キラルなアシルイミニウムイオンに対するジエンの環化反応

(1995年10月2日受理)

遠藤晃久・船津雅志・井上幸信*

1 緒 言

著者らは先にL-酒石酸から誘導したC₂対称性を持つイミド1にGrignard反応で1個の二重結合をもつ側鎖を導入し、得られたヒドロキシアミド2をギ酸と共に処理することによってキラルな炭素環が生成することを見だし報告した¹⁾。これらの反応では、キラルなアシルイミニウムイオン(A)に対してRe面からのみ環化反応が進行し、また、二重結合の立体化学に対応してE型(R₁=Me, R₂=H)からは六員環炭素環3が、Z型(R₁=H, R₂=Me)からは五員環炭素環4が選択性良く生成することがわかった。同時に、環化によって中間に生じるカルボカチオンに片方のベンジル基が関与し、いずれの場合も分子内エーテル環を生

じた。今回は、側鎖に2個の二重結合を持つ化合物について検討し、新たな知見を得たので報告する。

2 結果と考察

臭化物5から調製したGrignard試薬とイミド1から、ヒドロキシアミド6を収率67%で合成した。6をギ酸とともに室温で1日かきまぜたところ、2種の生成物7(53%)と8(15%)が得られてきた。主生成物7は、先に述べた分子内でエーテル環を形成した化合物に相当し、8は炭素二環性化合物であることが各種スペクトルの解析からわかった。8には、25%ほどC7のジアステレオ異性体が含まれていたが、ホルミル基を加水分解し9とした後、酸化してケトンに誘導すると単一の生成物10になった。炭素環の立体化学については、ケトン10の¹H-NMRでC5-MeとC4'-HおよびC5-MeとC9-H_βの間にNOEが認められたこと及び第二級メチル基の付け根の水素のカップリング定数(J=10.6および6.6 Hz)より、trans-デカリン型でかつ二つのメチル基はsynの関係にあることが判明した。10のCDスペクトルは5α-cholestan-2-oneの値²⁾と符号並びに分子楕円率の大きさが良い一致を示した。

冒頭に述べた単純なオレフィンの場合には、環化反応はアシルイミニウムイオン(A)のRe面からしか進行しなかったのに対して、この場合にはSi面からの反応も進行するようになった一つの要因として、遷移状態で側鎖の二重結合上にあるメチル基とイミド環の4'位のベンジル基の1,3-ジアキシャル立体反発の強まりが考えられる。従って、もし置換基をもっと大きくすれば、Si面からの反応のみを起こせるとの考えのもとに、文献既知³⁾のキラルなイミド11との反応を検討した。イミド11のGrignard反応は42%で進行し、対応するヒドロキシアミド12を与えた。6の場合と同様の条件で環化反応を行ったところ、炭素二環性の生成物のみが得られてきた。t-Butyldimethylsilyl(以下TBSと省略する)基を除去し、酢酸エステル13として精製したところ、収率は27%であった。構造並びに立体化学は、図に示したように先に得られた8と関係付けて決定した。この反応では、Re面からの環化生成物は確認出来なかった。

この結果はイミド環上の置換基が環化反応を支配しているように見えるが、収率がよくなかったことから現段階では明確な結論を出すに至らなかった。この点はイミド上の置換基を1個にした系を構築できれば解決可能と考えている。

3 実 験

3.1 (*R,R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-1-methyl-2,5-pyrrolidinedione (1) と臭化物 5 の Grignard 反応

無水 THF (5 ml) 中で臭化物 5 (460 mg) と Mg (50 mg) から調製した Grignard 試薬に、イミド 1 (325 mg) の THF 溶液を滴下し、室温で 4 時間かきまぜた。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (Wakogel C-300, ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製し、320 mg (67%) のヒドロキシアミド 6 (主成分/副成分=5:1) を得た。

6: 油状。

Selected $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6) (δ): 2.74 (s, 3H), 3.87 and 4.21 (AB, 2H, $J=4.7$ Hz), 4.38 and 4.47 (AB, 2H, $J=11.8$ Hz), 4.89 and 5.33 (AB, 2H, $J=11.7$ Hz) (for the major isomer); 2.71 (s, 3H), 3.97 and 4.20 (AB, 2H, $J=5.0$ Hz), 4.60 (AB center, 2H, $J=12.0$ Hz), 4.84 and 5.29 (AB, 2H, $J=12.0$ Hz) (for the minor isomer)

Anal: C, 75.70%; H, 8.27%; N 2.95%

Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$: C, 75.44%; H, 8.23%; N, 2.93%

3.2 ヒドロキシアミド 6 の環化反応

ヒドロキシアミド 6 (77 mg) をギ酸 (2 ml) に溶解し、室温で 48 時間かきまぜた。水を加え、 CH_2Cl_2 で抽出後、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製し、7 および 8 の混合物を 44 mg 得た。 $^1\text{H-NMR}$ から、7 の収率は 53%、8 は 15% であった。リサイクル HPLC により 7 と 8 を分離したところ、8 はホルミル基の所のジアステレオ混合物 (3.7:1) であることが判明した。

7: 油状。

$[\alpha]_D^{23} + 77.5^\circ$ (c 0.55 CHCl_3)

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 1695, 1085, 1075sh, 1055

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ): 0.93 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.48 (ddd, 1H, $J=7.0$, 12.3, and 13.9 Hz), 1.57 (dd, 1H, $J=1.0$ and 9.6 Hz), 1.63 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.65 (m, 1H), 1.77–1.89 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.01 (dt, 1H, $J=5.9$ and 12.0 Hz), 2.11 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 4.10 and 4.30 (AB, 2H, $J=5.7$ Hz), 4.78 and 4.94 (AB, 2H, $J=11.4$ Hz), 5.27–5.45 (m, 2H), 7.33–7.45 (m, 5H)。

Anal: C, 74.35%; H, 8.46%; N 3.70%

Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3$: C, 74.76%; H, 8.46%; N, 3.79%

8: 油状。

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 1710, 1680, 1190, 1100, 1070

Selected $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ): 0.81 (d, 3H, $J=6.7$ Hz), 0.84 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.94 and 4.19 (AB, 2H, $J=4.9$ Hz), 4.35 and 4.54 (AB, 2H, $J=11.4$ Hz), 4.79 (dt, 1H, $J=4.9$ and 10.8 Hz), 4.86 and 5.18 (AB, 2H, $J=11.4$ Hz), 8.06 (s, 1H) (for the major isomer)

Anal: C, 73.45%; H, 7.85%; N 2.75%

Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_5$: C, 73.63%; H, 7.77%; N, 2.77%

3.3 8 から 10 への変換

8 を含水メタノール中炭酸カリウムとともに室温 1 時間かきまぜ、アルコール 9 [IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3600, 3450br, 1680] とした。次いで 9 を CH_2Cl_2 に溶解し、過剰の PCC を加え、室温で 5 時間かきまぜた。常法に従って処理し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=3:2) で精製し、収率 89% で 10 を得た。

10: 油状。

$[\alpha]_D^{23} + 63.5^\circ$ (c 0.318 CHCl_3)

CD [θ] + 7190 (λ_{max} 292 nm)

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 1705sh, 1680, 1100br, 1075

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ): 0.71 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, $J=6.7$ Hz), 1.13 (dt, 1H, $J=4.0$ and 13.4 Hz), 1.47 (dt, 1H, $J=4.8$ and 13.4 Hz), 1.51–1.57 (m, 1H), 1.63–1.73 (m, 2H), 1.75 (dq, 1H, $J=4.8$ and 13.7 Hz), 1.86–1.95 (m, 2H), 1.97 (dd, 1H, $J=3.1$ and 12.6 Hz), 2.26 (q, 1H, $J=6.7$ Hz), 2.28 (dt, 1H, $J=7.3$ and 13.7 Hz), 2.45 (ddd, 1H, $J=13.7$, 4.6, and 2.1 Hz), 2.79 (s, 3H), 3.98 and 4.20 (AB, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.33 and 4.53 (AB, 2H, $J=11.4$ Hz), 4.85 and 5.18 (AB, 2H, $J=11.5$ Hz), 7.20–7.45 (m, 10H)

NOE: 0.71 vs 1.75, 0.71 vs 3.98, 3.98 vs 1.75.

Anal: C, 75.48%; H, 7.90%; N 2.93%

Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_4$: C, 75.76%; H, 7.84%; N, 2.95%

3.4 (*R,R*)-3,4-Bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2,5-pyrrolidinedione (11) と臭化物 5 の Grignard 反応

イミド 1 と同様の条件下で 11 と臭化物 5 との Grignard 反応を行い、対応するヒドロキシアミド 12 を収率 42% で得た。この反応では、TBS 基が転移したと思われる化合物が 40% 副生した。

12: 油状。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6) (δ): 0.10 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.46 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 1.30 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.65 (d, 3H, $J=4.7$ Hz), 1.80 (m, 2H), 1.94 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.12 (br., 4H), 2.76 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 4.32 and 4.11 (AB, 2H, $J=3.3$ Hz), 5.28 (br.t, 1H), 5.48 (m, 2H)

Anal: C, 61.22%; H, 10.28%; N 2.80%

Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{Si}_2$: C, 61.82%; H, 10.20%; N, 2.57%

3.5 ヒドロキシアミド 12 の環化反応

ヒドロキシアミド 12 (61 mg) をギ酸 (1 ml) に溶解し、室温で 24 時間かきまぜた。水を加え、 CH_2Cl_2 で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去後、残留物を THF 中 Bu_4NF とともに 2 時間かきまぜた。飽和塩化アンモニウムを加え、生成物をエーテルで抽出した。溶媒除去後、残留物を無水酢酸 (1 ml) とピリジン (8 滴) とともに一晚放置した。反応混合物を氷水に注ぎ、エーテル抽出し、エーテル層を水、飽和硫酸銅、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:2) で精製し、13 mg (12 からの収率 27%) の 13 を得た。

13: 油状。

$[\alpha]_D^{24} - 23.1^\circ$ (c 0.26 CCl_4)

IR(CHCl₃) (cm⁻¹): 1750, 1720, 1235, 1210, 1185, 1170, 1045

Selected ¹H-NMR(CDCl₃) (δ): 0.72(s, 3H), 0.83(d, 3H, *J*=6.6 Hz), 1.39(dd, 1H, *J*=11.0 and 6.7 Hz), 1.54(dt, 1H, *J*=5.0 and 13.2 Hz), 2.10(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.75(s, 3H), 4.77(dt, 1H, *J*=5.0 and 11.0 Hz), 5.34 and 5.45(AB, 2H, *J*=5.8 Hz), 8.05(s, 1H).

¹³C-NMR(CDCl₃) (δ): 10.3(q), 12.0(q), 18.9(t), 19.8(t), 20.8(q), 21.0(q), 24.8(q), 30.3(t), 32.1(t), 37.5(t), 38.3(s), 48.7(d), 49.1(d), 64.5(s), 73.6(d), 74.1(d), 75.0(d), 160.7(d), 167.2(s), 169.8(s), 170.2(s)

Anal: C, 61.45%; H, 7.70%; N 3.45%

Calcd for C₂₁H₃₁NO₇: C, 61.59%; H, 7.63%; N, 3.42%

3.6 8 から13への変換

8(15 mg) をメタノール(5 ml) に溶解し, 10%Pd-C(15 mg) の存在下, 接触還元した. 触媒を濾別し溶媒を除去後, 残留物を

無水酢酸/ピリジン中で一晩放置した. 生成物はフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:2) で精製し, C7 位のジアステレオ異性体の混合物である酢酸エステル(11 mg, 91%) を得た. 主成分の ¹H-および ¹³C-NMR は, 13のそれと完全に一致した.

(第38回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会で発表, 1994年10月)

- 1) Y. Inouye, N. Tazawa, A. Watanabe, Y. Aoki, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2866(1992).
- 2) P. Crabbe, "ORD and CD in Chemistry and Biochemistry an introduction", Academic Press, New York and London, (1972), p. 41.
- 3) H. Yoda, K. Shirakawa, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3401(1991).

—Note—

Diene Cyclization toward Chiral Acyliminium Ions

Akihisa ENDO, Masashi FUNATSU and Yoshinobu INOUE*

Department of Chemistry, University of Tsukuba; Tsukuba-shi 305 Japan

The Grignard reaction of 10-bromo-7-methyldeca-2,6-diene (**5**) with a C₂-symmetric chiral imide **1** gave a corresponding hydroxy lactam **6** in 67% yield. Acid cyclization of **6** gave chiral carbocycles **7** and **8** in 53 and 15% yields, respectively. The stereochemistry of **8** was deduced by the NOE and CD spectra of the derived ketone **10**. In a similar manner, the acid cyclization of the hydroxy lactam **12**, prepared from the bromide **5** and a chiral imide **11**, afforded a chiral carbocycle, which was purified as an acetate **13** in 27% yield. The stereochemistry of **13** was confirmed by correlating to that of **8**.