新しいビニル化試剤について

大 沼 毅*

New Vinylating Agents.

Takeshi OHNUMA*

The efficient introduction of a vinyl substituent to the α -carbon of various carbonyl groups is an urgent need of organic synthesis, since such vinyl products are available precursors for Cope, oxy-Cope, and Claisen rearrangements. These methods could be further applicable to the synthesis of the medium-sized ring system and, moreover, could be extended to the synthesis of many natural products having vinyl substituents. Recently, a number of vinylation methods of enolizable compounds have been developed by several groups.

1. はじめに

有機合成上ビニルアニオン源として用いられるビニル化試剤は数多く知られており種々の飽和および不飽和カルボニル化合物への付加反応に汎用されている。一方カルボニル- α -炭素(エノレート)に対するビニル化反応は、ごく最近までその報告例はあまりなかった。しかしながら本ビニル化法の開発は、以下に示す利点により有機合成上解決が望まれる魅力ある問題の一つといえる。すなわち α -ビニル化をうけたカルボニル化合物は、Cope, oxy-Cope, Claisen 転位反応に用いられる反応基質の合成を効率よく簡単に供給できること¹⁾、さらに環状基質を用いることによりそれらの転位成績体は、中・大員環をもつ天然物合成へと連結できよう。また、ビニル基を有するテルペン、アルカロイドなどの生理活性天然化合物も多数知られておりそれらの合成を能率よく実施できよう。なおかつビニル基は、他の官能基たとえばアセチル、ホルミルメチル基などへ容易に変換できる。以上の観点から最近本分野の研究が活発に行われるようになった。一般にビニルカチオンは生成しにくくかつまた不安定な要素を含むのでエノレートに直接真性ビニル基を導入するのは困難な点が多いと思われる。そこでビニルカチオン等価体としての試剤をエノレートに付加した後、ビニル基へ変換する方法が最近開発されている。以下い

くつかの反応型式に分けて逐次紹介する。

2. ハロエチレン, またはハロアセチレンを用いる方法

エノレートに対するビニル化反応を最初に手懸けたのは、1943年 Cope らである²⁾。1,2-ジブロモエチレンを用いて塩基性下マロン酸エチル 1 と反応させることにより低収率ながらブロモビニル体 (2,3) を得た後、さらに還元的にブロムを除去することによりビニル体 (4,5) を合成した。5 は Cope 転位により 6 へ導いている(スキーム 1)。

最近 Kende らは、ジクロロアセチレン³⁾、またはトリクロロエチレン⁴⁾を用いてモノケトン (6,10,12) またはエステル (16) に対し LDA 存在下 α -クロロエチニル化後、還元処理によりビニル体 (9,15,19) およびエチニル体 (8,14,18) を収率よく得ることに成功している。さらに 19 は、 β -ケトエステル 20 へ変換することができる。

Scheme 1

* 北海道大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

Scheme 2

3. Michael 付加反応を経由する方法

本項ではビニル基源となる Michael 受容体に硫黄を含む試剤を用いてエノレートに対し付加させた後、脱硫することによりビニル基へ誘導する方法である。

大石らは⁵⁾、ケテンチオアセタール 21 を LDA により活性 Michael 受容体 22 を經由し 23 を付加させ酸処理によりチオエーテル 25 およびアルデヒド 26 を得た。25 は、脱硫によりビニル体 27 を与える (スキーム 3)。

Koppel らは⁶⁾、28 に対してビニルスルホキシド 29 を

Scheme 3

用いてアルキル化後熱分解によりビニル体 31 を得ている。

Bruhn らは⁷⁾、さらに本反応を展開しジビニル体の Cope 転移により中・大員環化合物の合成に成功している (スキーム 4)。6 員環ケトエステル 32 は、29 との Michael 付加体を得るには至らなかったが、ケトエステ

32: n = 6

33: n = 9

34: n = 12

35: n = 15

36: n = 9, 35%

37: n = 12, 38%

38: n = 15, 33%

39: n = 9, trace

40: n = 12, 41%

41: n = 15, 35%

Scheme 4

Scheme 5

ル (33, 34, 35) は, 付加体 (36, 37, 38) を与える。これらと共に位置異性体 (39, 40, 41) も伴う。36, 37 および 38 は, 熱分解により各々ジビニル体 (42, 43, 44) とともにさらに反応が進行した Cope 転位成績体 (45, 46, 47) を一挙に与える。ジビニル体 42 および 44 を各々あらためて熱転位することにより高収率で 45, 47 を生成する。

Metcalf⁸⁾ および大石ら⁹⁾ は, ハロビニルスルホン 48, またはスルホキシド (53, 54, 59) を用いてビニル化, エチニル化を行っている (スキーム 5)。52 のような α -ビニル- α -アミノ酸類は, ある種の酵素活性阻害剤として興味をもたれている化合物である¹⁰⁾。付加体 (55, 56, 58, 60) を各々 NBS にて処理すると容易にプロモビニル体 (62, 63, 64, 65) が得られる。

次にエチニルスルホンを用いるビニル化法について紹介する。

Steglich らは¹¹⁾, 66 を用いて種々のアルキル側鎖をもつアズラクトン (67~70) に対して緩和な条件下でビニルスルホン化を行った後, 71 および 72 を經由し脱硫¹²⁾を行ったビニル体 73 をアルカリ水解により 74 を良好な収率で得ている (スキーム 6)。

一方著者らは¹³⁾, 容易にかつ大量に入手できるフェニルトリメチルエチニルスルホン 76¹⁴⁾ を Michael 受容体として選択した。66 の活性プロトンをつトリメチルシリル基で保護することにより Michael 反応が強塩基性下においても円滑に進行しかつた, 反応後水処理により容易にシリル基を除去できることがわかった。23 と 66 より得られる 77 は, 収率的にあまり良くないが, 76 を用いることにより高収率で 77 が得られた。さらに Al(Hg) により脱硫を行いビニル体 27 を得ることができた。同様に 1 のビニル化は, 従来の方法²⁾ に比較して通算収率良く 5 を与えた。環状ケトエステル (57, 78) も同様にビニルスルホン体 (79, 80) を良い収率で与えるが, Al(Hg) による脱硫体 (83, 84) を得ることができなかった。ケトンが本脱硫反応を妨害していることがわかったので 79, 80 のケトンをつ TMSCN にて保護した後¹⁵⁾, Al(Hg) にて処理すると容易に脱硫反応が進行した。さらに AgF を用いる¹⁶⁾ 脱保護により目的とするビニル体 (83, 84) を得ることができた。また, 直鎖のケトエステル 85 は, 同様の方法により 86 を経てビニル体 87 が得られるが AgF による脱保護反応により脱アセチル化も伴ないチグリン酸エチル 88 を生成する。 β -ジケトン 89 は, アマルガム還元によりケトール 91 を与え次に PCC 酸化によりビニルジケトン 92 を得ることができる。また, 立体障害の大きい環性モノケトン 93¹⁷⁾ も比較的容易にビニル体 94 へ導くことができた (スキーム 7)。本化合物は複雑な

Scheme 6

Scheme 7

Scheme 8

Scheme 9

アスピドスペルマ系化合物合成のための重要中間体となりうるであろう。

4. アルドール反応を利用する方法

このアプローチの特徴は、主に活性メチルまたはメチレン化合物に対してもビニル化が効果的に進行することである。

Kowalski らは¹⁸⁾, リチウムエノレート 96 とフェニルセレンオアセトアルデヒド 95¹⁹⁾ との反応で生成する β -ヒドロキシセレンド 97 を $\text{MsCl}-\text{Et}_3\text{N}$ で処理することにより、ビニル体 98 を得ることに成功している。98 は比較的不安定なためビニルアルコール 100 として単離している (Method A)。一方 97 のケトンを始めに還元し得たジオール 99 をトリフロロアセチル化後、ビニル体 101 に導くルート (Method B) もある (スキーム 8)。

次に Clive らの方法は²⁰⁾, Kowalski らとほぼ同じで試剤 95 を用いる。シリルエーテル (106, 110, 111, 112) をメチルリチウム、塩化亜鉛により亜鉛エノレートを生成させ 95 とのアルドール付加を行う。8員環化合物 121 および 124 を用いて Cope および oxy-Cope 転位により各々中員環化合物 123, 125 が容易に得られる (スキーム 9)。

Hudrlik らは²¹⁾, α -シリルアセトアルデヒド 128 をビニル化試剤として用いている。128 は、イミン 126 をシリル体 127 へ導き緩和に水解することにより調製できる。各種モノケトン、エステル類を用いて 128 とのアルドール反応により得られるシリルヒドリンを $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ によりビニル体 (131, 133, 117, 136) へ変換できる。さらに応用として 137 のビニル化を行い KH による oxy-Cope 反応により一挙に 10 員環ケトン 139 を合成することができる (スキーム 10)。

Scheme 10

Scheme 11

5. 有機金属錯体を用いる方法

Rathke らは²²⁾, エノレート (140, 144) に種々のビニルおよびフェニルハライドを用いて $\text{NiBr}_2 \cdot n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 触媒下, ビニル化 (142, 143, 145) およびフェニル化 (141) を直接行うことに成功している (スキーム 11)。

Rosenblum らは²³⁾, 146 および 147 より調製した Fp- 錯体 [$\text{Fp} = \text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})_2$] 148 を用いてケトンの α -ビニル化を行った。148 と 149 に対して低温下反応させ 150 a, b を得たのち酸処理によりビニル錯体 151 a, b に導き最後にヨウ化ソーダにて鉄錯体を除去することによりビニル体 117 a, b を高収率で得ている (スキーム 12)。

Hegedus らは²⁴⁾, 塩化パラジウム 152 とオレフィンと

Scheme 12

Scheme 13

により錯体を形成したのち塩基性条件下エノレートと反応させることによりビニル化に成功している。具体的にはエノレート (153, 154, 155, 159) よりビニル体 (156, 157, 158, 83) を高収率で合成している。

以上紙面の都合上かい摘まんで各グループのビニル化反応について紹介したが、今後さらに本分野の研究が活発になることが予想され本反応を主段階とする天然有機化合物の合成が大いに期待できよう。

(昭和 58 年 4 月 18 日受理)

文 献

- 1) S. J. Rhoads, N. R. Raulins, *Org. React.*, **22**, 1 (1975)
- 2) D. Heyl, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 669 (1943)
- 3a) A. S. Kende, P. Fludzinski, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 2369
- b) idem, *ibid.*, **1982**, 2373
- 4) A. S. Kende, M. Benecchie, D. P. Curran, P. Fludzinski, *ibid.*, **1979**, 4513
- 5) T. Oishi, H. Takechi, Y. Ban, *ibid.*, **1974**, 3757
- 6) G. A. Koppel, M. D. Kinnick, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 473
- 7) J. Bruhn, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2630 (1979)
- 8) B. W. Metcalf, E. J. Bonilavri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 914
- 9) I. Hori, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4087
- 10) B. W. Metcalf, K. Jund, *ibid.*, **1977**, 3689
- 11) W. Steglich, H. Wegmann, *Synthesis*, **1980**, 481
- 12a) V. Pascali, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 351
- b) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1345 (1965)
- 13) T. Ohnuma, N. Hata, H. Fujiwara, Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **47**, 4713 (1982)
- 14) S. N. Bhattacharya, B. N. Josiah, D. R. M. Walton, *Organomet. Chem. Synth.*, **1**, 145 (1971)
- 15) D. A. Evans, L. K. Truesdale, G. L. Carroll, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 55
- 16) D. A. Evans, J. M. Hoffman, L. K. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5822 (1973)
- 17) Y. Ban, T. Ohnuma, M. Nagai, Y. Sendo, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5023
- 18) C. J. Kowalski, J. -S. Dung, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7950 (1980)
- 19) M. Petrzikla, R. Baudat, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 1406 (1979)
- 20a) D. L. J. Clive, C. G. Russel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 434
- b) D. L. J. Clive, C. G. Russel, S. C. Suri, *J. Org. Chem.*, **47**, 1632 (1982)
- 21) P. F. Hudrlik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6251 (1981)
- 22) A. A. Millard, M. W. Rathke, *ibid.*, **99**, 4833 (1977)
- 23) T. C. T. Chang, M. Rosenblum, S. B. Samuels, *ibid.*, **102**, 5930 (1980)
- 24) L. S. Hegedus, R. E. Williams, M. A. McGuire, T. Hayashi, *ibid.*, **102**, 4973 (1980)

本 誌 公 告 料 金

表 紙 2	1 頁	60,000 円	後 付 1 頁	42,000 円
表 紙 3	1 頁	50,000 円	" 1/2 頁	22,000 円
表 紙 4	1 頁 (2 色)	80,000 円	綴 込 (1 枚)	80,000 円現物持込
英文目次下 1/2 頁		25,000 円		

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共 栄 通 信 社

本 社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)