薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
111 (10) 551-569 (1991)

キラル有機硫黄グループを主な不斉修飾剤とする高エナンチオ選択的不斉反応

広井邦雄

東北薬科大学, 〒981 仙台市青葉区小松島 4-4-1

Highly Enantioselective Asymmetric Reactions Using Chiral Organo-Sulfur Groups as Main Chiral Auxiliaries

Kunio HIROI

Department of Synthetic Organic Chemistry, Tohoku College
of Pharmacy, 4-4-1 Komatsushima, Aoba-ku,
Sendai, Miyagi 981, Japan

Recent progress of our studies on asymmetric induction reactions by using chiral organo-sulfur groups as main chiral auxiliaries is reviewed focused on thermal or palladium-catalyzed rearrangements of chiral allylic sulfinates to sulfones, asymmetric cyclizations by Lewis acid- or palladium-catalyzed ene reactions of chiral allylic sulfones, palladium-catalyzed allylations of chiral enamines including allyl esters or phosphine groups in the molecules, and asymmetric 1,2-rearrangements of cyclopropane systems with chiral sulfinyl groups.

Keywords—asymmetric induction; chiral organo-sulfur compound; sulfinates-sulfone rearrangement; palladium catalyst; chiral enamine; ene reaction; asymmetric allylation

1. 緒言

最近の有機合成化学の進歩の中で選択性の高い反応が注目され、その開発研究が数多く試みられている。^{1,2)} その中でも、エナンチオ選択性の高い反応は、医薬品や天然有機化合物などのキラル合成の必要性から特に興味をもたれている。³⁻⁵⁾

不斉合成における最初の不斉源としてこれまでにいろいろな種類のキラル修飾剤が利用されてきたが、キラル硫黄原子を不斉源とする不斉誘起反応は、その不斉誘起率の高さと合成化学における硫黄グループの有用性から特に注目されている。^{6,7)}

従来、有機硫黄グループは、その反応性の高さと化学修飾の多様性から、^{8,9)} 反応の位置、及び立体選択性、¹⁰⁻¹⁹⁾ 並びにエナンチオ選択性²⁰⁻²⁶⁾ 発現のための因子として種々利用されてきた。

硫黄原子は、5 個の 3d の空軌道を持つために、その原子価を 2, 3, 4, 6 価と拡大することができる。スルホキシドやスルフィオン酸エステルのような 3 価の硫黄原子も、通常光学活性体として存在し得る。²⁷⁻²⁹⁾ その中で、キラルスルホキシドは、³⁰⁻³³⁾ 不斉合成における秀れた不斉源として知られ、それを利用した不斉合成例は数多く報告されている。³⁴⁾ しかし、キラルなスルフィオン酸エステルを不斉源として直接利用した例はなく、その化学は不斉合成の分野では未開拓な状態にある。³⁵⁾

そこで、著者は、容易に入手可能なキラルスルフィオン酸エステル及びスルホキシドを不斉源とする新しい不斉反応の開発研究を行い、そこから誘導される光学活性化合物の有機合成化学における応用について検討を加えた。

2. キラル Allylic Sulfinates の Allylic Sulfones への不斉転位反応³⁶⁾

従来、スルフィオン酸エステルは、その化学的に不安定な性質のために、合成化学的に利用されることは少なかった。三配位の硫黄原子を持つスルフィオン酸エステルは、光学活性体として安定に単離される。しかしながら、

本総説は、平成 2 年度宮田学術賞の受賞業績を中心に記したものである。

これまでにキラルなスルフィン酸エステルはキラルスルホキシドの合成原料として使われるのみで、これを直接不斉合成に利用した例はない。

著者は、これに着目してキラルなスルフィン酸エステルの合成法の開発を行い、その転位反応の立体化学的研究を行った。

1) 熱によるキラル **Allylic Sulfinate-Sulfone** 転位 **Allylic sulfonates** は熱によって α 位, あるいは γ 位に転位し, 対応する **allylic sulfones** を生成する. この **sulfinate-sulfone** 転位の反応機構については, これまでに協奏的機構, イオンペアの再結合によるイオン機構, ラジカル機構などが考えられ提唱されている.³⁷⁻⁴¹⁾

著者は、硫黄原子上の不斉を炭素原子上に不斉変換する目的で、硫黄原子上にキラリティを有する **allylic sulfonates** を合成し、その熱による **allylic sulfones** への転位反応を検討し、転位の立体化学を明らかにした。

キラル硫黄原子を有する **allylic sulfonates** は、次のようにして合成される。容易に入手される光学活性の **sulfonamide** (*S*)-(+)-**1** に対して無水 toluene 中 boron trifluoride etherate ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) の存在下 0°C で **allylic alcohols** **2a-g** を作用すると、効率よく光学活性の **sulfinate** (*S*)-(-)-**3a-g** を生成する。生成物の硫黄原子上の絶対配置は、**phenylmagnesium bromide** を作用し、絶対配置既知の (*R*)-(+)-**phenyl tolyl sulfoxide** に導き決定した。得られた生成物と原料として使用した (*S*)-**1** の光学純度から、本反応の立体特異性は非常に高い (91-99%) ことが分かった。^{42,43)}

Chart 2

Allylic sulfinate の **allylic sulfone** への熱転位反応においては、溶媒によって非常に顕著な差異がみられる。エタノールのようなプロトン系溶媒を用いると、アルコールシスを起こし、**ethyl sulfinate** を副生する。テトラヒドロフラン (THF), ジメトキシエタン, ジオキサンなどのエーテル系溶媒で加熱還流すると、転位生成物は得ら

れず、主に熱分解を起こす。これに対して、*N,N*-dimethylformamide (DMF) を溶媒として用い 90—110°C で加熱すると、非常に高い収率で γ 転位生成物が得られる。

先に得られた光学活性の *trans*-及び *cis*-allylic sulfonates (*S*)-**3a—g** を DMF 中加熱すると、キラル硫黄原子の影響下で転位が起こり、光学活性の allylic sulfones を生成する。生成物の絶対配置は既

知化合物と化学相関することにより決定され、また、反応の立体特異性はシフト試薬を用いた核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの解析により算出される。各反応は高い立体特異性で進行し、炭素-炭素二重結合の幾何異性体からは、各々反対の絶対配置をもつ allylic sulfone を生成する。すなわち、*trans* 体 (*S*)-**3a, c, e** からは (*S*)-(+)-**4a—c** を、*cis* 体 (*S*)-**3b, d, f** からは (*R*)-(–)-**4a—c** を生成する。^{44,45)}

このような allylic sulfinate の allylic sulfone への転位機構としては、協奏的機構、イオン機構、ラジカル機構が考えられる。しかし、キラルな硫黄原子を有する allylic sulfinate の熱反応において、反応の途中で原料を回収すると、原料の sulfinate の光学活性は完全に保持されている。したがって、その反応の中間体としてラジカル及びイオン中間体は想定しにくい。また、本熱反応条件下では、 α 転位体は全く生成せず、 γ 転位体のみが得られること、並びに転位の立体特異性が非常に高いことから、本反応は [2,3]シグマトロピー転位のように協奏的分子内環状機構により進行するものと推定される。

Allylic (*S*)-sulfonates の硫黄原子上の非共有電子対が炭素-炭素二重結合に近づくとき、**6a** 及び **6b** の2つの遷移状態が考えられる。**6a** の場合には、tolyl 基と C₂ の間に大きな立体障害がみられるのに対し、**6b** の場合には、tolyl 基の代わりに酸素原子との立体障害となり、**6a** に比して **6b** の方が優位に反応し生成物を与えるものと推定される。以上のように考えると、*trans* 体 (*S*)-**3a, c, e** からは (*S*)-**4a—c** が得られ、*cis* 体 (*S*)-**3b, d, f** からは (*R*)-**4a—c** が得られることになる。

Chart 4

2) パラジウム触媒によるキラル Allylic Sulfinate-Sulfone 転位^{46,47)} Allylic sulfinate は、パラジウム触媒により緩和な条件で転位を起こし、allylic sulfone へ変換される。ここで、硫黄原子上にキラル性を有する allylic sulfonates は、硫黄原子上の不斉による影響を受けて転位を起こし、光学活性の allylic sulfones を生成する。*(S)*-**3a** に対して THF 溶媒中、tetrakis(triphenylphosphine)palladium (Pd (PPh₃)₄) (0.15 当量) と triphenylphosphine (PPh₃) (0.66 当量) を 0°C で作用すると容易に転位が進行し、非常に高い立体特異性 (92%) 及び収率で (*S*)-**4a** を与える。この反応では、熱反応の場合と異なり γ -転位体 **4a** の他に、 α -転位体 **8a** を **4a** : **8a** = 4 : 1 の割合で生成する。

その他の系 (*S*)-**3c, e** でも、同様にパラジウム触媒により転位を起こし、光学活性の allylic sulfones を生成する。しかし、アリリック系の γ 位の置換基の立体的大きさが増大すると反応の立体特異性は低下し、 α -転位体の生成量が増加する。さらに、アリリック系で *cis* 体を用いると、*trans* 体の場合とは反対の絶対配置を持った allylic sulfones を生成する。*cis* 体 (*S*)-**3b, d** にパラジウム触媒を作用すると容易に転位を起こし、(*R*)-**4a, b** を高い立体特異性で与える。しかし、置換基 (*R*) の大きさが大きくなると立体特異性が極度に低下する。また、置換基 (*R*) が更に大きくなり pentyl 基になると *cis* 体 (*S*)-**3f** を用いても *trans* 体 (*S*)-**3e** の場合と同一の絶対配置をもつ allylic sulfone (*S*)-**4c** を生成する。⁴⁶⁾

Chart 5

このような実験結果から考えて、その転位機構は次のように説明される。パラジウム触媒反応では、 α 転位体も生成することから、熱転位反応のような分子内環状機構ではなく、イオンペア機構を経由して進行するものと考えられる。 γ 転位生成物に光学活性が保持されていることから、本反応においては sulfinyl 基が解離して sulfonyl anion になってもパラジウム (0 価) の関与によって不斉が保たれていることが分かる。

Chart 6

Allylic sulfinic esters **3** のコンホメーションの中で、allylic alcohol 部と最も大きな置換基である tolyl 基とが反対かつ同一平面上にあるコンホメーション (*S*)-**9** が最も優位と考えられる。このコンホメーション **9** においてパラジウム (0 価) は最も立体障害の少ない方向、つまり硫黄原子上の非共有電子対と同一の方向から炭素-炭素二重結合に近づき配位する。次に、**11a** のように不斉を保ったまま *p*-tolylsulfonyl 基が解離し、パラジウム触媒と反対の方向、つまり紙面の上から *p*-tolylsulfonyl 基が攻撃して光学活性の γ 転位体 **12**、及び α 転位体 **13** を生成する。

cis 体、(*S*)-**3f** の場合には、**11a** においてパラジウムと配位したオレフィンと R^2 との間に大きな立体障害が生じるために、**11b** を経由して不斉を保ったまま **11c** に異性化し、これに *p*-tolylsulfonyl 基がパラジウム触媒と反対の方向から反応して (*S*)-**4c** を与えるものと推定される。したがって、**11a** から反応すれば **12a** を与え、**11c** に反応すれば **12b** を生成することになる。

以上のように、パラジウム触媒反応では、原料の硫黄原子上の不斉が他の部分に保持されて、イオンの機構で反応が進行し光学活性の allylic sulfones を生成する。

3) キラル Phosphine 配位子を用いたパラジウム触媒による不斉スルホニル化反応^{48,49)} Allylic (±)-sulfonates にキラルな phosphine 配位子 (4*R*,5*R*)-(−)-4,5-bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (DIOP) (15a), (−)-neomenthyldiphenylphosphine (NMDPP) (15b), (*S*)-(−)-2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (15c) の存在下、パラジウム触媒を作用すると不斉スルホニル化反応を起こし、光学活性の allylic sulfones を生成する。

キラル phosphine 配位子として (−)-DIOP (15a) を用い、(±)-3a 及び (±)-3b に THF 中パラジウム触媒 Pd(PPh₃)₄ を 0°C で作用すると不斉スルホニル化反応を起こし、(*R*)-4a をそれぞれ 87%, 86% の光学純度 (e.e.) で生成する。この反応において、π-アリルパラジウム錯体形成の際に、*cis* 体 3b からより安定な *trans* 体 3a に変換されるために (±)-3a, b から同一の生成物 (*R*)-4a を与えたものと思われる。

キラル phosphine 配位子として (−)-BINAP (15c) を用いると、さらに高光学純度で allylic sulfone を生成する。

その他の系 (±)-3c-f についても同様にキラル配位子 15a-c の存在下 0 価のパラジウムを 0°C で作用すると、(*R*)-4b, c を生成する。この際に、3a-f の置換基 (R) の大きさが大きくなると α-転位体 8a-c の生成量が増大する。

Allylic sulfinate の代わりに容易に入手可能な allylic acetate を用いても、同様な不斉スルホニル化を行うことができる。Allylic acetate 14a 及び 14b に (−)-DIOP (15a) の存在下 Pd(PPh₃)₄ の触媒のもとで THF 中 sodium *p*-toluenesulfinate を室温で作用すると、それぞれ 88% e.e. で (*R*)-4a が主に生成し (70–73%), 副生成物として 8a が 23–24% 得られる。14c-f についても同様の条件下で反応させると (*R*)-4b, c が得られるが、この際に α-sulfonyl 体 8b, c が主生成物として生じる。

Chart 7

3. キラル Allylic Sulfones を用いた不斉環化反応

前章で説明したキラル allylic sulfonates は、熱あるいはパラジウム触媒により容易に転位し光学活性の allylic sulfones を生成する。つまり、キラル allylic sulfonates の熱ないしはパラジウム触媒反応によって、硫黄原子上のキラリティが炭素原子上に効率よく不斉変換される。次に、このようにして得られたキラル allylic sulfones を有機合成化学に利用するために、その不斉環化反応を試みた。

1) 熱あるいは Lewis 酸触媒による分子内不斉 Ene 反応 Geraniol (16a) に BF₃·OEt₂ の存在下 (*S*)-1 を作用すると、(*S*)-sulfinate 17a が得られる。これを DMF 中加熱すると sulfinate-sulfone 転位を起こし、光

ホメーションを考えると、5員環に対して2つの6員環が *cis-cis* の配置を有する **25a** の方が *cis-trans* 配置をとる **25b** よりも安定であり、したがって、**25a** を経由して反応が進行し、(1*R*, 3*aR*, 7*aR*)-**23a** を生成したものと推定される。

Chart 10

2) 遷移金属触媒による不斉環化反応 先に述べたキラル allylic sulfinate-sulfone 転位により得られた光学活性の allylic sulfone の適当な位置に allylic ester 部をもつ系に 0 価のパラジウムを作用すると、 π -アリルパラジウム錯体を形成し、これが metallo 型の ene 反応を起こし、⁵⁸⁾ 光学活性の環状化合物を生成する。

キラル sulfinate(*S*)-**26** 及び (*S*)-**29** を DMF 中 100°C に加熱すると光学活性の sulfone(*S*)-**27** 及び (*S*)-**30** を得る。このようにして得られた sulfone(*S*)-**27** 及び (*S*)-**30** に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を酢酸中作用すると、allylic sulfone の光学活性を失わずに閉環し、光学活性の環状化合物 (1*S*, 3*R*)-**28** 及び (1*S*, 3*S*)-**31** をそれぞれ与える。⁵⁴⁾

Chart 11

生成物の絶対配置は、反応機構から考えて推定される。(S)-**27** の環化反応の遷移状態としては、安定なコンホメーションとして *cis*-5,6 員環縮合環を有する **32a, b** が考えられる。この中で大きな置換基である *p*-toluenesulfonyl 基が **32a** においては axial 配置をとるため不安定であり、したがって **32b** を経由して反応が進行し、(1*S*, 3*R*)-**28** を生成したと思われる。(S)-**30** の環化反応の遷移状態としては、安定なコンホメーションとして *trans*-6,6 員環縮合環を有する **33a, b** が考えられる。ここで、先と同様に大きな置換基である *p*-toluenesulfonyl 基が equatorial 配置を有する **33b** が axial 配置をとる **33a** より優先し、これを經由して反応が進行するために (1*S*, 3*S*)-**31** を生成したものと推定される。

このように、本反応を用いると、キラル硫黄原子を不斉源としてキラル allylic sulfinate-sulfone 転位により炭

Chart 12

素原子上に不斉変換し、得られたキラル allylic sulfones のキラリティを維持して metallo 型の ene 反応を行い、光学活性の環状化合物を合成できることが明らかになった。

3) 不斉スルホニル化反応を経由する不斉 Diels-Alder 反応及び不斉 Ene 反応 Vinylcyanohydrin acetate に 0 価のパラジウム触媒下 sodium *p*-toluenesulfinate を作用すると、 π -アリルパラジウム錯体を経由して γ 位が選択的に反応し、 γ -sulfonyl- α , β -不飽和ニトリルを生成する。この反応をキラル phosphine 配位子の存在下で行うと不斉スルホニル化を行うことができる。⁵⁵⁾

34 に THF 中 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-PPh}_3$ の触媒のもとで (-)-BINAP (15c) の存在下、sodium *p*-toluenesulfinate を作用するとキラル phosphine が配位子として働き 35 を生成する。

この方法によると、隣接位にキラル炭素を有する electrophilic olefin を不斉合成することができる。さらに、このようにして得られる electrophilic olefin は、Diels-Alder 反応におけるキラル dienophile として利用することができる。35 に cyclopentadiene を作用すると主として 36a, b を生成する。

Chart 13

Chart 14

Geraniol (16a) から導かれた cyanohydrin acetate 37 にキラル phosphine 配位子 (–)-DIOP (15a) の存在下, sodium *p*-toluenesulfinate を作用すると, 光学活性の allylic sulfone 38 が得られる. 38 は熱反応 (封管中 Et₂O 溶媒で 100–140°C) により分子内 ene 反応を起こし, 光学活性の環状化合物 39 を立体選択的に生成する.⁵⁶⁾

4) キラル Allylic Sulfones の求核置換反応 先に得られたキラルな allylic sulfones は, パラジウム触媒下でキラル π -アリルパラジウム錯体を形成し, これが適当な求核試薬と反応して他の光学活性化合物へ変換される.⁵⁷⁾

(*S*)-4a に Pd(PPh₃)₄ 及び PPh₃ の存在下 dimethyl malonate carbanion を作用すると, (*S*)-40 (立体特異性 83%) 及び 41 を 1:1 の割合で生成する. (*R*)-4a に対して同様に行うと, (*R*)-40 が得られる. すなわち, このような置換反応は, 立体化学を保持して進行する. これは, 恐らくパラジウム触媒が sulfonyl 基とは反対側から反応して π -アリルパラジウム錯体を形成し, さらにパラジウム触媒の反対側から求核試薬が反応することによると説明される.⁵⁸⁾

同様な反応を分子内で行うと, 光学活性の環状化合物を得ることができる. キラル sulfinate(*S*)-42 に NaH を作用して得られる carbanion をパラジウム触媒反応に付すと, allylic sulfone(*S*)-43 を経由して分子内求核置換反応を起こし, 光学活性の環状化合物 (*R*)-44 を生成する.⁵⁹⁾

Chart 15

4. キラル π -アリルパラジウム錯体を經由する不斉反応

先の章で説明したように, キラル allylic sulfinate は 0 価のパラジウム触媒によりキラル π -アリルパラジウム錯体を經由して反応し,^{60–64)} 光学活性の allylic sulfone を生成する. すなわち, 脱離基にキラリティを有するアリリック系のパラジウム触媒反応において, 脱離基の不斉の影響下で新たな不斉が誘起されることになり, この allylic sulfinate の反応は, この種の不斉反応の最初の例になる.

そこで, 本反応の一般性を検討するために, allylic ester の ester 部, 特に ester carbonyl 基の α 位に不斉を有する系でパラジウム触媒反応を試みた. このような条件に適合する系, すなわち, 光学活性のカルボン酸エステルとしては, 容易に入手可能な光学活性の α -アミノ酸アリルエステルを利用した. また, 反応の効率を上げるためには, 求核部を分子内に有する分子内反応が望ましい. そこで, 容易に入手できる (*S*)- α -アミノ酸アリルエステル, 特に (*S*)-proline allyl ester から導かれる enamines 及び imines のパラジウム触媒による分子内不斉アリル化反応を検討した.

1) (*S*)-Proline Allyl Ester Enamines のパラジウム触媒反応 (*S*)-Proline allyl ester から導かれる enamines をパラジウム触媒反応に付すと高い不斉誘起率で反応し, 光学活性の α -allyl carbonyl 化合物を生成する. これは, 通常の (*S*)-proline ethyl ester, diethylamide, pyrrolidide から導かれた enamine に対して allyl halide を作用したり,⁶⁵⁾ allyl acetate をパラジウム触媒下で作用する方法に比して, 極立って高い不斉収率を示すことから, 本法が秀れた不斉誘起法であることが確認される.⁶⁰⁾

例えば, (*S*)-proline allyl ester-aldehyde enamine **45** はパラジウム触媒により高い不斉誘起率 (90%) で反応し, (*R*)-**46** を生成する.⁸⁷⁾ その他の (*S*)-proline 誘導体から導かれる enamines **47a—c** にパラジウム触媒下 allyl acetate を作用すると, 先とは逆の絶対配置の (*S*)-**46** を生成する. しかしながら, (*S*)-prolinol から導かれた enamine **47d** の場合には (*R*)-**46** を与える.

次に, allyl 化剤を分子の他の部分に導入し, 分子間反応と比較してみた. **47a** のベンゼン環のオルト位にアリル化剤を導入し, **48a, b** のパラジウム触媒反応を行うと, **47a** と allyl acetate との反応の不斉収率が 15% (室温), 9% (40°C) であるのに対し, **48a** では 31% (40°C) 及び **48b** では 48% (室温) と上昇している. さらに **48c** の場合には 84% (室温) の不斉収率を示し, (*S*)-proline allyl ester を用いた方が他の系よりも異常に大きな不斉収率を与える.⁸⁸⁾

Chart 16

(*S*)-Proline allyl ester enamine の allyl 基の α 位と γ 位を区別するために, allyl 基の α 位に重水素原子を導入した系 (*S*)-**49** を合成し, そのパラジウム触媒反応における生成物中の重水素原子の分布状態を調べた. その結果, 生成物中において (*R*)-**46a** 及び (*R*)-**46b** が等量含まれていることが分かった. すなわち, 反応の過程で allyl 基の α 位と γ 位が全く区別されず, 等価に反応していたことになる.

Chart 17

以上のようなパラジウム触媒によるアリル化反応の不斉誘起機構は, 次のように説明される.

Enamine の炭素-炭素 2 重結合の幾何異性体において, 大きな置換基である phenyl 基 (*R*) と proline 部が *trans* 配置をとる **50b, c** が *cis* 配置をとる **50a** よりも安定であり, さらにその中で C-N 結合の自由回転を考えると **50b** では methyl 基と不斉部との間に立体障害がみられ, そのため **50c** が最も安定なコンホメーションと考えられる. したがって, enamine **47a—c** においては, **50c** の不斉部の反対側からアリル化剤が近づき, (*S*)-**46** を生成する. これに対して, (*S*)-proline allyl ester enamine (**45**) の場合には, 先の重水素による実験結果から言えるように, **51a** ではなく π -アリルパラジウム錯体 **51b** を経由して不斉部と同一側から反応が進行し, (*R*)-**46** を与えるものと説明される. (*S*)-Prolinol enamine **47d** へのパラジウム触媒によるアリル化において, 他の系 **47a—c** の場合と異なった結果を与えたのは, **52** のような中間体を経て反応することによると考えられる.⁸⁹⁾

2) (*S*)- α -Amino Acid Allyl Ester Imines のパラジウム触媒反応 光学活性のアリル化剤として, 容易に入

Chart 18

Chart 19

手される光学活性の α -amino acid allyl ester を用い、それから導かれる imine のパラジウム触媒反応を行うと、次のような結果が得られる。

(S)- α -Amino acid allyl esters 53a-e と 54 から得られる imines(S)-55a-e に 0 価のパラジウム触媒を作用すると、不斉 α -アリル化反応を起こし (R)-56 を生成する。検討したキラル allyl ester の中では、(S)-valine allyl ester (53d) が最も高い不斉収率 (87%) を与えた。Aldehyde imines(S)-57a-e についても同様にパラジウム触媒反応を行うと、(R)-46 を生成する。この場合も先のケトンの場合と同様に、(S)-53d を用いたときが最も高い不斉収率 (99%) を示した。⁷⁰⁾

本反応の機構を考えると次のように説明される。Keto-imine(S)-55a-e の場合、 π -アリルパラジウム錯体に

Chart 20

Chart 21

carboxylate の酸素原子, 及び imine の窒素原子が配位して 5 員環を形成すると考えると, その安定なコンホメーション **58a—d** の中で, **58c** と **58d** は allyl 基が反応点に対して反対方向に位置し, 遠いために反応しにくい. これに対して, **58a, b** においては硫黄原子がパラジウム触媒に配位すると, さらに 5 員環遷移状態が形成される. ここで, アリル基が大きな置換基 (**R**) と反対側に配置し, これから分子内で反応が進行する. 特に, **58a** を経由する反応が axial 方向からの反応となるので優先的に起こり, (**R**)-**56** を与えたものと推定される.

Aldehyde imines(**S**)-**57a—e** の場合, 先と同様に enamine の安定な幾何異性体 (phenyl 基とアミン部がトランスに配置) を考え, パラジウム触媒に carboxylate の酸素原子並びに imine の窒素原子を配位させ, さらに allyl 基を置換基 (**R**) と反対側に配位させると, **59a, b** の遷移状態が安定なコンホメーションになる. ここで, **59b** における置換基 **R** と methyl 基との間の立体障害, 並びに allyl 基と反応点との距離を考えると, **59a** の方が **59b** に比して有利となり, **59a** を経由して反応が起こり (**R**)-**46** を生成したものと説明される.

3) リン配位子を分子内に有するキラル Enamines のパラジウム触媒による不斉アリル化反応 先に示したように, (**S**)-proline allyl ester enamine では, π -アリルパラジウム錯体に carboxylate の酸素原子が配位し, 効率よく分子内反応を起こす. 分子内に phosphine 基を有するキラル enamine を用いて, パラジウム触媒下分子間アリル化反応を行うと, 分子内の phosphine 基が配位子として働けば, 先の場合と同様な遷移状態を経て効率よく不斉アリル化反応を起こすと予想される.

(**S**)-2-(Diphenylphosphinomethyl)pyrrolidine から導かれたキラル enamine(**S**)-**60** に, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の触媒下 allyl acetate を作用すると (**R**)-**46** を生成する.

前述のように, 通常キラル enamine **47a—c** に対し $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の触媒下 allyl acetate を作用すると (**S**)-**46** を生成すること, すなわち (**S**)-**60** の場合には (**S**)-**45** の場合と同一の絶対配置を持つ生成物 (**R**)-**46** を与えたこ

とから、先の反応において enamine の中に含まれる phosphine 基がキラル配位子として作用していたことが分かる。⁷¹⁾

さらに、本反応で種々のアリル化剤 **61a-j** を用いて検討したところ、陰イオン部が不斉収率の発現に大きな影響を及ぼしていることが分かった。陰イオン部としては、Br, *p*-toluenesulfonate (OTs) を用いた場合が最も高い不斉誘起率 (88, 79%) を示した。また、ハロゲン原子を比較すると Cl よりは Br の方が大きい値を与えたが、I の場合に予想に反し低不斉収率を示した。これは、allyl iodide の反応性が高いため、一部がパラジウム触媒とは無関係に、直接 enamine に対して不斉部とは反対側から反応するためと思われる。

以上のような立体化学的結果から、本反応の機構は次のように説明される。前述のごとく、enamine(*S*)-**60** の最も安定なコンホメーションで phosphine 基がパラジウム触媒に配位して π -アリルパラジウム錯体 **62** を形成し、これから分子内様の反応を起こす。すなわち、(*S*)-**45** の場合と類似して、不斉部と同一方向から反応するために (*R*)-**46** を生成するものと推定される。この π -アリルパラジウム錯体において、陰イオン部 X がパラジウムに結合し、ここで不斉収率に影響を及ぼすものと思われる。その際に、陰イオン部の立体的大きさの他に、陰イオンの種類によって phosphine 基との配位のしやすさに差異を生じ、その双方の影響により異なった不斉収率を示したものと考えられる。⁷²⁾

Chart 22

Phosphine 基を分子内に有するキラル imine や hydrazone を用いても、同様なパラジウム触媒による不斉アリル化反応が起こる。^{73,74)}

4) パラジウム触媒による不斉アリル化反応の有機合成化学における応用 (*S*)-Proline allyl ester enamines **63a-c** にパラジウム触媒反応を行うと、(*S*)-**64** を生成する。Enamine の幾何異性を固定するために **63** の ester 部を立体的に大きくすると、予想通り naphthyl ester **63c** の場合に最も高い光学純度 (94%) で (*S*)-**64** を生成した。

また、リン配位子を分子内に有するキラル enamine 系 (*S*)-**65a, b** についても同様に ester 部をかえて検討したところ、(*S*)-**65b** の場合に最も高い不斉収率 (78%) を示した。

このようにして得られた高光学純度の aldehyde(*S*)-**64** は tryptamine と酸触媒下で縮合して **66** を生成する。これから、インドール系アルカロイド 3-methylaspodospermidine (**67a**) 及び eburnamine (**67b**) の光学活性体を合成することができる。⁷⁵⁾

本法をアミドに適用すると、高立体選択的にアミドの分子内 α -アリル化を行うことができる。(*S*)-Proline allyl ester amide **68** を NaH で処理して得られる sodium enolate に Pd(PPh₃)₄ を室温で作用すると、(*2S*)-**69** を 86% のジアステレオ選択性で生成する。⁷⁶⁾

Chart 23

Chart 24

5. キラル Sulfinyl 基を環上に有するシクロプロパン誘導体の不斉転位反応

シクロプロパン環は、炭素 3 つのユニットを与える重要な化学種で、広く有機合成化学に利用されているが、これを不斉合成に直接利用した例はない。⁷⁷⁾

シクロプロパン環上にキラル sulfinyl 基を導入し、そのシクロプロパン環の炭素-炭素結合の 1,2-転位におけるキラルスルフィニル基の影響について検討した。

1) キラル Sulfinylcyclopropane の 1,2-不斉転位反応 (*R*)-(+)-*p*-Toluenesulfinylcyclopropane (70) を LiNEt₂ あるいは *n*-BuLi で処理して生じる α -カルバニオンは、acetophenone に付加して 73a, b を各立体異性比 3 : 2 の割合で得る。これらの化合物 73a, b は、ケトン 71 に Grignard 試薬を作用すると、高立体選択的に得られる。これは、反応中、マグネシウムイオンにケトンと sulfinyl 基の酸素原子が配位してキレート 72 を形成し、ここで硫黄原子上の最も小さいグループである lone pair と同一方向から反応が起こり高い立体選択性を示したと説明される。

このようにして得られた (*Ss*)-73 を benzene 中 *p*-toluenesulfonic acid の酸触媒下加熱すると、不斉 1,2-転位を起こし (4*R*, *Ss*)-76 を生成する。Sulfinyl 基を還元した後、77 の enol thioether 部を加水分解すると、光学活性の cyclobutanone 誘導体 (*R*)-(-)-78 が得られる。これから絶対配置既知の (*R*)-(-)-2-methyl-2-phenylsuccinic acid に導き、その絶対配置と光学純度 (94%) を決定した。

(*S*)-79 についても同様に、*p*-toluenesulfonic acid の触媒下 benzene 中加熱還流すると不斉 1,2-転位を起こし、(4*S*, *Ss*)-80 を生成する。新しく生じた不斉炭素の絶対配置は、(4*S*, *Ss*)-80 から (*S*)-81 を經由して (*S*)-82 (73% e.e.) に導き、これを Baeyer-Villiger 酸化して絶対配置既知の (*S*)-(-)-4-hydroxy-4-methylhexanoic acid に導き決定した。⁷⁸⁾

次に、各立体異性体を立体選択的に合成し、その各々について反応を行った。すなわち (*R*, *Ss*)-73a 及び (*S*, *Ss*)-73b を *p*-toluenesulfonic acid の存在下 benzene 中加熱還流すると、どちらの立体異性体からも (4*R*, *Ss*)-76

Chart 25

Chart 26

が高い立体特異性 (91—96%) で得られる。また, mesylate(*R, Ss*)-74a 及び (*S, Ss*)-74b をそれぞれ benzene 中加熱還流すると, いずれからでも (*4R, Ss*)-76 を完全な立体特異性で生成する。さらに, (*R, Ss*)-73a 及び (*S, Ss*)-73b に pyridine 中 0°C で *p*-toluenesulfonyl chloride を作用すると, tosylate 75a, b を経由して反応しそれぞれ (*4S, Ss*)-76 及び (*4R, Ss*)-76 を非常に高い立体特異性 (78, 99%) で与える。⁷⁹⁾

以上のような立体化学的結果から考えて, 本 1,2-不斉転位機構は次のように説明される。(*R, Ss*)-73a, (*S, Ss*)-73b 及びその mesylate(*R, Ss*)-74a, (*S, Ss*)-74b の酸触媒反応において常に同一の生成物 (*4R, Ss*)-76 を与えることから, この反応のすべての場合に共通の中間体を経由するものと推察される。共通の中間体としてカルボニウムイオン 83 が考えられ, このカルボニウムイオン 83 にシクロプロパン環の炭素-炭素結合が 1,2-転位するとき, 大きな置換基 (R²) と硫黄原子上の最も小さな置換基 (lone pair) が同一方向にある 84a が 84b よりも安定な遷

Chart 27

移状態であり、これを経由して反応が進行して **86a** 及び **87a** を生成する。Tosylate を経由する場合には、先とは異なり主として協奏的機構により転位が進行するために、(*R*, *Ss*)-**75a** からは (*4S*, *Ss*)-**76** が、また、(*S*, *Ss*)-**75b** からは (*4R*, *Ss*)-**76** が生成するものと説明される。

2) Sulfenylcyclopropane の 1,2-不斉転位反応 Sulfenylcyclopropane の場合には、転位がさらに容易に進行する。

先に述べた方法で立体選択的に得られた (*R*, *Ss*)-**73a**, (*R*, *Ss*)-**79a** を、それぞれ (*R*, *Ss*)-**88a**, **b**, (*R*, *Ss*)-**88c**, **d** を経由して sulfinyl 基を還元すると、(*R*)-**89a**, **b** を生成する。(*R*)-**89a**, **b** に triethylamine の存在下 0°C で methanesulfonyl chloride を作用すると、(*R*)-**90a**, **b** を経由して容易に 1,2-転位を起こし、ほぼ完全な立体特異性で (*R*)-**92a** 及び (*S*)-**92b** をそれぞれ生成する。ここで、もう一方の立体異性体 (*S*, *Ss*)-**73b** 及び (*S*, *Ss*)-**79b** を用いて同様の操作を行うと、先の場合の鏡像体 (*S*)-**92a** 及び (*R*)-**92b** を与える。⁸⁰⁾

このように、本反応においては sulfinylcyclopropane 系の場合よりも緩和な条件で 1,2-転位反応が進行し、高光学純度の cyclobutane 誘導体を与える。

本反応の機構は、次のように説明される。(*R*)-**90a**, **b** の mesyl 基が脱離するとき、その反対方向から sulfinyl 基の硫黄原子が攻撃して sulfonium 塩 (*S*)-**91a**, **b** を生成する。次に、硫黄原子の反対側から cyclopropane 環の

Chart 28

炭素-炭素結合が転位する。すなわち、協奏的機構により、sulfenyl 基による反応で立体配置を反転し、さらに cyclopropane 環の 1,2-転位において立体配置を反転して、全体で立体配置が保持されて転位反応が起こり、光学活性の cyclobutane 環を生成するものと思われる。

6. 結語

選択性の高い反応は、複雑な化合物の構築には欠かせないものとして注目され、これまでに多くのその開発研究が行われている。その手法の1つとして硫黄原子をはじめとするヘテロ原子の特性を生かした反応が種々試みられている。

我々は、これまでに、合成化学上非常に有用な有機硫黄グループを用いて反応の選択性の追究を行ってきた。特に、容易に入手できるキラル硫黄原子を不斉修飾剤として用いた高エナンチオ選択的反応の開発に意を注いできた。さらに、その中で遷移金属触媒を利用することによって、従来では困難な反応を実現することができた。

このようなキラル修飾剤を用いた不斉反応の研究を行うことにより、キラル合成の新しい方法を見出しただけでなく、その反応機構についても新たな解明を行うことができた。これらの領域の有機合成化学における興味は深く、その発展性は限りなく広い。

この分野でのより一層の発展を期待して擲筆する。

謝辞 本研究は、恩師 東京大学名誉教授 山田俊一先生をはじめ金沢大学教授 藤井澄三、千葉大学教授 日野 亨、静岡県立大学教授 阿知波一雄、名古屋市立大学教授 塩入孝之、東京大学教授 古賀憲司、帝京大学教授 池上四郎の各先生などの東京大学薬学部薬品製造化学教室出身の先輩諸先生方、及び米国インディアナ大学教授 Paul A. Grieco、米国スタンフォード大学教授 Barry M. Trost の両先生の温かい御指導と御鞭撻により行われました。さらに、本研究は、東北薬科大学前理事長・学長 故 高柳義一先生及び同大学現理事長・学長高柳義男先生の御理解のもとで遂行されました。これらの諸先生に心から感謝の意を表します。

また、これらの研究は、当教室出身者、大学院生の諸氏の献身的な努力によって行われたものであります。ここに厚く御礼申し上げます。

さらに、研究費の一部は、文部省科学研究費（一般研究 c）、光学活性化化合物研究会研究費、日本化学研究会化学研究連絡助成金（昭和 59 年度）、日本薬学会奨励財団奨励研究費助成金（平成元年度）によった。ここに記して深く感謝する。

引用文献

- 1) 広井邦雄, 有合化, **35**, 1029 (1977); S. F. Martin, *Tetrahedron*, **36**, 419 (1980); 野崎 一, 向山光昭, 野依良治共編, 高選択的反応, 化学増刊 91, 化学同人, 1981.
- 2) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **23**, 23 (1976); **24**, 11 (1977); **28**, 27 (1981); **29**, 1 (1982); **33**, 1 (1986).
- 3) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **24**, 1 (1985).
- 4) J. W. ApSimon, T. L. Collier, *Tetrahedron*, **42**, 5157 (1986).
- 5) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **25**, 1 (1978); **27**, 1 (1980); **32**, 1 (1985); **34**, 1 (1987).
- 6) 広井邦雄, 有合化, **41**, 925 (1983).
- 7) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **36**, 1 (1989).
- 8) 広井邦雄, 有合化, **35**, 265 (1977).
- 9) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **23**, 1 (1976).
- 10) K. Hiroi, S. Sato, *Chem. Lett.*, **1979**, 923.
- 11) K. Hiroi, Y. Matsuda, S. Sato, *Synthesis*, **1979**, 621.
- 12) K. Hiroi, Y. Matsuda, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2338 (1979).
- 13) K. Hiroi, S. Sato, K. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 558 (1980).
- 14) K. Hiroi, H. Miura, K. Kotsuji, S. Sato, *Chem. Lett.*, **1981**, 559.
- 15) K. Hiroi, L.-M. Chen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 337.
- 16) K. Hiroi, H. Sato, K. Kotsuji, *Chem. Lett.*, **1986**, 743.
- 17) K. Hiroi, H. Sato, *Chem. Lett.*, **1986**, 1723.
- 18) K. Hiroi, H. Sato, *Synthesis*, **1987**, 811.
- 19) K. Hiroi, H. Sato, L.-M. Chen, K. Kotsuji, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1413 (1987).

- 20) K. Hiroi, M. Nishida, A. Nakayama, K. Nakazawa, E. Fujii, S. Sato, *Chem. Lett.*, **1979**, 969.
- 21) K. Hiroi, K. Nakazawa, *Chem. Lett.*, **1980**, 1077.
- 22) K. Hiroi, S. Sato, *Chem. Lett.*, **1982**, 1871.
- 23) K. Hiroi, S. Sato, *Synthesis*, **1985**, 635.
- 24) K. Hiroi, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2331 (1985).
- 25) K. Hiroi, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4619 (1985).
- 26) K. Hiroi, M. Otsuka, S. Sato, *Chem. Lett.*, **1985**, 1907.
- 27) A. Nudelman, *Int. J. Sulfur Chem. B*, **6**, 1 (1971).
- 28) K. K. Andersen, *Int. J. Sulfur Chem. B*, **6**, 69 (1971).
- 29) K. Mislow, *Rec. Chem. Prog.*, **28**, 217 (1967).
- 30) K. Hiroi, S. Sato, R. Kitayama, *Chem. Lett.*, **1980**, 1594.
- 31) K. Hiroi, S. Sato, R. Kitayama, *Heterocycles*, **15**, 879 (1981).
- 32) K. Hiroi, S. Sato, R. Kitayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3471 (1983).
- 33) K. Hiroi, N. Matsuyama, *Chem. Lett.*, **1986**, 65.
- 34) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **26**, 1 (1979).
- 35) 広井邦雄, 佐藤修子, 北山隆一, 東北薬科大学研究年報, **30**, 1 (1983).
- 36) 広井邦雄, 有合化, **44**, 907 (1986).
- 37) C. L. Arcus, M. P. Balfe, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 485.
- 38) A. H. Wragg, J. S. Mcfadyen, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3603.
- 39) D. Darwish, M. McLaren, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 1231.
- 40) D. Darwish, E. A. Preston, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 113.
- 41) E. Ciuffarin, M. Isola, A. Fava, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3594 (1968).
- 42) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *Synthesis*, **1983**, 1040.
- 43) 北山隆一, 岩田伸一, 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **30**, 41 (1983).
- 44) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1470.
- 45) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2628 (1984).
- 46) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 303.
- 47) K. Hiroi, K. Makino, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1727 (1988).
- 48) K. Hiroi, K. Makino, *Chem. Lett.*, **1986**, 617.
- 49) K. Hiroi, K. Makino, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1744 (1988).
- 50) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **8**, 556 (1969).
- 51) W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.*, **90**, 506 (1978).
- 52) K. Hiroi, M. Yamamoto, Y. Kurihara, H. Yonezawa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2619 (1990).
- 53) W. Oppolzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 38 (1989).
- 54) K. Hiroi, Y. Kurihara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1778.
- 55) 広井邦雄, 米沢 博, 第 16 回反応と合成の進歩シンポジウム, 東京, 1990 年 11 月.
- 56) 広井邦雄, 米沢 博, 日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991 年 3 月.
- 57) B. M. Trost, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 107 (1988).
- 58) K. Hiroi, R. Kitayama, S. Sato, *Chem. Lett.*, **1984**, 929.
- 59) 広井邦雄, 川本徳行, 梅村雅之, 日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991 年 3 月.
- 60) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **31**, 1 (1984).
- 61) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.*, **2**, 144 (1969).
- 62) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 146 (1979).
- 63) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.*, **6**, 8 (1973).
- 64) B. M. Trost, *Tetrahedron*, **33**, 2615 (1977); *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 1173 (1989).
- 65) S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **9**, 4233 (1969); K. Hiroi, K. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 246 (1972).
- 66) K. Hiroi, K. Suya, S. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 469.
- 67) K. Hiroi, J. Abe, K. Suya, S. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1543 (1989).

-
- 68) K. Hiroi, J. Abe, *Heterocycles*, **30**, 283 (1990).
 - 69) 阿部 順, 熊田 香, 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **37**, 81 (1990).
 - 70) K. Hiroi, T. Koyama, K. Anzai, *Chem. Lett.*, **1990**, 235.
 - 71) K. Hiroi, J. Abe, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3623 (1990).
 - 72) K. Hiroi, J. Abe, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 616 (1991).
 - 73) 阿部 順, 宇都宮聡子, 川本徳行, 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **36**, 123 (1989).
 - 74) 広井邦雄, 原口充宏, 五味孝子, 阿部 順, 日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991 年 3 月.
 - 75) 広井邦雄, 阿部 順, 日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991 年 3 月.
 - 76) K. Hiroi, K. Maezuru, M. Kimura, N. Ito, *Chem. Lett.*, **1989**, 1751.
 - 77) 広井邦雄, 東北薬科大学研究年報, **35**, 1 (1988).
 - 78) K. Hiroi, H. Nakamura, T. Anzai, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1249 (1987).
 - 79) K. Hiroi, T. Anzai, T. Ogata, M. Saito, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 239 (1990).
 - 80) K. Hiroi, T. Ogata, *Chem. Lett.*, **1990**, 527.