

水酸基 1,3-転位を利用する環境低負荷型反応の開発

江木正浩

Development of Environmentally Benign Transformations
via 1,3-Transposition of Hydroxyl Group

Masahiro EGI

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

(Received July 6, 2011)

This review article describes our recent efforts to develop environmentally benign transformations of allyl and propargyl alcohols *via* the 1,3-transposition of their hydroxyl groups using combined catalyst systems. This methodology allows for successful transformation under mild conditions, which has never been achieved using each catalyst. Representative examples of this methodology include the following three reactions. First, the combination of oxovanadium compounds and lipases resulted in the dynamic kinetic resolution of racemic allyl alcohols to give optically active allyl esters in high yields. Second, Mo-Au-Ag combination catalysis dramatically accelerated the rearrangement of diverse propargyl alcohols into α,β -unsaturated carbonyl compounds. Finally, the choice of suitable heteropoly acids for the rearrangement of propargyl alcohols led to the selective preparation of both (*Z*)- and (*E*)-enones.

Key words—environmental chemistry; atom economy; 1,3-transposition of hydroxyl group; combined catalyst system; lipase; transition metal

1. はじめに

近年、人類は快適性や利便性を追求し、大量生産、大量消費、大量廃棄型の経済活動を行ってきた。このことは、私たちの生活を豊かにした反面、天然資源の枯渇を招き、地球温暖化や汚染物質の発生など、地球規模で進行する深刻な環境問題をもたらした。現状に対する危機感から、「限りある資源の有効活用」及び「廃棄物の削減による環境保全」を両立した持続可能な社会の構築が現在強く求められている。この傾向は医薬品や農薬など有機化合物の合成においても顕著であり、収率向上、高速化、高アトムエコノミーの実現、希少元素の有効活用など、環境負荷を低減した新しい物質変換法の開発が急務である。¹⁾

筆者はアトムエコノミーの高さに注目し、水酸基 1,3-転位が鍵となる新規反応の開発研究を行っている。

本転位反応は 1970 年代に初めて実用的利用がなされ、大量に供給可能なリナロールとオキソバナジウム錯体 VO(OR)₃ の反応から、当時貴重であったゲラニオールを与えるものであった (Scheme 1).²⁾ 安価な原料を用い、高価あるいは合成に多工程を要する化合物を一挙に与える本手法は非常に魅力的である。その一方で、室温付近で速やかに反応が進行するのか、平衡状態をいかにして目的物側に偏らせるか、という問題を抱えていた。

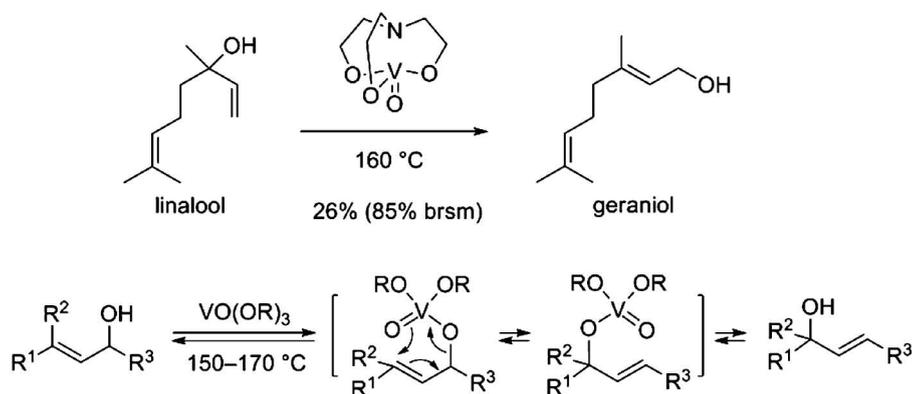
これら問題に対し、筆者は近年、多様な反応性を示す酵素や金属触媒を複数組み合わせると、それらの相互作用により、極少量の触媒使用にもかかわらず反応性を劇的に向上させ、また、従来にない新たな反応性を発揮することを見出した。さらに、平衡状態を偏らせるためには、酵素による位置選択的なアシル化反応や、基質としてプロパルギルアルコールの使用が有効であることが分かった。

本稿では、「水酸基 1,3-転位」と「組み合わせ触媒」をキーワードに筆者らが行った研究の成果、すなわち、1) バナジウム化合物と酵素の併用による光学活性アリルエステルの新規合成法、2) モリブ

静岡県立大学薬学部 (〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1)

e-mail: egi@u-shizuoka-ken.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. 1,3-Transposition of the Hydroxyl Group of Allyl Alcohols

デン-金-銀複合触媒によるプロパルギルアルコールの転位反応, 3) ヘテロポリ酸による (*E*)-及び (*Z*)- α,β -不飽和カルボニル化合物の作り分けの3項目について紹介したい。

2. バナジウム化合物と酵素の併用による光学活性アリルエステルの新規合成法^{3,4)}

加水分解酵素リパーゼを用いるラセミ体アルコールの光学分割は、多様な基質に適用でき、光学活性化合物を簡便に与える有用な手法である。しかし、ラセミ体の一方の鏡像体のみが反応するため、目的物は最高でも50%しか得られない。この問題を解決するため、光学分割で生じる光学活性アルコールを酵素反応液中でラセミ化させながら反応を行う動的光学分割 (Dynamic Kinetic Resolution, DKR) が現在活発に研究されている。^{5,6)} 重要な鍵となるのは、酵素活性を阻害せず光学活性2級アルコールのラセミ化が可能な触媒及び方法の開発である。従来のラセミ化法は、北-赤井を含めたいくつかのグループが報告しているが、ルテニウム錯体による酸化還元反応を経る方法のみであった。⁷⁻⁹⁾ そこで筆者らは、アリルアルコールの1,3-転位反応に基づく新規DKR法の開発に取り組んだ。

オキソバナジウム錯体 $\text{VO}(\text{OR})_3$ によるアリルアルコールの1,3-転位反応はこれまで高温を要したが、筆者らは安定で取り扱い易い $\text{VO}(\text{OSiPh}_3)_3$ **1** (10 mol%) が室温で触媒することを見出した。*(S)*-**2a** の転位反応は約12時間で平衡に達し、**2a** と **3a** の混合物が15:85の比率で得られた。さらにその過程で、*(S)*-**2a** は完全にラセミ化することが分かった (Fig. 1)。

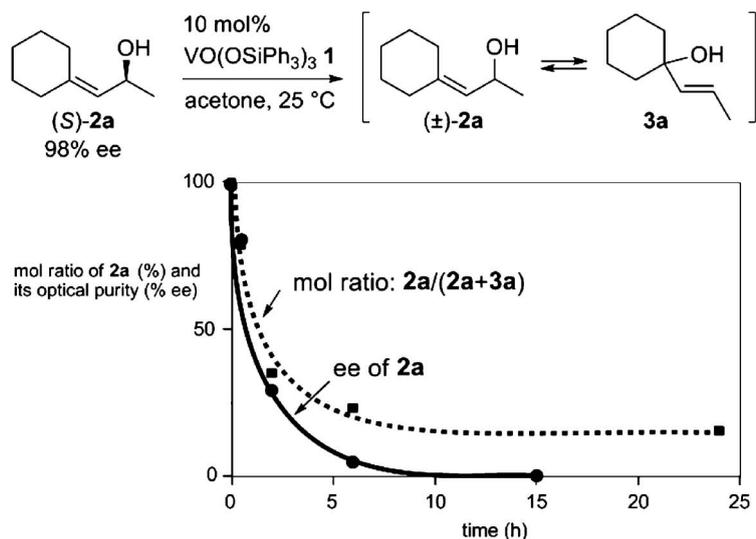
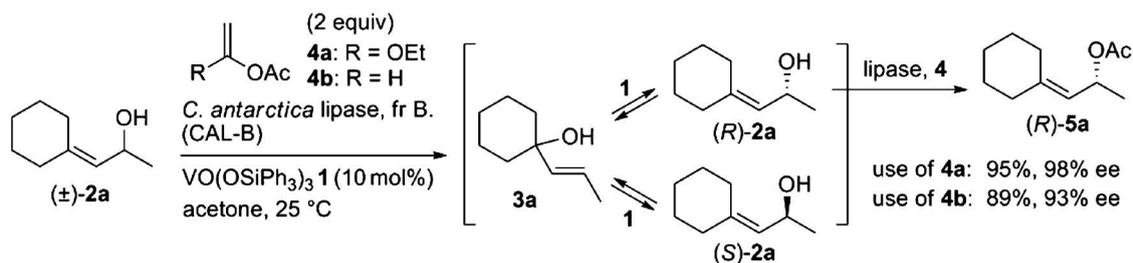
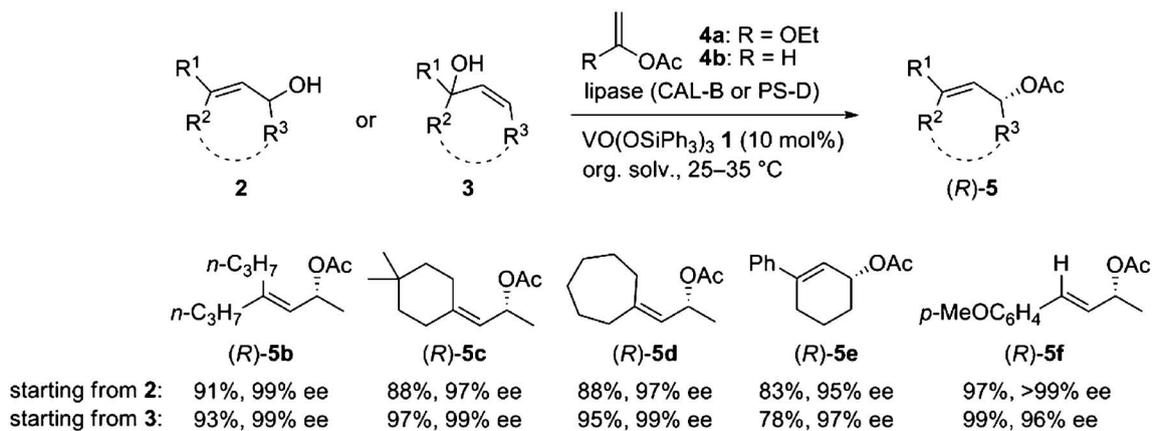
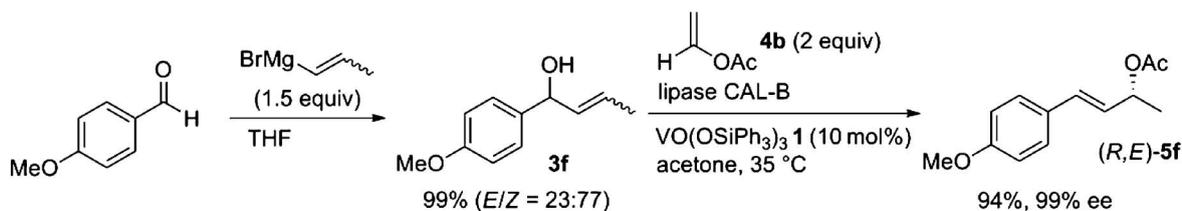
次に、*(±)*-**2a** にバナジウム触媒 **1**, リパーゼ (CAL-

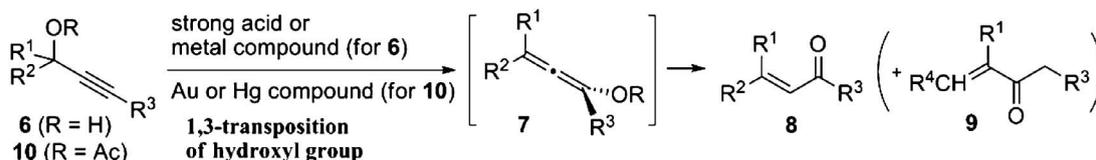
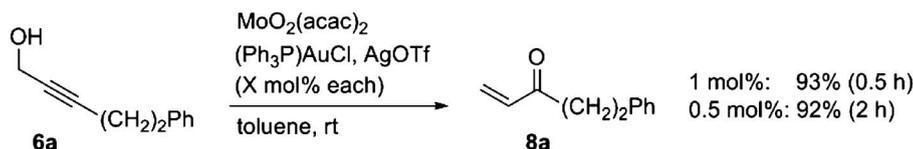
B) 及びアシル化剤 **4a**¹⁰⁾ を同一容器内で反応させると、リパーゼは **2a** と **3a** の平衡状態から (*R*)-**2a** のみをエナンチオ選択的にアシル化し、98% ee の (*R*)-**5a** をほぼ定量的に与えた。また、アシル化剤として酢酸ビニル **4b** を用いた場合でも同様にDKRが進行し、収率及び光学純度ともに同等の結果を与えた (Scheme 2)。なお、本反応において **3a** がアシル化された生成物は全く得られなかった。

通常利用されるリパーゼによる光学分割は、原料の基本構造を変えることなく光学活性なアシル体を与える。しかし、オキソバナジウムを用いる本法は、ラセミ化に水酸基の1,3-転位反応を利用するため、出発原料として **2** と **3** のどちらを用いても、同一の (*R*)-**5** が高収率で得られる (Scheme 3)。また、二重結合の立体化学にかかわらず、得られる光学活性体は *E* 体のみであることが分かった (Scheme 4)。このように、合成容易な化合物の中から原料を選択することができる利点も有している。本法は、バナジウム **1** が室温で水酸基1,3-転位反応を起こす一方、酵素が位置及び立体選択的にアシル化することで平衡に偏りが生まれ、光学活性なアリルエステルを高収率で与えた。

3. モリブデン-金-銀複合触媒によるプロパルギルアルコールの転位反応¹¹⁾

α,β -不飽和カルボニル化合物は、生物活性天然物、医薬品、農薬及び化粧品などの重要な合成中間体として活用されている。¹²⁾ その合成法はアルドール縮合や Wittig 反応を始めとして多数報告されているが収率や廃棄物などの問題から、効率的な方法を求め今なお研究がなされている。その中で、アトムエコノミーに優れた Meyer-Schuster 反応に近年

Fig. 1. Time Course of the Isomerization of (*S*)-**2a** Catalyzed by Vanadium Compound **1**Scheme 2. DKR of (\pm)-**2a** by the Combination of Lipase and Vanadium CatalystScheme 3. Asymmetric Synthesis of (*R*)-**5** from either **2** or **3** by the Lipase-Vanadium Combo CatalysisScheme 4. DKR with Exclusive *E*-Selectivity

Scheme 5. Meyer-Schuster Rearrangement of Propargyl Alcohols **6** and Their Esters **10**Scheme 6. Rearrangement of a Primary Propargyl Alcohol **6a** by a Combined Mo-Au-Ag System

注目が集まっている。¹³⁾ これは、プロパルギルアルコール **6** の水酸基が 1,3-転位を起こしアレノール **7** を形成し、エノール-ケト互変異性によって目的物 **8** に収束する反応である (Scheme 5)。

硫酸などの強酸¹⁴⁾ や、オキソバナジウム,^{15,16)} オキソモリブデン¹⁷⁾ 及びチタン化合物¹⁸⁾ などの金属触媒が反応進行に有効であることが知られている。しかし、前者では **9** が副生するため **8** の収率は低く、また、後者では 100 °C 以上の高温条件が必要であるため、適応できる基質が限られていた。最近では、**6** のエステル **10** に Au¹⁹⁾ や Hg²⁰⁾ を含む有機金属を作用させる緩和な方法も開発されているが、プロパルギルアルコールから直接変換できれば原料を全く無駄にしないため、本反応の改良が切望されていた。

これまで様々な条件が見い出されてきたが、第 1 級プロパルギルアルコールの 1,3-転位反応の成功例はほとんどなかった。そこで、より効率的な触媒システムを開発するため、**6a** を用いて条件の検討を行った。MoO₂(acac)₂, (Ph₃P)AuCl, AgOTf の各触媒はそれぞれ単独では全く効果がなく、また、2 種類を組み合わせただけの場合でも転位体の収率は極めて低いものであった。しかし、MoO₂(acac)₂-(Ph₃P)AuCl-AgOTf を 1 mol% ずつ混合すると、室温、30 分で反応は完全に終了し、NMR 収率 99%、単離収率 93% で目的物 **8a** を得ることができた。さらに、触媒を 0.5 mol% に減量した場合でも反応は良好に進行し、2 時間で 92% の収率を与えた (Scheme 6)。

モリブデン-金-銀複合触媒は第 1 級プロパルギルアルコールのみならず、第 2 級及び第 3 級アルコー

ルにおいても短時間で α,β -不飽和ケトン **8** を高収率で与えることが分かった (Table 1)。また、第 2 級プロパルギルアルコールの転位では、高い *E* 選択性で目的物が得られた (Entries 4-7)。本反応は、(Ph₃P)AuCl と AgOTf から生じるカチオン性金触媒が「アセチレン部分を活性化する」と同時に、モリブデンが「水酸基を 1,3-転位する」二重活性化によって反応が劇的に加速されると考えている。従来はどちらか一方の働きをする金属触媒を単独で用いられてきたが、本反応のように室温で 2 つの触媒反応が協奏的に進行する系は初めてである。

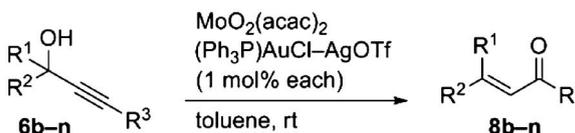
さらに、見い出したモリブデン-金-銀複合触媒による転位反応を、アセチレン末端に水素、酸素及び窒素官能基が置換したプロパルギルアルコール (**11a-e**) に適用した。これらの反応では溶媒の適切な選択が重要であり、例えば、末端アルキン **11a, b** の場合、塩化メチレンを用いると、収率良く不飽和アルデヒド **12a, b** を得ることができた。また、本反応は不飽和エステル **12c, d** だけでなく、これまで報告例がなかったアミド化合物 **12e** も高収率で与えることが分かった (Table 2)。

このように 3 種類の触媒を組み合わせることにより、単独で用いるよりも高い触媒活性があらわれ、緩和な条件下、幅広い基質に適応可能になった。一方、Meyer-Schuster 反応のもう 1 つの問題点である、両異性体の作り分けに関して、次に紹介するヘテロポリ酸の使用により解決をみた。

4. ヘテロポリ酸による (*E*)-及び (*Z*)- α,β -不飽和カルボニル化合物の作り分け

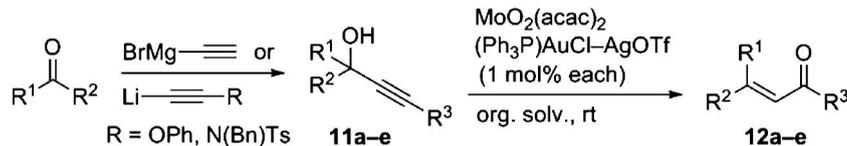
金属酸化物クラスターであるヘテロポリ酸は、触

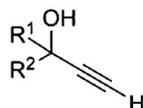
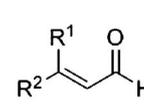
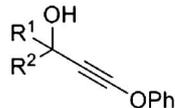
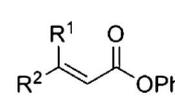
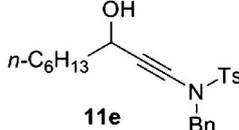
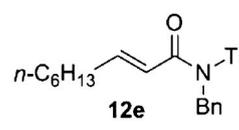
Table 1. Mo-Au-Ag Catalyzed Rearrangement of **6** to α,β -Unsaturated Ketones **8**



Entry	Substrate 6			Time (h)	Product 8	
	R ¹	R ²	R ³		Isolated Yield (%)	
1	6b	H	H	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	0.5	8b 84
2 ^{a)}	6b	H	H	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	1	8b 87
3	6c	H	H	Ph	1	8c 61
4	6d	H	Me	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	0.25	8d 97 (<i>E/Z</i> 93 : 7)
5	6e	H	Ph(CH ₂) ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	0.25	8e 94 (<i>E/Z</i> 93 : 7)
6	6f	H	Ph	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	0.5	8f 86 (<i>E/Z</i> 97 : 3)
7	6g	H	Me	Ph	1	8g 88 (<i>E/Z</i> 82 : 18)
8	6h	Me	Me	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	0.5	8h 92
9	6i	Me	Me	Ph	2.5	8i 90
10	6j	Bn	Bn	Me	1.5	8j 91
11	6k	Me	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	3	8k 88 (<i>E/Z</i> 75 : 25)
12	6l	Me	Ph(CH ₂) ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2	8l 94 (<i>E/Z</i> 67 : 33)
13	6m		-(CH ₂) ₅ -	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	1.5	8m 88
14	6n		-(CH ₂) ₆ -	Me	0.5	8n 94

^{a)} Using 0.5 mol% each of the Mo-, Au-, and Ag-catalysts.

Table 2. Two-step Preparation of α,β -Unsaturated Aldehydes, Esters, and Amide from Carbonyl Compounds

Entry	Product 11	Yield 11 (%)	Product 12	Time (h)	Yield 12 (%)
					
1	11a : R ¹ , R ² =Bn	92	12a : R ¹ , R ² =Bn	1	92 ^{a)}
2	11b : R ¹ =Me, R ² =Ph(CH ₂) ₂	82	12b : R ¹ =Me, R ² =Ph(CH ₂) ₂	3	83 ^{a,b)} (<i>E/Z</i> 63 : 37)
					
3	11c : R ¹ , R ² = <i>n</i> -C ₄ H ₉	82	12c : R ¹ , R ² = <i>n</i> -C ₄ H ₉	0.5	81 ^{c)}
4	11d : R ¹ =H, R ² = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	84	12d : R ¹ =H, R ² = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	0.25	87 ^{c)} (<i>E/Z</i> 92 : 8)
5		66		2	80 ^{d)} (<i>E</i> only)

^{a)} Run in CH₂Cl₂. ^{b)} Run at 35°C using MoO₂(acac)₂ (5 mol%), (Ph₃P)AuCl (1 mol%), and AgOTf (1 mol%). ^{c)} Run in acetone. ^{d)} Run in toluene.

媒、医薬品、材料化学などの分野で現在幅広く研究されている。²¹⁻²³⁾ 最も知られているヘテロポリ酸の1つに $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ で表わされる Keggin 型があり、これは W, Mo, V 等のオキソ酸 (MO_6) 縮合物がヘテロ原子のオキソ酸 (XO_4) を取り囲む構造をとる一種の組み合わせ触媒である (Fig. 2). Keggin 型ヘテロポリ酸はこれまで主に酸化反応や酸触媒反応に用いられており、また、これら性質は構成元素 X, M 及びカチオン部分の組み合わせにより広範に制御可能である。さらに、安価で安全性、取り扱い性に優れているため、大規模プロセス反応にも多数利用されている。このようにヘテロポリ酸のプロトン化能及び工業スケールへの応用が期待できる点に筆者らは注目し、プロパルギルアルコールの水酸基 1,3-転位反応への適用を検討した。

本研究を行う過程で、生じるエノン **8** の立体化学について興味深い知見を得た。すなわち、第2級プロパルギルアルコール **6f** に EtOAc 中 $H_3[PMo_{12}O_{40}] \cdot nH_2O$ を反応させると (*E*)-**8f** がほぼ単一化合物として得られたが、アセトン中 $Ag_3[PMo_{12}O_{40}] \cdot nH_2O$ を用いると (*Z*)-**8f** が優先的に生じた (Scheme

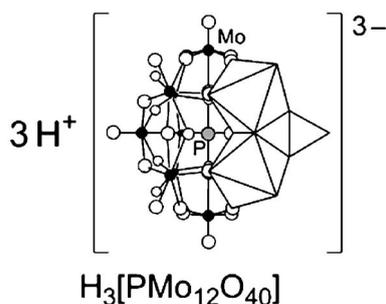


Fig. 2. Representative Heteropoly Acid with Keggin Structure

7). これまで Meyer-Schuster 転位反応による *Z* 体の合成法は、**6** のアセチル化体に Au 化合物と NIS を反応させる 1 例のみ²⁴⁾ であり、プロパルギルアルコールを直接変換できる方法は初めてである。

さらに、 $Ag_3[PMo_{12}O_{40}] \cdot nH_2O$ のアセトン濃度を 0.3 M から 0.05 M に希釈すると、*Z* 体の比率が 11 : 1 へと大きく向上した (Table 3, Entry 1). 本法は種々の基質 **6o-t** にも適用可能であり、いずれの場合も *Z* 選択的に収率よく **8o-t** が得られた (Entries 2, 4, 6, and 8-10). 一方、 $H_3[PMo_{12}O_{40}] \cdot nH_2O$ による転位反応では、**6o-q** から (*E*)-**8o-q** を独占的に与えることが分かった (Entries 3, 5, and 7).

本反応では、ヘテロポリ酸のカチオン部を変えるだけで不飽和ケトンの *E/Z* 選択性を良好に制御することができた。また、反応温度が 50 °C にもかかわらず、熱力学的に不安定な *Z* 体が優先的に得られたことは特筆すべき点である。現在、これら立体選択性が発現したメカニズムについて検討中である。

5. おわりに

今回、水酸基 1,3-転位反応を鍵とする環境低負荷型反応の開発を行い、合成容易なアリルアルコールやプロパルギルアルコールから合成利用価値の高い光学活性なアリルエステルや α,β -不飽和カルボニル化合物の効率的合成法を見出した。これは、酵素や金属触媒それぞれの特性を最大限に利用したものであり、複数の触媒が互いに妨害することなく働き、また、場合によっては単独使用ではなし得ない新しい変換を可能にした。開発した反応は少量の触媒で良好に進行し高収率で目的物を与えるため工業的な利用に期待がもたれる。引き続き、化学プロセスの効率化、並びにコスト削減を指向した新規反応開発を推進していきたい。

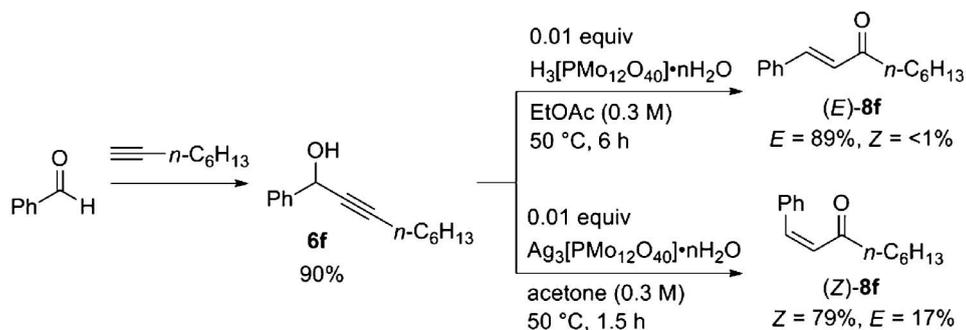


Table 3. Highly Tunable Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Unsaturated Carbonyl Compounds **8f**, **o-t**

$\text{Ar}-\text{C}(\text{OH})=\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} \xrightarrow[\text{method B}]{\text{method A}}$

method A: $\text{Ag}_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$, acetone, 50 °C
 method B: $\text{H}_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$, EtOAc, 50 °C

Products: (*Z*)-**8f**, **o-t** and (*E*)-**8f**, **o-t**

Entry	Substrate		Method ^{a)}	Time (h)	Isolated Yield (%)			
	Ar	R			Z	E		
1	6f	Ph	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	A	1	8f	88	8
2 ^{b)}	6o	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	A	1	8o	90	8
3 ^{b)}	6o	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	B	3 days	8o	1	85
4	6p	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	A	3.5	8p	69	11
5	6p	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	B	6	8p	1	86
6	6q	Ph	Me	A	1.5	8q	74	9
7	6q	Ph	Me	B	5	8q	1	80
8	6r	Ph	<i>t</i> -C ₄ H ₉	A	24	8r	79 (<i>Z</i> / <i>E</i> 93 : 7)	
9	6s	Ph	Ph	A	5	8s	83 (<i>Z</i> / <i>E</i> 80 : 20)	
10	6t	Ph	1-cyclohexenyl	A	0.33	8t	57 (<i>Z</i> / <i>E</i> 93 : 7)	

^{a)} Method A: Ag₃[PMo₁₂O₄₀]·nH₂O (0.01 equiv), 0.05 M in acetone, 50°C; Method B: H₃[PMo₁₂O₄₀]·nH₂O (0.01 equiv), 0.3 M in EtOAc, 50°C. ^{b)} Run at room temperature.

謝辞 本研究の機会を与えて下さり、終始ご指導賜りました静岡県立大学薬学部赤井周司教授に深く感謝致します。また、絶えず激励を頂きました立命館大学薬学部北 泰行教授に感謝致します。本稿で紹介した研究成果は研究に携わった学生諸氏の多大なる協力によるものであり、心よりお礼申し上げます。酵素は、天野エンザイム株式会社、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社よりご恵与頂きました。また、本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費（若手研究（B））の助成を得て行われたものであり、併せて深謝致します。

REFERENCES

- Clark J. H., *Green Chem.*, **1**, 1–8 (1999).
- Chabardes P., Kuntz E., Varagnat J., *Tetrahedron*, **33**, 1775–1783 (1977).
- Akai S., Tanimoto K., Kanao Y., Egi M., Yamamoto T., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **45**, 2592–2595 (2006).
- Akai S., Hanada R., Fujiwara N., Kita Y., Egi M., *Org. Lett.*, **12**, 4900–4903 (2010).
- Martín-Matute B., Bäckvall J.-E., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **11**, 226–232 (2007).
- Ahn Y., Ko S.-B., Kim M.-J., Park J., *Coord. Chem. Rev.*, **252**, 647–658 (2008).
- Martín-Matute B., Edin M., Bogár K., Bäckvall J.-E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **43**, 6535–6539 (2004).
- Akai S., Tanimoto K., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **43**, 1407–1410 (2004).
- Kim N., Ko S.-B., Kwon M. S., Kim M.-J., Park J., *Org. Lett.*, **7**, 4523–4526 (2005).
- Kita Y., Takebe Y., Murata K., Naka T., Akai S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7369–7372 (1996).
- Egi M., Yamaguchi Y., Fujiwara N., Akai S., *Org. Lett.*, **10**, 1867–1870 (2008).
- “Modern Carbonyl Olefination,” ed. by Takeda T., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- Cadierno V., Crochet P., García-Garrido S. E., Gimeno J., *Dalton Trans.*, **39**, 4015–4031 (2010).
- Swaminathan S., Narayanan K. V., *Chem. Rev.*, **71**, 429–438 (1971).
- Pauling H., Andrews D. A., Hindley N. C., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1233–1243 (1976).
- Olson G. L., Cheung H.-C., Morgan K. D., Borer R., Saucy G., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 567–585 (1976).
- Lorber C. Y., Osborn J. A., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 853–856 (1996).
- Mercier C., Chabardes P., *Pure Appl. Chem.*, **66**, 1509–1518 (1994).
- Yu M., Li G., Wang S., Zhang L., *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 871–875 (2007).

-
- 20) Imagawa H., Asai Y., Takano H., Hamagaki H., Nishizawa M., *Org. Lett.*, **8**, 447–450 (2006).
- 21) Okuhara T., Mizuno N., Misono M., *Adv. Catal.*, **41**, 113–252 (1996).
- 22) Kozhevnikov I. V., *Chem. Rev.*, **98**, 171–198 (1998).
- 23) Long D.-L., Tsunashima R., Cronin L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **49**, 1736–1758 (2010).
- 24) Wang D., Ye X., Shi X., *Org. Lett.*, **12**, 2088–2091 (2010).