

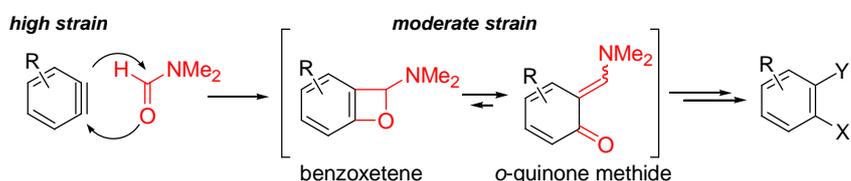
ベンザインとホルムアミドとの〔2+2〕型反応を基盤とした  
多成分連結反応

(兵庫医療大薬) ○吉岡 英斗、甲谷 繁、宮部 豪人

### 1. 緒言

ベンザインは、環内に大きく歪んだ三重結合を持ち、強い求電子性を有する不安定な化合物である。近年特に、温和な条件下でベンザインを発生できる *o*-トリメチルシリルアールトリフラートが報告されて以降、これまでに無い新しい反応の開発研究が活発に行われている。<sup>1)</sup> 我々は、ベンザインに求核剤と求電子剤が連続的に反応することに注目し、いくつかのカルボニル化合物との反応を検討してきた。その結果、ベンザインとホルムアミドとの〔2+2〕型反応が起こり、不安定なベンゾオキセテンや *o*-キノンメチドを中間体として経由する反応が進行すること

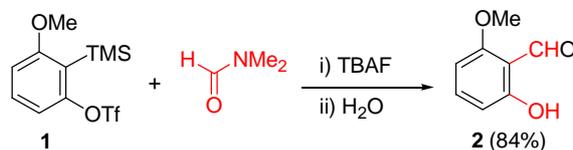
を見出した (Scheme 1)。<sup>2)</sup> これらの中間体は、歪み由来の高い反応性を有するために、更なる反応の基質となることが期待でき、様々な連続反応が開発できるのではないかと考えた。



Scheme 1

### 2. ベンゾオキセテン中間体を経由した反応

はじめに、いくつかのカルボニル化合物とトリフラート **1** との反応を検討した (Scheme 2)。その結果、DMF などのホルムアミドを用いた場合に、ベンゾオキセテンを経由したと考えられるサリチルアルデヒド類 **2** が得られた。反応中間体を計算化学により確認したところ、ベンザイン



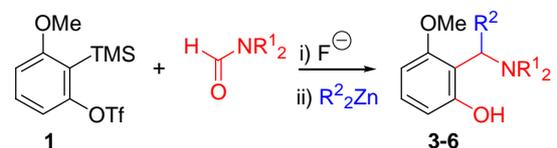
Scheme 2

(-343.343682 au) と DMF (-247.045380 au) から 4 員環中間体のベンゾオキセテン (-590.461743 au) が形成されることにより、大きな安定化効果が得られることが分かった。<sup>3)</sup> さらに、ベンゾオキセテン中間体は、より安定な *o*-キノンメチド中間体へと変換されることが示唆された。

### 3. 中間体の捕捉と三成分連結反応への展開

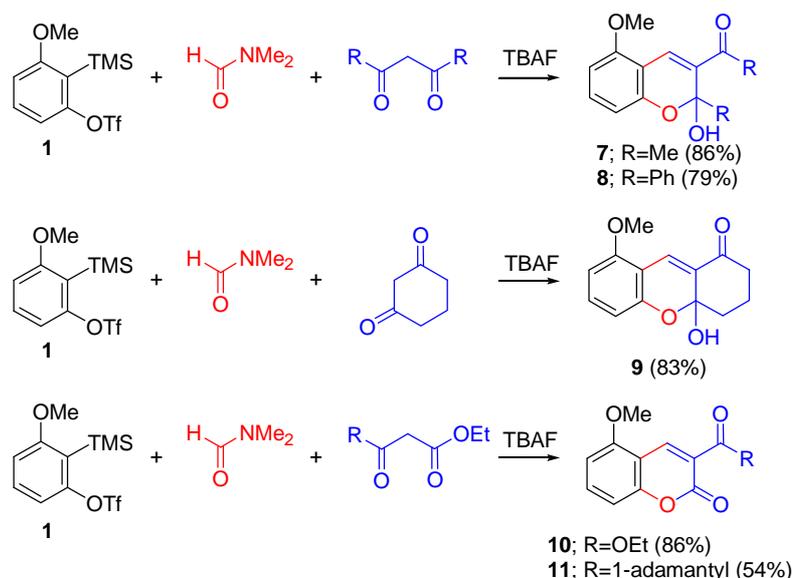
これら中間体を有機金属試薬で捕捉することを考え、いくつかの捕捉反応を検討した (Table)。その結果、ジエチル亜鉛を加えた場合、目的のアミノフェノール **3** が生成することが分かった (Entry 1)。さらに、ジメチル亜鉛やジフェニル亜鉛を加えた場合にも、目的のアミノフェノール **4** と **5** が生成した (Entries 2 and 3)。また、アミドとしてかさ高い 1-formylpiperidine を用いた場合にも、収率の低下は見られたがアミノフェノール **6** が得られた (Entry 4)。

Table. Trapping Reaction Using Organozinc Reagents.



Entry	Reagents	Product (% Yield)
1	DMF, Et <sub>2</sub> Zn, CsF	<b>3</b> ; R <sup>1</sup> =Me, R <sup>2</sup> =Et (71%)
2	DMF, Me <sub>2</sub> Zn, CsF	<b>4</b> ; R <sup>1</sup> =Me, R <sup>2</sup> =Me (69%)
3	DMF, Ph <sub>2</sub> Zn, CsF	<b>5</b> ; R <sup>1</sup> =Me, R <sup>2</sup> =Ph (97%)
4	1-formylpiperidine, Et <sub>2</sub> Zn, TBAF	<b>6</b> ; R <sup>1</sup> =-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> -, R <sup>2</sup> =Et (40%)

次に、反応中間体を効果的に捕捉する三成分連結反応の開発を目指し、活性メチレン化合物共存下での反応を検討した (Scheme 3)。初めに、アセチルアセトンを用いた反応を検討した結果、DMFを溶媒として用いることにより、ベンザインは DMF、アセチルアセトンの順で反応し、目的の 2H-クロメン (7) が良好な収率で得られた。本反応は、既知されている活性メチレン化合物へのベンザインの挿入を抑制した新しい反応である。基質一般性を調べた結果、メチル

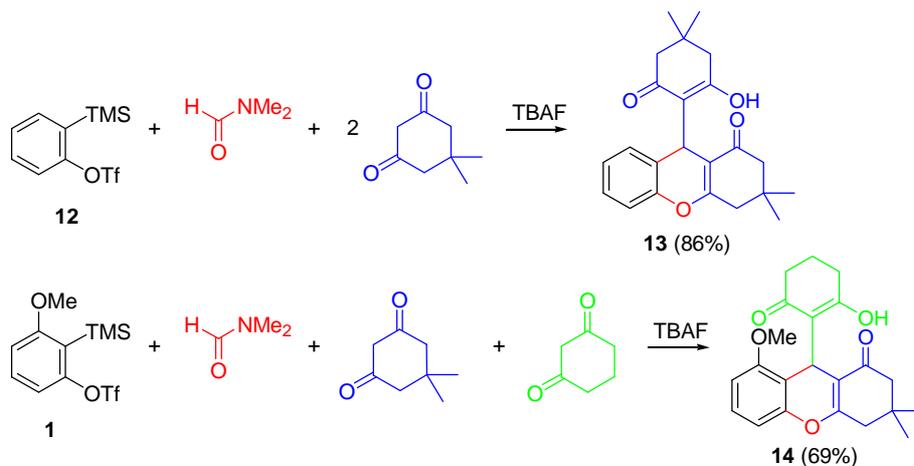


Scheme 3

ル基からフェニル基に変更しても目的の反応が進行した。また、環状ジケトンを用いた場合にも目的の三環性生成物 9 が得られた。さらに、基質としてエステル類を用いた場合にはそれぞれ目的のクマリン 10 および 11 を得た。

#### 4. 四成分連結反応への展開

キサントレン-1-オン (9) の合成は、反応条件により二分子の活性メチレン化合物が連続的に反応することが分かった。そこで、反応条件を精査した結果、ニューロペプチド YY5 受容体選択的アンタゴニスト 13<sup>4)</sup> の簡便な合成に成功した (Scheme 4)。さらに、異なる環状ジケトンを段階的に加え



Scheme 4

ることにより、これまでに例のない四成分連結反応が進行し、化合物 14 が得られた。これらの反応は、ベンザインの歪みを利用した連続反応であり、歪みを段階的に解消することにより多成分連結反応が温和な条件で進行することが明らかとなった。

#### 参考文献

- 1) For reviews; a) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 701-730. b) Pena, D.; Perez, D.; Guitian, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3579-3581. c) Yoshida, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2010**, *83*, 199-219.
- 2) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Miyabe, H. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1956-1959.
- 3) Hartree-Fock 6-311G\* by using Spartan'08 Essential Edition (Wavefunction, Inc.).
- 4) N. Sato, M. Jitsuoka, T. Shibata, T. Hirohashi, K. Nonoshita, M. Moriya, Y. Haga, A. Sakuraba, M. Ando, T. Ohe, H. Iwaasa, A. Gomori, A. Ishihara, A. Kanatani, T. Fukami, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4765-4770.