HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	オキソローダサイクル中間体を経由する新規環化反応の開発［全文の要約］
Author(s)	細谷, 昭仁
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11421号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55817
Type	doctoral thesis
File Information	Akihito_Hosotani_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏名　細谷　昭仁

学 位 論 文 題 名

オキソローダサイクル中間体を経由する新規環化反応の開発

金属を含む環状の中間体、いわゆる「メタラサイクル中間体」を経由する反応が数多く知られている。一般にメタラサイクル中間体は、二つの多重結合が遷移金属錯体へと酸化的環化付加することにより形成される。この中間体は、反応性が高くさらに別の化合物との反応や還元的脱離により、比較的単純な基質から様々な環状化合物を一挙に構築することができるため、有機合成上有用な中間体である。ところで、メタラサイクル中間体の中には金属原子のα位にカルボニル基を持つ「オキソメタラサイクル中間体」を経由する反応もいくつか報告されている。オキソメタラサイクル中間体は、多重結合同士の遷移金属錯体への酸化的環化付加を経由する一般的なメタラサイクル中間体の調製法で形成させることはできないため、その生成法や反応性に興味が持たれている。生成法の１つとして、オキソメタラサイクル中間体は分子内にアルケンやアルキンを持つアルデヒドと Rh(I)錯体との反応により形成されることが知られており、生成した中間体を経由する環化反応も報告されるようになってきた。今回筆者は、これまで全く報告例のなかったアレンとアルデヒドから形成されるオキソローダサイクル中間体を利用した新規環化反応の開発を目指し検討を行い、その結果 Rh(I)触媒による 4-アレナールと多重結合間での分子内[6+2]環化付加反応を見出し、さらにこの反応を分子間反応へと展開させた。また本研究の途上、動的速度論的不斉変換を経由する 4-アレナールの分子内不斉ヒドロアシル化反応の開発に成功した。

第一章: Rh(I)触媒による 4-アレナールと多重結合間での分子内[6+2]環化付加反応

はじめに 4-アレナールと Rh(I)錯体から形成されるオキソローダサイクル中間体に関する知見を得るべく、種々の Rh(I)錯体のスクリーニングを行ったところ、NHC 配位子である IMes を持つ Rh(I)錯体を用いた際に6員環ケトンが低収率ながら得られてくることがわかった。このものは、4-アレナールと Rh(I)錯体の反応により 7 員環オキソローダサイクル中間体が形成され、このものからの還元的脱離により生成したと考えられる。そこで、筆者はこの 7 員環中間体への多重結合の挿入反応を検討することにした。側鎖にアルキンを持つ 4-アレナールを基質として、Rh-IMes 錯体存在下ジクロロエタン中 65 °C にて反応を行ったところ、予想した通りローダサイクル中間体へのアルキンの挿入反応が進行し、5 員環と 8 員環の縮環した二環式ケトンが 76%の収率で得られることがわかった。続いて本反応の基質の適用範囲の検討を行った。その結果、アルキン上の置換基として TMS 基やフェニル基を有する基質および鎖内に窒素や酸素などのヘテロ原子を持つ基質を用いた際にも反応は進行し、対応する二環式化合物を良好な収率で与えることが明らかになった。本反応は、7 員環オキソローダサイクル中間体が 6 炭素ユニッ

ト、挿入する多重結合が 2 炭素ユニットとして機能している [6+2]環化付加反応と見なすことができ、反応機構の面からも興味深い。

第二章: Rh(I)触媒による 4-アレナールとアルキン間での分子間[6+2]環化付加反応

次に筆者は、分子内[6+2]環化付加反応を分子間反応へ展開することにした。種々反応条件を検討したところ、SIMes を配位子に持つ Rh(I)錯体を用いて末端アルキンと 4-アレナールとの反応を行うと、目的の単環式 8 員環ケトンが良好な収率で得られてくることがわかった。本反応は 4-アレナールと Rh 錯体の反応により 7 員環オキソローダサイクル中間体が形成された後、立体選択的なアルキンの挿入を経て進行するため、位置選択的に 8 員環ケトンが生成する。基質適用範囲としてベンジルエーテルやエステルなど様々な官能基を有する末端アルキンを用いることができ、対応する環化体が良好な収率で得られた。またアセチレンも適用可能であり、1 atm のアセチレンガスと反応させると、対応する 8 員環ケトンを高収率で与えることもわかった。一方、光学活性な 4-アレナールを基質として用いるとアレンの、軸不斉が生成物の中心不斉に転写され、不斉収率を損なうことなく単環式の 8 員環が得られてくることが明らかになった。なお、本反応は Rh(I)触媒を用いた初の分子間[6+2]環化付加反応である。

第三章: Rh(I)触媒による 4-アレナールの不斉ヒドロアシル化反応

分子内[6+2]環化付加反応の研究途上、筆者は 4-アレナールの分子内ヒドロアシル化反応が進行し、6 員環ケトン体が収率良く得られてくることを見出した。そこで本反応を不斉反応へと展開すべく検討することにした。ラセミ体の 4-アレナールを用いて種々反応条件の検討を行った結果、(*R*)-DTBM-SEGPHOS を配位子として用い、添加剤として 4-フルオロベンゾニトリルを加えると、速やかに反応は進行し、目的の 6 員環ケトンが 82%の収率かつ 95%の不斉収率で得られることがわかった。本反応ではラセミ体の 4-アレナールを用いているのにも関わらず、生成物が高収率かつ高い不斉収率で得られる。したがってアレンのラセミ化の経路が存在し、動的速度論的不斉変換を経て反応が進行するため生成物の一方のエナンチオマーが高収率で得られたと考えられる。

まとめ

1. Rh(I)錯体と 4-アレナールから 7 員環オキソローダサイクル中間体が形成されるという知見を見出し、この中間体を利用した環化反応の検討を行った。その結果、側鎖に多重結合を持つ 4-アレナールと Rh(I)錯体との反応により、7 員環オキソローダサイクル中間体への多重結合の挿入を伴う分子内[6+2]環化付加反応が進行し、8 員環を含む二環式骨格が一挙に構築できることを見出した。
2. 分子内[6+2]環化付加反応を分子間反応へと展開し、単環式 8 員環ケトンが収率良く生成することを明らかにした。
3. [6+2]環化付加反応の研究途上に 4-アレナールのヒドロアシル化を見出し、これを不斉反応へ展開することに成功した。本反応はアレンのラセミ化を伴う動的速度論的不斉変換を経て反応が進行していることが示唆される。