アンモニウムイリド化学の新展開

佐藤義朗,* 白井直洋

名古屋市立大学薬学部, 〒467 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

New Development of Ammonium Ylide Chemistry

Yoshiro SATO* and Naohiro SHIRAI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University,
Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

(Received July 6, 1994)

Benzylammonium *N*-alkylides were generated by reaction of *N*-[1-(trimethylsilyl)alkyl]benzylammonium salts with cesium fluoride in DMF or HMPA, and their rearrangement products were investigated. [2,3]Sigmatropic rearrangement of the ylides initially occurred to give isotoluene derivatives and then they were transformed into Sommelet-Hauser rearrangement products and/or Stevens products. The isotoluenes having bicyclic structures were stable at room temperature and aromatized with the aid of a base. The relationship between the configuration of cyclic ammonium ylides and the rearrangement paths is described.

Keywords—ammonium ylide; Sommelet-Hauser rearrangement; Stevens rearrangement; sigmatropic rearrangement; ring enlargement; desilylation

はじめに

アンモニウムイリドとは4級アンモニウム塩の α 水素がプロトンとして脱離したときに生成する不安定中間体で、直ちに3級アミンへ異性化する。例えば、Chart 1の*N,N,N*-trialkylbenzylammonium 塩 **1**からは脱離する水素の位置の違いによって **4**, **7**などのイリドが生成する。そして**4**からはHofmann脱離体**3**とStevens転位体**6**の生成が可能である。このStevens転位は一般にはジラジカル中間体**5**を経由する[1,2]転位で進行すると考えられており、転位基 R^3 の立体は保持される。イリド**7**ではベンジル基のオルト位に対する[2,3]シグマトロピー転位が進行しイソトルエン中間体**8**を経てSommelet-Hauser転位体**9**が生成する。これら転位反応や機構の研究は1970年前後に盛んに行われ、その研究概要は代表的な教科書¹⁾に記述されているし、詳細な総説²⁻⁵⁾も多く出版されているので最近ではほぼ解明された分野であると思われていた。

著者ら⁶⁾は約10年ほど前に*N*-[(triphenylsilyl)methyl]benzylammonium 塩が $LiAlH_4$ によって脱シリル化を受けアンモニウムイリドが発生する反応を報告した。同じ年にVedejsら⁷⁾は類似のアンモニウム塩がフッ素イオンによる脱シリル化を受け*N*-イリドが発生することを報告した。後者の反応は非塩基性条件下、室温で進行するので従来の強塩基を使用するイリド発生法では適用不能であった塩基感受性置換基を持つ化合物からのイリド発生に有効であろうし、

Chart 1

イリドアニオンはシリル基が結合していた炭素上にもみ生成するので収率の向上も見られるであろうと考え、様々な置換基を持つベンジルアンモニウム塩のイリドを発生させて転位生成物に対する置換基の影響を調べる研究を行った。⁸⁾ その初期の実験で Sommelet-Hauser 転位の不安定中間体とされていたイソトルエン誘導体 **8** が室温で単離出来たり、⁹⁾ Stevens 転位体が **8** からの [1,3] 転位で生成する事例¹⁰⁾ が確認され思いもかけない展開をみせた。

なぜ過去の報告と著者らの実験の間にこのような差が現れることになったのであろうか。その原因はイリド発生に強塩基を用いると複数のイリドが生成すると同時に塩基によって触媒される異性化も起こることがある。これらすべてをイリド自体の反応性で見なしたことが、一般にイリド反応は制御し難く、生成物は複雑で合成手段としては適当でないという印象を与えてしまうことになったと思われる。しかし、真のイリド反応は簡潔で美しい反応であることが見えてきた。それらの概略を紹介したい。

1. ベンゼン環置換基の影響

N,N-Dimethyl-*N*-(4-substituted benzyl)[(trimethylsilyl)methyl]ammonium 塩 **10** にフッ化セシウムを DMF あるいは HMPA 中室温で反応させると、フッ素イオンのケイ素への求核攻撃による脱シリル化が起こり、*N*-メチリド **11** が定量的に生成する。これが異性化して Sommelet-Hauser 転位体 **13** と Stevens 転位体 **14** が生成する (Chart 2)。⁸⁻¹⁰⁾ Table I に室温一夜攪拌した

Chart 2

TABLE I. Reaction of *N,N*-Dimethyl-*N*-(4-substituted benzyl)[(trimethylsilyl)methyl]ammonium Halides **10** with CsF in HMPA or DMF at Room Temperature Overnight

10	R	Hammett constant (σ_{para})	Additive	Total yield (%)	Ratio 12 : 13 : 14
a	MeO	-0.32	—	66	100: 0: 0
			DBU	65	0: 100: 0
			$h\nu$	57	0: 5: 95
b	Me	-0.17	—	77	0: 96: 4
			$h\nu$	80	0: 6: 94
c	H	0	—	84	0: 97: 3
			$h\nu$	83	0: 24: 76
d	Cl	0.30	—	84	0: 99: 1
			$h\nu$	76	0: 16: 84
e	OAc	0.31	—	72	0: 99: 1
			$h\nu$	77	0: 12: 88
f	CO ₂ ^t Bu	0.45	—	79	0: 86: 14
g	CN	0.66	—	88	0: 81: 19
			DBU	57	0: 93: 7
h	NO ₂	0.78	—	78	0: 11: 89
			DBU	75	0: 29: 71

ときの実験結果を $para$ -置換基の Hammett 置換基定数の増加順に示した。

10a (R=MeO, Hammett σ_{para} -0.32) のとき、イリド転位は [2,3] 転位の段階で止まり、イソトルエン **12a** のみが得られた。 **10b** (Me, -0.17)—**10e** (OAc, 0.31) では Sommelet-Hauser 転位体 **13b—e** の生成が優勢であり、 **10f** (CO₂^tBu, 0.45)—**10h** (NO₂, 0.78) では順次 Stevens 体 **14f—h** の比率が増加した。表には含めてないが、*N*-アルキリド (N⁺-CH⁻-R) の場合は置換基の種類を問わず Stevens 体の生成が優先した。¹¹⁾

10a と CsF の反応系に DBU (5 当量) を添加しておく、生成物は **13a** に変化した。また、添加物はなしで単にフラスコの外から紫外線を照射していると、生成物は **14a** に変化した。その他の化合物では紫外線照射では **14** の比率が増加し、DBU 添加では **13** の比率が増加してい

Chart 3

るのが表から分かる。

12が**13**へ芳香化するには5位水素の exomethylene 炭素への [1, 3] 移動が必要であるが Woodward-Hoffmann 則によると水素の [1, 3]supra 型移動は禁制であり, antara 型移動で進行しなければならない。そのため分子は強く捻れ **15** のような遷移状態を経るであろう。強塩基が存在すれば5位水素はプロトンとして脱離し, **16** を経て速やかに芳香化するであろう。**12** から **14** の生成は炭素-炭素結合のラジカル開裂が起こり中間体 **17**, **18** を経て進行する。この開裂は光によって促進されるであろう。また光による炭素の [1, 3]supra 型移動の経路も関与しているのかも知れない。いずれにせよ Stevens 転位が文頭で述べたようなイリドからの [1, 2] 転位で直接出来るのではなく, いったん [2, 3] 転位してイソトルエン誘導体 **8**, **12** になってから, [1, 3] 転位で生成していることに疑問の余地はない。

Table II は Table I の反応を 10°C, 0.5 h で打ち切った時の反応生成物である。**12** がいったん生成していることが 310 nm 付近の特徴的な UV 吸収スペクトルから分かる。**12** の安定性は R の電子供与性の減少と共に小さくなり, ニトロ置換体では室温での確認は困難であった。

上に述べた以外に我々が現在までに構造確認した単環状イソトルエン誘導体とその関連化合物を Fig. 1 に示しておいた。共役トリエン鎖に OMe 基が結合している,^{9,11)} 炭素鎖が長くなる,¹²⁾ あるいはベンゼン環が縮環する¹³⁾ と安定化される。また, フラン, チオフェン環への [2, 3] シグマトロピー転位体は特に安定で蒸留による精製が可能であった。¹⁴⁾

2. 環拡大反応への応用

α -フェニル置換環状アンモニウム塩 **19** を液体アンモニア中 NaNH₂ で処理すると3炭素増環体 **21** (Sommelet-Hauser 転位体) が得られる^{15,16)} (Chart 4)。類似の反応は α -チオフェン置換体¹⁷⁾ についても報告があり, 中員環アミンの合成に有用である。¹⁸⁾

しかし, 同じイリド **20** を **22** の脱シリル化反応によって発生させたときには反応の様子は

TABLE II. Reaction of **10** with CsF in HMPA at 10°C for 0.5 h

	Total yield (%)	Ratio ^{a)} of 12 : (13 + 14)	UV $\lambda_{\max}$, nm (log ϵ)
10a	58	100: 0	318 (3.5)
10b	70	77: 23	308 ^{b)}
10c	80	40: 60	304 ^{b)}
10e	32	46: 54	302 ^{b)}
10f	41	0: 100	—
10h	73	0: 100	—

a) Determined from the proton ratios of ¹H-NMR. b) Not isolated.

Fig. 1

Chart 4

まったく異なり，反応液中にはイソトルエン誘導体 **23** のみが存在し **21** はまったく生成していなかった．単離した **23** を室温放置あるいは加熱すると Stevens 体 **24** と開環した **25** に異性化するのみで **21** はやはり生成しない．**23** を KOH-MeOH 溶液中で加熱することによってはじめて **21** に芳香化した.^{19, 20)} 前説で述べたようにイソトルエンの芳香化には橋頭位水素の [1, 3] *antara* 型移動が必要であるが，縮合環状化合物ではそのような捻れが困難である．水素の移動は強塩基によってプロトンとして脱離，再結合過程によってのみ可能であることを示している．

Chart 5 にモルホリン環 (**26**),²¹⁾ ピペラジン環 (**28**),²²⁾ 及びオキサゾリジン環 (**30**)²³⁾ を有する

Chart 5

イリドの転位生成物について代表例を1例ずつ示した。環状アンモニウム塩の種類、 α -フェニル基上の置換基の種類によっては Stevens 転位体の比率が増加する場合もあるが、いずれからでもイソトルエン誘導体が得られている。

3. α -フェニル置換環状アンモニウムイリドの立体と転位

前節で使用した原料のアンモニウム塩にはイリドアニオンと α 位の置換基の間にシスとトランスの立体異性体が存在するが、分離精製するのが困難であったので混合物のまま使用した。しかし、置換基とイリドとの立体関係は転位反応に影響を及ぼすはずである。それを明らかにする実験を行った。

イソインドール誘導体 (33) を用いた例を Chart 6 に示した。²⁹⁾ シス体 *cis*-33 からは8員環へ環拡大した 36 と6員環へ環拡大した 38 が約 85:15 の比率で生成したが、トランス体 *trans*-33 からは 38 のみが選択的に生成するのが確認された。これは、シスイリド *cis*-34 からは [2,3] シグマトロピー転位が容易に起こるが、トランスイリド *trans*-34 ではイリドアニオンとフェニル基とが接近できず、シグマトロピー転位が起こり難い。しかし1位のフェニル基の存在がジラジカル中間体 37 への開裂を容易にするために 38 が選択的に生成したと見なすことが出来る。しかし、この反応ではイソトルエン誘導体 35 の単離はまだ成功していない。

Chart 6

6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-2-[(trimethylsilyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium 塩のシス体 *cis*-39 からは Stevens 体 43 とスピロ体 (*E*)-44 のみが得られたが、トランス体 *trans*-39 からは 43, (*E*)-44 と共に (*Z*)-44 も生成した (Chart 7).³⁰⁾ この反応の転位機構は複雑でまだ完全に解明されたとは言いがたいが、シスイリド *cis*-40 はいったんシグマトロピー転位体 (*Z*)-41 となった後、ジラジカル中間体 42 を経由して 43 と (*E*)-44 に異性化する。一方トランスイリド *trans*-40 からはジラジカル中間体 45 が直接生成し 43, (*E*)-44, 及び (*Z*)-44 に異性化すると考えられる。³¹⁾

また、2-methyl-3-phenyl-2-[(trimethylsilyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium 塩類のシス体 *cis*-46 からは Hofmann 脱離体 47 のみが生成したのに対し、トランス体 *trans*-46 からは

Chart 7

Fig. 2

R = H, Me, OMe
Chart 8

[2, 3] シグマトロピー転位体 **48** が主に生成した (Chart 8).³²⁾ これは、トランスイリドではベンゼン環への転位が優先して進行する。しかし、シスイリドではアニオンは *axial* 配置をとっており *equatorial* 配置のベンゼン環より 4 位の *axial* 水素に近い距離にあるため Hofmann 脱離が優先的に起こるのであろう。

このように環状アンモニウムイリドの転位反応ではイリドアニオンの立体配置によって反応形式が大きく影響されることが分かってきた。本稿では触れなかったが環状アンモニウムイリドの [2, 3] 転位で生成するイソトルエン体には Fig. 2 に示した (*E*) 型と (*Z*) 型の 2 つの異性体が存在する。そして両者の安定性の差, (*Z*) 型から (*E*) 型への異性化の早さなどが関係し最終生成物への経路は単環状トリエンに比して複雑である。これらについては現在も研究中である。

以上現在までに我々が行った研究の大略を紹介したが、イリド転位反応は脱シリル化法に

よって制御が容易となり、選択的な合成、特に中員環アミン合成の有効な手段になり得ると思われる。なお、好ましい立体配置を持つ環状アンモニウム塩を合成するには、出発原料の環状アミンへの (trimethylsilyl)methyl 基の導入とメチル基の導入の順を変えることによって調製可能なことが多いことを最後に付記しておく。

引用文献及び注

- 1) J. March, "Advanced Organic Chemistry," 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992.
- 2) A. W. Johnson, "Ylid Chemistry," Academic Press, New York, 1966.
- 3) S. H. Pine, *Org. Reac.*, **18**, 403 (1970).
- 4) A. R. Lepley, A. G. Giumanini, "Mechanisms of Molecular Migrations," Vol. 3, ed. by B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 297.
- 5) I. Zugrăvescu, M. Petrovanu, "N-Ylid Chemistry," McGraw-Hill, New York, 1976.
- 6) Y. Sato, H. Sakakibara, *J. Organometal. Chem.*, **166**, 303 (1979).
- 7) E. Vedejs, G. R. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6454 (1979).
- 8) M. Nakano, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **52**, 1844 (1987).
- 9) N. Shirai, Y. Watanabe, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **55**, 2767 (1990).
- 10) T. Tanaka, N. Shirai, J. Sugimori, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **57**, 5034 (1992).
- 11) S. Okazaki, N. Shirai, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **55**, 334 (1990).
- 12) Y. Machida, N. Shirai, Y. Sato, *Synthesis*, **1991**, 117.
- 13) S. Koyama, N. Shirai, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1331 (1994).
- 14) T. Usami, N. Shirai, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **57**, 5419 (1992).
- 15) D. Lednicer, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4449 (1957).
- 16) G. C. Jones, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **27**, 3572 (1962).
- 17) P. Cotellet, B. Hasiak, D. Barbry, D. Couturier, *Synth. Commun.*, **17**, 935 (1987).
- 18) M. Hesse, "Ring Enlargement in Organic Chemistry," VCH, Weinheim, 1991, p. 83.
- 19) N. Shirai, F. Sumiya, Y. Sato, M. Hori, *J. Org. Chem.*, **54**, 836 (1989).
- 20) F. Sumiya, N. Shirai, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 36 (1991).
- 21) T. Kitano, N. Shirai, Y. Sato, *Synthesis*, **1991**, 996.
- 22) T. Kitano, N. Shirai, M. Motoi, Y. Sato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 2851.
- 23) T. Kitano, N. Shirai, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 768 (1992).
- 29) A. Sakuragi, N. Shirai, Y. Sato, Y. Kurono, K. Hatano, *J. Org. Chem.*, **59**, 148 (1994).
- 30) Y. Sato, N. Shirai, Y. Machida, E. Ito, T. Yasui, Y. Kurono, K. Hatano, *J. Org. Chem.*, **57**, 6711 (1992).
- 31) 未発表データ.
- 32) N. Kawanishi, N. Shirai, Y. Sato, K. Hatano, Y. Kurono, 日本薬学会第 114 年会, 講演要旨集 2, 1994, p. 8.