光学活性カルボニル化合物への高選択的求核付加反応を利用する鎖状化合物の立体制御法

佐藤 史衛*・小林 雄一*

Acyclic Stereoselection using highly Stereoselective Addition Reaction of Achiral Nucleophiles to Chiral Carbonyl Compounds.

Fumie SATO* and Yuichi KOBAYASHI*

This article describes the attractive method for construction of acyclic systems using diastereoselective addition reactions of nucleophiles with chiral carbonyl compounds. The following topics are included: (a) the diastereofacial selective addition reaction of α -alkyl- β -trimethylsilyl- β , γ -unsaturated carbonyl compounds with nucleophiles and its application to the synthesis of some natural products including macrolides, (b) the addition reaction of Grignard reagents with α -alkoxy- β -trimethylsilyl- β , γ -unsaturated carbonyl compounds which affords the convenient method for construction of 1,2-diol derivatives, and (c) the synthesis of the rarely obtained *syn*-adducts in the reaction of organocopper compounds with glyceraldehyde acetonide.

1. はじめに

カルボニル基の隣の炭素に不斉中心を有するアルデヒドやケトンへの求核試薬の付加反応では、(式1)に示したように立体の異なる2つの生成物ができ、そのうち主

生成物の立体化学はCram 則で推測される¹⁾。Cram 則の理論的根拠となる反応時におけるカルボニル化合物のコンホメーションに関しては、置換基の種類の違いにより open-chain model, cyclic model そして dipolar model が提唱されている。即ち、通常のアルキル置換カルボニル化合物では open-chain model (A) を、アルコキシ基やアミノ基のような配位能力をもつ置換基を有する場合は cyclic model (B) を、そしてハロケトン類には dipolar model (C) を考え、それぞれ、図に示した矢

印方向から求核剤が攻撃すると考え、主生成物を推論しようとするものである。最近では Felkin や Anh らにより提唱された置換基の種類によらずにただひとつのモデル D で立体化学を説明することもよく行われている²⁾。

* 東京工業大学工学部化学工学科 ()

* Department of Chemical Engineering, Tokyo Institute of Technology ()

さて、合成的観点からは、(式1)において高い選択性が得られる反応系あるいは反応条件の探究が広く検討されてきた。その結果、cyclic model を経る系については

選択性の高い反応がいろいろと見い出されている。しかし、open-chain model を経る系についてはいくつかの例外を除いて一般には高い選択性を達成するのは困難であるとされている。これらの成果に関しては 1983 年に Eliel により “Application of Cram’s Rule : Addition of Achiral Nucleophiles to Chiral Substrates” の題目でまとめられている³⁾。

著者はここ数年、(式 1) で示した不斉誘導反応を有機合成の分野におけるひとつの重要課題である “鎖状化合物の立体制御” の方法論として利用することを考え研究を行ってきた。ここでは、これらの研究から得られた成果を中心にして最近のこの分野の研究の発展をまとめてみたい。

2. Open-chain model を経る反応の立体選択性—マクロリド合成—

マクロリド抗生物質は erythromycin A のアグリコン (erythronolide A) で示されるように、隣接した炭素上に数多くの不斉中心を有し、しかも不斉炭素上にメチル基とヒドロキシル基が相互に存在するといった特徴のある骨格を持っている。このような化合物の全合成を目指す

Fig. 1 The aglycone of erythromycin A.

して、隣りあったメチル基とヒドロキシル基の立体を制御する方法論の開発が活発に行われている。その結果、アルドール反応、クロチル金属とアルデヒドとの反応による β -メチルホモアリールアルコールの合成、オレフィンのエポキシ化につづくエポキシドの開環反応、ヨードラクトン化反応やシグマトロピー転位など数多くの方法の有用性が明らかにされてきた⁴⁾。さて、アルキル置換不斉カルボニル化合物と求核試薬の反応における主生成物は前述したように Cram の open-chain model あるいは Felkin-Anh model によって推測でき、例えばスキーム 1 に示したように α -メチルアルキルアルデヒド(1)と Grignard 試薬との反応においては *syn* 型付加物 2 が、また α -メチルアルキルケトン(3)の金属水素化物による還元においては *anti* 型化合物 4 が主生成物になる。それゆえ、この反応は、隣り合ったメチル基とヒドロキシル基の立体化学を制御する方法となり得ると考え

Scheme 1

られる。しかし、先にも述べたように、この種の反応の立体選択性は一般に低く、実際には合成に応用できないと考えられてきた。しかしながらこの方法は上述した他の鎖状化合物の立体制御法に比べてより直接的な方法であり、また光学活性アルデヒド 1 から出発すれば光学活性体としての 2 や 4 を容易に合成できるという非常に魅力的方法となる可能性をもっている。それゆえ著者は、アルデヒド 1 に工夫をこらすことによりなんとかして高い選択性を達成しようと考えた。一般にアルデヒド 1 の置換基 R^1 が嵩高くなるほど Cram 選択性は高くなる。また、 R^1 としては不斉炭素を伸長したり、あるいは官能基変換を可能ならしめる手掛りをもったものであることが望ましい。このような観点から著者は R^1 として 1-トリメチルシリルビニル基を選んだ⁵⁾。その結果、予期した以上のよい結果を得ることができた。

2.1. α -メチル- β -トリメチルシリル- β , γ -不飽和アルデヒドの合成 ラセミ体の α -メチル- β -トリメチルシリル- β , γ -不飽和アルデヒド(5)は(式 2)あるいは(式 3)の方法で合成した。即ち、2-トリメチルシリル-1, 3-ブタジエンのヒドロマグネシウム化後、ギ酸のマグネシウム塩を作用させると 5a が、また 1-トリメチルシリル-1-アルキンのヒドロマグネシウム化後、 α -プロモプロピオンアルデヒドを作用させると 5b が得られた⁶⁾。

アルデヒド5の光学活性体の合成法をスキーム2に示した。クロチルアルコールの不斉 Sharpless 反応で生成したエポキシアルコール6のエポキシ環を1-トリメチルシリルビニルグリニャール試薬⁷⁾で位置特異的に開環した後、ジオール部分を NaIO₄ で酸化的に切断すると

5が合成できた。この合成法はクロチルアルコール以外の各種アリルアルコール類を用いることによりメチル基以外のアルキル基を有したα-アルキル-β-トリメチルシリル-β,γ-不飽和アルデヒドが合成できること、またアルデヒド5の両方のエナンチオマーが容易に合成できるなどフレキシビリティに富んでいる方法である⁸⁾。ま

Scheme 3

Scheme 2

Table 1 Results of nucleophilic addition to the carbonyl compounds 5 and 9.

Carbonyl compound			Nucleophile	Major product ^{a)}			Ratio ^{a)} 8 : 10	Yield (%) ^{b)}
	R ¹	R ²			R ¹	R ²		
5 a	H		MeMgI	8 a	H	Me	91 : 9	84
9 a	H	Me	NaBH ₄	10 a	H	Me	5 : 95	98
5 a	H		EtMgBr	8 b ^{c)}	H	Et	>99 : <1	92
9 b	H	Et	NaBH ₄	10 b ^{d)}	H	Et	<1 : >99	97
5 a	H		Pr ⁱ MgBr	8 c	H	Pr ⁱ	>99 : <1	91
9 c	H	Pr ⁱ	NaBH ₄	10 c	H	Pr ⁱ	<1 : >99	96
5 a	H		PhMgBr	8 d	H	Ph	>99 : <1	94
9 d	H	Ph	NaBH ₄	10 d	H	Ph	<1 : >99	92
5 a	H		CH ₂ =C(SiMe ₃)MgBr	8 e	H	CH ₂ =C(SiMe ₃)	>99 : <1	93
5 b	Bu ⁿ		EtMgBr	8 f	Bu ⁿ	Et	>99 : <1	83
9 f	Bu ⁿ	Et	NaBH ₄	10 f	Bu ⁿ	Et	<1 : >99	90

a) The structures and ratio of the products were determined by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and/or by GLC analysis of their protodesilylated products. b) Isolated yield after chromatography on silica gel. c) (3R, 4S)-8b : [α]_D²⁵ -26.9° (c 1.04, CHCl₃) ; (3S, 4R)-8b : [α]_D²⁵ +26.2° (c 1.00, CHCl₃). d) (3R, 4R)-10b : [α]_D²⁵ -13.9° (c 1.41, CHCl₃) ; (3S, 4S)-10b : [α]_D²⁵ +14.0° (c 0.998, CHCl₃).

Scheme 4

た、土橋らはスキーム3に示したように乳酸エチルより導いたメシラート7の還元的ピナコール転位を用いる方法によって5を得ている⁹⁾。

2.2 β-メチルホモアリルアルコールおよびアルドールの選択的合成 上述したように得られたα-メチル-β-トリメチルシリル-β,γ-不飽和アルデヒド5とGrignard試薬との反応を検討したところ表1に示すように非常に高い選択性でCram生成物であるsyn型付加物8が得られた。即ち、CH₃MgIとの反応の選択性は9:1程度であったが、メチル以外のアルキルやアリールマグネシウムプロミドとの反応における選択性は99%以上であった(スキーム4)⁶⁾。得られたアルコール8を酸化してケトン9に変えた後、9をNaBH₄で還元したところ、やはり反応は非常に高いCram選択性で進行しanti型アルコール10を与えた(表1)⁶⁾。なお9型のケトンの立体選択的還元については土橋らによっても独自に見出された¹⁰⁾。こうして、アルデヒド5を原料とすることに

より光学活性体を含めて隣り合ったメチル基とヒドロキシ基の立体化学を任意に制御することができる有力な方法を手にすることができた。

このようにして合成した8,10に室温下触媒量のNaHあるいはKHを作用させると容易にプロト脱シリル化がおり¹¹⁾β-メチルホモアリルアルコールが得られた。また8,10はStork反応¹²⁾によりα-メチル-β-ヒドロキシケトン誘導体にも変換できた(スキーム5)。

さて、アルデヒド5とGrignard試薬の反応による高い立体選択性の発現には、トリメチルシリル基の高高さ以上にα置換ビニル基の存在が大きな役割を担っていることがわかった。即ち、α-メチル-β-アルキル-β,γ-不飽和アルデヒド11とGrignard試薬の反応は、アルデヒド5との反応の選択性に比べると少しおちるが、それでも93:7以上の高い選択性で進むことがわかった。この結果と共役ジェンのヒドロマグネシウム化反応^{7a),13)}を組み合わせると立体および位置の両方を制御したアルドール合成法となる。即ち、スキーム6に示したようにクロブレンとアルキルマグネシウムプロミドのカップリング反応によって容易に入手しうる2-アルキル-1,3-ブタジエンをヒドロマグネシウム化させた後、ギ酸のマグネシウム塩と反応させてアルデヒド11を、あるいはニトリルと反応させてケトン12を合成する。アルデヒド11とGrignard試薬の反応でsyn型付加物13、ケトン12のL-Selectride還元によりanti型付加物14を得た後、それぞれをオゾン分解するとα-メチル-β-ヒドロキシケトンの両ジアステレオマーとも合成することができた¹⁴⁾。

Scheme 5

Fig. 2 (a) Stereoview of the supermolecule including the π^* orbitals. (b) Direction of nucleophilic attack.

α 置換ビニル基が, 1,2-不斉誘導反応において単純な立体障害から予想される以上に大きな基として寄与していると考えられるこれらの結果は, Anh らが説明したように付加反応の遷移状態におけるオレフィンとカルボニル基との $\pi^*-\pi^*$ 相互作用による図 2 で示した Felkin-Anh model の安定化で理解できると考えている²⁾。

2.3. 3 連続不斉中心の立体制御 アルデヒド 5 と Grignard 試薬以外の求核剤との反応も選択性高く進行する。例えばエステルエノラートとの反応では *syn* 型付加物 15 が 8:1 の選択性で得られた。この付加物を酸化

し, NaBH_4 還元すると *anti* 型化合物 16 が選択性高く得られた (スキーム 7)¹⁵⁾。

最近アルドール反応の化学は大きく進歩し, アルデヒドとの反応でラセミ体の *syn* 型あるいは *anti* 型アルドールを高選択的に与えるエチルカルボニル化合物のエノラートが種々開発されてきている(式 4)¹⁶⁾。それゆえ,

光学活性なアルデヒド 5 とこれらのエノラートを反応させれば 3 連続不斉中心を制御することが容易にできると

Scheme 8

考えられる。実際に、Heathcock らにより開発された α, β -*anti* 型アルドールを与えるプロピオン酸 BHT エステルエノラート¹⁷⁾を光学活性な **5a** に作用させると α, β -*anti*, β, γ -*syn* 型アルドールの光学活性体 **19** が 30 : 1 以上の選択性で得られた (スキーム 8)¹⁸⁾。従来, このような 3 連続不斉中心をもつ化合物の合成は光学活性エノラートと光学活性アルデヒドを用いる double stereodifferentiation の考えに基づく方法で合成されていたが (スキーム 9)¹⁶⁾, これまでのところ α, β -*anti* の立体化学を与える光学活性エノラートの開発には成功しておらず α, β -*anti* の立体化学を有する 3 連続不斉中心の制御は困難であった。それゆえ **19** を一工程で与える本反応の合成的意義は大きい。更に **19** を **20** に変換し, **20** を NaBH_4 で還元すると今度は α, β -*syn*, β, γ -*anti* の立体化学を有するアルドール誘導体 **21** が得られ

た。アルデヒド **5** とクロチル金属の反応による 3 連続不斉中心の立体制御も可能である (式 5)¹⁸⁾。

アルデヒド **5** はジチアンのアニオンともほぼ 100 % の選択性で反応して *syn* 型付加物 **23** を与える (スキーム 10)。23 のヒドロキシル基をベンジルエーテル化して保護したのち, ジチオアセタール基をカルボニル基に変換させ Grignard 試薬と反応させると, 後述する Still らの結果どおりほぼ 100 % の選択率で cyclic model から予想される Cram 生成物 **24** を与えた。即ち, この反応は図 1 に示したエリスロノライド A の C_4 - C_6 ならびに C_{10} - C_{12} に対応する 3 連続不斉中心の立体制御法になる¹⁹⁾。

Scheme 9

Scheme 10

2.4. γ , δ -エポキシ- β -メチル- γ -(トリメチルシリル)-アルカノールの合成, 4連続不斉中心の立体制御²⁰⁾

アルデヒド5と各種求核試薬の反応で2個あるいは3個の連続する不斉中心の立体制御ができることを明らかにしてきたが, 付加生成物中のビニルシリル基の反応性を利用することによっても不斉中心を伸長することができる。それゆえ, 4あるいは5連続不斉中心を容易に制御することが可能となる。

*syn*型アルコール8をVO(acac)₂を触媒として用いて*t*-BuOOH(TBHP)酸化すると99%以上の高い不斉誘導が起こり, エポキシド25が得られた(式6)。一方, 8より導いたエステル26の*m*CPBA酸化では6:1の比で25とは逆の立体を有する27が主生成物となった(式7)。なお, この立体選択的な反応においてSiMe₃基の存在が必須である。即ち, (式8)に示したようにSiMe₃基のない場合, 選択性はほとんど見られなかった。

同様に *anti*型アルコール10およびそのエステルのエポキシ化反応を試みた。しかし合成的には満足 of いく立体選択性は得られなかった(式9)。そこで25, 27より誘導したケトン30, 31の金属水素化物による還元反応を検討することにした(式10, 11)。即ち30, 31は α ,

β -エポキシシランという非常に嵩高い基を有しているため, 高い1,2-不斉誘起が期待でき, 目的のアルコール28, 29がそれぞれ生成すると考えた。実際, NaBH₄を用いて還元反応を行うと30からは28が, また31からは29が高選択的に生成した。なお, SiMe₃基がないと立体選択性は失われる(式12)。

2.5. 天然物合成への応用

これまでアルデヒド5に対する各種求核試薬の選択的反応について述べてきた。ここではこの反応を用いてマクロリドやフェロモン等の天然物合成への応用を行った結果について述べる。

タバコシバンムシの性フェロモンである *serricornin* (35)²¹⁾の合成ルートをスキーム11に示す。5aより合成したホモアリルアルコール32をヒドロマグネシウム

Scheme 11

化し²³⁾, 生成した **33** に炭酸ガスを反応させるとラクトン **34** が得られた。**34** をメチル化し, 続いて EtMgBr を反応させると **35** が合成できた^{8b, 23)}。

Mycolic acid は癌の治療の際の免疫療法剤の構成成分として注目を集めているほか, 生物学的にも興味深い性質を有している化合物である²⁴⁾。このものは長鎖のアルキル基 R^1 , R^2 を含む炭素数 28~90 からなる高分子量の化合物であり絶対配置を含め一般式 **36** で示したように (2 *R*, 3 *R*) の立体化学を有している²⁵⁾。これまで

スキーム 12 で示したようにアルドール反応を用いたラセミ体の合成法が Heathcock らにより報告されている

Scheme 12

が, アルキル基が長鎖のためその選択性はそれ程高くなく, この辺にアルドール反応によるアプローチの限界があるように思われる^{17a, 26)}。我々は **36** の一種である corynomycolic acid (**37**) を標的化合物として選び本法によるアプローチの有用性を実証した (スキーム 13)^{8b, 27)}。鍵反応はケトン **39** の還元反応であり >99 : 1 の比で立体選択的に進行している。なお光学活性アルデヒド **38** は (*E*)-2-heptadecen-1-ol を原料として **5a** の場合と同じ方法で合成した。

Scheme 13

Scheme 14

フェロモン的一种 eldanolide (41)²⁸⁾ がケトン 40 の立体選択的還元反応を経て土橋らにより合成された(スキーム 14)²⁹⁾。なお、ケトン 40 は (*S*)-乳酸エチルより不斉ピナコール転位を利用して合成されている。

抗生物質 antimycin A₃ の減成化合物である blastmycinone (45)³⁰⁾ は3連続不斉中心を有する γ -ラクトンで

Scheme 15

Scheme 16

ある。このものの不斉中心はアルデヒド 42 に対する1-トリメチルシリルビニルマグネシウムブロミドの付加ならびに付加物のエポキシ化反応ですべてほぼ 100 % の立体選択性をもって導入できた(スキーム 15)³¹⁾。

次に我々はエリスロマイシン生合成上重要な中間体である 6-deoxyerythronolide B (46)³²⁾ の $\text{C}_{(1)}\text{-C}_{(7)}$ に相当する化合物 (47) の合成を行った(スキーム 16)。ク

ロチルエポキシアルコール誘導体 48 と 1-トリメチルシリルプロピンのヒドロマグネシウム化反応⁷⁾で調製した Grignard 試薬 49 からスキーム 2 に準じて合成したアルデヒド 50 にプロピオン酸 BHT エステルエノラートを反応させた後、立体選択的なエポキシ化反応を行うと 51 のみが得られた。エポキシド 51 に 1-トリメチルシリルビニルマグネシウムブロミドを位置特異的に反応させ、つづいてビニル基を官能基変換すると 47 が合成できた²⁰⁾。

16 員環マクロリドである tylonolide (52)³³⁾ の右半分

Scheme 17

C₍₁₎-C₍₉₎ に相当する 53 も 47 合成に類似した方法で合成できた (スキーム 17)³⁴⁾。なお, 52 の左半分 C₍₁₃₎-C₍₁₇₎ に相当する 54 はスキーム 18 に示したルートで容易に合成できた。

成した化合物 58 を用いて 55 の C₍₁₎-C₍₉₎ に相当するラクトン 56 を合成した。また同時に 55 の C₍₁₁₎-C₍₁₇₎ 部分も合成している (スキーム 19)³⁶⁾。

Scheme 18

Protomycinolide IV は mycinamicin 類マクロリドであり 55 で示した構造を有する³⁵⁾。土橋らは (式 5) で合

Scheme 19

3. Cyclic model を経る反応の立体選択性

3.1. α 位にヘテロ原子を有するカルボニル化合物に対する求核試薬の反応 1章の冒頭で述べたように、アルコキシ基やアミノ基のような配位能力をもつ基を α 置換基とするカルボニル化合物と求核試薬の反応では高い立体選択性が発現する例がかなり見出されており、天然物合成などにも広く応用されている。そして現在でもこの分野の研究は活発に行われている³⁷⁾。ここでは Eliel の総説³⁾以降発表された応用範囲の高い反応例のいくつかを紹介する。

大石・中田らはエステル基やヒドロキシル基を α 位に有するケトンに $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いて還元すると Cram の cyclic model で予想される生成物が選択的に生成することを見出した³⁸⁾。一例を(式13)に示す。一方、嵩高いシリルオキシ基を α 置換基とするケトン 61 を配位能力のない $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ (Vitride) で還元すると、還元立体化学は(式13)の場合と比べて逆転し、*syn*型アルコール 62 が主生成物になることも明らかにしている(式14)。これらの反応は *anti*-

mycin A_3 をはじめ、いくつかの天然物の合成に利用されている。

檜山らは α -アルコキシあるいは α -アミノケトン 63 のヒドロシランによる還元反応を検討した結果、フッ素アニオンを用いてヒドロシランを活性化すれば *syn*型アルコール 64 が、一方酸性条件下では *anti*型アルコール 65 がそれぞれ生成すると報告している(スキーム20)³⁹⁾。*syn*選択性はアルコキシル基を一番嵩高い置換基と見なす Cram の open-chain model で、また *anti*型は cyclic model で説明できる。 α -メチル- β -ケトアミド 66 の

Scheme 20

Scheme 21

同条件下での還元反応も選択的に進行し, *syn* および *anti* 型の β -ヒドロキシ- α -メチルアミドを得ることに成功している (スキーム 21)⁴⁰⁾。これらの反応の立体選択性は高く *l*-ephedrine や *l*-methoxamine をはじめ多くの天然物や医薬品合成への幅広い応用がなされている。

この他, 求核試薬としてエノラートアニオンあるいはその等価体との立体選択的反応も数多く発表されているが, これらについては最近の総説によくまとめられている³⁷⁾。またグリセルアルデヒドとの反応については節をあらためて述べる。

ところで Still らは, (式 15) に示したように α -アルコキシケトンと Grignard 試薬との反応では条件さえ選ばばほぼ 100 % の選択性で Cram の cyclic model で予想される立体の生成物が得られること⁴¹⁾, また β -アルコキシアルデヒドとクプラートとの反応も非常に高い選択性で進むことを明らかにしている (式 16)⁴²⁾。しかし, α -

アルコキシアルデヒドと Grignard 試薬やクプラートとの反応はいまひとつ選択性が上がっていなかった。最近になって Mg や Cu 以外の有機金属化合物との反応あるいはLewis酸性をもつ金属塩を添加する条件下での反応が検討され非常に高い選択性が達成されるようになってきた (式 17, 18)^{43,44)}。特にチタンの場合には, 配位子

を選ぶことにより反応の立体化学を任意に制御することが可能である。

我々は 2.2 で述べた結果をもとに α -アルコキシ- β -トリメチルシリル- β , γ -不飽和アルデヒド (68) と Grignard 試薬との反応も次に述べる理由により高選択的に進行し *syn* 型付加物 69 を与えると予想した (式 19)。即ち,

この反応では Cram の cyclic model (70) を経て反応が進行しても, あるいは 1-トリメチルシリルビニル基を最も高い基として考える Felkin-Anh model (71) を経

て反応が進行しても付加生成物は同じ立体化学を持つことになるからである。そして同じ理由から, 69 を酸化して得られるケトン 72 を還元すると *anti* 型アルコール 73 が生成すると予想した (式 20)。

3.1.1. α -アルコキシ- β -トリメチルシリル- β , γ -不飽和アルデヒドの合成および Grignard 試薬との反応 アルデヒド 68 は D-グリセルアルデヒドアセトニド (74) を原料としてスキーム 22 に示した方法で合成した。即ち, 74 と 1-トリメチルシリルビニル金属化合物を反応

させて得た付加物の立体異性体混合物をメチルあるいはベンジルエーテル化した後、両者をカラムクロマトグラフィーで分離する。つづいて脱アセトニド、 NaIO_4 を用いるジオールの酸化的切断を行いアルデヒド **68** を合成した。こうして得た **68** の両エナンチオマーはキラルシフト試薬を用いる NMR の測定の結果、ほぼ 100 % の光学純度であることがわかった。なお、**74** と 1-トリメチルシリルビニル金属の反応において、後述 (3.2 節) するように、*syn* 型、*anti* 型付加物をそれぞれ 95 % 以上の選択率で与える条件も見出しており、現在では α -アルコキシ- β -トリメチルシリル- β , γ -不飽和アルデヒド **68** の両エナンチオマーとも任意に高選択的に合成できるようになっている。

このようにして合成したアルデヒド **68** と Grignard 試薬の反応は期待したように高選択的に進行した(式 19,

Table 2 The results of the reaction of **68** and **72** with nucleophiles.

Run	Substrate 68 or 72			Nucleophile	Product	
	R ¹	R ²	R ³		69 : 73	Yield (%)
1	H	Bn		EtMgBr	14 : 1	87
2	H	Me		EtMgBr	>99 : <1	92
3	Bu ⁿ	Me		EtMgBr	>99 : <1	82
4	H	Bn	Et	L-Selectride	<1 : >99	91
5	H	Me	Et	L-Selectride	<1 : >99	83
6	Bu ⁿ	Me	Et	L-Selectride	<1 : >99	83

表 2)。さらに *syn* 型アルコール **69** をクロム酸酸化して得られるケトン **72** の L-Selectride による還元反応も高選択的に進行し、*anti* 型アルコール **73** のみを与えた(式 20, 表 2)。

アルデヒド **68** の両エナンチオマーを原料とすることにより、一般式 **75**~**78** で示した 1,2-ジオールの 4 種の立体異性体の全てを作り分けることが可能となった本反応の応用範囲は広い。

3.1.2. プレビコミン合成⁴⁶⁾ プレビコミン (**79**) は 1,2-ジオール **80** の分子内アセタール化した化合物である。このうち、(1*R*, 7*R*) の立体をもつ (+)-*exo*-**79** はキクイムシの一種 western pine beetle の性フェ

ロモンであり、一方 (1*S*, 7*R*)-(+)-*endo*-**79** ならびに (1*R*, 7*S*)-(−)-*endo*-**79** はアカハリモミに生息する昆虫の集合フェロモンである⁴⁶⁾。3.1.1. で述べた反応を使い **79** のすべての立体異性体を合成することができた。合成ルートをスキーム 23 に示す。(S)-**68 a** と Grignard 試薬の付加反応により *syn*-**81** が得られ、一方、*syn*-**81** を酸化後 L-Selectride 還元すると *anti*-**82** が得られた。これらの生成物は脱シリル化したのち脱アセタール化、脱ベンジル化ならびに二重結合の還元を行い (1*R*, 7*R*)-(+)-*exo*-ならびに (1*S*, 7*R*)-(+)-*endo*-**79** に変換できた。一方 (R)-**68 a** を用いることにより (1*S*, 7*S*)-(−)-*exo*-および (1*R*, 7*S*)-(−)-*endo*-**79** が合成できた。

3.2. グリセルアルデヒドアセトニドに対する求核試薬の付加反応 グリセルアルデヒドアセトニド(**83**)は両エナンチオマーとも容易に入手し得る化合物であり各種光学活性化合物合成のキラルな出発物質として広く用いられている。特に **83** の (R)-体は D-マンニトールから 2 工程で合成でき、安価かつ大量に入手し得る出発物質としてその応用例は多い。さて **83** に対し有機金属化合物 (R-M) を作用させると(式 21) に示すように *syn* 型お

Scheme 23

Table 3 Addition reaction of **83** with organometallic compounds (R-M).

R-M	Product ratio	Yield (%)	Ref.
	84 : 85	84 + 85	
MeMgBr	33 : 67	57	48
Bu ⁿ Li	31 : 69	83	48
Bu ⁿ MgBr	25 : 75	86	48
Bu ⁿ Ti(OPr ⁱ) ₃	10 : 90	40	48
CH ₂ =CHMgCl	40 : 60	65	49
(CH ₂ =CHCH ₂) ₂ Zn	9 : 91	65	48
ImdOCH=CHCH ₂ CdI	0 : 100	62	50
<chem>C=CC(Li)=C</chem> + ZnBr ₂	<5 : >95	75	51

よび *anti* 型付加物の 2 つの立体異性体が生成する。こ
 こで、この反応の立体化学が制御でき、*syn* 型あるいは
anti 型付加物を任意に選択性高く合成することができ
 ば合成的意義は大きい。最近になってこの問題が重要な
 研究課題としてとりあげられるようになってきた⁴⁷⁾。そ
 れらの研究結果を表 3 に示した。反応は Felkin-Anh
 model あるいはアルデヒドカルボニル酸素と β 位の 酸
 素とのキレーションを考えた Cram の cyclic model に
 従い(図 3, 86)ほとんどの場合 *anti*-85 を優先して与
 える。さて、*syn*-84 を与える遷移状態としては 83 の
 α 位の酸素とのキレーションを考えたモデル(図 3, 87)
 が考えられるが、これまでのところ *syn*-84 を選択性高
 く得ることは成功していなかった。そこで前述した Still
 らの結果をもとに、即ち α -ベンジルオキシアルデヒド

Fig. 3

Table 4 Addition products **84** and **85** obtained by the reaction of organocopper compounds with (*R*)-**83**^{a)}.

Run	RCu ^{b)}		Yield (%) ^{c)}	Product ratio ^{d), e)}	
	Compound	R		84 : 85	
1	a	<i>n</i> -C ₄ H ₉	75	16 : 1	(1 : 2.4)
2	b	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	75	10 : 1	(1 : 1.4)
3	c	Ph	91	>99 : 1	(1.8 : 1)
4	d	Ph- <i>p</i> -MeO	80	>99 : 1 ^{f), g)}	(2.3 : 1)
5	e	Ph- <i>p</i> -Cl	93	>99 : 1	(2 : 1)
6	f	CH ₂ =C(SiMe ₃)	86	>98 : 2 ^{f)}	(1 : 1.7)

a) The reactions were carried out in THF-Me₂S at -78°C → room temperature (2 h). b) Prepared from RMgBr and CuI. c) Isolated yields. d) Determined by glc analysis after converting to the corresponding methyl ethers for run 1 and 2, and by ¹H NMR spectroscopy for run 3-6. e) The ratios within the parentheses were obtained by the reaction with Grignard reagents in THF. f) The same ratio was obtained when the reaction was carried out at -15°C. g) The ratio was lowered to 4:1 when the reaction was carried out in Et₂O-Me₂S.

と Grignard 試薬の反応で高選択的に *syn*-**84** が得られるという結果をもとに α -ベンジルグリセリアルデヒド **88** と有機金属化合物の反応が検討された。そしてこの場合は高い選択性が得られるということが最近になって明らか

にされた (式 22)⁹²⁾。我々はこのような状況をふまえ、なんとかして入手しやすい **83** との直接の反応で *syn* 付加物を得ようと努力した。その結果、Grignard 試薬と CuI の反応で得られる有機銅化合物が THF 溶媒中 **83** と反応して高選択的に *syn*-**84** を与えることを見出した (式 23)⁹³⁾。結果を表 4 に示す。アルキル、アリール、ビニル銅、いずれの場合も高い選択性が得られ、従来合成が困難であった *syn*-**84** が得られる本反応の合成的意義は大きいといえよう。

このようにして得られた *syn*-**84** はスキーム 24 に示すように容易にエポキシアルコール **89** および **90** に導

Scheme 24

くことができる。エポキシアルコールは合成上有用な中間体であり、その合成に関しては不斉 Sharpless 反応⁵⁴⁾がよく用いられているが、この不斉 Sharpless 反応では直接合成できない立体化学を有する *syn* 型エポキシアルコール (89), あるいは不斉収率に問題が残されている *cis*-エポキシアルコール (90) が合成できるこの反応も今後相補的に利用されると期待できる。また 83 と 1-トリメチルシリルビニル銅との *syn* 型付加物 84 f を VO(acac)₂ を触媒として TBHP 酸化すると高い不斉誘導⁵⁵⁾がおこりスキーム 25 に示した立体化学をもつ化合

Scheme 25

物 91 のみが得られた。91 に THF 中, *t*-BuOK, *n*-Bu₄NF を 0℃ で作用させると定量的にプロト脱シリル化がおこり 92 をまた 91 に *t*-BuOH 中 NaOH を作用させるとプロト脱シリル化-Payne 転位が起こり 93 を与えた。このようにして得られた化合物 92 および 93 は単

Scheme 26

糖類合成の有用な中間体になることが Sharpless-正宗らにより示されている。なお, Sharpless-正宗らによる化合物 92 および 93 の合成ルートをスキーム 26 に示した⁵⁶⁾。

また 3.1.1. で述べたように化合物 84 f は *vic*-ジオールの選択的合成上有用な出発物質である α -アルコキシ- β -トリメチルシリル- β, γ -不飽和アルデヒド(*S*)-68 に容易に導ける (式 19, 20)。

さて *syn*-84 f のジアステレオマー, 即ち *anti* 型付加物 85 f が得られるならば, 92, 93 のジアステレオマーや (*S*)-68 のエナンチオマーを合成することができる。始め我々は前述したように 83 と有機金属との反応で *anti*-85 を選択性高く与える条件が既にいろいろと知られているので, そのような条件下で反応を行い *anti*-85 f を得ようとした。実際にいくつかの条件下で反応を検討したところ, *anti*-85 f を優先的に得ることはできたが, 選択性は 3:1 程度であり, 必ずしも満足 of いくものではなかった (式 24)。それゆえ, 新しい反応条件を検討

M = Mg in THF-HMPA 1 : 3

M = Ti(Oi-Pr)₃ in Et₂O 1 : 3

した。その結果, 幸運なことに CuCN と 1-トリメチルシリルビニルマグネシウムブロミドから合成した *high*

Scheme 27

order mixed cuprate が高い選択性で *anti*-**85** を与えることを見出した⁵⁷⁾。そしてこのようにして得られた *anti*-**85** の TBHP/VO(acac)₂ によるエポキシ化反応も予想どおりほぼ 100 % の選択性で進行し **94** を与えた (スキーム 27)。

4. おわりに

本論文では光学活性カルボニル化合物と有機金属の反応を高立体選択的に実現し、これら反応生成物を光学活性天然化合物合成に応用することを目的とし3年程前から筆者らが取り組んできた研究について述べた。古くから研究されているこの種の反応が、現在有機合成の分野で一つのトピックスとなっているマクロリドやイオノホルなどの合成に応用できる鎖状化合物の立体制御法として有用であることを示すことができた。このように筆者らが研究初期に考えた以上の成果が得られたことは幸運であったとともに協同研究者のたゆみない努力のおかげであったと感謝している。最近 α -アルキル置換カルボニル化合物への求核試薬の付加の立体化学が Grignard 試薬/有機アルミニウム化合物⁵⁸⁾あるいはクプラート/クラウンエーテル⁵⁹⁾等の複合試薬を用いると逆転することが明らかにされた。機構的にも、また合成への応用の面でも新しい展開を見せているこの分野の化学が今後も大きく発展すると期待している。

(昭和61年2月8日受理)

文 献

- 1) D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952); D. J. Cram, K. R. Kopecky, *ibid.*, **81**, 2748 (1959); D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.*, **85**, 1245 (1963); J. D. Morrison, H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall, New Jersey (1971)
- 2) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199; N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977)
- 3) E. L. Eliel, "Asymmetric Synthesis" (J. D. Morrison ed.), Vol. 2, Chapter 5, Academic Press (1983)
- 4) P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36**, 2 (1980); "中・大環状天然物合成の新展開" (日本化学会編), 化学総説, **31**, (1981); 村田静昭, 野依良治, 化学の領域, **35**, 856, 938 (1981); I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron*, **41**, 3569 (1985)
- 5) E. W. Colvin, "Silicon in Organic Synthesis", Butterworths, London (1981); W. P. Weber, "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer-Verlag, New York (1983)
- 6) F. Sato, M. Kusakabe, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1130
- 7a) F. Sato, *J. Organometal. Chem.*, **285**, 53 (1985)
- b) F. Sato, H. Ishikawa, M. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 85 (1981)
- 8a) Y. Kobayashi, Y. Kitano, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1329
- b) Y. Kobayashi, Y. Kitano, Y. Takeda, F. Sato, *Tetrahedron*, in press
- 9) K. Suzuki, E. Katayama, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3715 (1984)
- 10) K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi, *ibid.*, **25**, 2479 (1984)
- 11) F. Sato, Y. Tanaka, M. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 165
- 12) G. Stork, E. Colvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2080 (1971)
- 13) F. Sato, H. Ishikawa, M. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 365 (1980)
- 14) F. Sato, Y. Takeda, H. Uchiyama, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1132
- 15) F. Sato, M. Kusakabe, T. Kato, Y. Kobayashi, *ibid.*, **1984**, 1331
- 16) T. Mukaiyama, *Org. Reactions*, **28**, 203 (1982); C. H. Heathcock, "Asymmetric Synthesis" (J. D. Morrison ed.), Vol. 3, Chapter 2, Academic Press (1984); D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, "Top. in Stereochem." (N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen eds.), Vol. 13, Chapter 1 (1982)
- 17a) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. H. Montgomery, J. Lampe, *Tetrahedron*, **37**, 4087 (1981)
- b) M. C. Pirrung, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **45**, 1727 (1980)
- 18) K. Suzuki, E. Katayama, K. Tomooka, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3707 (1985)
- 19) A. K. Samaddar, T. Chiba, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 329
- 20) Y. Kobayashi, H. Uchiyama, H. Kanbara, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5541 (1985)
- 21) 中馬達二, 有合成, **39**, 1183 (1981); K. Mori, H. Nomi, T. Chuman, M. Kohno, K. Kato, M. Noguchi, *Tetrahedron*, **38**, 3705 (1982)
- 22) J. J. Eish, J. E. Galle, *J. Organometal. Chem.*, **160**, C 8 (1978)
- 23) Y. Takeda, Y. Kobayashi, F. Sato, *Chem. Lett.*, **1985**, 471
- 24) E. Lederer, A. Adam, R. Ciorbaru, J. -F.

- Petit, J. Wietzerbin, *Mol. and Cell. Biochem.*, **7**, 87 (1975); E. Lederer, *Chem. Physics of Lipids*, **16**, 91 (1976)
- 25) J. -F. Toccanne, C. Asselineau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 4519; C. Asselineau, G. Toccanne, J. -F. Toccanne, *ibid.*, **1970**, 1455
- 26) C. H. Heathcock, J. Lampe, *J. Org. Chem.*, **48**, 4330 (1983)
- 27) Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 498
- 28) G. Kunesch, P. Zagatti, J. Y. Lallemand, A. Debal, J. P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5271 (1981); J. P. Vigneron, R. Meric, M. Larcheveque, A. Debal, G. Kunesch, P. Zagatti, M. Gallois, *ibid.*, **23**, 5051 (1982)
- 29) K. Suzuki, T. Ohkuma, G. Tsuchihashi, *ibid.*, **26**, 861 (1985)
- 30) M. Kinoshita, S. Aburaki, S. Umezawa, *J. Antibiot.*, **25**, 373 (1972)
- 31) H. Uchiyama, Y. Kobayashi, F. Sato, *Chem. Lett.*, **1985**, 467
- 32) J. R. Martin, W. Rosenbrook, *Biochemistry*, **6**, 435 (1967)
- 33) S. Omura, H. Matsubara, A. Nakagawa, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Antibiot. Chemother.* (Washington, D. C.), **33**, 915 (1980)
- 34) Y. Kitano, M. Kusakabe, Y. Kobayashi, F. Sato, *Chem. Lett.*, **1986**, 523
- 35) M. Hayashi, H. Ohara, M. Ohno, H. Sakakibara, S. Sato, K. Harada, M. Suzuki, *J. Antibiot.*, **34**, 1075 (1981)
- 36) K. Suzuki, K. Tomooka, T. Matsumoto, E. Katayama, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3711 (1985)
- 37a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 556 (1984)
- b) 上西潤一, 大和正利, 有合化, **43**, 335 (1985)
- 38) T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 338 (1984)
- 39) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4629 (1984); T. Hiyama, K. Kobayashi, M. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4959 (1984)
- 40) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8294 (1985)
- 41) W. C. Still, J. H. McDonald, III, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1031 (1980)
- 42) W. C. Still, J. A. Schneider, *ibid.*, **21**, 1035 (1980)
- 43) M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1983**, 93; M. Asami, R. Kimura, *ibid.*, **1985**, 1221
- 44) M. T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth, R. Steinbach, *Angew. Chem. Suppl.*, **1983**, 1511
- 45) F. Sato, O. Takahashi, T. Kato, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1638
- 46) U. Kohnle, J. P. Vite, *Naturwiss.*, **71**, 47 (1984); V. Schurig, R. Weber, G. J. Nicholsson, *ibid.*, **70**, 92 (1983); K. Mori, "The Total Synthesis of Natural Products" (J. ApSimon ed.), Vol. **4**, Chapter 1 (1981)
- 47) G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh, J. M. Williams, *J. Carbohydrate Chem.*, **3**, 125 (1984); 向山光昭, 正田晋一郎, 有合化, **42**, 474 (1984)
- 48) J. Mulzer, A. Angermann, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2843 (1983)
- 49) D. J. Walton, *Can. J. Chem.*, **45**, 2921 (1967)
- 50) M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1981**, 1005; idem, *ibid.*, **1982**, 237
- 51) K. Suzuki, Y. Yuki, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1981**, 1529
- 52) K. Mead, T. L. Macdonald, *J. Org. Chem.*, **50**, 423 (1985); M. T. Reetz, K. Kessler, *ibid.*, **50**, 5434 (1985)
- 53) F. Sato, Y. Kobayashi, O. Takahashi, T. Chiba, Y. Takeda, M. Kusakabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1636
- 54) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichimica Acta*, **16**, 67 (1983)
- 55) H. Tomioka, T. Suzuki, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3387 (1982); A. S. Narula, *ibid.*, **23**, 5579 (1982)
- 56) T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.*, **47**, 1373 (1982)
- 57) M. Kusakabe, S. Okamoto, Y. Kitano, T. Shimazaki, Y. Takeda, F. Sato, to be published
- 58) K. Maruoka, T. Itoh, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4573 (1985)
- 59) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *ibid.*, **107**, 6411 (1985)