

ジアステレオ選択的第三級アルキル化を伴うラクタム環化反応開発

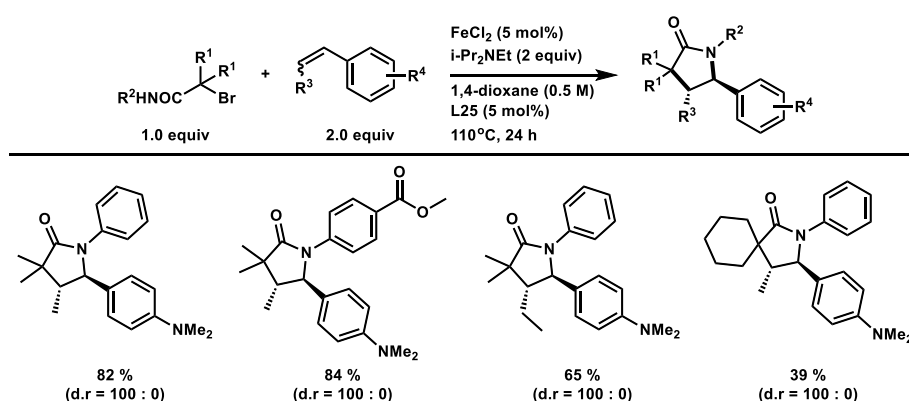
(山大工¹・山大院創成²) ○石丸 真也¹・中島 悠成²・西形 孝司²Iron-Catalyzed Stereoselective Cyclization of α -Bromoamides with Internal Olefins(¹Graduate School of Engineering, Yamaguchi University, ²Graduate School of Sciences and Technology for Innovation, Yamaguchi University)○Shinya Ishimaru,¹ Yusei Nakashima,² Takashi Nishikata²

A γ -lactam is one of the most important molecules in natural products and pharmaceuticals, and many of the compounds that actually exhibit biological activity. In particular, it is difficult to synthesize skeletons with sterically intricate quaternary carbons. Previously, we reported that it is possible to selectively synthesize lactams from the reaction of α -bromoamides with styrenes in the presence of a copper catalyst. However, this system reacted only with terminal olefins, and the low reactivity and difficulty in controlling the stereochemistry with the corresponding internal olefin substrates. In this study, we have achieved the diastereoselective synthesis of γ -lactam compounds by the radical generation from α -bromoamide in the presence of iron catalyst, followed by the reaction with E/Z mixed internal olefins and nucleophilic cyclization of the amide nitrogen.

Keywords: Diastereoselective Cyclization; Lactamization; Iron

γ ラクタム骨格は天然物や医薬品に含まれる重要な骨格の 1 つである。特に、立体的に込み入った第四級炭素をもつ骨格は、合成が困難である¹⁾。以前、我々は銅触媒存在下、 α -ブロモアミドとスチレン類との反応から選択的にラクタムを合成できることを報告した²⁾。しかし、この系では末端オレフィンとしか反応せず、対応する内部オレフィン基質とは、低反応性かつ立体化学の制御が困難であった。

今回我々は、鉄触媒存在下で α -ブロモアミドからラジカルを発生させ、E/Z 混合内部オレフィンとの反応後、アミド窒素の求核反応によりジアステレオ選択的な γ ラクタム化合物の合成を達成した。本系は、反応性の低いかつ E/Z 混合物である内部オレフィンに対し第三級アルキル基を導入し、立体障害の課題を克服し第四級炭素を構築することが可能であることが特徴である。



1) Copper-Catalyzed Three-Component Alkene Carbofunctionalization: C–N, C–O, and C–C Bond Formation from a Single Reaction Platform. Kami, L. Hull et al, *Org. Lett.* **2021**, 23, 4538–4542.

2) Different Behaviors of a Cu Catalyst in Amine Solvents: Controlling N and O Reactivities of Amide. Y. Yamane, K. Miyazaki, T. Nishikata, *ACS Catal.* **2016**, 6, 7418–7425.