遷移金属触媒を用いるラジカル環化反応

永島 英夫*・伊藤 健児*

Transition Metal Catalyzed Radical Cyclizations

Hideo NAGASHIMA* and Kenji ITOH*

Synthesis of trichlorinated γ -lactones or γ -lactams from allyl trichloroacetates or *N*-allyl trichloroacetamides was achieved by transition metal-catalyzed radical cyclizations. Treatment of these trichlorinated starting materials with a catalytic amount of cuprous salts or a ruthenium-phosphine complex resulted in cleavage of a carbon-chlorine bond and subsequent intramolecular addition of the carbon moiety and the chlorine atom to the carbon-carbon double bond. Stereochemistry of the product was similar to that observed in free radical cyclizations; e.g. stereochemistry of β - and γ -substituents generated by the cyclization of 1-methyl-2-propenyl trichloroacetate was predominantly *trans*, whereas a *cis*-fused bicyclic lactone was formed by the reaction of 2-cyclohexenyl trichloroacetate. The cyclization of *N*-allyl trichloroacetamides offers a facile preparative method for pyrrolidinone derivatives from easily available allylic alcohols by the combination with the [3.3]-sigmatropic rearrangement of allyl trichloroimidates. It also provides an interesting entry to alkaloid skeletons. In the cyclization of *N*-substituted *N*-allyl trichloroacetamides, judicious choice of the *N*-substituent and the catalyst dramatically lowered the reaction temperature, and enabled very efficient stereocontrol.

Key words : Transition metal catalyst ; Radical cyclization ; γ -Lactone ; γ -Lactam ; Alkaloid ; Stereoselective synthesis.

1. はじめに

中間体により分類した場合の有機反応の中で、ラジカル反応は、極性中間体を経る反応とともに、重要な地位を占めており、古くから研究が行われてきた。しかしながら、その反応の制御という観点から見ると、ルイス酸を利用したり、対イオンを工夫することのできる極性反応に比較して、位置選択的反応や立体選択的反応への応用が難しく、有機合成反応としての研究が盛んに行われるようになったのは、この10年ほどの間である。その契機となったのが、上野やStorkによる分子内ラジカル反応による環状化合物の合成法の再評価¹⁾であり、特にスズヒドリドを用いた ω -ハロオレフィン還元的環化反応は、4級炭素の構築を含む炭素-炭素結合生成反応を

経由した様々な官能基を含む5-6員環の合成法として、天然物をはじめとする様々な有機化合物の合成に用いられている²⁾。

最近急速に進歩したOMCOS、有機金属化合物の特性を利用した広範な有機合成経路の開発は、特に日本において枚挙の暇がないが、その中にあって、遷移金属を触媒として用いた、ラジカル種が中間体として存在すると考えられる反応は、比較的古くから知られていた³⁾。すなわち、四塩化炭素やトリクロロアセトニトリルのようなポリハロゲン化合物は、1価の銅塩のような自身が1電子酸化されやすい金属種の存在下でオレフィンとともに加熱すると付加反応を起こす³⁾。この付加反応は、フリーラジカル反応として有名なKharasch反応⁴⁾と同様であるが、その反応機構としては、フリーラジカル連鎖機構ではなく、図1に示すような金属種の酸化還元過程の関与したスキームが提唱されている^{3,5)}。

1960年にAsscherらの研究^{3a)}が報告されて以来、このタイプの反応には、多くの遷移金属や遷移金属錯体が触媒として利用できることが報告されている⁵⁾。しかし

* 豊橋技術科学大学物質工学系 ()

* Department of Materials Science, Toyohashi University of Technology ()

Fig. 1 Transition metal-catalyzed addition of polyhalogenated compounds to olefins.

ながら、これらはいずれも分子間反応であり、その分子内反応への応用を試みた例は、我々が1983年に報告したトリクロロ酢酸アシルからのトリクロロ化された γ -ラク톤の合成が始めてである^{6a, *1)}。この反応は、炭素-塩素結合の切断とそれによって生じる炭素ラジカルと塩素原子のオレフィンへの分子内付加反応を含み、ラジカル環化反応としては、Curran らにより提唱された atom transfer 型の反応に属する^{2m)}。触媒を添加して加熱するのみという簡単な操作と多くの天然物骨格に存在する環状化合物の合成が可能であることから、その後、我々の *N*-アシルトリクロロアセトアミドを原料とする γ -ラクタム合成^{6b)}とメセブレン骨格合成への応用^{6c)}、Weinreb らによるシクロペンタン環合成⁷⁾へと展開し、主として5員環化合物のよい合成法となっている。また、応用面でも、高野らによる菊酸合成⁸⁾、石橋、山崎、Bellus ら複数のグループによるアルカロイド合成⁹⁾、最近の Specamp らによる中員環や双環性のラクトン合成¹⁰⁾、国枝らのアミノ酸合成が報告されている¹¹⁾。さらに、我々と同時期に論文として発表されたストウファー社の鉄触媒によるハロラクタム合成は、生成物の除草剤としての実用性があるとされ¹²⁾、遷移金属触媒によるラジカル環化反応の有用性を証明している。

このように、この10年の間に遷移金属触媒によるラジカル環化反応は、炭素-炭素結合生成反応を経る環状化合物の合成法としての一定の評価を受けるようになったように思う。本稿では、このうち、 γ -ラクトン、 γ -ラクタム合成に関する我々の研究を、その発想の経緯と有機反応としての scope と limitation、および、今後の反応設計の指針としての反応機構の考察を中心にまとめる。関連研究は、誌面の許す限り紹介するが、先に述べたとおり、現在では研究分野としてかなりの拡がりがあるため、十分に紹介できなかった部分については、これ

*1 1982年に、森らは α -ハロアシルアミドや α -ハロアシルエステルのパラジウム触媒による環化反応を報告している。反応機構が異なる可能性があるが、この反応は広い意味で、遷移金属触媒を用いるラジカル環化反応の先駆的な研究である²⁰⁾。同様に、コバルトを用いる還元的なラジカル環化反応も非常に早い時期に多田らにより報告されている²⁶⁾。このように、この分野は、日本の研究者の優れた貢献がある。

までに報告されたラジカル環化反応の総説²⁾、特に最近発行の Chem. Rev. 誌に広い意味で遷移金属がかかわるラジカル反応の総説があるので参照されたい^{2a)}。

2. ラクトン合成^{6a, 6a)}

村井、辻、永井らは、それぞれ、銅塩、金属カルボニル錯体あるいはパラジウム塩、ルテニウム錯体を用いて、トリクロロ酢酸エステルのオレフィンへの付加反応を報告している¹³⁾。我々の発想は、単純にこの分子内版をやることであり、そのためにちょうどよい反応基質として、トリクロロ酢酸アシルエステルに注目し、様々な金属触媒の存在下での反応を検討した(図2)。ところが分子間反応と異なり、この分子内反応を達成することのできる触媒は限られており、これまでの検討では、唯一、一価の銅塩を用いた場合に、50~80%程度の単離収率で対応する環化生成物を得ることができた。その他の触媒としては、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ が触媒として機能したが生成物の収率は低い。

Fig. 2 Intermolecular and intramolecular addition of trichloroacetates.

このラクトン合成の利点は、トリクロロ酢酸アシルという容易に得られる分子から、簡便な操作でラクトンが得られる点である。典型的には、トリクロロ酢酸アシル、塩化第一銅(30 mol%), アセトニトリル(8 ml/mmol substrate)を封管またはガラス製オートクレーブに入れて140°Cで1時間程度加熱する。後処理は、得られた溶液を短いシリカゲルカラムを通して触媒を除去し、濃縮するのみである。この反応をいくつかの異なる構造を持つ基質に適用した結果を、図3に示す。この反応を起案した段階で、反応の化学選択性、立体選択性に関して次のような問題が考えられた。まず、この反応が5員環、6員環の2つの生成物を作る可能性があることであり、Baldwin 則¹⁴⁾から考えると5員環の生成が有利であると

予想されるが、反応部位であるエステル基 α -位に2つの塩素基があることから、立体障害により、5員環の生成が阻害されて、6員環ができる可能性もありえる。次に、この反応が炭素ラジカルと塩素原子のオレフィンへの付加反応であることから、付加反応の立体選択性に興味をもたれた。さらに、3-ブテン-2-オールや2-シクロヘキセノールのような2級アルコールからの環化反応においては、生成物の β -位と、 γ -位に2つの置換基がある生成物が得られるが、生成物のこれら置換基間に立体選択性が見られる可能性があった。

Fig. 3 Cyclization of allyl trichloroacetates [CuCl (30 mol% to the trichloroacetate) was used as the catalyst].

図3に示すように、ほとんどの系で5員環が選択的に生成した。唯一の例外は反応部位の立体障害の大きいメタリルエステルであり、この場合 δ -ラクTONの生成が一部確認された。次に、ケイ皮アルコールのシス体とトランス体を合成し環化反応を行ったところ、同じ立体化

学をもつ生成物が得られたことから、アルキル遷移金属錯体のアルキル-金属結合にオレフィンが挿入する際に見られるような、付加反応における立体特異性はないことが明らかとなった。さらに、3-ブテン-2-オールのような鎖状の2級アリルアルコールのトリクロロ酢酸エステルの環化反応においては、得られた β -クロロメチル- γ -アルキル- γ -ブチロラクTONの2つの異性体のトランス体の比率が大きいのに対し、2-シクロヘキセノールの場合、得られた化合物は、*cis*-fusedの2環性のラクTONであった。これらの結果は、フリーラジカル環化反応における類縁反応である β -アルコキシラジカル環化反応においてみられる選択性とほぼ一致している¹⁾。

ポリクロロ酢酸エステルのオレフィンへの分子間反応において、一般に、エステルの α -位の塩素の数を減らすと、反応速度が遅くなる^{5a,13)}。我々の反応においても、上の条件ではジクロロ酢酸アリル、モノクロロ酢酸アリルは反応しない。しかしながら、クロロアセトニトリルとオレフィンの分子間反応に有効な触媒とされる塩化第一銅に2,2'-ビピリジン(bipy.)を加えた系¹⁵⁾を用いると、トリクロロ酢酸アリルの環化反応の速度が約4倍となり、同時に、塩化第一銅単独では反応しないジクロロ酢酸アリルの環化反応を行うことができる(図4)。

Fig. 4 Cyclization of allyl dichloroacetate [A 1:1 mixture of CuCl and bipyridine (30 mol% to the dichloroacetate) was used as the catalyst].

このように、銅触媒を用いるトリクロロ酢酸アリルの環化反応は、 γ -ラクTONの簡便な合成法となる。しかしながら、その一般性という意味では、いくつかの問題を含んでいる。ひとつは、トリクロロ酢酸アリル自体の熱安定性である。トリクロロアセトキシ基は、 β -位に水素がある系では脱離基として働きジエンを生成するため、ラクTONの収率が低下する。また、アリル位のトリクロロアセトキシ基は、熱的に比較的容易に1,3-転位を起こすため、例えば図5に示すように、1,3-転位が起こった後に環化が起こる例がある。また、分子間反応に有効な多くの金属触媒が、環化反応ではうまく機能しない理由は、一般的に過剰のオレフィンを用いる分子間反応と比較して、分子内反応ではオレフィン濃度が低いため、生じたジクロロアセチルラジカルが溶媒から水素を

引き抜き、ジクロロ酢酸アリルがしやすいこと、および、トリクロロ酢酸アリルと金属との反応で、 π -アリル種がしやすいことにあると考えられる。事実、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ を用いた系では、ジクロロ酢酸アリルと塩化アリルの生成が確認され、反応中での炭素-酸素結合の切断が起こっていることが明らかとなっている。銅触媒を用いる限りにおいては、このような副反応は起こりにくい、それでも基質によっては、このような原因で収率があがらない場合がある。

Fig. 5 Cyclization including 1,3-trans-position of the trichloroacetoxyl group.

ω -位に炭素-炭素2重結合をもつ各種のアルコールのトリクロロ酢酸エステルを原料として環化すると、中-大員環のラク톤の合成に応用できることが予想されるが、これらの反応は、トリクロロ酢酸アリルと比較して遅く、我々の行ったいくつかの試みでは、生成物はほとんど得られなかった。最近、Specampらは、より活性の高い塩化第一銅/ピピリジン系を用いて環化に成功しているが、最高190°Cという高温を要している^{10b)}。しかしながら、彼らのD-mannoseから誘導した多くの酸素官能基を含む系^{10b)}や、国枝らのカンファー骨格を含む系¹¹⁾のように、オレフィン部位とトリクロロ酢酸部位が接近している構造をもつ系では、反応速度が十分に速く、生成物が高収率で得られている。このような系では、むしろ、 π -アリル経由の分解はないため、反応はきれいであると予想され、分子設計次第で、今後、広く利用できる反応であるように思われる。

3. ラクタム合成^{6b, 6c, 6f)}

以上のように、トリクロロ酢酸アリルの環化反応が銅触媒により円滑に進行することが明らかになったが、合成反応としての拡張が、必ずしも大きくないのが我々にとって満足すべきものではなかった。その原因がトリクロロ酢酸アリルの熱的あるいは金属触媒存在下での炭素-酸素結合の切断されやすさに起因することから、より切れにくい結合をもつ、*N*-アリルトリクロロアセト

アミドへの反応の拡張を検討した。アリルアミンのトリクロロアセチル化により容易に得られる2種のトリクロロアセトアミドを、アセトニトリル中、触媒量の塩化第一銅存在下で加熱すると、対応するトリクロロラクタムが得られた。この反応は、ラクトン合成の場合と異なり、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 触媒の作用でも生成物を与えた(図6)^{6b)}。触媒効率は、窒素上に置換基がある場合とない場合で異なり、銅触媒の場合、窒素上の置換基がないと触媒が途中で失活してしまうが、ルテニウム触媒では、良好な収率で対応する生成物を与える。窒素上にアルキル置換基をもつアミドを原料とした場合は、両方の触媒ともにより結果を与えた。窒素上に置換基のないトリクロロアセトアミドが銅触媒による反応では収率良く生成物を与えない理由は、銅塩とアミドとの反応で、なんらかの錯体を形成することが原因のようで、事実、失活した反応溶液からは、トリクロロアセトアミドと考えられるカルボニル吸収をもつ銅を含む化合物が得られる。

Fig. 6 Cyclization of *N*-allyl trichloroacetamides.

この反応の合成的な展開において、特筆すべきものは、アリルアルコールからトリクロロアセトイミデートを経由する*N*-アリルトリクロロアセトアミドの一般的合成法である、Overmanの転位反応¹⁶⁾と組み合わせにより、実質的にアリルアルコールから γ -ラクタムへの合成経路を確立したことである(図7)。

Overmanの転位反応は、水酸基がアミドに変換される際に、完全な官能基の1,3-位置変換が起こるため、任意の*N*-アリルトリクロロアセトアミドの合成が、アリルアルコールの構造を選択することにより可能である。*N*-アリルトリクロロアセトアミドは、アリルアミンから容易に得られるとはいえ、様々な置換基を有するアリルアミンの合成は、必ずしも容易とはいえず、より入手容易な原料であるアリルアルコールからの合成が可能であることは、注目に値する。代表的な2段階合成の結果を図8にまとめる。

Fig. 7 2-Step synthesis of trichlorinated γ -lactams.

Fig. 8 Representative examples of the 2-step cyclization of *N*-allyl trichloroacetamides. [$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (5 mol %), 140°C , 2–3 h]

炭素-炭素結合により4級炭素を容易に構築できること(図9), *N*-(2-シクロヘキセニル)トリクロロアセトアミドから *cis*-fused の2環性ラクタムができること, および, 鎖状の *N*-アリルトリクロロアセトアミドからの β, γ -2置換のラクタム合成ではトランス体を優先的に生成すること(図10), 分子内にオレフィンを複数含む系では, 連続2重環化反応がおこること(図11), といった, フリーラジカル環化反応で見られる特徴は, いずれも, この *N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応において見られる。また, ラクトン合成で見られたように, 付加反応に関する立体選択性はない。

連続2重環化反応の検討途上で, 図12に見られるように, 得られた γ -ラクタムがさらに環化反応を起こすことが明らかとなった。すなわち, ゲラニルアミンのト

Fig. 9 *N*-Allyl trichloroacetamides having a quarternary carbon obtained by the cyclization of *N*-allyl trichloroacetamides.

Fig. 10 Stereoselective cyclization of *N*-allyl trichloroacetamides of secondary allylic amines.

リクロロアセトアミドの環化反応を検討したところ, 2環性のラクタムが生成したが, その際, ラクタムの α -位で2つの炭素-炭素結合が1度に生成する。その後の検討により, 通常の環化反応で得られるトリクロロラクタムのラクタムの α -位に, 近接してオレフィンが存在すると, ラクタムの塩素原子が触媒により活性化されて第2段階の分子内付加反応が起こることが明らかとなった。これらの事実は, 得られたラクタムをさらに骨格変換する際, やはり, 遷移金属触媒によるラジカル反応が有効であることを示唆している。

以上述べてきたように, *N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応は, トリクロロ酢酸アリルの環化反応と同様に, 対応する5員環ラクタムを与える。ラクトン

Fig. 11 Tandem radical cyclization of *N*-allyl trichloroacetamides.

Fig. 12 The second cyclization.

合成と異なり、原料のトリクロロアセトアミドは熱的に安定であり、その分解による副反応がないため、生成物の収率が良い。また、銅触媒のほかに、ルテニウム触媒も用いることができ、特に、窒素上に置換基のない系では、銅触媒よりもよい結果を与える。*N*-アリルトリク

ロロアセトアミドの合成も、Overman 転位との組み合わせにより、アリルアルコールからの経路を可能にした。合成化学的に一般性のある反応であることから、その応用例の1つとして、図13に示すような合成経路でのメセンブランアルカロイド骨格の合成を行った(図13)。予備実験であるデスジメトキシメセンブランの合成経路もあわせて示す¹⁷⁾。

4. 低温での環化反応の実現^{6d, 6g)}

N-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応は、以上述べてきたように、ラクタムの合成法としての汎用性がある。しかしながら、我々にとって、非常に気になった点は、反応温度が120~140°Cと高温を要することであった。*N*-アリルトリクロロアセトアミドは、トリクロロ酢酸アリルと異なり、熱的な安定性は触媒の存在下でもあるため、生成物の収率は良いが、反応操作、多くの官能基が存在する系への応用性を考えると、より低温での環化反応の実現が望まれた。この問題を解決する鍵は、*N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応における窒素置換基の効果にあった。

窒素上の置換基がアルキル基である *N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応が、銅触媒、ルテニウム触媒双方で収率よく進行することはすでに述べたが、その結果を詳細に検討すると、両方の触媒ともに、80~110°Cという、ラクトン合成や窒素上に置換基のないラクタム合成で用いるよりも低い温度で反応が進行することを見いだした。そこで、さらに窒素上の置換基の反応温度に及ぼす影響を検討したところ、アルキル置換基のかわりに電子求引性の置換基である、Cbz, *t*-Boc, Ms, Ts 基を導入すると、銅、ルテニウム触媒ともに反応温度を下げることができ、中には、室温程度で十分な反応速度を得ることができる例も見つかった(図14)。先に述べたように、ジクロロ酢酸アリルの環化反応において、銅触媒にピピリジンを経助触媒として加えると、反応速度が増大する。そこで、触媒として塩化第一銅/ピピリジン(1:1)を用いて、窒素上の置換基をもつ *N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応を検討したところ、特にジクロロメタン溶媒を用いた系で、室温以下で反応が進行することを見いだした。反応時間は長くなるが、そのうちの最も極端な例では、-78°Cでも反応が進行した。

この窒素上に置換基を導入し、触媒として塩化第一銅/ピピリジンを用いる低温プロセスは、アルキル置換基をもつ多くの *N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応に適用することができ、室温で生成物が収率良く得

dl-desdimethoxymesembrane

a. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ / AcOH , 95°C , 1 h, 58%; b. KOH / MeOH aq. , r. t., 0.5 h, 98%; c. ClCO_2Et / py / Et_2O , r. t., 2 h, 90%; d. cat. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / PPh_3 / 40% $\text{MeNH}_2 \text{ aq.}$ / MeCN , 40°C , 1 h, then ClCOCCl_3 / Et_3N / Et_2O , r. t., 3 h, 80%; e. CuCl (100 mol%) / CH_3CN , 120°C , 3 h, 47%; f. Bu_3SnH / AIBN , 140°C , 3 h, 57%; g. LiAlH_4 / THF , reflux, 20 h, 80%.

dl-mesembrane

h. toluene, 110°C , 12 days; i. NaOMe / MeOH , r. t., 0.5 h, then, TiCl_3 / NH_4OAc / H_2O , r. t., 1.5 h, 58%; j. $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2 mol%) / EtOH , 100°C , 0.5 h, 86%; k. LiAlH_4 / THF , -78°C , 0.5 h, then, ClCO_2Et / py / Et_2O , r. t., 2 h, 75%; l. cat. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / PPh_3 / 40% $\text{MeNH}_2 \text{ aq.}$ / MeCN , 40°C , 1 h, then ClCOCCl_3 / Et_3N / Et_2O , r. t., 3 h, 78%; m. CuCl (100 mol%) / CH_3CN , 120°C , 3.5 h, 46%; n. Bu_3SnH / AIBN , 140°C , 6 h, 77%; o. LiAlH_4 / THF , reflux, 18 h, 76%.

Fig. 13 Synthetic route of mesembranes.

Z	Catalyst (%)	Temp ($^\circ\text{C}$)	Time (h)	Yield (%)
allyl	$\text{Ru}(5)$	80	20	58
	$\text{Cu}(30)$	80	20	81
	$\text{Cu}^*(5)$	r.t.	2	98
Ts	$\text{Ru}(5)$	80	1	92
	$\text{Cu}(30)$	r.t.	24	97
	$\text{Cu}^*(5)$	r.t.	0.2	91
		-78	141	98

Fig. 14 Representative examples of the effect of substituent on the rate. [$\text{Ru} = \text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$; $\text{Cu} = \text{CuCl}$ in MeCN ; $\text{Cu}^* = \text{CuCl}/\text{bipy}$ (1 : 1) in CH_2Cl_2]

Fig. 15 Representative examples of the products and the yield of the cyclization of *N*-benzyl-*N*-allyltrichloroacetamides at r. t. ($\text{Z} = \text{CH}_2\text{Ph}$). [cat. = CuCl/bipy (5 mol%) in CH_2Cl_2 ; the solution was stirred at r. t. for 1-2 h]

られる(図15)。また、トリクロロアセトアミドよりも反応性の低い、*N*-アリルジクロロアセトアミドも、ジクロロエタンを溶媒として用い、80°Cに加熱をすることにより簡単に環化反応を行うことができる。

この低温プロセスを用いることにより得られる、最も興味深い結果は、3-アミノ-1-ブテンのトリクロロアセトアミドの環化反応に見られる、窒素上の置換基の選択による立体選択性の制御である。先に述べたように、1-ブテン-3-オールから得られるトリクロロ酢酸エステルの銅触媒による環化反応は、高いトランス選択性で進行する。同様に、ルテニウム触媒による窒素上に置換基のない、*N*-(1-メチル-2-プロペニル)トリクロロアセトアミドも、立体選択的に環化して、対応するトランス体のラクタムを与える。ところが、このラクタムのシス、トランス比は、窒素上の置換基により変化し、窒素上にベンジル基を導入すると、ややトランス選択性が低下し、さらに、置換基をトシル基やCbzのような電子求引性基に変えると、むしろシス選択性が主となる。一般にこのような立体選択性は、反応温度を下げることにより増大する傾向があることから、塩化第一銅/ビピリジン触媒を用いた低温環化法を適用したところ、置換基を選択することによる生成物の立体選択的な合成が可能であることが明らかとなった(図16)。

Z	cat. (%)	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	trans/cis ratio
CH ₂ Ph	Cu(30)	110	13	84	78 / 22
		80	35	72	86 / 14
	Cu*(5)	r. t.	2	98	88 / 12
		-15	43	93	95 / 5
Ts	Cu*(5)	r. t.	0.1	74	22 / 78
		-15	24	90	15 / 85
		-78	72	98	10 / 90

Fig. 16 Examples of stereoselective cyclization of *N*-(1-buten-3-yl)trichloroacetamides [Cu=CuCl in MeCN; Cu*=CuCl/bipy in CH₂Cl₂].

ラクタムのβ,γ位の置換基の立体選択的合成は、対応するラクトン類と比較してあまり検討されておらず¹⁸⁾、このような窒素上の置換基による立体制御に汎用性があれば、合成上有用であり、また、反応機構の解明

に有力な情報を提供する。これまでの検討では、他の鎖状の*N*-アリルトリクロロアセトアミドの環化反応でも、上の例ほど極端ではないが、同様な窒素上の置換基が立体選択性を変える効果があること、スズヒドリドを用いた、類似の基質での還元的なラジカル環化反応でも同様な現象がみられること、少なくとも立体モデルによる考察や、AM1, PM3生成物の最適化構造からは、この立体を制御する要因が推定しにくく、遷移状態における窒素上の置換基、β位の置換基、γ位の置換基の3つの立体的要因を研究する必要があることが明らかとなっている。遷移状態の理論計算を今後検討する予定である。

5. おわりに

以上述べてきたように、トリクロロアセチル基、ジクロロアセチル基をアリルアルコールあるいはアリルアミンに導入し、遷移金属で処理することにより、5員環のラクトン、ラクタムの合成法を確立することができた。この反応は、特にラクタム合成において、アルカロイド骨格合成へも応用可能である^{6c,9)}ことが示されたことから、応用範囲の広い反応といえよう。また、これらの反応は、分子内の適当な位置にオレフィンを有するポリハロゲン化合物を遷移金属触媒で環化させるという、一般的な方法論の先駆けとなり、他の研究グループによる多くの研究が最近報告されるようになっている^{7,10,11)}。

今後残された問題としては、反応を設計する際の触媒の選択指針がある。先に述べてきた結果は、まだ、系により最適な触媒と反応条件を試行錯誤で探索している感が否めない。その理由のひとつは、この反応の機構が、図1に示したような酸化還元機構のほか、単に金属種が効率的なフリーラジカル開始剤になっている可能性^{19a)}、有機遷移金属化学でよく考えられている、金属種が炭素-塩素結合に酸化的付加したのち、分子内でオレフィンへの挿入反応を起こす可能性も考えられるからである²⁰⁾。我々の検討、特に立体選択性に関する実験結果は、有機金属化学型の反応機構ではなく、ラジカル機構にきわめて近いことを示している。その場合、反応がすべて金属の酸化還元機構(図1)のみで起こっているのか、あるいは、フリーラジカル機構が混ざってくるのか¹⁹⁾は別として、反応に大きく関与してくるのは、基質と金属との相互作用、おそらくは、金属が基質を1電子還元する段階が重要であろう。この場合、基質のLUMOと金属種のHOMOの相対的なエネルギー関係がMO計算、あるいは、サイクリックボルタンメトリー(CV)から示唆されるはずである。事実、低温プロセスに関連した

MO, CV の結果, 窒素上に電子吸引性置換基を導入すると LUMO が下がり, 銅塩にアミンを入れると銅の HOMO が上がるため, 反応が起こりやすくなる, という考え方と矛盾せず²¹⁾, 今後の反応設計, 触媒設計にこれらの手段を活用していくと有効であろう。

また, 反応の拡がりの上で今後の課題として残っている問題は, 最近柳らにより精力的に研究が行われている, 反応へ一酸化炭素やオレフィンの組み込みの可能性である²²⁾。特に一酸化炭素の反応については, 我々は, 過去に四塩化炭素とオレフィンと一酸化炭素の共付加反応をパラジウム触媒で行ったが, その際は, パラジウムのようなカルボニル化によく使用される触媒が効率的であった²³⁾。最近の柳らの研究では, フリーラジカルであっても, 比較的温和な条件で一酸化炭素との反応が可能になっており, 遷移金属を用いるラジカル環化反応でも, 反応基質と触媒の選択次第では実現可能であろうと考えられる。

また, 村井ら²⁴⁾, および亀山ら²⁵⁾により研究された, 不斉金属触媒を用いる不斉合成の可能性は, 我々の系でも, 銅触媒に不斉アミン配位子を添加することにより検討したが, これまでのところ, 顕著な不斉誘導は起こっていない。亀山らは, 中間体のラジカル種と金属種の相互作用が弱く, 不斉制御がしにくい可能性を指摘しているが, そのほか, Davis が指摘しているように, 反応の途中でフリーラジカル連鎖反応が混ざってくる可能性もあり¹⁹⁾, 今後, このような点を考えながらの検討が必要であろう。

ラジカル反応は, 有機合成化学の上でまだ多くの新しい反応を生む可能性を秘めている。遷移金属の特徴を生かした新しいラジカル反応が, 今後, 発見される可能性も大きいと思われる。最後に, 本研究の初期にご指導いただいた辻 二郎岡山理科大学教授, および, 実際に実験を鋭意遂行してくれた学生諸君に感謝する。

(平成 6 年 11 月 29 日受理)

文 献

- 1) (a) Y. Ueno, K. Chino, M. Watanabe, O. Moriya, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5564 (1982); (b) G. Stork, R. Mook, Jr., S.A. Biller, S.D. Rychonvsky, *ibid.*, **105**, 3741 (1983)
- 2) For reviews: (a) J. Iqbal, B. Bhatia, N.K. Nayyar, *Chem. Rev.*, **94**, 519 (1994); (b) W. Smadja, *Synlett*, **1994**, 1; (c) D.P. Curran, J. Sisko, P.E. Yeske, L. Hul, *Pure Appl. Chem.*, **65**, 1153 (1993); (d) A.L.J. Beckwith, *Chem. Soc. Rev.*, **22**, 143 (1993); (e) M.D. Bachi, A. Balanov, N. Ber-NNer, E. Bosch, D. Denenmark, M. Mizhiritskii, *Pure Appl. Chem.*, **65**, 595 (1993); (f) C.P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig, *Chem. Rev.*, **91**, 1237 (1991); (g) D.P. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis", vol.4, pp.715-832, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford (1991); (i) T.V. RajenBabu, *Acc. Chem. Res.*, **24**, 139 (1991); (j) N.A. Porter, G. Giese, D.P. Curran, *ibid.*, **24**, 296 (1991); (k) G. Stork, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **28**, 723 (1989); (l) B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 969 (1989); (m) D.P. Curran, *Synthesis*, **417**, 489 (1988); (n) B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon, New York (1986)
- 3) (a) M. Asscher, D. Vofsi, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2261; *idem*, *ibid.*, **1963**, 1887, 3921; (b) F. Minisci, *Acc. Chem. Res.*, **8**, 165 (1975)
- 4) (a) M. Kharasch, E.V. Jensen, W.H. Urry, *Science (Washington D.C.)*, **102**, 128 (1945); (b) C. Walling, E.S. Huyser, *Org. React. (N.Y.)*, **13**, 91 (1963)
- 5) (a) J.K. Kochi, "Organometallic Mechanisms and Catalysis", Academic Press, New York (1978); (b) R. Davis, I.F. Groves, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1982**, 2281 and references cited therein
- 6) (a) H. Nagashima, H. Wakamatsu, K. Itoh, Y. Tomo, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2395 (1983); (b) H. Nagashima, H. Wakamatsu, K. Itoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 652; (c) H. Nagashima, K. Ara, H. Wakamatsu, K. Itoh, *ibid.*, **1985**, 518; (d) H. Nagashima, N. Ozaki, K. Seki, M. Ishii, K. Itoh, *J. Org. Chem.*, **54**, 4497 (1989); (e) H. Nagashima, K. Seki, N. Ozaki, H. Wakamatsu, K. Itoh, Y. Tomo, J. Tsuji, *ibid.*, **55**, 985 (1990); (f) H. Nagashima, H. Wakamatsu, N. Ozaki, M. Ishii, M. Watanabe, T. Tajima, K. Itoh, *ibid.*, **57**, 1682 (1992); (g) H. Nagashima, N. Ozaki, M. Ishii, K. Seki, M. Washiyama, K. Itoh, *ibid.*, **58**, 464 (1993)
- 7) (a) T.K. Hayes, A.J. Freyer, M. Parvez, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **51**, 5501 (1986); (b) T.K. Hayes, R. Villani, S.M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5533 (1988); (c) G.M. Lee, M. Parvez, S.M. Weinreb, *Tetrahedron*, **44**, 4671 (1988); (d) J.C. Phelps, D.E. Bergbreiter, G.M. Lee, R. Villani, S.M. Weinreb, *Tetrahedron*, **30**, 3915 (1989); (e) G.M. Lee, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **55**, 1281 (1990)
- 8) (a) S. Takano, S. Nishizawa, M. Akiyama, K. Ogasawara, *Synthesis*, **949** (1984); (b) *idem*, *Heterocycles*, **22**, 1779 (1984)
- 9) (a) H. Ishibashi, H. Nakatani, S. Iwami, T. Sato, N. Nakamura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, 1989, 1767; (b) H. Ishibashi, N. Uemura, H. Nakatani, M. Okazaki, T. Sato, N. Nakamura, M. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **58**, 2360 (1993); (c) Y. Hirai, A. Hagiwara, T. Terada, T. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1987, 2417; (d) D. Bellus, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 1827.
- 10) (a) J.H. Udding, K.C.J.M. Tuij, M.N.A. van Zanden, H. Hiemstra, W.N. Specamp, *J. Org. Chem.*, **59**, 1993 (1994); (b) F.O.H. Pirrung, H. Hiemstra, G. Kaptein, M.E.M. Sobrino, D.G.I. Petra, H.E. Schoemaker, W.N. Specamp, *Synlett*, 1993, 739; (c) F.O.H. Pirrung, W.J.M. Steerman, H. Hiemstra, W.N. Specamp, B. Kaptein, W.H.J. Bresten, H.E. Schoemaker, J. Kamphuis, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5141 (1992); (d) J.H. Udding, H. Hiemstra, M.N.A. van Zanden, W.N. Specamp, *ibid.*, **32**, 3123 (1991); (e) J.H. Udding, H. Hiemstra, W.N. Specamp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1992, 1529; (f) J.H. Udding, J. Fraanje, K. Goubitz, H. Hiemstra, W.N. Specamp, B. Kaptein, H.E. Schoemaker, J. Kamphuis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 425 (1993)
- 11) T. Yamamoto, S. Ishibuchi, T. Ishizuka, M. Haratake, T. Kunieda, *J. Org. Chem.*, **58**, 1997 (1993)
- 12) (a) C.K. Tseng, E.G. Teach, R.W. Simmons, *Syn. Commun.*, **14**, 1027 (1984); ユーゲン・ゴートン・ティーチ, 日特開 昭 58-154558
- 13) (a) S. Murai, N. Sonoda, S. Tsutumi, *J. Org. Chem.*, **29**, 2104 (1964); (b) J. Tsuji, Y. Mori, *Tetrahedron*, **28**, 29 (1972); (c) H. Matsumoto, T. Nikaido, Y. Nagai, *J. Org. Chem.*, **41**, 396 (1976); (d) J. Tsuji, K. Sato, H. Nagashima, *Chem. Lett.*, 1981, 1169
- 14) J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734
- 15) M. Julia, G. Thuillier, L. Saussine, *J. Organomet. Chem.*, **177**, 211 (1979)
- 16) L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2901 (1976)
- 17) 永島英夫, 荒 研一, 伊藤健児, 未発表
- 18) H. Nagashima, N. Ozaki, M. Washiyama, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 657 (1985)
- 19) (a) R. Davis, J.L.A. Durrant, C.C. Rowland, *J. Organomet. Chem.*, **316**, 147 (1986); (b) R. Davis, I.F. Groves, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1982, 2281
- 20) (a) M. Mori, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5315 (1982); (b) M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *ibid.*, **26**, 1519 (1985); (c) M. Mori, N. Kanda, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron*, **41**, 5465 (1985)
- 21) 永島英夫, 齊藤昌幸, 伊藤健児, 芳賀正明, 未発表
- 22) 柳 日馨, 有合化, **50**, 737 (1992)
- 23) J. Tsuji, K. Sato, H. Nagashima, *Tetrahedron*, **21**, 5003 (1985)
- 24) S. Murai, R. Sugie, N. Sonoda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 475 (1981)
- 25) 亀山雅之, 上方宣政, 有合化, **47**, 436 (1989)
- 26) (a) M. Okabe, M. Tada, *J. Org. Chem.*, **47**, 5382 (1982); (b) M. Okabe, M. Abe, M. Tada, *ibid.*, **47**, 1775 (1982)