オレフィンの立体特異的合成の進歩

桑 島 功*

Progress on Stereospecific Olefin Synthesis

Isao KUWAJIMA*

近年、オレフィンの立体特異的合成法が種々検討されており、中でも特にイソプレノイド骨核をもつテルペン類の合成のため、三置換オレフィンの立体特異的合成法が種々開発され、報告されている。ここでは、このような成果を中心に、以下、概括してみたい。

I. アセチレンからオレフィンへの立体特異的誘導

アルミニウムおよびホウ素の水素化物はアセチレン結合に対して立体特異的に付加することが知られているが、Zweifel らはこの性質を利用し、各種のオレフィンの立体特異的合成を検討している。すなわち、ジイソブチル水素化アルミニウムはアセチレン結合に対し、*cis*-付加して対応するビニルアラン(1)を与えるが、これにハロゲンなどを作用させることにより対応する *trans*-ハロゲン化ビニルが得られる¹⁾。

一方、逆の配置の *cis*-ハロゲン化オレフィンは、ハロアセチレンへのジシクロヘキシルボランの *cis*-付加によって生ずるビニルボラン(2) から酢酸を用いて、炭素-ホウ素結合を切断して得ることができる²⁾。

これらのハロゲン原子は後述する反応によりアルキル基その他に立体特異的に変えることができる。

また、ジアルキルボランのアルキル基をアセチレンに導入し、対応する二置換オレフィンを合成することもできる。すなわち、上述したようにジアルキルボランがアセチレンに *cis*-付加して生ずるビニルボラン化合物は水酸化ナトリウム-ヨウ素と処理することにより、下図のような中間体を経て、アルキル基がホウ素原子から炭素原子へ転位し、さらにヨウ化ホウ素化合物の脱離を伴って対応する *cis*-オレフィンが得られる³⁾。

この反応を利用して下図に示すように環状系へビニル基を立体特異的に導入することができる⁴⁾。

またジアルキルボランがハロアセチレンに *cis*-付加

* 青山学院大学理工学部化学科 ()

* Aoyama Gakuin University ()

して得られるビニルボランもナトリウムメトキシドと処理することによりアルキル基が転位し、さらにこれからホウ素部分を除去することにより *trans*-オレフィンを得ることができる⁴⁾。

同様な機構でアセチレン3分子とボランの反応で得られるトリビニルボランを水酸化ナトリウム-ヨウ素と処理することにより、下図のように *cis*, *trans*-ジエンを得ることができる⁵⁾。

一方、アルキル基が共に *cis*-位の共役ジエンは下式に示すように2モルのアセチレンをジイソブチル水素化アルミニウムと反応させて得ることができる⁶⁾。

この反応は下式に示すような反応が起こるため一置換アセチレンには適用することはできないが⁶⁾、ここで得られるビニルアラン(1)を塩化銅と処理することにより

対応する *trans*, *trans*-ジエンを得ることができる⁶⁾。

また *cis*, *cis*-ジエンは共役ジアセチレン化合物をジシクロヘキシルボランと処理して得られる⁷⁾。

上述したようにアセチレンと水素化アルミニウムは、*cis*-付加反応で対応するビニルアランを与えるが、このビニルアランは一般に反応性に乏しく、カルボニル化合物とは反応しない。しかし、このビニルアランをメチルリチウムと処理して下式に示すような ate complex (3) にすれば各種のカルボニル化合物と反応し、対応する付加生成物を得ることができる⁸⁾。

また、アセチレンとジイソブチルメチル水素化アルミニウムリチウムを加熱した場合には *trans*-付加反応が⁹⁾起こって対応する ate complex (4) が得られ、これからは逆の配置をもつオレフィンが得られる⁹⁾。

プロパギルアルコールは水素化アルミニウムリチウムと処理すると一般に *trans*-アリアルアルコールを与える

ことが知られているが Corey らはこの反応中間体としてビニルアルミニウム化合物 (5) を想定し、これをヨウ素と処理することにより γ -ヨード-*trans*-アリルアルコールの合成を検討した。その結果 γ -ヨード化生成物のみではなく、 β -ヨード-*trans*-アリルアルコールも得られるが、これらの生成は反応条件により著しく特異性が増加することを見出した。すなわち、プロパギルアルコール (6) を水素化アルミニウムリチウム-ナトリウムメトキシド (1:2) で処理した後、ヨードと反応させた場合は γ -ヨードアリルアルコール (7) が生成するのに対し、水素化アルミニウムリチウム-塩化アルミニウム (60:1) で処理した後ヨウ素と反応させた場合には β -ヨードアリルアルコール (8) が得られることを報告している¹⁰⁾。

ここで得られるヨードアリルアルコールのヨウ素原子は後述する反応で立体特異的にアルキル基に変えることができ、(7) から *trans,trans*-farnesol を合成している¹⁰⁾。

さらに同様な反応を 2,6-ジイン-1-オールに適用し、(9) を水素化アルミニウムリチウム-ナトリウムメトキシドと反応させて後、ヨウ素で処理した場合は、下記に示すような経路を経てジヨード-*trans,trans*-ジエンオールを得ることができる¹¹⁾。

これらの結果に基づき、Corey らは Juvenile Hormone^{11,12)} および Sirenin¹³⁾ の立体特異的合成を行なっている。

上述の方法では一般にいずれの場合も少量の異性体が生ずるが、 β -ヨード-*trans*-アリルアルコールの合成について Corey らはさらに改良した方法を報告している。すなわち、プロパギルアルコール (10) を *n*-ブチルリチウムと処理した後、ジイソブチル水素化アルミニウムと反応させて得られるビニルアルミニウムをヨウ素と処理すると β -ヨード-*trans*-アリルアルコールが得られ

る¹⁴⁾ (この方法では、生ずる唯一の異性体はアレシ、 R-CH=C=CH_2 である)。

この結果に基づき、ヨウ素原子を後述する方法でエステル基に変え、Santalol の合成を行なっている¹⁴⁾。

アセチレン結合への立体特異的付加反応は有機銅化合物を用いた場合にも認められる。すなわち、アセチレンカルボン酸エステルをジアルキル銅リチウムと低温 (-78°C または -100°C) で反応させた場合、*cis*-付加反応が優先し、立体特異的に三置換オレフィンが得られる^{15~17)}。

R	R'	(11)	(12)
CH_3	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	99.8	0.2 (-78°C) ¹⁵⁾
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	CH_3	99.5	0.5 (") ¹⁵⁾
CH_3	C_2H_5	97	3 (-100°C) ¹⁶⁾

アルキル銅のトリブチルホスフィンまたはピロリジン錯体も同様に低温で反応させた場合は、下式に示すように対応するオレフィンを与える¹⁶⁾。

II. 転位反応における立体特異性

Claisen 転位反応は一般に下図に示すようにイソ型の遷位状態を経て反応が進行し、(13) からは (14) が、また (15) からは (16) が生ずるものと考えられている。

ここでRおよびR'が似たような大きさの基の場合には(13)と(15)の差はほとんどなく、したがって生ずるオレフィンにも特異性は認められない¹⁹⁾。

しかし、R=H, R'=アルキル基のような場合にはエカトリアルの位置にアルキル基をもつ(13)の方が(15)に比して優先し、したがって(14)が優先的に生成する。たとえば、アリルアルコール(17)から対応するアリルビニルエーテルを合成し、これを加熱するとtrans-オレフィン性アルデヒドが優先的に生成することが報告されている¹⁹⁾。

Faulkner らはこのような遷移状態におけるアクセラルエカトリアル相互作用の効果をさらに強め、下図のような遷移状態を経る反応系を選べば、1,3-ジアクシャル効果により(19)を経て得られるオレフィンがさらに優先することを報

告している¹⁹⁾。すなわち、アリルアルコール(20)とN,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタールを加熱するとtrans-体のアミドのみが特異的に得られている。

同様に、アリルアルコール(20)とイソプロペニルエーテルから得られるアリルビニルエーテルはClaisen転位によりtrans-体のケトン(21)を特異的に与える¹⁹⁾。

また、アリルアルコールとオルト酢酸エチルでも同様な結果が得られる。すなわち、アリルアルコール(22)を過剰のオルト酢酸エチル中で触媒量の酢酸の存在下加熱することにより対応するtrans-体のエステルが好収率で得られる²⁰⁾。

Johnson らはこの結果に基づき、下図に示す経路で、スクワレンの合成を検討している²⁰⁾。

その結果、各炭素-炭素二重結合につき、98%の立体特異性をもつことを報告している²⁰⁾。同様な反応を用いて、アリルアルコール(23)を過剰のメチルイソプロペニルケトンジメチルケタールの存在下、酸性触媒として2,4-ジニトロフェノールを用いて加熱すると下図のように反応が進行し対応す

このケトンを得ることができる。このケトン (24) を還元して得られるアルコール (25) に同様な操作でさらにイソプレンを導入することができる²¹⁾。

Johnson らはこのような操作をくり返すことにより、

上図に示すような経路で Juvenile Hormone 骨核を合成している²¹⁾。

ケタールとしてクロルケタール²²⁾あるいはヒドロキシケタール²³⁾を用いた場合も同様に反応が進行する。この結果を利用して、光学活性のあるクロルケタールあるいはヒドロキシケタールを用いて光学活性の Juvenile Hormone を下図のように合成している。

* 註この段階での Claisen 転位は特異性に欠け *cis*-異性体が 13% 生成するが、これは蒸留により *trans*-体と分離できると報告されている。

Carroll 反応についても、Claisen 転位の場合と同様な遷移状態を考えることにより、得られる不飽和ケトン

のような遷移状態を考え、 R_1, R_2 が共にアルキル基の場合には両者に差がないため特異性は失われるが、どちらかが水素の場合はアキシール-エカトリアル効果のため、*trans*-体のケトンの生成が優先する²⁴⁾。

R_1	R_2	R_3	<i>trans</i> : <i>cis</i>
H	CH_3	H	97 : 3
"	"	CH_3	93 : 7
CH_3	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	54 : 46

ビニルシクロプロパンは一般に熱分解によりシクロプロパン環の開環を経て反応が進行し、ジエンを与えるが、その立体構造は下図のような 1,5-sigmatropic 転位を経るため一般に *cis*-ジエンが得られる²⁵⁾。

同様な転位反応はジエン化合物でも観察できる。すなわち、シス-ジエン (26) を 300°C に加熱するとジエン (27) を与える。これを加水分解すると対応するアルデ

ヒドが立体特異的に得られる²⁶⁾。

III. Wittig 反応における立体特異性

Wittig 反応は一般に立体特異性に欠け、異性体の混合物として得られるが, Schlosser らはホスホニウムイリド (28) をアルデヒドと低温で処理し, 生ずるホスホニウムベタイン (29) をカリウム-*t*-ブトキシドなどの塩基で処理することにより, 対応する *trans*-オレフィンのみが生成することを報告している²⁷⁾。

Corey らはこの反応の中間体として β -オキシドホスホニウムイリドを想定し, これを用いて三置換オレフィンの立体特異的合成を検討している。すなわち, エチリデントリフェニルホスホランとアルデヒドを -78°C で反応させ, これをさらに -78°C で *n*-ブチルリチウムと処理した後, パラホルムアルデヒドと反応させると対応する β -メチル-*cis*-アリルアルコールが立体特異的に得られる²⁸⁾。

同様な反応はエチリデントリフェニルホスホラン以外のホスホニウムイリドを用いた場合も進行し Juvenile Hormone²⁹⁾ あるいは Farnesol³⁰⁾ の合成に利用されている。しかし, これらの場合には反応中間体である β -オキシドホスホニウムイリドの生成に *n*-ブチルリチウムでは不十分であり, より強力な *sec*-ブチルリチウムを用いて反応を行なっている。

また, この反応で興味あるのは, 異なった二つのトリフェニルホスフィンオキシドの脱離の方向性が考えられるが, そのいずれもが, 用いるアルデヒドにより選択的に実現されることである。すなわち, パラホルムアルデヒドを用いた場合は上述したように, 最初に加えたアルデヒドの酸素が脱離するが, β -オキシドホスホニウムイリドに別のアルデヒドを加えて反応を行なった場合には後から加えたアルデヒドの酸素が脱離することが報告されている²⁸⁾。

β -オキシドホスホニウムイリドはハロオレフィンの立体特異的合成にも用いられているが, この場合は下図に

Julia らはシクロプロピルカルビノールを臭化水素水で開環した場合、対応するオレフィンが立体特異的に得られることを報告している³⁹⁾。この結果は下図に示す反

応中間体において (34) ではシクロプロパン環の C-1 の水素と R の水素の nonbonded interaction が大きく、したがって反応は優先的に (33) を経て進行するためと考えられている。同様な理由で (33) または (34) の H_a をメチル基に変えた場合は立体特異性が著しく失われるが H^b をメチル基またはエチル基に変えても反応は (33) 類似の反応中間体を経て優先的に進行し対応する三置換オレフィンが立体特異的 (HBr の代りに ZnBr₂-HBr を用いて) に得られる⁴⁰⁾。さらに種々の改良後、Johnson ら

はこのような方法で Juvenile Hormone の合成を行なっている⁴¹⁾。

Epstein らは α-ハロケトン の Reformatsky 反応で得られるハロヒドリンを塩基で処理することにより *trans*-*r*-ヒドロキシ不飽和エステルが立体異特的に得られることを報告しているが、この場合も下図のような中間体を考

えることにより説明できる⁴²⁾。

VI. 1,3-ジオールのフラグメンテーション

1,3-ジオールのモノトシラートの塩基によるフラグメンテーションは下図に示すように多くの天然物の合成に用いられている。

acyclic 系への適用例としては、下図のトリオールから出発して対応する三置換ジオレフィンをこのような方法で合成している⁴⁶⁾。

VII. その他

Rapoport らは二酸化セレンによるアリル位の炭素の酸化反応における立体化学を検討し、その結果、興味あ

る事実を報告している。すなわち, *gem*-ジメチルオレ

フィン (35, R=CH₃) を二酸化セレンで酸化した場合, 立体特異的に *trans*-アリルアルコールが得られ, さらに酸化を続けると *trans*-不飽和アルデヒドが得られる^{47, 48)}. *gem*-ジメチルオレフィン以外の場合には, この特異性は減じ, たとえば, (35, R=C₂H₅) の場合はメチルケトンが主生成物として得られる。この反応は *Sirenin* の合成で次に示す段階で利用されている⁴⁹⁾。

Büchi らも *myrcene* の二酸化セレン酸化について同様な立体特異性を報告している⁵⁰⁾。

立体構造のきまった化合物から三置換オレフィンを誘導する方法も種々行なわれている。すなわち (36) をオゾン化して後得られるアルデヒド基の還元により対応する三置換オレフィンが立体特異的に得ることができる^{12, 51)}。

同様に (37) を水酸化カリウムで開環して後, ジアゾ

メタンとの反応で対応する三置換オレフィンを立体特異的に合成する方法も報告されている¹¹⁾。

Stork らは三置換オレフィンを得る方法として, グラニオールおよびネロールを用いる方法をとっている。すなわち, グラニルアセテートを低温でオゾンと反応させ

た後, 得られるオゾニドをジメチルスルフィドと分解し対応するアルデヒド (38) を得ることができる⁵²⁾。同様

にしてネリルアセテートからは対応するアルデヒド (39) が得られる。

Corey らはホスホンアミドとアルデヒドの反応で得られる β -オキシホスホンアミドは二つのジアステレオマ

$$(\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}^{\ominus}\text{-CHR} + \text{R}'\text{CH=O} \longrightarrow (\text{Me}_2\text{N})_2\text{P}^{\ominus}\text{-CH(R)-CHR}'$$

ーに分離することができ, おのおの, 加熱により対応するオレフィンを与えることを報告している⁵³⁾。

同様に β -オキシエステル (40) も二つのジアステオマーに分離でき, これらを β -ラクトンに変えて後, コリジン中で加熱することによりおのおのから対応するオレフィンを立体特異的に得ることができる⁵⁴⁾。

Johnson らはハロエステル (41) を合成するに当り、メチルクロン酸の臭素化で得られる混合物の中、*cis*-臭素化物を下記に示すようにラクトン化して除去することにより、*trans*-臭素化物を単離している⁽⁴¹⁾。

(昭和 47 年 8 月 5 日受理)

文 献

- 1) G. Zweifel, C.C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2753 (1967)
- 2) G. Zweifel, H. Arzoumanian, *ibid.* **89** 5086 (1967)
- 3) G. Zweifel, H. Arzoumanian, C.C. Whitney, *ibid.* **89** 3652 (1967)
- 4) G. Zweifel, R.P. Fisher, J.T. Snow, *ibid.* **93** 6309 (1971)
- 5) G. Zweifel, N.L. Polston, C.C. Whitney, *ibid.* **90** 6243 (1968)
- 6) G. Zweifel, R.L. Miller, *ibid.* **92** 6678 (1970)
- 7) G. Zweifel, N.L. Polston, *ibid.* **92** 4068 (1970)
- 8) G. Zweifel, R.B. Steele, *ibid.* **89** 2754 (1967)
- 9) G. Zweifel, R.B. Steele, *ibid.* **89** 5085 (1967)
- 10) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, G.H. Posner, *ibid.* **89** 4245 (1967)
- 11) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, S.A. Roman, N.W. Gilman, *Tetrahedron Lett.* **1971** 1821
- 12) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, N.W. Gilman, S.A. Roman, B.W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 5618 (1968)
- 13) E.J. Corey, K. Achiwa, J.A. Katzenellenbogen, *ibid.* **91** 4318 (1969)
- 14) E.J. Corey, H.A. Kirst, J.A. Katzenellenbogen, *ibid.* **92** 6314 (1970)
- 15) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, *ibid.* **91** 1851 (1969)
- 16) J.B. Siddall, M. Biskup, J.H. Fried, *ibid.* **91** 1853 (1969)
- 17) S. Ramsby, *Acta Chem. Scand.* **25** 1471 (1971)
- 18) G. Saucy, R. Marbet, *Helv. Chim. Acta* **50** 2091 (1967); R. Marbet, G. Saucy, *ibid.* **50** 2095 (1967)
- 19) D.J. Faulkner, M.R. Petersen, *Tetrahedron Lett.* **1969** 3243
- 20) W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Brocksom, T. Li, D.J. Faulkner, M.R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 741 (1970)
- 21) W.S. Johnson, T.J. Brocksom, P. Loew, D.H. Rich, L. Werthemann, R.A. Arnold, T. Li, D.J. Faulkner, *ibid.* **92** 4463 (1970)
- 22) P. Loew, W.S. Johnson, *ibid.* **93** 3765 (1971)
- 23) D.J. Faulkner, M.R. Petersen, *ibid.* **93** 3766 (1971)
- 24) N. Wakabayashi, R.M. Waters, J.P. Church, *Tetrahedron Lett.* **1969** 3253
- 25) W.R. Roth, J. King, *Ann.* **688** 28 (1965); G. Ohloff, *Tetrahedron Lett.* **1965** 3795; E.J. Corey, H. Yamamoto, D.K. Herron, K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 6635 (1970)
- 26) E.J. Corey, D.K. Herron, *Tetrahedron Lett.* **1971** 1641
- 27) M. Schlosser, K.F. Christmann, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.* **5** 126 (1966); M. Schlosser, K.F. Christmann, *Ann.* **708** 1 (1967)
- 28) E.J. Corey, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 226 (1970)
- 29) E.J. Corey, H. Yamamoto, *ibid.* **92** 6636 (1970)
- 30) E.J. Corey, H. Yamamoto, *ibid.* **92** 6637 (1970)
- 31) E.J. Corey, J.I. Shulman, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1970** 447
- 32) E.J. Corey, G.H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 3911 (1967); E.J. Corey, G.H. Posner, *ibid.* **90** 5615 (1968); G.M. Whitesides, W.F. Fischer, Jr., J. San Filippo Jr., R.W. Baske, H.O. House, *ibid.* **91** 4871 (1969)
- 33) E.J. Corey, L.S. Hegedus, *ibid.* **91** 1233 (1969)
- 34) R.J. Anderson, C.A. Henrick, J.B. Siddall, *ibid.* **92** 735 (1970)
- 35) R.J. Anderson, *ibid.* **92** 4978 (1970)
- 36) R.W. Herr, C.R. Johnson, *ibid.* **92** 4979 (1970)
- 37) J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, K.K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959** 112; J.W. Cornforth, R. H. Cornforth, K.K. Mathew, *ibid.* **1959** 2539
- 38) W.S. Johnson, K. Wiedhaup, S.F. Brady, G.L. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 5277 (1968)
- 39) M. Julia, S. Julia, R. Guegan, *Bull. Soc. Chim. France* **1960** 1072; M. Julia, S.-Y. Tchen, *ibid.* 1849 (1961)
- 40) S.F. Brady, M.A. Ilton, W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 2882 (1968)
- 41) W.S. Johnson, T. Li, D.J. Faulkner, S.F. Campbell, *ibid.* **92** 6225 (1968)
- 42) W.W. Epstein, A.C. Sonntag, *J. Org. Chem.* **32** 3390 (1967)
- 43) E.J. Corey, R.B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 485 (1964)
- 44) C.H. Heathcock, R.A. Badger, *Chem. Commun.* **1968** 1510
- 45) J.A. Marshall, J.V. Scanio, *J. Org. Chem.* **30** 3019 (1965)
- 46) R. Zurfluh, E.N. Wall, J.B. Siddall, J.A. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 6224 (1968)
- 47) U.T. Bhalariao, H. Rapoport, *ibid.* **93** 4835 (1971)
- 48) U.T. Bhalariao, H. Rapoport, *ibid.* **93** 5311 (1971)

- 49) J.J. Plattner, U.T. Bhalerao, H. Rapoport, *ibid.* **91** 4933 (1969); U.T. Bhalerao, J.J. Plattner, H. Rapoport, *ibid.* **92** 3429 (1970)
- 50) G. Buchi, H. Wuest, *J. Org. Chem.* **34** 857 (1969)
- 51) E. Bertele, H. Boos, J.D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H.P. Gribi, H. Gschwend, E.F. Meyer, M. Pesara, R. Scheffold, *Angew. Chem., Intern. Ed. Engl.* **3** 490 (1964)
- 52) G. Stork, M. Gregson, P.A. Grieco, *Tetrahedron Lett.* **1969** 1391
- 53) E.J. Corey, G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 6816 (1968)
- 54) M. U.S. Sultanbawa, *Tetrahedron Lett.* **1968** 4569
-