

ロジウム触媒を用いるアレン-アルキンの新規環構築反応

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/42235

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



氏 名	太田 有羽
学 位 の 種 類	博士（創薬科学）
学 位 記 番 号	甲第5号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第4条第1項）
学位授与の題目	ロジウム触媒を用いるアレン-アルキンの新規環構築反応

論 文 審 査 委 員	主査 稲垣 冬彦
	副査 向 智里
	副査 国嶋 崇隆
	副査 松尾 淳一
	副査 北村 正典

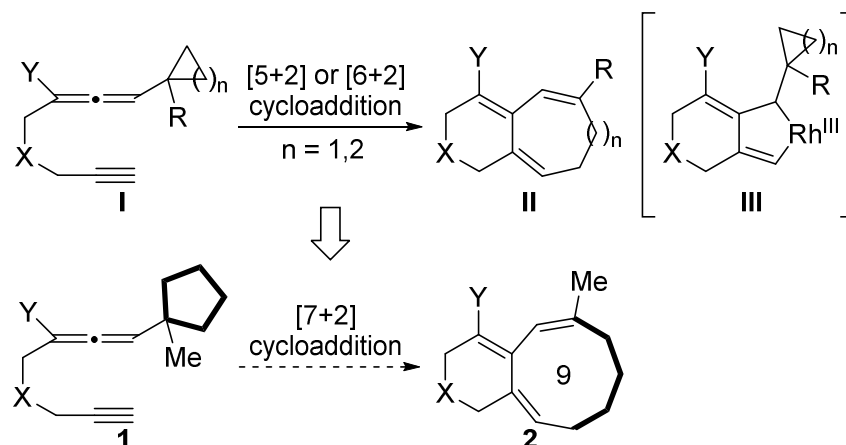
学位論文要旨

This thesis consists of development of novel ring-closing reactions of allene-alkyne derivatives. Our group recently disclosed that Rh^{I} -catalyzed intramolecular [5+2]/[6+2] cycloaddition of allenylcycloalkane-alkynes **I** efficiently afforded the corresponding bicyclic compounds via cleavages of cycloalkanes. It is noteworthy that simple unfunctionalized cyclobutanes were smoothly cleaved and incorporated into the eight-membered carbocycles, presumably via β -carbon elimination process in the rhodabicyclo[4.3.0]intermediate **III** ($n = 2$). The author achieved the successful application of the above methodology to the cyclopentane derivatives **1** affording the nine-membered bicyclic compounds **2**. This novel [7+2] cycloaddition with Rh^{I} catalyst involves the unprecedented $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{--C}_{\text{sp}^3}$ bond activation of “normal-sized” cyclopentane ring presumably via the intermediate **A**. Changing the Rh^{I} catalyst effected the $\text{C}\gamma\text{--H}$ bond activation of the common intermediate **A** to produce the novel spiro[2.4]heptane skeleton **3** in a site-selective manner.

On the other hand, the author envisaged that the allene-alkyne derivatives **IV**, possessing an additional π component instead of cycloalkane, would react with Rh^{I} catalyst to form the intermediate **V**. The insertion of the remaining π component into the C-Rh bond and subsequent reductive elimination of Rh^{I} would result in [2+2+2]-type ring closing reaction. As a result, the author could develop Rh^{I} -catalyzed intramolecular [2+2+2]cycloaddition of allene-ene-yne **4,6** to produce tri- or tetracyclic compounds **5,7** containing cyclopropane rings. Preliminary investigation revealed that the reaction would be highly stereoselective as well as stereospecific.

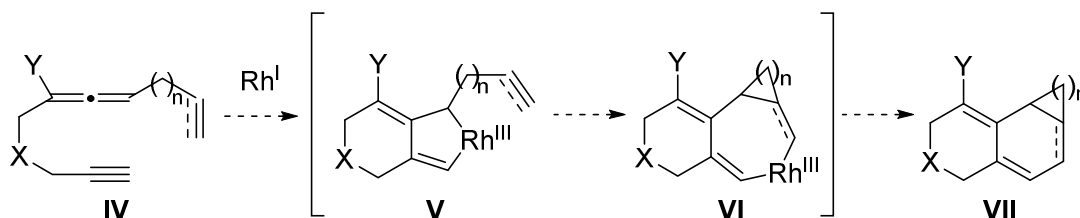
背景

アレンは独自の構造とそれに由来する特異な反応性を有するため、アルキンやアルケンとは異なる反応を可能にする有用な合成素子である。遷移金属触媒とアレンの組み合わせによる環化反応によって、ほかの方法では合成困難な複雑な骨格を構築することができる。著者が所属する研究室では最近、ロジウム触媒存在下で、シクロプロパンあるいはシクロブタンの開裂を伴うアレニルシクロアルカン-アルキンの分子内[5+2]/[6+2]環化付加反応が進行し、中員環含有ビシクロ骨格を与えることを報告している。特筆すべきは、アレン-アルキンユニットとロジウムから形成されるローダビシクロ[4.3.0]中間体 **III** ($n = 2$) の β -炭素脱離により、これまで開環の報告がなかった不活性なシクロブタン (Strain Energy = 26.3 kcal/mol) の C-C 結合活性化を比較的穏和な条件で達成できた点である。この事実から著者は、同様のローダビシクロ中間体 **III** ($n = 3$) を利用すれば、シクロブタンよりもさらに不活性で、開環が不可能と考えられているシクロペンタン (SE = 6.3 kcal/mol) をも活性化できるのではないかと考え、アレニルシクロペンタン-アルキン **1** の環化反応を検討した (Scheme 1)。



Scheme 1

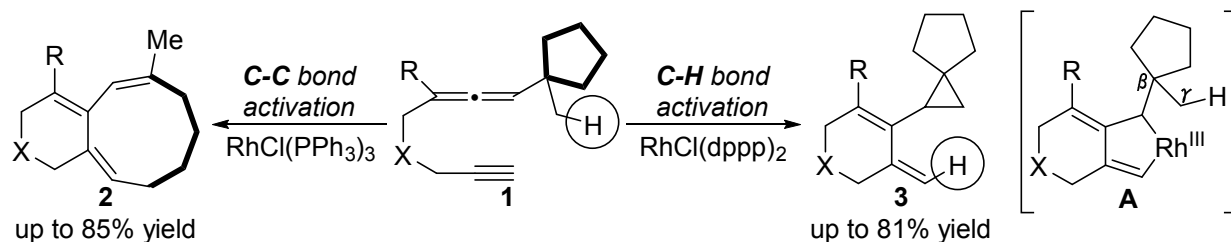
また、全く異なる様式の環構築反応にアレン-アルキンを利用することを着想した。すなわち、不飽和結合をシクロアルカンの代わりにアレン-アルキンユニットに導入した基質 **IV** を用いれば、先と同様のローダビシクロ中間体 **V** が生成した後、 π 成分の炭素-ロジウム結合への挿入が起こり、[2+2+2]環化付加反応が進行するのではないかと考えた (Scheme 2)。基質 **IV** においてアレンと π 結合成分を炭素 1 つで連結すれば ($n = 1$)、これまで報告のないビシクロ[4.1.0]ヘプタン誘導体 **VII** ($n = 1$) の構築が可能となる。アレンを反応成分に用いる [2+2+2]環化付加反応は、アルキンやアルケンを用いる場合とは異なる骨格の構築を可能にする有用な反応であるが、その報告例は限られている。そこで [2+2+2]環化付加反応におけるアレンの未知の反応性を引き出せると期待して、アレン、アルキン、並びにアルケンの 3 成分を組み合わせた基質 **4** を用いた分子内 [2+2+2]環化付加反応の検討を行った。



Scheme 2

1. $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ 結合活性化を伴うアレニルシクロペンタン-アルキンの分子内 [7+2] 環化付加反応¹⁾

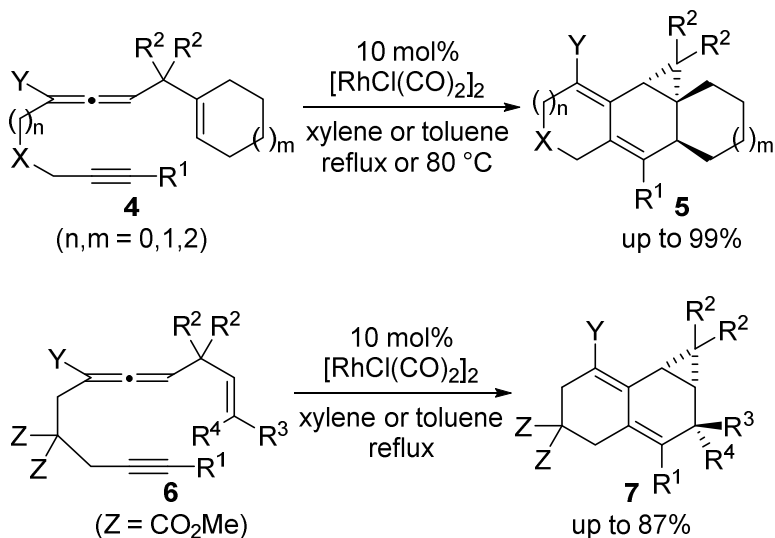
Wilkinson 触媒存在下でアレニルシクロペンタン-アルキン体 **1** の分子内 [7+2] 環化付加反応を検討したところ、シクロペンタンの開裂を伴って反応が進行し、ビシクロ[7.4.0]誘導体 **2** が得られることを見出した (Scheme 3)。本成果は、歪みの小さい通常環のシクロペンタンの sp^3 炭素- sp^3 炭素結合を活性化させた初の例である。また触媒を $RhCl(dppp)_2$ に変更すると活性化することが容易でない sp^3 炭素-水素結合の活性化が起こり、スピロ[2.4]ヘプタン骨格 **3** を構築できることも併せて見出した。これら二種類の環化反応はいずれも共通のローダビシクロ[4.3.0]中間体 **A** を経由して進行すると考えられる。



Scheme 3

2. アレン-アルケン-アルキンの分子内[2+2+2]環化付加反応²⁾

[RhCl(CO)₂]₂を用いるアレン-アルケン-アルキン体 **4,6** の分子内[2+2+2]環化付加反応により、剛直なビシクロ[4.1.0]ヘプテン骨格を含む三および四環性化合物 **5,7** が得られることを見出した(Scheme 4)。本反応では種々の環状アルケンおよび鎖状アルケンを含む基質を用いることが可能である。さらに、鎖状の(*E*)-アルケンおよび(*Z*)-アルケンを用いた実験から、本環化付加反応は立体選択的かつ立体特異的に進行することも明らかにした。このような剛直なビシクロ[4.1.0]骨格を[2+2+2]環化付加反応で合成した例はこれまでに報告されておらず、本反応が初の例となった。



Scheme 4

(参考文献)

- 1) Mukai, C.; Ohta, Y.; Oura, Y.; Kawaguchi, Y.; Inagaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19580-19583.
- 2) Ohta, Y.; Yasuda, S.; Yokogawa, Y.; Kurokawa, K.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, in press.

審査結果の要旨

4員環(Strain Energy=26.3kcal/mol)をallene 末端に有するallene-alkyne 体(I)をRh(I)触媒処理すると、rhodabicyclo 中間体(II)を形成し、CO 挿入や β -水素脱離等を経て、C-C 結合の開裂が進行することが見出されている。申請者は仮想中間体II の更なる反応性の掘り起こしを目途に、通常環のcyclopentane(SE=6.3kcal/mol) をallene 末端に有するI のC-C 結合開裂反応([7+2]環化付加反応)、及びallyl 基をallene 末端に有するI の π 成分挿入反応([2+2+2]環化付加反応)の開発を行った。まず、allenylcyclopentane-alkyne 体をRhCl(PPh₃)₃ と処理したところ、cyclopentane のC-C 結合活性化を経て、bicyclo[7.4.0]誘導体が効率よく得られた。また、触媒をRhCl(dppp)₂ に変更すると、通常は困難とされているCsp³-H 結合の活性化が進行し、spiro[2.4]骨格が生成することも見出し、ここに新たな2つの不活性結合活性化法を開発した。一方、allene-alkyne-alkene 体を[RhCl(CO)₂]₂ 処理すると、[2+2+2]環化付加反応が起こり、剛直な3員環を含む多環性化合物が得られることを見出した。この反応は3員環含有化合物を[2+2+2]環化付加反応で構築した初めての例である。以上の成果はallene 化学に新展開をもたらしたもので、創薬科学研究への貢献は大きい。よって、本論文は博士(創薬科学)に値するものと判断した。