イリジウム，ロジウム錯体を用いる 触媒的付加環化反応の開発

柴田 高範*

Iridium and Rhodium Complex-Catalyzed Cycloadditions

Takanori Shibata*

Transition metal-catalyzed cycloaddition is an atom-economical and powerful synthetic tool for the construction of cyclic carbon skeletons. Various types of cycloadditions, including $[2+2+1]$, $[2+2+2]$, $[4+2]$ cycloaddition, etc., have been reported. Their asymmetric versions using chiral transition metal catalysts have also been reported to give enantiomerically-enriched multi-cyclic compounds.

First, an iridium-catalyzed enantioselective Pauson-Khand-type reaction is summarized. Pauson-Khand(-type) reaction is a $[2+2+1]$ cycloaddition of an alkyne, alkene and carbon monoxide, and gives synthetically useful cyclopentenones. Rhodium- and iridium-catalyzed Pauson-Khand-type reactions using an aldehyde as a CO source were also mentioned. Second, two types of enantioselective $[2+2+2]$ cycloadditions are described: One is an iridium-catalyzed $[2+2+2]$ cycloaddition of diynes and monoalkynes for the synthesis of chiral teraryls with two axial chiralities. Another is a rhodium-catalyzed $[2+2+2]$ cycloaddition of enynes and monoalkynes for the synthesis of bicyclic cyclohexa-1,3-dienes with a chiral quaternary carbon center. Third, a rhodium-catalyzed enantioselective $[2+2]$ cycloaddition of alkynes and alkenes for the synthesis of chiral cyclobutenes is mentioned.

Key words: cycloaddition, catalysis, iridium, rhodium, chirality, enynes, diynes

はじめに

付加環化反応とは一般に、複数の反応ユニット間で、複数の結合生成を伴うことにより環状化合物を与える反応であり、原料の構成成分がすべて生成物に含まれるため、原子効率が高い反応である。反応ユニットとしては、アルキン、アルケン、ジエン、アレンなど炭素-炭素多重結合が多用される。特に、遷移金属錯体を用いる触媒的付加環化反応は、中心金属、配位子の適切な選択により、比較的穏やかな反応条件下、高い化学選択性、位置選択性、立体選択性を実現できることから、多環状化合物合成の強力な合成ツールである¹⁾。反応機構は、低原子価遷移金属錯体の2つの反応ユニットへの酸化的カップリングによるメタラサイクルの生成に始まり、別の反応ユニットの挿入などを経て、遷移金属錯体の還元脱離により環状化合物が得られるとともに触媒が再生される。反応部位である不飽和結合の π 電子が、遷移

金属錯体へ配位することが起点であるため、ルイス酸触媒による付加環化反応と異なり、ヘテロ元素を含んだ官能基が不要であり、また不斉反応において、高いエナントio選択性を実現できる場合が多い。

本総合論文では、筆者の研究グループが開発したイリジウム，ロジウム触媒を用いる $[2+2+1]$ ， $[2+2+2]$ ， $[2+2]$ 付加環化反応について、不斉反応を中心に概説する。

1. $[2+2+1]$ 付加環化反応

1.1 触媒的不斉 Pauson-Khand 型反応²⁾

アルキン，アルケン，一酸化炭素の $[2+2+1]$ 付加環化反応が、化学量論量の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ を用いることにより進行し、シクロペンテノンを与える。この反応が、1973年にKhandとPausonにより発表され(Pauson-Khand反応)³⁾，その後、エンインを用いる分子内反応に展開されたことにより、合成的有用性が飛躍的に高まり、天然物の全合成における鍵反応として利用された。想定反応機構からは、触媒量の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ により反応が進行し得ると考えられたが、実際には1994年にJeongが $\text{P}(\text{OPh})_3$ を配位子とするCo錯体により、エンインの触媒的分子内反応を報告した⁴⁾。その後、コバルト錯体以

2004 年度有機合成化学奨励賞受賞

* 早稲田大学理工学術院化学科

()

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Waseda University ()

外のチタン、ルテニウム、ロジウム錯体を用いることにより次々と触媒的 Pauson-Khand 型反応[本稿では、コバルト錯体以外を触媒として用いる反応を Pauson-Khand 型反応(PKR)として区別する]が達成された⁵⁾。

一方、不斉 Pauson-Khand 型反応としては、エンインのアルキン、アルケン上、あるいはアルキンとアルケンの架橋部にキラル部分をもつ光学活性エンインを用いるジアステレオ選択的反応の報告例があった。さらに、光学活性なコバルト二核錯体を用いるエナンチオ選択的反応も報告された。しかしながら、筆者が本研究に着手した頃、触媒的かつエナンチオ選択的反応としては、1996年に Buchwald により発表された、光学活性シクロペンタジエニル配位子をもつキラルチタン錯体を用いる分子内反応が唯一の例であった⁶⁾。本反応は、種々のエンインより対応する光学活性二環性シクロペンテノンを高不斉収率で与える。

そこで筆者は、これまで Pauson-Khand 型反応の触媒として報告例のないイリジウム錯体を用いて、触媒的かつエナンチオ選択的反応を試みた。まず予備実験として、酸素架橋型エンイン **1** を用い、Pauson-Khand 型反応におけるイリジウム錯体の触媒活性を検討した。その結果、一酸化炭素雰囲気下、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ のみを触媒として用いた場合より、配位子として PPh_3 を添加した触媒を用いた場合の方が、反応がより効率的に進行した(式 1)。

光学活性ホスフィン配位子を用いて、触媒的不斉 Pauson-Khand 型反応を検討した結果(表 1)、本反応においては BINAP が有効であり(entry 1)、特に TolBINAP(以降、本稿ではすべて *S* 体を使用)を用いた場合に、対応する光学活性二環性シクロペンテノンが高不斉収率で得られた(entry 2)。さらに、2 mol% まで $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ を減らしても、長い反応時間を要するが、高収率かつ高不斉収率を達成できた(entry 3)。

Table 1 Ir-catalyzed enantioselective PKR.

entry	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2 + 2\text{L}^*$ (X mol%)		(S)-2			
	1	2	toluene, reflux	CO (1 atm)		
entry	X/mol%	L*	time/h	yield/%	ee/%	
1	10	(S)-BINAP	12	64	86	
2	10	(S)-TolBINAP	18	83	93	
3	2	(S)-TolBINAP	72	88	92	

先に述べたキラルチタン触媒を用いる Pauson-Khand 型反応では、光学活性シクロペンタジエニル配位子を合成するために数段階を要する。さらに不斉触媒が金属-炭素 σ 結合を持ち、しかも低原子価チタン錯体であることから極めて不安定であり、厳密な嫌気、嫌水条件下で反応を行う必要がある。一方本反応は、市販かつ空気中でも秤量可能な $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ と TolBINAP より反応系中で調製した不斉触媒を用いることにより、高エナンチオ選択的 Pauson-Khand 型反応を実現できる。

そこで、一酸化炭素常圧下、キラルイリジウム触媒により基質一般性を検討したところ(表 2)、エンインのアルキン上の置換基としてアリール基(entry 1)、アルキル基(entry 2)、アルキンとアルケンの架橋部に、酸素原子以外の窒素原子(entry 3)や炭素原子(entry 4)をもつエンインの場合も、対応する二環性シクロペンテノンが高不斉収率で得られた。

Table 2 Ir-catalyzed enantioselective PKR of various enynes.

entry	enyne	cyclopentenone	CO/atm	time/h	yield/%	ee/%
1			1.0	20	80	96
2			1.0	20	60	98
3			1.0	24	85	95
4			1.0 0.2	72 72	74 89	84 86
5			1.0 0.2	24 72	30 86	88 93
6			1.0 0.2	96 96	22 62	86 94

ただし、炭素架橋のエンイン(entry 4)やアルケン上に置換基をもつエンインの場合(entries 5, 6)、反応の進行が遅く、未反応のエンインが回収された。そこで、一酸化炭素低分圧下(CO: 0.2 atm, Ar: 0.8 atm)で反応を行ったところ⁷⁾、エンインの消費が促進され、収率が向上するだけでなく、不斉収率も上昇した。この結果は、推定反応機構(スキーム 1)より、次のように説明できる。すなわち、配位不飽和なキラルイリジウム錯体に対

Scheme 1 Explanation for the effect of low partial pressure of CO gas.

し、エンインが π 配位する。その際に、一酸化炭素分圧が下がると、不活性な配位飽和錯体Aが減少することにより触媒効率が上昇する。また過剰の一酸化炭素により、わずかではあるが平衡的に生じると考えられる錯体Bが減少し、エナンチオ選択性が向上すると考えられる。

活性なアルケンであるノルボルネンを用いれば、高エナンチオ選択的分子間反応も可能だが、収率を改善するために、さらなる触媒検討が必要である(式2)。

1.2 アルデヒドをCO源として用いる 触媒的 Pauson-Khand 型反応⁸⁾

一酸化炭素分圧を下げることにより、触媒効率は上昇する(表2)が、一酸化炭素雰囲気下で反応を行っている限り、配位不飽和なイリジウム錯体へのCOの配位により、触媒の不活性化を防ぐことはできない。そこで、非一酸化炭素雰囲気下で反応を行い、カルボニル化の過程で、必要量のみCOを供給できれば、Pauson-Khand型反応の効率が飛躍的に向上すると期待できる。

そこで筆者は、アルデヒドの脱カルボニル化反応をCOの供給法として考えた。すなわち、ロジウム、イリジウム錯体による

アルデヒド類の触媒的脱カルボニル化反応が報告されているので⁹⁾、アルデヒド存在下、ロジウム、あるいはイリジウム触媒を用いるエンインのPauson-Khand型反応を行えば、メタルカルボニル錯体CがCOの供給源となり、結果として、アルデヒドのカルボニル部分をCO源とするPauson-Khand型反応が可能であると考えた(スキーム2)¹⁰⁾。

触媒としてRhCl(dppp)₂ [dppp: 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]を用い、無溶媒条件下、種々のアルデヒドを用いた結果を表3に示す。シンナムアルデヒドが極めて有効なCO源であり、反応は2時間で終了し、ほぼ定量的に生成物を与えた(entry 1)。アルデヒドを過剰量(20 equiv.)からはほぼ当量(1.2 equiv.)に減らしても、高収率を達成できる(entry 1)。また、 α,β -不飽和アルデヒドが、飽和アルデヒドより優れたCO源であった(entries 3, 4)。実際にエンインを添加せずに、

Scheme 2 Proposed scheme of PKR using an aldehyde as a CO source.

$\text{RhCl}(\text{dppp})_2$ 存在下、触媒的脱カルボニル化反応を行ったところ、表中の4つのアルデヒドの中でシンナムアルデヒドが、最も速く消費された。

Table 3 Rh-catalyzed PKR using aldehydes as a CO source.

entry	aldehyde	time/h	yield/%
1		2	98(83) ^a
2		3	87
3		2	68
4		2	30

^a Aldehyde (1.2 equiv.) was used.

さらに無溶媒条件下、シンナムアルデヒドをCO源とする不斉 Pauson-Khand 型反応を試みたところ、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ と TolBINAP より系中で調製する不斉触媒を用いることにより、高エナンチオ選択的反応を実現した(表4, entry 1)。本反応をキシレン溶媒中で行うと、エンインの消費に長時間を要し、しかも不斉収率は極めて低かった(entry 2)。また、通常の Pauson-Khand 型反応と同様に一酸化炭素ガスをCO源として用いると、ある程度不斉収率は改善されるが、収率が低く、エンインが回収された(entry 3)。従って、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ と TolBINAP より調製される中性ロジウム錯体が不斉触媒として機能するためには、無溶媒条件で、かつアルデヒドをCO源として用いることが重要である。なお本反応は、表2に示した種々のエンインより、高収率、高不斉収率で対応する環化生成物を与えた。

Table 4 Enantioselective PKR using an aldehyde as a CO source.

entry	CO source	solvent	time/h	yield/%	ee/%
1	cinnamaldehyde	none	4	89	82
2	cinnamaldehyde	xylene	36	54	8
3	CO gas	toluene	36	19	70

また、シンナムアルデヒドをCO源とする不斉 Pauson-Khand 型反応は、イリジウム錯体でも進行し、ロジウム錯体の場合より高い不斉収率を実現できる。ただし、ロジウム錯体の場合と異なり、溶媒中で反応を行うことが必要である(式3)。この結果は、ロジウム錯体は触媒活性が低い不安定であるため、より過酷な無溶媒条件で不斉触媒として機能するのに対し、イリジウム錯体は触

媒活性は高いが不安定であるため、溶媒の存在が必要であると考えたと理解できる¹¹⁾。

1.3 アレンインの触媒的 Pauson-Khand 型反応¹²⁾

エンインのアルケン部位をアレンに替えたアレンインによる分子内 Pauson-Khand (型) 反応では、二重結合の反応部位により、2つの生成物 D, E が考えられる(スキーム3)。これまでに、筆者が報告した鉄カルボニル錯体を用いる当量反応¹³⁾、奈良坂、向、Brummond らがそれぞれ報告したロジウム錯体による触媒反応^{7,14)}は、いずれも生成物 D を与えた。生成物 E を選択的に与える反応としては、モリブデン錯体を用いる反応¹⁵⁾が知られているが、当量反応であるため、生成物 E を与える触媒反応の検討を行った。

Scheme 3 Two reaction pathways of PKR of allenyne.

その結果、アレン末端にジメチル基を有するアレンインを基質とし、イリジウム触媒(Vaska 錯体)を用い、酸化炭素低分圧下(CO: 0.2 atm, Ar: 0.8 atm)で反応を行うことにより、選択的にアルキリデン基をもつシクロペンテンオンを与えた(式4)。なお、イリジウム錯体に替え、対応するロジウム錯体 $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ を用いると、アレンの外側で反応した後、 β -水素脱離が進行した交差共役型トリエンが生成する¹⁶⁾。

生成物 E を与える反応は、不斉反応への展開も可能である。収率は低いですが、カチオン性イリジウム錯体を用いることにより、初めてのアレンインのエナンチオ選択的 Pauson-Khand 型反応を達成した(式5)¹⁷⁾。

1.4 ジインを用いるシクロペンタジエノン合成¹⁸⁾

エンインに替え、ジインを用い、一酸化炭素雰囲気下[2+2+1]付加環化反応を行うと、活性なジエンとして合成化学上有用なシクロペンタジエノンが得られる。しかしながら、シクロペンタジエノンは反芳香族性 4π 系の極限構造を持つため不安定であり、その汎用な触媒的合成法はほとんど報告されていなかった。一方筆者は、かさ高いトリアルキルシリル基を有するアルキンを用いることにより、当量のコバルトカルボニル錯体を用いる2分子のアルキン、またはジインと一酸化炭素の[2+2+1]付加環化反応を報告した¹⁹⁾。そこで触媒反応への展開を検討したところ、イリジウム錯体が高い触媒活性をもつことを見出した。本反応は、対称ジインより種々の対称二環性シクロペンタジエノンを与える(式6)。

さらに、イソシアニドとジインとの[2+2+1]付加環化反応によるイミノシクロペンタジエンの触媒的合成を検討した。イソシアニドは一酸化炭素と等電子構造を持つが、金属への配位能が高いため、イソシアニドの挿入を伴う触媒的付加環化反応の報告例がほとんどなかった。実際に、上記の一酸化炭素挿入反応で有効だったVaska錯体を用いても、[2+2+1]付加環化反応は全く進行しなかった。金属触媒、反応条件を精査した結果、[RhCl(cod)]₂を用い、イソシアニド0.2当量を5回に分けて15分おきに添加することにより、筆者が知る限り初めてのイソシアニドの挿入を伴う触媒的[2+2+1]付加環化反応を達成した(式7)。

2. 不斉[2+2+2]付加環化反応

[2+2+2]付加環化反応、特にアルキンの三量化によるベンゼン誘導体の合成反応は、有機合成上有用な反応である。1948年にReppéが、ニッケル錯体存在下、アセチレンの反応においてベンゼンの生成を確認し²⁰⁾、1967年に山崎が報告したコバルト錯体によるジフェニルアセチレンの三量化反応により、有機合成への利用の道が開かれた²¹⁾。その後、VollhardtによりCpCo(CO)₂を用いる反応が包括的に研究され、特にジインとアルキンとの半分子内(semi-intramolecular) [2+2+2]付加環化反応が天然物合成へ利用されたことにより、その合成的有用性は飛躍的に増大した²²⁾。そして、ロジウム、ニッケル、パラジウム錯体など種々の遷移金属錯体が触媒として機能することが報告された^{1d, e)}。さらに最近では、アルキンだけでなく、アルケンを含んだ三量化反応も報告されている。

筆者は、末端にアリール基を有するジインと二置換アルキンとの[2+2+2]付加環化反応により、軸不斉を有するビアリール骨格の合成を行った。また、アルケン上に置換基をもつエンインと、アルキンとの[2+2+2]付加環化反応により、縮環部に不斉四級炭素をもつ二環性化合物の合成を行った(スキーム4)。

Scheme 4 [2+2+2] Cycloaddition for the generation of chirality.

2.1 軸不斉ビアリール骨格の構築²³⁾

これまで、アルキンの触媒的[2+2+2]付加環化反応は数多く報告されているが、不斉[2+2+2]付加環化反応は、筆者が知る限り2例のみであった。森は、キラルなニッケル触媒を用いたトリインとアセチレンとのエナンチオトピックなグループ区別反応により、ベンジル位に不斉炭素原子をもつベンゼン誘導体を合成している²⁴⁾。一方Staráは、キラルなニッケル触媒を用いたトリインの分子内反応により、らせん不斉を有するヘリセン誘導体を得ているが、中程度の不斉収率である上、反応例も少ない²⁵⁾。

そこで筆者は、新規な不斉[2+2+2]付加環化反応として、オルト置換アリール基を末端にもつジインと、二

置換モノアルキンとの反応を着想した。環化生成物であるテルアリール化合物におけるアリール間の2つの単結合は、オルト位の置換基、ジインの架橋部に由来する環構造により、自由回転が阻害され、2つの軸不斉が生ずると考えられる(スキーム5)^{26,27)}。

Scheme 5 [2+2+2] Cycloaddition for the generation of two axial chiralities.

まず、両末端にナフチル基をもつジプロパルギルエーテルと1,4-ジメトキシ-2-ブチンをそれぞれジイン、モノアルキンとして用い、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ と種々の光学活性二座リン配位子より系中で調製した不斉触媒によるエナンチオ選択的[2+2+2]付加環化反応を検討した。その結果、本反応においてMeDUPHOS [1,2-(ビス-2,5-ジメチルホスホラノ)ベンゼン、以降すべて(*S,S*)体を使用]が極めて有効な不斉配位子であり、*meso*体の生成が400 MHz ^1H NMRで確認できず、*dl*体の鏡像体過剰率は99%以上であった(式8)。

$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ とMeDUPHOSより反応系中で調製する不斉触媒(以後Ir-MeDUPHOS cat.と表記)を用いることで、[2+2+2]付加環化反応が高ジアステレオ、かつ高エナンチオ選択的に進行し、種々のオルト置換アリール基を両末端に有するジイン(entries 1-3)、窒素原子や炭素原子を架橋部にもつジイン(entries 4-6)より、対応する C_2 対称をもつ軸不斉テルアリール化合物が得られる(表5)。

さらに、*cis*-オレフィン部分により架橋されたジインも同条件下で反応し、DDQ酸化による芳香化を経て、高不斉収率でテルナフタレン化合物を与える(式9)。

Table 5 Enantioselective [2+2+2] cycloaddition of various diynes.

entry	Z	Ar	yield/%	ee/%
1	O	4-MeO-1-Naphthyl	72	99
2	O	2-MePh	85	99
3	O	2-ClPh	85	98
4	NTs	1-Naphthyl	92	99
5	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	1-Naphthyl	77	>99
6	CH_2	1-Naphthyl	96	>99

2.2 連続する軸不斉によるらせん化合物の合成²⁸⁾

次に本反応の展開として、ジイン部位を複数もつポリインを原料とする連続的不斉[2+2+2]付加環化反応を検討した。その結果、これまでと同じキラルイリジウム触媒を用いると、ナフタレン環をスパーサーとするテトラライン3と、モノアルキンとの反応がほぼ完全にエナンチオ選択的に進行し、4つの軸不斉をもつ光学活性キンクアリール化合物が収率よく得られた(式10)。モノアルキンとしてジオールを用いても、溶解性の高いDME(1,2-ジメトキシエタン)を溶媒に用いることにより、高いエナンチオ選択性を実現できる。

ジインの場合と同様に、*cis*-オレフィンにより架橋されたテトララインも反応し、引き続き芳香化により、光学活性キンクナフタレン化合物を与える(スキーム6)。メトキシ基をブロモ基に変換することにより、単結晶構造解析が可能となり、軸不斉に由来し、5つのナフタレン環がらせん状に配置していることを確認できた。

さらに4つのジイン部位をもつオクタインを用いて、不斉[2+2+2]付加環化反応を行ったところ、8つの連続する軸不斉が完全に制御され、ほぼ一方の鏡像異性体のみが、高収率で得られた(式11)。

また、1,3,5-トリエチルベンゼンを中心骨格にもつ

Scheme 6 Helical chirality based on consecutive axial chiralities.

ヘキサインも同様に反応し、軸不斉を6つもつデンドリマー型キラル化合物が、ほぼ一方の鏡像異性体のみ得られた(式12)²⁹⁾。

2.3 軸不斉オルトジアリールベンゼン誘導体の合成³⁰⁾

次に、トリインの分子内反応において、不斉[2+2+2]付加環化反応を試みたところ、この場合も Ir-MeDUPHOS 錯体が有効な不斉触媒として機能した。例えば、トリインの両末端にナフチル基をもち、酸素原子により架橋されたトリインの場合(Ar = 1-Naphthyl, Z = O), 高不斉収率で対応する環化体を与えた(スキーム7)。両末端の置換基を種々のアリール基に替えることにより、オルト位に連続した軸不斉をもつオルトジアリールベンゼン誘

導体が高エナンチオ選択的に得られる。

2.4 [2+2+2]付加環化反応による不斉四級炭素の構築³¹⁾

次に筆者は、1,6-ジインに替え、1,6-エンインとの反応を行った。アルケン部位に置換基を有するエンインとアルキンとの間で、不斉[2+2+2]付加環化反応が進行することにより、縮環部に不斉四級炭素をもつ二環性シクロヘキサ-1,3-ジエンが得られる。反応条件を検討した結果、本反応においては、カチオン性ロジウム錯体が極めて活性であった。ToBINAPを不斉配位子としても触媒を用いることにより、付加環化反応は高エナンチオ選択的に進行した(スキーム8)。本反応は、エンインのアルキン末端の置換基(R¹)、アルケン上の置換基(R²)、架橋部(Z)について広い一般性を有し、対応する二環性シクロヘキサ-1,3-ジエンが、高鏡像体過剰率で得られた³²⁾。

さらにアルキンとして、アセチレンガスを利用することも可能である(式13)。アセチレン分圧を下げることにより、アセチレンとエンインのアルキン部分の2:1環化体であるベンゼン誘導体の副生をある程度抑えられ、収率が向上する。

また、非対称なアルキンとのカップリング反応も進行する。アルキンの位置選択性は極めて高いとは言えないが、いずれの環化体も、高不斉収率で得られた(式14)。

不斉四級炭素の効率的合成法の開発は、有機合成化学において重要なテーマの1つであり、これまでに、Diels-Alder 反応、溝呂木-Heck 反応、アルキル化反応など種々の触媒的かつ高エナンチオ選択的な手法が報告されている。上記したエンインとアルキンの不斉[2+2+2]付加環化反応は、不斉四級炭素構築の新規な

Scheme 7 Intramolecular [2+2+2] cycloaddition of triynes.

Scheme 8 [2+2+2] cycloaddition for the generation of a quaternary carbon center.

アプローチと言える。

3. 不斉[2+2]付加環化反応³³⁾

[2+2]付加環化反応は、4員環骨格を構築する最も直接的な合成手法である。しかしながら、[2+2+1]、

[2+2+2]、[4+2]付加環化反応の報告例と比較すると、遷移金属錯体を用いる触媒的[2+2]付加環化反応の例は少ない。アルキンとアルケンとのカップリングによるシクロブテン骨格形成反応としては、ニッケル、ルテニウム触媒を用いる例が報告されているが、光学活性シクロブテンを与える不斉[2+2]付加環化反応は、キラルなアルキンを用いるジアステレオ選択的の反応のみである³⁴⁾。そこで筆者は、活性なアルケンであるノルボルネンを用いてアルキンとの分子間[2+2]付加環化反応を検討した結果、キラルなカチオン性ロジウム触媒を用いることにより、高エナンチオ選択的[2+2]付加環化反応を達成した。

アルキン上にエステル基を持つフェニル置換プロピオン酸メチルエステルとノルボルネンとの反応では、Rh-H₈-BINAP触媒を用いることにより、シクロブテンが高不斉収率で得られた(表6, entry 1)。ベンゼン環上に電子供与性基を導入すると、エナンチオ選択性が向上する(entries 2, 3)。なお、アルキニルケトンの場合、収率は高いが、不斉収率が極めて低い(entry 4)。一方、カルボニル基を持たないエーテルの場合、収率は低い、アルキニルケトンの場合より不斉収率は若干向上する(entry 5)。以上の結果は、本反応において、高収率、高エナンチオ選択性を実現するためには、アルキンの一方に電子供与性基が、もう一方に電子吸引性基としてエステル基を有することが重要であると言える。

実際に、電子供与能が大きいメチル基を持つ2-ブチ

Table 6 Enantioselective [2+2] cycloaddition of norbornene and alkynes.

entry	R	Ar	yield/%	ee/%
1	CO ₂ Me	Ph	85	80
2	CO ₂ Me	4-MeOPh	98	90
3	CO ₂ Me	4-MePh	97	86
4	C(O)Me ^a	Ph	94	14
5	CH ₂ OMe ^a	Ph	59	26

^a The chiral catalyst was *in situ* prepared from [Rh(cod)₂]BF₄ and H₈-BINAP.

ン酸メチルエステルを用いた場合、エナンチオ選択性はさらに向上し、ノルボルネンあるいはベンゾノルボルナジエンとの反応で、対応する多環性シクロブテンが高不斉収率で得られた(式 15)。

これまで、アルキンとアルケンとのエナンチオ選択的[2+2]付加環化反応としては、キラルルイス酸触媒を用いる反応が報告されている³⁵⁾。本反応は、筆者が知る限り初めての遷移金属触媒を用いるエナンチオ選択的反応と位置付けられる。

おわりに

イリジウム、あるいはロジウム錯体を用いることにより、種々の形式の不斉付加環化反応が進行し、多彩な多環状化合物を与えることを見出した。エンイン、一酸化炭素による不斉[2+2+1]付加環化反応では、キラルイリジウム錯体を不斉触媒として用いることにより、高エナンチオ選択性を実現し、合成上有用な光学活性二環性シクロペンテノンを得た。反応性に乏しいエンインの場合、一酸化炭素分圧を低下させることにより、収率ならびに不斉収率の改善を行った。さらに、CO 源としてア

ルデヒドを用いることにより、有毒性の一酸化炭素ガスの使用が避けられるだけでなく、より効率的な CO の挿入を伴う触媒系を構築できた。また、ジエンとアルキンとの[2+2+2]付加環化反応では、ベンゼン環の構築を伴って、極めて高エナンチオ選択的な軸不斉誘起を達成できた。一方エンインとアルキンとの[2+2+2]付加環化反応では、効率的な不斉四級炭素の構築が可能であり、不斉反応における新たな合成ツールとしての[2+2+2]付加環化反応を提案できた。誌面の都合上割愛したが、イリジウム触媒を用いた不斉[4+2]付加環化反応³⁶⁾、エン型反応³⁷⁾、環化異性化反応による光学活性三員環合成法³⁸⁾も開発した。

反応条件を検討する中で、イリジウム、ロジウム錯体のいずれか一方のみで進行する反応、あるいは(不斉)配位子は異なるが、いずれでも進行する反応がある。今後、それぞれの触媒の特性を活かし、新反応、あるいはこれまで合成に多段階を要したり、高エナンチオ選択的供給法が報告されていない炭素骨格のより簡便な構築法の開発を目指す。

謝 辞 ご指導、ご鞭撻を賜った岡山大学理学部・高木謙太郎教授に感謝申し上げます。本研究はすべて、岡山大学理学部化学科機能化学研究室、早稲田大学理工学部化学科柴田研究室の学生諸氏の日々たゆまぬ努力の賜物であり、深く感謝します。なお本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金、住友財団、長瀬科学技術振興財団、稲盛財団、三菱化学研究奨励基金によるものであり、深謝いたします。

(2006 年 4 月 21 日受理)

文 献

- (a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.*, **96**, 49 (1996); (b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *ibid.*, **96**, 635 (1996); (c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 695 (2002); (d) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.*, **102**, 813 (2002); (e) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *ibid.*, **104**, 2127 (2004)
- (a) T. Shibata, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9852 (2000); (b) T. Shibata, N. Toshida, M. Yamasaki, S. Maekawa, K. Takagi, *Tetrahedron*, **61**, 9974 (2005)
- I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 977
- N. Jeong, S. H. Hwang, Y. Lee, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3159 (1994)
- 最近の Pauson-Khand(型)反応に関する総説: (a) B. E. Hanson, *Comments on Inorg. Chem.*, **23**, 289 (2002); (b) 柴田高範, 有合成, **61**, 834, (2003); (c) S. E. Gibson, A. Stevenazzi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 1800 (2003); (d) D. Struening, M. Beller, "Transition Metals for Organic Synthesis (2nd Ed.)" ed. by M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2004, Vol. 1, p 619
- F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11688 (1996)
- T. Kobayashi, Y. Koga, K. Narasaka, *J. Organomet. Chem.*, **624**, 73 (2001)
- (a) T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *Org. Lett.*, **4**, 1619

- (2002); (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **68**, 7446 (2002)
- 9) (a) J. Blum, E. Oppenheimer, E. D. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2338 (1967); (b) K. Ohno, J. Tsuji, *ibid.*, **90**, 99 (1968)
 - 10) ペンタフルオロベンズアルデヒドさらにはホルムアルデヒドを CO 源とする Pauson-Khand 型反応が報告されている。(a) T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3806 (2002); (b) T. Morimoto, K. Fuji, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2409 (2003)
 - 11) N. Jeong, B. K. Sung, Y. K. Choi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6771 (2000)
 - 12) T. Shibata, S. Kadowaki, M. Hirase, K. Takagi, *Synlett*, **2003**, 573
 - 13) (a) K. Narasaka, T. Shibata, *Chem. Lett.*, **1994**, 315; (b) T. Shibata, Y. Koga, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 911 (1995)
 - 14) (a) C. Mukai, I. Nomura, K. Yamanishi, M. Hanaoka, *Org. Lett.*, **4**, 1755 (2002); (b) K. M. Brummond, H. Chen, K. D. Fisher, A. D. Kerekes, B. Rickards, P. C. Sill, S. J. Geib, *ibid.*, **4**, 1931 (2002)
 - 15) J. L. Kent, H. Wan, K. M. Brummond, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2407 (1995)
 - 16) (a) K. M. Brummond, H. Chen, P. Sill, L. You, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 15186 (2002); (b) T. Shibata, Y. Takesue, S. Kadowaki, K. Takagi, *Synlett*, **2003**, 268
 - 17) 門脇詳, 平瀬真也, 柴田高範, 高木謙太郎, 日本化学会第 83 春季年会, 3 G 4-12 (2003)
 - 18) (a) T. Shibata, K. Yamashita, H. Ishida, K. Takagi, *Org. Lett.*, **3**, 1217 (2001); (b) T. Shibata, K. Yamashita, E. Katayama, K. Takagi, *Tetrahedron*, **58**, 8661 (2002)
 - 19) (a) T. Shibata, T. Ohta, K. Soai, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5785 (1998); (b) T. Shibata, K. Yamashita, K. Takagi, T. Ohta, K. Soai, *Tetrahedron*, **56**, 9259 (2000)
 - 20) W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Ann. Chem.*, **560**, 1 (1948)
 - 21) (a) H. Yamazaki, N. Hagihara, *J. Organomet. Chem.*, **7**, 22 (1967); (b) Y. Wakatsuki, T. Kuramitsu, H. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4549
 - 22) Reviews: (a) K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 1 (1977); (b) *idem*, *Angew. Chem.*, **96**, 525 (1984)
 - 23) T. Shibata, T. Fujimoto, K. Yokota, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8382 (2004)
 - 24) Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *J. Org. Chem.*, **59**, 6133 (1994)
 - 25) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1993 (1999)
 - 26) 筆者の研究とは独立に, コバルトならびにロジウム錯体によ

- り, 不斉[2+2+2]付加環化反応による軸不斉化合物の触媒的
合成反応が報告された: (a) A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer,
H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sunder-
mann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3795 (2004); (b) K. Tanaka,
G. Nishida, A. Wada, K. Noguchi, K. *ibid.*, **43**, 6510 (2004)
- 27) 軸不斉化合物の合成に関する最近の総説: G. Bringmann, A. J.
P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breun-
ing, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 5384 (2005)
 - 28) T. Shibata, K. Tsuchikama, *Chem. Commun.*, **2005**, 6017
 - 29) 土釜恭直, 柴田高範, 日本化学会第 86 春季年会, 4 H 1-29
(2006)
 - 30) T. Shibata, K. Tsuchikama, M. Otsuka, *Tetrahedron: Asym-
metry*, **17**, 614 (2006)
 - 31) T. Shibata, Y. Arai, Y. Tahara, *Org. Lett.*, **7**, 4955 (2005)
 - 32) P. A. Evans, K. W. Lai, J. R. Sawyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**,
12466 (2005)
 - 33) T. Shibata, K. Takami, A. Kawachi, *Org. Lett.*, **8**, 1343 (2006)
 - 34) (a) K. Villeneuve, R. W. Jordan, W. Tam, *Synlett*, **2003**, 2123;
(b) K. Villeneuve, W. Tam, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 610
(2004)
 - 35) (a) K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am.
Chem. Soc.*, **114**, 8869 (1992); (b) H. Ito, M. Hasegawa, Y.
Takenaka, T. Kobayashi, K. Iguchi, *ibid.*, **126**, 4520 (2004)
 - 36) T. Shibata, K. Takasaku, Y. Takesue, N. Hirata, K. Takagi,
Synlett, **2002**, 1681
 - 37) T. Shibata, M. Yamasaki, S. Kadowaki, K. Takagi, *Synlett*,
2004, 2812
 - 38) T. Shibata, Y. Kobayashi, S. Maekawa, N. Toshida, K. Takagi,
Tetrahedron, **61**, 9018 (2005)

PROFILE

柴田高範 早稲田大学理工学術院化学科・教
授 博士(理学)

〔経歴〕 1994 年東京大学大学院理学系研究科
博士課程修了, 同年北里大学理学部助手,
1995 年東京理科大学理学部助手, 1999 年岡
山大学理学部助教授, 2003 年早稲田大学理
工学部助教授, 2006 年より同教授。2001 年
ハーバード大学博士研究員(E. J. Corey 教
授)。2005 年有機合成化学協会奨励賞。〔専
門〕 有機合成化学, 有機金属化学。〔連絡先〕
e-mail: XXXXXXXXXX