o-キノジメタンの生成法とステロイド骨格合成

伊 藤 嘉 彦*

Generations of o-Quinodimethane Intermediates and Their Intramolecular Diels-Alder Cyclizations to Steroidal Structures.

Yoshihiko ITO*

Intramolecular Diels-Alder reactions of o-quinodimethane intermediates provide an useful method for synthesis of polycyclic ring systems.

The generation of o-quinodimethane intermediates on the basis of thermal ring opening of benzocyclobutene, cheletropic elimination of 1,3-dihydrobenzothiophene dioxide and 1,4-elimination of o-(trimethylsilylmethyl) benzyltrimethylammonium halide, which have been conveniently utilized for the syntheses of a variety of polycycles, is described, focusing on preparations of the precursors for the generation of α -substituted o-quinodimethanes and their cyclizations to steroidal frameworks.

o-キノジメタンの化学は1957年Cavaらが、 α, α' , α' -テトラブromo-o-キシレンの1,4-脱離反応によって生成する α, α' -ジブromo-o-キノジメタン中間体をdienophileでトラップして、Diels-Alder環化付加物を得たときに始まったと思われる¹⁾。同じ頃、今日、o-キノジメタン生成法として有機合成で広く使用されているベンゾシクロブテン誘導体の熱的開環反応の研究も報告されている²⁾。

o-キシリレンジブロミドの1,4-脱離反応はヨウ素アニオン³⁾の他に、亜鉛⁴⁾、鉄⁵⁾、銅⁶⁾などによっても起り、o-キシリレン中間体の生成法として簡便であり、しばしば利用される。特に、ヨウ素アニオンによる反応は均一系で行われてクリーンである³⁾。

その他に、o-メチルベンジルトリメチルアンモニウムハイドロキシドのHofman脱離⁷⁾や各種の熱的および光化学的なcheletropic脱離反応^{8,9)}、逆Diels-Alder

反応¹⁰⁾など種々のo-キノジメタン生成法が知られている。また、o-トリルアルデヒドの光エノール化による α -OH基をもつo-キノジメタン中間体の生成は興味深く¹¹⁾、いくつかの有機合成への応用も知られている。

ベンゾシクロブテンの熱的な開環反応によるo-キノジメタンの生成は、後述するように、亀谷¹²⁾やOppolzer¹³⁾らが、その方法論に基づいて分子内Diels-Alder反応によって、ステロイドやアルカロイド骨格を立体選択的に合成して以来、o-キノジメタン中間体の生成法として広く応用されてきた。特に、Vollhardtらがコバルト触媒によるアセチレンのコトリメリゼーションにより容易にベンゾシクロブテン前駆体が得られ、さらに、一挙に、ステロイドなど多環式化合物に導くこともできることを示してから、このベンゾシクロブテン法のo-キノジメタン生成法としての有用性が一層高まっている¹⁴⁾。

* 京都大学工学部合成化学教室 ()

* Faculty of Engineering, Department of Synthetic Chemistry, Kyoto University ()

最近、*o*-メチルベンジルハライド類の Pyrolysis (～700℃) で良好な収率のベンゾシクロブテン誘導体が得られることも報告されている¹⁵⁾。その簡便さは興味深い、複雑な有機化合物の合成への応用は困難であろう。

筆者らは *o*-(トリメチルシリルメチル) ベンジルトリメチルアンモニウムハライド (7) にフッ素アニオンを作用させるだけで、0℃～室温でも速やかに、かつ、ほぼ定量的に *o*-キノジメタン中間体が発生することを見出した¹⁶⁾。

この *o*-キノジメタン生成法の温和な反応条件は特筆すべきものである。また、後述するように、それに基づいて、多環系化合物を合成するのに要する前駆体の合成がシリコン隣接位のカルボアニオンを利用する炭素-炭素結合生成によって容易に達成される。さらに、基本原料である *o*-(トリメチルシリルメチル) ベンジルジメチルアミン 11 および 13 の合成についても、次の二つのルートで容易に、好収率に行い得るなど、合成手法として優れている。

前者はベンジルトリメチルアンモニウム塩を液体アン

i) MeI ii) NaNH₂/NH₃ iii) *n*-BuLi iv) Me₃SiCl

モニア中、Sommelet転位させて、*o*-メチルベンジルジメチルアミンとし、次に有機リチウムによって、選択的にオルト位メチル基をリチウム化し、トリメチルクロロシランとの反応により合成するものである。後者では、*o*-ハロベンジルジメチルアミンをパラジウムあるいは、ニッケル触媒によってトリメチルシリルグリニャール試薬とカップリングさせることにより直接合成される¹⁷⁾。

フッ素アニオンによって惹き起される *o*-(トリメチルシリルメチル) ベンジルトリメチルアンモニウム塩 (7) の 1,4-脱離反応は、次の示す 2-[*o*-(トリメチルシリルメチル) フェニル] オキサゾリニウム塩 (14) や [2-*o*-(トリメチルシリルメチル) フェニル] オキサゾリディニウム塩 (16) にも展開できる¹⁸⁾。この場合に生ずる *o*-キノジメタン中間体 (15) および (17) は、 α -位にヘテロ原子 O や N を有しており、その電子効果により、Diels-Alder 反応における反応性が高く、また、Diels-Alder 反応の regiocontrol が行われる。さらに、これらのヘテロ置換基は Diels-Alder 反応のあと、他の官能基に変換できるし、除去することも容易であるなど、15 および 17 は大変有用な中間体である。

1. *o*-キノジメタンの分子間 Diels-Alder 反応

活性な中間体として *in situ* に生成する *o*-キノジメタンは電子吸引性置換基をもつオレフィンやアセチレンなど強い dienophile のない場合、*o*-キノジメタンの発生条件や α, α' -位の置換基によって、次のように 2 量体を与える¹³⁾。

しかし、 α, β -不飽和カルボニルおよびニトリル化合物など dienophile の存在下では、o-キノジメタン中間体は効率よくトラップされ、Diels-Alder 付加物を良好な収率で与える^{3,16,19}。

A mixture of regioisomers 3/2

A mixture of regioisomers 1/1

30

上に示したように、非対称な o-キノジメタン中間体をオレフィンでトラップする場合、位置選択的に Diels-Alder 付加物を得ることは困難である。しかし、筆者が見出した 2-[o-(トリメチルシリルメチル)フェニル] オキサゾリディニウム塩 (31) の 1,4-脱離反応で生ずる α -(β -N,N-ジメチルアミノエチルオキシ)-o-キノジメタン (32) では、 α -アルコキシ置換基の電子効果により反応性がかかなり高い上に、位置選択的に Diels-Alder 付加物を与える¹⁸。

α -モノアルキル置換-o-キノジメタン中間体 36 については、すでに (E)-異性体が選択的に生成することが、指摘されているところであって、これによって後述するステロイド骨格の立体選択的な合成が可能となっている。筆者らは o-[α -(トリメチルシリル)アルキル]ベンジルトリメチルアンモニウム塩 35 の 1,4-脱離反応で選択的に (E)- α -アルキル-o-キノジメタン中間体 36 が生成することを確認している¹⁶。次の例に示す分子間 Diels-Alder 反応では (E)- α -メチル-o-キノジメタン 36a とアクリロニトリルの Endo-付加物 (37a) が主生成物である。

α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタン中間体については、興味深いことに、筆者らの方法では、その前駆体シリル・アンモニウム塩 **38** が diastereoisomer 混合物であっても、フッ素アニオンとの反応によって、定量的に (*E, E*)- α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタン (**39**) が生成する¹⁷⁾。その生成機構は明らかでないが、この事実は、後述するように、 6β -アルキル置換のステロイド骨格の合成に利用される。

しかし、(*Z, Z*)-異性体しかありえない、次の場合でも、同様に 1,4-脱離反応は容易に起る¹⁹⁾。

2. *o*-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応

o-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応はステロイドやアルカロイドなど生理活性天然物の骨格合成を可能にする点で興味深い。特に、一般に Diels-Alder 反応で、そうであるように、*o*-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応でも、高い立体選択性が期待され、また、その立体化学が予想される場合も多い。

o-キノジメタン中間体を利用する分子内 Diels-Alder 反応の有機合成への応用性は、 α -位に不飽和側鎖をもった *o*-キノジメタン前駆体の合成の容易さによって決まる。以下に、三つの *o*-キノジメタン中間体を利用する多環化合物、とくに、ステロイド骨格の合成法について述べる。

2.1. ベンゾシクロブテンを用いる分子内 Diels-Alder 反応 亀谷²⁰⁾および Oppolzer¹³⁾らの研究によってよく知られているように、ベンゾシクロブテン法では、シアノベンゾシクロブテン **44** あるいは (カルボアルコキシ) ベンゾシクロブテンの活性ベンジル位を塩基でカルボアニオンとし、各種の electrophile によって炭素-炭素結合を導入し、 α -位に不飽和側鎖をもつ *o*-キノジメタン前駆体を合成する。

こうして得られる置換ベンゾシクロブテン (**46**) は 150~200℃ に加熱すると electrocyclic ring opening して選択的に (*E*)- α -置換-*o*-キノジメタン中間体を与える。(*E*)- α -置換-*o*-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応では、遷移状態での立体障害から *Endo* 付加よりも *Exo*-付加が有利の場合が一般に多く、BC 環の立体化学はトランスとなる。

亀谷や Oppolzer らは、*o*-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応を利用して、種々のステロイド骨格やアルカロイドを立体選択的に合成している^{13,20)}。亀谷

らのエストラジオールの不斉合成をスキームによって次に示す。

ここで、シアノベンゾシクロブテン出発原料は三、四ステップを経て合成できるが、Vollhardt らはコバルト触媒による co-trimerization によって容易に、一挙にベンゾシクロブテン前駆体を合成する方法を見出した¹⁴⁾。

この方法では co-trimerization を選択性よく行わせるのに、ビス-トリメチルアセチレン **53** を one-component として使用することがポイントである。しかし、このことが、エストロン (**56**) のように A 環 3-位にヒドロキシ置換基を有するステロイド骨格合成への応用性を幾分せまくしている。もっとも、Vollhardt らは、上記の **55** をエストロン (**56**) に変換する方法についても検討している。

2.2 1,3-ジヒドロベンゾチオフェン・ジオキドを用いる分子内 Diels-Alder 反応 1,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2,2'-ジオキド (**18**) は熱的に, cheletropic SO_2 脱離が起り o-キノジメタン中間体を生成することは古くより知られている⁸⁾。18 では SO_2 基に隣接するベンジル位が, 所謂活性メチレンであり, その炭素アニオンを利用して容易に炭素-炭素結合を導入しうることから, o-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応への展開が期待されるところであるが, 最近, Nicolaou らによって²¹⁾, **18** を出発原料とする o-キノジメタンの分子内 Diels-Alder 反応で, エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン **60** の合成が報告された。18 のアルキル化に関して, すでに Oppolzer らは *n*-BuLi, LDA など

強塩基の使用によって、カルボアニオンを生成させているが²²⁾、Nicolaou らは塩基として KH の使用がよりよい結果を与えるとしている。

この方法では、1,3-ジヒドロベンズチオフェン-2,2-ジオキシド **18** のベンゼン環上に置換基がある場合、SO₂ 基に隣接する二つのベンジル位を区別して、位置選択的にアルキル化することは困難であり、その応用性は幾分限られる。

2.3. *o*-[α -(トリメチルシリル)アルキル]ベンジルトリメチルアンモニウム塩を用いる分子内 Diels-Alder 反応 *o*-(トリメチルシリルメチル)ベンジルジメチルアミン (**11**) を *n*-BuLi で処理すると、シリコンに隣接するベンジル位置で選択的にカルボアニオン (**61**) が生成する。**61** は各種の electrophile と反応して、炭素-炭素結合を生成する¹⁶⁾。

一方、芳香核にメトキシ置換基をもつ **13a** や **13b** では、同条件下に *n*-BuLi で処理するとメトキシ基のオルト位の環上でリチウム化が専ら起る。しかし、HMPA の存在下、テトラヒドロフラン中で *n*-BuLi で処理すると、ほぼ選択的に、シリコン隣接位にカルボアニオンが生成し、electrophile との反応で、炭素-炭素結合を導入できる。筆者らは、この方法により **13a** から出発して、*o*-キノジメタンの前駆体を合成し、分子内 Diels-Alder 反応により *dl*-エストロンの全合成を行った¹⁷⁾。

また、 α -[*o*-(トリメチルシリル)フェニル]アルキルジメチルアミン **63** は、*n*-BuLi によって容易にシリコン隣接位にカルボアニオン **64** を生成させることがで

きるので、炭素-炭素結合を導入することにより α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタン **65** 前駆体も簡単に合成することができる¹⁷⁾。

すでに述べたように、この方法で生成する α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタン中間体は前駆体の立体化学にかかわらず、選択的に (*E, E*)-異性体である。これを利用した立体選択的な 6β -メチル-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン **68** の合成を次に示す¹⁷⁾。

最後に、2-[*o*-(トリメチルシリルメチル)フェニル]オキサゾリン **69** を用いるステロイド骨格合成について述べる。**69** もまた、*n*-BuLi の作用によって、シリコン隣接位にカルバニオン **70** が生成する。これを利用す

れば容易に α, α' -トリ置換-o-キノジメタン中間体の前駆体 **72** が合成される。しかし、**72** にフッ素アニオンを作用させて生成する α, α' -トリ置換-o-キノジメタン **73** は分子間 Diels-Alder 反応では好収率で付加物を与えるが、分子内 Diels-Alder 反応は起らない¹⁸⁾。しか

しながら、**72** を NaBH_4 で還元、つづいて四級化することによって調製される 2-[o-[α -(トリメチルシリル)アルキル]フェニル]オキサゾリディニウム塩 **75** の 1,4-脱離反応で生成する α, α' -ジ置換-o-キノジメタン中間体 (**17**) は分子間および分子内 Diels-Alder 反応によって多環系化合物を与える。 α -位にアルコキシ置換基を有する α, α' -ジ置換-o-キノジメタンは反応性が高く、室温でも分子内 Diels-Alder 反応生成物が好収率で得られる。また、アルコキシ置換基は反応後除去すること

ができる。**76** を用いるステロイド骨格合成を次に示す¹⁸⁾。

(昭和 57 年 3 月 15 日受理)

文 献

- 1) M. P. Cava, D. R. Napier, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1701 (1957)
- 2) L. A. Carpino, *ibid.*, **84**, 2196 (1962)
- 3) J. F. W. McOmie, D. H. Perry, *Synthesis*, **1973**, 416
- 4) K. Alder, M. Fremery, *Tetrahedron*, **14**, 190 (1961)
- 5) H. Nozaki, R. Noyori, *ibid.*, **22**, 2163 (1966)
- 6) Y. Ito, K. Yonezawa, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **39**, 2769 (1974)
- 7) L. A. Errede, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 949 (1961)
- 8) M. P. Cava, A. A. Deana, *ibid.*, **81**, 4266 (1959)
- 9) L. A. Carpino, *J. Org. Chem.*, **34**, 461 (1969)
- 10) C. R. Flynn, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3280 (1974)
- 11) P. G. Sammes, *Tetrahedron*, **32**, 405 (1976)
- 12a) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3378 (1976)
- b) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto, K. Fukumoto, *ibid.*, **99**, 3461 (1977)
- 13) W. Oppolzer, *Synthesis*, **1978**, 793
- 14) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5483 (1977)
- 15) V. Boekelheide, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 65 (1980)

- 16) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 863 (1980)
17) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *ibid.*, **103**, 476 (1981)
18) 伊藤嘉彦, 中塚正志, 網野裕右, 岩崎 等, 三枝武夫, 日本化学会第45春季年会(東京) (昭和57年)
19) 伊藤嘉彦, 中塚正志, 三枝武夫, 未発表
20) T. Kametani, "New Synthetic Methodology and Biological Active Substances" (Edited by Z. Yoshida), Kôdansha, Tokyo, pp.113 (1981)
21) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.*, **45**, 1463 (1980)
22) W. Oppolzer, D. A. Roberts, T. G. C. Bird, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2017 (1979)

「ケミカルス覚え書き」欄開設に当って

本協会誌編集委員会はこのたび、協会誌に新しく「ケミカルス覚え書き」欄を第40巻第4号から設けました。

本欄は有機合成の研究において、一般的に取り扱っている薬品、溶剤などの実験用品について、現在どのように製造されているかを紹介するものであります。比較的新しく市販されるようになった薬品等についてはもとより、古くから使われているものについても化学工業の変遷に伴って、いわゆる教科書的製法は必ずしも現在の製造法にはなっていないものもあります。有機合成の研究室にしながらこの辺の認識に意外と盲点をもつ方もかなりあるやに思われます。そこで本欄

がこれらの方々を含めたコミュニケーション交換の場になることを願っております。本欄でとり上げる項目はなるべく広範囲の立場から、内容に意外性のあるものを選択し、その現在の製法および製法の沿革を主とし、さらに簡単な物性、毒性に関するメモを付け、1項目1ページの気軽な読み物にしたいと考えております。また薬品の他にもモレキュラーシープ等の実験用品をも含めることを考えております。執筆はそれぞれの製造を手がけておられる企業の方にしていただき、また掲載項目についての希望も会員から募りたいと考えておりますので、会員の皆様からの積極的なご提案をお待ちしています。