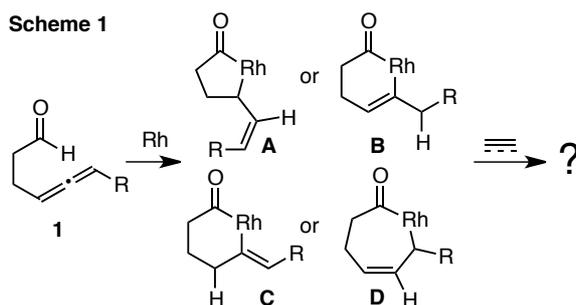


オキソローダサイクル中間体を經由する新規環化反応の開発

北大院薬 ○細谷 昭仁、大西 英博、佐藤 美洋

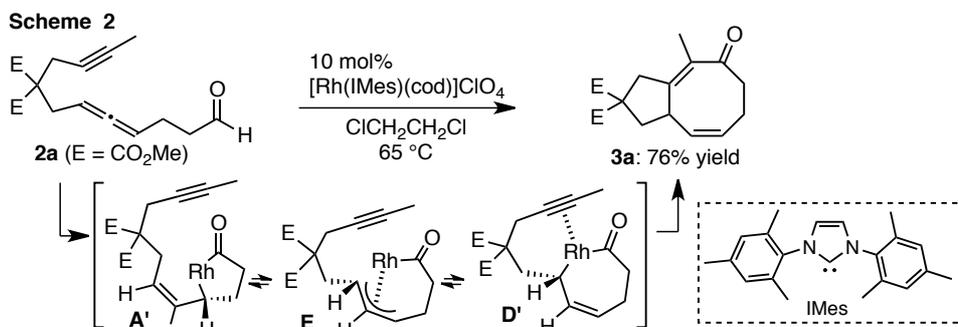
はじめに

分子内ヒドロアシル化反応は、1972年の酒井らによるロジウム錯体を用いた4-アルケナールのヒドロアシル化反応を利用した5員環ケトン合成の報告以降、環状化合物の効率的な合成法として盛んに研究が行われている^{1,2}。この反応は当初、量論反応であったが、後に触媒反応、不斉反応へと展開され、さらに基質として4-アルケナールだけでなく4-アルキナール³を用いた反応も報告されている。ところで近年、多重結合としてアレンを用いた反応開発が精力的になされており⁴、ロジウム触媒を用いたアレンの環化反応も数多く見出されている⁵。一方で、分子内にアレン部位とアルデヒド部位を持つ化合物とロジウム触媒との反応に関しては、これまでほとんど報告例が無かった。4-アレンールとロジウム触媒との反応では、**A**~**D**の4つのオキソローダサイクル中間体が形成される可能性がある。我々は、これらの中間体を選択的に生成させ、さらに多重結合と反応させることができれば、新たな環化付加反応へと展開できるのではないかと考え、研究に着手した (Scheme 1)。



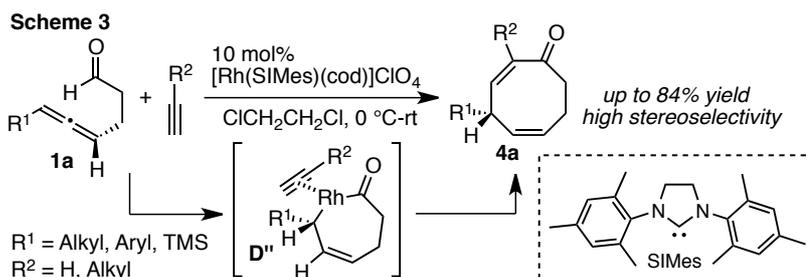
1) ロジウム触媒による4-アレンールと多重結合の分子内[6+2]環化付加反応⁶

分子内環化反応を指向して、側鎖にアルキンを持つ4-アレンール**2a**を用いて様々なロジウム触媒との反応の検討を行った。その結果、含窒素ヘテロ環カルベンを配位子として持つ[Rh(IMes)(cod)]ClO₄を用いたときに、5員環と8員環の縮環した二環式化合物**3a**が良好な収率で得られてくることがわかった (Scheme 2)。反応機構に関する知見を得るために様々な検討を行った結果、まず4-アレンール**2a**とロジウム触媒とのヒドロアシル化反応が進行し5員環中間体**A'**が形成され、 π -アリル中間体**E**を経由して7員環中間体**D'**へと異性化する。この**D'**に側鎖のアルキンが挿入し、還元的脱離を経て環化体**2a**が生成していることが明らかになった。本反応では7員環中間体**D'**が6炭素ユニットとして機能している報告例の少ない[6+2]環化付加反応であり、反応機構の面からも大変興味深い。



2) ロジウム触媒による4-アレンールと末端アルキン間の分子間[6+2]環化付加反応⁷

次に、4-アレンールと多重結合間での分子間[6+2]環化付加反応の検討を行なった。その結果、[Rh(SiMes)(cod)]ClO₄を触媒として用いたときに、4-アレンール**1a**と末端アルキン間での分子間[6+2]環化付加反応が温和な条件下進行し、単環式8員環エノン**4a**が高収率かつ立体選択的に得られることを見出した (Scheme 3)。さらに光学活性な4-アレン



ナルを基質として利用すると、反応はアレン部位の軸不斉の転写を伴って進行し、**4a** が光学活性体として合成できることも明らかとなった。

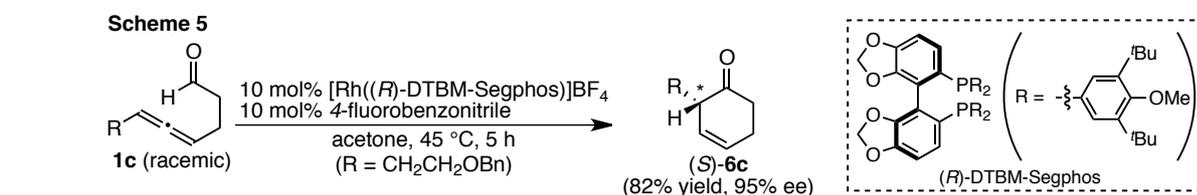
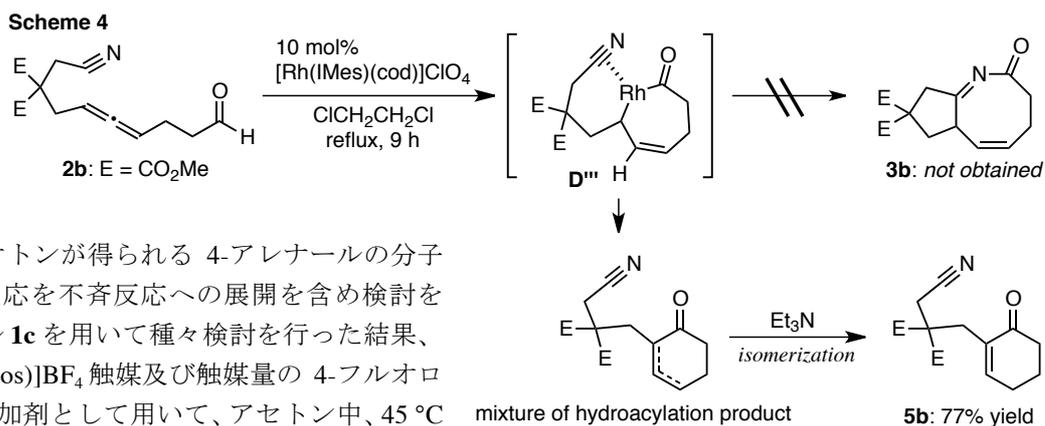
3) ロジウム触媒による 4-アレナールの不斉ヒドロアシル化反応

分子内[6+2]環化付加反応の検討途中、側鎖にシアノ基を有する 4-アレナール **2b** の反応では目的とする 8 員環生成物 **3b** は得られず、代わりにアレナール部位のヒドロアシル化反応によって生じた 7 員環中間体 **D'''** からの還元的脱離が進行して、6 員環ケトンがアルケン部位の位置異性体の混合物として得られてくること が分かった (Scheme 4)。混合物は反応終了後にトリエチルアミンで処理することで容易に異性化し、6 員環 エノン **5b** として単離し、構造決定を行った。分子内ヒドロアシル化反応は効率的な環状化合物の構築法として盛んに研究がな

されているものの、6 員環形成反応は現在のところ 3 例のみにとどまっている。そこで我々

は収率良く 6 員環ケトンが得られる 4-アレナールの分子内ヒドロアシル化反応を不斉反応への展開を含め検討を行った。4-アレナール **1c** を用いて種々検討を行った結果、 $[\text{Rh}((R)\text{-DTBM-Segphos})\text{BF}_4]$ 触媒及び触媒量の 4-フルオロベンズニトリルを添加剤として用いて、アセトン中、45 °C

にて反応を行うことで、目的の環化体(*S*)-**6c** が収率 82%、鏡像異性体過剰率 95%で得られることがわかった (Scheme 5)。基質 **1c** はアレン上に軸性キラリティーを有しており、ラセミ体の **1c** を使用しているにも関わらず高収率かつ高い不斉収率で(*S*)-**6c** が得られたことから、本反応はアレン部位の素早いラセミ化を伴う動的速度論的光学分割を経て進行していることが示唆される。



発表では、4-アレナールの不斉ヒドロアシル化反応における最新の成果を含めて、オキシローダサイクル中間体を經由した一連の環化反応の開発経緯について述べる。

参考文献

- 1) Sakai, K.; Ide, J.; Oda, O.; Nakamura, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287.
- 2) For a review: Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725 and references therein.
- 3) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11492.
- 4) For reviews: (a) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829. (b) Krause, N.; Winter, C.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994. (c) Aubert, C.; Fensterbank, L.; Garcia, P.; Malacria, M. Simonneau, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954.
- 5) Selected examples: (a) Mukai, C.; Ohta, Y.; Oura, Y.; Kawaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19580. (b) Kawamura, T.; Inagaki, F.; Narita, S.; Takahashi, Y.; Hirata, S.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5173.
- 6) Oonishi, Y.; Hosotani, A.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10386.
- 7) Oonishi, Y.; Hosotani, A.; Sato, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11548.