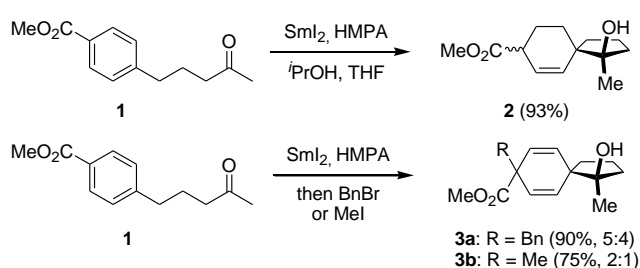


ヨウ化サマリウムを用いた新規タンデム型
スピロ環形成反応の開発

京都薬大¹、阪大院薬²、京大院薬³ ○岩崎 宏樹¹、筒井 望²、江口 徹²、
宮澤 恵理子¹、有光 健治¹、小関 稔¹、大野 浩章³、田中 徹明²、山下 正行¹

ヨウ化サマリウム(II)は、毒性の少ない緩和な一電子還元剤であり、その有用性からこれまでヨウ化サマリウム(II)を用いた多彩な反応が報告されている。ヨウ化サマリウム(II)を用いた有機合成反応は官能基選択的還元反応と還元的炭素-炭素結合形成反応に大別され、特に後者においては、多重結合に対するケチルラジカルの付加を用いた分子内環化反応が種々報告されている。近年、オレフィンの代わりに芳香環をラジカル受容体とした反応が報告されているが、いずれも縮環化合物の合成であり、側鎖の根元で閉環したスピロ環化合物を形成する反応はごくわずかであった。

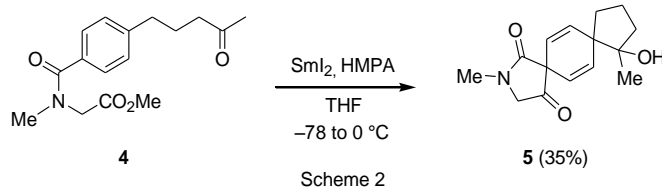
一方我々は、エステル基のパラ位にカルボニル側鎖を有する基質 **1** を用いることで、高収率でスピロ閉環体 **2** が得られることを見出している (Scheme 1)。また詳細な検討の結果、本反応はジエニルアニオン中間体を経て進行することが明らかとなり、ハロゲン化アルキル等の適当な求電子剤を添加することで、スピロ環形成アルキル付加体 **3** を one-pot で得ることに成功している。なお、このとき得られた生成物はエステル基を有する四級炭素原子に由来するジアステレオ混合物であり、本反応において二つの四級炭素部分の相対配置は完全に制御されていることが明らかとなっている。



Scheme 1

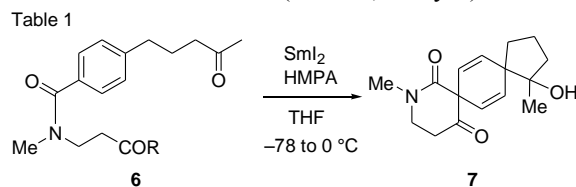
そこで今回、本スピロ環形成反応の応用を図るべく、その反応中間体と考えられるジエニルアニオンに着目し、これを適当な分子内求電子体により補足する新規タンデム型スピロ環形成反応の開発に着手した。¹⁾

まず側鎖に、求電子部位としてメチルエステル基を有するアミド基をもつ基質 **4** を用いて、HMPMA の存在下ヨウ化サマリウム(II)によるタンデム型ラジカル環化反応の検討を行った。その結果、目的とする三環性スピロ環化合物 **5** を得ることに成功した (Scheme 2)。また本反応において、エステル基の α 位での開裂が確認されており、基質の分解による収率の低下が示唆された。



Scheme 2

そこで、一炭素伸長した基質 **6** を用いて検討を行った。その結果、目的の環化体 **7** が中程度の収率で得られ、期待した通り dispiro[4.2.4.2]tetradecane 骨格形成反応と比べ、収率が向上した (Table 1, Entry 1)。次に、収率の改善を目的に求電子体の検討を行った。求電子部位としてフェニルエステル、シアノメチルエステル及び Weinreb アミドを有する基質を用いて検討を行った結果、脱離能の高いフェニルエステルを有する基質 **6b** においてメチルエステルの場合と同等の結果を得た (Table 1, Entry 2)。また、シアノメチルエステル基、Weinreb アミド基を有する基質 **6c**、**6d** はヨウ化サマリウム(II)に対して安定ではないため、収率の低下を招いたと推測される (Table 1, Entries 3 and 4)。本検討結果から、基質安定性の観点より、メチルエステル基を最適な脱離機として今後の検討を行った。



Entry	Substrate	R	Product yield (%)
			7
1	6a	OMe	44
2	6b	OPh	44
3	6c	OCH ₂ CN	11
4	6d	NMe(OMe)	28

次に、本反応における立体障害の影響を調べる目的で、アミド側鎖上に置換基を有する基質を用いて検討を行った。まず、窒素上にメチル基よりも嵩高いイソプロピル基を有する基質 **8a** を用いて検討を行った。その結果、窒素上の置換基がメチル基の場合と比べ、収率が低下した (Table 2, Entry 1)。これは、窒素上の置換基が嵩高いと二度目の閉環の際に環化に有利なコンホメーションをとりにくいためであると考えられる。また、エステル基の α 位、 β 位それぞれにメチル基を導入した基質 **8b**、**8c** を用いて検討を行った。基質 **8b** においては、置換基を持たない場合と比べ収率は向上したが、基質 **8c** においては収率が低下する結果となった (Table 2, Entries 2 and 3)。以上の結果から、エステル基の α 位の置換基は反応部位と近接しているため立体障害として働き、 β 位の置換基は反応に有利なコンホメーションをとりやすくすることに寄与している可能性がある。

さらに、ケトン側鎖上における置換基が本反応に与える影響を調べる目的で、ケトン側鎖末端にそれぞれ、エチル基、イソプロピル基及びベンジル基を持つ基質を用いて検討を行った。その結果、いずれの基質においてもケトン側鎖末端がメチル基の場合と比べて収率は低下するものの、対応する望みのスピロ閉環体を得ることに成功した (Table 3, Entries 1-3)。ケトン側鎖末端の置換基が嵩高くなるにつれ収率が低下したことから、側鎖末端の置換基が嵩高いと 1 度目の閉環が進行しにくいため、収率が低下したものと推測される。さらに、側鎖末端を環状ケトンとした基質 **11** を用いて検討を行った。その結果、低収率ではあるが、期待通りの環化が進行し、多環性化合物の一挙合成に成功した (Table 3, Entry 4)。

最後に、スピロ環化を含むタンデム型環化反応の一環として、1 度目の環形成において縮環型中間体を与えると予想される、アミド側鎖のメタ位にケトン側鎖を有する基質 **16** 及び **17** を用いて検討を行った。その結果、1 度目の環形成が 5 員環、6 員環いずれの場合においても、期待した通り、一度目の環化がアミド側鎖のパラ位で進行した環化体が得られた (Scheme 3)。また、1 度目の環形成における立体選択性は制御されており、メチル基と隣のプロトンがアンチになるように配置されていることを NOE により確認している。(Scheme 3)。

<参考文献>

1) Iwasaki, H.; Tsutsui, N.; Eguchi, T.; Ohno, H.; Yamashita, M.; Tnanaka, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1770-1772.

Table 2

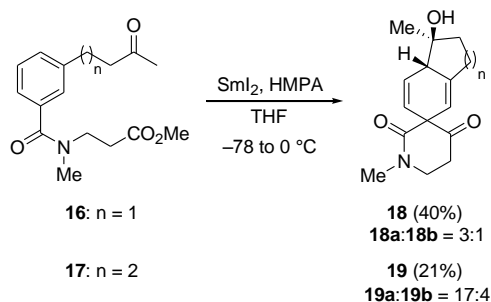
Entry	Substrate	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Product yield (%) ^a
						9
1	8a	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	9a :26
2	8b	Me	Me	H	Me	9b :51
3	8c	Me	H	Me	Me	9c :27

^a All the reactions were carried out in THF using Sml₂ (5 equiv.) and HMPA (18 equiv.) at -78 to 0 °C.

Table 3

Entry	Substrate	Product ratio (yield) ^a
1		12a:12b = 29:4 (33%)
2		13a:13b = 17:3 (23%)
3		14a:14b = 15:9 (24%)
4		15a:15b = 17:3 (20%)

^a All the reactions were carried out in THF using Sml₂ and HMPA at -78 to 0 °C.



Scheme 3