayashi, T. Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with *tert*-Alcohols as Arylating Reagents. 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14), 2007.8.5, Nara.
- (15) 西村貴洋、加藤泰祐、林 民生 ロジウム触媒存在下、第三級アルコールをアリール化剤として用いる、 α,β -不飽和カルボニル化合物のヒドロアリール化反応 日本化学会第 87 春季年会 2007.3.26. 大阪
- (16) 西村貴洋、川本教博、佐々木恵吾、鶴巻英治、林 民生 ロジウム触媒を用いるオキサおよびアザピシクロアルケンの不斉[3 + 2]環化二量化反応 日本化学会第 87 春季年会 2007.3.26. 大阪
- (17) 西村貴洋、鶴巻英治、林 民生 ロジウム触媒を用いた末端アルキンのアザベンゾノルボルナジエンへの開環を伴う不斉付加反応 日本化学会第 87 春季年会 2007.3.27. 大阪
- (18) 西村貴洋、大西康平、郭 勲祥、林 民生 ロジウム触媒を用いる末端アルキンと内部アルキンの共二量化反応 日本化学会第 87 春季年会 2007.3.27. 大阪
- (19) T. Nishimura, S. Hirabayashi, Y. Yasuhara, T. Hayashi. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Diphenyl-phosphinylallenes. The 10th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2006.11.16, Kyoto.

- (20) 西村貴洋、平林 祥、安原 祐一、林 民生 ロジウムを触媒とするジフェニルホスフィニルアレンの不斉ヒドロアリール化反応 第53回有機金属化学討論会 2006.9.9. 大阪
- (21) 西村貴洋、平林 祥、安原祐一、林 民生 ロジウム触媒を用いるアレニルホスフィンオキシド類のアリールボロン酸による不斉アリール化反応 日本化学会第88春季年会 2006.3.29. 千葉
- (22) 西村貴洋、郭 勲祥、林 民生 ロジウム触媒を用いるアレニルホスフィンオキシド類の不斉アルキニル化反応 日本化学会第88春季年会 2006.3.29. 千葉
- (23) 芳仲朋亮、西村貴洋、植村 榮 モリブデンを触媒とするシクロプロピル基を有するプロパルギルアルコール類の選択的異性化反応 日本化学会第88春季年会 2006.3.29. 千葉
- (24) T. Nishimura, Transition Metal- Catalyzed Organic Transformations Involving C-C Bond Cleavage. 4th Asian-European Symposium, 2005.11.6, Nagasaki.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

西村 貴洋 (NISHIMURA TAKAHIRO)

京都大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：50335197

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：