

20. 触媒的不斉ヒドロアルコキシル化反応における新展開

重久 浩樹

Key words : コバルト触媒反応, 分子内ヒドロアルコキシル化反応, 分子内ヒドロアシルオキシ化反応, 触媒的不斉合成

武蔵野大学 薬学部・薬学研究所
薬化学研究室

緒言

不斉中心が酸素原子に隣接する光学活性なエーテル部位は天然物や生物活性物質の中に数多く存在しているため, エーテルの触媒的不斉合成法が活発に研究されている. その中でも含酸素複素環骨格はかなりを占めている. さて, オレフィンのヒドロアルコキシル化反応は直接的にエーテル部位を構築できる有用な方法である. 著者は過去にコバルト触媒, *N*-フルオロピリジニウム塩, ジシロキサンを組み合わせることによってオレフィンの触媒的分子間ヒドロアルコキシル化反応が進行すると報告している. 今回, 本反応の不斉化を目指す上で基盤となる分子内ヒドロアルコキシル化反応を開発した. さらに, 分子内ヒドロアルコキシル化反応と類似する反応系として分子内ヒドロアシルオキシ化反応も開発したので合わせて報告する.

方法および結果

1. コバルト錯体を利用したオレフィンの付加反応

当研究室ではコバルト錯体 **1**, *N*-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウム塩 **2** (Me₃NFPY·X), 1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (TMDSO) を組み合わせたうえで, 最適な溶媒を選択することによってオレフィンの分子間ヒドロアルコキシル化反応が進行することを見出している (Fig. 1)¹⁾. 本反応には高い反応性 (0°Cで *t*-ブタノールを付加可能) および優れた官能基許容性 (アミノ基, 水酸基等) といった特徴があり, 開発した反応が多種の基質に適用されるためには必要な要素である. 反応機構の点では中間体としてラジカル種とカチオン種の存在が実験的に支持されている. ルイス酸などによってオレフィンを活性化する従来のヒドロアルコキシル化反応とは異なったものとなっている.

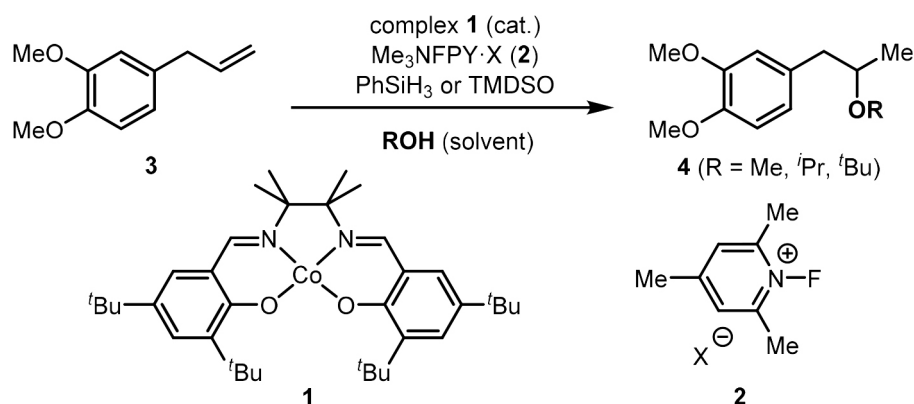


Fig. 1. Co-catalyzed intermolecular hydroalkoxylation of unactivated olefins.

2. オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化反応

オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化反応はフラン環やピラン環といった生物活性物質にしばしばみられる環状エーテル構造を効率的に構築できる合成法の一つである。さらに、不斉中心が酸素原子に隣接する光学活性な環状エーテルも多く、触媒的不斉分子内ヒドロアルコキシル化反応も過去にいくつか報告されている。しかし、高収率、高エナンチオ選択性、広い基質一般性といった問題をすべて解決している例は未だ報告されておらず、改善の余地を残しているのが現状である。著者は過去の方法論と異なるアプローチとして上記コバルト触媒反応の不斉化を目指しているが、まずはその基盤になる反応として分子内ヒドロアルコキシル化反応の開発を第一目標に設定した。

アルケニルアルコールを本コバルト触媒反応の条件に付すことで水酸基が分子内攻撃して環状エーテルが得られると考えた。ただし、分子間ヒドロアルコキシル化反応で見られたようなアルコール溶媒の付加を避けるため、非アルコール溶媒の使用を検討した。著者が既に開発した分子内ヒドロアミノ化反応においては、トルエンやトリフルオロトルエンが適切な溶媒であることを見出している²⁾。そこで、分子内ヒドロアルコキシル化反応においてはどちらが適切かを判断するため比較検討を行った。すなわち、アルケニルアルコール **5** にコバルト錯体 **1**, Me₃NFPY·OTf, TMDSO を加えたところ、トリフルオロトルエン中では収率 50%, トルエン中では収率 68% で目的物 **6** が得られることを見出した (Fig. 2)。なお、市販の Me₃NFPY 塩の対アニオンには他にもテトラフルオロボレート (BF₄) が知られているが、この場合はヒドロフッ素化反応が進行してしまう恐れがある³⁾。特に環化しにくい基質の場合はその可能性が高いため、ヒドロフッ素化反応が進行しないことがわかっているトリフルオロメタンスルホネート (OTf) を対アニオンとした。

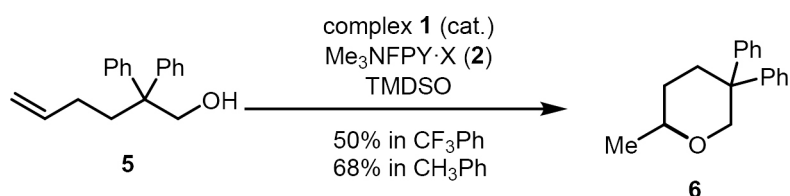


Fig. 2. Co-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of unactivated olefins.

この最適条件を用いて基質一般性検討を行った (Fig. 3)。テトラヒドロフラン **7**, **8**, **9**, **10** は良好な収率で得られたものの、イソベンゾフラン **11** やベンゾフラン **12** は低収率に留まった。六員環生成物の場合では前に述べたピラン **6** に加えて、イソクロマン **13** と **14** も問題なく得ることができた。現在は収率改善と基質一般性検討を進めている。

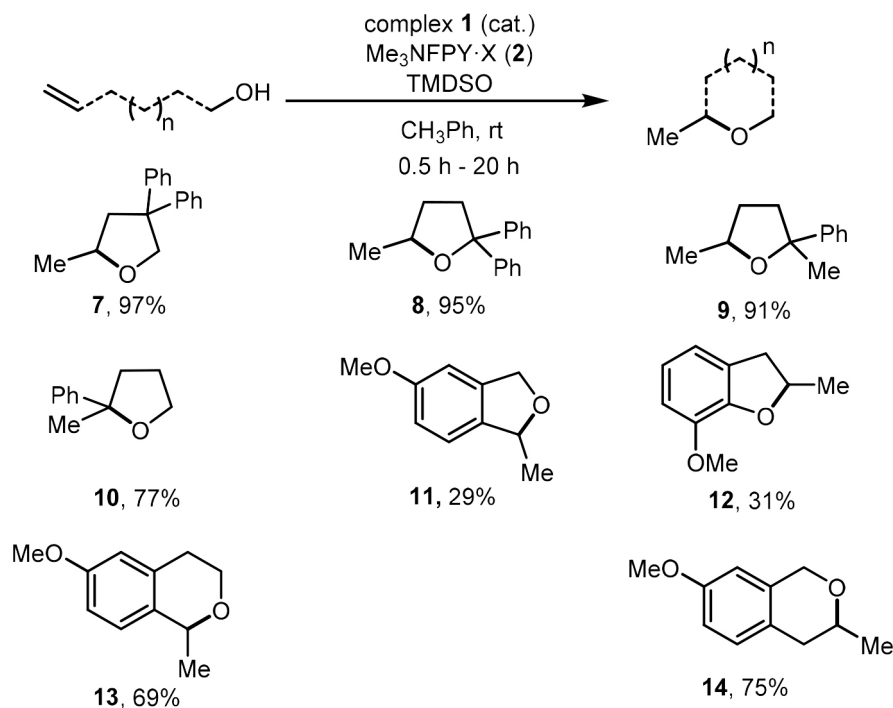


Fig. 3. Scope of alkenyl alcohol.

3. オレフィンの分子内ヒドロアシルオキシ化反応

オレフィンの分子内ヒドロアシルオキシ化反応ではラク톤を構築でき、これも生物活性物質に見られる構造単位となっている。本反応ではアルケニルカルボン酸を用いる必要があり、先程述べたヒドロアルコキシ化反応と同様の反応条件により生じたカチオン種に対してカルボキシル基が分子内攻撃すればラクトン環が形成されることになる。ヒドロアルコキシ化反応と比較すると求核種が異なるだけなので、同様の反応条件を用いることとした。実際に実験を行ってみたところ、トルエン溶媒中アルケニルカルボン酸 **15** にコバルト錯体 **1**, Me₃NFPY·OTf, TMSO を加えたところ目的のラクトン **16** を収率 84% で得ることに成功した (Fig. 4).

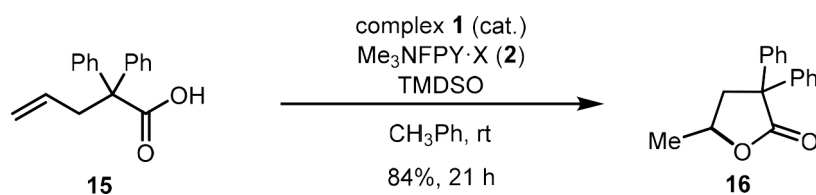


Fig. 4. Co-catalyzed intramolecular hydroacyloxylation of unactivated olefins.

基質一般性を検討したところ、五員環生成物としては二置換オレフィン由来の **17** や **18**, イソベンゾフラン **19** も合成可能であった (Fig. 5). 六員環としてはピラノン **20**, イソクロマノン **21** や **22** を合成することも可能であった。理由は不明であるがヒドロアルコキシ化反応の時の比べると概ね良好な収率を与えることが多かった。現在は更なる基質一般性検討を進めている。

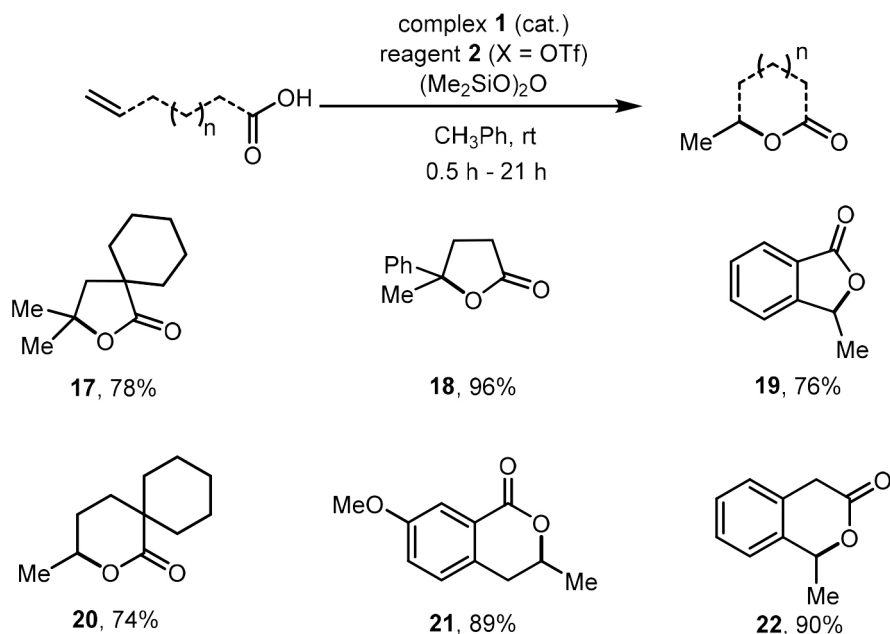


Fig. 5. Scope of alkenyl carboxylic acid.

考 察

本研究結果から、トルエン溶媒中でコバルト錯体 **1**, Me₃NFPY-OTf, TMSO の三種を加えることによりオレフィンを活性化することができ、分子内のオレフィン付加反応が進行することを見出した。すでに簡単には述べたが著者はオレフィンの分子内ヒドロアミノ化反応の開発に成功している²⁾。三員環から七員環までの含窒素複素環骨格を構築可能であり、優れた官能基許容性も明らかとなっている。同一の反応条件を用いているヒドロアルコキシ化反応およびヒドロアシルオキシ化反応でも優れた官能基許容性が期待される。

これらの実験結果を総合的に考えると、本反応条件は環化基質がもつ求核性官能基として水酸基やカルボキシル基といった酸素系求核種以外にも、アミドやスルホンアミドといった窒素系求核種も適用可能であり、様々な環状化合物を合成できることが明らかとなった。今後はまず、ラセミ体を与える環化反応の一般性を詳細に調査しある程度の基質一般性を確保した後に最終目的である触媒的不斉反応の実現に注力したい。

共同研究者

本研究の共同研究者は、武蔵野大学薬学部の廣谷 功である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Shigehisa, H., Aoki, T., Yamaguchi, S., Shimizu, N. & Hiroya, K. : Hydroalkoxylation of unactivated olefins with carbon radicals and carbocation species as key intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, **134** : 10306-10309, 2013.
- 2) Shigehisa, H., Koseki, N., Shimizu, N., Fujisawa, M., Niitsu, M. & Hiroya, K. : Catalytic hydroamination of unactivated olefins using a Co catalyst for complex molecule synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **135** : 13534-13537, 2014.
- 3) Shigehisa, H., Nishi, E., Fujisawa, M. & Hiroya, K. : Cobalt-catalyzed hydrofluorination of unactivated olefins: a radical approach of fluorine transfer. *Org. Lett.*, **15** : 5158-5161, 2013.