総合論文

ギ酸-パラジウム触媒系によるアリル化合物の加水素分解反応：その有機合成への応用

清水 功雄*・大島 正人*・長澤 和夫*・
辻 二郎**・萬代 忠勝**

Palladium-Catalyzed Hydrogenolysis of Allylic Compounds with Formic Acid : Its Application to Organic Synthesis

Isao SHIMIZU*, Masato OSHIMA*, Kazuo NAGASAWA *, Jiro TSUJI** and Tadakatsu MANDAI**

Hydrogenolysis of various allylic compounds with formic acid is carried out under mild conditions in the presences of a palladium catalyst. 1-Olefins are obtained selectively by the hydrogenolysis of terminal allylic compounds. Protection of amines is carried out by converting to allyl carbamates, which are deprotected to regenerate amines by the palladium-catalyzed hydrogenolysis. Allyl ethers of oximes used for the protection of ketones are similarly deprotected. Decarboxylation of allylic esters of β -keto esters, α -oxal carboxylates, and malonates proceeds smoothly to afford ketones, α -keto acids, and carboxylic acids. Regio- and stereoselective ring opening of alkenyl oxiranes is carried out, and successfully applied to the syntheses of (S, S)-Hydroxymethylheptanol, Serricornin, and Nupharamine.

Key words : Palladium catalyst ; Reduction ; Allylic compounds ; Hydrogenolysis.

1. はじめに

有機化合物の還元反応は炭素-炭素結合生成反応や酸化反応とならぶ有機合成上基本的かつ重要な反応である。単純な化合物の工業的規模の大量還元には、経済性のよい接触水素化が行われているが、複雑な化合物を合成する場合には、主として金属水素化物や低原子価の金属化合物が還元剤として利用されている。後者は、大量合成法には不向きであるため、医薬農薬などのファインケミカルズの合成に利用可能な、簡便で温和な条件下で進行する選択性の高い還元反応の開発が期待されている。

る。

ギ酸は工業的に利用できる安価な還元剤である。しかし、ギ酸を還元剤とする選択的な反応は少なく、複雑な化合物を合成する方法としては、これまで未開拓であった¹⁾。我々はギ酸と共にパラジウム触媒を利用すれば、比較的温和な条件下で種々のアリル化合物の還元反応が進行することに着目し、有機合成化学上の見地からこの反応の詳細を研究してきた。ここではこれまでの研究成果をまとめ、これらの反応の有機合成上の有用性や応用について紹介したい。

2. アリル化合物の加水素分解反応による 1-オレフィンの合成

アリル化合物は0価のパラジウム化合物と反応して π -アリルパラジウム錯体を形成する²⁾。 π -アリルパラジウム錯体は種々の求核剤と反応し、アリル化合物を与えるので、この反応はパラジウム触媒を利用するアリル化反応に利用されている。アリル化合物をギ酸とパラジウム触媒存在下で反応させると、加水素分解されたオレフィンになる³⁾。そこで、まずスキーム1に示した末端

* 早稲田大学理工学部応用化学科()

* Department of Applied Chemistry, School of Science and Engineering, Waseda University ()

** 岡山理科大学工学部応用化学科()

** Department of Applied Chemistry, Okayama University of Science, ()

Table 1 The Palladium-Catalyzed hydrogenolysis of various allylic compounds^{a)}.

Substrate	Pd cat.	Ligand	Reductive reagent	Yield ^{b)} (%)	Ratio ^{c)} 1-olefine : 2-olefine
linalyl acetate	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	—	HCO ₂ NH ₄	100	92 : 8
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	—	HCO ₂ NH ₄	100	80 : 20
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	—	HCO ₂ NH ₄	100	81 : 19
geranyl acetate	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	<i>n</i> -Bu ₃ P	HCO ₂ NH ₄	100	100 : 0
geranyl acetate	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	HCO ₂ NH ₄	100	94 : 7
geranyl acetate	Pd(OAc) ₂	P(OEt) ₃	HCO ₂ NH ₄	100	51 : 49

a) All reactions were carried out at refluxing temperature with 1 mol% of Pd catalysts in dioxane.

b) Determined by gas chromatography.

c) Selectivity was determined GLC analyses.

Scheme 1

のアリル型化合物をギ酸アンモニウムと反応させ、その位置選択性について調べた。種々のアリル型化合物について、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム錯体を触媒とし、ジオキサン中でギ酸アンモニウムと反応させると、1-オレフィンが主生成物として得られた⁴⁾(表1)。さらに、位置選択的に1-オレフィンを得る目的

で反応条件を検討したところ、トリブチルホスフィン配位子として用いれば1-オレフィンが選択的に合成できることがわかった。しかし、配位子として垂リン酸トリエチルを用いた場合には、選択性が低下した。1-オレフィンの生成は、アリル化合物と0価のパラジウムの酸化付加反応によって生成したπ-アリルパラジウム錯体1が、ギ酸と反応しギ酸π-アリルパラジウム2となり、脱炭酸で生成するヒドリドがπ-アリルパラジウムの多置換側を攻撃することによると考えられる(スキーム2)。

ギ酸以外のヒドリド源を用いてもオレフィンが得られることが知られているが、いずれの場合も2-オレフィンが主生成物として与える⁵⁾。アリル化合物からの1-オレフィンの簡便な変換法はほとんどないので、ギ酸法は合成的に有用な方法と考えられる。

Scheme 2

3. 保護基としてのアリル基とギ酸によるその脱保護

1-オレフィンが選択的に得られることに加えて、この反応は他のアリル化合物の加水素分解反応と比べ、温和な条件下で反応が進行し、かつ反応操作が容易なので種々の官能基を有する複雑なアリル型エステルの選択的加水分解反応の代わりに利用できる。アリル型エステルとの反応でカルボン酸が生成することに注目すると、カルボン酸をアリルエステルとして保護し、それをギ酸のアミン塩と反応させ、ほぼ中性の穏やかな条件下で脱保護できる。これはカルボン酸の保護法になる。大寺らは、 β -不飽和エステルの加水分解法として、まずエステル部位をスズ触媒を用いてアリルエステルに変換した後、パラジウム触媒-ギ酸塩による加水素分解反応を利用することによりカルボン酸を得ている⁶⁾(スキーム3)。我々は、この加水素分解反応をカルバミン酸アリルに応用した⁷⁾。カルバミン酸アリルは、アミンとクロルギ酸アリ

Scheme 3

ルとの反応により容易に得られる。これをパラジウム触媒を用いてギ酸塩と反応させると、加水素分解によりカルバミン酸が生成するが、直ちに脱炭酸してアミンになる。つまりカルバミン酸アリルとすることによりアミノ基を保護し、ギ酸-パラジウム触媒で容易で脱保護できる。このアミノ基の保護・脱保護は穏やかな反応条件下で進行し、表2に示したように光学活性なアミノ酸の保護・脱保護もラセミ化を伴うことなく達成することができる。同様なアミノ基の保護法は、リン酸アリルの保護・脱保護法と共に核酸合成に利用されている⁸⁾。

ケトンの保護には通常アセタール生成を利用するが、ケトンやアルデヒドをオキシムとし、その酸性水素をさらに保護する方法もある。オキシムをアリルエーテルにすれば、ギ酸-パラジウム触媒を用いることにより加水素分解反応が進行し、通常用いられるベンジルエーテルよりも簡単に脱保護できる⁹⁾(表3)。

4. β -ケトエステル類の加水素分解反応

ギ酸-パラジウム触媒系によるアリル化合物の加水素分解法は、 β -ケト酸エステルの脱炭酸反応にも応用できる。 β -ケト酸エステルは、カルボニル基の α 位にアルキル基を導入した後、加水分解-脱炭酸反応によりケトンへ変換される。しかしこの加水分解反応は、強塩基または酸性条件下で行うことが普通であり、 β -ケト酸エステルの活性水素が全てアルキル置換した化合物の場合は、しばしば逆 Claisen 反応や逆 Dieckman 反応による開裂反応を伴うので、温和な条件下での加水分解反応が必要とされる。この問題にアリルエステルは、優れた解決法を提供した¹⁰⁾。表4に示すように、 β -ケト酸のア

Table 2 Deprotection of allyloxycarbonyl group with formic acid.

Allyl Carbamate	Time (h)	Product	Yield (%)
	1		90
	2	 [α] _D ²⁵ = -33.9 (c=1, H ₂ O)	76
	3	 [α] _D ²⁵ = +14.9 (c=2, 6N HCl)	86
	3	 [α] _D ²⁵ = +25.3 (c=3, 1N HCl)	74

Table 3 Deprotection of various substrates^{a)}.
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{-C=N-O-CH}_2\text{CH=CH}_2 \\
 \text{R}^2\text{-C=N-O-CH}_2\text{CH=CH}_2
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{HCO}_2\text{NHEt}_3, -\text{CO}_2]{\text{Pd/Ln}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{-C=N-OH} \\
 \text{R}^2\text{-C=N-OH}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{1N HCl}]{\text{levulinic acid}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{-C=O} \\
 \text{R}^2\text{-C=O}
 \end{array}$$

Substrate	Yield (%) ^{b)}	Substrate	Yield (%) ^{b)}
	100 ^{c)}		94 ^{c)}
	99		100
	97		10

a) A solution of O-allyl ether of oxime (1 mmol), Pd (OAc)₂ (0.01 mmol), PPh₃ (0.04 mmol), HCOONHEt₃ (3 mmol) and 80% eq. EtOH (2.5 ml) was stirred under reflux for an hour.

b) GLC yields (column ; SE-30 3 m, 150°C, detector, TCD).

c) HPLC yields (column ; nucleosil₅ C₁₈, mobile phase ; CH₃CN : 0.1 N eq. CH₃CO₂NH₄ = 85 : 15, detector UV 215 nm).

Table 4 Palladium-catalyzed reaction of allyl β-keto carboxylates with ammonium formate.

Ester	Time (min)	Product	Yield (%)
	35		82
	30		82
	30		88
	30		77
	30		92

リル型エステルを、ギ酸のアンモニウム塩を用いて加水素分解すれば、室温で容易にケトンに変換できる。反応条件はほぼ中性に近いので、酸や塩基に不安定なテトラヒドロピラニルオキシ基やエステル基もこの方法では損なわれない。この脱炭酸反応は、村井らのグリシノエク

レピン A の全合成中にも利用されている¹¹⁾(スキーム 4)。β-ケト酸エステルの活性水素をフッ素化した後に脱炭酸反応を行えば、α-フルオロケトン類の合成法となる¹²⁾(スキーム 5, A 法)。この方法を利用して、16β-フルオロエストロンを合成した(スキーム 6)。なお、ス

Scheme 4

Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

キーム5に示すように、ギ酸を用いずに反応を行うと α アリル化が進行し、またアセトニトリル中で加熱すれば、 α 、 β -不飽和ケトンとなる。

β -ケト酸エステル的一种であるオギザル酢酸のジアリルエステルをこの方法で脱炭酸反応させれば、 α -ケト酸が合成できる¹³⁾(スキーム7)。 α -ケト酸は有機合成上有用な化合物であるが簡便な合成法は少ない。この手法を用いて、表5に示すように種々の α -ケト酸の合成を行った。また、表6のようにマロン酸の脱炭酸反応にも応用できる¹⁴⁾。なお、 β -ケト酸に比べてマロン酸では、脱炭酸に加熱を必要とした。マロン酸ジアリルからはマロン酸が生成し、マロン酸アリルエチルエステルからはカルボン酸エチルエステルが得られる。シアノ酢酸アリ

ルを脱炭酸させるとニトリルが得られる。

5. アルケニルオキシランの還元開裂反応

5.1. 立体化学 アルケニルオキシランも他のアリル化合物と同様に π -アリル錯体を形成するので^{15,16)}、ギ酸との反応でアルコールが得られる。この場合ヒドリドの攻撃する位置の違いにより、アリル型またはホモアリル型のアルコールが生成する。反応条件によってはヒドリドの攻撃よりも、 π -アリル錯体から β -水素の脱離によるエノンの生成も観察される¹⁵⁾。これらの反応の選択性をケイ皮アルコールから得られるアルケニルオキシランを用いて、その位置および立体選択性を検討した¹⁷⁾。

アルケニルオキシラン3は(E)-2-メチルケイ皮アル

Table 5 Palladium-catalyzed decarboxylation of diallyl α -oxalcarboxylates.

Diallyl oxalcarboxylates	Method ^{a)}	Product	Yield(%)
	A		88
	B		83
	A		68
	A		88
	B		98

a) A : $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (1 mol%), PPh_3 (1 mol%), HCO_2H (10 eq.), Et_3N (10 eq.) in dioxane at rt.

B : $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (1 mol%), PPh_3 (1 mol%) in THF under reflux.

Table 6 Preparation of monocarboxylic acid^{a)}.

R ¹	R ²	Yield(%)
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	80
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	PhCH_2	83
$t\text{-BuPh}_2\text{SiO}(\text{CH}_2)_4$	H	67
$\text{AcO}(\text{CH}_2)_4$	PhCH_2	86

a) Malonate 0.7 mmol, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2%, PPh_3 8%, HCO_2H 2.5 eq., Et_3N 3.3 eq., dioxane 6 ml, reflux 5 h.

コールに対するエポキシ化, Swern 酸化, Emmons-Horner 反応により合成した。3 に対してトリスジベンジリデンアセトクロロホルムジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$), n -ブチルホスフィン ($\text{Pd}/\text{P}=0.5$) を触媒として, ギ酸 5 当量, トリエチルアミン 2 当量の混合物を反応させ, 加水素分解体であるホモアリルアルコール 4 を収率 97% で得た。4 の二重結合をパラジウム炭素存在下接触水素化し, 塩基性条件下でエステルを加水分解し得られたヒドロキシカルボン酸をベンゼン中, 触媒量の p -トルエンスルホン酸を用いてラクトン化し, 水酸基とメチル基の相対位置が *syn* であることを決定した (スキーム 8)。

Scheme 8

次に、アルケニルオキシラン 6 および 7 について同様に反応を行ったところ、6 からは *syn* の立体化学を持つホモアリルアルコール 8 が収率 91% で得られた。一方 7 (7:6=5:1) からは *anti* のホモアリルアルコール 9 (9:8=5:1) が得られた。9 は IR, $^1\text{H-NMR}$, TLC では 8 と区別が付かないが、 $^{13}\text{C-NMR}$ から 8 の異性体であることがわかった¹⁸⁾(スキーム 9)。

Scheme 9

以上の結果は、3, 6, 7 に対する加水素分解反応が立体特異的に立体反転で進行したことを示している。本反応の機構はスキーム 10 のように考えられる。パラジウム(0)-ホスフィン触媒に対してアルケニルオキシラン 10 のオレフィン部が配位し、開裂する結合に対してパラジウムが立体反転で攻撃して π -アリルパラジウムアルコキシド 11 を形成する。11 に対してギ酸が付加し、ギ酸 π -アリルパラジウムとなった後、パラジウム上で脱炭酸反応が起こり π -アリルパラジウムヒドリド 12 となる。12 から還元的脱離によって加水素分解体 13 が得

られるが、この際ヒドリドはパラジウムと同じ方向から多置換側を選択的に導入される。同時にパラジウムは 0 価の錯体に戻り再びアルケニルオキシランと反応し、触媒サイクルが形成される。

(*E*)-オレフィンを持つアルケニルオキシランは、立体反転で加水素分解反応が進行したホモアリルアルコール体を与えるが、14 のように末端オレフィンをも有するアルケニルオキシランに対しギ酸加水素分解反応を行うと、水酸基とメチル基の相対配置が *syn* の還元体 15 と *anti* の還元体 16 との混合物(1:1)が得られた。さらに(*Z*)-オレフィンをも有するアルケニルオキシラン 17 については、水酸基とメチル基の相対配置が *anti* となり、同時にオレフィンが *E* 体に反転した加水素分解体 18 を 95% 以上の純度で与えた(スキーム 11)。

Scheme 11

このように加水素分解体の立体化学は、オレフィンの立体化学によって制御される。この結果については、よく知られている π - σ - π 相互変換によって説明できる(スキーム 12)。即ちアルケニルオキシラン 19 から生成

Scheme 10

Scheme 12

した π -アリルパラジウム中間体は、置換基 X が Y より大きいとき、21→22→23→24 のように平衡関係にある σ -アリル型の構造を経て、かさ高い置換基が *syn* の位置にあたる熱力学的に安定な中間体となる。ついで加水素分解反応が進行するので、還元体のオレフィン部位は常に *E* 体が得られる¹⁹⁾。

このようにアルケニルオキシランの加水素分解反応では還元体の立体化学を、オレフィンを *E* 型または *Z* 型に規制することにより制御できる。このことを利用して単一の光学活性体 (*S*, *S*)-26 から (*R*)-および (*S*)-テト

ラヒドロゲラニルアセトン 25 をそれぞれ合成した (スキーム 13)²⁰⁾。いずれも、光学純度よくヒドリドが立体選択的に立体反転または保持で導入できることがわかった。

5.2. 溶媒および配位子の影響と反応の選択性 ギ酸-パラジウム触媒系による加水素分解反応は、触媒量のパラジウム錯体とパラジウムに対し 0.5 当量の配位子を用いることにより、選択的に加水素分解反応が進行することを述べた。この反応では、溶媒の種類、配位子の種類およびその相対量が選択性に影響を与える。

Scheme 13

Scheme 14

Scheme 15

Table 7 Reaction of **3** with $\text{HCO}_2\text{H}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ using $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3^{\text{a)}$.

Solvent	Time (h)	Selectivity 4 : 27
benzene	8	92 : 8
CH_3CN	2.5	96 : 4
THF	5	98 : 2
DMSO	0.5	69 : 31
DMF	0.5	92 : 8
CH_2Cl_2	8	96 : 4
EtOH	8	91 : 9
hexane	28	92 : 8
EtO	24	91 : 9
dioxane	6.5	100 : 0

Scheme 16

a) The reactions were carried out using the oxirane **3** (2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (50 μmol), $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (50 μmol), HCO_2H (10 mmol), and Et_3N (4 mmol) in solvent (10 ml).

本反応を各種溶媒中で行った結果を表7に示す。DMSOの場合を除いて、いずれの溶媒でも主としてホモアリルアルコール体4が得られ、少量のアリルアルコール体27を副生成物として得た。本反応系でホモアリルアルコール体4が優先的に得られる理由については(1) π -アリルパラジウム中間体を形成した際の分子内酸素アニオンとパラジウムとの相互作用、(2)熱力学的に有利な共役エステルの形成、などが考えられる。溶媒としてDMSOを用いた場合に位置選択性が低下したのは、 π -アリルパラジウム中間体への溶媒和が水酸基-パラジウム間の相互作用を妨げているためと考えられる(スキーム15)。

本反応における選択性を、種々の配位子についても検討した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (25 μmol)をジオキサン(5ml)に溶かし、配位子を加えて5分間攪拌した。辛酸(5 mmol)、トリエチルアミン(2 mmol)の混合物を溶液に加えた後、基質**3** (1 mmol)をジオキサン(5 ml)に溶かして加えた。

反応は室温でTLCによって追跡し、生成比は原料が消失した時点で分析した。結果をスキーム16、表8に示す。配位子を添加しないと反応の進行が非常に遅く、原料消失までおよそ2日かかった(Run 1)。生成物はホモアリルアルコール体4とアリルアルコール体27の混合物をそれぞれ58%, 27%の単離収率で得た。

次に配位子としてトリブチルホスフィンを用いたところ、Run 2~8のような結果が得られた。トリブチルホスフィンの量が少ない場合($\text{P}/\text{Pd} \leq 1.0$)では加水素分解体であるホモアリルアルコール体4のみを収率よく与えているが、 $\text{P}/\text{Pd} > 1.0$ では β 脱離によるエノン体29の生成が見られるようになる。さらに配位子の量が増えるに従い29の割合は多くなっている。また、反応時間は配位子の量が多くなるにしたがい短くなっている。

トリフェニルホスフィンを用いた場合も同様の傾向を示しており、 $\text{P}/\text{Pd} \leq 1.0$ では加水素分解体4を収率よく得ているが、 $\text{P}/\text{Pd} > 1.0$ では副生成物の割合が増え、辛酸エステル体30を主生成物として、ほかに β 脱離によるエノン体29やジエンアルコール体28を生成する。また、反応時間も同様に配位子の量が多くなるにしたがい短くなる。辛酸エステル体30の立体化学はつぎの実験によって決定した。30に対し $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ - n -

Table 8 Reaction of 3 with $\text{HCO}_2\text{H-Et}_3\text{N}$ using $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ -phosphine or phosphite catalyst in dioxane.

Run	phosphine or phosphite	Ratio (L/Pd)	Time (h)	4	Product 27	28	Yield% ^{a)} 29	30
1	none		48.0	58 ^{b)}	27 ^{b)}	0	0	0
2	<i>n</i> -Bu ₃ P	0.25	8.0	99	0	0	0	0
3		0.5	6.5	99	0	0	0	0
4		1.0	6.0	99	0	0	0	0
5		1.5	2.0	63	0	0	34	0
6		2.0	2.0	25	0	0	74	0
7		2.5	2.0	trace	0	0	92	0
8		4.0	1.5	trace	0	0	90	0
9	Ph ₃ P	0.5	5.0	98	0	0	0	0
10		1.0	6.0	98	0	0	0	0
11		1.25	6.0	76	0	4	trace	18
12		1.5	1.5	28	0	7	11	52
13		2.0	1.0	13	0	7	16	61
14		4.0	0.5	9	0	9	14	66
15	Cy ₃ P	4.0	11.0	99	0	0	0	0
16	(<i>o</i> -tol) ₃ P	4.0	19.0	99	0	0	0	0
17	dppe	0.5	4.0	99	0	0	0	0
18		2.0	22.0	78	0	0	19	0
19		4.0	120.0	47	0	23	36	0
20	(MeO) ₃ P	0.5	5.5	91	0	0	0	0
21		2.0	0.5	11	0	6	27	55
22		4.0	0.5	trace	0	4	27	68

^{a)} GLC analysis, unless otherwise stated, ^{b)} isolated yields.

Bu₃P 触媒存在下にギ酸，トリエチルアミンを加えてジオキサン中，室温で24時間反応させたところ，還元体4を収率45%で得，30を42%回収した。この実験で同一の立体化学を持つ還元体4が得られたので中間体に同じπ-アリルパラジウムヒドリドが形成していると考えられる。π-アリルパラジウムの形成は立体反転で進行するので30の水酸基-ホルミルオキシ基が*syn*であると決定した。即ち，30はアルケニルオキシランに対して2重立体反転でギ酸陰イオンが導入されたものである。Run 15, 16に示すように立体的にかさ高い配位子のトリシクロヘキシルホスフィンやトリ(*o*-トリル)ホスフィンを用いたところ，いずれも配位子の量にかかわらず，加水素分解体4のみを選択性良く与えた。しかし，反応時間は添加するホスフィンが増すにつれて長くなる。2座配位子である1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタン(dppe)の場合は(Run 17~19)，パラジウムに対するdppeの比を増すと，加水素分解体の生成は漸減し，副生成物が増えてくる。その傾向はトリフェニルホス

フィンやトリブチルホスフィンよりゆるやかであった。

ホスフィンよりも電子供与性の低い垂リン酸エステルを配位子として用いた場合(Run 20~22)にも，3級ホスフィンの場合とはほぼ同じ結果が得られた。いずれもP/Pd≤1.0では加水素分解体4を収率よく得ているが，P/Pd>1.0では副生成物の割合が増えた。

これまでの結果をまとめてみると，π-アリルビスホスフィンパラジウムは配位子の配位，脱離によってσ-アリルトリスホスフィンパラジウムと平衡にあり，この平衡はホスフィンの添加によりσ型に寄ると考えられる。σ型からメチル基のβ水素脱離が進行すればジエンアルコール体28を，水酸基のα位のβ水素脱離が進行すればエノン体29を与える。この仮定は，かさ高く，σ型を形成しにくいようなオルトリルホスフィン，トリシクロヘキシルホスフィンやdppeの場合，反応時間は長くなるものの選択性はそれほど低下しないことより支持される。

本反応により水酸基とメチル基を置換基に持つ連続す

る二つの不斉炭素を, *syn* または *anti* に任意に構築できるので, 後に述べる様々な光学活性生理活性物質の合成に応用できる。

5.3. シクロプロパン環の加水素分解反応²¹⁾ アルケニルオキシランと同様に, 2つの電子吸引性基をもつアルケニルシクロプロパンもギ酸塩-Pd-ホスフィン触媒により立体選択的に加水素分解反応が進行する。

ビニルシクロプロパン 31 a (2 mmol) に対して Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0.05 mmol), トリブチルホスフィン (0.4 mmol), ギ酸アンモニウム塩 (4 mmol) をジオキサン溶媒 (10 ml) 中, 加熱環流下 2.5 時間作用させると 1-オレ

フィン 32 a が収率 95% で得られる。またビニルシクロプロパン 31 b, 31 c も同様にそれぞれ末端オレフィン 32 b, 32 c を収率 71%, 88% で与える。 α, β -不飽和エステル 31 d は (*E*)- α, β -不飽和エステル 32 d を収率 77% で与える (スキーム 17, 表 9)。

次に本反応の立体化学をビスシクロアルケニルシクロプロパン 31 e を用いて調べた (スキーム 18)。

アセト酢酸メチルに (*E*)-1-クロロ-4,4-エチレンジオキシ-3-メチル-2-ブテン 34 を作用させ β -ケトエステル 35 を得た。35 に *p*-トルエンスルホン酸を作用させジアゾ化合物とし, 銅粉を用いてシクロプロパン環を

Scheme 17

Table 9 Palladium catalyzed hydrogenolysis of alkenyl cyclopropanes.

Cyclopropane	Product	Yield (%)
31a E ¹ , E ² =CO ₂ Me; R ¹ , R ² , R ³ =H	32a	95
31b E ¹ , E ² =CO ₂ Me; R ¹ , R ² =H; R ³ =Me	32b	71
31c E ¹ =CO ₂ Me; E ² =COMe; R ¹ , R ² , R ³ =H	32c	88
31d E ¹ , E ² , R ³ =CO ₂ Me; R ¹ , R ² =H	32d	77

a: NaH, *n*-BuLi, THF, 4; b: TsN₃, Et₃N, CH₃CN; c: Cu, PhCH₃; d: PdCl₂(CH₃CN)₂, acetone; e: NaH, (CH₃O)₂P(O)CH₂COOCH₃, THF; f: Pd₂(dba)₃CHCl₃, *n*-Bu₃P, HCOOH, Et₃N, dioxane; g: (CH₃)₂CCOCl, Et₃N, HMPA, THF; h: 10% KOH, PhCH₂NEt₃Cl, ether, then 3N-HCl reflux; i: CH₃OH, H₂SO₄; j: LiAlH₄, THF; k: PCC, CH₂Cl₂; l: 3N-HCl, THF.

Scheme 18

持つビシクロ[3.1.0]ヘキセノン **36** を得た。**36** にアセトン中 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mmol) を作用させアセタール基を除去した後、Emmons-Honner 反応を行い、ビシクロジエステル **31e** を得た。**31e** に対し $1/2 \text{ Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ - $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (1:1) (5 mmol), $\text{HCO}_2\text{H}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ (1:1) を作用させシクロペンタノン **32e** を 93% の収率で得た。**32e** はジアステレオマーの可能性があるので、ピバリン酸のエノールエステル **37** に変換したところ、 ^{13}C -NMR より単一の立体化学を持つ化合物と分かった。次にメチル基の相対配置を決定するために、**32e** を 10% -KOH 水溶液で加水分解した後に脱炭酸させモノエステル **38** とした。**38** を LiAlH_4 による還元、PCC 酸化によってケトアルデヒドとした後、分子内アルドール反応によって閉環し、**39** とした。**39** のメチル基の ^1H -NMR の化学シフトは δ 0.81 ppm ($J=7\text{ Hz}$) で、文献値 (*anti* δ 0.78, *syn* δ 1.05) との比較により、*anti* 体であると決定し、この場合もオキシランと同様に立体反転で、加水素分解反応が進行していることがわかった。

5.4. 光学活性生理活性物質合成への応用 前述してきた反応を用いて光学活性生理活性化合物 (*S*, *S*)-ヒドロキシメチルヘプタノール、セリコルニンおよびヌファラミンの全合成を行った。

(*S*, *S*)-ヒドロキシメチルヘプタノール²²⁾の合成

(*3S*, *4S*)-4-メチル-3-ヘプタノール **40** は smaller European elm bark beetle から単離構造決定された昆虫フェロモンである。ホモアリルアルコール **5** の 2 級水酸基をテトラヒドロピラニル基で保護した後、 LiAlH_4 を作用させオレフィンとエステルを還元し飽和アルコール **41** を得た。**41** にピリジン存在下、*p*-トルエンスルホン酸塩化物で水酸基をトシル化し、 LiAlH_4 でスルホン酸基を除去することにより **40** を **41** から収率 31% で得た (スキーム 19)。

Scheme 19

セリコルニンの合成²³⁾

セリコルニン **42** はタバコの葉の害虫であるタバコシバンムシのメスの性フェロモンである²⁴⁾。これまで、こ

の化合物の構造決定を含め、いくつかの全合成が知られているがいずれも多段階を必要としている²⁵⁾。我々は、ギ酸-パラジウム触媒系による立体選択的加水素分解反応を利用すれば短段階合成できると考えた。アリルアルコール **43** を -23°C でオルトチタン酸イソプロピル-酒石酸ジエチルを触媒に *t*-ブチルヒドロペルオキシドで不斉エポキシ化し、光学活性エポキシアルコール **44** を得た。ついでジクロロメタン中、塩化オギザリル、DMSO で酸化してエポキシアルデヒドとした後、別途調製したホスホラン **45** と反応させて (*E*)-オレフィンを有するアルケニルオキシラン **46** を得た。**46** に対して $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5 モル%), 亜リン酸トリメチル (2.5 モル%) を触媒としてギ酸 5 当量、トリエチルアミン 2 当量の混合物を反応させ、加水素分解体であるホモアリルアルコール **47** とアリルアルコール体 **48** を収率 48% (原料回収 35%) で得た。**47** を単離し、メタノール中、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて二重結合を還元したところ、セリコルニン **42** およびその C-4 エピ体 **49** の 1:1 混合物を収率 85% で得た。報告されている方法に従い、この混合物を THF-水 (1:1) に溶かし、*p*-トルエンスルホン酸を加えて 50°C で処理したところ、セリコルニン **42** およびその C-4 エピ体 **49** の混合比は 3.9:1 に向上し、セリコルニン **42** を主生成物として得ることができた。合成したセリコルニン **42** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製し、純品を得た (スキーム 20)。

ヌファラミンの合成²⁶⁾

ヌファラミン **50** は漢方薬として用いられている川骨の根茎より単離されたセスキテルペンアルコールイドで、*dl* 体では若干の合成例が報告されているが、光学活性なヌファラミンの合成例はなかった。メチルヘプテノンより容易に得られるアリルアルコール **51** から、 -23°C でオルトチタン酸イソプロピル-酒石酸ジエチル、*t*-ブチルヒドロペルオキシドの反応で光学活性エポキシアルコール **52** を得た。**52** をジクロロメタン中、塩化オギザリル、DMSO、トリエチルアミンによって酸化し、エポキシアルデヒド **53** とした後ホスホラン **54** と反応させて (*E*)-オレフィンを有するアルケニルオキシラン **55** を得た。アルケニルオキシラン **55** に対して、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.5 モル%), トリフェニルホスフィン (2.5 モル%) を触媒としてギ酸 5 当量、トリエチルアミン 2 当量の混合物を反応させ、加水素分解体であるホモアリルアルコール **56** とアリルアルコール **57** の混合物 (4:1) を収率 90% で得た。**56** を単離し、酢酸エチル、トリエチルアミン混合溶媒 (10:3) 中、水素雰囲気下にパラジウム炭

Scheme 20

Scheme 21

素を用いて二重結合を還元(96%)した後、THF中、アゾジカルボン酸ジエチル、トリフェニルホスフィン、アジ化ジフェニルホスホリルを室温で作用させ、水酸基に対し立体反転でアジ基を導入し、アジ化物58を収率50%(原料回収31%)で得た。THF中加熱還流下で58にトリフェニルホスフィンを作用させ、分子内で閉環し収率90%でイミン59とし、ついで水素化ホウ素ナトリウムで還元し、選択的に還元体60を得た。60にフッ化水素酸を作用させ、*tert*-ブチルジメチルシリル基を除去しヌファラミン50を合成した(スキーム21)。

また、スキーム22に示すようにビタミンD₃のA環合成も、アルケニルオキシランを加水分分解させ、光学活性アルコールを得た後、62を分子内環化することにより合成した²⁷⁾。この他、昆虫 Ambrosia beetle の誘引物質64、ヤシヤブシトリオール65、イソビクトリド66などもこの加水分分解法を利用し、それぞれ光学活性体として合成できる(図1)²⁸⁾。

以上のようにギ酸-パラジウム系による加水分分解反応を利用することにより、水酸基、メチル基を隣合った位置にもつ鎖状化合物を、立体選択的に合成することが

Scheme 22

Fig. 1

できた。アルケニルオキシランのオキシドおよびオレフィンの立体化学を制御することができるので、この方法を利用すると、可能な4種類の立体化学を全て思いどおりに合成することができる。この合成法は簡便であり、未知の立体化学を有する化合物の構造決定にも利用できる。さらに、比較的大量スケールの合成も行うことができるので工業的にも利用可能であり、医薬、農業等のファインケミカルズ合成の有効な手段となることが期待される。

6. まとめ

本稿では、我々が行ったアリル型化合物のギ酸による加水素分解反応を中心に述べてきた。本反応は選択性もよく、温和な条件下で進行する簡便で経済的な還元反応である。パラジウム触媒-ギ酸塩による還元反応は、アリル化合物だけでなく、芳香族ハロゲン、トリフラート、アセチレン、エポキシケトンなど他の有機化合物でも知られている²⁹⁾。この還元法は、実用的な還元法として有機合成化学上広範な利用が期待できる。最後に文献に示した共同研究者の方々に深く感謝致します。

(平成3年1月10日受理)

文 献

- 1) S. Ram, R.E. Ehrenkauf, *Synthesis*, 1988, 91
- 2) J. Tsuji, "Organic Synthesis with Palladium Compounds", Springer, Heidelberg, 1980; R. F.

Heck, "Palladium Reagents in Organic Synthesis", Academic Press (1985)

- 3) H. Hey, H. J. Arpe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 12, 928 (1973)
- 4) J. Tsuji, T. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 7, 613 (1979); J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, *Chem. Lett.*, 1984, 1017; J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Synthesis*, 1986, 263
- 5) M. Mohri, K. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotate, K. Takagi, K. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1986, 1177; R. O. Hutchins, K. Learn, *J. Org. Chem.*, 47, 4380 (1982); R. O. Hutchins, K. Learn, R.P. Fulton, *Tetrahedron Lett.*, 21, 27 (1980); E. Keian, N. Greenspoon, *ibid.*, 23, 241 (1982); T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 601 (1986); H. Matushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.*, 47, 4161 (1982); K. Nakamura, A. Ohno, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3335 (1983); S. Torii, H. Tanaka, T. Katoh, K. Morisaki, *ibid.*, 25, 3207 (1984)
- 6) J. Otera, T. Yano, A. Kawabata, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2383 (1986)
- 7) I. Minami, Y. Ohashi, I. Shimizu, J. Tsuji, *ibid.*, 26, 2449 (1985)
- 8) Y. Hayakawa, H. Katao, M. Uchiyama, H. Kajino, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, 51, 2400 (1986); Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 1691 (1990)
- 9) T. Yamada, K. Goto, M. Mituda, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4557 (1987)

- 10) J. Tsuji, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.*, **50**, 3416 (1985)
- 11) A. Murai, N. Tanimoto, N. Sakamoto, T. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1985 (1988)
- 12) I. Shimizu, H. Ishii, *Chem. Lett.*, 1989, 577
- 13) I. Shimizu, T. Makuta, M. Oshima, *ibid.*, 1989, 1457
- 14) T. Mandai, M. Imai, H. Takada, M. Kawada, J. Nokami, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **54**, 5395 (1989)
- 15) M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1623 (1979)
- 16) J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2575 (1981); B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5969 (1981)
- 17) I. Shimizu, M. Oshima, M. Nisar, J. Tsuji, *Chem. Lett.*, 1986, 1775
- 18) M. Oshima, H. Yamazaki, I. Shimizu, M. Nisar, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6280 (1989)
- 19) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.*, **51**, 723 (1986)
- 20) $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ (c=2, EtOH), A. W. M. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 578
- 21) I. Shimizu, F. Aida, *Chem. Lett.*, 1988, 601
- 22) (–)-(3*S*, 4*S*)-4-Methylheptan-3-ol: Isolation,
a) G. T. Pearce, W. E. Gore, R. M. Silverstein, J. W. Peacock, R. A. Cuthbert, G. N. Lanier, J. B. Simeone, *J. Chem. Ecol.*, **1**, 115 (1975), lit. $[\alpha]_D = -21.7^\circ$ (hexane).
Structural Determination.
b) K. Mori, *Tetrahedron*, **33**, 289 (1977).
Synthesis,
c) K. Mori, H. Iwasawa, *Tetrahedron*, **36**, 2209 (1980); J. R. Poungng, K. M. Sinay, *J. Chem. Res.* (M), 1982, 186; D. S. Matterson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2077 (1983); D. S. Matterson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *ibid.*, **108**, 810 (1986); N. Sayo, K. Azuma, K. Mikami, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 565 (1984); K. Tajima, T. Sato, *Chem. Lett.*, 1984, 1669
- 23) I. Shimizu, K. Hayashi, M. Oshima, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4757 (1990); I. Shimizu, K. Hayashi, N. Ide, M. Oshima, *Tetrahedron*, **47**, 2991 (1991)
- 24) T. Chuman, M. Kohno, K. Kato, M. Noguchi, *ibid.*, 1979, 2361
- 25) For recent works see; M. Mori, T. Chuman, K. Kato, K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4953 (1982); K. Mori, H. Nomi, T. Chuman, M. Kohono, K. Kato, M. Noguchi, *Tetrahedron*, **38**, 3705 (1982); K. Mori, H. Watanabe, *ibid.*, **41**, 3423 (1985); Y. Kobayashi, Y. Kitano, Y. Takeda, F. Sato, *ibid.*, **42**, 2937 (1986); T. Katuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 651 (1987); H. K. Sam, J. B. Lenfers, W. Burns, *Carbohydrate Research*, **174**, 341 (1988)
- 26) I. Shimizu, H. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1990, 777
- 27) 長澤和夫, 清水功雄 日本化学会第56春季年会講演予稿集Ⅱ, 1911 (1988)
- 28) 長澤和夫, 中川弘也, 荻野久美子, 井手信之, 長谷川肇, 清水功雄 日本化学会第60秋季年会講演予稿集Ⅰ, 22 (1990)
- 29) N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **42**, 3491 (1977); S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5541 (1986); A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *ibid.*, **27**, 6397 (1986)

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) ☎03-3572-3381 (代)
大阪支社 〒530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) ☎06-362-6515 (代)