

# ルテニウム錯体を用いるアルキンの分子内ダブルヒドロ官能基化と スピロアミナルの化学選択的開裂反応

## Ruthenium-catalyzed intramolecular double hydrofunctionalization of alkynes and chemoselective cleavage of spiroaminals

応用化学専攻 西村 和馬  
NISHIMURA Kazuma

### 1. 緒言

スピロアミナルは天然物や医薬品中間体等の生物活性化合物に含まれる構造モチーフであり、その合成法としてケトンの分子内脱水環化が知られている。一方、遷移金属錯体を用いたアルキンの分子内ヒドロ官能基化は、*O*-および *N*-複素環化合物のアトムエコノミーに優れた合成法であると考えられる<sup>1</sup>。

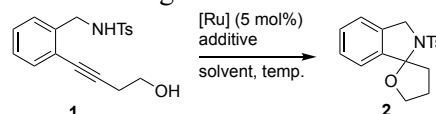
当研究室では Hoveyda–Grubbs 錯体 (HG-II) と DMF から調製したルテニウム種を用いたアルキンジオールの環化異性化により、種々のアセタールが効率よく得られることを見出している<sup>2</sup>。筆者は今回、 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2/\text{AgNO}_3$  触媒系を用いることで、芳香族および脂肪族アルキンからスピロアミナルを良好な収率で合成する手法を開発した。さらにスピロアミナルをルイス酸と求核剤で処理することで多様な *O*-および *N*-複素環化合物に変換可能であることを見出した。

### 2. 結果及び考察

アルキンの分子内ヒドロ官能基化の条件最適化を行った (Table 1)。当研究室が見出した HG-II と DMF から調製したルテニウム種を用いると、スピロアミナル **2** が中程度の収率で得られた (entry 1)。続いて  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$  を検討したところ、目的物は低収率でしか得られなかったが (entry 2)、AgOAc や AgOTf を加えると転換率が向上し、AgOCOCF<sub>3</sub> や AgNO<sub>3</sub> を添加すると **2** が高収率で得られた (entries 3–6)。他方、太田らが報告した AgOTf とリン配位子を加える反応条件下では、目的物 **2** を収率 75% で得た (entry 7)<sup>3</sup>。

続いて基質一般性の検討に取り組んだ (Table 2)。芳香族アルキン **3** を用いると、**1** を用いたときよりも反応性が低く、目的物を低収率で与

Table 1. Screening of reaction conditions



entry	[Ru] <sup>a</sup>	additive (mol%)	solvent	temp.	yield (%)	rsm (%)
1	HG-II + DMF <sup>b</sup>	None	xylenes	125	64	20
2	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$	None	xylenes	125	45	31
3	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$	AgOAc (5)	xylenes	125	63	29
4	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$	AgNO <sub>3</sub> (5)	xylenes	125	82	0
5	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$	AgOTf (5)	xylenes	125	73	0
6	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$	AgOCOCF <sub>3</sub> (5)	xylenes	125	87	0
7	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$	AgOTf (10) dppbz (5)	CHCl <sub>3</sub>	reflux	75	0

<sup>a</sup> 2.5 mol% for  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$

<sup>b</sup> Ru complex was pretreated with DMF at 120 °C

えた (entry 2)。芳香族アルキン **5** ではスピロアミナル **6** が中程度の収率で得られた (entry 3)。本基質においては  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2/\text{AgNO}_3$  触媒系がもっともよい結果を与え、 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2/\text{AgOCOCF}_3$  触媒系や  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2/\text{AgOTf}/\text{dppbz}$  触媒系に対する優位性が明らかとなった。芳香族アルキン **7, 9** を用いて環化を試みたが、[5,6]-および[6,5]-スピロアミナルは得られなかったことから、アルキンと求核性官能基の位置関係が重要であることが明らかとなった (entries 4, 5)。一方、脂肪族アルキンでは芳香族アルキンよりも収率良くスピロアミナルが得られた (entries 6, 7)。これは芳香環との共役によりアルキンの電子密度が低下し、ルテニウム種によるアルキンの活性化が効率よく進行しないためであると推察される。また、本反応では 5-endo 環化が優先することで、位置選択的に生成物のスピロアミナルを与えることが明らかとなった (entries 8–10)。

Table 2. Synthesis of spiroaminals

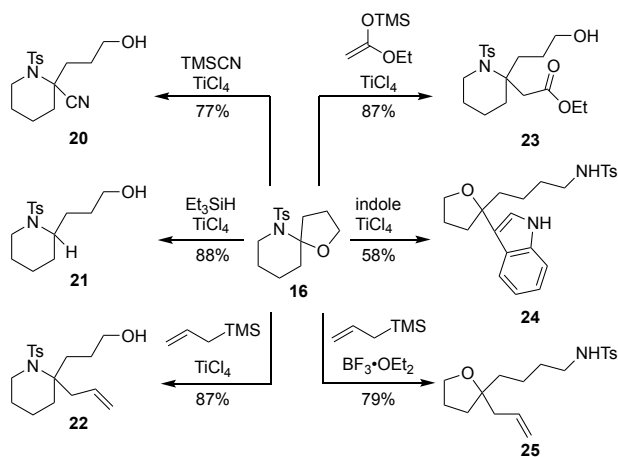
substrates products

entry	substrate	product(s)	entry	substrates	results
1		 2 (82%)	6		 12 (79%)
2		 4 (38%)	7		 14 (87%)
3		 6 (52%)	8		 16 (60%)
4		 8 (34%)	9		 18 (65%)
5		 10 (17%)	10 <sup>a</sup>		 16 (27%) + 18 (23%)

<sup>a</sup> Using  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$  (5 mol%),  $\text{AgNO}_3$  (10 mol%)

続いてスピロアミナル **16** を用いて *O*-および *N*-複素環化合物の合成を検討した (Scheme 1)。 $\text{TiCl}_4$  存在下、求核剤で処理すると *C*-*O* 結合が化学選択的に開裂し、ピペリジン誘導体 **20–23** を与えた。一方、求核剤にインドールを用いるとテトラヒドロフラン誘導体 **24** が単一の異性体として得られた。また、ルイス酸に  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いるとテトラヒドロフラン誘導体 **25** を与えた。

Scheme 1. Synthesis of aza- and oxacycles.



### 3. 結論

$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$  と  $\text{AgNO}_3$  を用いることで、芳香族および脂肪族アルキンから対応するスピロアミナルを良好な収率で得られることを見出した。さらに、合成したスピロアミナルはルイス酸条件下で種々の求核剤を作用させることにより、対応する *O*-および *N*-複素環化合物を化学選択的に与えた。以上より、容易に合成可能なアルキンからスピロアミナルを経由することで、多様な *O*-および *N*-複素環化合物を合成する手法の開発に成功した。

### 引用文献

- (1) Wagner, B.; Belger, K.; Minkler, S.; Belting, V.; Krause, N. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 391.
- (2) Iio, K.; Sachimori, S.; Watanabe, T.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7851.
- (3) Oe, Y.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2806.

### 対外発表

- (1) 日本化学会第 100 春季年会 (口頭発表)
- (2) 第 10 回 CSJ 化学フェスタ (ポスター発表)
- (3) 日本化学会第 101 春季年会 (口頭発表予定)
- (4) Nishimura, K.; Hanzawa, R.; Sugai, T.; Fuwa, H. manuscript in preparation.