

多置換環状物質の迅速かつ効率的な合成 ～ドミノ反応、多成分反応、有機酸触媒～

高須 清誠（東北大学大学院・薬学研究科）

複雑な環構造を有する化合物に魅力的かつ独特な生理活性がしばしば発見される。それらの実用化を前提とした場合、大量供給に直結する合成技術の発明が不可欠であろう。その目標の達成には種々の課題が設定されうるが、演者は特に「複数の単純原料と反応剤を混ぜるだけで、一挙に複雑な分子構造を構築する」ことのできる連続反応に着目している。本講演では、単純な基質から多置換環状物質を簡便に構築しうる連続反応の開発とその合成的応用について、特に多置換シクロブタン化合物を与える触媒的（2+2）環化付加反応を中心に紹介する。

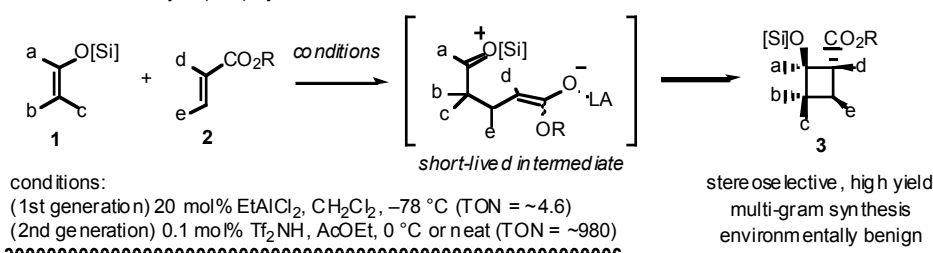
シクロブタンは非常に基本的な環構造で、環ひずみに由来した独特な反応性やコンフォメーションを提供する。実験室レベルでは種々の研究がなされており、反応中間体や生理活性物質としての有用性が報告されている。しかし産業応用に目を向けると、リライアブルな大量供給法が不足しているばかりに他の環状物質に比べシクロブタンの利用が極めて少ない。裏を返せば、よい解決策を見出すことができれば新たな化学や産業が創出されるかもしれない。

触媒的（2+2）環化付加反応^{1,2,3}

エノレートと α, β -不飽和カルボニル化合物の間で連続的にマイケル付加と分子内アルドール反応を起こすことができれば、シクロブタン環を構築できるだろうという非常にシンプルなアイデアのもと研究を開始した。種々検討の結果、触媒として EtAlCl_2 のようなハードなルイス酸を用いた場合、シリルエノールエーテル **1** と α, β -不飽和エステル **2** から目的のシクロブタン **3** が高収率、高立体選択的に生成することが明らかとなった（1st generation の触媒的（2+2）環化付加反応）。しかし、取り扱いが容易でないルイス酸を 20 モル%程度必要とするなどの問題点があり、大量合成や種々の物質合成への展開には適していなかった（Scheme 1）。

幅広い触媒スクリーニングの結果、有機ブレンステッド酸であるトリフリックイミド（ $\text{ Tf}_2\text{NH}$ ）が（2+2）環化付加反応を極めて有効に触媒することを見出した（2nd generation）。本反応は 0.1 モル%の触媒量でも進行し、触媒効率はルイス酸触媒よりはるかに高かった（TON = 980, TOF = >490 h^{-1} ）。一方、化学量論量の $\text{ Tf}_2\text{NH}$ を用いた場合、及び基質にメチルエノールエーテルを用いた場合には目的物を全く与えなかった。このことは $\text{ Tf}_2\text{NH}$ が真の触媒でないことを示し、系内で $\text{ Tf}_2\text{NH}$ と原料のシリルエノールエーテルが反応することで生成した $\text{ R}_3\text{SiNTf}_2$ がルイス酸触媒として反応を活性化していることを示唆している。本反応系は幅広い環状及び非環状のシリルエノールエーテルと α, β -不飽和エステルに適用でき、種々のシクロブタン及びシクロブテン化合物を効率的に与えた。ルイス酸触媒の反応では困難であった多置換 α, β -不飽和エステルを基質とする反

Scheme 1. Catalytic (2+2)-cycloaddition reaction



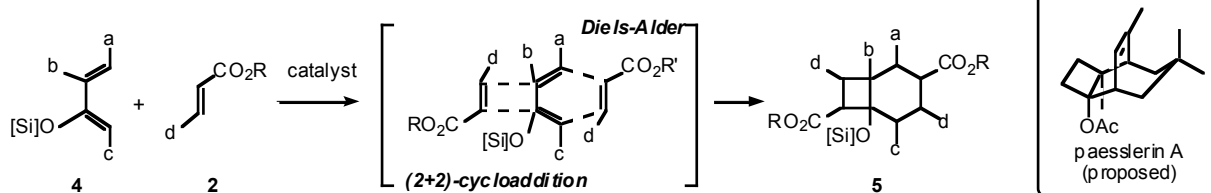
応でも、 Ti_2NH の使用により高度に置換されたシクロブタンを高収率で合成することが出来るようになった。また、酢酸エチルなどを溶媒にしても収率を損なうことなく反応は進行し、グラムスケールの反応でも高収率かつ高選択的に目的物を与えることも実証した。これらのことから、本触媒反応が多置換シクロブタン化合物合成のための新たな合成手法になりうると期待している。

触媒的多成分反応⁴

複雑な分子構造の簡便構築を目指して、上記反応を基盤とした多成分連結反応の開発を企画した。即ち、触媒量のルイス酸あるいは有機酸存在下、シロキシジエン **4** に対し不飽和エステル **2** を 2 当量以上用いると Diels-Alder 反応と (2+2) 環化付加反応が連続的に進行し、官能基化されたビスシクロ[4.2.0]オクタン **5** が高収率で得られた (Scheme 2)。本反応では、一度に 4 つの炭素-炭素結合と多数の不斉中心が生成し、単純な構造の 3 成分から一挙に高い位置及び立体選択性で複雑な分子を構築できることから合成化学的に有用であると考えられる。なお、 EtAlCl_2 を用いた場合反応を完結させるために 50 モル%の触媒量が必要であったが、 Ti_2NH を用いれば 2 モル%程度の触媒量で高収率が担保できた。まだ検討の余地があるものの、異なる 3 成分を順次投入するワンポット反応や、同時に混ぜるだけでよい多成分反応にも成功している。

次に本反応を天然物の短行程合成に応用し、細胞毒性を示す三環性セスキテルペン **paesslerin A** を既知のシロキシヘプタジエンから 8 行程で全収率 3.7% にて合成することに成功した。しかし、合成品のスペクトルデータは天然物とは異なり、提出構造が誤りであることを明らかとした。

Scheme 2. Multi-Component Reaction (Cascade (4+2)-(2+2) Cycloaddition)



以上の研究を通じ、シリルエノールエーテルを基質とする触媒的 (2+2) 環化付加反応および多成分連結反応を開発するとともに、有機酸である Ti_2NH が極めてよい触媒となることを明らかにした。現在、これらの成果を基盤に、アリルシランを基質とする 4 及び 5 員環形成反応やシクロプロパン誘導体を基質とする (2+3) 環化付加反応などの開発にも成功している。また、上記反応で合成できる多置換環状化合物を原料とした多様な物質合成にも展開中である。⁵

1. Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517-521.
2. Takasu, K.; Nagao, S.; Ueno, M.; Ihara, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2071-2078.
3. Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352-1353.
4. Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. submitted.
5. Takasu, K.; Nagao, S.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, in press.

おわりに：

本稿を平成 16 年 12 月 8 日に急逝された恩師・故田中圭先生（元京都大学化学研究所助教授、静岡県立大学薬学部教授）に捧げます。