

シアノ Diels-Alder 反応、シアノエン反応を応用した
形式[2+2+2]環化付加反応によるピリジン環構築法開発

(Massachusetts Institute of Technology) ○坂井健男¹、Rick L. Danheiser

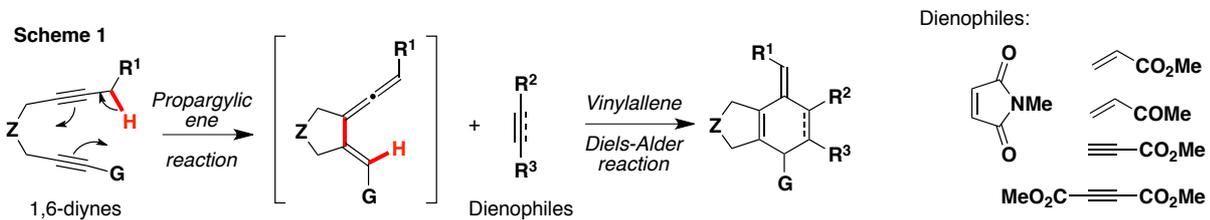
<ニトリル基と Diels-Alder 反応、エン反応について>

シアノ Diels-Alder 反応は、ピリジン環構築法の有望な手法の一つである。しかしながら、ニトリル基の求ジエン体としての反応性が低いため、実際にうまくいった報告例のほとんどは電子求引基によって活性化させたニトリル(例えばトシルシアニドやアシルシアニド)を用いている。それ以外の不活性なニトリルを用いたシアノ Diels-Alder 反応は分子内反応・分子間反応共にほとんど例がない。シアノエン反応も、シアノ Diels-Alder 反応と同様、その例は非常に数が少ない。

我々は、プロパルギルエン-Diels-Alder 連続反応からなる形式[2+2+2]環化付加反応に、分子内のシアノ Diels-Alder 反応およびシアノエン反応を組み込むことに成功し、新たなピリジン環構築法を確立した。と同時に、エントロピー的に極めて有利な分子内の系であれば、不活性なニトリル基も十分に反応し、シアノ Diels-Alder 反応やシアノエン反応が有機合成化学上十分に有用な反応であることを示した²。

<プロパルギルエン-Diels-Alder 連続反応による形式[2+2+2]環化付加反応>

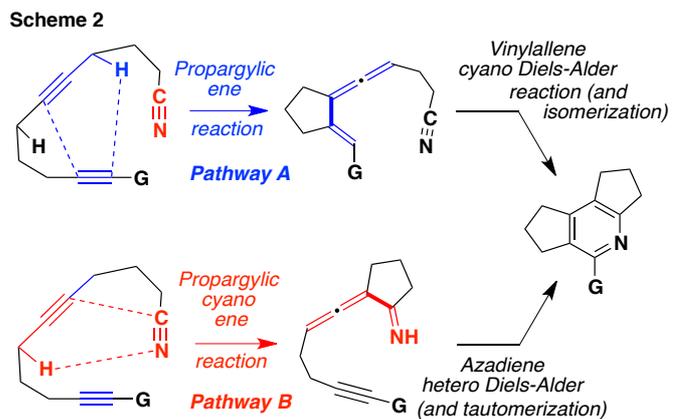
[2+2+2]環化付加反応は、ベンゼン環やピリジン環を一挙に構築できる合成化学上魅力的な反応である。中でも遷移金属触媒を用いたメタラシクロペンタジエン経由の[2+2+2]環化付加反応が最も広く知られており、多くの研究者が様々な遷移金属触媒を開発してきた。その努力のおかげで、最近では全合成等へも広く実用化されるようになり、最終段階にて[2+2+2]環化付加反応を用いてベンゼン環(もしくはピリジン環)を作りつつ各部分構造をくっつけるといった派手な合成も登場し始めている。



報告例は少ないものの、“アリル”部位の代わりに“プロパルギル”部位を用いてもエン反応が進行することが知られている。我々の研究室においても種々の 1,6-ジインと求ジエン体を 1 : 1 の比率で混ぜてトルエン中加熱すると、1,6-ジインが分子内でプロパルギルエン反応を起こしてビニルアレンが生成したのち、求ジエン体が非常に効率よく分子間で環化付加反応を起こすことを見だし、報告している。特に求ジエン体がアルキンの時は、得られた環化付加体(イソ芳香環)を DBU で異性化させることによって、ベンゼン環、すなわち[2+2+2]環化付加体を得られる(Scheme 1)³。

<形式[2+2+2]環化付加反応によるピリジン環合成と二つの経路>

さて、ニトリル基をこの一連の形式[2+2+2]環化付加反応に組み込んだ場合、二つの異なる経路が考えられる (Scheme 2)。一つ目の流れは分子内でプロパルギルエン反応が進行した後、生じたビニルアレンとの間において分子内シアノ Diels-Alder 反応が進行し、異性化後ピリジン環を与える経路 (pathway A)である。二つ目の流れは、アルキンとニトリルの間で、プロパルギルシアノ

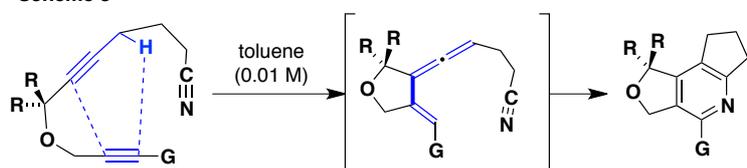


エン反応が進行し、生じたイミノアレンとアルキン間で分子内アザ Diels-Alder 反応が進行し、互変異性化後ピリジン環を与える経路である(Pathway B)。結論としては、いずれの経路も進行しうること、Pathway A と Pathway B が競争する場合、通常は Pathway A が優先して進行すること、また、Pathway B は Pathway A が阻害された場合に、初めて機能することが分かった。これら二つは、異なる経路をたどるものの最終的には同じ[2+2+2]環化付加体、すなわちピリジン環を形成する。

<プロパルギルエン反応—シアノ Diels-Alder 反応連続反応によるピリジン環構築>

実際の反応例を Scheme 3 に示す。Entry 2 においては、ジェミナルジメチルによってプロパルギルシアノエン反応に必要なプロトンがないため、プロパルギルエン反応のみ(つまり Pathway A のみ)しか進行しない。一方でジェミナルジメチルを除いた Entry 1 の場合は Entry 2 に比べて反応に必要な温度が上昇した。これは、ジェミナルジメチルの Thorpe-Ingold 効果による反応促進がなくなり、プロパルギルエン反応に必要なエネルギーが増えたためと考察できる。また、Entry 1 と Entry 4 の比較では、官能基 G に電子求引的なアルキニル基を導入したことで、反応性の向上が見られた。

Scheme 3



Entry

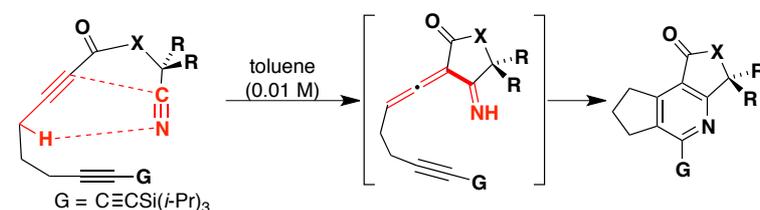
1	R = H, G = H,	160 °C, 21 h, 71%
2	R = Me, G = H,	reflux, 66 h, 96%
3	R = Me, G = H,	140 °C, 15 h, 55%
4	R = H, G = C≡CSiMe ₃ ,	reflux, 24 h, 30%
5	R = H, G = C≡CCH ₂ OSi ^t -BuMe ₂ ,	reflux, 46 h, 37%

これらの結果は、プロパルギルエン反応が先に起こり、その後シアノ Diels-Alder 反応が続いていることを支持する。プロパルギルエン反応がプロパルギルシアノエン反応よりも速いことは直接的な競争実験でも裏付けを行っており、実際の発表にて、その他の反応例と共に議論する予定である。

<プロパルギルエン反応妨害時・・・いよいよ二つ目の経路が利用可能に>

有利なプロパルギルエン反応が適当な官能基によって塞がれている場合においても、トルエン中加熱することで[2+2+2]環化体が得られた。Scheme 4 に示す例では、プロパルギルエン反応を起こすための水素が存在せず、代わりにアミドやエステルのカルボニルが存在する。そのため、Pathway B、すなわちプロパルギルシアノエン反応に続くアザ Diels-Alder 反応によって環化付加体を得られたと考えられる。アミドをエステルに変えたり(Entry 1 vs Entry 3)、ジェミナルジメチルを除いたりする (Entry 1 vs Entry 2)と、大幅に反応に必要な温度が上昇した事実はこの考察と一致する。

Scheme 4



Entry

1	X = NMe, R = Me:	115 °C, 41 h, 74%
2	X = NMe, R = H:	160 °C, 36 h, 58%
3	X = O, R = Me:	150 °C, 20 h, 62%
4	X = O, R = H:	210 °C, 6 h, 35%

実際の発表においては、さらなる直接的なプロパルギルシアノエン反応進行の裏付けとして、Entry 1 の基質においての反応中間体となるイミノアレンの異性体単離や、プトルビニルエーテルとの分子間反応も行ったので、その他の反応例と併せて報告したい。

¹ 現所属：名城大薬

² Sakai, T.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13203; Highlighted in Kral, K.; Hapke, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2434.

³ Robinson, J. M.; Sakai, T.; Okano, K.; Kitawaki, T.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11039–11041.