

Scheme 2.

本触媒系は種々の分子内反応を用いた含窒素複素環合成に有用であることを明らかにしている。本稿では、その詳細について紹介する。

2. エステル化合物の分子内環化付加反応による二環性ラクトン合成^{9,10)}

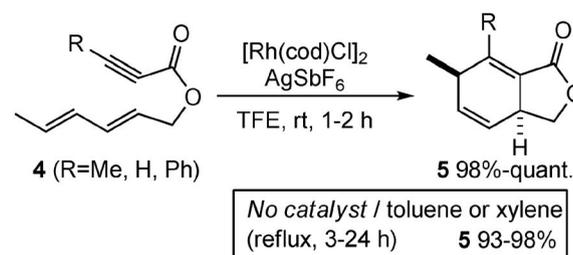
ロジウム錯体を触媒とする分子内環化付加反応として、アルキンとジエンとの[4+2]環化付加反応^{7,11)}やアルキンとビニルシクロプロパン化合物との[5+2]環化付加反応¹²⁾など様々な環化型が報告されている。しかしながら、これらの反応ではエステル化合物の分子内反応の反応例は報告されておらず、検討の余地が残されていた。筆者は、遷移金属錯体が不飽和結合部位に配位することに注目し、配位力の強いカチオン性ロジウム錯体が反応に有利な *cisoid* 配座の形成に寄与し、温和な条件で進行するものと想定した (Scheme 1)。

ソルビン酸エステル **1a** の分子内[4+2]環化付加反応に関する検討結果を Table 1 に示す (Scheme 2)。[Rh(cod)Cl]₂ (5 mol%) と AgSbF₆ (13 mol%) より調製されるカチオン性ロジウム触媒存在下、HFIP や TFE を溶媒として用いることにより、室温・短時間で環化付加反応が良好に進行し、続く DDQ 酸化によりベンゾフラノン **3a** を得た (entries 2, 3)。種々の置換基を有する基質 **1b-d** についても **1a** と同様に、ベンゾフラノン **3b-d** が好収率で得られた (Scheme 2)。プロピオール酸エステル誘導体 **4** の場合では、TFE を溶媒に用いることにより室温・短時間でほぼ定量的に単一異性体として目的物質 **5** を与えた (Scheme 3)。また、β-シクロプロピルアクリル酸エステル **6** 及びプロピオール酸エステル誘導体 **9** の分子内[5+2]環化付加反応では調製したカチオン性ロジウム錯体に基質を 1 時間かけてゆっくり滴下することが効果的であり、**6** との反応では溶媒として HFIP が環化付加反応に適していた (Scheme 4)。一方、**9** の場合では HFIP 単独で用いるよりも、CH₂Cl₂ を共溶媒とすることにより円滑

Table 1. Effective Solvent on the [4+2] cycloaddition of **1a**

Entry	Solvent	Time (h)	3a (%) ^{a)}	1a (%) ^{a)}
1	CH ₂ Cl ₂	12	11	20
2	TFE	7	58 (51) ^{b)}	—
3	HFIP	5	84 (74) ^{b)}	—
4	CF ₃ CO ₂ H	20	—	—
5	EtOH	18	—	57

^{a)} Isolated yield. ^{b)} Yield in parentheses was yield of **2a** determined by ¹H-NMR, before DDQ oxidation.



Scheme 3.

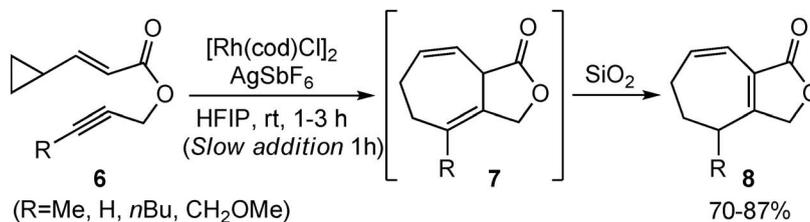
に反応が進行した (Scheme 5)。

以上の結果から、本反応の触媒サイクルは、これまでに報告されたロジウム錯体を触媒とする ω-アルキニル-ジエンの[4+2]環化付加反応⁷⁾あるいは ω-アルキニル-ビニルシクロプロパンの[5+2]環化付加反応¹¹⁾と類似のメタラサイクル中間体を経て進行すると考えられる。したがって、[4+2]環化付加反応による双環性ラクトンの生成機構 (Fig. 1) ではメタラサイクル **B** からのロジウムの還元的脱離により、[5+2]環化付加反応の場合 (Fig. 2) ではメタラサイクル **C** のシクロプロパン部の開環を伴

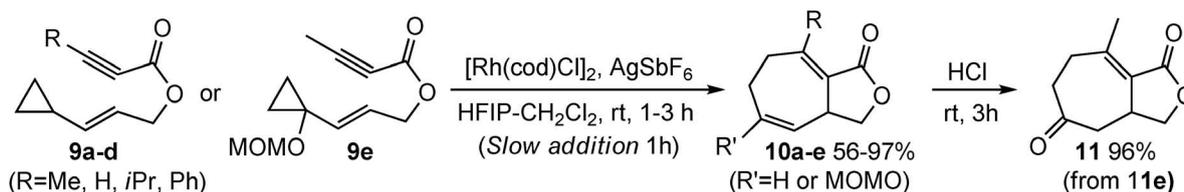


齊藤亜紀夫

昭和薬科大学・講師 博士(薬学)〔経歴〕1997年東京薬科大学薬学部卒業、1999年東京薬科大学大学院博士前期課程終了、2003年東京薬科大学博士(薬学)取得(田口武夫教授)。2001年東京薬科大学薬学部助手、2005年昭和薬科大学助手、2007年昭和薬科大学助教、2008年より現職。〔専門〕有機化学。



Scheme 4.



Scheme 5.

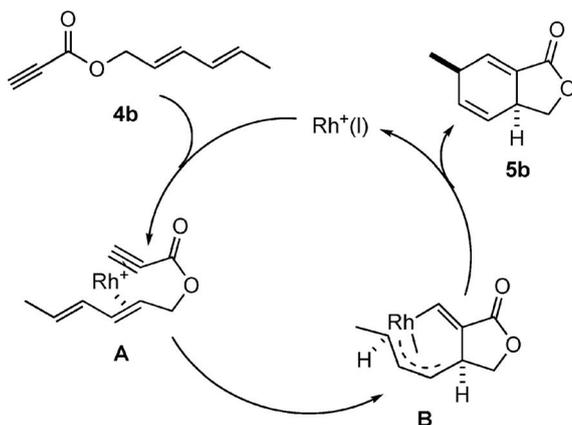


Fig. 1. Catalytic Cycle of [4+2] Cycloaddition

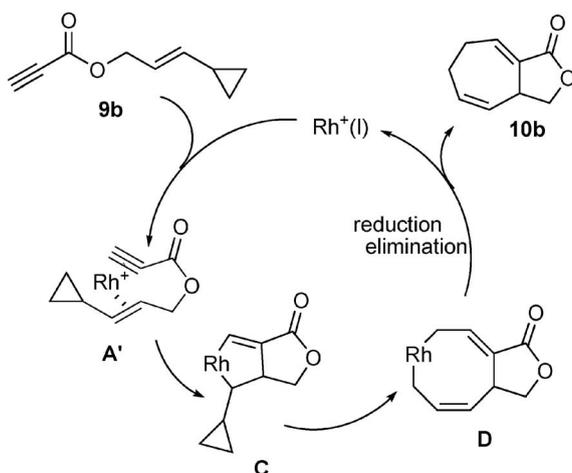
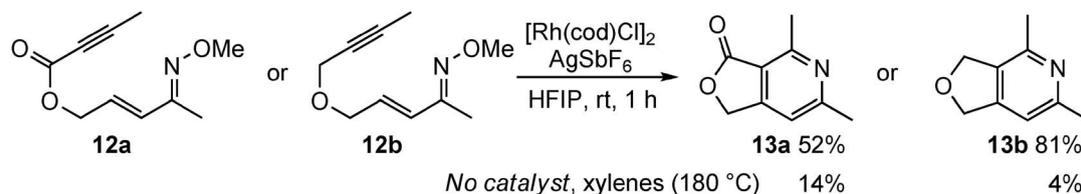


Fig. 2. Catalytic Cycle of [5+2] Cycloaddition

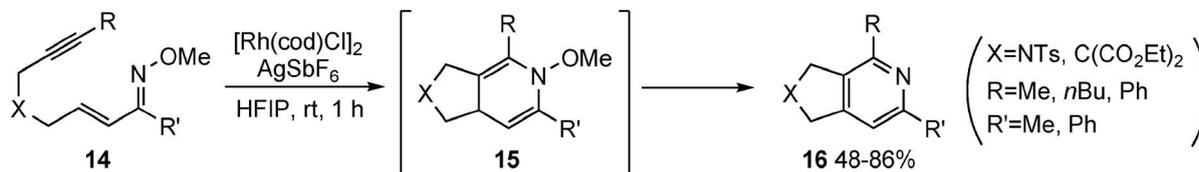
ってメタラサイクル **D** を経由して、それぞれ対応するラクトン化合物が生成すると考えている。現時点では、フッ素置換アルコールの効果については詳細不明であるが、極性効果¹³⁾による *cisoid* 配座 **A** の安定化やロジウム触媒の反応性⁷⁾に寄与していると考えている。

3. 分子内反応による含窒素複素環合成

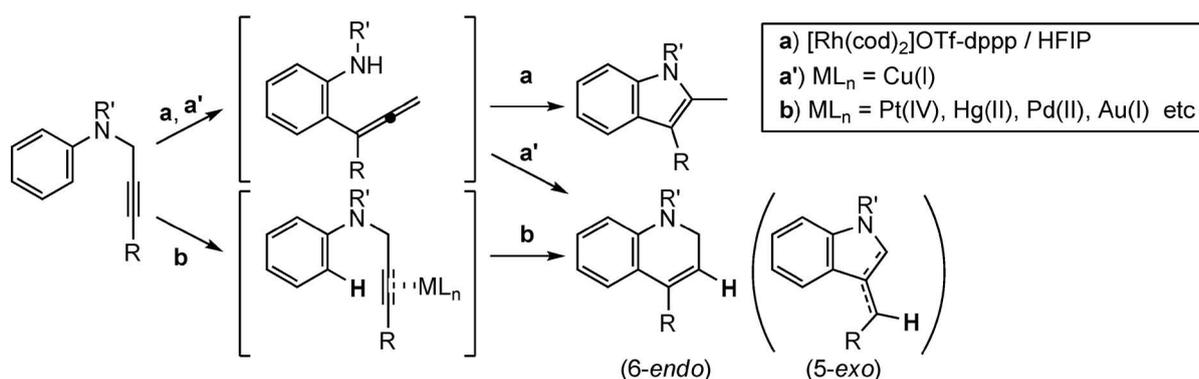
3-1. ω -アルキニル- α,β -不飽和オキシム化合物のヘテロ[4+2]環化付加反応による二環性ピリジン化合物合成¹⁴⁾ これまでに述べてきた触媒系のさらなる展開を目指して、 ω -アルキニル- α,β -不飽和オキシム化合物のヘテロ[4+2]環化付加反応への検討を試みた。 α,β -不飽和オキシムやヒドラジンのようなアザジエン類のヘテロ Diels-Alder 反応は位置選択的にピリジン環化合物を構築する手法として有用である。¹⁵⁻¹⁷⁾ しかしながら、一般に高温・長時間を要する加熱条件下での反応が主であった。筆者らが行ったオキシム化合物 **12a, b** の反応では、180°C、24 時間でさえほとんど環化付加反応が進行せず、ヘテロ Diels-Alder 反応の適用は困難であった (Scheme 6)。しかし、HFIP 中で [RhCl(cod)]₂ と AgSbF₆ より調製されるカチオン性ロジウム触媒を用いた場合に、反応は室温 1 時間で完結し、ピリジン化合物 **13a** が 52%、**13b** が 81% とそれぞれ良好な結果であった。本反応では、HFIP の代替としての TFE あるいは他の溶媒 (1,2-dichloroethane, THF など) の使用は効率的ではなかった。また、エステル結合以外の tether を有する基質 **14** につい



Scheme 6.

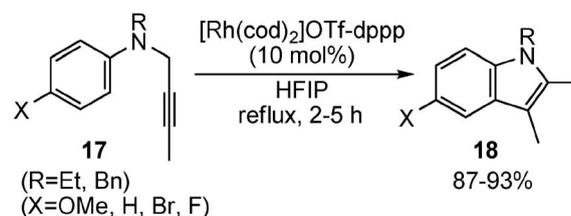


Scheme 7.

Fig. 3. Intramolecular Cyclizations of *N*-Propargylaniline Derivatives

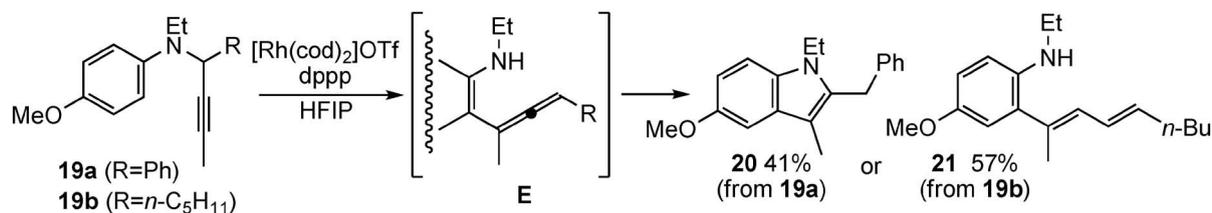
でも HFIP 中で円滑に反応が進行した (Scheme 7). 本反応におけるピリジン化合物の生成は、アルキン部とビニルオキシム部との [4+2] 環化付加反応により生成するジヒドロピリジン中間体 **15** からのアルコールの 1,4-脱離の結果と考えている。

3-2. *N*-プロパルギルアニリン誘導体からのインドール合成¹⁸⁾ *N*-プロパルギルアニリン誘導体の分子内 hydroarylation 反応については、これまでに種々の金属触媒が検討されてきており、環化反応が 6-*endo* 選択的に進行することが知られている (Fig. 3, path **b**).^{19,20)} また、相補的な手法として考えられる芳香族 amino-Claisen 転位反応を経由する経路 (path **a'**) においても、*o*-アレニルアニリン中間体からの環化反応により 6 員環生成物を与えることが知られている.²¹⁾ これに対して、筆者は、[Rh(cod)₂]OTf (10 mol%) と配位子として 1,3-bis(diphenylphosphino)-propane (dppp, 10 mol%) を

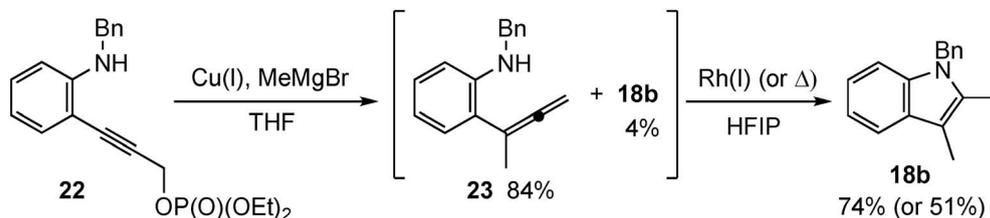


Scheme 8.

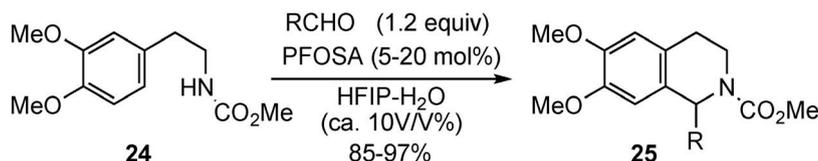
用い、HFIP 中、加熱還流下 (80 °C, 2-5 h) アニリン誘導体 **17** の反応を行ったところ、インドール **18** が高収率で得られることを明らかにした (Scheme 8). 本手法は、芳香環上に電子求引性基 (X=Br, F) を有する基質に対しても適用できる点で有用である。Figure 3 の path **a** で示したように、本インドール生成機構は、アニリン **19a** あるいは **19b** の反応でインドール **20** あるいは 1,3-ジエン化合物 **21** がそれぞれ主生成物として得られたことから



Scheme 9.



Scheme 10.



Scheme 11.

(Scheme 9), 中間体として *o*-アレニルアニリンの関与が示唆される. さらに, amino-Claisen 転位反応による *o*-アレニルアニリン中間体を経由する経路は, 別途合成した *o*-アレニルアニリン **23** は Rh (I) 触媒の有無に係わらず, HFIP 中でインドール **18b** を効率よく与えることから支持される (Scheme 10).

3-3. 界面活性剤型 Brønsted 酸を用いる水中でのテトラヒドロイソキノリン・イソクロマン合成^{22,23)} 水中での有機反応は現在最も注目されている分野の一つであり, その中で界面活性剤型触媒は有用な触媒として注目されている.^{24,25)} その一環として, 筆者は含フッ素界面活性剤型 Brønsted 酸 (perfluorooctanesulfonic acid: PFOSA) を触媒とする水中での Pictet-Spengler 反応の開発を行った (Scheme 11). 本反応は 10 V/V% 程度の HFIP の添加により最も加速され (Fig. 4), カルバメート **24** と種々のアルデヒドから対応するテトラヒドロイソキノリン誘導体 **25** が良好な収率で得られる. 本触媒系は水中での **26** の oxa-Pictet-Spengler 反応に適用可能であり, イソクロマン **27** を与えること

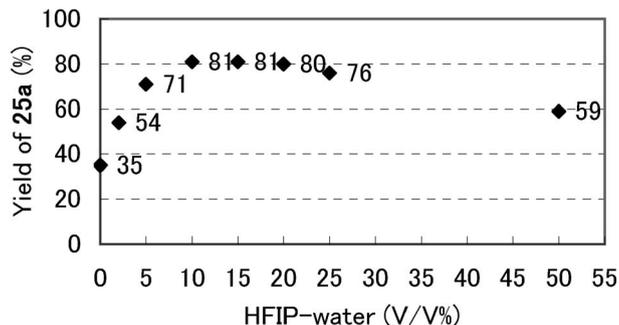
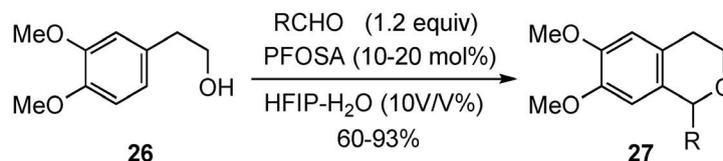


Fig. 4. HFIP-water Concentration Profile for the PFOSA (20 mol%) catalyzed Reaction of **24** with *n*-Heptanal (1.2 equiv) at rt for 1.5 h (Yield of **25a** was determined by ¹H-NMR.).

を明らかにした (Scheme 12).

4. おわりに

フッ素置換アルコールを反応溶媒あるいは添加物として用いることにより, 従来法では困難な反応であったエステル化合物の分子内環化付加反応や *N*-プロパルギルアニリンからのインドール合成法だけでなく, 水中での有機反応においても有用であることを明らかにした. これらの反応を基盤としたラク



Scheme 12.

トン化合物や含窒素複素環などの合成反応は、合成化学的に有用な手法になり得るものと考えており、さらなる合成研究への応用展開が期待される。

謝辞 本研究を行うに当たり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました昭和薬科大学 榛澤雄二教授に厚く御礼申し上げます。また、ご協力頂きました本学有機反応化学研究室の共同研究者の方々に感謝申し上げます。本研究の一部は、東京薬科大学で行われたものであり、有益なご助言を賜りました田口武夫教授に厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- Nakamura I., Yamamoto Y., *Chem. Rev.*, **104**, 2127 (2004).
- Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., Crousse B., *Synlett*, 18 (2004).
- Kita Y., Egi M., Takada T., Tohma H., *Synthesis*, **5**, 885 (1999).
- Ravikumar K. S., Zhang Y. M., Bégué J. P., Bonnet-Delpon D., *Eur. J. Org. Chem.*, 2937 (1998).
- Spanedda M. V., Hoang V. D., Crousse B., Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 217 (2003).
- Ichikawa J., Fujiwara M., Okauchi T., Minami T., *Synlett*, 927 (1998).
- Jolly R. S., Luedtke G., Sheehan D., Livinghouse T., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4965 (1990).
- Fache F., Piva O., *Synlett*, 1294 (2004).
- Saito A., Ono T., Takahashi A., Taguchi T., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 891 (2006).
- Saito A., Ono T., Hanzawa Y., *J. Org. Chem.*, **71**, 6437 (2006).
- O'Mahony D. J. R., Belanger D. B., Livinghouse T., *Synlett*, 443 (1998).
- Wender P. A., Takahashi H., Witulski B., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4720 (1995).
- Jung M. E., *Synlett*, 843 (1999).
- Saito A., Hironaga M., Oda S., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6852 (2007).
- Boger D. L., *Tetrahedron*, **39**, 2869 (1983).
- Sakamoto M., Kawasaki T., Ishii K., Tamura O., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 717 (2003).
- Colby D. A., Bergman R. G., Ellman J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 5604 (2006).
- Saito A., Kanno A., Hanzawa Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3931 (2007).
- Pastine S. J., Youn S. W., Sames D., *Org. Lett.*, **5**, 1055 (2003).
- Nishizawa M., Takao H., Yadav V. K., Imagawa H., Sugihara T., *Org. Lett.*, **5**, 4563 (2003).
- Dillard R. D., Pavey D. E., Benslay D. N., *J. Med. Chem.*, **16**, 253 (1973).
- Saito A., Numaguchi J., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 835 (2007).
- Saito A., Takayama M., Yamazaki A., Numaguchi J., Hanzawa Y., *Tetrahedron*, **63**, 4039 (2007).
- Manabe K., Iimura S., Sun X.-M., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11971 (2002).
- Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H., *Synlett*, 1426 (1999).