共役ジエンオリゴマーの有機合成への応用

辻 二郎

東京工業大学工学部 (東京都目黒区大岡山 2-12-1)

Synthetic Uses of Oligomers of Conjugated Dienes

Jiro TSUJI

Faculty of Engineering, Tokyo Institute of Technology
(2-12-1, Ookayama, Meguro-ku, Tokyo)

1 ブタジエンのオリゴマーについて

遷移金属触媒を用いるブタジエンのオリゴマー合成の研究は、ほぼやりつくされ、オリゴマーの種類も出つくしたようである¹⁾。そして今後に残された課題は、これらのオリゴマーの有機合成への応用であろう。そこでこの総説ではオリゴマーの合成的応用について、最近の研究報告をまとめてみる。オリゴマーといっても合成の原料になるのはほとんどが二量体と三量体である。これらは金属触媒を使えば一段で合成できるが、普通の合成手段では簡単に合成できない価値ある化合物といえる。オリゴマーには環状と鎖状のものがあるが、その中で収率よく合成でき、有機合成の原料として興味のありそうなものをあげてみる。まず環状二量体には次のようなものがある。

環状三量体は 1,5,9-シクロドデカトリエンが代表的なものである。

ブタジエンと他の不飽和化合物から生成する環状共オリゴマーには、代表的なものとして下記のものがあり、合成原料として興味ももてる。

鎖状二量体オリゴマーには直鎖と枝分れ構造のもの、及び二重結合の位置による異性体がある。

さらにオレフィン、アセチレンとの鎖状共オリゴマーもいくつか知られている。

パラジウム触媒ではブタジエンは鎖状二量化するが、そのときに求核試薬が存在すると、それが導入され次のような構造をもつテロマーが生成する²⁾。

このような反応をする求核試薬としては、水、アルコール、フェノール、カルボン酸、アンモニア、アミン、エナミン、活性メチレン化合物、ニトロアルカン、シランなどがある。ニッケル触媒では 2:1 だけでなく 1:1 の付加物も生成し選択性がよくない。

以上が主なオリゴマーであるが、有機合成の対象として研究されているのはそれ程多くない。イソプレンもブタジエンと同じ型のオリゴマーを生成するが、多くの場合反応の位置選択性が低いため有機合成の原料になりにくい。

2 環状二量体、三量体の応用

イソプレンのニッケル触媒による環状二量化反応の生成物の一つとして、次のシクロブタン誘導体が得られるが、その選択的ヒドロボレーションによって綿につく害虫のフェロモンである Grandisol (1) が合成された⁹⁾。イソプレンからの全体の収率は低い、工程の短いのが特色の合成法である。

比較的高い選択率で得られるイソプレンの環状二量体及び三量体である 1,5-ジメチル-1,5-シクロオクタジエン (2) と 1,5,9-トリメチル-1,5,9-シクロドデカトリエン (3) またはそれらの部分還元したものを、イソブテンとメタセシス (不均化)

反応を行って開環させ、さらにオキシ反応を行うことによって、テルペン骨格を作りあげる一連のプロセスが開発されている^{4)~6)}。不均化にはアルミナ担持のレニウム触媒が

用いられる。イソフィトール (4) などがこの方法で合成できる。

イソブテンの代わりに、2-ブテンを反応させてからイソブテンを反応させる方法も開発されている⁴⁾。

また次のような熱による開環反応もリナロール (5) のようなテルペンの合成に応用されている^{7),8)}。

イソプレンの環状二量体及び三量体の、一つの二重結合だけを選択的にオゾンで切ることができる。生成したケトアルデヒドのアルデヒド⁹⁾を -78°C で Wittig 反

応すれば、フェルネシルアセトン (6) になる。

またアルデヒドだけをアセタールで保護できるので、ケトンだけの変換も可能である。

同じように 1,5,9-シクロドデカトリエンの選択的オゾン化で C_{12} のアルデヒド 7 が生成する。このジアル

デヒドの一つにイソブチニルグリニャール試薬を反応させ、残ったアルデヒドをエチレングリコールでアセタール **8** とし、トルエンスルホン酸で処理すると、分子内の Prins 反応で環化がおこる。環化生成物 **9** を白金触媒を用いて水素-窒素の混合気体下で 110°C に加熱するとムスコンが生成する¹⁰⁾。

同じジアルデヒド **7** に 1,3-bis (dimethylphosphono)-2-propanone を反応させて Wittig 型反応を行うと、不飽和 15 員環ケトン **11** が得られるので、これからエキザルトンやムスコンが合成できる¹¹⁾。

非常に研究例の多いのは、シクロデカトリエンから得られるシクロデカノンの応用である。12-ナイロンやドデカン二酸の製造はよく知られている。またこの12員環ケトンの環拡大法によって、15員環のムスコンやエキザルトンを合成した研究も多い。いろいろの環拡大法があるが、それらについてはすでに総説¹²⁾もあるので、やや古いところはそれを参考にしていただくことにして最近の研究例についてだけ述べる。

環拡大反応に最もよく用いられるのは、次のジシクロ[10,3,0]ペンタデセン **12** である。

この化合物の環拡大法で以前から有名なものの一つは、Eschenmoser 法で、エポキシトシルヒドラジン **13** を開環して、三重結合をもつ 15 員環ケトン **14** を得る方法である。

この開環方法が最近改善され、エポキシドにしないで、トシルヒドラジン **15** を臭素化して、アルコキシド

を作用させ **14** を得る方法が報告された¹³⁾。

この方法を次のメチル誘導体 **16** で行えばムスコンになる。

もう一つの環拡大法はオゾン化によるものである¹⁴⁾。

またエポキシアルコールをトシル化し、環拡大する方法もある¹⁵⁾。

このような環拡大法の研究と共に、中間体であるジシクロ [10,3,0] ペンタデセノン **12**, **16**, **17** の合成にも新しい方法がでてきている。次のようなアレン化合物のエポキシ化で **12** と **16** を合成する方法がある¹⁶⁾。

プロパギル基を導入し、硫酸処理で **12** を合成し、それをメチル化して **16** にする方法もある¹⁷⁾。

シクロドデセニルシラン **18** を塩化クロトノイルで、塩化アルミニウムを用いてアシル化し、 BF_3 で縮合させると **17** になる^{18), 19)}。

さらに簡単にはシクロドデセンを、臭化クロトノイルで塩化アルミニウムを用いてアシル化し、次いでギ酸とリン酸混合物で定量的に縮合させ **17** が合成されている²⁰⁾。

クロトン酸の代わりに臭化メタクリロイルを用いると、**16** が合成できる可能性がある。

同じタイプの縮合反応として次の方法がある²¹⁾。

別の方法として、いままでのようにビシクロ環をへて環拡大するのでなく、12 員環のエポキシアセチレン **19** の熱分解による方法である²²⁾。

いま一つは、エポキシスルホン **20** の塩基による反応である^{23a)}。

メタクロレインのアミノニトリルやシリル化したシアンヒドリンと 12 員環ケトンとを反応させてスピロラクトンにし、ポリリン酸で **17** を合成する方法もある^{23b, c)}。

カルボニル基の位置の異なるビシクロケトン **21** が次の方法で合成され、それをアセタール化すると、二重結合が環の間に移動した **22** になるので、それをオゾンで開環した後、ムスコン、エキザルトンにする方法もある²⁴⁾。

3 鎖状オリゴマーの利用

イソプレン、ブタジエンの鎖状オリゴマーはニッケル、コバルト、バナジウム、パラジウムなどの触媒で得られるが、二重結合以外の官能基のないオリゴマーはあまり用途がない。しかもイソプレンでは、付加の選択性がない。イソプレンが頭尾で選択的に二量化し、しかも官能基が導入されたテロマー **23** がジエチルアミンと触媒量のブチルリチウムの反応で得られている^{25), 26)}。このテロマー **23** はリナロール、ヒドロキシリナロール²⁵⁾、ネロール、ゲラニオールに誘導されている²⁷⁾。

このテロマー **23** の二重結合を塩基触媒で末端に移動させ、加水分解するとジヒドロシトラール (**24**) になる²⁸⁾。

官能基の導入されたブタジエンの二量体はパラジウム触媒で容易に得られる。普通には酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィン触媒として、ブタジエンと求核試薬とを反応させると、次のような二量化反応でテロマーが収率よく得られる。

イソプレンと求核試薬とをパラジウム触媒で反応させると、異性体の混合物になり、天然物と同じ頭尾に二量化したものの選択性はよくない。一つの例外は、イソプレンとメタノールの低温での反応であって、選択性よく頭尾の二量体 **25** が得られている²⁹⁾。しかし残念ながら酸素官能基は天然物構造と反対の位置にはいつている。これからシトロネロール (**26**) が合成されている³⁰⁾。

われわれはブタジエンと求核試薬との反応で得られるテロマーは二つの二重結合と一つの官能基を有する三官能性化合物であり、これらの官能基を利用すれば、多くの天然有機化合物が比較的簡単に合成できることに着目した³¹⁾。合成原料として有用なテロマーとしては次のようなものがある。

これらを原料とする天然物合成では、 PdCl_2 を触媒とする末端オレフィンのメチルケトンへの酸化法をしばしば用いた。

マツタケアルコール (**36**) の合成にはテロマー **28** が必要な炭素鎖をもっているのを、それを原料として合成した。一方の二重結合だけを選択的にチタン系触媒を利用して $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ でヒドロアルミ化し、加水分解するとマツタケアルコールになる。

炭素数 8 個のチオクト酸 (**37**) の合成にも **28** は適した原料になる。二重結合をヒドロボレーションでトリオール **38** にし、1,3-ジオールを保護した後、一方のアル

コールをカルボン酸に酸化し、さらにジオールをジチオールに変換すればよい³³⁾。

テロマー **28** から得られるエステル **39** の転位反応を経て天然殺虫剤のペリトリン (**40**) が合成できる³⁴⁾。

同じペリトリン (**40**) はテロマー **33** を原料にして、炭素数の増減なしで合成できる³⁵⁾。この場合エステル基の一つをフェニルセレンド **41** にかえ、二重結合導入の手がかりとした。

同じテロマー **33** の末端二重結合を PdCl_2 でメチルケトン **42** に酸化し、内部二重結合還元の後、上記の方法で共役の二重結合を導入して、女王物質 (**43**) を合成した³⁶⁾。また末端二重結合をアルコール **44** にして、同じ操作をすることによりロイヤルゼリー酸 (**45**) の一つが合成された³⁷⁾。

C_{10} の不飽和ジエステルであるロイヤルゼリー酸 (**46**) は、**35** の末端二重結合をコバルトカルボニルを触媒としてカルボニル化することにより合成した³⁸⁾。

ジャスモン酸メチル (**47**) 及びジヒドロジャスモン (**48**) は、**27** からビニルエーテル **49** またはアリルエーテル **50** を合成し、それらをクライゼン転位させ、生成

した末端オレフィン **27** を PdCl_2 で酸化した後、分子内アルドール縮合でシクロペンテン環を造ることによって合成した³⁹⁾。

5員環をもつピレスロロン (**51**) は、**29** を原料にして合成できる。 PdCl_2 による末端二重結合のメチルケトンへの酸化、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 触媒による共役ジエンの生成というパラジウムの触媒反応を活用して、5,7-オクタジエン-2-オン (**52**) を合成し、そこから既知の方法で **51** に導いた⁴⁰⁾。

テロマー **29** はこん虫フェロモンである 12-アセトキシ-1,3-ドデカジエン (**53**) を合成するのによい原料である。共役ジエンの生成に上と同じ $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 触媒による脱離反応を利用した⁴¹⁾。

こん虫フェロモンの Brevicommin (**54**) が **35** を原料として、Byrom らによって合成された。重要な反応は PdCl_2 による末端二重結合の分子内ケタール化反応である⁴²⁾。

28 から誘導される 1,7-オクタジエン-3-オン (**55**) は、最も簡単な bisannulation 試薬であって、これを使って次のように 6 員環を 2 個容易に合成できる。

従ってこの試薬はステロイド類合成のよい原料である。実際にステロイドの AB 環と、BC 環を次のような方法で造り、19-ノルテストステロン (**56**) を合成し

この **55** からさらに trisannulation 試薬 (**57**) を合成した。

この試薬を使用して、ステロイドの ABC 環を造り上げることで、次のようなルートで全合成を完成した⁴³⁾。

天然に存在する大環状ラクトンであるマクロライド類の簡単な合成にも、テロマー類がすぐれた原料として活用できる。われわれのマクロライド合成では、閉環方法として分子内炭素-炭素結合生成法を行った。天然に 10

員環ラクトンが多数存在するが、その合成に **27** がよい原料になる。C₂を付加するだけでよい。Diploidalide A (**58**)を次のように合成した⁴⁶⁾。

次のような分子内アルキル化法でいくつかの天然の10員環マクロライド (**59**~**61**)を合成した⁴⁷⁾。

テロマー **32** は 12 員環の Recifeiolid (**62**) 合成に好適な出発原料である⁴⁸⁾。

27 から容易に合成したアルコール **63** を用いて、芳香環を有するマクロライドの Lasiodiplodin (**64**) を合成した⁴⁹⁾。

同じ芳香環を有する 14 員環のラクトンである Zearenone (**65**) は、**55** から合成したアルコール部分とエステル (**66**) を作り、分子内アルキル化反応で合成できた⁵⁰⁾。

15 員環ケトンである天然香料ムスコン (**67**) が 2, 15-ヘキサデカンジオン (**68**) の分子内アルドール反応で合成されているが、**68** の合成とアルドールの収率に問題が残されている。われわれは **35** の末端二重結合の酸化と、コルベ電解による二量化でこのジケトン **68** を容易に合成した⁵¹⁾。

このジケトンを用いた新法に開発したアルミニウム試薬を用いて、分子内アルドールを行い 15 員環ケトン **69** を

78% の収率で得た。それを還元すればムスコンになる⁵²⁾。

シベトン **70** は 17 員環ケトンである。ニトロメタンと 4 分子のブタジエンから得られるテロマー **31** は炭素数が 17 個でよい出発原料になる。まず次のように **31** からシベトンジカルボン酸 (**71**) を合成した。

シベトンジカルボン酸エステルのアシロイン縮合で 17 員環ケトン合成し、分子内に三重結合をつくりそのシ還元で、*cis*-シベトン (**70**) を合成した⁵³⁾。

以上のような天然物合成以外にも、ブタジエンテロマーの利用が考えられる。**28** からは 1-オクタノールが合成できる。

31 のようなニトロ化合物を還元して得られる長鎖アミンは、第一級アミノ基が中央にあり、通常の末端長鎖アミンとちがった物質が期待できる。

アンモニアとブタジエンも容易に反応するので、そのテロマーを水素添加すれば、金属塩の液-液抽出に使用されるトリオクチルアミンが合成できる^{54), 55)}。

(昭和 55 年 5 月 12 日受理)

文 献

- 1) a) G. Wilke, *Angew. Chem.*, **75**, 10 (1963)
b) P. Heimbach, P.W. Jolly, G. Wilke, *Adv. Organometal. Chem.*, **8**, 29 (1970)
c) P. Heimbach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **12**, 975 (1973)
d) R. Baker, *Chem. Rev.*, **73**, 487 (1973)
e) M.F. Semmlhack, *Org. React.*, **19**, 115 (1972)
f) H. Müller, D. Wittenberg, H. Seibt, E. Scharf, *Angew. Chem.*, **77**, 318 (1965)
g) 辻 二郎, 高分子, **25**, 96 (1976)
- 2) a) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.*, **6**, 8 (1973)
b) J. Tsuji, *Adv. Organometal. Chem.*, **17**, 141 (1979)
- 3) W.E. Billups, J.H. Cross, C.V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3438 (1973)
- 4) Shell Intern., 公開特許公告, 昭 51-101902
- 5) Shell Intern., 公開特許公告, 昭 52-33611
- 6) Shell Intern., 公開特許公告, 昭 52-62215
- 7) Shell Intern., 公開特許公告, 昭 52-95603
- 8) Shell Intern., 公開特許公告, 昭 53-56636
- 9) V.N. Odinkov, W.R. Achunova, R.I. Haleeva, U.M. Djemilev, H.A. Tolstokov, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 657
- 10) A. Hauser, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2673 (1979)
- 11) G. Buchi, H. Wuest, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2661 (1979)
- 12) 松山為次郎, 野崎 一, 有合化, **35**, 979 (1977)
- 13) C. Fehr, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2655 (1979)
- 14) M. Baumann, W. Hoffmann, N. Müller, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3585
- 15) R.W. Gray, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1969 (1977)
- 16) M. Bertrand, J.P. Dulcere, G. Gil, M.L. Roumes-tant, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1845
- 17) M. Karpf, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1226 (1976)
- 18) W.E. Fristad, D.S. Dime, T.R. Bailey, L.A. Paquette, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1999
- 19) F. Cook, J. Schwindeman, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1995
- 20) S. Hacini, R. Pardo, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4553
- 21) T. Hiyama, M. Shinoda, H. Nozaki, *Tetrahedron*

- Lett.*, **1978**, 771
- 22) M. Karf, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 3045 (1977)
 - 23) a) A. Fischli, Q. Branca, J. Daly, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2443 (1976)
 b) R.M. Jacobson, J.W. Clader, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1205
 c) R.M. Jacobson, G.W. Lahm, J.M. Clader, *J. Org. Chem.*, **45**, 395 (1980)
 - 24) 辻 二郎, 山田俊郎, 清水功雄, *J. Org. Chem.* 印刷中
 - 25) K. Takabe, T. Katagiri, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3005
 - 26) K. Takabe, T. Katagiri, *Chem. Lett.*, **1975**, 1031
 - 27) K. Takabe, T. Katagiri, J. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1977**, 1025
 - 28) M. Tanaka, G. Hata, *Chem. Ind.*, **1977**, 202
 - 29) 山崎博史, 有機金属討論会要旨集, **1971**, 40
 - 30) M. Hidai, H. Ishiwatari, H. Yagi, E. Tanaka, K. Onozawa, Y. Uchida, *Chem. Commun.*, **1975**, 170
 - 31) 辻 二郎, 高橋孝志, 清水功雄, 永島英夫, 有合化, **38**, 219 (1980)
 - 32) J. Tsuji, T. Mandai, *Chem. Lett.*, **1977**, 975
 - 33) J. Tsuji, H. Yasuda, T. Mandai, *J. Org. Chem.*, **43**, 3606 (1978)
 - 34) 高橋孝志, 山崎基生, 辻 二郎, 日化第 **37** 回春季年会講演予稿集 **II**, 730 (1978)
 - 35) J. Tsuji, H. Nagashima, T. Masaoka, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1917
 - 36) J. Tsuji, K. Masaoka, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2268
 - 37) J. Tsuji, M. Masaoka, T. Suzuki, N. Miyaara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2507 (1977)
 - 38) J. Tsuji, H. Yasuda, *J. Organomet. Chem.*, **131**, 133 (1977)
 - 39) J. Tsuji, Y. Kobayashi, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 39
 - 40) J. Tsuji, T. Yamakawa, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3741
 - 41) T. Mandai, H. Yasuda, M. Kaito, J. Tsuji, R. Yamaoka, H. Fukami, *Tetrahedron*, **35**, 309 (1979)
 - 42) N.T. Byrom, R. Grigg, B. Kongkathip, *Chem. Commun.*, **1976**, 216
 - 43) J. Tsuji, I. Shimizu, H. Suzuki, Y. Naito, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5070 (1979)
 - 44) I. Shimizu, Y. Naito, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 487
 - 45) J. Tsuji, Y. Kobayashi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 483
 - 46) J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1817
 - 47) T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7424 (1978)
 - 48) J. Tsuji, T. Yamakawa, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 565
 - 49) T. Takahashi, K. Kasuga, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4917
 - 50) T. Takahashi, K. Kasuga, M. Takahashi, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5072 (1979)
 - 51) J. Tsuji, M. Kaito, T. Yamada, T. Mandai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1915 (1978)
 - 52) J. Tsuji, T. Yamada, M. Kaito, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2259
 - 53) J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3285
 - 54) T. Mitsuyasu, M. Hara, J. Tsuji, *Chem. Commun.*, **1971**, 345
 - 55) J. Tsuji, M. Takahashi, *J. Mol. Catal.*, **10**, 107 (1980)