

## 1 はじめに

環構造を有する有機化合物は、医薬・農薬をはじめとして様々な分野で利用される有機物に広く見られ、その役割は非常に大きい。従って、様々な環状化合物を自在に合成し供給する方法の開発はきわめて重要である。目的の環状化合物を得るにあたり、予め環構造を有する化合物を出発物質とし、その周辺官能基を変換する方法や、鎖状の化合物を用いた分子内での環化反応を行う方法もあるが、これらと比べて、多分子間での付加環化反応による合成法は、複数のフラグメントをつなぎ合わせながら環状化合物を得ることができるため効率性において優れており、汎用性の面からも魅力的な手法と言える。また、分子間の付加環化反応を、ごく少量の遷移金属錯体によって触媒的に行うことができれば、さらに効率の良いプロセスとなる。

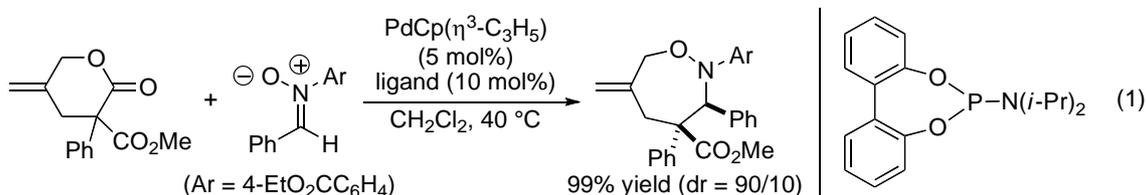
このような見地から、触媒的な分子間付加環化反応の研究・開発は活発に行われており、なかでも求核部位を分子内の適切な位置に有する求電子的な $\pi$ -アリルパラジウム種を触媒的に発生させ、炭素-炭素または炭素-ヘテロ原子不飽和結合を持つ化合物と反応させる方法は有力な環状化合物合成法の一つである。例えば、ビニルエポキシドやビニルアジリジンを用いたヘテロ環合成反応や<sup>1,2)</sup>、酢酸 2-(トリメチルシリル)メチル-2-プロペニルを用いたパラジウム-トリメチレンメタン中間体を経る  $[3 + n]$  型の付加環化反応<sup>3)</sup>などがよく知られている。

このような背景のもと、我々はさらに多様な環状化合物へのアクセスを可能にするために、パラジウム触媒を用いた分子間付加環化反応の新たな反応剤として、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤の利用を考え、様々な反応相手との脱炭酸を伴う環化反応が効率よく進行することを見出した。

## 2 パラジウム触媒による $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤を用いた分子間付加環化反応

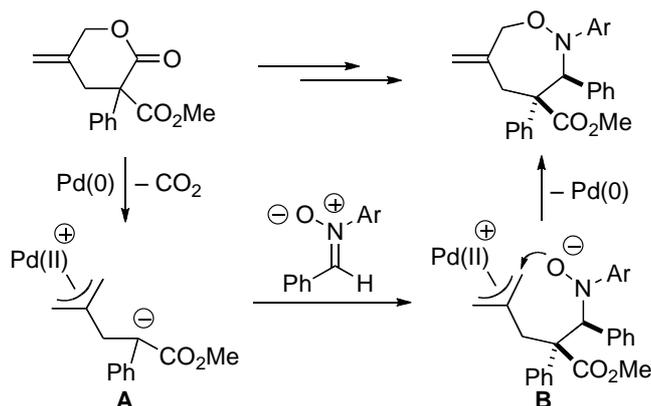
### 2.1 ニトロンとの脱炭酸を伴う $[4 + 3]$ 型反応

代表的な 1,3-双極子であるニトロン類はアルケンとの付加環化反応がよく知られており、対応する 5 員環化合物であるイソオキサゾリン類が得られる。しかしながら、安定で取り扱いも容易な 1,3-双極子であるにもかかわらず、ニトロンを用いた他の環状化合物合成の例はそれほど多くない。そこで、今回我々が新規に合成した $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤とニトロンとの反応をパラジウム触媒存在下においておこなった結果、ホスホロアミダイト配位子の利用がとくに有効であることが分かり、ジクロロメタン中 40 °C という温和な条件下で対応する 7 員環化合物である 1,2-オキサゼピンが高収率かつ高ジアステロ選択的に得られることを見出した(式 1)<sup>4)</sup>。



本反応の触媒サイクルはスキーム 1 のように表されると考えられる。すなわち、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤のアリルエステル部位が 0 価パラジウムに酸化的付加し、続く脱炭酸を経て<sup>5,6)</sup>1,4-双性イオン中間体 **A** を与える。この中間体のアニオン部位がニトロンの求電子的な炭素を攻撃して **B** となり、この酸素原子が分子内でアリル位置換反応を起こすことにより、7 員環生成物が得られるとともに 0 価パラジウムが再生する。

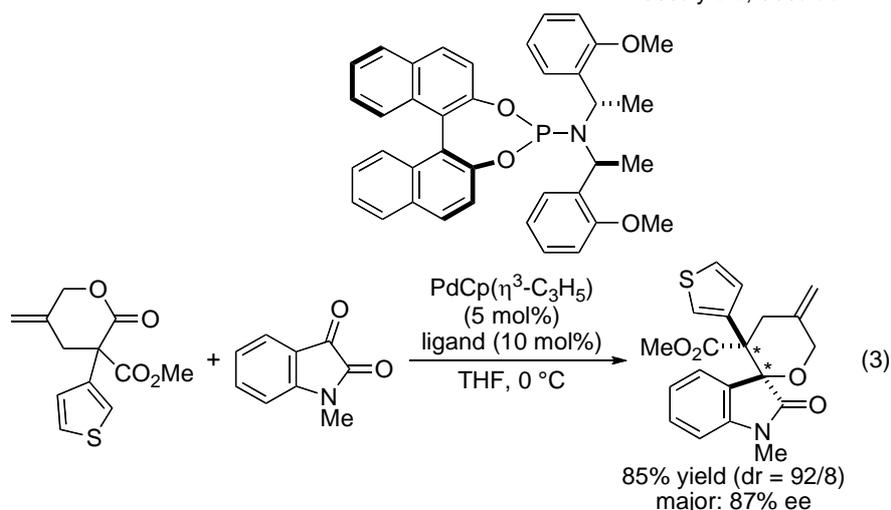
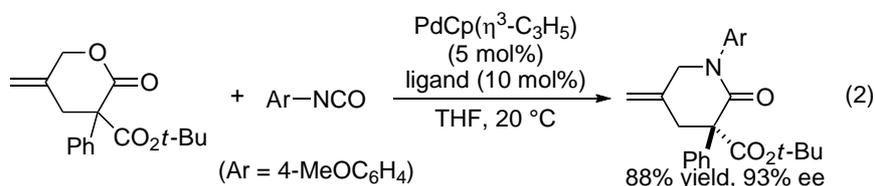
Scheme 1.



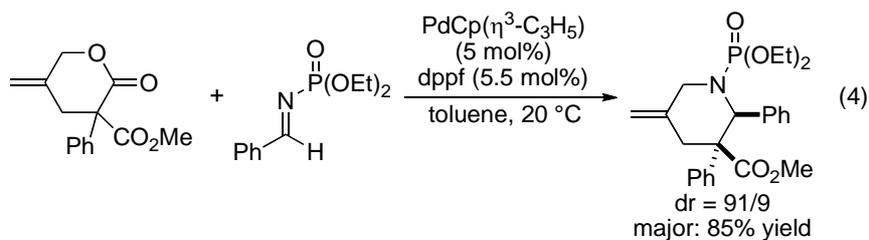
この触媒サイクルにおいて、中間体 **A** から **B** へと至る段階で2つの連続する不斉炭素が構築されるが、配位子として光学活性なホスホロアミダイトを用いることにより、その絶対配置の制御も可能となり、高いエナンチオ選択性で 1,2-オキサゼピン類を得ることに成功した<sup>4)</sup>。

## 2.2 他の反応相手との脱炭酸を伴う [4 + n] 型反応

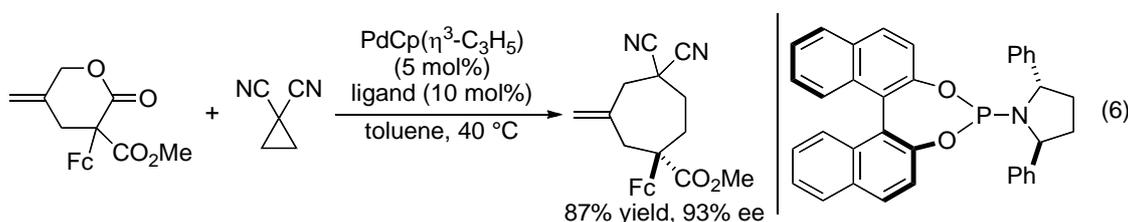
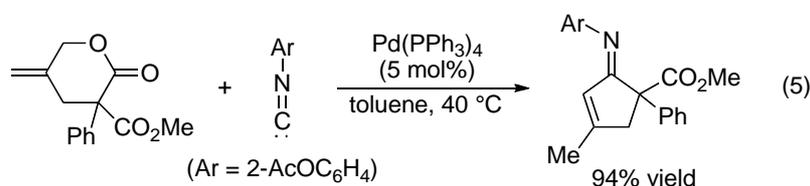
パラジウム触媒による $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンを用いた上記形式での反応は反応相手としてニトロン以外にも様々な化合物が利用可能であり、多様な環状化合物の構築へと展開できる。例えば、光学活性なホスホロアミダイト配位子を持つパラジウム触媒存在下、アリールイソシアネートとの反応をおこなうことにより、3位に不斉点をもつ 2-ピペリドン類を立体選択的に合成することができる(式 2)<sup>7)</sup>。また、同配位子を用いた条件下、イサチンとの反応も効率よく進行し、スピロ骨格を持つオキシインドールがジアステレオおよびエナンチオ選択的に得られる(式 3)<sup>8)</sup>。



さらに、Pd/dppf触媒存在下、反応相手にイミン類を用いて反応をおこなうと、良好なジアステレオ選択性で対応するニペコチン酸誘導体が得られることも見出した(式 4)<sup>9)</sup>。

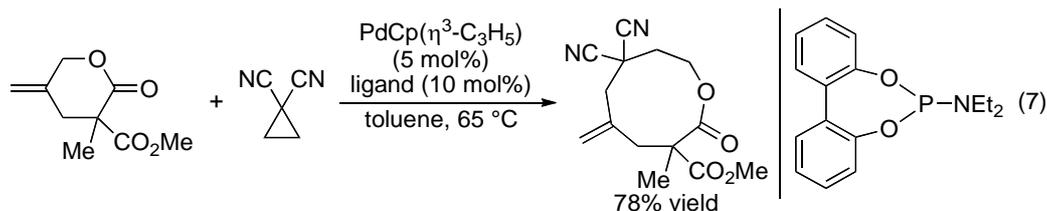


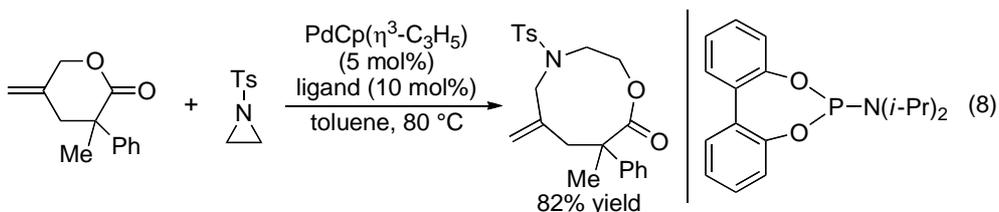
以上のような [4 + 2] 型の反応による 6 員環化合物の合成ばかりではなく、他の環サイズを持つ環状化合物の合成にも  $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンを用いた本反応形式が利用できる。例えば、パラジウム/トリフェニルホスフィン触媒存在下、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンとアリアルイソシアニドを反応させると、脱炭酸を伴う [4 + 1] 型の環化反応が進行し、シクロペンテンイミン誘導体が効率よく得られる(式 5)<sup>10</sup>。また、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンは歪んだ炭素-炭素単結合をもつ 1,1-ジシアノシクロプロパンとも脱炭酸を伴う反応が進行し、パラジウム/ホスホロアミダイト触媒存在下トルエン中で反応させると、[4 + 3] 型生成物であるシクロヘプタン誘導体が高収率で得られる<sup>11</sup>。本反応においても光学活性なホスホロアミダイト配位子による反応の不斉化が可能であり、高いエナンチオ選択性の発現に成功した(式 6)。



### 2.3 脱炭酸を伴わない [6 + n] 型反応

ここまでで紹介した反応においては  $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンがパラジウム触媒に酸化的付加したのち脱炭酸を起こすことにより、1,4-双性イオン等価体として働き、[4 + n] 型生成物を与えてきたが、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンの  $\alpha$ 位の置換基を適切に変えることにより、脱炭酸を伴わない [6 + n] 型の反応を選択的に起こすこともできる。例えば、 $\alpha$ 位にアリアル基ではなくアルキル基をもつ  $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンを用いて 1,1-ジシアノシクロプロパンと反応させると、脱炭酸を伴わない [6 + 3] 型の環拡大反応が起こり、対応する 9 員環のラクトンが高い収率で得られる(式 7)<sup>11</sup>。同様に、*N*-トシルアジリジンとの反応においても、含窒素 9 員環ラクトンが選択的に合成できる(式 8)<sup>12</sup>。

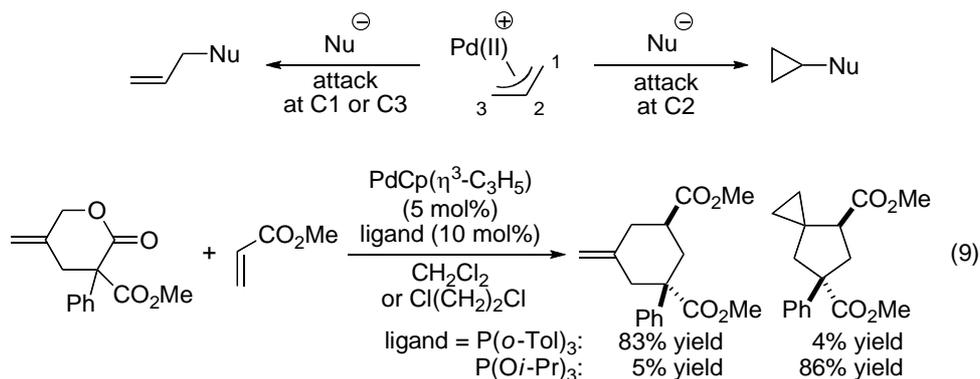




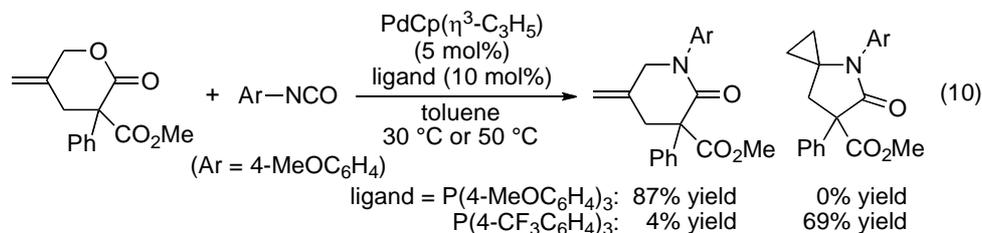
## 2.4 $\pi$ -アリルパラジウムの中心炭素への求核的閉環によるスピロシクロプロパンの合成

以上で述べた反応はいずれも、パラジウム触媒を用いた通常のアリル位置置換反応と同様に、 $\pi$ -アリルパラジウム中間体の末端炭素へと求核攻撃が起こることにより環が構築される(スキーム 1 およびスキーム 2 左)。これに対して、 $\pi$ -アリルパラジウム種の中心炭素に求核剤が攻撃してシクロプロパン化が起こる反応も知られている(スキーム 2 右)<sup>13)</sup>。このような形式による触媒的なシクロプロパン化反応が高効率で起こる文献例は限られているが<sup>14)</sup>、今回の $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンを用いた分子間での脱炭酸を伴う環化反応において、 $\pi$ -アリルパラジウム中間体の中心炭素へと選択的に求核攻撃が起こり、スピロシクロプロパン化合物が効率よく合成できる場合をいくつか見出した。例えば、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンと電子不足アルケンとの反応において、トリ-*o*-トリルホスフィンパラジウム触媒の配位子に用いるとこれまでと同様の形式で [4 + 2] 型の生成物が選択的に得られるのに対して、トリイソプロピルホスファイトを配位子に用いるとシクロプロパン化へと反応の経路が変わり、スピロ[2.4]ヘプタン類が高選択的に得られる(式 9)<sup>15)</sup>。

Scheme 2.



同様の形式による生成物の作り分けは反応相手としてイソシアネートを用いた場合にも可能である。この反応においては、電子豊富なトリ-*p*-メトキシフェニルホスフィンを用いると [4 + 2] 型の 2-ピペリドン類が単一生成物として得られてくるが、電子不足なトリ-*p*-トリフルオロメチルフェニルホスフィンを用いることにより、シクロプロパン化体であるアザスピロ[2.4]ヘプタノン類が選択的に生成する(式 10)<sup>16)</sup>。

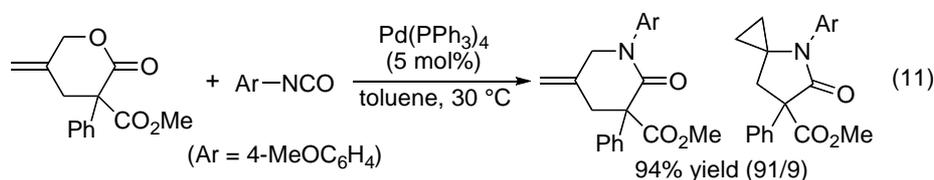


## 3 パラジウム触媒による $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンを用いた分子間付加環化反応の機構に関する考察

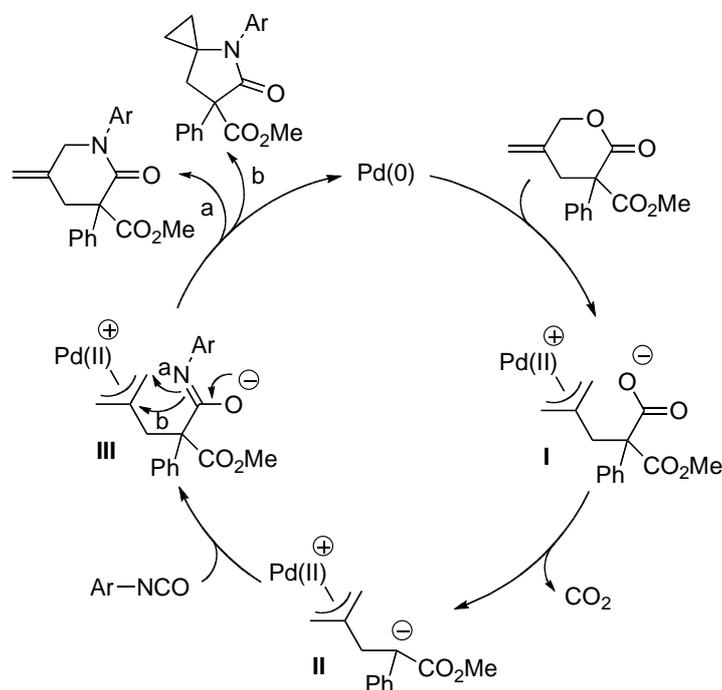
これまで述べたように、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラクトンはパラジウム触媒存在下、様々な反応相手との脱炭酸を伴う付加環化反応に用いることができる。ここでは、イソシアネー

トとの反応を例にとり、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤の脱炭酸を伴う分子間付加環化反応の機構に関する知見の一部を紹介する<sup>16)</sup>。

まず、式 11 のように $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤と 4-メトキシフェニルイソシアネート を  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  触媒存在下、トルエン中 30 °C で反応させると、2-ピペリドンとともにスピロ型生成物が 91/9 の比で得られることが分かった。この反応の触媒サイクルは、これまでと同様にスキーム 3 のようになると考えられる。



Scheme 3.



式 11 の反応を重トルエン中 NMR チューブ内でおこない、反応の初期速度の各基質および触媒濃度に対する依存度を調べた結果、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤に対して 1 次、イソシアネートに対して 0 次、パラジウム触媒に対して 1 次ということが分かった。このことから、スキーム 3 の触媒サイクルにおいて、 $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤が 0 価パラジウムに酸化的付加する段階( $\text{Pd}(0) \rightarrow \text{I}$ )が律速であると考えられる。また、いくつかの電子的性質の異なるトリアリールホスフィン配位子を用いることにより、電子豊富な配位子ほど反応が速やかに進行することも分かった。一般に電子豊富な配位子をもつ 0 価パラジウムほど酸化的付加を受けやすいことから、この傾向は本反応の律速段階が酸化的付加であるという速度論的考察による結論と良い一致を示している。

#### 4 おわりに

以上のように、我々は $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤がパラジウム触媒による分子間での付加環化反応に利用できることを見出し、様々な環状化合物の新規合成法の開発に成功した。この $\gamma$ -メチリデン- $\delta$ -バレロラク톤は多くの場合、0 価パラジウムへの酸化的付加、それに続く脱炭酸により鍵中間体である 1,4-双性イオン種を与え、生成物の環状構造に 4 炭素原子を導入できる。また、反応の条件等によっては脱炭酸を伴わない環化反応や、スピロシクロプ

ロパン骨格の構築反応にも展開可能である。本シンポジウムでは、最近得られた知見や成果も含めて話をする予定である。

#### 文献

- 1) (a) Trost, B. M.; Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3792. (b) Trost, B. M.; Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7933. (c) Trost, B. M.; Fandrick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11836. (d) Larksarp, C.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3709. (e) Butler, D. C. D.; Inman, G. A.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5887.
- 2) (a) Fujinami, T.; Suzuki, T.; Kamiya, M.; Fukuzuka, S.; Sakai, S. *Chem. Lett.* **1985**, 199. (b) Trost, B. M.; Angle, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6123. (c) Shim, J.-G.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3067. (d) Shim, J.-G.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1053.
- 3) (a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6429. (b) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315. (c) Trost, B. M.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3483. (d) Trost, B. M.; Seoane, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 615. (e) Trost, B. M.; Stambuli, J. P.; Silverman, S. M.; Schwörer, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13328. (f) Trost, B. M.; Silverman, S. M.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12398. (g) Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6330. (h) Shintani, R.; Park, S.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901.
- 4) Shintani, R.; Murakami, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12356.
- 5) (a) Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199. (b) Tsuda, T.; Chuji, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.
- 6) (a) Tunge, J. A.; Burger, E. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715. (b) You, S.-L.; Dai, L.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246. (c) Patil, N. T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6991. (d) Waetzig, S. R.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14860.
- 7) Shintani, R.; Park, S.; Shirozu, F.; Murakami, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16174.
- 8) Shintani, R.; Hayashi, S.; Murakami, M.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3754.
- 9) Shintani, R.; Murakami, M.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 457.
- 10) Park, S.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 204.
- 11) Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642.
- 12) Shintani, R.; Ikehata, K.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4776.
- 13) (a) Hegedus, L. S.; Darlington, W. H.; Russell, C. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193. (b) Hoffmann, H. M. R.; Otte, A. R.; Wilde, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 234. (c) Wilde, A.; Otte, A. R.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 615. (d) Otte, A. R.; Wilde, A.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1280. (e) Hoffmann, H. M. R.; Otte, A. R.; Wilde, A.; Menzer, S.; Williams, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 100.
- 14) (a) Formica, M.; Musco, A.; Pontellini, R.; Linn, K.; Mealli, C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *448*, C6. (b) Satake, A.; Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10391. (c) Satake, A.; Koshino, H.; Nakata, T. *Chem. Lett.* **1999**, 49. (d) Grigg, R.; Kordes, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 707. (e) Liu, W.; Chen, D.; Zhu, X.-Z.; Wan, X.-L.; Hou, X.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8734.
- 15) Shintani, R.; Park, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14866.
- 16) Shintani, R.; Tsuji, T.; Park, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7508.