

## 学位論文題名

ロジウム触媒による高原子効率的環化反応の開発と応用に関する研究  
—環化異性化反応の触媒リサイクル型反応への展開及びアレ  
ニルアルデヒドとアルキンの[2+2+2]環化付加反応の開発—

## 学位論文内容の要旨

近年、有機合成化学の分野では、環境負荷の小さい反応を開発することにより、化学の立場からも環境保全に寄与すべきであるという「グリーンケミストリー」への関心が高まりを見せている。環境調和型反応を実現するためのアプローチはいくつか考えられるが、原子効率の高い反応の開発もその一つであろう。原子効率とは、ある化学変換に関わった原子が廃棄されずに目的の生成物に含まれる割合で定義される。したがって、遷移金属によって触媒される環化異性化反応や環化付加反応などは、一般に基質と生成物の分子量が変化しないため、高原子効率的反応といえることができる。今回著者は、原子効率の高い反応の一つである Rh(I)触媒による環化異性化反応の応用研究として、イオン液体を反応場として利用し、触媒リサイクル型反応へ展開すべく検討を行った。また、Rh(I)触媒によるアレニルアルデヒドとアルキンの[2+2+2]環化付加反応を見出し、新たな高原子効率的反応の開発に成功した。

## 第一章：イオン液体を反応媒体に用いた Rh(I)触媒によるジエン-オレフィンの

## 触媒リサイクル型環化異性化反応の開発

イオン液体 (IL) は、塩であるにもかかわらず室温付近で液体となるイオン性化合物であり、1) 蒸気圧がほぼ 0 で揮発性がほとんどない、2) 有機溶媒や水と分離可能である、といった興味深い性質を持つことから、次世代の反応媒体として注目を浴びている。また、IL はイオン性相互作用により電荷を持つ化合物を強く保持することから、この性質を利用して、遷移金属錯体によって進行する反応を触媒リサイクル型反応へ展開しようとする試みも行われている。そこで著者は、当研究室で開発したカチオン性 Rh(I)錯体によって進行するジエン-オレフィンの環化異性化反応を触媒リサイクル型反応へと展開すべく、イミダゾリウム系の IL を反応媒体として検討した。その結果、本反応は 3 回の触媒リサイクルが可能であったものの、4 回目の反応は途中で停止してしまうことがわかった。本反応においてリサイクル効率が低い原因は、反応系内で IL のイミダゾリウム環の 2 位の水素が 1,1-脱離を起こし、含窒素ヘテロ環カルベン (NHC) が生成し、Rh-NHC 錯体が形成されたためではないかと考えた。そこで、イミダゾリウム環の 2 位をメチル基で置換した IL を用いて触媒リサイクル型反応を検討した。その結果、予想通り触媒リサイクル効率が飛躍的に向上し、8 回の触媒リサイクルが可能であることが明らかになった。さらに、触媒量を低減すべく検討を行い、2,2,2-trifluoroethanol (TFE) を添加剤として加えて反応を行

うことで、触媒量を 5 mol%まで低減できることがわかった。次に、この反応条件を用いて様々な置換様式のジエン-オレフィンに適用したところ、いずれの場合も反応はスムーズに進行し、最低 3 回の触媒リサイクルが可能であることを明らかにした。

## 第二章：Rh(I)触媒によるアレニルアルデヒドとアルキンの[2+2+2]環化付加反応の開発

遷移金属触媒によるアレニルアルデヒドの環化反応は、環状骨格の構築法としてこれまでに数例報告されている。一般にアレニルアルデヒドは遷移金属錯体と反応しオキサメタラサイクル中間体を形成することが知られている。著者はこの中間体への多重結合の挿入を伴う[2+2+2]環化付加反応を計画した。すなわち、もし本反応が進行すれば多置換ピラン誘導体の高原子効率的な構築法になるのではないかと考えた。まず、ロジウム錯体存在下、アレニルアルデヒドとフェニルプロピオール酸メチルの環化反応を検討したところ、ジヒドロピラン誘導体が 38%と低収率ながら位置および立体選択的に得られた。そこで芳香環上の置換基を検討したところ、4 位にジメチルアミノ基を持つアルキンを用いて反応を行うと、環化体が 84%と良好な収率で得られることがわかった。また、種々の光学活性な二座配位子を検討した結果、(R)-SEGPHOS が最も良好なエナンチオ選択性を与えた。さらにアルキン上の置換基効果について検討した結果、本反応の進行には電子供与性基と電子求引性基の両方が置換したアルキンを用いる必要があることが明らかになった。続いて種々のアレニルアルデヒドを用いて反応を行った。その結果、本反応は様々なアレニルアルデヒドに適用可能であり、ジヒドロピラン誘導体が高収率かつ高い不斉収率で得られることがわかった。

また、本[2+2+2]環化付加反応の開発途上、末端アルキンを基質として用いると、当初目的としていたジヒドロピラン誘導体は全く生成せず、側鎖にジエン部位を持つ環状ケトンが収率よく得られることを見出した。この結果は、用いるアルキンの違いによって異なる環状化合物が選択的に得られることを示しており、反応機構の観点からも興味を持たれる。そこで、様々な末端アルキンをを用いて検討を行ったところ、アルキン上の置換基によって生成物のオレフィンが異性化することがわかった。続いて種々のアレニルアルデヒドを用いて本環化付加反応を検討し、本反応が様々な基質に適用可能であることが明らかになった。

### まとめ

1. カチオン性 Rh(I)触媒によるジエン-オレフィンの環化異性化反応を IL 中で行うことにより、触媒リサイクル型反応へと展開した。その結果、IL のカチオン部位の構造が触媒のリサイクル効率に大きく影響することを見出した。また、TFE を添加剤として加えることにより、効率のよい触媒再利用プロセスを確立することができた。
2. Rh(I)触媒によるアレニルアルデヒドとアルキンの環化反応を検討し、電子供与性基と電子求引性基が置換したアルキンを用いると[2+2+2]環化付加反応が進行し、ジヒドロピラン誘導体が良好な収率及び不斉収率で得られることがわかった。一方末端アルキンの場合には 7 員環ローダサイクル中間体からのβ-水素脱離が進行し、ジエニルケトン誘導体が選択的に得られることを見出した。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	佐藤	美洋
副査	教授	橋本	俊一
副査	准教授	齋藤	望
副査	准教授	穴田	仁洋

## 学位論文題名

### ロジウム触媒による高原子効率的環化反応の開発と応用に関する研究 －環化異性化反応の触媒リサイクル型反応への展開及びアレ ニルアルデヒドとアルキンの[2+2+2]環化付加反応の開発－

近年、地球環境保全の意識の高まりの中、有機合成化学の分野では環境負荷の小さい反応を開発することにより、化学の立場からも環境保全に寄与すべきであるという「グリーンケミストリー」という概念が提唱され、活発な研究展開が行なわれている。環境負荷の小さい反応、すなわち「環境調和型反応」を実現するためのアプローチはいくつか考えられるが、「原子効率」、すなわち、「ある化学変換に関わった原子が廃棄されずに目的の生成物に含まれる割合」の高い反応の開発もその一つである。遷移金属によって進行する「環化異性化反応」や「環化付加反応」といった形式の反応は、基質と生成物の分子量が変化しないため、高原子効率的反応である。本学位論文の著者は、著者の所属する研究室ですでに行なわれていた「Rh(I)触媒による環化異性化反応の応用研究」として、イオン液体を反応場として利用した触媒リサイクル型反応の検討を行った。また、Rh(I)触媒によるアレニルアルデヒドとアルキン間で進行する新たな [2+2+2]環化付加反応を見出した。以下に、その内容の概略と著者の業績を記す。

#### 第一章：イオン液体を反応媒体に用いた Rh(I)触媒によるジエン-オレフィンの 触媒リサイクル型環化異性化反応の開発

イオン液体 (IL) は、塩であるにもかかわらず室温付近で液体となるイオン性化合物であり、1) 蒸気圧がほぼ0で揮発性がほとんどない、2)有機溶媒や水と分離可能である、といった興味深い性質を持つことから、次世代の反応媒体として注目を浴びている。また、ILはイオン性相互作用により電荷を持つ化合物を強く保持することから、この性質を利用して、遷移金属錯体によって進行する反応を触媒リサイクル型反応へ展開しようとする試みも行われている。そこで著者は、所属する研究室ですでに開発されていたカチオン性 Rh(I)錯体によって進行する「ジエン-オレフィンの環化異性化反応」の触媒リサイクル型反応への展開を目指し、イミダゾリウム骨格を有する IL を反応媒体とした検討を開始した。その結果、本反応は3回までの触媒リサイクルが可能であったものの、4回目の反応は途中で停止してしまうことがわかった。著者は、本反応のリサイクル効率低下の原因は、反応系内で IL のイミダゾリウム環の2位の水素が1,1-脱離を起こし、含窒素ヘテロ環カルベン (NHC) が生成し、Rh-NHC 錯体が形成されたためではないかと推察し、イミダゾリウム環の2位をメチル基で置換したメチルイミダゾリウム骨格を持つ IL を用いた触媒リサイクル型反応を検討した。その結果、著者の推察通り、触媒リサイクル効率が飛躍的に向上し、8回の触媒リサイクルが可能であることを明らかにした。さらに、2,2,2-trifluoroethanol (TFE) を添加剤として加えて

反応を行うことで、触媒量を 5 mol%まで低減できることを見出した。本反応条件は様々な置換様式のジエン-オレフィンに適用可能であり、いずれの場合も最低 3 回の触媒リサイクルが可能であることを明らかにした。

## 第二章：Rh(I)触媒によるアレニルアルデヒドとアルキンの[2+2+2]環化付加反応の開発

遷移金属触媒によるアレニルアルデヒドの環化反応は、環状骨格の構築法としてこれまでに数例報告されている。一般に、アレニルアルデヒドは遷移金属錯体と反応することで「オキサメタラサイクル中間体」を形成することが知られている。著者は、この中間体への多重結合の挿入を伴う[2+2+2]環化付加反応の開発を指向し、研究を開始した。まず、Rh 錯体存在下、アレニルアルデヒドとフェニルプロピオール酸メチルの環化反応を検討したところ、対応するジヒドロピラン誘導体が低収率ながら位置および立体選択的に得られることを見出した。様々な置換様式を持つアルキンとの反応では、対応するジヒドロピラン誘導体が生成しないことから、アルキンの一方にアリール基が置換し、もう一方には電子求引基の存在が不可欠であるとの推測のもと、アリール基上の置換基を検討した。その結果、芳香環上の 4 位に電子供与基を持つアルキンにおいて対応するジヒドロピラン誘導体が講習率で得られることを見出した。特に 4 位にジメチルアミノ基を持つ基質では、環化体の収率が 84%まで向上した。更に、種々の光学活性な二座配位子を用い不斉環化反応を検討したところ、(*R*)-SEGPHOS が最も良好なエナンチオ選択性を示すことを発見した。また、本反応は様々なアレニルアルデヒドにも適用可能であることが分かり、エナンチオ選択的なジヒドロピラン誘導体の新たな合成法の開発に展開できた。

一方、上述の[2+2+2]環化付加反応の開発途上、末端アルキンを基質として用いると、ジヒドロピラン誘導体は全く生成せず、側鎖にジエン部位を持つ環状ケトンが収率よく得られることも併せて見出した。これらの結果は、用いるアルキンの性質の違いによって異なる環状化合物が選択的に得られることを示しており、有機金属化学における反応機構の解明という観点からも興味を持たれる。

以上述べてきた本著者の業績は、以下のようにまとめられる。

1. カチオン性 Rh(I)触媒によるジエン-オレフィンの環化異性化反応を IL 中で行うことにより、触媒リサイクル型反応へと展開した。その結果、IL のカチオン部位の構造が触媒のリサイクル効率に大きく影響することを見出した。また、TFE を添加剤として加えることにより、効率のよい触媒再利用プロセスを確立することができた。
2. Rh(I)触媒によるアレニルアルデヒドとアルキンの環化反応を検討し、電子供与性基と電子求引性基が置換したアルキンをを用いると[2+2+2]環化付加反応が進行し、ジヒドロピラン誘導体が良好な収率及び不斉収率で得られることがわかった。一方末端アルキンの場合には 7 員環ローダサイクル中間体からのβ-水素脱離が進行し、ジエニルケトン誘導体が選択的に得られることを見出した。

以上の業績により、審査委員一同、著者が北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認めた。