“Proceeding by Elimination”

脱離反応の新展開

M. Schlosser*・成瀬有二 (訳)**

Proceeding by Elimination.

Manfred SCHLOSSER*, (Yuji NARUSE)**

The investigation of elimination reaction is rewarding from both a mechanistic and a synthetic point of view. This paper addresses our own approach focused on these three issues: (1) The prerequisites for and limits of concertedness; (2) The effect of ion-incompatible reaction condition; (3) The synthetic potential of dehydrohalogenation or ether cleavage.

脱離反応は、反応機構を調べたり¹⁾、それを有機合成に役立てようとするときに²⁾、大変に頼りがいのある反応である。今までにも、多くの研究がなされてきたわけであるが、ここでは、私達の脱離反応に関する研究のうち、以下の3点に焦点を絞ったものについて、紹介したい。

- 協奏反応となるために、必要な条件とその限界
 - イオンの効果
 - 脱ハロゲン化水素とエーテル切断反応の合成的利用
- 協奏的な開裂反応と、通常の段階的なイオン化-安定

化反応との違いは、次の4種の3級ハライドの溶媒和反応を比較すればよく判る³⁾。即ち、トランス-アザ塩化デカリルはメチル基がアキシャル位を占めるような不利な立体配座(図2参照)は普通、取らないと思われる。一方、シス異性体では孤立電子対の関与する協奏的脱離を考慮にいれば、脱離に際して図に示すような立体配座をとることも可能であり、その結果(a)の反応速度は(b)に比べて約千倍も速くなる。

同様の反応はGroß型開裂反応として古くからよく知られている。一方、上の例とは異なり、軌道が逆平行-

Fig. 1

* Institut de chimie organique, Université de Lausanne

** Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Nagoya University

名古屋大学工学部応用化学科

Fig. 2

Fig. 3

逆平行には決してなれないにもかかわらず、協奏的に反応が進む時もある⁴⁾。例えば、図3に示す例では、立体配置から考えると、軌道の重なりがなく、Groß型開裂反応には全く適していない。しかし、反応は協奏的に進んでいることが判った。多分、反応がカルバニオン型の中間体を通るには、この中間体が余りにも高いエネルギーを持つためであろう。

実用面からこの反応を利用した例として、フッ素イオンや、塩素イオン(このほうが良い)による脱シリル化3員環開裂反応を挙げることが出来る(図4)。2-フルオロジェンの合成には最も便利で、信頼できる方法であら

う^{5,6)}。

塩基による1,4-脱離反応も、最も典型的な開裂反応の一つであろう。従って、反応経路の立体化学も、非常に詳しく研究されてきた。即ち、軌道対称性保存の法則に従って、アンチペリプラナーではなく、シンペリプラナーで反応が進行するのかについて、いろいろと議論されてきたのである。我々はこの問題を解決するために、全く曖昧さを残さないモデル化合物として、クロロクムレンを合成してみた⁷⁾。その結果、図5に示すように、クロロクムレンは、確かに、非極性溶媒中では、シン脱離がアンチ脱離にくらべて速く起こることが判った。反

Fig. 4

Fig. 5

応は図に示すような「ベルトコンベヤー機構」によるものであり、フリーイオンの存在しない協奏型で進行すると思われる。反応をメタノール中では両方の異性体はほぼ同じくらいの反応速度で脱離する。つまり、同じ構造のカルバニオンを経由して、反応が進行しているのであろう (E1_{cb} 機構)。

一般に 1,2-脱離は、圧倒的に (例えば 1,000 倍位速く)

アンチ脱離が優先して起こることは良く知られている。すこし極端な例ではあるが、例えば、 β -クロロステレンの場合、アルコール中のナトリウムエトキシドや、メトキシドと反応させると、シス異性体は 10⁵ 倍速く反応する。しかし、ジエチルエーテル中にフェニルリチウムを用いたとき、0°C でトランス体の方がシス体に比べて 8 倍速く反応する (図 6)。この場合もシン型で、図 5 に

Fig. 6

示したような環状のE2機構で反応しているのであろうか？ この場合は、そうではなくて、それまでに報告のなかったE2_{cb}機構で反応は進行していたのである⁸⁾。つまり、中間体としてα-リチオビニルハライド(ビニルカルベノイド)を通して反応が進行しているわけであり、これがこの種の中間体の最初の報告例となった。

塩化ビニルや、臭化ビニルは、いろいろな方法で合成できる。フッ素にまで研究を広げるために、フッ化ビニルを合成しなければならなかった。ここで我々は、初めてα-フルオロオレフィン化反応、つまり、フッ素を含む Wittig 反応を詳細に検討しなければならなかった⁹⁾。必要なホウシウム塩は、トリフェニルホスホニオメタニドとフッ化過塩素酸から¹⁰⁾、もしくは、ヒドロ

キシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドと四フッ化イオウまたはその誘導体から合成できた(図7)。この反応を契機にフッ素化合物にまでこの研究を広げていくことが出来た。

実際、フッ素化合物を扱っているとその化学的性質が気まぐれで驚かされることが多い。例えば、脱フッ化水素反応も脱塩化水素や脱臭化水素反応¹¹⁾と同様にアンチ脱離を厳密に守るかどうかは疑問であった。実際に反応してみると、やはり vic-ジフルオロアルカンを種々の塩基(例えば、LDA (LIDA))でヘキサン中、処理するとシンとアンチ脱離が同時に起こってしまう(図8)¹²⁾。ルール通りに、メソ型ジフルオリドで、アンチ脱離して、E型オレフィンが、dl型から脱離してZ型オレフィンが

Fig. 7

Fig. 8

選択的に生成したのはテトラヒドロフラン中、カリウム-*t*-ブトキシドを用いたときのみであった。

上の原料でもある純粋なメソ、または *dl*-vic-ジフルオロアルカンは立体選択的 Wittig 反応で得たシスまたはトランスオレフィン¹³⁾より、容易に立体特異的に合成することが出来る。即ち、エポキシ化、フッ化水素酸の付加の後、生成したフルオロヒドリンを、ジフェニルアミノサルファートリフルオリドで処理すればよい(図9)。フルオロヒドリンの段階で光延反応¹⁴⁾を適用すれば、立体の反転した化合物を得ることもできる。

有機金属化合物からの金属ヒドリドの脱離は、シン型で進行するのが一般的であるとされてきた。これは、逆反応である金属ヒドリドの付加反応が、シン型で進行することから容易に推論できる。我々はこの推論が正しいことを次のようなホモアリルアルコールのチタン反応剤によるアルキル化反応によって明確に証明した(図10)¹⁵⁾。

メチルチタンのシン付加と続いて起こるチタンヒドリドのシン脱離は、完璧に立体制御されて進行する。つまり、オレフィン末端にアルキル側鎖のない3-アルケン

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

-1-オールは、トランスの立体構造をもつ炭素鎖の延びた生成物を与える。内部オレフィンを持つ3-アルケン-1-オールでは、出発原料としてシスまたはトランスオレフィンを用いるかによって、それぞれ(*E*)-もしくは(*Z*)-4-メチル-3-アルケン-1-オールを与える。この方法によって、フェロモンの原料や¹⁶⁾、テルペン類の合成原料となる化合物¹⁵⁾をいくつか合成出来た(図11)。

鎖状化合物で得られた知見を、環状化合物にそのまま適用しようとすると、非常に違った結果となることがある。環状化合物の特色がでる場合が多い。テトラヒドロフランは、スーパー塩基で α 位がメタル化される。 -60°C 以上では、このアニオンは分解して、エチレンとアセトアルデヒドのカリウムエノラートとなる¹⁷⁾。2,5-ジメチルテトラヒドロフランは、非常に強い塩基にも殆んど反応しない。ほんのわずかの β 脱離によるエーテル切断反応が観測されるだけである。2,3-ジヒドロフランはもう少し反応性に富んでいる。即ち、ベンチルカリウムや、TMEDAで活性化されたブチルリチウムを使えばメタル化できる。5-メチル-2,3-ジヒドロフランでは、強い塩基(例えば、LIDAKOR¹⁸⁾のような)を用いると環の切断を伴う β 脱離が見られる。ジヒドロフランの β 位にハロゲン(特に塩素)を導入するとメタル化と β 脱離の双方の反応を同時に加速することができ、非常に便

利である。これによって、合成的に魅力あるルートをいくつも作り出せた(図12)。

有機リチウム化合物で4-クロロ-5-メチル-2,3-ジヒドロピランを処理すれば、環が切断されてクロロアレンが生成するが、この化合物は反応条件下では非常に不安定である。生成すると、系内に存在するアルキルリチウム(メチルリチウム、ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム等)によって、すぐにアルキル化されてしまう。その結果3位に枝分かれのある3,4-アルカジエン-1-オールが合成できる(図13)¹⁹⁾。

この合成手法を用いれば、従来法とは少し違ったタイプのイソプレン合成が行える。例えば、図14に示すように、アレンタイプのレチナールの合成に利用した²⁰⁾。このルートは、柔軟で、応用の広い方法である。例えば、メチルリチウムではなく2当量のエチルリチウム、プロピルリチウム、ブチルリチウム等を用いれば(最初の当量は、塩基として働き、続く当量でアルキル化が進行する)、天然には存在しないエチル、プロピル、ブチル等の枝分かれ基をもつテルペン誘導体を簡単に合成することが出来る。

原料となる4-クロロ-2,3-ジヒドロフランは、テトラヒドロフランを原料に、2,3-ジヒドロフランを中間体とするクロル化、脱塩化水素反応によって簡便に合成でき

Fig. 12

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15

る(図15)。

同様に、5-クロロ-や5-ブromo-3,4-ジヒドロ-2 *H*-ピランが合成できる。しかしながら2,3-ジフルオロテトラヒドロピランの脱フッ素化水素反応は収率よく進行しなかった。そこで、フッ化物の合成は以下の間接的合成法を用いた。つまり、5-ブromo-3,4-ジヒドロ-2 *H*-ピランを一旦フッ素化し、得られた生成物をナトリウムやマグネシウムによって還元して合成した(図16)²¹⁾。

5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2 *H*-ピランは特に有用な合成構造素子である。メタル化は非常に容易であり、アルキル化等の置換反応で得られたヘテロ環化合物は、ナトリウム等によって、還元的環切断を行うことが出来る(図17)。さらに、生成した4-アルキン-1-オールはシス-やトランス-4-アルケンオールへと変換できる(それぞれ、

例えばLindlar 触媒の水添や、液体アンモニア中のナトリウム還元)。またKAPA によって ω -アルキノールにも変換できる。

上の2-(3-クロロ-5,6-ジヒドロ-4 *H*-ピラニル)リチウムは80°C まで安定であるが、相当する炭素環化合物はこれに比べるとはるかに不安定である²³⁾。後者では、-120°C 以下でもリチウムクロリドを脱離してシクロヘキシンとなり、これは2量化してシクロブタジエン、さらに[4+2]環化体となってしまふ(図18)。この反応の原料となる2-クロロ-1-シクロヘキシルリチウムはハロゲン-メタル交換で調製しなければならない。確かに、1-クロロや1-ブromoシクロヘキセンをカリウム-*t*-ブトキシドのような強力な塩基で処理するとハロゲンの隣接位のプロトンが抜けてアレンとなり、これは直ちに2量化して、1,2-ジメチレンシクロブタン誘導体となるから

Fig. 16

Fig. 17

Fig. 18

である²⁴⁾。

オキサ-2,3-シクロヘキサジエンは、5-プロモ-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピランから18-クラウン-6の存在下、カリウム-*t*-ブトキシドで容易に発生させることが出来た。フランのようなジエンでトラップすれば[4+2]の環状付加体が、1,1-ジフェニルエチレンのような活性なオレフィンが存在すれば[2+2]の付加体が40-50%の収率で合成できる(図19)²⁵⁾。

2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン等をはじめとするオキサシクロアレンの高い位置および、立体選択性は、反応がラジカル機構でなく協奏的な環化反応(図20)で進行していることを示唆している。

ここまで、反応に不必要なヘテロ環上の置換基は一切省いて論議を進めてきた。ここでは、官能基や立体化学

Fig. 20

が入った場合を述べてみよう。つまり、裸の糖から、本来の糖へと話を進めていく。天然品と同じ立体化学を持つスフィンゴシンをマンノースから24工程で合成した(図21)²⁶⁾。4-プロモジヒドロフランの還元的環開裂反応が合成の鍵となっている点に注目してほしい。

この方法は、天然の膜の重要な成分である光学活性スフィンゴシン誘導体の大量合成への道を開くものであ

Fig. 19

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 23

る。最近このルートはさらに改良を加えることが出来た。それによって、スフィンゴシンの各種誘導体を合成することも出来る。例えば、直鎖上の任意の位置に酸素原子を配したり、フッ素原子を導入することもできる(図22)²⁷⁾。これらの誘導体を用いれば、膜の運搬機構に関連するスフィンゴシンの立体配座の変化をNMRによって追跡することも可能となる。

これに関連して、直鎖脂肪酸の鎖上にフッ素原子を位置と立体化学を決めて導入することにも成功した(図23)²⁸⁻³⁰⁾。これによって、アルカンの立体配座にフッ素がどのような影響を及ぼすかを研究する手がかりが初めて得られた。

謝辞 研究を遂行するにあたって多くの研究協力者達、スイス科学財団、チバガイギー社にお世話になった。深く感謝する。また、野崎先生をはじめとする野崎コンファランスの関係者の方々に感謝する。

(昭和62年11月12日受理)

文 献

- 1) J.F. Bunnett, *Angew. Chem.*, **74**, 731 (1962); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1**, 225 (1962); F.G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 372 (1972); J. Sicher, *Angew. Chem.*, **84**, 177 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 200 (1972)
- 2) M. Schlosser, Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie*, Vol. 5/1b, **9**, 134, 180, 204, Tieme,

Stuttgart 1972

- 3) M. Geisel, C.A. Grob, R.A. Wohl, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 2206 (1969)
- 4) M. Schlosser, R. Dahan, S. Cottens, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 284 (1984); See also for Grob-type fragmentation process: C.A. Grob, P.W. Schiess, *Angew. Chem.*, **79**, 1 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 1 (1967); C.A. Grob, *Angew. Chem.*, **81**, 543 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 535 (1969)
- 5) K. Kondo, S. Cottens, M. Schlosser, *Chem. Lett.*, **1984**, 2149
- 6) Preparation of Chlorofluorocyclopropanes. See also: Y. Bessire, Dang Ngoc-Hu Savary, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1739 (1977); I. Nagakura, Dang Ngoc-Hu Savary, M. Schlosser, *ibid.*, **63**, 1257 (1980); R. Oi, N. Hirowatari, H. Togo, L. Rothen, M. Schlosser, unpublished results (1983-1985)
- 7) M. Schlosser, C. Tarchini, Tran Dinh An, R. Ruzziconi, P.J. Bauer, *Angew. Chem.*, **93**, 1116 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 1041 (1981); See also for the elimination reaction by alcoholates: M. Schlosser, Tran Dinh An, *Angew. Chem.*, **93**, 1114 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 1039 (1981)
- 8) M. Schlosser, V. Ladenberger, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1945; M. Schlosser, V. Ladenberger, *Chem. Ber.*, **100**, 3877, 3893, 3901 (1967)
- 9) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis*, **1969**, 75. See also M. Schlosser, K.F. Christmann, *ibid.*, **1969**, 38

- 10) M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.*, **102**, 1944 (1969)
- 11) J. Sicher, J. Gan, M. Schlosser, *Angew. Chem.*, **83**, 1012 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **10**, 926 (1971); M. Schlosser, G. Jan, E. Byrne, J. Sicher, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1630 (1973); C. Tarchini, Tran Dinh An, G. Jan, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 635 (1979); M. Schlosser, Tran Dinh An, *ibid.*, **62**, 1194 (1979)
- 12) M. Schlosser, S. Matsubara, T. Matsuda, T. Hamatani, unpublished results (1985-1987)
- 13) Stereoselective Wittig reaction : M. Schlosser, B. Schaub, J. de Olineira, S. Jeganathan, *Chimia*, **40**, 244 (1986); B. Schaub, S. Jeganathan, M. Schlosser, *ibid.*, **40**, 246 (1986) and references therein
- 14) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1
- 15) K. Fujita, E. Moret, M. Schlosser, *Chem. Lett.*, **1982**, 1819; E. Moret, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1035 (1985)
- 16) M. Schlosser, K. Fujita, *Angew. Chem.*, **94**, 142 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 145 (1982); *Angew. Chem. Suppl.*, **1982**, 198
- 17) R. Lehmann, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 745 (1984)
- 18) Strong base such as LIDAKOR : C. Margot, M. Schlosser, *ibid.*, **26**, 1035 (1985)
- 19) B. Schaub, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 556 (1975). See also : M. Schlosser, B. Schaub, B. Spahid, G. Sleiter, *ibid.*, **56**, 2166 (1973); Nguyễn Dith Ly, M. Schlosser, *ibid.*, **60**, 2085 (1977)
- 20) R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Angew. Chem.*, **94**, 865 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 855 (1982); *Angew. Chem. Suppl.*, **1982**, 1853
- 21) M. Schlosser, D. Kortmann, Tran Dinh An, unpublished results (1979)
- 22) Nguyễn Dinh Ly, B. Downs, M.A. Hassan, Tran Dinh An, M. Schlosser, unpublished results (1973-1980)
- 23) G. Wittig, J. Weinlich, *Chem. Ber.*, **98**, 471 (1969)
- 24) G. Wittig, P. Fritze, *Angew. Chem.*, **78**, 905 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **5**, 846 (1966); *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **711**, 82 (1968); A.T. Bottini, L.L. Hilton, J. Plott, *Tetrahedron*, **31**, 1977 (1975); M. Christl, M. Schreck, *Angew. Chem.*, **99**, 474 (1987); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 449 (1987)
- 25) R. Ruzziconi, Y. Naruse, M. Schlosser, unpublished results (1986)
- 26) M. Obayashi, M. Schlosser, *Chem. Lett.*, **1985**, 1715
- 27) T. Date, M. Schlosser, unpublished results (1986)
- 28) S. Matsubara, M. Schlosser, unpublished results (1986)
- 29) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 30) J. Otera, Y. Yoshinaga, K. Hirakawa, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3219 (1985)

本誌広告料金

表紙 2	1 頁	80,000 円	後付 1 頁	50,000 円
表紙 3	1 頁	60,000 円	〃 1/2 頁	30,000 円
表紙 4	1 頁 (2 色)	100,000 円	綴込 (1 枚)	100,000 円現物持込
英文目次下	1/2 頁	35,000 円		(62.1.改訂実施)

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)