スズ(II)=トリフラート

岩澤伸治*・向山光昭*

Tin(II)=Triflate.

Nobuharu IWASAWA* and Teruaki MUKAIYAMA*

Tin (II)=trifluoromethanesulfonate (triflate), easily prepared from tin (II) chloride and trifluoromethanesulfonic acid, is employed for the generation of tin (II) enolates from the corresponding ketones and 3-acylthiazolidine-2-thiones. The tin (II) enolates thus formed react smoothly with aldehydes or ketones to afford the corresponding aldol products in highly stereoselective manner. According to this procedure, various kinds of synthetically useful polyoxygenated compounds are obtained stereoselectively.

The most characteristic property of tin (II) enolates is that high asymmetric induction is realized only by the addition of chiral diamines derived from (L)-proline as ligands to the center tin (II) metal. Thus, highly optically active aldols are obtained starting from two different achiral carbonyl compounds. It should be noted that, in some cases, relative stereochemistry of aldols can be controlled by the addition of a diamine as a ligand to the intermediate tin (II) enolates.

1. はじめに

1970年代後半からマクロリド,あるいはポリエーテル系抗生物質が有機合成化学者の合成目標として取り上げられるようになり,これにともない鎖状化合物の立体選択的合成法の開発が現代の有機合成化学の分野における重要な課題となっている。これに対する有効なアプローチとして1980年前後からアルドール反応が注目を集め,さまざまな金属エノラートに関しその反応性,特にその立体選択性に関し活発に研究が行われている¹⁾。

しかし,アルドール反応を実際に複雑な構造を持つ天然有機化合物の合成に適用する場合には,様々な問題点が浮かびあがってくる。例えば,現在最も広く用いられているリチウムエノラートは強塩基性条件下進行する反応であり,その応用範囲に制限があること,また,高い立体選択性を示すことが明らかにされているホウ素エノラートに関しても,比較的反応性が低いため,アクセプター分子としてケトンなどを用いた場合には円滑に反応

しないこと,また,試薬のジアルキルポリトリフラートが不安定であり,その取り扱いに難点がある,などいくつかの問題点が残されている。また,他の金属エノラート(マグネシウム,亜鉛,アルミニウム,スズ(IV)...)に関しても古くから研究が行われてきたが,エノラート生成法に問題があり,リチウムエノラートから金属交換によることが必要とされ実用性に欠けるものであった。

筆者らは,このような背景のもとに新しい金属エノラート生成法に関する研究を行い,スズ(II)=トリフルオロメタンスルホナート(以下スズ(II)=トリフラートと略す)が中性に近い極めて温和な条件下,種々のカルボニル化合物から直接スズ(II)エノラートを生成することができ,従来の金属エノラートにない種々の特徴的な反応性を示すことを見出した。本稿では,スズ(II)=トリフラートの化学を実用的見地から論ずる。

2. 製法・性質

スズ(II)=トリフラートは,原則的には Aubke らの方法²⁾ によっているが,以下に示す改良法に従い合成している³⁾。

〔製法〕 アルゴン雰囲気下,無水塩化スズ(II)(17.0 g)(市販の無水塩化スズ(II)を減圧下100℃で2時間加熱乾燥したもの)に,攪拌しながらトリフルオロメタ

* 東京大学理学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo ()

ンスルホン酸 (45.0 g) を室温で徐々に加える。塩化水素の発生とともに全体が固化する。そのまま 80℃ で約 50 時間加熱したのち減圧下で過剰のトリフルオロメタンスルホン酸を留去する。得られた白色固体を引き続きアルゴン下で無水エーテル (50 ml × 3) で十分に洗浄し、更に得られた粉末白色結晶を減圧下 100℃ で 3 時間加熱乾燥する^{*1)}。生成物はアルゴン雰囲気下五酸化リン上で保存する。

〔性質〕 こうして得られたスズ (II) =トリフレートは熱的には安定な粉末白色結晶であり、アルゴン雰囲気下で長時間 (数か月以上) 保存することができる。空気中では徐々に吸湿し潮解する。取り扱いには空気中の湿気をさけるためドライボックス中で行う。

3. スズ (II) エノラートの生成

スズ (II) エノラートの生成は、図 1 に示すようにスズ (II) =トリフレートがカルボニル酸素に配位し、カルボニル化合物を活性化すると同時に塩基がその α 位からプロトンを引き抜き、これと同時にトリフレート分子が脱離してスズ (II) エノレートが生成するものと考えられる。

Fig. 1 Generation of tin (II) enolate.

代表的方法としてケトンからスズ (II) エノラートを生成しアルデヒドとの交叉アルドール反応を行う方法を述べる。

〔スズ (II) エノラートの生成とアルデヒドとの反応〕

アルゴン雰囲気下スズ (II) =トリフレート (1 mmol) と *N*-エチルピペリジン (1.2 mmol) の無水塩化メチレン懸濁液 (2 ml) に -78℃ で攪拌しながら、ケトン (0.9 mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1.5 ml) を徐々に

滴下する。-78℃ で 30 分間攪拌したのち、アルデヒド (1.1 mmol) の無水塩化メチレン溶液 (1 ml) を滴下し引き続き -78℃ で 30 分間攪拌する。pH 7 リン酸緩衝液 (20 ml) を加え反応を停止する^{*2)}。生ずる沈殿をセライトによりろ別し、ろ液から生成物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を乾燥、減圧下で留去した後、クロマトグラフィーなどにより精製を行い、目的物を得る。

4. スズ (II) エノラートの反応性

このようにして生成するスズ (II) エノレートは、次に示すように従来の金属エノレートにはない興味ある反応性を示すことが見いだされた。以下反応例を挙げながら詳述する。

4.1. 立体選択的アルドール反応 先に反応例を示したケトン-アルデヒド間の交叉アルドール反応は、中程度のルイス酸であるスズ (II) =トリフレートと三級アミンが共存するという中性に近い温和な条件下 -78℃ ですみやかに進行する。しかも対応するアルドール体が収率良く、*syn* 体が高い立体選択性 (>90 : 10) で得られる⁴⁾。

Fig. 2 Cross aldol reaction between ketone and aldehyde.

また、アクセプター分子としてアルデヒドのかわりにケトンを用いても対応する交叉アルドール体が良い収率で得られる。従来の金属エノレートを用いる反応では、ケトンアクセプターとして用いるとレトロアルドール

Fig. 3 Cross aldol reaction between two different ketones.

*1) 最後の加熱乾燥が不十分な場合、エーテルが配位子として残り、アルドール反応が進行しないことがある。

*2) 生成物が弱酸性条件下安定である場合には、10% クエン酸水溶液で反応を停止した方が沈殿を生じず抽出しやすい。

反応や脱水反応が進行し、交叉アルドール体を収率良く得ることができなかった。これに対しスズ(II) エノラートはケトンに対しても高い反応性を示すことが明らかとなった^{5,9)}。

このスズ(II)=トリフラートを用いるアルドール反応は、 α -プロモケトン-アルデヒド間の交叉アルドール反応にも適用することができる。同様の反応をリチウムエノラートを経由して強塩基性条件下で行うと生成物の異性化反応・閉環反応などの副反応が進行し、選択性良くアルドール体を得ることができない。これに対しスズ(II) エノラート経由の反応では *syn* 体の α -プロモ- β -ヒドロキシケトンが選択性良く得られ、更にこれを立体特異的に閉環することにより従来合成に多段階反応を必要とした *cis*- α,β -エポキシケトン を立体選択的に合成することができる⁷⁾。

Fig. 4 Cross aldol reaction between α -bromo ketone and aldehyde.

Fig. 5 Cross aldol reaction between α -bromo- α' -silyloxyketone and aldehyde.

また、 α -プロモケトンとして 1 を用いれば反応後 α -ヒドロキシケトン部分を酸化的に切断することにより合成中間体として有用な *cis*- α,β -エポキシエステル、*cis*- α,β -エポキシアルデヒドを容易に、しかも高立体選択的に得ることができる⁸⁾。

さらにスズ(II)=トリフラートは、3-アシルチアゾリジン-2-チオン(2)からも同様に反応するスズ(II) エノラートを生成することができる。このエノラートはアルデヒドとすみやかに反応し、極めて高い立体選択性(>97:3)で *syn* のアルドール体を生成する。3-アシルチアゾリジン-2-チオンは、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAH)で還元することにより対応するアルデヒドに⁹⁾、また、種々の求核試剤との反応により対応するカルボン酸誘導体に導くことができるので¹⁰⁾、ここで得られるアルドール体も図6に示すような方法により容易に種々の β -ヒドロシカルボン酸誘導体へと変換できる。従ってこの反応は簡便かつ高立体選択的な β -ヒドロシカルボン酸誘導体の合成法になるものと考えられる¹¹⁾。

Fig. 6 Cross aldol reaction of 3-acylthiazolidine-2-thione.

また、カルボニル基の β 位に酸素官能基、あるいは窒素官能基を持つ 3-アシルチアゾリジン-2-チオン(3)からも β -脱離反応を起こすことなくスズ(II) エノラートを生成することができ、アルデヒドと反応を行うことにより対応するアルドール体を得ることができる。この反応は、1-ヒドロシエチル側鎖を持つ β -ラクタム誘導体の立体選択的合成に応用されている¹²⁾。

Fig. 7 Cross aldol reaction of β -functionalized 3-acylthiazolidine-2-thione.

4.2. 不斉アルドール反応 スズ(II)=トリフラートをを用いるアルドール反応の最も優れた特徴として、ジアミン配位子の作用により生成するアルドール体の絶対立体配置および相対立体配置の制御が可能になったことを挙げることができる。即ちケトンから生成するスズ(II) エノラートに、L-プロリンから容易に合成することのできる光学活性ジアミン(4)を配位子として作用させたのち、アルデヒドと反応を行うと高い光学収率で対応する交差アルドール体を得ることができる¹³⁾。

Fig. 8 Enantioselective aldol reaction between ketone and aldehyde.

これは、1) 二価スズ化合物が比較的低いエネルギーレベルに空のd軌道を持つため、アミンなどのLewis塩基と強い相互作用を持つこと¹⁴⁾、および2) L-プロリ

ンから誘導されるジアミンが金属に配位する際に2つの5員環がcisに縮環した堅固な構造をとること¹⁵⁾、により効率の良い不斉誘起が行われるものと考えられる。

さらに3-アセチルチアゾリジン-2-チオンとアルデヒドとの不斉アルドール反応についても同様の反応により、90% e.e. 前後の極めて高い光学収率で対応する付加物を得ることができる¹⁶⁾。

Fig. 9 Enantioselective aldol reaction of 3-acetylthiazolidine-2-thione.

また、この反応は2-アルキルリンゴ酸誘導体の高エネルギー的不斉合成にも適用できる。即ち3-アセチルチアゾリジン-2-チオンから生成するスズ(II) エノラートに、側鎖部分に α -ナフチル基を持つジアミン(5)を作用し、引き続いて α -ケトエステルと反応を行うと、95% e.e. 以上の不斉収率で目的とするリンゴ酸誘導体を得ることができる¹⁷⁾。

Fig. 10 Enantioselective aldol reaction between 3-acetylthiazolidine-2-thione and α -ketoester.

従来の不斉アルドール反応では、一般に不斉源を直接反応分子中にもつキラルなエノラート分子を用いるため反応分子中への不斉源の導入、更に生成物からの除去という手順が必要であったのに対し、これら一連の不斉アルドール反応は単に添加物として光学活性なジアミンを

反応系に作用させるだけで、非常に高い不斉収率が実現されることになり、反応操作の簡便さ、実用性などを考えあわせると優れた不斉アルドール反応であるといえる。

ここで一例としてプロピオフェノンとベンズアルデヒドとの不斉アルドール反応の手順を代表例として述べる。

[不斉アルドール反応]

アルゴン雰囲気下、スズ(II)=トリフレート(1 mmol)と *N*-エチルピペリジン(1.2 mmol)の無水塩化メチレン懸濁液(2 ml)にプロピオフェノン(0.85 mmol)の無水塩化メチレン溶液(1.5 ml)を -78°C で徐々に滴下する。30分間攪拌後、光学活性ジアミン(4)(1.2 mmol)の無水塩化メチレン溶液(1.2 ml)を加え5分間攪拌する。反応溶液を -95°C に冷却しベンズアルデヒド(1.2 mmol)の無水塩化メチレン溶液(1.2 ml)を加え30分間攪拌する。pH7リン酸緩衝液を反応液に加え、生ずる沈殿をセライトで除去し生成物を抽出する。常法により精製を行いアルドール体を得る。(収率75%, 光学純度80% e.e.)

以上スズ(II)エノラートに光学活性ジアミンを作用させることにより生成するアルドール体の絶対立体配置が制御できることを述べたが、更にこの反応ではジアミンの添加により相対立体配置の制御を行うこともできる。即ち、 α -ベンジルオキシアセチルチアゾリジン-2-チオンから生成するスズ(II)エノラートに直接アルデヒドを作用させると *syn* 体のアルドールが優先して得られる。これに対し、エノラートにテトラメチルエチレン

Fig. 11 Control of relative stereochemistry in the reaction of 3-benzyloxyacetylthiazolidine-2-thione.

ジアミン(TMEDA)を配位子として作用させた後にアルデヒドとの反応を行うと得られるアルドール体の相対立体配置が逆転し、*anti*のアルドール体が選択性よく得られる。更にTMEDAのかわりに光学活性ジアミン(4)を配位子として作用させると90% e.e.前後の高い光学収率で*anti*のアルドール体を得ることができる¹⁸⁾。

このように単に添加物としてジアミンを加えるだけで化合物の相対立体配置を制御する手法は、新しい立体制御手段として天然有機化合物の合成などに強力な手段を提供するものと考えられる。

5. おわりに

以上述べてきたように、スズ(II)=トリフレートを用いるアルドール反応は、この試薬の取り扱いが極めて容易であること、また、種々のポリオキシ化合物を立体選択的に合成できること、特に、光学活性ジアミンを配位子として添加することによって絶対立体配置、相対立体配置の制御が自由に行えること、など数々の優れた特徴を持っているので、各種の天然有機化合物合成に広く利用できるものと考えられる。

(昭和60年7月26日受理)

文 献

- 1a) T. Mukaiyama, "Organic Reactions", ed by W.G. Dauben, J. Wiley and Sons, Inc., New York (1982), Vol. 28, Chap. 3
- b) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, "Topics in Stereochemistry", ed by N.L. Allinger, E.L. Eliel, S.H. Wilen, Wiley-Interscience, New York (1982), Vol. 13, Chap. 1
- c) C.H. Heathcock, "Asymmetric Synthesis", ed by J.D. Morrison, Academic Press, Inc., New York (1984), Vol. 3, Chap. 2
- 2) R.J. Batchelor, J.N.R. Ruddick, J.R. Sams, F. Aubke, *Inorg. Chem.*, **16**, 1414 (1977)
- 3) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R.W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron*, **40**, 1381 (1984)
- 4) T. Mukaiyama, R.W. Stevens, N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 353
- 5) R.W. Stevens, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1982**, 1459
- 6) R.W. Stevens, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1983**, 595
- 7) T. Mukaiyama, T. Haga, N. Iwasawa, *ibid.*, **1982**, 1601
- 8) T. Mukaiyama, T. Yura, N. Iwasawa, *ibid.*, **1985**, 809
- 9) T. Izawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 555 (1979)

- 10) E. Fujita, *Pure and Appl. Chem.*, **53**, 1141 (1981)
 11) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 1903
 12) N. Iwasawa, H. Huang, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1985**, 1045
 13) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1982**, 1441
 14) J.D. Donaldson, "Progress in Inorganic Chemistry", ed by F.A. Cotton, John Wiley and Sons, Inc., New York (1967), Vol. 8, p. 287
 15) T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, **37**, 4111 (1981)
 16) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1983**, 297
 17) R.W. Stevens, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1983**, 1799
 18) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *ibid.*, **1984**, 753

協会誌バックナンバー在庫表

下記のバックナンバーが在庫しておりますので、ご希望の方は代金（現金書留）を添えてお申し込み下さい。

(昭和61年1月現在)

巻 数	年 号	在 庫 月 号	定 価	送 料
第 38 巻	昭 55 年 '80	1 2 3 — 5 6 — — — — — 12	900 円/冊	(送料共)
39	56 '81	1 — — — — 6 7 8 9 10 — —	1,200 "	"
40	57 '82	— — 3 — — — 7 — 9 10 — 12	"	"
41	58 '83	— 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	"	"
42	59 '84	1 — — — — 6 7 — 9 10 — 12	"	"
43	60 '85	— 2 — — — — 7 8 9 10 11 12	"	"
44	61 '86	1 — — — — — — — — — — —	"	"

特 集 号	38— 6 「新製品・新プロセス開発の背景」	2,000 円/冊	(送料共)
	39— 6 「80年代有機合成化学工業における技術革新」	2,500 円/冊	"
	41— 6 「C ₁ 化学の現状」	"	"
	11 「生物を利用する有機合成と有用物質の生産」	"	"
	42— 6 「糖質—その反応, 合成, 機能および利用—」	"	"
	43— 11 「有機化学はバイオサイエンスにどこまで関わり合えるか」	"	"