

新規ヨード環化反応ならびにラジカル付加環化反応の開発

東京薬科大学 薬学部 合成薬品製造学教室

講師 北川 理

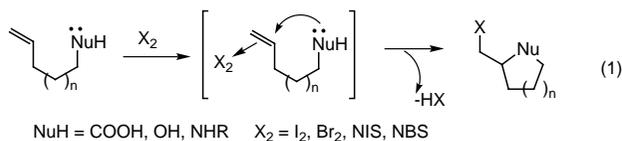
教授 田口 武夫

1. はじめに

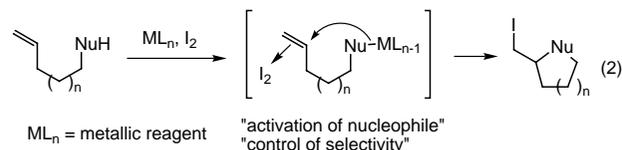
脂環式化合物や含窒素複素環化合物は天然物, 医薬品, 機能性材料等に数多く見出される基本構造であり, その重要性のためにこれら環状化合物の合成法, すなわち環化反応に関する報告例は膨大な数にのぼっている。新たな環化反応を開発する上で, 新規性や高選択性の発現ということはもちろん, 環化前駆体が容易に入手あるいは合成可能という点も重要である。環化反応に関する数多い報告例の中でも, これらを全て満足させる反応例は必ずしも多いとは言えない。

我々は最近新たな環化反応として, 金属試薬を用いるヨード環化反応とその生成物であるヨードアルキル3員環化合物を用いるラジカル[3+2]付加環化反応の開発に成功している(スキーム1, 式2, 3)。これらの反応は短工程で容易に合成可能な環化前駆体を用いて行なうことができ, 高い位置および立体選択性で炭素環状化合物や含窒素複素環化合物が得られるものである。本寄稿論文では, 我々が約10年間にわたって行なってきたこれら反応について紹介する。

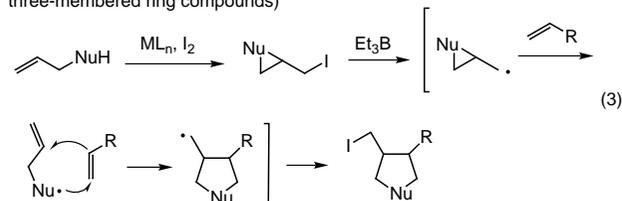
(Conventional halocyclization)



(Our halocyclization)



(Radical [3+2] cycloaddition with iodoalkylated three-membered ring compounds)



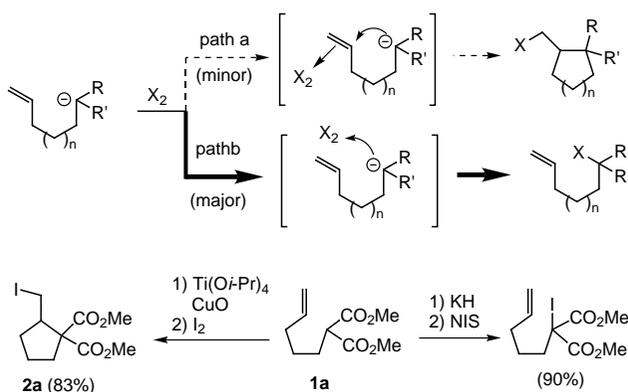
Scheme 1. Halocyclization and Radical [3+2] Cycloaddition

ハロ環化反応は親電子的なハロゲン化剤で活性化された炭素 - 炭素二重結合に対し、分子内の求核種が攻撃して環化体を与える反応であり、複素環化合物の合成やアルケンの官能基化などに広く利用されている¹⁾。ハロ環化反応の最初の報告例は100年ほど前に遡るが²⁾、試薬等を含めた反応条件はその当時に報告されたものとほとんど変わっていない。すなわち、基質に対し単にハロゲン化剤を加えるか、生じるハロゲン化水素の捕捉のためにNaHCO₃のような塩基を同時に添加して行なう方法である(スキーム1, 式1)。

一方、金属試薬は新規合成反応の開発や選択性の発現のために欠かすことのできない必須の試薬となっているが、ハロ環化反応に金属試薬が有効に使用された例はほとんど知られていない。これはハロゲン化剤がたいいてい金属試薬と容易に反応することに起因している。我々はヨウ素がいくつかの金属試薬の共存下安定に存在し得ることに着目し、ヨード環化反応のある種の金属試薬存在下行なうことにより、従来知られていなかったヨード環化反応の開発や選択性の発現に成功した(スキーム1, 式2)³⁾。また、本反応の生成物であるヨードメチルシクロプロパン誘導体やヨードアジリジン誘導体が、それぞれホモアリルラジカルならびにアザホモアリルラジカル種の良好な前駆体となり得ることを見出し、種々のアルケン類とのヨードアトムトランスファー型[3+2]付加環化反応の開発にも成功している(スキーム1, 式3)。以下、その詳細について述べる。

2. ヨードカルボ環化反応

ハロラクトン化やハロアミノ環化に代表されるように、ハロ環化反応における分子内求核種は酸素原子や窒素原子のようなヘテロ原子が一般的である(スキーム1, 式1)。これに対し、炭素求核種特にカルバニオンが分子内求核種となるいわゆる“ハロカルボ環化反応”は、従来知られていなかった。スキーム2に示したようにカルバニオンが関与した場合、カルバニオン自身の直接的なハロゲン化(path b)がハロカルボ環化(path a)に優先して生じるため、実現が困難であることが予想される。事実、4-ペンテニルマロネートアニオン(4-ペンテニルマロネート1aと水素化カリウムから調製)のようなソフトカルバニオンを用いても、NISとの反応ではヨードカルボ環化生成物は全く得られず、 α -ヨウ素体のみが得られている(スキーム2)⁴⁾。

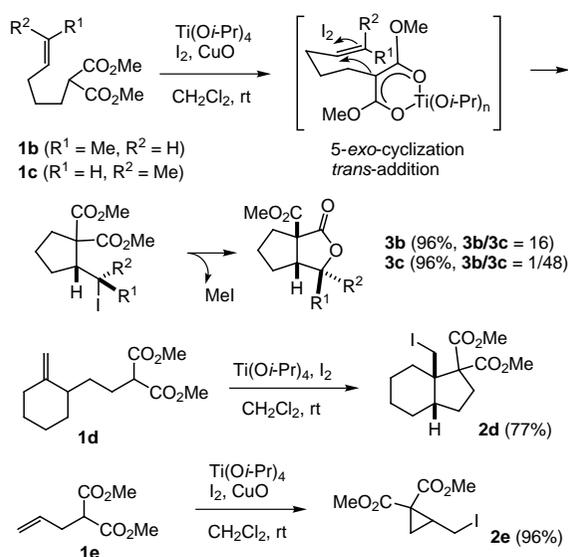


Scheme 2. Halocarbocyclization and Direct Halogenation

2-1. アルケニルマロネート誘導体のヨードカルボ環化反応

我々は4-ペンテニルマロネート **1a** とヨウ素との反応をチタンアルコキシドと酸化銅(II)の存在下行なうと、 α -ヨウ素体の生成は見られずヨードカルボ環化生成物 **2a** が良好な収率(83%)で得られることを見出した(スキーム2)⁵⁾。本反応はスキーム3に示したようにチタンエノラートを經由して進行しており、チタンアルコキシドを添加しない場合には**2a**は全く得られてこない(酸化銅(II)を添加しない場合若干の収率の低下(74%)が見られた)。このように、本反応の成功の鍵はチタンアルコキシドのような緩和な塩基試薬の使用にあり、強塩基を使用した場合には α -ヨウ素化反応も併発し反応系は複雑となる。

本反応は完全な位置選択性(5-*exo*-環化)および高い立体特異性(*trans*-付加)を示し、例えば(*E*)-および(*Z*)-4-ヘキセニルマロネート **1b**, **1c** の反応では、ヨードカルボ環化後反応性に富んだ2級ヨウ化物のエステル基による置換反応も同時に起こり(いずれの反応も高立体特異的に進行する)、3連続不斉中心を有する双環性ラクトン **3b**, **3c** がそれぞれ高立体選択的に得られた(スキーム3)。さらに、**2d** のように連続する4級炭素を持つ双環性化合物も完全な選択性で得ることができる(スキーム3)。また、アリルマロネート **1e** を用いる3員環形成反応も完全な3-*exo*-環化選択性で進行し、ヨードメチルシクロプロパン **2e** を高収率で与えた(スキーム3)⁶⁾。



Scheme 3. $\text{Ti}(\text{OR})_4$ -mediated iodocarbocyclization of Various Alkenylated Malonates

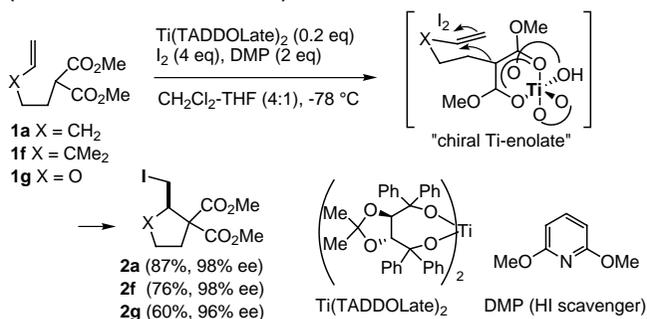
2-2. 触媒的不斉ヨードカルボ環化反応

本反応がチタンエノラートを經由して進行していることに着目し、種々のキラルチタン試薬を用いてエナンチオ選択的ヨードカルボ環化反応について検討した。すなわち、キラルなチタンエノラート中間体が生成すれば、環化の際にエノラートに接近するアルケンのエナンチオ面が効果的に識別されるのではないかと考えた。その結果、種々の不飽和マロネート **1a**, **1f**, **1g** の反応をヨウ素と $\text{Ti}(\text{TADDOLate})_2$ 錯体存在下行なうことにより、高いエナンチオ選択

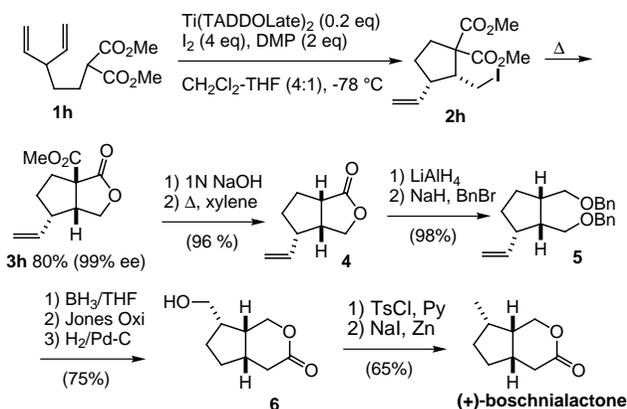
性で生成物 **2a**, **2f**, **2g** が得られることを見出した⁷⁾。この際、ヨウ化水素捕捉剤として2,6-ジメトキシピリジン (DMP) を添加すると、触媒量 (20 mol%) の Ti(TADDOLate)₂ 錯体を用いた場合でも高いエナンチオ選択性 (96% ee 以上) を示す (スキーム 4)⁸⁾。DMP を添加しない場合には、反応後生じたヨウ化水素により Ti(TADDOLate)₂ 錯体が分解を受け、反応収率および不斉収率が大きく低下する。なお、この反応は八口環化反応の分野における不斉触媒反応の最初の例である。

本触媒的不斉ヨードカルボ環化反応は、エナンチオ場選択的の反応にも適用可能である⁸⁾。例えば、ビスアルケニルマロネート **1h** の反応を上述の条件下行なうと、プロキラルなアルケン的一方のみが選択的に反応し、極めて高いエナンチオ過剰率 (99% ee) で3置換シクロペンタン誘導体 **2h** が得られた (スキーム 4)。 **2h** はスキーム 4 に示した経路により、イリドイド系天然物である boschnialactone へ収率よく変換することができる。

(Enantiofacial selective reaction)



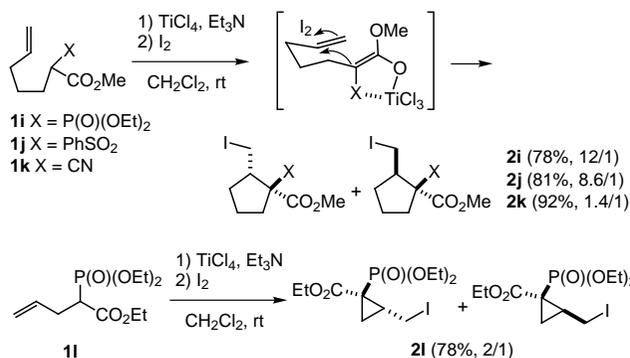
(Enantiotopic group selective reaction and its application to synthesis of boschnialactone)



Scheme 4. Catalytic Asymmetric Iodocarbocyclization with Chiral Titanium Alkoxide

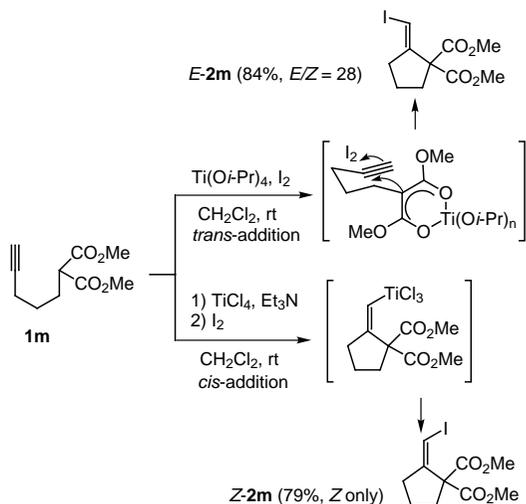
2-3. 種々の不飽和活性メチン化合物のヨードカルボ環化反応

上述のヨードカルボ環化反応は不飽和マロネート誘導体のみには適用可能であり、例えば、4-ペンテニルホスホノアセテート **1i** やスルホニルアセテート **1j** の反応をチタンアルコキシドとヨウ素の存在下行なっても、生成物は全く得られなかった。これは **1i** や **1j** のチタンエノラートが、上述の条件下では全く生じていないためと考えられる。これに対し、四塩化チタンとトリエチルアミンを用いると種々の不飽和活性メチン化合物 **1i-1k** から効率的にチタンエノラートが発生し、引き続きヨウ素添加により好収率でヨードカルボ環化生成物 **2i-2k** が得られることを見いだした (スキーム 5)⁹⁾。



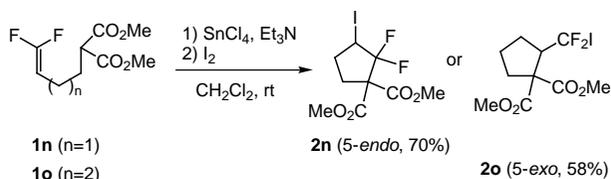
Scheme 5. TiCl₄-mediated Iodocarbocyclization of Various Alkenylated Active Methines

チタン系金属試薬を用いるヨードカルボ環化反応をアルキニルマロネート **1m** に適用したところ、使用するチタン試薬により立体選択性が逆転するという興味深い結果が得られた⁹⁾。すなわち、**1m** をチタンアルコキシドとヨウ素で処理するとヨードカルボ環化反応 (*trans*-付加) により (*E*)-**2m** が高選択的 (*E/Z* = 28) に得られるのに対し、**1m** の反応を四塩化チタン、トリエチルアミン、ヨウ素の存在下行なると、アルキンへのチタンエノラートの分子内カルボチタノ化反応 (*cis*-付加) と生じた (*Z*)-ビニルチタン中間体のヨウ素化が連続的に進行し、(*Z*)-**2m** が完全な立体選択性で得られた (スキーム 6)。四塩化チタンを使用した場合、トリクロロチタンエノラート中間体のチタン原子の強いルイス酸性のためアルキン結合が活性化され、ヨードカルボ環化に優先してカルボチタノ化反応が進行したものと考えられる。



Scheme 6. Iodocarbocyclization and Intramolecular Carbocyclization of Alkynylated Malonate

さらに、ジフルオロアルケニルマロネートのヨードカルボ環化反応についても検討したところ、四塩化スズとトリエチルアミンを用いることにより良好な結果を得ることができた¹⁰⁾。すなわち、4,4-ジフルオロ-3-ブテニルマロネート **1n** の反応では5-*endo* 環化生成物 **2n** が、また、5,5-ジフルオロ-4-ペンテニルマロネート **1o** の反応では非フッ素体 **1a** の反応と同様に5-*exo* 環化体 **2o** が主生成物として得られている(スキーム7)。なお、**1n** の非フッ素体である3-ブテニルマロネートのヨードカルボ環化反応は、種々の条件下検討したものの全く進行せず、したがって、**1n** の反応性の向上と *endo*-環化選択性はフッ素置換基の効果に起因していることは明らかである。



Scheme 7. Iodocarbocyclization of Difluoroalkenylated Malonates

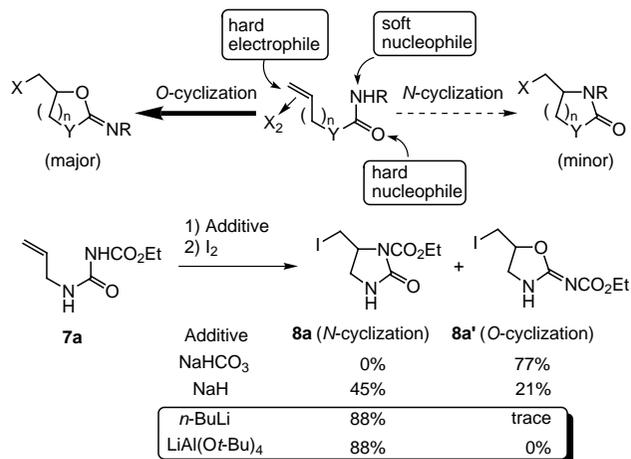
以上述べたように、我々の開発したヨードカルボ環化反応は種々の不飽和活性メチン化合物に適用が可能であり、高い位置および立体選択性で適度に官能基化された炭素環状化合物が得られることを見いだした。なお、環化前駆体である不飽和活性メチン化合物 **1** は活性メチレン化合物のアルキル化反応によって短工程かつ好収率で合成可能である。

3. ヨードアミノ環化反応

ヨードアミノ環化反応はこれまでも報告されており¹¹⁾、必ずしも目新しい反応というわけではないが、いくつかの未解決の問題点も残されていた。例えば、分子内求核種がアミド、カルバメート、ウレアのような両性求核種の場合、官能基選択的に *N*-環化を優先させる方法はこれまで一般的ではなかった。また、3員環八口アミノ環化反応、すなわち、八口アジリジン化反応に関してはこれまで全く知られていなかった。我々は、金属試薬を効果的に利用することにより、両性求核種を用いた場合の *N*-環化選択性の発現および八口アジリジン化反応の開発に成功した。

3-1. 不飽和アミド、カルバメート、ウレア誘導体の *N*-環化選択的ヨードアミノ環化反応

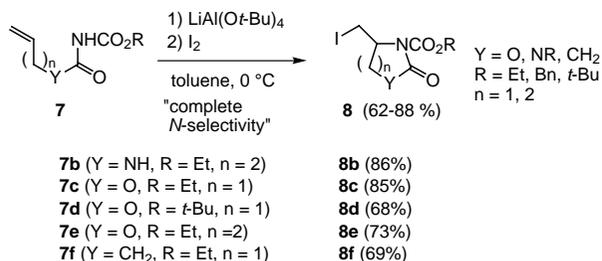
不飽和アミド、カルバメート、ウレア誘導体の八口環化反応では、一般に *N*-環化に優先して *O*-環化反応が進行することが知られている。これはスキーム8に示したように、HSAB理論により容易に理解される。我々は、これら両性求核種のヨード環化反応がリチウム系金属試薬を使用することにより、完全な *N*-環化選択性で進行することを見いだした¹²⁾。例えば、*N*-アリルウレア **7a** のヨード環化反応は通常の条件下 ($\text{I}_2\text{-NaHCO}_3$) では *O*-環化体 **8a'** のみを与えるが、*n*-BuLi や $\text{LiAl}(\text{O}i\text{-Bu})_4$ を用いて反応を行なうとほぼ完全な選択性で *N*-環化体 **8a** を与えた(スキーム8)。 *N*-環化選択性に及ぼすリチウム系金属試薬の効果は明らかにはしていないが、この選択性を用いる金属試薬によって大きな影響を受け、NaHを用いた場合には *N*-環化体 **8a** と *O*-環化体 **8a'** の混合物が得られている。



Scheme 8. Halocyclization of Ambident Nucleophile

リチウム系金属試薬を用いるヨードアミノ環化反応は種々の不飽和ウレア、カルバメート、アミド誘導体 **7a** ~ **7f** に適用可能であり、いずれの場合も良好な収率および完全な選択性で *N*-環化生成物 **8** を与える (スキーム 9)。また、本反応は 5 員環形成反応のみならず、**7b** や **7e** (*n* = 2) を用いる 6 員環形成反応にも適用可能である。最近、福山らは本反応が窒素を含む 4 級中心の構築にも有用であることを明らかにしている¹³⁾。

なお、本反応の環化前駆体である不飽和ウレア、カルバメート、アミド誘導体 **7** は市販の *N*-アルコキシカルボニルイソシアネートに対し、それぞれアルケニルアルコール、アルケニルアミン、アルケニルマグネシウム試薬を反応させることにより容易に合成可能である。

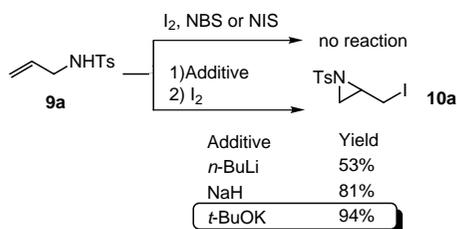


Scheme 9. Regio-controlled Iodoaminocyclization of Ambident Nucleophile Mediated by Lithium Reagent

3-2. *N*-アリルトシルアミド誘導体のヨードアジリジン化反応

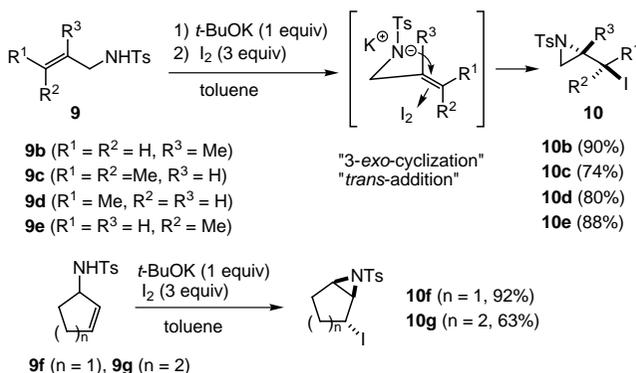
八口環化を利用した3員環形成反応としては、アリルアルコール誘導体の八口エポキシ化反応が唯一報告されているものの¹⁴⁾、この反応も収率良く進行する基質は限られており、適用範囲もさほど広くはない。上述したように、我々はアリル活性メチン誘導体 **1e**, **1l** のヨードカルボ環化反応において、ヨードメチルシクロプロパン誘導体 **2e**, **2l** が良好な収率で得られることを見いだしている(スキーム3, 5)。この結果は、八口環化を利用する3員環形成反応が十分に実現可能であることを示すものである。そこで、未だ報告例のない3員環八口アミノ環化反応(八口アジリジン化反応)について検討した。

スキーム10に示したように *N*-アリルトシルアミド **9a** の八口環化反応は、八口ゲン化剤を添加しただけでは全く進行しなかった。一方、この反応を強塩基性のアルカリ金属試薬とヨウ素の存在下行なうと、ヨードアジリジン **10a** が良好な収率で得られることを見いだした¹⁵⁾。金属試薬としては *t*-BuOK が最も効果的であり、94%の収率で **10a** が得られている。



Scheme 10. Additive Effect in Iodoaziridination Reaction

t-BuOKとヨウ素を用いるヨードアジリジン化反応は種々の *N*-アリルトシルアミド誘導体 **9a** ~ **9e** に適用が可能であり、いずれも良好な収率ならびに完全な位置選択性(3-*exo*-環化)と立体特異性(*trans*-付加)で生成物 **10a** ~ **10e** を与えた。さらに、**9f**, **9g** のような *N*-シクロアルケニルトシルアミドの反応も良好な収率で進行し、双環性のヨードアジリジン **10f**, **10g** を与えた。

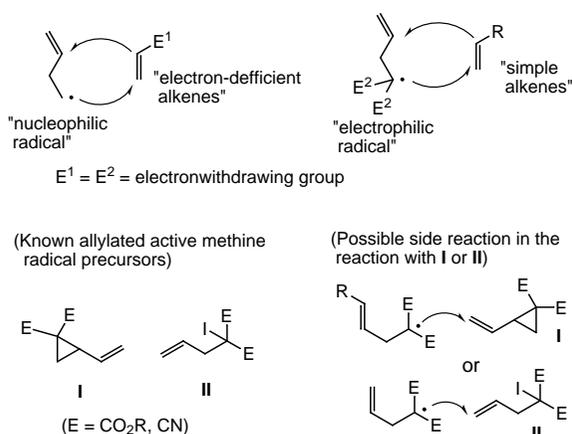


Scheme 11. Iodoaziridination of Various *N*-Allyl Tosylamides

次にこのようにして合成したヨードアルキル3員環化合物 **2e**, **10** を用いるラジカル[3+2]付加環化反応について紹介する。

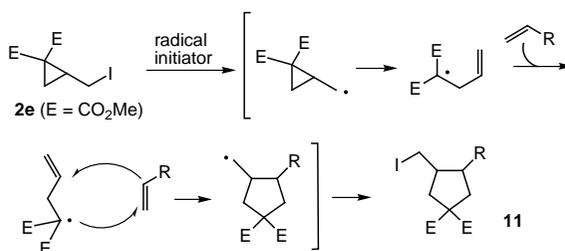
4. ヨードメチルシクロプロパン誘導体を用いるラジカル[3+2]付加環化反応

ホモアリルラジカルとアルケン類との[3+2]付加環化反応は、シクロペンタン骨格の一段階合成法として有用であり、多くの報告がなされている(スキーム12)¹⁶⁾。通常ホモアリルラジカルは求核的なラジカル種であり、 α,β -不飽和カルボニル化合物のような電子不足アルケンと効率良く反応する(スキーム12)。これに対し、アリル活性メチンラジカルは求電子的なホモアリルラジカル種として知られており、エノールエーテルや単純なアルキル置換アルケンとの反応が可能となることから、特にその利用価値は高い。ところで、従来報告されているアリル活性メチンラジカル前駆体はI¹⁷⁾やII¹⁸⁾に代表されるようにアルケン部位を有するため、発生したアリル活性メチンラジカル種が前駆体のアルケン部位を攻撃するという副反応が生じてしまう(スキーム12)。この副反応を避けるために、基質のアルケンが大過剰に使用したり、比較的反応性の高いアルケンを基質として用いているが、むしろこれは抜本的な解決とはならない。



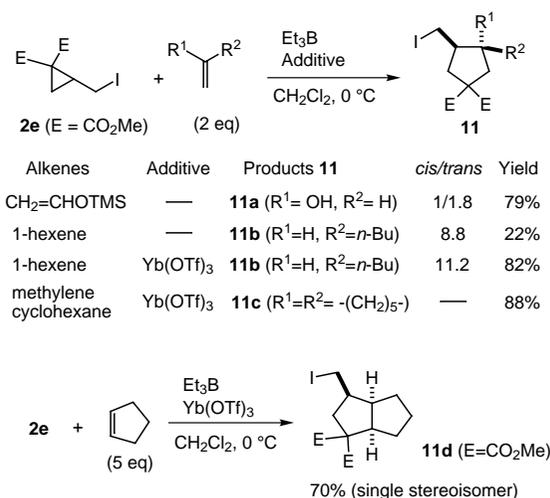
Scheme 12. [3+2] Cycloaddition with Homoallyl Radical Species

我々は、上述したアリルマロネート1eのヨードカルボ環化により容易に合成可能(スキーム3)なヨードメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキシレート2eが、良好なアリル活性メチンラジカル前駆体となり得るのではないかと考えた。すなわち、2eをラジカル開始剤で処理すると、シクロプロピルメチルラジカルの位置選択的開裂を経てアリルマロネートラジカルが生成し、アルケン共存下ではヨード原子トランスファー型の[3+2]付加環化反応が進行するのではないかと期待した(スキーム13)。このように、2eはアルケン部位が保護されたアリル活性メチンラジカル前駆体とみなすことができる。

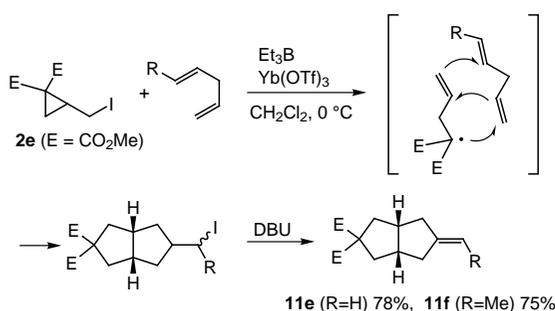


Scheme 13. Radical Iodine Atom Transfer [3+2] Cyclo addition with Iodomethylcyclopropane

実際**2e**を用いて種々のアルケン類とのラジカル付加環化反応を検討したところ、良好な結果が得られた(スキーム14)¹⁹⁾。例えば、**2e**とシリルエノールエーテルの反応をラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いて行なうと、好収率(79%)でヨードアトムトランスファー生成物**11a**を与えた。一方、1-ヘキセンのようなアルキル置換アルケンとの反応ではトリエチルボランに加えYb(OTf)₃の添加が必須であり、Yb(OTf)₃を加えない場合収率の大きな低下が見られた(22%)。Yb(OTf)₃はマロネートカルボニル酸素とのキレート形成により、アリルマロネートラジカル[•]の求電子性を高め反応を促進していると考えられる。本反応は種々のアルケン類に適用可能であり、特に従来の方法では困難な低反応性の1,2-二置換アルケンとの反応も良好な収率で進行することは注目値する。例えば、シクロペンテンとの反応では70%の収率でピシクロ[3.3.0]オクタン誘導体**11d**が得られている(スキーム14)。なお、本反応は低温(氷冷以下)で行なうことができるので、アルキル置換アルケンとの反応では従来法に比べ高い立体選択性が観察されている。



Scheme 14. Radical [3+2] Cycloaddition of **2e** with Various Alkenes

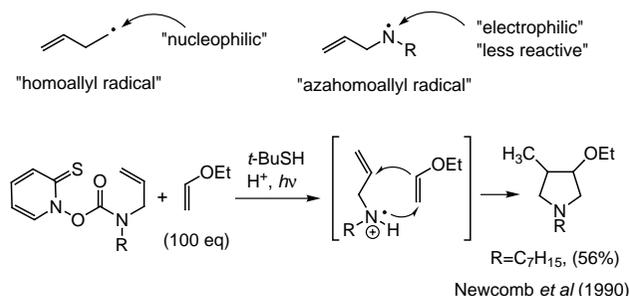


Scheme 15. Radical Cascade Cycloaddition of Iodomethylcyclopropane with 1,4-Dienes

2eを用いる反応を1,4-ジエン誘導体に適用したところ、三つの炭素-炭素結合形成反応([3+2]付加環化と引き続く5-エキソ環化)が連続的に生じ、ピシクロ[3.3.0]オクタン誘導体**11**が一段階で合成可能となる(スキーム15)²⁰⁾。非対称な1,4-ジエン誘導体(R=H)との反応では、アルケン部位の反応性に応じた完全な位置選択性が観察された。例えば、1,4-ヘキサジエン(R=Me)との反応では、アリルマロネートラジカル[•]の最初の攻撃はより反応性が高い1-アルケン部位で優先的に生じており、1,2-二置換アルケン部位が最初に攻撃された生成物は全く得られてこない。このように**2e**を用いるラジカル付加環化はシクロペンタン骨格のみならず、ピシクロ[3.3.0]オクタン誘導体の一段階合成法としても有用であることを明らかにした。

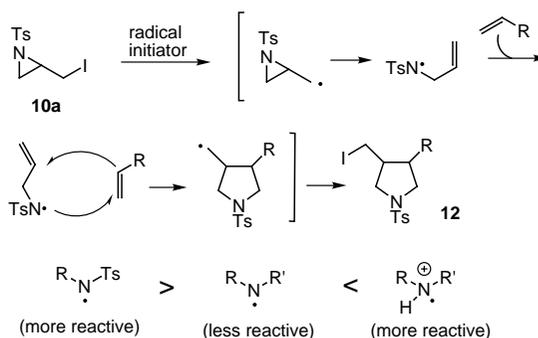
5. ヨードアジリジン誘導体を用いるラジカル[3+2]付加環化反応

次に類似のヨードアルキル 3 員環化合物であるヨードアジリジン誘導体 **10** を用いるラジカル[3+2]付加環化反応について述べる。アザホモアリルラジカル(2-アルケニルアミルラジカル)とアルケン類との[3+2]付加環化反応は、ピロリジン誘導体の 1 段階合成法を提供するものであるが、ホモアリルラジカルとの反応とは対照的にアザホモアリルラジカルとの反応に関する報告はわずか 1 例のみである(スキーム 16)²¹⁾。報告されている Newcomb らの反応も、1) 大過剰(100 equiv)のアルケンを必要とし収率も 50% 台である、2) 検討されているアルケンがエノールエーテルのみであり、かつ反応例が少ない(3 例)ため反応の適用と限界が不明瞭である、3) より反応活性なアリルアミニウムラジカルを生成するためにプロトン酸の添加を必要とするなど多くの問題点がある。アザホモアリルラジカルとの反応に限らず、窒素ラジカルとアルケン類との反応のほとんどはエントロピー的に有利な分子内 5-エキソ環化に限定されており²²⁾、分子間付加に関する報告例はさほど多くない。これは窒素ラジカルとの反応性が炭素ラジカルと比較して大きく低下していることや、有用な窒素ラジカル前駆体が開発されていないことなどに起因するものと考えられる。



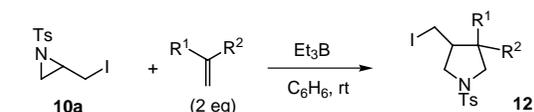
Scheme 16. [3+2] Cycloaddition with Azahomoallyl Radical Species

我々は上述した *N*-アリルトシルアミド誘導体のヨード環化によって容易に得られるヨードアジリジン誘導体が良いアザホモアリルラジカル前駆体になるのではないかと期待した。すなわち、ヨードアジリジン **10a** をトリエチルボランで処理するとアジリジニルメチルラジカルの位置選択的な開裂を経てアリルアミルラジカルが生成し、アルケン類の共存下ではヨードアトムトランスファー型の[3+2]付加環化反応が進行するのではないかと考えた。窒素ラジカルは求電子的なラジカル種であり(スキーム 16)、その反応性は窒素上の電子密度が低下するにつれ向上することが知られている(スキーム 17)したがって、**10a** から生じるトシルアミルラジカルは、通常のアミルラジカルよりもアルケンに対し高い反応性を有することも期待された。



Scheme 17. Radical Iodine Atom Transfer [3+2] Cycloaddition with Iodoaziridine

最初に,ヨードアジリジン **10a**を用いて種々のアルケン類との反応を検討した(スキーム 18)。エノールエーテルやケテンアセタールとの反応をトリエチルボランの存在下で行なったところ,いずれも良好な収率(62-71%)で付加環化生成物**12a-12c**を得ることができた^{23), 24)}。当初期待した通り,本反応で生じる *N*-アリルトシルアミジルラジカルの反応性は比較的高く,反応は2当量のアルケンの存在下でも効率良く進行する。次にアルキル置換アルケンとの反応を検討したところ,エノールエーテル誘導体に比べ収率の低下が見られた(スキーム 18)。上述したように窒素ラジカルは求電子的なラジカル種であるため,アルケンの電子密度が低下すると反応収率も減少すると考えられ,特に1-アルケン(1-ヘキセン)との反応ではそれが著しくこの場合の収率は34%(**12e**)であった。なお,アリルアミジルラジカルとアルケン類との反応における立体選択性は一般に低く,この点については今後の検討課題である。

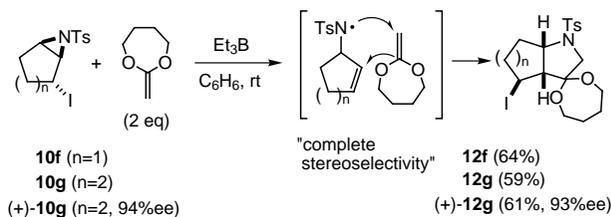


Alkenes	Products 12	<i>cis/trans</i>	Yield
CH ₂ =CHOTMS	12a (R ¹ = OH, R ² = H)	1.3	66%
CH ₂ =C(Me)OMe	12b (R ¹ =Me, R ² =OMe)	1/1.7	71%
CH ₂ =C-O(CH ₂) ₄ O-	12c (R ¹ =R ² = -O(CH ₂) ₄ O-)	a	62%
methylene cyclohexane	12d (R ¹ =R ² = -(CH ₂) ₅ -)	—	56%
1-hexene	12e (R ¹ =H, R ² = <i>n</i> -Bu)	2.1	34%

^asingle stereoisomer

Scheme 18. Radical [3+2] Cycloaddition of **10a** with Various Alkenes

一方,双環性のヨードアジリジン **10f** (n = 1), **10g** (n = 2)とケテンアセタールとの反応はほぼ完全な立体選択性で進行し,それぞれオクタヒドロシクロペンタピロール誘導体**12f**やオクタヒドロインドール誘導体**12g**を与えた(スキーム 19)。特に,オクタヒドロインドール骨格は生理活性天然アルカロイドに数多く見られる基本構造であるため,次に**12g**の不斉合成について検討した。すなわち,光学活性なヨードアジリジン(+)-**10g**(94%ee)を用いてケテンアセタールとの反応を行なったところ,反応はほぼラセミ化することなく進行し,93%eeの(+)-**12g**が得られた。現在,光学活性な(+)-**12g**を用いたオクタヒドロインドール天然物の合成について検討を加えている。



Scheme 19. Radical [3+2] Cycloaddition with Bicyclic Iodoaziridines

6, おわりに

以上述べてきたように,我々は金属試薬を利用した新規ヨード環化反応,ならびにヨード環化反応の生成物であるヨードアルキル3員環化合物をラジカル前駆体として用いる[3+2]付加環化反応の開発に成功した。これらの反応は容易に合成可能な環化前駆体を用いて行なうことができ,かつ高い位置および立体選択性で進行するため,炭素環状化合物や含窒素複素環化合物の有用な合成方法になるものと考えられる。

なお,本研究は参考文献中に記した共同研究者の努力の賜物であり,ここに深く感謝いたします。また,文部省科学研究費と日本学術振興会からの研究支援に対しても深謝致します。

参考文献

- 1) For reviews in relation to halocyclization: a) P. A. Bartlett, In *Asymmetric Synthesis*, Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Orland, 1984, Vol. 3, p411. b) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron*, **46**, 3321 (1990). c) K. E. Harding, T. H. Tiner, In *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. B. M. Trost, I. Fleming, pergamon Press, New York, 1991, Vol. 4, p363.
- 2) M. J. Bougalt, *Compt. Rend.*, **139**, 864 (1904).
- 3) For a review: a) O. Kitagawa, T. Taguchi, *Synlett*, 1191 (1999).
- 4) D. P. Curran, C. Chang, *J. Org. Chem.*, **54**, 3140 (1989).
- 5) a) O. Kitagawa, T. Inoue, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2167 (1992). b) O. Kitagawa, T. Inoue, K. Hirano, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **58**, 3106 (1993). c) T. Inoue, O. Kitagawa, Y. Oda, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 8256 (1996).
- 6) T. Inoue, O. Kitagawa, O. Ochiai, T. Taguchi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 691 (1995).
- 7) T. Inoue, O. Kitagawa, S. Kurumizawa, O. Ochiai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1479 (1995).
- 8) T. Inoue, O. Kitagawa, A. Saito, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **62**, 7384 (1997).
- 9) O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Inoue, Y. Watanabe, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **63**, 9470 (1998).
- 10) A. Saito, M. Okada, Y. Nakamura, O. Kitagawa, H. Horikawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, **123**, 75 (2003).
- 11) a) A. J. Biloski, R. D. Wood, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3233 (1982). b) M. Hirama, M. Iwashita, Y. Yamazaki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4963 (1984). c) S. Knapp, A. Levorse, *J. Org. Chem.*, **53**, 4006 (1988).
- 12) M. Fujita, O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **62**, 7330 (1997).
- 13) T. Itoh, M. Watanabe, T. Fukuyama, *Synlett*, 1323 (2002).
- 14) R. D. Evans, J. W. Magee, J. H. Schauble, *Synthesis*, 862 (1988).
- 15) O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **63**, 4842 (1998).
- 16) For reviews: a) P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.*, **93**, 2091 (1993). b) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3215 (2001). c) T. R. Rheault, M. P. Sibi, *Synthesis*, 803 (2003).
- 17) a) K. S. Feldman, A. L. Romanelli, R. E. Jr. Ruckel, R. F. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3300 (1988). b) K. Miura, K. Fugami, K. Oshima, K. Uchimoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5135 (1988).
- 18) a) D. P. Curran, M. Chen, E. Spletzer, C. Seong, C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8872 (1989). b) B. B. Snider, B. O. Buckman, *Tetrahedron*, **45**, 6969 (1989).

- 19) O. Kitagawa, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **67**, 922 (2002).
- 20) O. Kitagawa, Y. Yamada, A. Sugawara, T. Taguchi, *Org. Lett.*, **4**, 1011 (2002).
- 21) M. Newcomb, M. U. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1675 (1990).
- 22) For reviews in relation to nitrogen centered radicals: a) L. Stella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 337 (1983). b) J. L. Esker, M. Newcomb, In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Ed. A. R. Katritzky, Academic Press: San Diego, 1993, Vol. 58, pp 1-45. c) A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron*, **53**, 17543 (1997).
- 23) a) O. Kitagawa, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 3865 (2001). b) O. Kitagawa, S. Miyaji, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **68**, 3184 (2003).
- 24) ほぼ同時期にアザホモアリルラジカル種を用いる類似の付加環化反応が大島らによっても報告されている。T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.*, **3**, 2709 (2001).

執筆者紹介 北川 理 (きたがわ おさむ) 東京薬科大学 薬学部 講師

[ご経歴] 1984年 東京薬科大学薬学部卒業。1989年 同大学大学院博士課程修了, 同年同大学助手, 1993-1994年 カンザス大学薬学部博士研究員, 1995年より現職。

[ご専門] 有機合成化学

田口 武夫 (たぐち たけお) 東京薬科大学 薬学部 教授

[ご経歴] 1969年 東京工業大学理学部化学科卒業。1974年 同大学大学院博士課程修了, 同年同大学助手, 1976年 東京薬科大学薬学部講師, 1981年 UCLA 博士研究員, 1989年より現職。

[ご専門] 有機合成化学, 有機フッ素化学