

多重結合の特性を活用した分子内環化反応とその応用

稲垣 冬彦

Intramolecular Cyclization Reaction of Multiple Bonds and Its Application

Fuyuhiko INAGAKI

Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology,
Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192 Japan

(Received May 30, 2011)

The cycloaddition and cycloisomerization of the allene with an alkyne, alkene, or an additional allene for construction of various monocyclic and bicyclic ring systems has been developed. The characteristic features of these methods using allene functionality instead of a simple alkene or alkyne include the reaction mode that originated from the double function as well as the high efficiency for the constructions of medium-sized rings. Furthermore, asymmetric formal synthesis of (+)-nakadomarin A and total synthesis of (+)-fawcettimine and (+)-lycoposerramine-B based on highly stereoselective Pauson-Khand reaction of alkene-alkynes were completed.

Key words—multiple bond; cycloaddition; cycloisomerization; medium-sized ring; bicyclic compound; natural product synthesis

1. はじめに

自然界に存在する生理活性化合物やこれまでに開発された医薬品の多くは、様々な環サイズの多環性骨格で構成されており、一挙に複数の環を構築する方法や通常合成が困難な中員環を含む環化反応の開発は、それらの効率的な合成を行う上で欠かせない。このような背景から、筆者は多重結合成分を利用した環化反応に取り組み、大別して1) 分子内 Pauson-Khand 型反応の開発、2) 環化異性化反応の開発、3) 分子内 Pauson-Khand 反応を利用した天然物合成の3種の研究を行ってきた。以下に得られた研究結果を略説する。

2. 分子内 Pauson-Khand 型反応の開発

2-1. アレン-アルキン体を用いた分子内 Pauson-Khand 型反応 コバルトを用いたアルキン、アルケン、一酸化炭素との形式的な [2+2+1] 型環化付加反応は Pauson-Khand 反応^{1,2)}と呼ばれ、シクロペンテン骨格が形成される。また、アルキ

ン、アルケンを分子内に併せ持つ化合物（エンイン体）**1** を用いた分子内 Pauson-Khand 反応では、鎖状の化合物から一挙に二環性の化合物 **2** が得られるため、非常に有用であるものの、その環サイズはビシクロ [3.3.0] 誘導体 **2** ($n=0$) 及びビシクロ [4.3.0] 誘導体 **2** ($n=1$) に限られ、さらに大きな環を形成することは特殊な系を除いて困難であった (Scheme 1)。一方、筆者の研究室では、二重結合の代替成分としてスルホニル基の置換したアレンを導入したアレン-アルキン体 **3** の、ロジウム触媒存在下での分子内 Pauson-Khand 型反応（以降、Pauson-Khand 反応の構成成分と金属のいずれか1つでも異なる [2+2+1] 型環化付加反応を Pauson-Khand 型反応と記す）により、ビシクロ [5.3.0] デカジエノン誘導体 **4** を効率的に合成する手法を見出した。^{3,4)} なお、本基質におけるスルホニル基の効果として、1) プロパルギルアルコール体からアレンを容易に調製可能であること、2) スルホニルアレンは比較的熱に安定であり、高温条件の反応にも対応可能であること及び3) 反応後のスルホニル基の除去あるいは他の官能基への変換が可能であることが挙げられる。

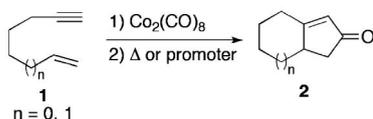
一方、筆者が **3** の反応の適用範囲拡大のために、

金沢大学医薬保健研究域薬学系（〒920-1192 石川県金沢市角間町）

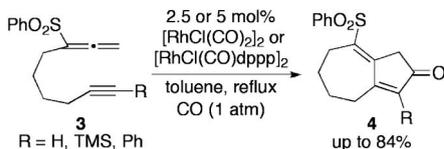
e-mail: finagaki@p.kanazawa-u.ac.jp

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

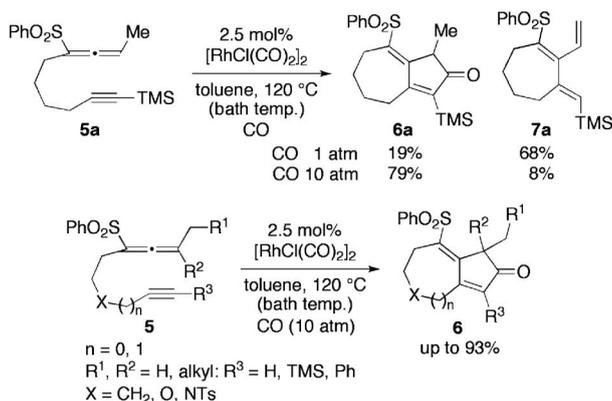
• Pauson-Khand Reaction



• Rh(I)-Catalyzed Pauson-Khand Type Reaction (PKTR)



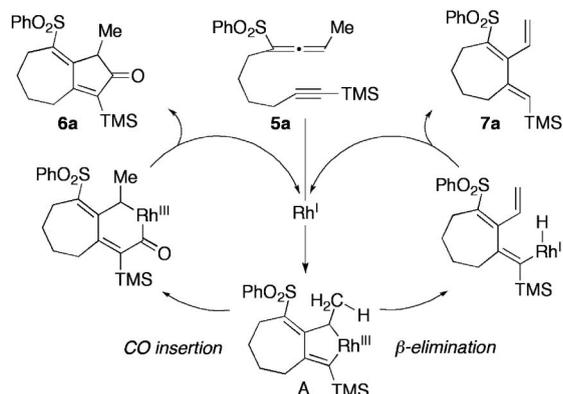
Scheme 1. Intramolecular [2+2+1] Cycloaddition



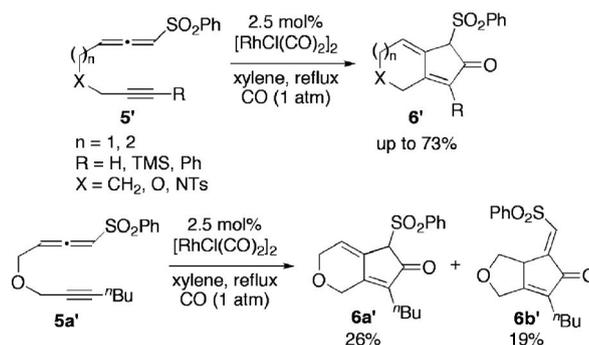
Scheme 2. PKTR of Tri- and Tetrasubstituted Allene-Alkynes

アレン末端にメチル基を有する三置換アレン-アルキン体 **5a** を 2.5 mol% の $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ と一酸化炭素雰囲気下で加熱したところ、目的のビスクロ [5.3.0] 誘導体 **6a** (19%) よりもむしろ交差共役トリエン構造を有する 7 員環化合物 **7a** (68%) が主生成物として得られた (Scheme 2)。種々の条件を検討した結果、10 気圧の一酸化炭素加圧下では、目的のビスクロ体 **6a** の収率が 79% となり、**7a** (8%) に優先して得られることを見出した。^{5,6)} また、同条件下、種々の三置換アレン-アルキン体 **5** ($\text{R}^2 \neq \text{H}$) を用いると、生成物 **6** ($\text{R} \neq \text{H}$) が優先的に得られ、四置換アレン-アルキン体 **5** ($\text{R}^2 = \text{Me}$) の場合には、 $n=1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{TMS}$ の基質を用いると 93% の高収率でビスクロ体 **6** ($\text{R}^2 = \text{Me}$) を与えた。

反応機構を Scheme 3 に示した。まずロジウムがアレン-アルキン体 **5a** に酸化的付加してローダサイクル中間体 **A** を形成後、一酸化炭素の挿入と還元的脱離が進行すればビスクロ体 **6a** が生成する。一方、単環性のトリエン体 **7a** は、中間体 **A** よりメチ



Scheme 3. Plausible Mechanisms for PKTR and Cycloisomerization

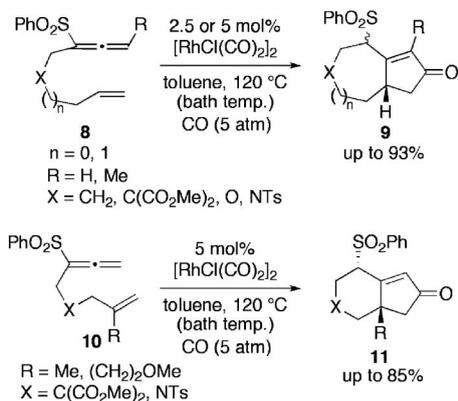


Scheme 4. PKTR of 1,3-Disubstituted Allene-Alkenes

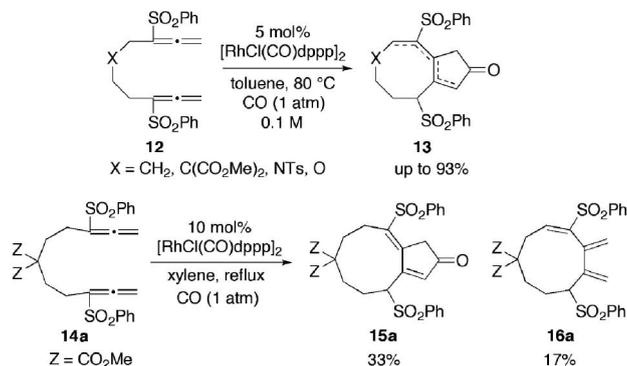
ル基水素の β -水素脱離とその後の還元的脱離により得られる。一酸化炭素の加圧は、中間体 **A** からの一酸化炭素の挿入反応を促進し、**6a** の生成比の向上につながったものと考えている。

Pauson-Khand 型反応におけるアレン上の二重結合の選択性へのスルホニル基の関与を調べるべく、アレン末端にスルホニル基を導入した 1,3-二置換アレン-アルキン体 **5'** を用いた検討を行ったところ、この場合にもアレン末端側の二重結合が反応したビスクロ体 **6'** が生成した (Scheme 4)。なお、**5a'** を用いた場合には、ビスクロ [4.3.0] 誘導体 **6a'** (26%) とともに、アレンの内側の二重結合と反応したビスクロ [3.3.0] 誘導体 **6b'** が 19% と低収率ながら得られた。⁷⁾

2-2. アレン-アルケン体を用いた分子内 Pauson-Khand 型反応 新たな基質として、アレン-アルケン体 **8**, **10** を用いたロジウム触媒による分子内 Pauson-Khand 型反応の開発も行った (Scheme 5)。^{8,9)} 2 つの二重結合の [2+2+1] 型環化付加反



Scheme 5. PKTR of Allene-Alkenes



Scheme 6. PKTR of Bis-Allenes

例はわずかに報告されているのみであることから、アレンを三重結合の代替成分として用いる本法は、 $[2+2+1]$ 型反応に新たな展開を示したものと言える。本反応においてもピシクロ [4.3.0] 誘導体 **9** ($n=0$) に加えてピシクロ [5.3.0] 誘導体 **9** ($n=1$) の合成が可能であった。従来の Pauson-Khand 反応を用いてアンギュラー位に四級炭素構築を伴うピシクロ [3.3.0] 誘導体を合成することは可能であるが、ピシクロ [4.3.0] 誘導体を合成することは容易ではない。¹⁰⁻¹²⁾ しかしながら、1,1-二置換オレフィンを有するアレン-アルケン体 **10** ($\text{R} \neq \text{H}$) を用いた本 Pauson-Khand 型反応では、アンギュラー位に置換基を有するピシクロ [4.3.0] 誘導体 **11** が効率よく生成した。

2-3. ビス-アレン体を用いた分子内 Pauson-Khand 型反応 アレン-アルケン体を用いた Pauson-Khand 型反応によるピシクロ [6.3.0] 骨格の構築は、既に筆者らの研究室において見いだされていたが、基質特異性の高い反応であった。¹³⁾ 今回、両方の多重結合成分をアレンに置き換えたビス-アレン体 **12** による Pauson-Khand 型反応を行ったところ、目的のピシクロ [6.3.0] 誘導体 **13** が効率よく得られることを見出した (Scheme 6)。^{14,15)} 本反応では、閉環を助長するような置換基を持たない基質、つまり単純な炭素鎖のビス-アレン体の場合にも収率よく進行することに加え、分子間反応を防ぐために中員環構築によくみられる高希釈条件を一切必要とせず、通常反応濃度 (0.1 M) でも閉環が進行することによる長所を有している。さらに、炭素鎖の長いビス-アレン体 **14a** を用いた反応では、ピシクロ [7.3.0] 誘導体 **15a** が収率 33% ながら得られた。

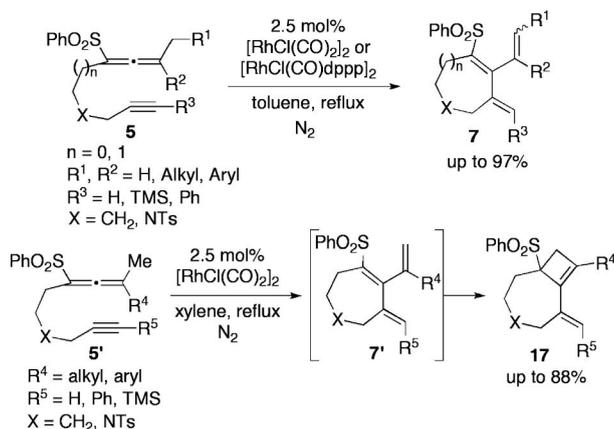
この場合、2つのエキソオレフィンを有する単環性のトリエン体 **16a** も 17% の収率で副生した。

3. 分子内環化異性化反応の開発

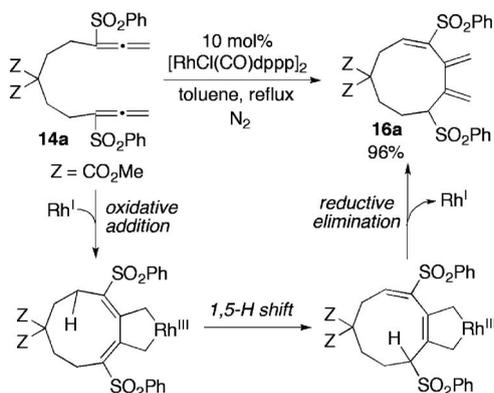
3-1. アレン-アルケン体を用いた分子内環化異性化反応^{5,6)} 先の Scheme 3 で紹介したアレン-アルケン体 **5** を用いた環化反応において、一酸化炭素の加圧によりその挿入反応が促進されて Pauson-Khand 型成績体 **6a** が優先的に得られることは既に述べた。一方、一酸化炭素の存在しない場合には、 β -水素脱離のみが進行して単環性のトリエン体のみが生成するのではないかと考え、先の反応を窒素雰囲気下で行ったところ、予期した通りトリエン体 **7** が最高 97% の収率で得られた (Scheme 7)。興味深いことに、四置換アレン体 **5'** を用いた場合には、トリエン体 **7** を経由して 1,3-ジエン部分の更なる熱的な電子環状反応が進行し、ピシクロ [5.2.0] 誘導体 **17** が生成した。

3-2. ビス-アレン体を用いた分子内環化異性化反応¹⁵⁾ ビス-アレン体 **14a** を用いた分子内 Pauson-Khand 型反応 (Scheme 6) の際に副生した 9 員環化合物 **16a** は、窒素雰囲気下で 10 mol% の $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と加熱することにより 96% の高収率で生成した (Scheme 8)。機構としては、2つのアレンの末端側に位置する二重結合とロジウムが酸化的付加した後、側鎖側の 9 員環部分で 1,5-水素移動を経てロジウムの還元的脱離が進行したものと考えている。

続いて、側鎖の置換基を変更した各種ビスアレン体 **14**, **12** を用いて同様の反応を行ったところ、それぞれ対応する 9 及び 8 員環トリエン体 **16**, **18** が



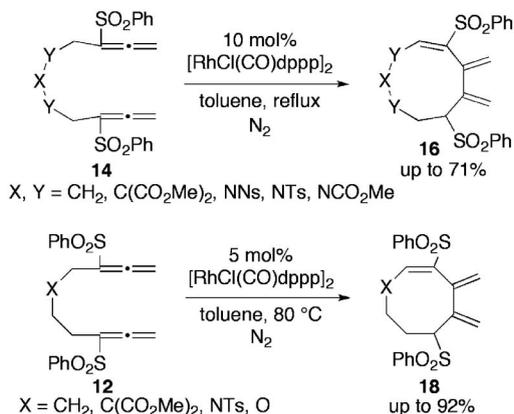
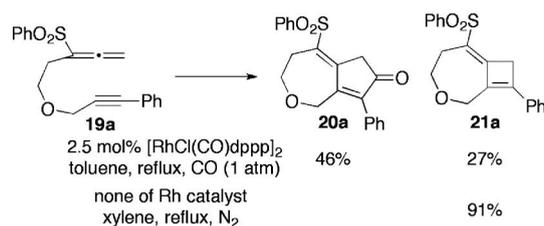
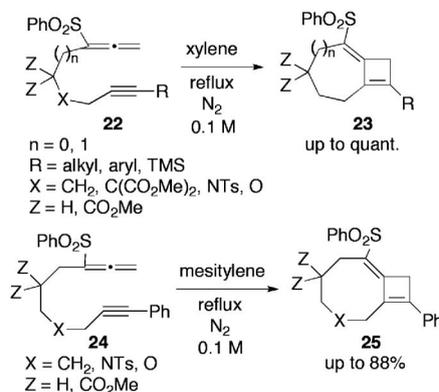
Scheme 7. Cycloisomerization of Tri- and Tetrasubstituted Allene-Alkynes

Scheme 8. Cycloisomerization of Bis-Allene **14a** and Plausible Mechanism

効率よく生成した (Scheme 9). なお, 本反応においても高希釈条件を一切必要としなかった.

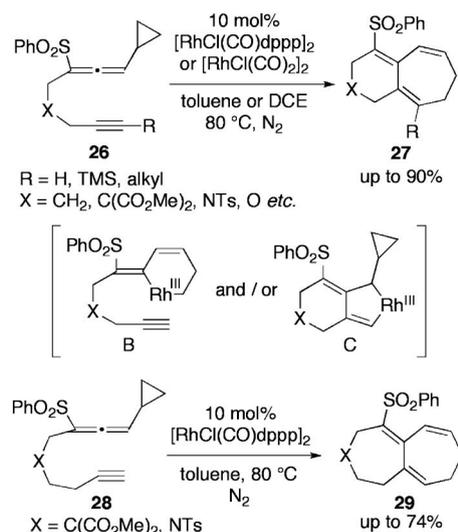
3-3. アレン-アルキン体を用いた熱的 [2+2] 環化付加反応¹⁶⁾ 側鎖に酸素原子を有するアレン-アルキン体 **19a** をロジウム触媒による分子内 Pauson-Khand 型反応の条件に付したところ, 目的のビシクロ [5.3.0] 誘導体 **20a** とともにビシクロ [5.2.0] 誘導体 **21a** が 27% の収率で得られた (Scheme 10). これは熱的な [2+2] 環化付加反応が進行することによって生成したものと考えられたため, ロジウム触媒を添加せず窒素雰囲気下で加熱したところ, **21a** のみが 91% の高収率で得られた.

次に, 適用範囲の拡張を図ったところ, ビシクロ [4.2.0] 誘導体 **23** ($n=0$) やビシクロ [5.2.0] 誘導体 **23** ($n=1$) のみならず, ビシクロ [6.2.0] 誘導体 **25** も効率よく生成することを見出した (Scheme 11).

Scheme 9. Cycloisomerization of Bis-Allenes **14** and **12**Scheme 10. Reaction of Allene-Alkyne **19a** with or without a [RhCl(CO)dppp]₂Scheme 11. Thermal [2+2] Cycloaddition of Allene-Alkynes **22** and **24**

3-4. アルキン-アレニルシクロプロパン体を用いた [5+2] 環化付加反応 ビニルシクロプロパンを C₅ ユニットとして炭素-炭素結合反応に利用する例は報告されており, 例えばロジウム触媒を用いたアルキンとの反応では [5+2] 環化付加反応により 7 員環が形成される.^{17,18)} しかしながら, アレニルシクロプロパンを環化付加反応に用いる例は報告されていなかった. そこで, ロジウム触媒によるアルキン-アレニルシクロプロパン体 **26** の分子内 [5

+2] 環化付加反応を検討したところ、所望のビシクロ [5.4.0] 誘導体 **27** が収率よく得られた (Scheme 12).¹⁹⁾ 本反応の機構には、アレニルシクロプロパンにロジウムが酸化的付加したローダシクロヘキセニリデン中間体 **B** を経由する経路と、アレニ-アルキン部分にロジウムが酸化的付加したローダシクロペンテン中間体 **C** を経由する経路の2種が考えられる。本反応では、アルキン-アレニルシクロプロパン体 **28** からビシクロ [5.5.0] 誘導体 **29** を得ることも可能である。これは、環化付加反応によって連続する2つの7員環を一挙に構築した初めての例である。



Scheme 12. Rhodium-Catalyzed [5+2] Cycloaddition of Alkyne-Allenylcyclopropanes **26** and **28**

4. 分子内 Pauson-Khand 反応を利用した天然物合成

4-1. (+)-ナカドマリン A の形式不斉全合成

(-)-ナカドマリン A は、小林らによって沖縄の海綿 *Amphimedon* sp. より単離構造決定された、6環性構造を有する海洋天然物である。^{20,21)} 2002年に Magnus らは、本天然物の合成を指向して、エンイン体 **30a** を用いたジコバルトオクタカルボニルとブチルメチルスルフィドによる分子内 Pauson-Khand 反応を行い、三環性化合物 **31** を 69% の収率で得ている (Table 1, Entry 1).²²⁾ これは、2-2. で述べた事実とは異なり、縮環部に置換基を有するビシクロ [4.3.0] 骨格を Pauson-Khand 反応で効率よく合成している特殊な例である。この報告に興味を持ち、筆者が C 環構築の足掛かりとして、ベンジルオキシエチル基をアルキン末端 R^1 に導入したアルケン-アルキン体 **30b** を同条件に付したところ、対応する閉環体は全く得られなかった (Entry 2)。アルキンをアレニに変更して Pauson-Khand 型反応を行うことも考えられたが、種々検討した結果、アルキン末

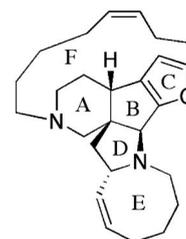
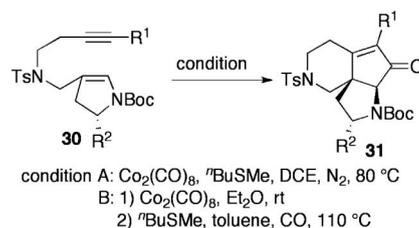


Fig. 1. (+)-Nakadomarin A

Table 1. Pauson-Khand Reaction of Alkene-Alkynes **30**

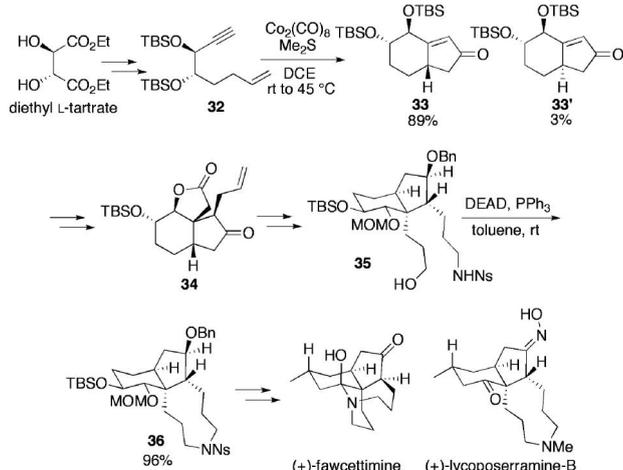


Entry	Substrate	R^1	R^2	Condition	Product	Yield (%)
1	30a	H	H	A	31a	69 ^a
2	30b			A	31b	—
3	30c			A	31c	28
4	30d			B	31d	60

^a The result was reported by Magnus.¹⁷⁾

端に二重結合を導入した **30c** を用いると収率 28% ながら目的の閉環体 **31c** が得られることを見出した (Entry 3). 最終的に, F 環構築のためにさらに側鎖を伸長した基質 **30d** をアルキンコバルト錯体とした後にブチルメチルスルフィドとともに 110°C に加熱したところ, 対応する三環性化合物 **31d** が 60% の収率で得られた (Entry 4). 導入した二重結合は, Pauson-Khand 反応の反応性を向上させるのみならず C 環構築のためにも有用であった. また, L-ピログルタミン酸から誘導した D 環部分の R² 基との立体反発により, 高立体選択的に目的の化合物を与えた. 得られた環化体 **31d** からその後の変換により, 天然物のエナンチオマーである (+)-ナカドマリン A の形式不斉合成を達成した (Fig. 1).²³⁾

4-2. フォーセチミン, リコポセラミン-B の不斉全合成 筆者の研究室では, L-酒石酸ジエチルから誘導した光学活性エンイン体 **32** を用いて Pauson-Khand 反応を行うと高立体選択的にピシクロ体 **33** が 89% の収率で得られることを見出し, 24,25) その後の官能基変換により三環性ラクトン体 **34** を合成し, リコポジウムアルカロイドのマゲラニンやマゲラニノン, パニクラチンの不斉全合成を達成している.²⁶⁾ この合成中間体 **34** を利用して **35** へ変換後, 分子内光延反応によりアゾナン環を 96% の収率で構築し, **36** を得た. その後, **36** を用いてリコポジウムアルカロイドのフォーセチミン並びにリコポセラミン-B の不斉全合成を達成した



Scheme 13. Total Synthesis of (+)-Fawcettimine and (+)-Lycoserramine-B

(Scheme 13).²⁷⁾

5. おわりに

以上のように筆者は, アルキン, アルケン, アレンを反応成分とする環化反応により, 4-9 員環を含む種々の単環性並びに二環性化合物の構築法を見出すに至った. また, 分子内 Pauson-Khand 反応の二環性化合物を一挙に構築できる特性を種々の天然物合成に利用し, その不斉全合成に至った.

謝辞 本研究を遂行するにあたり, 終始ご指導ご鞭撻を賜りました金沢大学医薬保健研究域薬学系・向 智里教授に心より感謝致します. また有益なご助言, ご指導を賜りました金沢大学医薬保健研究域薬学系・北垣伸治准教授に深く御礼申し上げます. 最後に本研究をともに行った金沢大学薬学系精密分子構築学研究室の学生諸君に厚く御礼申し上げます.

REFERENCES

- 1) Khand I. U., Knox G. R., Pauson P. L., Watts W. E., *J. Chem. Soc. D*, 36a (1971).
- 2) Khand I. U., Knox G. R., Pauson P. L., Watts W. E., Foreman M. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 977-981 (1973).
- 3) Mukai C., Nomura I., Yamanishi K., Hanaoka M., *Org. Lett.*, **4**, 1755-1758 (2002).
- 4) Mukai C., Nomura I., Kitagaki S., *J. Org. Chem.*, **68**, 1376-1385 (2003).
- 5) Mukai C., Inagaki F., Yoshida T., Kitagaki S., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4117-4121 (2004).
- 6) Mukai C., Inagaki F., Yoshida T., Yoshitani K., Hara Y., Kitagaki S., *J. Org. Chem.*, **70**, 7159-7171 (2005).
- 7) Inagaki F., Kawamura T., Mukai C., *Tetrahedron Lett.*, **63**, 5154-5160 (2007).
- 8) Inagaki F., Mukai C., *Org. Lett.*, **8**, 1217-1220 (2006).
- 9) Inagaki F., Itoh N., Hayashi Y., Matsui Y., Mukai C., *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**, 404-409 (2011).
- 10) Bolton G. L., Hodges J. C., Rubin J. R., *Tetrahedron*, **53**, 6611-6634 (1997).
- 11) Ishizaki M., Satoh H., Hoshino O., *Chem. Lett.*, 1040-1041 (2002).
- 12) Ishizaki M., Satoh H., Hoshino O., Nishitani K., Hara H., *Heterocycles*, **63**, 827-844

- (2004).
- 13) Mukai C., Hirose T., Teramoto S., Kitagaki S., *Tetrahedron*, **61**, 10983–10994 (2005).
 - 14) Inagaki F., Narita S., Hasegawa T., Kitagaki S., Mukai C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **48**, 2007–2011 (2009).
 - 15) Kawamura T., Inagaki F., Narita S., Takahashi Y., Hirata S., Kitagaki S., Mukai C., *Chem. Eur. J.*, **16**, 5173–5183 (2010).
 - 16) Mukai C., Hara Y., Miyashita Y., Inagaki F., *J. Org. Chem.*, **72**, 4454–4461 (2007).
 - 17) Wender P. A., Takahashi H., Witulski B., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4720–4721 (1995).
 - 18) Wender P. A., Husfeld C. O., Langkopf E., Love J. A., Pleuss N., *Tetrahedron*, **54**, 7203–7220 (1998).
 - 19) Inagaki F., Sugikubo K., Miyashita Y., Mukai C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **49**, 2206–2210 (2010).
 - 20) Kobayashi J., Tsuda M., Ishibashi M., *Pure Appl. Chem.*, **71**, 1123–1126 (1999).
 - 21) Kobayashi J., Watanabe D., Kawasaki N., Tsuda M., *J. Org. Chem.*, **62**, 9236–9239 (1997).
 - 22) Magnus P., Fielding M. R., Wells C., Lynch V., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 947–950 (2002).
 - 23) Inagaki F., Kinebuchi M., Miyakoshi N., Mukai C., *Org. Lett.*, **12**, 1800–1803 (2010).
 - 24) Mukai C., Kim J. S., Uchiyama M., Hanaoka M., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7909–7912 (1998).
 - 25) Mukai C., Kim J. S., Sonobe H., Hanaoka M., *J. Org. Chem.*, **64**, 6822–6832 (1999).
 - 26) Kozaka T., Miyakoshi N., Mukai C., *J. Org. Chem.*, **72**, 10147–10154 (2007).
 - 27) Otsuka Y., Inagaki F., Mukai C., *J. Org. Chem.*, **75**, 3420–3426 (2010).