連続反応および多成分反応を基盤とする多置換シクロブタンの迅速合成法の開発

高須 清誠*

Cascade and Multicomponent Reactions towards Rapid Synthesis of Highly Functionalized Cyclobutanes

Kiyosei Takasu*

A large variety of organic substances having complicated polycyclic structures and a wide assortment of stereogenic centers are found in nature. These compounds often exhibit attractive and specific biological activities. Ideal strategies for preparing these structurally complex substances would involve sequences in which stereocontrolled formation of multiple carbon-carbon bonds occur in a single step starting with simple, readily available materials. Great attention has been given to the development of intermolecular cascade reactions and multi-component reactions owing to their high degree of atom economy and their applications in combinatorial chemistry as well as diversity-oriented syntheses. Herein we describe a new class of catalytic reaction of polycyclic structures including cyclobutane ring by utilizing cascade reaction and multi-component reaction, and its related catalytic reaction as well as their application to biologically active substances.

Key words: cascade reaction, multicomponent reaction, cycloaddition, cyclobutanes, polycyclic substances, Lewis acid, triflic imide, catalytic reaction, stereoselective synthesis

はじめに

複雑な構造をした生理活性物質がしばしば天然から発見されるが、置換基の三次元配置や環配座の微妙な差異が特異な活性発現の鍵となることがある。例えば、ステロイドホルモンや中枢作用性アルカロイドは、多環構造の構成原子、縮環様式、あるいは置換基の位置や立体化学が少し異なるだけで、全く違う生理作用を示すことがある。すなわち、複雑な骨格を有する分子は、その精緻な分子構造に様々な機能情報を蓄えているといっても過言ではなく、構造が複雑になればなるほど新しいサイエンスが眠っているのかもしれない。

複雑な構造をもつ分子の機能や合成化学に関する研究は学術的に深い魅力を与えることは言うまでもないが、さらなる研究展開を企画する場合それに見合う量が必要となり、思うように研究が発展しないことも多い。逆に考えれば、そのような物質の応用研究を目指すならば、大量供給に直結する技術の確立が不可欠である。その目標の達成には種々の課題が設定され、様々なアプローチで研究がなされている。筆者は「いかに簡単にラクをし

て複雑な化合物を合成できるか」という、いささか怠惰な観点から研究に取り組むこととした。筆者の欲求を満たすものとして、環化付加、多連続反応、ワンポット反応、および多成分反応に注目した¹⁾。これらの反応は、一度の反応操作で複数の結合形成(もしくは切断)がおり、環構造や不斉中心の形成を伴って一挙に複雑な構造を構築しうる特徴がある。また、しばしば面倒な保護・脱保護工程を省略でき、合成工程および操作の短縮につながりうる。さらなるメリットとして、反応の設計次第では熱力学的にも速度論的にも生成しにくい活性種を系中で発生させて反応中間体として利用することも考えられる。

しかし、これらの反応では多数の化学種が反応フラスコ内に混在した状況においても、異なる化学反応が連続的に秩序よく進行しなければならず、目的物のみを選択的に得るための作戦が必要となる。筆者らは、その解決の一策として「ブーメラン型連続反応」という概念を提唱し、分子内反応を中心として多置換環状化合物の高選択的な合成について検討してきた。この概念に基づく分子内連続反応については、既報の総説等を参照されたい²⁾。

本稿では、その概念を足がかりとして、分子間反応による多置換シクロブタン化合物の触媒的合成法の開発、ならびに多成分反応や生理活性物質の合成研究について焦点をあてて紹介する。

2004 年度有機合成化学奨励賞受賞

* 京都大学大学院薬学研究科

(606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University (Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan)

1. シクロブタン

シクロブタンは最も基本的な環構造の1つで、環ひずみに由来した独特な反応性や三次元構造を提供する。また、しばしば生理活性天然化合物の部分構造として見出される。しかし、有用なシクロブタン合成法が十分確立しているとは言えず、シクロブタンに関する応用研究は他の環構造に比べてまだまだ少ない³⁾。光照射下での[2+2]環化付加⁴⁾やケテンを基質とする環化付加⁴⁾が有名だが、これらは選択性制御が困難である点、特殊な反応装置を必要とする点、基質調製が煩雑な点などに問題がでることがある。ルイス酸が促進する電子豊富アルケンと電子不足アルケンとの熱的な(2+2)環化付加⁴⁾についても報告がある⁵⁾。例えば、奈良坂らはビニルスルフィドを電子豊富アルケンとして利用したチタン触媒による環化付加、ならびにそのエナンチオ選択的不斉触媒反応への展開について報告している^{5a)}。また、山崎らはビニルセレニドを用いたシクロブタン合成に多くの成果を挙げている^{5b)}。一方、電子不足アルケンとして複数の電子求引基を有するアルケンの反応や、電子不足アルキンを用いる反応が複数報告されている^{5c, 5d)}。例えば、伊藤らはアルキニルスルホキシドの環化付加を利用して、トリシクロクラブロンの不斉全合成を達成している^{5d)}。しかし、これらの反応の多くは第三周期以降のカルコゲン元素を含む基質を用いており、必ずしも基質の適用範囲が広いとは言えない。

そこで筆者は、有機化合物として、ありふれたケトンから容易に調製できるエノラートを電子豊富アルケンとして利用した(2+2)環化付加に興味をもった。ブーメラン型連続反応の概念をヒントに、エノラートと α, β -不飽和カルボニル化合物の間で連続的に Michael 付加と分子内アルドール反応を進行させることができれば、シクロブタン構造が構築できるという非常に単純なアイデア(スキーム1)のもと研究を開始した。

Scheme 1 Our basic concept for formation of cyclobutanes.

2. アルミニウム触媒による(2+2)環化付加

電子豊富アルケンとしてエノラート等価体を原料とする(2+2)環化付加の報告例は極めて限られており^{5e)},

触媒反応への展開は筆者の知る限り皆無であった。(2+2)環化付加は Woodward-Hoffmann 則では $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ 型の協奏反応は熱的禁制であることから、双性イオン中間体を経由する段階的な連続反応の設計が必要である。連続反応では、反応中間体の安定性と反応性の微妙な制御が極めて重要であり、それにより反応の成否が決定づけられることも少なくない。そこで、エノラート等価体としてシリルエノールエーテル、電子不足アルケンとして α, β -不飽和エステルを基質に選び、目的の反応を促進する触媒の探索から開始した。シリルエノールエーテルを用いることで、最初の Michael 反応で生じるシロキソニウムカチオンが高い求電子性をもつ安定なカチオン中間体として利用できると期待した。また、不飽和エステルから生じるエステルエノラートはケトン由来のエノラートに比べ求核性が高くなると考えた。また、中間体の安定性はシリル基の嵩高さなどで調節できると考えた。

2.1 分子内(2+2)環化付加での触媒探索

ケトエステル **1**⁶⁾から TMS エノールエーテル **2** を調製し、触媒の探索を行った(表1)。分子内反応では適切な位置に反応点を配置する基質設計さえできれば、分子間反応に比べエントロピー的に有利となることから、最適触媒のスクリーニングに効果がある。多種類のルイス酸を検討した結果、二塩化エチルアルミニウムを用いたとき、76%で三環性シクロブタン化合物 **3** が単一の異性体として得られることがわかった。いくつかの触媒でも成績体を確認されることもあったが、収率が劣るものであった。これらの結果から、触媒的(2+2)環化付加には二塩化エチルアルミニウムが効果的な触媒であると示唆された⁷⁾。

次に、不飽和エステルの幾何異性が生成物の立体化学

Table 1 Catalytic intramolecular (2+2) cycloaddition of **2**^{a)}.

catalyst	time (h)	yield (%)
AlCl ₃	8	31
EtAlCl ₂	2	76
TiCl ₄	10 min	61
ZnCl ₂	8	14
Bu ₂ BOTf	2	35
Sn(OTf) ₂	2	28

^{a)} Desilylation of **2** into **1** was only observed with Cu(OTf)₂, Eu(OTf)₃, Sc(OTf)₃, Yb(OTf)₃, or ZrCl₄. No reaction occurred with CuCl₂, La(OTf)₃, Mg(ClO₄)₂, YCl₃, Y(OTf)₃, or Zn(OTf)₂.

に与える影響を調べた。(E)-ならびに(Z)-4を合成し、それぞれを同条件で反応に付したところ、両幾何異性体からほぼ同じ収率で同じ立体化学を有する5が得られた(スキーム2)。原料と生成物の間に立体特異性が観測されなかったことから、双性イオン中間体を経由して段階的に反応が進行していることが明らかになった。

Scheme 2 Non-stereospecific reaction: Intramolecular (2+2) cycloaddition of (E)- and (Z)-esters.

2.2 分子間(2+2)環化付加

分子間反応への展開を目指し、TMS エノールエーテル 6a を用いてアクリル酸メチル 7a との反応を行ったが、脱シリル化による 6a の分解が起こった。そこで、比較的安定な TBS 体 6b を用い、20 mol% の触媒存在下で反応を行った(表2)。その結果、7a との反応において念願の触媒反応が進行し、シクロブタン 8ba が2種のジアステレオマー混合物として得られた。二塩化エチルアルミニウムの反応ではエステル置換基の影響が大きく、*tert*-ブチルエステルやフェニルエステルでは目的物が得られなかったが、含フッ素エステルを用いると環化付加が良好に進行し、収率、選択性ともにメチルエステルに比べて向上した。特にヘキサフルオロイソプロピルエステル 7d を用いたとき、高い化学収率と立体選択性が観察された。本反応での反応温度は-78℃が最適であり、-30℃より高温ではアクリル酸エステルの重合反応が競合していることが示唆された。これらの反応

Table 2 EtAlCl₂-catalyzed intermolecular (2+2) cycloaddition of silyl enol ethers with acrylates.

6 (R ¹)	7 (R ²)	yield (%)	trans : cis ^{a)}
6a (TMS)	7a (Me)	0	—
6b (TBS)	7a (Me)	79	76 : 24
6b (TBS)	7b (CH ₂ CF ₃)	58	80 : 20
6b (TBS)	7c (C ₆ F ₅)	89	94 : 6
6b (TBS)	7d (CH(CF ₃) ₂)	93	93 : 7

^{a)}Ratio was determined by ¹H NMR.

で優先して得られる成績体は、シロキシ基とエステル置換基が *trans* 配置であった。

筆者らの見出した触媒反応により、図1に示す多置換シクロブタン化合物を合成することができた。しかし、アルデヒド由来のシリルエノールエーテルでは反応が進行しなかった。本反応条件では、アルデヒド由来の基質の酸素-ケイ素結合の切断が環化付加より早く起こるためだと考えられる。

Fig. 1 Scope of EtAlCl₂-catalyzed (2+2) cycloaddition.^{a,b)}
^{a)} R = CH(CF₃)₂ ^{b)} Diastereomeric ratio was shown in parentheses.

エノールエーテルの基質一般性を調べたところ、エノールアセテート 6f で反応は起こらなかったが、電子供与性の高いメチルエノールエーテル 6e では、目的の成績体が得られた(表3)。シリル基の影響を比較したところ、前述のように TMS 体 6a では目的物はほとんど得られなかったが、シリル基の立体が大きくなるにつれ収率もジアステレオ選択性が向上した。一方、相手である電子不足オレフィンの反応性を調べたところ、エステル以外のケトンやアルデヒド、ニトリルなどの基質では全く目的物が得られなかった。シリルエノールエーテルの(2+2)環化付加が成功した理由は、最初の Michael 付加で生じる双性イオン中間体において、シリルオキソニウム部位は嵩高い TBS 基のためケイ素-酸素結合がある程度安定化されていることと、エステルエノラートの反応性が比較的高いことが鍵と考えている。その結果、中間体の安定性と反応性の微妙な釣り合いがとれること

Table 3 Reactivity of various enol ethers 6 in EtAlCl₂-catalyzed (2+2) cycloaddition of 7d.

6 (R ¹)	yield (%)	trans : cis ^{a)}
6c (TES)	39	89 : 11
6d (TIPS)	80	>99 : ~0
6e (Me)	84	92 : 8
6f (Ac)	0	—

^{a)}Ratio was determined by ¹H NMR.

で、続く分子内アルドール反応がうまい具合に進行したと考えている。

2.3 反応機構

2.1 で述べたように、分子内反応で基質と生成物の間に立体特異性が観察されなかったことから、当初の予想どおり本反応は段階的に進行している。立体選択性の発現機構は図2に示すような説明を考えている。まず、最初の Michael 反応はルイス酸が配位したエステル部分とシリル基の立体反発のため、各部がトランスに配置した遷移状態を経由するのが有利であると考えられる。Michael 反応で形成される中間体の寿命は極めて短いため、そのままの立体配座を保持し続く分子内アルドール反応が速やかに進行するため高い立体選択性が発現していると考えられる。含フッ素エステルが良好な結果を与えた理由として、丸岡らがエポキシドへの求核置換反応において見出したような、アルミニウム-フッ素間の引力的相互作用⁸⁾が関与していると考えられる。

2.4 キラル補助基による不斉誘導

8-フェニルメンチル基を不斉補助基として利用してジアステレオ面選択的な不斉(2+2)環化付加を検討した。

Fig. 2 Proposed mechanism for the stereoselectivity.

Scheme 3 Chiral auxiliary induced asymmetric (2+2) cycloaddition.

その結果、7eを基質に用いたところジアステレオ面選択的に反応が進行し、光学活性な多置換シクロブタン化合物が合成できた(スキーム3)⁹⁾。不斉触媒によるエナンチオ選択的触媒反応の検討も行ったが、筆者らは満足する選択性を得るに至っていない。

3. Tf₂NHによる触媒的(2+2)環化付加

二塩化エチルアルミニウムの触媒活性を見出すことにより、当初の目的であったシリルエノールエーテルから直接的かつ触媒的に多置換シクロブタンを合成することに成功した。しかし、様々な点で課題が残っていた。第一に、触媒回転数が低く20 mol%程度の触媒量を必要とすること、第二に厳密な無水条件を必要とすること、第三に基質の適用範囲が限られていることであった。例えば、基質にカルボニル基のようなルイス塩基性をもつ官能基が共存する場合、アルミニウム触媒では反応速度が著しく低下した。これらの欠点を解決することなくして、天然化合物や機能性物質の合成への応用には期待できないと考え、強力な触媒の探索を再検討することとした。

3.1 シクロブタン環の構築

発見に至るまで長時間を要したが、有機酸であるTf₂NH(トリフルックイミド)が(2+2)環化付加を強力に活性化することを見出した¹⁰⁾。メチルシクロヘキサノン由来のシリルエノールエーテル9とアクリル酸メチル7aの反応では、1 mol%のTf₂NHの添加で高収率、高立体選択的にtrans-10aが92%で得られた(表4)。また、触媒量を0.1 mol%に減らしてもむしろ短時間で反応が完結し、若干ながら収率が向上した。一方、化学量論量のTf₂NHを用いた場合、成績体を全く与えないという興味深い知見が得られた。その他の有機酸でも反応を検討したが、目的の反応は進行しなかった。また、アルミニウム触媒の反応で良好な基質であったヘキサフル

Table 4 Activity of Tf₂NH in (2+2) cycloaddition.

catalyst (mol%)	yield (%)	trans : cis ^{a)}
Tf ₂ NH (1.0)	92	>99 : ~0
Tf ₂ NH (0.1)	98	>99 : ~0
Tf ₂ NH (100)	trace	—
TfOH (2.0)	0	—
Tf ₂ NH (1.0) ^{b)}	0	—
Tf ₂ NH (1.0) ^{c)}	0	—

^{a)}Ratio was determined by ¹H NMR. ^{b)}Hexafluoroisopropyl ester 7d was used as an acrylate. ^{c)}Methyl enol ether 6e derived from cyclohexanone was used as an enol ether.

オロイソプロピルエステル 7d において、反応は全く進行しなかった。なお、アルミニウム触媒の反応においてシクロブタン化合物を与えたメチルエノールエーテル 6e では、触媒を Ti_2NH とすると全く反応が進行しなかった。理由は後述する。

表 5 に示すように、種々のシリルエノールエーテルおよび α, β -不飽和エステルから、良好な収率で多置換シクロブタン化合物が得られた。立体選択性は基質によってばらつきがあるものの、エステル置換基とシロキシ基が *trans* 配置になる生成物が優先的に得られた。本触媒反応はアルミニウム触媒反応に比べ、基質一般性が高く、従来では反応性が低下したクロトン酸やメタクリル酸エステルにおいても収率よく多置換シクロブタンを与え、カルボニル基の共存する基質においても良好に反応が進行した。ここで合成した三環性化合物はある種のセスキテルペンの母骨格に相当する。

Table 5 Scope of Ti_2NH -catalyzed (2+2) cycloaddition.

silyl enol ether	(2+2) adduct	% yield (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
		77 (>99 : ~0) ^{a)}
		70 (80 : 20) ^{a)}
		91 (93 : 7) ^{a)}
		93 (81 : 19) ^{a)}
		75 (72 : 28) ^{a)}
		71 (87 : 13) ^{b)}
		75 (67 : 33) ^{c)}
		78 (80 : 20) ^{d)}
		43 (80 : 20) ^{d)}

^{a)}Reaction was performed with methyl acrylate at -78°C . ^{b)}with methyl methacrylate at -40 to -20°C . ^{c)}with methyl crotonate at -40 to -20°C . ^{d)}with methyl acrylate at -40°C .

3.2 シクロブテン環の構築

プロピオール酸エチル 11a を用いて反応を行った場合も、 Ti_2NH 触媒は対応するシクロブテン化合物 12 を好収率で与えた(表 6)。また、この反応は無溶媒条件においても反応が進行することも明らかにした。プロピ

Table 6 (2+2) Cycloaddition of silyl enol ethers with propiolate to afford cyclobutenes.

Reaction scheme showing the synthesis of cyclobutenes **12** from silyl enol ethers and ethyl acrylate (**11a**).

Reagents: Tf_2NH (2 mol%), CH_2Cl_2 , rt, 30 min.

silyl enol ether	yield (%)
6g ($n = 0$, $R = \text{H}$)	66
9 ($n = 1$, $R = \text{Me}$)	53
6h ($n = 2$, $R = \text{Me}$)	80

オール酸を基質とする(2+2)環化付加は Miesch らにより精力的に検討されているが¹¹⁾、触媒化に成功したのは筆者らが初めてであった。

3.3 グラムスケールでの反応検討

本触媒反応について溶媒の検討を行ったところ、厳密に脱水蒸留していない塩化メチレンも使用可能であった。また、トルエンや酢酸エチル、アセトニトリルといった非ハロゲン系溶媒においても効果的に反応が進行することがわかった。特に、酢酸エチルを溶媒にした場合、 0°C 付近で反応が行えることが明らかとなった。そこで、対応するケトン为原料としてグラムスケールでの合成を検討した。まず、シクロヘプテノン等を等量の TBSOTf およびアミンを反応させシリルエノールエーテルを調製し、分液操作のみで粗精製した。これを原料に用い、 $0.5 \text{ mol\%}$ の Ti_2NH と等量の 7a を酢酸エチル溶媒中で反応させた結果、2 工程 94% (7.5 g) でシクロブタンを合成できた。また、同様に 11a を用いることでシクロブテンをグラムスケール (7.7 g) で得ることができた(スキーム 4)。以上のことから、 Ti_2NH 触媒による(2+2)環化付加は、十分力量のある合成法であると考えている¹²⁾。

Scheme 4 Multi-gram synthesis of cyclobutane and cyclobutene by Ti_2NH -catalyzed (2+2) cycloaddition.

3.4 反応機構の解析

表 4 で示したように Ti_2NH の添加量と環化付加体の収率は反比例の関係を示したことから、反応の真の触媒種は Ti_2NH 本体でないことが考えられた。過去の文献

を調査したところ、山本らは Ti_2NH を用いた TMS エノールエーテルとアルデヒドとの触媒的向山アルドール反応を報告しているが、この際の真の触媒は、シリルエノールエーテルと Ti_2NH が系中で反応して生じたシリルトリフリックイミド (TMSNTf_2) であると述べている¹³⁾。また、Ghosez らは単離した TMSNTf_2 が類似の TMSOTf よりはるかに強いルイス酸性を示すことを報告している¹⁴⁾。筆者らの (2+2) 環化付加においてもシリルトリフリックイミドが真の触媒であるとするならば、触媒添加量と収率が反比例の関係にあること、ならびにメチルエノールエーテル基質では反応が進行しなかったことを説明できる。実際に、別途調製した TBSNTf_2 を用いて反応を行ったところ、シリルエノールエーテルからもメチルエノールエーテルからも目的の反応が速やかに進行した。すなわち、筆者らの見出した反応においても *in situ* で発生したシリルトリフリックイミドが高い触媒活性を示していると考えられる。 TBSNTf_2 は空気中の湿気と反応し速やかに Ti_2NH に分解することから、取り扱いに細心の注意が必要である。しかしながら、 Ti_2NH 触媒を用いる反応では、一度生じたシリルトリフリックイミドが、たとえ分解したとしても系中に原料であるシリルエノールエーテルが残存するかぎり、何度でも真の触媒活性種が再生できるため、高い触媒回転率が達成したものと考えられる (図 3)。

Fig. 3 *In situ* formation of silyl triflic imide as an actual catalyst from Ti_2NH as a pre-catalyst.

3.5 その後の研究展開

二塩化エチルアルミニウムおよび Ti_2NH 触媒による (2+2) 環化付加を報告して以降、筆者らが未解決の課題を克服する成果が報告されている。アルデヒド由来のシリルエノールエーテルの (2+2) 環化付加は、山本らによって見事に解決されている。彼らは、シリルエノールエーテルのシリル基として極めて嵩高いトリメチルシリル (TMS) シリル基 (TTMSS) を導入することで酸素-ケイ素結合の切断を抑制させ、高収率でシクロブタンを合成している¹⁵⁾。このシリルエノールエーテルは (2+2) 環化付加だけでなく、向山アルドール反応においても極めて高い有用性が実証されている¹⁶⁾。また、最近 Corey らは、我々が長年なしえなかった触媒的不斉化を報告している。すなわち、オキサザボロリジンと三臭化アルミニウムの混合酸触媒を用いることで、高エナンチオ選択

的に多置換シクロブタンの合成に成功している¹⁷⁾。含窒素基質での (2+2) 環化付加は、Avenoza によってシクロブタンを有するアミノ酸誘導体の合成で検討されているが、この場合は化学量論量の触媒を用いている¹⁸⁾。

4. 多成分連続環化付加反応

1 回の反応操作で複数の基質原料に対して複数回の化学変換を秩序よく進行させ、より高度な分子を構築する反応を、多成分反応 (Multicomponent Reaction; MCR) と呼ぶ。例えば Ugi が開発したイソシアニドを利用する 4 成分連続縮合反応は、代名詞的な反応としてあまりにも有名である。最近、超効率的な合成法として多成分反応の注目度が増し、国内外問わず活発な研究展開がなされている¹⁹⁾。筆者らは、上記 (2+2) 環化付加の基質であるシリルエノールエーテルは、2-シロキシジエンとジエノフィルとの Diels-Alder 反応に代表される (4+2) 環化付加から得られることに着目し、多成分反応に展開することとした (スキーム 5)。

Scheme 5 Multicomponent reaction: (4+2)-(2+2) Cascade cycloaddition.

4.1 触媒的 (4+2)-(2+2) 連続環化付加の開発

シロキシジエン 13 と 2 分子のアクリル酸エステル 7 を、触媒存在下で連続的に環化付加させることを検討した。試行錯誤の結果、シロキシジエン 13 に対して 50 mol% の二塩化エチルアルミニウムと 4 当量の 7d を用いた場合、目的のビスシクロ [4.2.0] オクタン 14 が中程度-高収率で得られることがわかった。反応は高立体選択的に進み、考えうる 4 種の立体異性体のうちの 1 つが高選択的に得られた。触媒を Ti_2NH にかえると反応は極めて活性化され、2 mol% の触媒および 3 当量の 7 まで試薬量を減弱させることが可能となった。シリル基に嵩高い TIPS を有する 13c を用いたところ、立体選択性が向上し完全な立体選択制御下で反応が進行した (表 7)²⁰⁾。

4.2 異なる 3 成分による多成分反応

上述の反応は 3 成分連続反応であるものの、そのうちの 2 成分が同一の基質であった。より高度な分子変換を目指して、異なる 3 成分による多成分反応を検討した。この反応を成功させるためには、1 段階目と 2 段階目の異なる環化付加において α, β -不飽和カルボニル化合物の化学選択性 (反応速度) に有意な差をつける必要があ

Table 7 Catalytic (4+2)-(2+2) cascade cycloaddition of silyl enol ethers with 2 equivalents of acrylates.

13 (R ¹ , R ²)	7 (R ³)	cat. (mol%)	% yield (ratio) ^{a)}
13a (TBS, H)	7d (CH(CF ₃) ₂) ^{b)}	EtAlCl ₂ (50)	66 (88 : 12 : 0)
13a (TBS, H)	7a (Me) ^{c)}	Tf ₂ NH (2.0)	72 (88 : 9 : 3)
13b (TBS, Me)	7d (CH(CF ₃) ₂) ^{b)}	EtAlCl ₂ (50)	79 (91 : 9 : 0)
13b (TBS, Me)	7a (Me) ^{c)}	Tf ₂ NH (2.0)	80 (88 : 12 : 0)
13c (TIPS, Me)	7d (CH(CF ₃) ₂) ^{b)}	EtAlCl ₂ (50)	75 (>99 : 0 : 0)

^{a)}Diastereomeric ratio was shown in parentheses. ^{b)}4 Equivalents of acrylate. ^{c)}3 Equivalents of acrylate.

る。多成分反応ではこのような化学選択性をいかに担保するかが極めて重要であり、これが成否を左右するといっても過言ではない。筆者は、(2+2)環化付加で α,β -不飽和ケトンが基質として不活性である一方、Diels-Alder 反応では α,β -不飽和エステルに比べ、よいジエノフィルとして働くことに着目した。そこで、シロキシジエン 13b, シクロペンテノン 15, アクリル酸メチル 7a の等量混合物に対し、2 mol% の Tf₂NH を作用させ 3 成分反応を試みた。結果として、立体選択性は低いものの目的の三環性化合物を中程度の収率で得ることに成功した。しかし、副生成物としてシロキシジエンに対して 2 分子の不飽和エステルが環化付加した 14ba が 9% 得られた(スキーム 6)。この条件では、3 種の異なる単純な基質を触媒も含めて同時に混ぜるだけで複雑な分子構造に変換できた点で非常に意義深いものであるが、化学選択性、立体選択性ともに課題が残った。

Scheme 6 (4+2)-(2+2) Cascade cycloaddition of 3 different components (at once addition).

筆者の最終的に目指すゴールとしては多量の原料の混合物から秩序よく多成分反応を進行させたいと考えているが、ここでは収率および選択性の向上を目指して基質を順次添加するというワンポット法を利用することとした。すなわち、13b と 15 の等量混合物に対し、-40 °C で Tf₂NH を作用させ(4+2)環化付加²¹⁾を行った後、続いて 7a を加え(2+2)環化付加を連続的に進行させた。

その結果、目的とする三環性化合物 16 が 3 種の立体異性体の混合物として得られた。この際の総収率は 80% であり、上述の一式混合条件に比べ改善できた(スキーム 7)²²⁾。誌面の都合上省略するが、筆者は(2+2)環化付加を基盤とする多成分反応について種々の検討を加えている。しかし、いまだに化学選択性の差をいかに出すかということを中心に課題山積であり、今後も精力的に研究を続けたいと考えている。

Scheme 7 (4+2)-(2+2) Cascade cycloaddition of 3 different components (sequential addition).

4.3 パエスレリン A の合成研究

パエスレリン A は、2001 年に軟サンゴ *Alcyonium paessleri* から、Palermo らにより単離された化合物であり、ヒト腫瘍細胞に細胞毒性を示すことが見出されている²³⁾。Palermo らは構造決定の段階で、17(図 4)のような珍奇なトリシクロ[4.3.2.0^{2,5}]ウンデセン骨格を持つ化合物と報告していた。筆者らは、17 の基本骨格が(4+2)-(2+2)多成分連続反応で構築できると考え、合成研究に着手した。

Fig. 4 Proposed structure of paesslerin A (17).

鍵となる多成分反応についてシロキシジエン 18 を用いモデル実験を行った(スキーム 8)。アクリル酸メチル 7a との反応では、(4+2)環化付加は進行したもの、続く(2+2)環化付加が進行せずケトン 19 が得られるのみであった。(4+2)環化付加後のエノールエーテル中間体の反応面の両側が立体的に混み合っているため、(2+2)環化付加が進行しないと考えられた。そこで、立体的に小さいと考えられるプロピオール酸メチル 11b を用いれば、反応中間体のエノールエーテルの π 面の片側が比較的空いていると考え、反応を行ったところ目的の三環性化合物 20 が単一の立体異性体として得られた。

パエスレリン A の逆合成解析を図 5 に示す。原料であるシロキシジエンは Paquette らが合成を報告しているシクロペプテノンから容易に調製できると考えた²⁴⁾。実

Scheme 8 Model reactions for the formation of tricyclic skeleton.

際に既知の方法に従い、4,4-ジメチルシクロヘキサノン 21 から 4 工程でエノン 22 を合成し、続いて TIPS 基をもつシロキシジエン 23 を調製した。二塩化エチルアルミニウム (50 mol%) の条件で 23 と 4 等量の 11b を反応させたところ、三環性化合物 24 が 92% 収率で単一のジアステレオマーとして合成できた (スキーム 9)。この反応では一挙に 4 つの炭素-炭素結合と 2 つの環構造を形成したうえで、5 つの不斉炭素を完全な立体制御下で構築することができることから、非常に高度な分子変換として位置づけることができるだろう。Tf₂NH を用いた場合、3 mol% の添加において 70% 収率で 24 を与えることもわかった。なお、24 の立体化学および分子骨格は最終的に X 線結晶構造解析によって決定した。

次に、24 の分子内に存在する 2 つの α, β -不飽和エス

Fig. 5 Retrosynthetic analysis of 17.

Scheme 9 Formation of paesslerin's skeleton by (4+2)-(2+2) cascade cycloaddition.

テル部を位置選択的に還元する必要がある。逆合成解析の際に、シクロブタン環上のエステルカルボニル基 (C 16 位) の π 面は、嵩高い TIPS 基および concave 構造で遮蔽されており還元剤の接近は遅くなると予想していた。塩化メチレン中 DIBAL-H を作用させたところ C 12 位のカルボニル基の還元が優先されることがわかった。しかも、予想を超えて幸運なことに、C 12 位での 1,2-還元が進行した後に、C 3 位での 1,4-還元が連続して進行したアルコール 25 の生成が確認された。条件検討の結果、DIBAL-H を 5 等量用いることで 25 をほぼ単一の生成物として得ることに成功した (スキーム 10)。1,2-還元につづき 1,4-還元が進行した理由は、最初に還元で生じたアルコキシドに DIBAL-H が配位することで隣接基効果による 1,4-還元が促進されたものと思われる。なお、配位可能な溶媒である DME を用いた場合、過剰の DIBAL-H を用いても C 12 位の還元体 26 のみが単一物として得られた。25 から 17 の変換には脱ヒドロキシ化と脱カルボキシ化が必要であるが、どちらの反応も Barton によるラジカル的な反応を利用した。すなわち、25 をキサンテートに変換後、ヒドリド還元を行い、その粗精製物を加水分解することでカルボン酸 27 に変換した。続く Barton の脱カルボキシ化は Garner により報告された改良試薬である HOTT²⁵⁾ を用いて行い、28 を高収率で得た。脱シリル化およびスカンジウム触媒を用いる第三級アルコールのアセチル化を行うことで、定量的に目的化合物 17 に変換した。こうして、Palermo らにより提唱されたパesslerin A17 を既知化合物 23 より 8 工程、34% で合成した。しかし、合成品と単離化合物のスペクトルを比較したところ、¹H および ¹³C NMR スペクトルが一致しないことが判明

Scheme 10 Completion of synthesis of 17.

した。最終的に、合成品 17 の誘導体の結晶構造解析により、筆者らの合成品は Palermo らが提唱した構造であることを確認した²⁰⁾。天然から単離されたパエスレリン A はすでに保存されておらず、天然資源からの単離も再現されないという現状であるので、合成による構造の訂正および供給が望まれる。現在、鋭意検討中である。

5. 類似の触媒的環化付加への応用

シリルエノールエーテルを基質とする環化付加における Ti_2NH 触媒の興味深い活性にヒントを得て、類似の反応を検討することとした。 Ti_2NH を触媒とする反応は、筆者を含め多くの研究者により近年精力的に研究され多種多様な反応が報告されている²⁶⁾。2-シロキシジェンとエノンの(4+2)環化付加は、筆者らも多成分反応の検討中に明らかにしていたが、Jung らにより詳細な研究が報告されている²¹⁾。

5.1 アリルシランの触媒的(2+2)環化付加

Knölker らは、化学量論量のルイス酸を用いてアリルシランと α, β -不飽和エステルからシクロブタンが生成することをすでに報告している²⁷⁾。アリルシランと Ti_2NH からシリルトリフリックイミドが生成することを Ghosez らが報告していたことから¹⁴⁾、 Ti_2NH を使用すれば触媒量の添加においてもアリルシランの(2+2)環化付加が進行すると考えた。TIPS 基をもつアリルシラン 28 と 7a を Ti_2NH (5 mol%) 存在下反応させたところ、シクロブタン 29 が約 1:1 のジアステレオマー混合物として得られた。興味深いことに、0 °C 以下では 29 の生成しかほぼ認められなかったが、室温以上では *trans* 体が *cis* 体に比べ多く生成するとともに、シクロペンタン 30 の生成も観測された。反応機構を詳細に調べた結果、アリルシランの(2+2)環化付加は室温付近以上で逆反応が進行するようになり、熱力学的に安定な *trans* 体の生成が優先することがわかった。また、室温以上では、反応中間体である β -シリルカチオン 31 からシリラニウムカチオン 32 を経由した 1, 2-転位が進行することで 30 が生成することが示唆された。アリルシランとプロピオール酸エステルの(2+2)環化付加も Ti_2NH 触媒で良好に進行し、シクロブテンが得られた(表 8)²⁸⁾。

5.2 シリルエノールエーテルと活性シクロプロパンの触媒的(3+2)環化付加

桑島らは、電子供与基と電子求引基の置換したシクロプロパン 33 がルイス酸存在下で双性イオン中間体となり、シリルエノールエーテルと(3+2)環化付加をおこし多置換シクロペンタン 34 を与えることを報告している²⁹⁾。この反応の触媒に Ti_2NH を代用させることを検討したところ、予想どおり目的の(3+2)環化付加が進行し多置換シクロペンタン 34 が得られた(スキーム 11)。この反

Table 8 Ti_2NH -Catalyzed (2+2) cycloaddition of allylsilane and acrylate.

conditions	30 (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^{a)}	31 ^{b)}
CH_2Cl_2 , 0 °C	83 (50 : 50)	trace
CH_2Cl_2 , rt	78 (86 : 14)	8
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 83 °C	55 (92 : 8)	38

^{a)}Ratio was determined by ^1H NMR. ^{b)}Diastereomeric ratio was not determined.

Scheme 11 Ti_2NH -Catalyzed (3+2) cycloaddition of silyl enol ethers and donor-acceptor cyclopropanes.

応も多成分反応に展開することができ、シロキシジェン、エノン、活性シクロプロパンの 3 成分から(4+2)-(3+2)連続環化反応成績体を得ることに成功した³⁰⁾。

おわりに

本稿では、筆者らが開発したシリルエノールエーテルの触媒的(2+2)環化付加や、多成分反応による多置換・多環性シクロブタンおよびシクロブテンの迅速構築に関する研究を中心に紹介した。シクロブタンは、他のシクロアルカン、シクロアルケン($n=3, 5, 6$)や同じ 4 員環である β -ラクタム類に比べて合成や機能開発に関する研究が少なく、いまひとつ地味な印象が否めない。それは、シクロブタンの実用的かつ汎用的な合成法が他に比べ欠如していることが大きな要因であると考えている。また、複雑な多置換環状構造をもつ天然化合物は、一昔前までは主に全合成を達成するためだけの対象であったが、現在ではその先の応用研究が要求されており、これまでの合成研究では異分野の研究者からなかなか相手にしてもらえないことが多い。しかし、裏を返せば、実用的なシクロブタンや多置換環状化合物の供給法を確立することができれば、もしかすれば新たな科学や産業を創出できるかもしれない。少なくとも筆者はそう信じている。ここで述べた研究成果はまだまだ理想とするレベル

に到達しているとは思えないが、少しでも合成化学の意義を深めることに貢献できれば幸いである。今後、「いかに簡単にラクをして複雑な化合物を合成する」という難題に挑戦していきたいと切に思っている。

謝 辞 本稿で紹介した研究成果は、東北大学大学院薬学研究科で行われたものであり、暖かいご支援とご指導をいただきました井原正隆名誉教授(現星薬科大学特任研究員)に深謝いたします。有益なご助言とご支援をいただきました徳山英利教授に感謝申し上げます。本稿で述べた研究結果は、共同研究者である稲永風人博士、井尾(上野)恵修士、永尾聰修士、細川法彦修士が中心となって実施してくれた成果であり、彼らに敬意を表し深く感謝いたします。また、佐々木真聡博士、石井崇之修士の献身的な協力にも感謝申し上げます。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金、上原記念生命科学財団、三菱化学研究奨励基金の援助により達成されたものであり、あわせて感謝申し上げます。

(2008年2月12日受理)

文 献

- 1) 平岡哲夫, 日本プロセス化学会 2006 年サマージンポジウム, 講演資料
- 2) (a) K. Takasu, *J. Pharm. Soc., Jpn.*, 121, 887 (2001); (b) M. Ihara, *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 765 (2006); (c) M. Ihara, K. Fukumoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 32, 1010 (1993)
- 3) (a) J. E. Baldwin, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 5, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, p 63; (a) M. T. Crimmins, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 5, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, p 123; (c) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.*, 103, 1449 (2003)
- 4) 環化付加の表記法に $(i + j + \dots)$ と $[i + j + \dots]$ があるが筆者は明確に使い分けている。国際純正応用科学連合の IUPAC Gold Book によれば, 協奏反応または段階反応にかかわらず, 不飽和結合の末端同士で環化付加が進行する際に環形成に関わる原子の数が $i, j, \dots$ 個の場合に $(i + j + \dots)$ 環化付加と表記することが望ましく, 環化付加に関与する電子の数(すなわち反応に関わる π 電子の数)が $i, j, \dots$ 個の場合 $[i + j + \dots]$ 環化付加と表記することを薦めると書かれている。
- 5) (a) K. Narasaka, Y. Hatashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 8869 (1992); (b) S. Yamazaki, H. Fujitsuka, S. Yamabe, H. Tamura, *J. Org. Chem.*, 57, 5610 (1992); (c) M. Miesch, F. Wendling, M. Franck-Neumann, *Tetrahedron Lett.*, 40, 839 (1999); (d) H. Ito, M. Hasegawa, Y. Takenaka, T. Kobayashi, K. Iguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 4520 (2004); (e) R. D. Clark, K. G. Untch, *J. Org. Chem.*, 44, 253 (1979); (f) R. F. Sweis, M. P. Schramm, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 7442 (2004); (g) K. Ishihara, K. Nakano, *ibid.*, 129, 1746 (2007)
- 6) K. Takasu, M. Ueno, M. Ihara, *J. Org. Chem.*, 66, 4667 (2001) and references therein
- 7) K. Takasu, M. Ueno, K. Inanaga, M. Ihara, *J. Org. Chem.*, 69, 517 (2004)
- 8) T. Ooi, N. Kagoshima, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 5754 (1997)
- 9) K. Takasu, S. Nagao, M. Ueno, M. Ihara, *Tetrahedron*, 60, 2071 (2004)
- 10) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 3668 (2005)
- 11) M. Miesch, F. Wendling, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3381 and references therein
- 12) K. Takasu, T. Ishii, K. Inanaga, M. Ihara, *Org. Synth.*, 83, 193 (2006)
- 13) K. Ishihara, Y. Hiraiwa, H. Yamamoto, *Synlett*, 2001, 1851
- 14) (a) B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 38, 5497 (1997); (b) *idem*, *Tetrahedron*, 58, 8219 (2002)
- 15) M. B. Boxer, H. Yamamoto, *Org. Lett.*, 7, 3127 (2005)
- 16) (a) M. B. Boxer, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 48 (2006); (b) *idem*, *Nature Protocols*, 1, 2434 (2006); (c) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 2762 (2007)
- 17) E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 12686 (2007)
- 18) A. Avenozza, J. H. Busto, N. Canal, J. M. Peregrina, M. Perez-Fernandez, *Org. Lett.*, 7, 3597 (2005)
- 19) (a) J. Zhu, H. Bienazymé, "Multicomponent Reactions" Wiley-VCH, Weinheim, 2005, p 1; (b) A. Ulaczyk-Lsesanko, D. G. Hall, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 9, 266 (2005); (c) D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 1602 (2005); (d) A. Dömling, I. Ugi, *ibid.*, 39, 3168 (2000)
- 20) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 1352 (2004)
- 21) 本稿でのシロキシジエンと α, β -不飽和カルボニル化合物による 6 員環合成は, 段階的に進行していると考えている(double Michael 反応)。Jung らは Ti_2NH 触媒反応において中間体の単離にも成功している。M. E. Jung, D. G. Ho, *Org. Lett.*, 9, 375 (2007)
- 22) K. Takasu, K. Inanaga, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.*, accepted.
- 23) M. F. R. Brasco, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *Org. Lett.*, 3, 1415 (2001)
- 24) L. A. Paquette, W. H. Ham, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3025 (1987)
- 25) P. Garner, J. T. Anderson, S. Dey, W. J. Youngs, K. Galat, *J. Org. Chem.*, 51, 4560 (1998)
- 26) (a) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 10204 (2004); (b) Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 46, 6483 (2005); (c) K. Takasu, N. Shindoh, H. Tokuyama, M. Ihara, *Tetrahedron*, 62, 11900 (2006); (d) N. Shindoh, H. Tokuyama, K. Takasu, *Tetrahedron Lett.*, 48, 4749 (2007)
- 27) H.-J. Knölker, G. Baum, R. Graf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 33, 1612 (1994)
- 28) K. Takasu, N. Hosokawa, K. Inanaga, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.*, 47, 6053 (2006)
- 29) (a) M. Komatsu, I. Suehiro, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Synlett*, 1991, 771; (b) Y. Horiguchi, I. Suehiro, A. Sasaki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 34, 6077 (1993)
- 30) K. Takasu, S. Nagao, M. Ihara, *Adv. Synth. Catal.*, 348, 2376 (2006)

PROFILE

高須清誠 京都大学大学院薬学研究科・准教授 博士(薬学)

〔経歴〕1995 年京都大学大学院薬学研究科修士課程修了, 1996-97 年カンザス州立大学化学科客員研究員, 1998 年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了, 同年東北大学薬学部助手, 2005 年同講師, 2007 年より現職。〔専門〕有機合成化学, 医薬品化学。〔連絡先〕e-mail: kay-t@pharm.kyoto-u.ac.jp