HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	4-アレナールの不斉ヒドロアシル化の反応機構に関する研究及びローダサイクル中間体を経由するアレン-アルキン-カルボニル間の分子内環化反応の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	横江, 貴之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12891号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67380
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takayuki_Yokoe_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏 名　横 江　貴 之

学 位 論 文 題 名

4-アレナールの不斉ヒドロアシル化の反応機構に関する研究及び
ローダサイクル中間体を経由するアレン-アルキン-カルボニル間の分子内環化反応の開発

遷移金属錯体を用いた反応には、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報告されている。メタラサイクル中間体は一般に、二つの多重結合が金属に酸化的環化付加することによって形成される。一方、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有するオキソメタラサイクル中間体も知られている。この中間体の生成法の一つに、分子内に多重結合を有するアルデヒドと金属錯体との反応が挙げられる。この反応では、アルデヒドの C-H 結合が金属に酸化的付加し、アシル金属中間体が形成される。続いて、分子内で多重結合が挿入することにより、オキソメタラサイクル中間体が形成される。このような背景のもと、今回筆者は新たな環化反応の開発を目指し、Rh(I)錯体によって形成されるこれら二つのメタラサイクル中間体、すなわちローダサイクル中間体を経由する新規分子内環化反応についての研究を行うことにした。

第一章：Rh(I)触媒による 4-アレナールの分子内不斉ヒドロアシル化反応の反応機構についての研究

当研究室では、光学活性な Rh(I)触媒存在下、4-アレナールを反応させると、分子内不斉ヒドロアシル化反応が進行することを見出している。この反応は、分子内ヒドロアシル化反応において、多重結合としてアレンを用いた初の例である。また、本反応ではラセミ体のアレンを用いているにもかかわらず、環化体が良好な収率及び不斉収率で得られることから、基質のアレン部位のラセミ化を経て反応が進行していると考えられる。本反応において、4-フルオロベンゾニトリルを添加剤として加えると、反応時間の短縮が見られ、環化体の収率及び不斉収率が向上することが分かっている。しかし、その詳細な反応機構、特にニトリルの添加効果は不明であった。そこで筆者は、本反応の反応機構解明の一環として、4-フルオロベンゾニトリルが本反応に与える影響について調べることにした。

トシルアミドを有する基質を用いて、10 mol% Rh-(*R*)-dtbm-segphos 錯体存在下、アセトン中、45 ℃で反応を行い、基質と環化体の収率、不斉収率の経時変化を測定した。その結果、この場合には反応終了時の環化体の収率、不斉収率については変化が見られなかったものの、ニトリル存在下において反応時間の短縮が見られた。そこで、より詳細に反応を検討するべく、光学活性な (*S*)体のアレンを有する基質を用いて、反応の経時変化を調べることにした。(*R*)-DTBM-SEGPHOS を配位子として用い反応を行ったところ、ニトリル存在下、非存在下にかかわらず、反応は速やかに進行し、環化体が良好な収率、不斉収率で得られた。一方、(*S*)-DTBM-SEGPHOS を配位子として用い反応を行うと、先の反応とは逆の優先絶対立体配置を有する環化体が得られ、反応時間の延長が確認された。おそらくこの反応では、(*S*)体のアレンが (*R*)体へと異性化した後に環化反応が進行する経路が優先するため、基質の異性化が律速となり反応時間が延長したものと考えられる。また、反応の初期段階における基質及び環化体の経時変化を解析したところ、ニトリル存在下において、より速やかに基質が消失し、環化体が生成していることが確認された。このことから、本反応におけるニトリルの効果は、主として基質のアレンのラセミ化

を促進しているものと考えられる。

第二章：Rh(I)触媒によるアレン、アルキン、カルボニル間の分子内環化反応の開発

第一節：ローダサイクル中間体へのカルボニル基の挿入を経由する環化反応

当研究室では、Rh-IMes 錯体とアルデヒドを有するアレンインとの反応により、[6+2]環化付加反応が進行し、5 員環と 8 員環の縮環した二環式化合物が良好な収率で得られることを報告している。この反応の検討途上、Rh-dppe 錯体を用いて反応を行うと、先の環化体は全く得られず、6 員環と 7 員環の縮環した環化体が得られることが分かった。この反応では、基質のアレンの外側の二重結合とアルキンが Rh(I)錯体に選択的に酸化的環化付加し、ローダサイクル中間体を形成する。また、カルボニル基が $C(sp^2)$-Rh 結合に挿入し、ひずんだオキサローダサイクル中間体を形成して進行すると考えられ、興味深い。そこで筆者はこの形式の反応について、さらに検討を行うことにした。

アレンとアルキン間の炭素数を一炭素短くした基質を新たに設計し、様々な条件で反応を行った。その結果、10 mol% Rh-dppbz 錯体存在下、ジクロロエタン中、50 ℃で反応を行ったところ、目的の 5 員環と 7 員環の縮環した二環式化合物が 91%の収率で得られることが分かった。そこで、様々な基質を用いて反応を行った。その結果、アルキン上に様々な置換基を有する基質や、イナミドを有する基質も本反応に適用可能であった。

二環式化合物が生成する反応機構は次のように考えられる。まず、基質のアレンとアルキンが Rh(I)錯体に酸化的環化付加し、ローダサイクル中間体を形成する。続いて、カルボニル基が $C(sp^2)$-Rh 結合に挿入し、オキサローダサイクル中間体となり、β-水素脱離、還元的脱離を経て二環式化合物が生成したと考えられる。ここで、反応機構に関する知見を得るべく、アルデヒドの β 位にジメチル基を有する基質を用いて反応を行った。その結果、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有する多環式化合物が得られることが分かった。この環化体は、オキサローダサイクル中間体から直接還元的脱離して生成したものと考えられ、二環式化合物を与える本反応が、オキサローダサイクル中間体を経由して進行することを示唆するものである。

8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を含む多環式骨格は、エングレリン等の天然物に広く見られる骨格である。そこで、本反応の適用範囲を調べるべく、検討を行った。その結果、アルデヒドだけではなく、ケトンを有する基質も適用可能であった。また、アシルシランを有する基質も適用可能であり、良好な収率でシリル基を有する環化体が得られることが分かった。

第二節：ビシクロ[6.3.0]ウンデカジエン骨格の新規構築法の開発

オキサローダサイクル中間体を経由する反応を検討中、反応溶媒をジクロロエタンから DMF に変えると、同様の基質から環サイズの異なる二環式化合物が得られることを見出した。反応溶媒を変えるだけで異なる環化体が得られることに興味を持ち、さらに検討を行うことにした。

種々反応条件を検討したところ、Rh-dppp 錯体存在下、DMF 中、MS3A を添加して反応を行うと、目的の二環式化合物が 72%で得られることを見出した。そこで、様々な基質を用いて反応を行った。その結果、アルキン上やアレン上に置換基を有する基質、アセトニド部位を有する基質でも反応が進行することが分かった。

本反応の反応機構は、次のように考えられる。まず、基質のアレンとアルキンが Rh(I)錯体に酸化的環化付加し、ローダサイクル中間体が形成される。続いて、カルボニル基 α 位のメチル基の $C(sp^3)$-H 結合の切断を伴う、オキサ-π-アリルロジウム中間体を経由して反応が進行しているものと考えられる。