-Reviews-

フッ素置換アルコール中での遷移金属触媒の特性を生かした 新規複素環合成法の開発

齊藤亜紀夫

Development of Novel Methods for Synthesis of Heterocyclic Compounds Catalyzed by Transition Metals in Fluorinated Alcohols

Akio SAITO

Laboratory of Organic Reaction Chemistry, Showa Pharmaceutical University, 3–3165 Higashi-tamagawagakuen, Machida City 194–8543, Japan

(Received March 14, 2008)

New possibilities for catalytic syntheses of lactone derivatives and nitrogen-containing heterocyclic compounds in fluorinated alcohols are described. The cationic Rh (I) catalyst in fluorinated alcohol solvents (hexafluoroisopropanol: HFIP, trifluoroethanol: TFE) brought about not only mild cycloaddition reactions of ester-tethered compounds but also a facile formation of indole derivatives by the aromatic amino-Claisen rearrangement of N-propargyl aniline derivatives. The use of HFIP as an additive exerted a remarkable effect on the Pictet-Spengler reaction catalyzed by the fluorinated surfactant-combined Brønsted acid catalyst in water.

Key words-fluorinated alcohol; rhodium; lactone; pyridine; indole; isoquinoline

1. はじめに

多環性ラクトン化合物や含窒素複素環化合物は多 くの生理活性天然物にみられる重要な基本骨格であ り、変換反応に有用な官能性分子として天然物合成 において汎用されている.複素環合成の分野では、 遷移金属触媒を用いる手法が盛んに研究されてきて おり、¹⁾特に分子内環化反応は高度な立体選択性の 発現を可能とする簡便な二環性あるいは多環性化合 物の合成法として考えられる.筆者は、これまでに フッ素置換アルコール類を反応溶媒あるいは添加物 として用いた遷移金属錯体を触媒とする様々な環化 反応の開発を行ってきた.

ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)やト リフルオロエタノール(TFE)などのフッ素置換ア ルコールは,強い水素結合能力を持ち,水に溶解可 能な低求核性かつ高極性な溶媒であり,ラジカルカ チオンを安定化する効果も明らかにされている.²⁾

昭和薬科大学有機反応化学研究室(〒194-8543 町田市 東玉川学園 3-3165)

e-mail: akio-sai@ac.shoyaku.ac.jp

本総説は、平成19年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである.

これらの溶媒を用いた酸化反応,^{3,4} aza-Diels-Alder 反応⁵⁾あるいは Nazarov 環化反応⁶⁾などが開発さ れ、反応性や選択性の面で興味深い知見が報告され ている.遷移金属触媒を用いる反応においてもこれ ら含フッ素アルコール類の溶媒としての有用性がい くつか明らかにされてきているが,^{7,8)} さらに検討す べき反応が残されている.例えば、エステル結合を 連結鎖(tether)とする基質の分子内 Diels-Alder 反 応などの分子内反応は、エステル基に由来する配座 的要因(*cisoid* vs *transoid*)から、温和な条件下で は効率的に進行せず過酷な条件を必要とする (Scheme 1).この問題の解決策の1つとして、筆 者は、フッ素置換アルコール中、カチオン性ロジウ ム(I) 錯体を用いることにより環化付加反応が温 和な条件下で進行することを見い出した.さらに、



cisoid



Scheme 1.

transoid



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⁾など様々な環化型式が報告されている.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%) \geq 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	۱ of 1	1a
---	--------	----

Entry	Solvent	Time(h)	3a (%) ^{a)}	1a (%) ^{a)}
1	CH_2Cl_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.



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



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 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℃、 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



Fig. 3. Intramolecular Cyclizations of N-Propargylaniline Derivatives

ても 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℃, 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),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も支持される (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1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 aicd: 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





(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



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).
- 6) 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).
- 8) Fache F., Piva O., Synlett, 1294 (2004).
- 9) 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).
- 11) 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).
- 13) Jung M. E., Synlett, 843 (1999).
- 14) Saito A., Hironaga M., Oda S., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, 48, 6852 (2007).
- 15) Boger D. L., *Tetrahedron*, **39**, 2869 (1983).
- Sakamoto M., Kawasaki T., Ishii K., Tamura O., Yakugaku Zasshi, 123, 717 (2003).
- 17) 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).
- 19) Pastine S. J., Youn S. W., Sames D., Org. Lett., 5, 1055 (2003).
- 20) 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).
- 22) Saito A., Numaguchi J., Hanzawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 835 (2007).
- 23) 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).
- 25) Akiyama T., Takaya J., Kagoshima H., Synlett, 1426 (1999).