



Title	アザロージャサイクル中間体を經由する環化反応の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	羽藤, 啓夫
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12281号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62149
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshio_Hato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(生命科学) 氏名 羽藤 啓夫

学 位 論 文 題 名

アザローダサイクル中間体を經由する環化反応の開発

1. 研究の背景

遷移金属触媒を用いる[2+2+2]環化付加反応は、三つの多重結合から六員環を含む多環式骨格を一挙に構築することが可能な原子効率の高い反応であることから、有機合成化学において重要な反応のひとつである。なかでも、炭素-窒素多重結合を用いる[2+2+2]環化付加反応は、天然物や医薬品に広く存在する含窒素複素環化合物の効率的な合成を可能にするため、学術と応用の両面から高い関心を集めてきた。

一般にこれらの反応では、炭素-窒素三重結合を持つニトリルが基質として利用され、様々な生物活性化合物の合成に展開されている。その一方で、炭素-窒素二重結合を持つイミンを用いる[2+2+2]環化付加反応の報告例は極めて少なく、特に、分子内反応は全く報告されていなかった。このような背景から、筆者は博士後期課程において、イミンを多重結合のひとつとして用いる分子内[2+2+2]環化付加反応の開発に取り組むことにした。もし本反応を実現することができるならば、新たな含窒素多環式化合物の合成が可能になるものと期待される。

2. Rh(I)触媒によるアルキン、アレンおよびイミン間での分子内[2+2+2]環化付加反応

同一分子内にアルキン、アレンおよびイミンを有する基質を用いて、Rh(I)錯体存在下、[2+2+2]環化付加反応が進行する可能性を検討した。まず、イミン窒素原子上の置換基が及ぼす効果を検証したところ、*t*-ブタンスルフィニル基を有する基質を用いた場合に目的の反応が進行し、二環式アミドが選択的に生成することが明らかとなった。そこで、この基質を用いて配位子の検討を行ったところ、[Rh(dppp)]ClO₄ 錯体を用いた場合に、二環式アミドが良好な収率で生成した。次に、このRh(I)錯体を用いて基質の適用範囲を検討したところ、TMS 基やエステル基をアルキン上に有する基質を用いて反応を行った場合に、良好な収率で対応する二環式アミドを与えた。また、末端アルキンを有する基質を用いた場合も本反応は進行し、中程度の収率で対応する二環式アミドが得られた。以上の結果から、多重結合のひとつとして *t*-ブタンスルフィニルイミンを用いて反応を行った場合に、アザローダサイクル中間体からの β -水素脱離を經由して、二環式アミドが良好な収率で生成することが明らかとなった。続いて、アザローダサイクル中間体からの還元的脱離を經由する反応について、イミンの β 位にジメチル基を導入した基質を用いて検討した。先の反応で良好な結果を与えた[Rh(dppp)]ClO₄ 錯体との反応を行ったが、目的の環化体は低収率でしか得られなかった。そこで、配位子の検討を行ったところ、本反応では *rac*-BINAP を配位子として用いると、速やかに反応が進行し、目的の環化体が良好な収率で生成することが分かった。次に、本反応の基質適用範囲を精査するべく、アレンとアルキン間の炭素数がひとつ多い基質で反応を行ったところ、二環式アミドと環化体がともに生成した。この基質を用いて反応機構に関する検討を行い、本反応はアレンのラセミ化を伴って進行していることを見出した。

3. Rh(I)触媒によるアルキン、アルケンおよびイミン間でのジアステレオ選択的な環化反応

3-1. Rh(I)触媒による環化反応の検討

先述の反応は、イミンを用いる分子内[2+2+2]環化付加反応の初めての例であり、特徴的な含窒素環状化合物の合成を可能にする。そこで筆者は、アザローダサイクル中間体を經由する新た

な環化反応の開発を目指し、光学活性な(S)-*t*-ブタンスルフィニルイミン、アルキンおよびアルケンを同一分子内に有する基質を用いて、Rh(I)錯体との反応を検討することにした。配位子の影響を精査したところ、S 体の BINAP 系配位子を持つ Rh(I)錯体を用いて反応を行った場合に、アザローダサイクル中間体からの β -水素脱離を経由して、1,3-ジエン構造を有する五員環化合物が単一の立体異性体として生成することが分かった。特に、[Rh((S)-H₈-binap)]BF₄ 錯体を用いて反応を行うと、良好な収率でこの環化体を与えた。一方、R 体の BINAP 系配位子を用いた場合は、ほとんど反応が進行せず、原料が回収された。この結果から、基質および配位子の絶対配置が反応性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。続いて、基質適用範囲を検討したところ、アルキンとアルケンが炭素鎖で連結された基質の場合は、良好な収率で五員環化合物を与えた。窒素リンカーの場合にも反応は進行し、含窒素環状化合物が中程度の収率で得られた。また、本反応では、(S)-Tol-BINAP を配位子に用いることで、六員環化合物の合成も可能であった。

3-2. 立体選択的な Diels-Alder 反応への応用

本反応で生成する環化体は 1,3-ジエン構造を有するので、Diels-Alder 反応と組み合わせることにより、多環式骨格の構築が可能になると考えた。そこで、Rh(I)触媒とエン-インとの環化反応を行った後、この反応溶液にジエノフィルを加え、さらに反応を行った。その結果、系中で生成した環化体とジエノフィルとの Diels-Alder 反応がワンポットで進行し、多環式化合物が良好な収率かつ立体選択的に生成した。

4. Rh(I)および Rh(II)触媒を用いた連続反応による三環式スピロ骨格の立体選択的な構築

このように本環化体が多環式骨格を立体選択的に構築するための有用な前駆体であることが明らかになったので、本環化体を経由する新たなワンポット反応の開発を検討した。先の Diels-Alder 反応が立体選択的に進行したことは、*t*-ブタンスルフィニルアミド基が環化体の片面を効果的に遮蔽していることを示唆する。そこで、この環化体とビニルカルベノイドとの反応を行うならば、シクロプロパン化反応が面選択的に進行するものと予想した。続いて、生成したジビニルシクロプロパンの Cope 転位が進行するならば、七員環を有する新たな三環式スピロ骨格の立体選択的な構築が期待される。まず、エン-インと Rh(I)触媒との環化反応を行い、系中に環化体を発生させた。その後、この反応溶液にビニルジアゾ化合物と Rh₂(piv)₄ 錯体を加えて、さらに反応を行った。その結果、予想通りに反応が順次進行し、三環式スピロ化合物が良好な収率かつ立体選択的に生成した。

5. 総括

1. 分子内に *t*-ブタンスルフィニルイミンを有するアレン-インと Rh(I)錯体との反応を検討した結果、アザローダサイクル中間体からの β -水素脱離または還元的脱離を経由して、二環式アミドおよび環化体が良好な収率で生成することを見出した。本反応は多重結合のひとつとしてイミンを用いる分子内[2+2+2]環化付加反応の初めての例である。
2. 分子内に光学活性なイミンを有するエン-インと[Rh((S)-H₈-binap)]BF₄ 錯体との反応を検討した結果、アザローダサイクル中間体からの β -水素脱離を経由して、1,3-ジエン構造を有する環化体がジアステレオ選択的に生成することを見出した。さらに、生成した環化体とジエノフィルとの Diels-Alder 反応をワンポットで行うことにより、多環式化合物が立体選択的に構築できることを見出した。
3. 鎖状化合物であるエン-インから七員環を含む三環式スピロ骨格を一挙に構築する連続反応の開発に成功した。本連続反応では、Rh(I)触媒によるエン-インの環化反応、Rh(II)触媒によるジアゾ化合物とのシクロプロパン化反応、続く Cope 転位という三つの反応が連続して進行し、三環式スピロ化合物が単一の立体異性体として生成する。