

# 素速いアザ電子環状反応の展開： アルカロイド合成からヒドリド転位まで

関西学院大学大学院理工学研究科  
化学専攻 勝村研究室 坂口 拓

私は我々の研究室で開発された置換基効果により促進される素速いアザ電子環状反応を、より実践的な合成法として確立することを目的とし、また、新たに見出した反応も含め4種の研究を行った。

## 1. ワンポット不斉 $6\pi$ -アザ電子環状反応を用いたキラルピペリジンを主骨格とする天然アルカロイド合成

アルカロイドの多くは様々な生物活性を示すとともに、複雑な構造を持つことから合成ターゲットとして多くの研究が行われている。中でもピペリジン環は基本骨格の一つであり、その立体選択的な合成法はアルカロイドの合成戦略となりうる。私は所属研究室で確立された三成分連結ワンポット不斉  $6\pi$ -アザ電子環状反応を基に、アルコール化合物 **6** に対するユニークな 1,4-付加反応による 2,3,4-置換ピペリジン構築法を開発し、それを用いインドールアルカロイドの(-)-20-epiuleine の不斉全合成を達成した (Figure 1)<sup>2</sup>。また、共同研究として C3-4 位を飽和にした四環性化合物 **8** に対する酸を用いた異性化反応による 2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ -置換ピペリジン構築法を開発し、(-)-guettardine の不斉全合成を達成した。これらの成果より、アザ電子環状反応の新たなアルカロイド合成戦略としての有用性を示した。

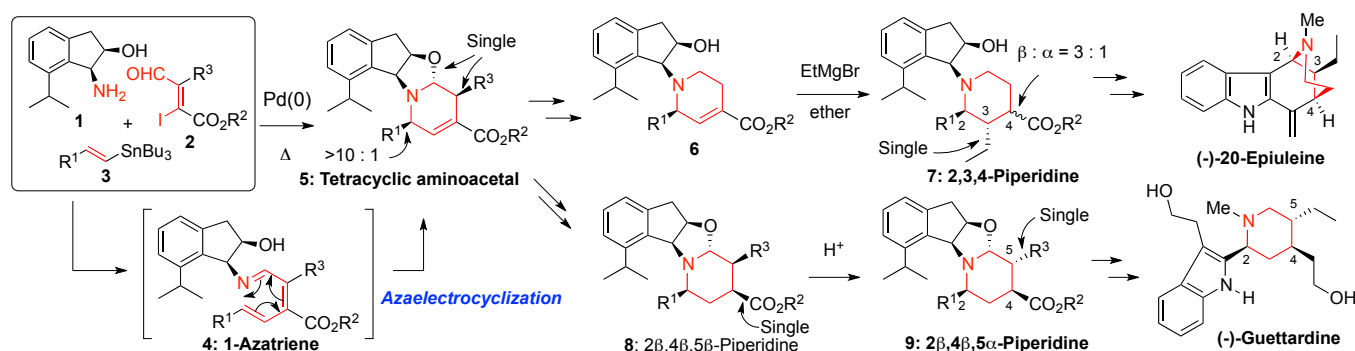


Figure 1. Alkaloid syntheses via one-pot asymmetric  $6\pi$ -aza-electrocyclization.

## 2. 固相ワンポットピリジン合成法の開発<sup>1</sup>

ライブラリー構築を志向した簡便なピリジン合成法として、固相ワンポットピリジン法を開発した (Figure 2)。すなわち、我々の研究室で開発されたアザ電子環状反応を用いるワンポットピリジン合成法を固相合成法へ展開し、固相担持スルホンアミド **10** をトレースレスリンカーとして用い、簡単な操作で精製の必要なく高い純度の 2-アールピリジンを効率よく合成する固相ワンポットピリジン合成法を確立した。本反応を用い2種の条件を使い分けることで、C2 位に種々の置換基を持つ 10 種の置換ピリジンを簡単に合成し、機能性材料として注目されている 2-アールピリジンのライブラリー構築を行った。

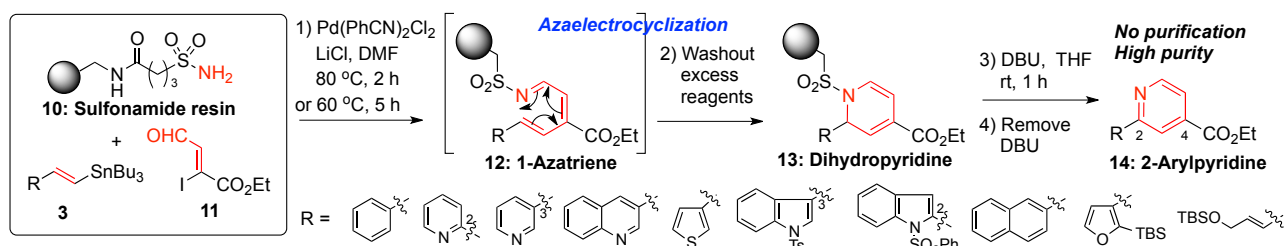


Figure 2. Solid-phase one-pot pyridine synthesis.

## 3. アルデヒド水素の[1,5]-H shift 反応の開発<sup>3</sup>

[1,5]-H shift はシグマトロピー転位の一つであり、ペンタジエンの異性化反応を始めこれまでに多く

報告されている。しかしながら、ベンジル位やアリル位といった活性化された  $sp^3$  炭素に結合した水素の転位例がほとんどであり、 $sp^2$  炭素に結合した水素の熱的転位反応の例はあまり報告されていない。特にアルデヒド水素が転位する例は我々が知る限り 3 グループの報告のみで、それらは厳しい、あるいは特殊な反応条件を必要としている。私はアルデヒド水素が容易に転位する置換基効果により促進された [1,5]-H shift を新たに開発した (Figure 3)。これはジエンール **15** を加熱することで [1,5] 転位が進行しケテン **16** が生成するものである。不安定な **16** はアルコールで捕捉され安定な **17** を与える。一見不合理な反応であるが、C5, C2 位に種々の置換基を有する基質で反応が進行し、一般性があることを確認した。一方鎖状のアルケニル基では、オキソ電子環状反応による異性化に続く電子環状反応が進行し環化化合物 **18** を与え、[1,5]-H shift と競争することが判明した。また、生成するケテンの [2+2] 環化付加反応から四員環化合物を合成し、さらに本反応を用い天然物 *afromodial* の合成を達成し、その合成的な展開を示した。さらに C3 位エステル基、および C5 位の嵩高い置換基による反応促進効果を見出した。

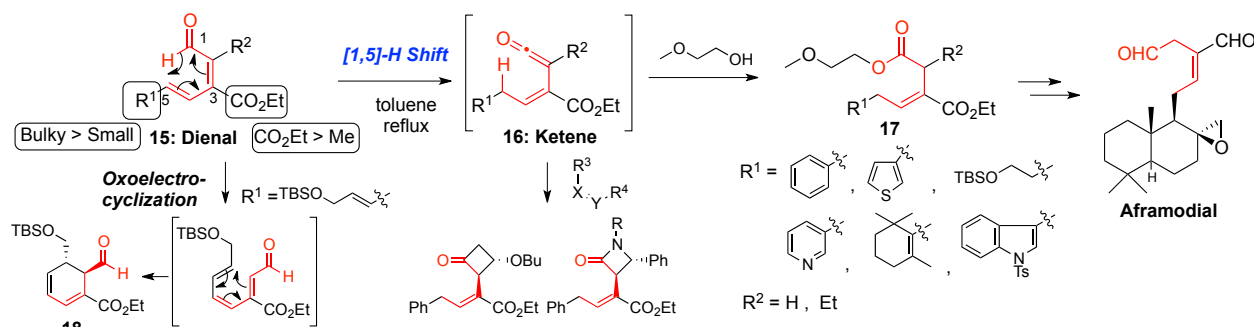


Figure 3. [1,5]-H shift of aldehyde hydrogen in dienal compounds to produce ketenes.

#### 4. *N*-スルホニルジエンアミドの環化反応

ジエンアミドの熱環化反応<sup>4</sup>および不斉ルイス酸環化を開発した (Figure 4)。すなわち、*N*-スルホニルジエンアミド **19** が熱により 6-endo 環化を起こし、2-ピペリジノン **21** を与えることを見出した。これは、熱によるアミド-イミド酸互変異性に続くアザ電子環状反応が進行したものと推定される。本反応は C5 位に種々の置換基を有する基質で進行し、一般性があることを確認した。また、N 位の電子吸引基、C3 位のエステル基により反応が促進される置換基促進効果を見出した。一方、C5 位にカルボニル系置換基を有する場合は 5-exo 環化が進行することが判明した。さらに、共同研究としてキラル Ti 試薬による環化反応を開発し、不斉収率はまだ低いものの不斉ルイス酸環化へと展開された。

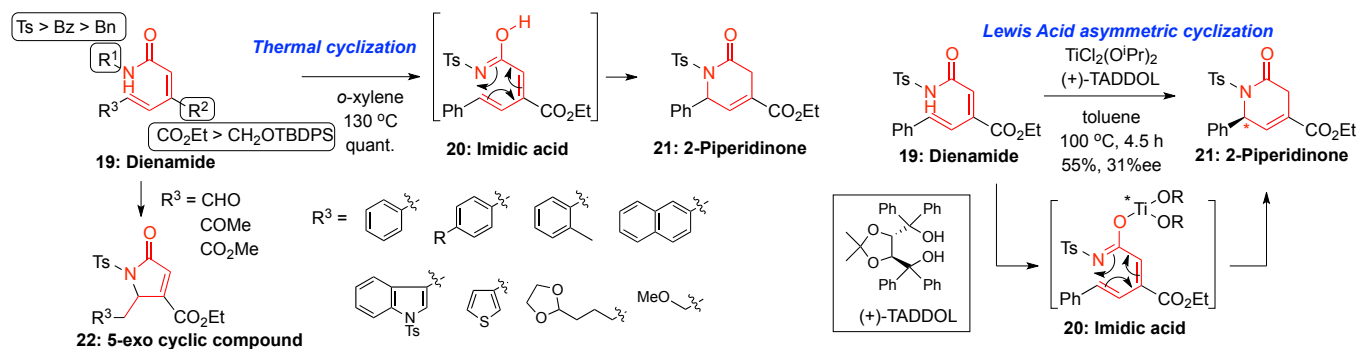


Figure 4. Thermal and Lewis acid azacyclization of *N*-sulfonyldienamide

#### 結語

このように、素速い  $6\pi$ -アザ電子環状反応から出発し、天然物合成への展開、固相合成を用いた簡便なピリジン化合物合成への展開、化合物の特異な反応性の検証などを行った。これらは、一つの反応を詳細に検討することで新たな合成戦略の開発、新たな反応の開発へと繋がることを示していると言える。

#### 参照

1. Sakaguchi, T.; Kobayashi, T.; Hatano, S.; Tsuchikawa, H.; Fukase, K.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1573-1577.
2. Sakaguchi, T.; Kobayashi, S.; Katsumura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 257-264.
3. Sakaguchi, T.; Okuno, Y.; Tsutsumi, Y.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4292-4295.
4. Maekawa, Y.; Sakaguchi, T.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 837-841.