

有機金属触媒を用いる、 α,ω -ジエンの環化異性化反応

Cycloisomerizations of α,ω -Dienes Using Organometallic Catalysts

千葉大学大学院薬学研究院 博士後期課程2年 寺田 幸芳
YUKIYOSHI TERADA (Graduate Student)

助手 有澤 光弘
MITSUHIRO ARISAWA (Assistant Professor)

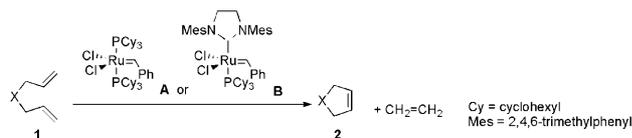
教授 西田 篤司
ATSUSHI NISHIDA (Professor)

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

1. はじめに

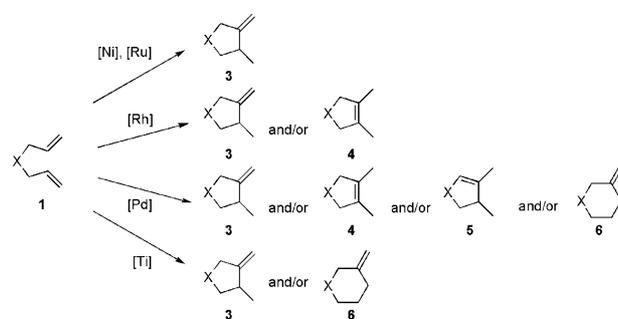
遷移金属錯体を用いる触媒的炭素-炭素結合形成反応は、いまや有機合成化学において基本的かつ重要な合成ツールとなっている。 α,ω -ジエンと遷移金属錯体、例えばルテニウム錯体との反応といえば多くの読者は、Ring-Closing Metathesis (RCM) を思い起こすだろう。RCMは、二つのオレフィン同士が分子内にて反応し、エチレンの放出とともに、環形成が進行する反応であり、Grubbs らによって、高活性かつ官能基許容性が高いルテニウムカルベン触媒AやBが開発されて以来、有機合成化学の様々な分野で利用されてきた (Scheme 1)¹⁾。

Scheme 1. Ring-Closing Metathesis

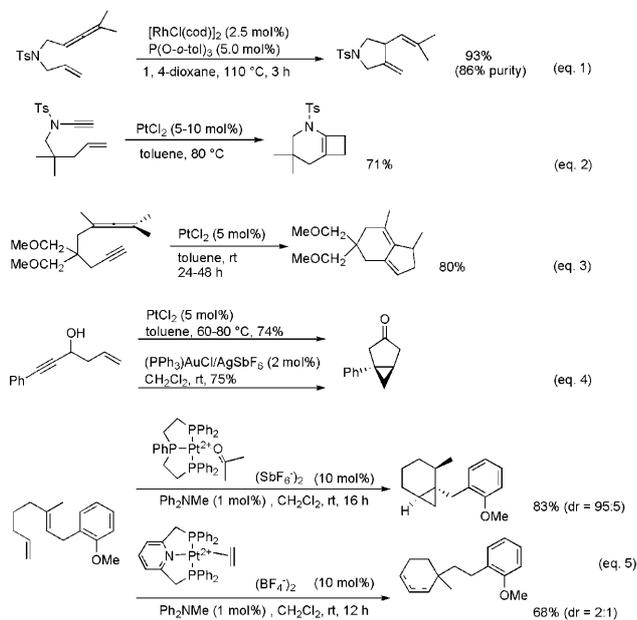


一方、環化異性化反応は、炭素ユニットの喪失を伴わずに炭素環、複素環を構築できることから、アトムエコノミーの観点²⁾から優れている反応である (Scheme 2)³⁾。本反応に関する研究は、1980年代半ばから1990年代後半までほとんど行われていなかったが、ここ数年着実に進歩しており近年大きな注目を集めている (Scheme 3)⁴⁾。例えば、ごく最近の報告例として、伊藤らによって報告されたロジウム錯体を用いるアレンエンの反応^{4a)} (eq.1)、Malacriaらによって報告されたプラチナ錯体を用いるエンニン系の反応^{4b)} (eq.2)、同じくMalacriaらによるプラチナ錯体を用いるアレンインの反応^{4c)} (eq.3)、Fürstnerら

Scheme 2. Cycloisomerization of α,ω -Diene



Scheme 3. Recent Studies on Cycloisomerizations.



により報告されたプラチナ錯体及び金錯体を用いる5-エン-1-イン-3-オール^{4c)}の反応 (eq.4)、Gagnéらによるプラチナ錯体を用いる1,6-ジエン^{4f)}の反応 (eq.5)。

環化異性化反応には以下のような特徴がある。

- ・触媒的に進行し、炭素ユニットの喪失を伴わないため、反応後の廃棄物が少ない。
- ・さまざまな金属錯体が本反応を触媒する (Rh, Ni, Ti, Pd, Ru etc.)。
- ・さまざまな位置に二重結合を有する、炭素環、複素環を構築できる。

以上の点から、触媒的環化異性化反応は今後もさらに発展が期待される重要な研究課題であろう。

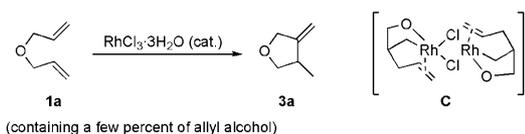
既述したように、本反応では、 α,ω -不飽和多重結合化合物を出発物質とし、多重結合としてアルケン、アルキン、アレンが多様に組み合わせられている。本総説では、 α,ω -ジエンの触媒的環化異性化反応を、触媒の中心金属によって分類し、本反応の開発の経緯、メカニズム、現状における問題点を概説する。

2. Rh catalyst system ^{5a-e)}

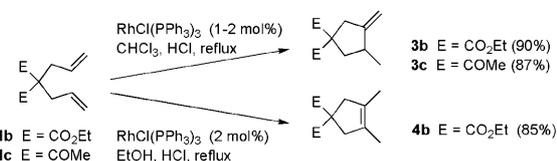
遷移金属錯体を用いる、 α,ω -ジエンの触媒的環化異性化反応は、1971年にMaloneらにより始めて報告された (Scheme 4) ^{5a)}。数パーセントのallyl alcoholを含む、diallyl ether **1a**を触媒量の $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ と加熱すると、*exo*-メチレンテトラヒドロフラン**3a**が得られる。Allyl alcoholと $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ をメタノール中で加熱還流すると、錯体**C**が結晶として得られることから、環化異性化反応についても、錯体**C**の関与が示唆されているが、反応機構等の詳細は明らかにされていない。

Rh錯体を用いる環化異性化反応の、炭素環骨格合成への応用はGriggらにより1980年に報告されている (Scheme 5) ^{5b,c)}。同時期にGriggらはPd錯体を用いる

Scheme 4.



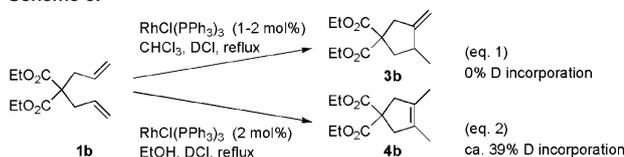
Scheme 5.



環化異性化反応も見出ししているが^{5c)}、Pd錯体については後述する (Scheme 11)。

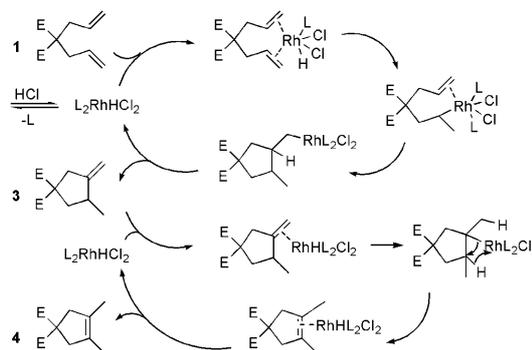
ジエン**1b**あるいは**1c**を、HClを予め飽和させたクロロホルム中、Wilkinson錯体 ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) 存在下、加熱還流すると*exo*-メチレンシクロペンタン**3b**あるいは**3c**が選択的に得られる。一方、**1b**をHClを予め飽和させたエタノール中、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 存在下、加熱還流すると、シクロペンテン**4b**が選択的に得られる。本反応では、HClの存在が重要であり、HCl非存在下では収率が低下する。GriggらはDCIを用いた実験結果 (Scheme 6) から、以下の反応機構AおよびBを提唱している (Scheme 7)。

Scheme 6.

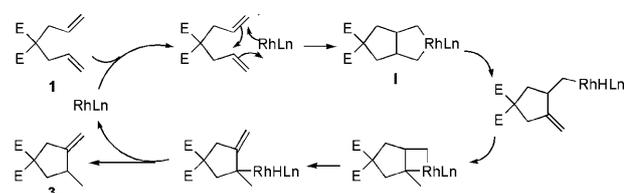


Scheme 7.

<Mechanism A in CHCl_3 , EtOH>



<Mechanism B in CHCl_3 >



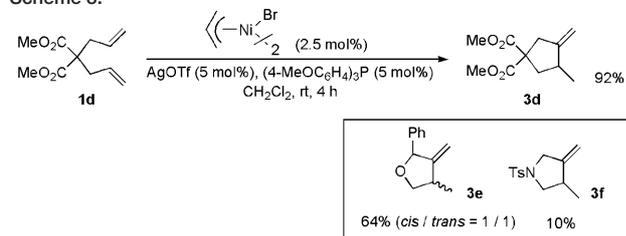
反応機構Aは系中で生成した L_2RhHCl_2 が本反応を触媒するというものである。 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ がHClと反応することにより、 $\text{RhHCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を生成することは、既に報告されており、実際、ジエン**1b**はDCIで飽和させたエタノール中で反応すると、重水素化されたシクロペンテン**4b**を与えることから支持される (Scheme 6, eq. 2)。しかし、ジエン**1b**はDCIで飽和させたクロロホルム中で反応すると、全く重水素化されてない*exo*-メチレンシクロペ

ンタン**3b**を与える (Scheme 6, eq. 1)。これらの結果は、クロロホルム中での反応では重水素化されたロジウムヒドライド錯体 $\text{RhDCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ が系中で生成しないか、もしくは他の反応機構にしたがって進行するためであると説明されている。Griggらは、クロロホルム中での反応の反応機構として、反応機構**B**を提唱している。反応機構**B**において、反応を触媒しているのはロジウムヒドライド錯体ではなく、 Rh 錯体が5員環メタラサイクル **I** を経由して反応が進行している。実際、 Rh 錯体が5員環メタラサイクル中間体を形成するということは既に知られている^{5f}。

3. Ni catalyst system⁶⁾

1998年、RajanBabuらは、 Ni 及び Pd 錯体を用いる、 α, ω -ジエンの触媒的環化異性化反応を報告した (Scheme 8)^{6b)}。 AgOTf 、ホスフィン配位子及び、 $[(\text{allyl})\text{NiBr}]_2$ から予め調製したカチオン性ニッケル錯体 (LnNi^+H) を、塩化メチレン中、ジエン**1d**と室温で攪拌すると、*exo*-メチレンシクロペンタン**3d**が高収率で得られた。本法は*exo*-メチレンテトラヒドロフラン**3e**の合成に用いることができるが、*exo*-メチレンピロリジン**3f**の合成には向いていない。RajanBabuらは、 $[(\text{allyl})\text{NiBr}]_2$ と、後ほど紹介する $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2$ (Scheme 12) を α, ω -ジエンの環化異性化反応において相補的に用いることにより、高収率にて、炭素環系、複素環系の両方において環化異性体を得ることに成功しているが、官能基許容性が低いことや、生成物の二重結合の位置選択性において問題は残存している。

Scheme 8.

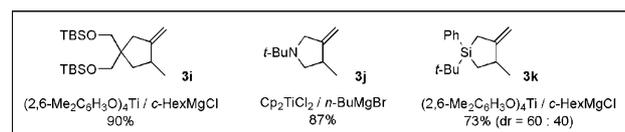
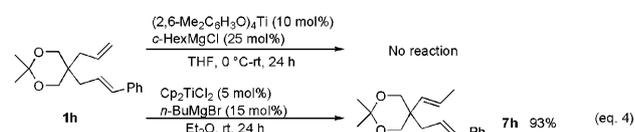
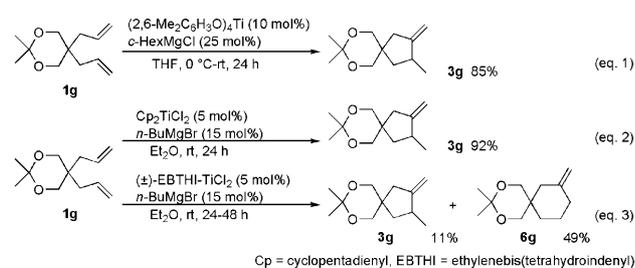


4. Ti catalyst system⁷⁾

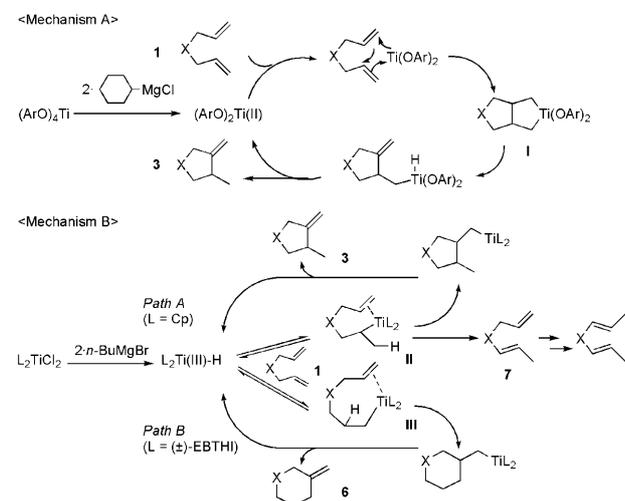
Ti 錯体を用いる、 α, ω -ジエンの触媒的環化異性化反応の成功例として、2000年のLivinghouseらによる報告が挙げられる (Scheme 9)^{7a,b)}。ジエン**1g**は触媒量の cyclohexyl magnesium chloride (*c*-HexMgCl)

存在下、 $(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O})_4\text{Ti}$ と反応し、*exo*-メチレンシクロペンタン**3g**を良好な収率で与える (Scheme 9, eq. 1)。 $(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O})_4\text{Ti}$ / *c*-HexMgClの代わりに、 Cp_2TiCl_2 / *n*-BuMgBrを用いても、同様の収率で**3g**が得られる (Scheme 9, eq. 2)。一方、 $(\pm)\text{-EBTHI-TiCl}_2$ / *n*-BuMgBrを用いたところ、*exo*-メチレンシクロヘキササン**6g**が中程度の収率で得られた (Scheme 9, eq. 3)。さらに、オレフィンにフェニル基が置換した基質**1h**を、 $(2,6\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{O})_4\text{Ti}$ / *c*-HexMgClを用いる反応条件に付すと、反応は全く進行しないのに対し、 Cp_2TiCl_2 / *n*-BuMgBrを用いる反応条件に付すと、末端オレフィンが異性した化合物**7h**が高収率で得られた (Scheme 9, eq. 4)。

Scheme 9.



Scheme 10



以上の結果から、Livinghouseらは次の反応機構を提唱している (Scheme 10)。(2, 6-Me₂-C₆H₃O)₄Ti/*c*-HexMgCl の反応系は反応機構Aに従って進行する。活性種は(2, 6-Me₂C₆H₃O)₄Ti(IV)が *c*-HexMgCl により還元されることにより生成する、Ti(II)錯体である。Ti(II)錯体はジエン1とチタナシクロペンタン1を形成し、その後、 β -ヒドリド脱離、還元的脱離を経て、5員環*exo*-メチレン体3を生成する。一方、Cp₂TiCl₂/*n*-BuMgBr及び、(±)-EBTHI-TiCl₂/*n*-BuMgBrの反応系は、反応機構Bに従って進行する。触媒活性種は共に、Ti(IV)と*n*-BuMgBr から生成する、Ti(III)-H 錯体である。リガンド(L)がCpの場合(Path A)、ジエン1のひとつのオレフィンIIのようにTi(III)-H に挿入し、すみやかに環化し、5員環*exo*-メチレン体3を生成する。ジエン1hを用いた際には、IIのオレフィンのTi(III)-H への挿入は遅いため、環化せずにオレフィンの内部への異性化反応が進行する(II→7)。リガンド(L)がより嵩高い(±)-EBTHIの場合(Path B)では、オレフィンIIIのようにTi(III)-H に挿入し、6員環*exo*-メチレン体6を生成する。

Livinghouseらの見出した系は、Grignard試薬を用いるため、基質はカルボニル基の無いジエンに限られている。しかし、シリルエーテルがある環化異性体や、ヘテロ原子を含む環化異性体を合成できる点で特徴がある (Scheme 9, 3i, 3j, 3k)。

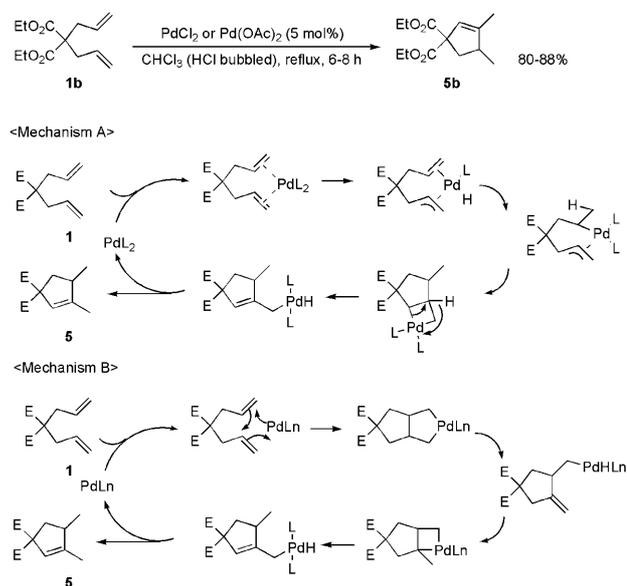
5. Pd catalyst system

Pd錯体は α,ω -ジエンの触媒的環化異性化反応で最もよく研究報告されており、生成物の二重結合の位置選択性は用いる錯体のリガンドにより制御することが可能である。

Griggらは、1979年、1984年にPdCl₂及びPd(OAc)₂を用いるジエン1bの環化異性化反応を報告した^{5c,8)}。本反応系では非対称なシクロペンテン5bが得られる (Scheme 11)。HClの代わりにDCIを用いた場合、生成物は全く重水素化されていないこと、HCl非存在下でも低収率ながら反応が進行することから、ジエンとPdCl₂ (もしくはPd(OAc)₂) から、 π -アリルパラジウム種を経由する反応機構Aと、パラダシクロペンタンを経由する反応機構Bを提唱している。先に紹介した、Rh錯体の例

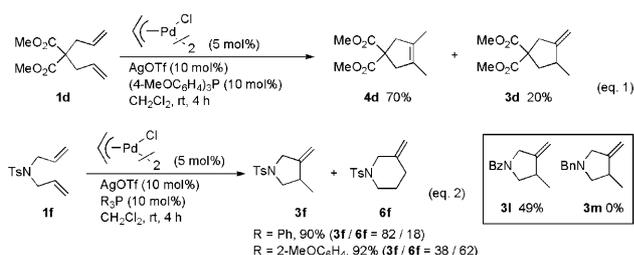
(Scheme 5)と併せると、用いる金属錯体、溶媒の選択により生成物の二重結合の位置を制御することが可能であることが分かる。

Scheme 11.



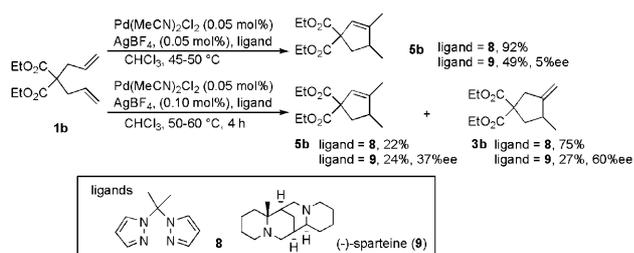
一方、RajanBabuらは、先に紹介したNi錯体を用いる系 (Scheme 8) の他にPd錯体を用いる系も報告している (Scheme 12)^{6b)}。Ni錯体を用いた場合には、*exo*-メチレン体3dが選択的に得られたのに対し、ジエン1dを、AgOTf、[(allyl)PdCl]₂、ホスフィン配位子存在下、塩化メチレン中撹拌すると、対称シクロペンテン4dが選択的に得られた (Scheme 12, eq. 1)。ジアリルトシルアミド1fの環化異性化反応は、加えるリン配位子 (PPh₃もしくはP(2-MeO-C₆H₄)₃)により、生成物の選択性が逆転する点が興味深い (Scheme 12, eq. 2)。即ち、PPh₃を加えた場合は*exo*-メチレンピロリジン3fを優先的に生成するのに対し、P(2-MeO-C₆H₄)₃を加えた場合には*exo*-メチレンピペリジン6fを優先的に生成する。6員環含窒素化合物を生成する環化異性化反応は報告例がほとんどない。本反応系では、基質としてジアリルベンズアミドを用いると、対応する環化異性化体3Iはわずか49%しか得られず、ジアリルベンジルアミンに至っては、環化異性化体3mは全く得られない。触媒活性種はNi錯体の場合と同様、[(allyl)PdBr]₂とAgOTf、ホスフィン配位子が反応することにより生成する、カチオン性パラジウム錯体(LnPd⁺-H)であるとしている。

Scheme 12.



α,ω -ジエンの環化異性化反応を不斉化する試みが、1998年、Heumannらにより行われた (Scheme 13)⁹⁾。ジエン1bは、 AgBF_4 と $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ (1:1) から予め調製した $[\text{PdCl}^+]$ と、リガンド8存在下反応し、非対称なシクロペンテン5bを高収率で与えた。一方、リガンド8の代わりに、(-)-sparteine 9を用いると、収率の大幅な低下が見られるものの、5% eeとわずかに不斉が誘起された。本反応における生成物の二重結合の位置選択性は、 AgBF_4 と $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ の比率により大きく変化する。ジエン1bは、 AgBF_4 と $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ を2:1で混合することにより調製される $[\text{Pd}^{2+}]$ とリガンド8存在下反応し、*exo*-メチレンシクロペンタン3bを優先的に与えた。リガンド8の代わりに、(-)-sparteine 9を用いると、先と同様に、収率の大幅な低下が見られるものの、3bが27%収率、60% eeで得られた。

Scheme 13.

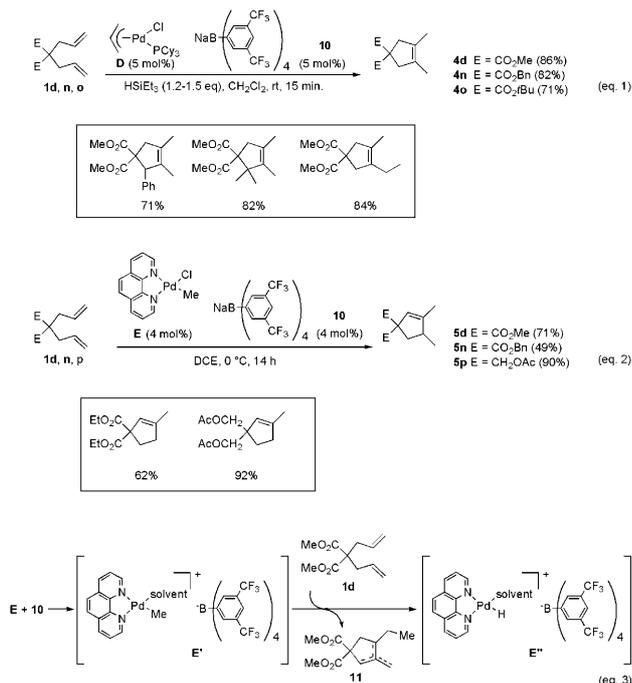


Pd 錯体を用いる環化異性化反応において、反応機構の詳細な検討を重水素化実験、速度論的実験により行ったのは、Widenhoeferらである (Scheme 14)¹⁰⁾。ジエン1d, n, oは、 HSiEt_3 、 Pd 錯体D及び10存在下、塩化メチレン中、室温にて攪拌すると、対称シクロペンテン4d, n, oを与える。一方、ジエン1d, n, pは、 Pd 錯体E及び10存在下、1,2-ジクロロエタン中、0 °Cにて攪拌すると、非対称シクロペンテン5d, n, pを与える。

触媒活性種は、系中で $\text{Pd}(\text{II})$ 錯体、10及び、適当な

ヒドリド供与体から生成すると考えられるカチオン性パラジウムヒドリド錯体であるとされている。 Pd 錯体Dは、 HSiEt_3 と反応することにより、カチオン性パラジウムヒドリド錯体を生成する。一方、 Pd 錯体Eは10との反応により、カチオン性パラジウム錯体E'を生成し、E'はジエン、例えば1dと反応し、カチオン性パラジウムヒドリド錯体E''と11を生成する (Scheme 14, eq. 3)。

Scheme 14.



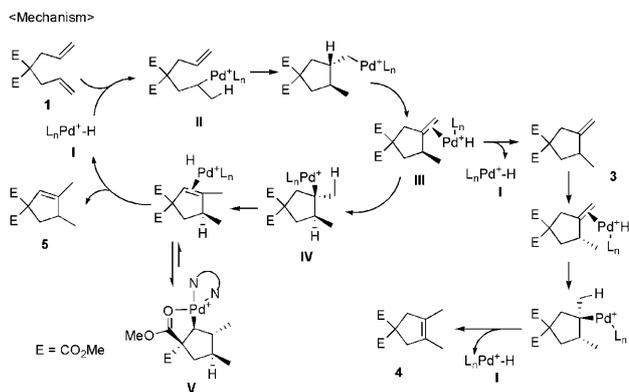
Widenhoeferらが提唱する反応機構を以下に示した (Scheme 15)。系中で生成した、カチオン性パラジウムヒドリド錯体Iはジエン1の一方のオレフィンにヒドロパラデーションし、IIとなり、さらにもう一方のオレフィンが挿入すると同時に環形成が起き、シン- β -ヒドリド脱離を経てIIIになる。 Pd 錯体Dを用いた場合には、Iが再生すると同時に3が生成する。3は $\text{L}_n\text{Pd}^+\text{-H}$ により異性化し4となる。3が反応初期の速度論支配の生成物であることは、本反応の生成物をGC分析により経時的に追跡することにより証明されている。また、3を本反応条件に付すと、4が定量的に得られる。

一方、 Pd 錯体Eを用いた場合には、IIIの $\text{L}_n\text{Pd}^+\text{-H}$ は速やかにオレフィンに再びヒドロパラデーションし、IVとなり、5を生成する。GC分析により、本反応を経時的に追跡したところ、5は速度論支配の生成物であり、3や4が異性化することにより生成したのでは無いこと、また、

$^1\text{H-NMR}$ によって、パラジウムが基質のカルボニル基に配位したVの存在が証明された。

Widenhoeferらの提唱する反応機構は、Lloyd-Jonesらの重水素化実験によって支持されている¹¹⁾。

Scheme 15.



Pd錯体を用いる環化異性化反応は、Widenhoeferらの精力的な研究により、反応機構の詳細が明らかになりつつあるが、基質一般性については不明な点が多い。特に、ヘテロ環の構築については報告例が少ない。

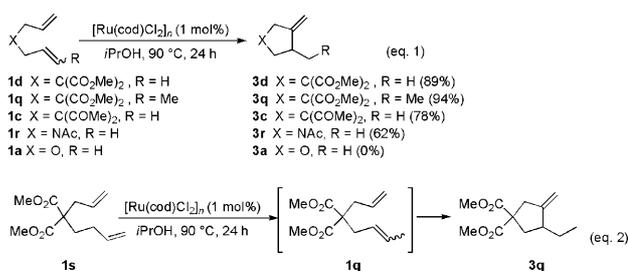
6. Ru catalyst system

Ru錯体を用いる α,ω -ジエンの環化異性化反応は、RCMの副反応として見い出された例が多い。これまでに、Ru錯体を用いる α,ω -ジエンの環化異性化反応について、基質一般性、反応機構等を最も詳細に検討したのは、伊藤、山本らである (Scheme 16)^{12a,b)}。 α,ω -ジエン1を、*i*PrOH中、90 °Cにて、 $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ と反応させると、5員環エキソメチレン体3が高選択的かつ高収率で得られる (Scheme 16, eq. 1)。反応機構は以下のように説明されている。

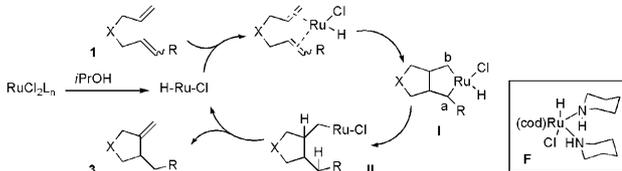
$[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ は*i*PrOHと反応し、ルテニウムヒドリド錯体(H-RuCl)へ変換される。H-RuClはジエン1と反応し、ルテナシクロペンタン I を形成する。I のRu-C結合は二種存在するが、置換基RとRu上のリガンドとの立体障害により、Ru-C_a結合がRu-C_b結合よりも弱くなっている。よって、Ru-C_a結合が切断されるように還元的脱離が進行し、IIとなる。IIは β -ヒドリド脱離により、生成物3を与える。伊藤、山本らは、 $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ と*i*PrOHから生成するルテニウムヒドリド錯体の単離構造決定に

は成功していないが、錯体Fがジエン1dの3dへの環化異性化を進行させることと、ジエン1sの環化異性化がオレフィンの異性化に続いて進行すること (Scheme 16, eq. 2) から、本反応は系中で生成するルテニウムヒドリド錯体により触媒されていると説明している。

Scheme 16.



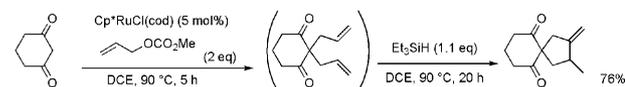
<Mechanism>



$[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ は、最近、Parrainらにより、ジアステレオ選択的な環化異性化反応に用いられた^{12c)}。

また、伊藤、山本らは、Ru錯体を用いてジアリル化と環化異性化を連続して行う、ワンポット反応の開発にも成功している (Scheme 17)^{12d)}。最初のアリル化のステップは、系中で生成する、 π -アリルルテニウム錯体により促進されており、環化異性化のステップは、 π -アリルルテニウム錯体がHSiEt₃により還元されることにより生成するルテニウムヒドリド錯体により促進されている。

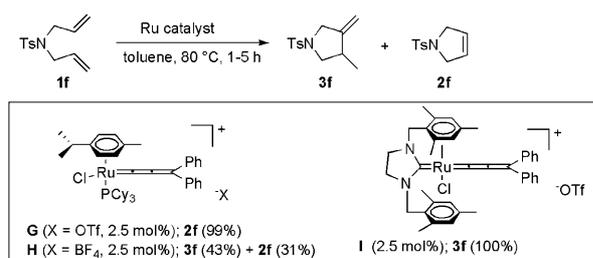
Scheme 17.



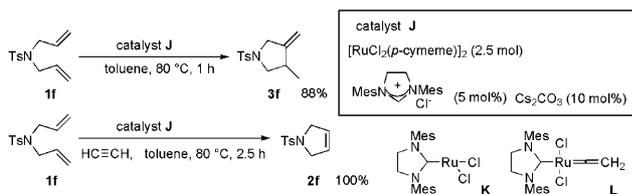
Dixneufらは、ルテニウムアレニリデン錯体G及びHを合成し、その触媒活性を調査した。カウンターアニオン(X⁻)がTfO⁻のGを用いて、ジアリルトシリアミド1fとトルエン中加熱すると、RCM体2fがほぼ定量的に得られるが、X⁻がBF₄⁻のHを用いると、RCM体2fと環化異性化体3fが得られる。イミダゾリニリデン配位子をもったルテニウムアレニリデン錯体Iを用いた反応では環化異性化体

3fのみが得られる (Scheme 18)^{13a-d)}。これらの反応系では、伊藤、山本らの報告と同様に、環化異性化体は *exo*-メチレンピロリジン3fのみが位置選択的に得られる。しかしながら、生成物の化学選択性 (RCMまたは環化異性化) は、基質及び反応溶媒に左右されやすい。更なる錯体検討の結果、2001年、Dixneufらは触媒系Jを報告した (Scheme 19)^{13e)}。ジエン1fを、Cs₂CO₃、イミダゾリニウム塩、[RuCl₂(*p*-cymene)]₂存在下、トルエン中、加熱することにより、3fが88%の収率で得られる。一方、ジエン1fを、アセチレン雰囲気下、本触媒系に付すと、RCM体2fが定量的に得られる。環化異性化反応を触媒する活性種は、Ru(II)錯体Kであり、アセチレン雰囲気では、Kとアセチレンとから生成する、ルテニウムビニリデン錯体LがRCMを促進しているとされている。

Scheme 18.



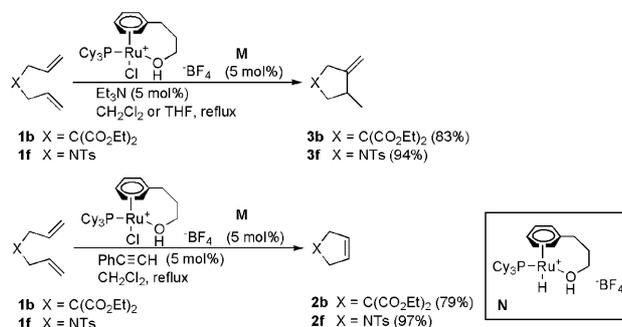
Scheme 19.



同様に、RCMと環化異性化反応を制御した例として、2000年の黒澤らの報告がある (Scheme 20)¹⁴⁾。ジエン1bもしくは1fをEt₃N存在下、錯体Mと反応させると、環化異性化体3bもしくは3fが、それぞれ83%、94%の収率で得られた。一方、ジエン1bもしくは1fをフェニルアセチレン存在下、錯体Mと反応させると、RCM体2bもしくは2fが、それぞれ79%、97%の収率で得られた。別途合成したルテニウムヒドリド錯体Nもジエン1bの環化異性化反応を促進することができることから、錯体MはEt₃N存在下、系中にてルテニウムヒドリド錯体へと変換され、環化異性化反応を促進する一方、フェニルアセチ

レン存在下においては、ルテニウムビニリデン錯体へと変換され、RCMを促進すると考察している。

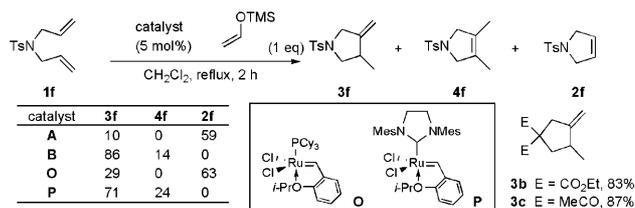
Scheme 20.



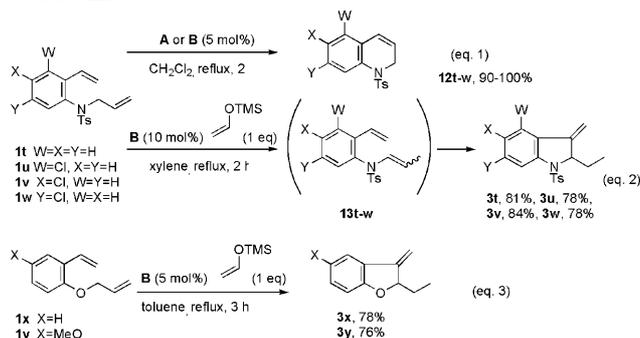
我々も、最近、ルテニウムカルベン錯体を用いる、新規 α,ω -ジエンの環化異性化反応を見出した^{15a)}。ジエン1fはルテニウムカルベン錯体のみと反応すると、RCM体2fをほぼ定量的に与えるが、ビニロキシトリメチルシラン、ルテニウムカルベン錯体A,B,OもしくはP存在下、塩化メチレン中、加熱還流すると、環化異性化体3f及び4fを与える (Scheme 21)。生成物の化学選択性、位置選択性は用いるルテニウムカルベン錯体に大きく依存し、一般に、A、Oのような、イミダゾリリデン配位子をもたない錯体を用いた場合にはRCM体2fを優先的に与え、B、Pのような、イミダゾリリデン配位子をもった錯体を用いた場合には、環化異性化体3f及び4fを優先的に与える。環化異性化反応における錯体のイミダゾリリデン配位子の重用性は、Dixneufらの報告にも示されているが、本実験からも明白である。また、Bとビニロキシトリメチルシランを組み合わせた触媒系は3bや3cのような炭素環の構築にも適用可能である (Scheme 21)。

ルテニウムカルベン錯体Bとビニロキシトリメチルシランを組み合わせた本触媒系は、これまでに例のない、含窒素複素環、3-メチレン-2, 3-ジヒドロインドールや、含酸素複素環、3-メチレン-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成に適用可能である (Scheme 22)。これらの骨格は合成化学的に、医薬化学的に有用な合成シントンとなりうる¹⁶⁾。N-アリルアミノスチレン1t-wは通常メタセシス反応に付すと、RCM体である1, 2-ジヒドロキノリン12t-wを高収率で与えるが^{15b-d)}、N-アリルアミノスチレン1t-wをBとビニロキシトリメチルシラン存在下、キシレン中、加熱還流したところ、末端オレフィンの異性化に続いて環化異性化

Scheme 21.



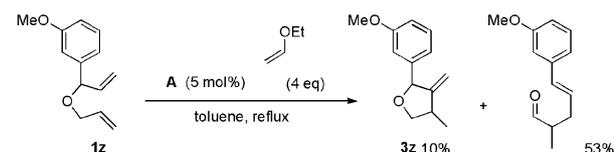
Scheme 22.



反応が進行し、3-メチレン-2, 3-ジヒドロインドール**3t-w**が高収率で得られた。なお、本反応を、より低温条件(塩化メチレン中、加熱還流)で行うと、環化異性化反応は進行せず、末端オレフィンの異性化体**13t-w**がほぼ定量的に得られる^{15d)}。

同様に、アリルオキシシチレン**1x, y**を本反応に付したところ、3-メチレン-2, 3-ジヒドロベンゾフラン**3x, y**が高収率で得られた。ルテニウムカルベン錯体とビニルエーテルとの組み合わせによる環化異性化反応は、ほぼ同時期に、Schmidtによっても報告されているが(Scheme 23)¹⁷⁾、筆者の見出した触媒系は、RCMと環化異性化反応を完全に制御し、どちらの反応も高化学選択的に、高収率で進行させうる点、共に市販品である、**B**とビニロキシトリメチルシランを用いることにより反応を制御できる点で特徴がある。

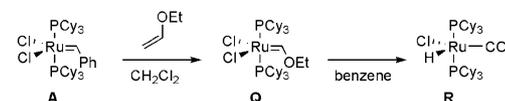
Scheme 23.



これらの環化異性化反応における触媒活性種は、不明な点が残されているが、可能性として、ルテニウムヒドリド錯体の関与が考えられる。Grubbsらによりルテニウ

ムカルベン錯体**A**とエチルビニルエーテルが反応することによって生じる、Fischer型カルベン錯体**Q**が、熱分解し、ルテニウムヒドリド錯体**R**が生成することが報告されている(Scheme 24)¹⁸⁾。

Scheme 24.



7. その他

Ti 錯体以外の前周期遷移金属錯体(Zr, Sc)を用いる、ジエンの触媒的環化異性化反応もいくつか報告されている¹⁹⁾。しかしながら、一般的に、ほとんど化学量論量に近いほどの触媒量を必要とし、錯体がルイス酸性を持っているため、官能基許容性が乏しく、ヘテロ原子を含まない炭化水素への適用に限られており、化学、位置選択性の制御が困難である。

8. まとめ

α,ω -ジエンの環化異性化反応は、1970年代、見出された当時、ほとんど誰にも注目されていなかったにもかかわらず、ここ数年の間に著しい発展を遂げ、反応の制御が徐々に可能となり、詳細が明らかとなってきた。例えば、用いる遷移金属錯体の選択は、生成物の位置選択性及び、官能基許容性を大きく左右する。今後、触媒効率の向上、より取り扱い容易で安価な触媒の開発、化学選択性及び位置選択性の向上、基質一般性の拡張、反応機構の解明、不斉化等のチャレンジングな研究課題を解決することにより、これまでに例がないような、実用性の高い反応となる可能性がある。それは、冒頭でも述べたように、環化異性化反応は理論的に、触媒以外に化学量論量の試薬を必要としないだけでなく、また、反応後の廃棄物がほとんど無い理想的な炭素-炭素結合形成反応である点からも注目に値する。本反応を連続的に行えば、単純な鎖状の出発物質から、一挙に多環性骨格を構築することができるようになるであろうし、反応中間体を他の有機試薬と反応させれば、多官能基化された環化体ができるようになるであろう。 α,ω -ジエンに限らず、環化異性化反応の今後の展開に期待したい。

References

- 1) For recent reviews of olefin metathesis, see: (a) A. Füstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29; (c) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923; (d) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; (e) M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258; (f) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- 2) (a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; (b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.
- 3) For recent reviews, see: (a) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1-16; (b) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834; (c) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236; (d) I. J. S. Fairlamb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048-1052.
- 4) Recent studies on cycloisomerization: (a) T. Makino, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405; (b) F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509-1511; (c) N. Cadran, K. Cariou, G. Hervé, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3408-3409; (d) Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656-8657; (e) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655; (f) W. D. Kerber, J. H. Koh, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2004**, *6*, in press.
- 5) (a) A. Bright, J. F. Malone, J. K. Nicholson, J. Powell, B. L. Shaw, *Chem. Commun.* **1971**, 712-713; (b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. C. S. Chem. Commun.* **1980**, 27-28; (c) R. Grigg, J. F. Malone, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, R. M. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1745-1754; (d) E. Schmitz, R. Urban, U. Heuck, G. Zimmermann, E. Gründemann, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 185-192; (e) E. Schmitz, U. Heuck, D. Habisch, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 471-478; (f) R. Grigg, R. Scott, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2691-2692.
- 6) (a) B. Bogdanovic, *Advances in Organometallic Chemistry* **1975**, *17*, 104-140; (b) B. Radetich, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8007-8008.
- 7) (a) S. Okamoto, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1223-1224; (b) S. Okamoto, T. Livinghouse, *Organometallics* **2000**, *19*, 1449-1451; (c) M. Akita, H. Yasuda, K. Nagasuna, A. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 554-558; (d) H. Lehmkuhl, Y.-L. Tsien, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2437-2446; (e) M. G. Thorn, J. E. Hill, S. A. Waratuke, E. S. Johnson, P. E. Fanwick, I. P. Rothwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8630-8641.
- 8) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. C. S. Chem. Commun.* **1979**, 669-670.
- 9) (a) A. Heumann, M. Moukhliiss, *Synlett* **1998**, 1211-1212; (b) A. Heumann, L. Giordano, A. Tenaglia, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1515-1518.
- 10) (a) R. Widenhoefer, N. S. Perch, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1103-1105; (b) P. Kisanga, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10017-10026; (c) P. Kisanga, L. A. Goj, R. A. Widenhoefer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 635-637; (d) L. A. Goj, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11133-11147; (e) R. A. Widenhoefer, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 905-913.
- 11) (a) K. L. Bray, I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Commun.* **2001**, 187-188; (b) K. L. Bray, J. P. H. Charmant, I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4205-4215.
- 12) (a) Y. Yamamoto, N. Ohkoshi, M. Kameda, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2178-2179; (b) Y. Yamamoto, Y. Nakagai, N. Ohkoshi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6372-6380; (c) M. Michaut, M. Santelli, J.-L. Parrain, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2157-2159; (d) Y. Yamamoto, Y. Nakagai, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 231-236.
- 13) (a) M. Picquet, D. Touchard, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 141-143; (b) A. Füstner, M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847-1857; (c) B. Çetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 519-521; (d) B. Çetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2323-2330; (e) D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3335-3341.
- 14) Y. Miyaki, T. Onishi, S. Ogoshi, H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *616*, 135-139.
- 15) (a) Y. Terada, M. Arisawa, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063-4067; (b) M. Arisawa, C. Theeraladanon, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029-8033; (c) C. Theeraladanon, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3017-3035; (d) M. Arisawa, Y. Terada, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732-4734.
- 16) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles* (Ed.: W. J. Houlihan), Wiley-International, Toronto, **1972**.
- 17) B. Schmidt, *Synlett* **2004**, *9*, 1541-1544.
- 18) J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2002**, *21*, 2153.
- 19) [Sc] (a) E. Bunel, B. J. Burger, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 976-978; (b) W. E. Piers, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9406-9407; (c) W. E. Piers, P. J. Shapiro, E. E. Bunel, J. E. Bercaw, *Synlett* **1990**, 74-84. [Zr] (d) J. Christoffers, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4715-4716.