新しい間接的電解還元法によるアレンスルホ ニル基の除去

——1-ベンツアゾシノン類の合成とその立体配座異性体について——

大沼 毅*・小田 邦幸§・伴 義雄*

A Facile Removal of the Arenesulfonyl Group by Electrochemical Reduction in a New Cooperative System.

——Syntheses and Structural Analyses of 1-Benzazocinone Derivatives——

Takeshi OHNUMA*, Kuniyuki ODA§ and Yoshio BAN*

The arenesulfonyl group of sulfonamide (12) was efficiently removed by utilization of electrochemical reduction in a new cooperative system of anthracene and ascorbic acid, and subsequent electro-generated bases were very effective to produce the 1-benzazocinone derivatives, in one pot, through the controlled crisscross annulation.

1. はじめに

一般に水酸基および1級または2級アミンに対し数ある保護基の中で *p*-toluenesulfonyl (Tosyl, Ts) 基は、試薬の安価な点、安定性、保護方法の簡便さ、結晶性の良さなどから少なからず用いられてきた。しかしながら Ts 基を用いた時の大きな問題は、保護基としての役割が済んだ後脱保護する際、以下に述べるように反応条件が大変苛酷である点である¹⁾。即ち強酸性条件下 (HF, CH₃SO₃H, CF₃SO₃H, HBr-AcOH), または強アルカリ性条件下 (KOH, NaOH など) での加熱, さらに還元剤 [LiAlH₄, NaAlH₂ (OCH₂CH₂OCH₃)₂, Na/naphthalene, Na/NH₃, RaneyNi] を用いる除去法である。現在における複雑な天然有機化合物の合成中間体に保護基として Ts 基を使用した場合, 上記の除去方法で化学的に耐えうる官能基は少ない。そこで, 他の保護基には見られない Ts 基特有の大変有利な特徴を生かすためにもより緩和な反応条件下で除去する方法が必要であり, この目的のために Ts 基自身本来備っている電子受容性を利用して電解還元法や光化学反応を利用する方法が開発

されたと云えよう。

すでに本誌において一部報告している内容もあるが²⁾, 本稿では今迄報告されている電解還元系に mediator (electron carrier) となる anthracene (A) とプロトン源ならびに還元剤として働くと予想される ascorbic acid (Vc) を加える新しい間接的電解還元法により, 緩和な脱 Tosyl 化法が筆者らにより開発されたので詳しく紹介する。また, 本還元系により発生する EGB⁻ (Electro-generated Base) を利用して, mitomycins 合成研究の途上, 筆者らにより開発された十字交差環化反応 (crisscross annulation) をコントロールすることにより, 一般にその合成が困難を極める 1-Benzazocinones 誘導体を簡便に合成することができ, cyclic voltammetry (CV) を測定することにより本環化機構を考察することができた。

1. 直接電解還元法による tosyl 基の除去

1965 年 Horner および Neumann は³⁾, 簡単なスルホン酸エステル 1 ならびにスルホンアミド 2 を用いてメタノール中, 水銀陰極および支持電解質として (CH₃)₄NCl

* 北海道大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

§ 現勤務先 田辺製薬 (株) 有機化学研究所 ()

§ Organic Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd. ()

radical が, mediator としての電子の授受以外に不可逆的な化学反応を起こすためである。mediator としては, 基質との電位差が 0.5 V 以下で, しかも安定な anion radical を与える化合物 (biphenyl, anthracene, naphthalene, pyrene, stilbene, methyl benzoate など) が用いられる。表 1 に具体例を示す⁸⁾。

3. 筆者らの新しい間接電解還元系による

1-Benzazocinone 類の合成

最近筆者らは, 以下に述べるように新しい環化反応を開発した。即ち 1 級のアミノ側鎖をもつジケトン **6** (R=H) を種々の塩基触媒下室温または加熱することによりカルビノールアミン **7**, つづいて逆アルドール型開環反応による中間体 **8**, 最後に transannular 閉環を経由して one pot で一挙に **9** を与えるものである。この一連の開環閉環形式は, **10** の矢印に示すように反応部位があたかも十字形に交差しているので十字交差環化 (Criss-cross Annulation) 反応と命名した。さらに非常に興味深いこととして基質 **6** (R=alkyl) において 2 級アミノ側鎖を用いることにより一般にその合成法が煩雑である中環状ラクタム **8** を効率良く与え, 十字交差環化反応を制御することができる。本環化反応を利用して pyrrolizidine, indolizidine⁹⁾, secopyrrolizidine¹⁰⁾, pyrrolo-indole¹¹⁾ などの含窒素複素環化合物を効率よく合成でき, いくつかの天然有機化合物の全合成にも成功した。

Scheme 3

これらの研究と並行して, 筆者らは抗腫瘍性抗生物質 mitomycins (**11**) の合成研究を行っているが^{2,11)}, その重要中間体として 8 員環化合物 **13** を設定し, mitomycins 合成前駆物質 **14** へアプローチする計画をたてた (スキーム 4)。13 は, ジケトン **12** の制御十字交差環化反応を実施することにより獲得できるものと期待される。12 の合成は, アミン **15** より 4 段階で定量的に **16** へ導いた後, R が Ts 基である **16** をベンジル化することにより得ることができた。ここで **16** の R が脱保護し易い他の保護基たとえばカルボベンゾキシ基, トリフロロアセチル基ではベンジル化反応は全く進行しない。そこで止むをえず Ts 体 **12** を用いて脱 tosyl 化および環化反応を検討しなければならなかった。

Retrosynthesis of mitomycins

Scheme 4

前述のように一般にスルホンアミド類の脱 tosyl 化反応は, 強酸または強アルカリ下加熱という苛酷な条件下で実施しなければならず, 酸, アルカリおよび通常の還元剤に対し不安定な **12** には残念ながら適用することができない。それ故緩和な反応条件下で Ts 基を除去する必要にせまられた。

一方, 米光, 浜田は¹²⁾ 励起され易い電子授与芳香族化合物として 1,5-dimethoxynaphthalene (DMN), 還元剤として NaBH₄, または Vc を用いて, 光照射により Ts 基を緩和な条件下除去する方法を開発したので, **12** につき本法による実験を行った (スキーム 5)。

Scheme 5

その結果, 還元剤として Vc を用いた場合にのみ, 2 つのトシル基が脱離し, アミン **17** をへてさらに閉環反応が進行した 3 環性化合物 **18** を与えることがわかった。しかし反応系が弱酸性のため, 逆アルドール型開環反応は進行せず 8 員環化合物 **13** を与えるには至らなかった。このため反応系が塩基性の保持を期待できる電解還元による Ts 基の除去を最後に試みるようになった。

はじめに陰極に鉛板、陽極に炭素棒¹³⁾、溶媒として DMF-MeOH または DME-EtOH の混合溶媒、支持電解質として Et_4NBF_4 , Me_4NCl , Et_4NClO_4 , $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, Et_4NOTs などを用いて図 1 に示す Divided Cell の装置を用いて $-1.7 \sim -2.2 \text{ V}$ の定電位電解還元を行った。その結果、ジケトン **12** のアルコリスが優先的に進行し、開環体 **19** および **20** を与えるにすぎなかった。DMF 単独の溶媒では、還元電位を $-2.2 \sim -2.5 \text{ V}$ に上げてても脱 tosyl 化反応は全く進行しなかった。

Fig. 1 Electrolytic apparatus.

Scheme 6

次に鉛の代りに陰極に水銀を用いて DMF 中白金線を擬参照電極として **12** の電解還元反応を検討した¹⁴⁾。表 2 では、本還元反応に対し種々の添加剤が及ぼす効果について検討した。Entry 1, 2 に示すように直接電解還元の系では、複雑な反応が進行し目的の **13** をきわめて低収率でしか与えなかった。Anthracene を mediator と

して用いた entry 3 では、本反応の **13** に至る中間体である **21** (32%) および **22** (9%) を単離できた。水やアルコール溶媒を添加したが、効果は認められなかった。しかしながら Vc は顕著な添加効果を示し目的とする **13** を 41% の収率で一挙に与えた。Vc と同程度の酸性度を有する酢酸の添加は、それほど良い効果を与えなかったことから、Vc はプロトン供与とともに光反応における役割と同じく¹²⁾還元剤として働くことが示唆された。

Scheme 7 Electrolytic reduction of sulfonamide.

これらのことから、陰極より基質への電子移動をより低い電位で円滑に進行させる anthracene と、還元時に発生する活性な sulfinyl radical ($\text{PhSO}_2^{\cdot}$) の副反応を抑えるためプロトン供与とともに還元力を有する Vc とを組み合わせた新しい間接電解還元系について最適反応条件を求めた(表 3)。その結果、基質 **12** および anthracene に対して 2 当量の Vc を用いた時 84% の良収率で **13** を与えた。

次に CV を測定することにより本電解還元機構を詳細に調べた。図 2 に示すように基質 **12** の還元電位は、類似のスルホンアミド類、中間体などの比較より帰属された。**12** において C_5 位の N-Ts の還元電位が C_2 位のもの

Table 2 Effects of additives for electrolysis of diketone **12**.

Entry	Additive (mmol)	Time (min)	F/mol	Products yield (%)	
				21	13
1	0	10	1.9	9	2
2	0	23	3.6	0	0
3	Ant (0.1)	8	1.3	32	7
4	Ant (0.1)	20	3.5	0	0
5	20 % H_2O	60	3.1	0	0
6	Ant (0.1)	36	5.5	0	2
	<i>i</i> -PrOH (0.8)	—	—	—	—
7	Vc (0.2)	37	4.9	2	41
8	AcOH (0.2)	38	5.0	1	22

Ant: anthracene Vc: ascorbic acid
12 (0.1 mmol)

Table 3 Electrolysis of diketone (**12**, 0.1 mmol) and anthracene (0.1 mmol).

Entry	V_e (m/mol)	Time (min)	F/mol	Products yield (%)	
				21	13
1	0.1	30	5.3	0	41
2	0.2	40	6.6	0	68
3	0.3	40	6.1	0	34
4	0.4	60	7.7	0	19
5	0.2	8	1.5	21	0
6	0.2	26	5.0	11	48
7	0.2	34	7.1	0	58
8 ^{a)}	10.0	450	6.6	0	84

^{a)} Anthracene (Ant) and (**12**) was used 5 mmol, respectively.

のよりも低いのは、 C_4 位に弱い電子吸引性基が存在していること、および図 3 に示すように遷移状態における push-pull 型の協奏機構により電解還元が進行しているものといえよう。

Fig. 2 Reduction peak potentials (E_p) derived from cyclic voltammograms (V vs. SCE)*. **Fig. 3** Transition state.

以上の結果、一連の制御十字交差環化反応は、まず C_9 位の脱 tosyl 化後 **21** を与え、引き続き C_2 位の Ts 基が除去され **18** を経由し最終生成物 **13** を与えるものと思われる。

次に anthracene および Vc の役割を探索するため CV を用いてさらに検討を加えた (図 4, 5)。図 4 の (b) において anthracene (A) の場合、低いピーク電位 ($E_p = -2.00$ V) は、(A) から anion radical ($A^{\cdot-}$) への還元を、

高いピーク電位 ($E_p = -2.55$ V) は、 $A^{\cdot-}$ から dianion (A^{2-}) への還元を意味している。Anthracene に Vc を少量添加した場合前置波⁷⁾ (Prewave, $E_p = -1.95$ V) が観測された (図 4, e)。さらに Vc の添加量を増加すると、2 つのピーク電位をもつ波として観測され、これはスキーム 8 に示すように anthracene そのものがプロトン酸存在下 ECEC 機構により還元を受け最終生成物として dihydroanthracene が生成したことに由来する。このことより Vc の添加量は必要最少量に抑える必要がある。

Fig. 4 Cyclic voltammograms, (—: 200 mVs^{-1} ;: 10 mVs^{-1}) **Fig. 5** Cyclic voltammograms, (200 mVs^{-1}) **Scheme 8** ECEC mechanism.

Scheme 9 ECEC mechanism.

ジケトン **12** の CV を遅い掃引速度 (10 mVs^{-1}) で測定した際にも同様な前置波が観測された (図 4, f)。これは次のように説明することができる。まず還元電位の低い 5 位の Ts 基が還元され、引き続き一部生成した Sulfinyl radical が電解質あるいは溶媒などから水素を引き抜き Sulfinic acid となる。この酸がプロトン供与体として作用し、スキーム 9 に示すような ECEC 機構に従い前置波として観測されたものと思われる。

ジケトン **12** に anthracene を加えた場合、anthracene の低いピーク電位 ($E_p = -2.00 \text{ V}$) において触媒作用に基づくピーク電流の増加が観測された (図 5, g)。これは anthracene が mediator として働いている一つの証拠である。また、**12** に Vc を加えた場合には、外見上正方向への波の移動、およびピーク電流の増加が観測された (図 5, h)。これは Vc の添加により還元電位の低下と反応速度の増大を意味するものである^{15,7)}。

最後に anthracene, Vc, **12** の三成分系における CV は、やや複雑であるが、単一あるいは二成分系で観測された現象と矛盾するものはない。以上新しい電解還元系による 1-benzazocinone 誘導体 **13** の合成について整理するとスキーム 10 のようになる。

Scheme 10 Cooperative system of anthracene and ascorbic acid.

anthracene (mediator) と Vc (プロトン供与体, 還元剤) が共同して働いた結果、脱 tosyl 化反応および発生する EGB⁻ により後続する制御十字交差環化反応が円滑

に進行し、**12** より一挙に目的とする **13** を与えたのである。**13** は、脱ベンジル化後四酢酸鉛酸化を繰り返し行うことなどにより *p*-キノン化合物とし、6 位にヒドロキシメチル基を生成する手掛りとなる化合物 **23** へと導いた¹⁶⁾。さらにアチリジン環の構築を行い目標となる化合物 **14** への誘導を行っている。なお、本合成過程で興味ある立体配座異性体の室温での単離に成功し、その構造解析を行ったが¹⁷⁾、本稿では割愛する。

以上汎用されている種々の間接電解反応の中で、筆者らの研究を中心にほんの一部を紹介したにすぎなかったが、今後ますます本分野の発展が期待される。

なお本稿 3. に関しては、本学大学院修士課程学生中島成行氏の協力のもとで行われた研究の成果で、記して感謝の意を表する。

(昭和 60 年 2 月 18 日受理)

文 献

- 1a) J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1973
- b) T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1981
- 2) 伴 義雄, 有合化, **40**, 866 (1982)
- 3a) L. Horner, H. Neumann, *Chem. Ber.*, **98**, 1715, 3462 (1965)
- b) L. Horner, R. J. Singer, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1545
- c) L. Horner, R. J. Singer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **723**, 1 (1969)
- 4a) P. Yousefzadeh, C. Mann, *J. Org. Chem.*, **33**, 2716 (1968)
- b) P. Cottrell, C. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3579 (1971)
- 5) V. G. Mairanovsky, N. F. Loginova, *Zh. Obshch. Khim.*, **41**, 2581 (1971)
- 6a) W. Closson, P. Wriede, S. Bank, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1581 (1966)
- b) W. Closson, S. Ji, S. Schelenberg, *ibid.*, **92**, 650 (1970)
- 7a) J. Simonet, M. A. Michel, H. Lund, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **B29**, 489 (1975)
- b) H. Lund, J. Simonet, *J. Electroanal. Chem.*, **65**, 205 (1975)
- c) 長 哲郎, 化学工学 **46**, 18 (1982)
- d) A. J. Fry, "Synthetic Organic Electrochemistry", Harper and Row: New York, 1972
- 8) V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976)
- 9) T. Ohnuma, M. Tabe, K. Shiiya, T. Date, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4249 (1973)

- 10) T. Ohnuma, M. Nagasaki, M. Tabe, Y. Ban, *ibid.*, **24**, 4253 (1973)
- 11) T. Ohnuma, Y. Sekine, Y. Ban, *ibid.*, **1979**, 2533, 2537
- b) T. Ohnuma, Y. Sekine, Y. Ban, *Israel J. Chem.*, (1985), in press
- 12) T. Hamada, A. Nishida, Y. Matsumoto, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3978 (1980)
- 13a) K. Okumura, T. Iwasaki, M. Matsuoka, K. Matsumoto, *Chem. Ind. (London)*, **1971**, 929
- b) T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Matsuoka, T. Takahashi, K. Okumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 852 (1973)
- 14) K. Oda, T. Ohnuma, Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **49**, 953 (1984)
- 15a) L. Benedetti, R. Andreoli, G. B. Gavioli, G. Grandi, *J. Electroanal. Chem.*, **68**, 243 (1976)
- b) Idem, *ibid.*, **108**, 77 (1980)
- c) S. Quartieri, L. Benedetti, R. Andreoli, A. Rastelli, *ibid.*, **122**, 247 (1981)
- 16) T. Ohnuma, K. Oda, S. Nakajima, Y. Ban, unpublished data
- 17) K. Oda, T. Ohnuma, K. Aoe, Y. Ban, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5378 (1984)

『有機合成化学協会誌』合本用ファイル

「有機合成化学協会誌」合本ファイル1部に1カ年分(12冊)がとじられるようになっています。

合本ファイル 1部 600円 (送料実費下表参照) の上, 前金にてお申込み下さい。

小包料金表

(58. 10. 1改訂)

地域別	地帯別都道府県名	1～8部2kgまで	9～18部4kgまで
第1地帯	東京都23区内	400円	520円
	東京都下, 山形, 宮城, 福島, 栃木, 茨城, 群馬, 埼玉, 千葉, 神奈川, 新潟, 長野, 山梨, 静岡, 富山, 石川, 岐阜, 愛知, 滋賀, 三重	500円	660円
第2地帯	青森, 岩手, 秋田, 福井, 京都, 奈良, 兵庫, 大阪, 和歌山, 鳥取, 島根, 岡山, 広島, 四国4県	650円	810円
第3地帯	北海道, 山口, 九州7県, 沖縄	800円	960円