エポキシドを用いる位置および立体選択的分子内環化反応

山 本 忠*・吉 武 誠*・岸 川 圭 希*・幸 本 重 男*

Regio- and Stereoselective Intramolecular Epoxide Cyclizations

Makoto YAMAMOTO*, Makoto YOSHITAKE*, Keiki KISHIKAWA* and Shigeo KOHMOTO*

Recent studies on intramolecular epoxide cyclizations were reviewed. Regio- and stereoselective anionic cyclization of epoxy-nitriles, -olefins, -carbamates and -alcohols were discussed. Also regio- and stereoselective Lewis acid promoted epoxide cyclizations, radical and paradium-catalyzed ones were described.

Key words : Epoxide; Epoxy-allylsilane; Epoxy-allylstannane; Cyclization; Anionic cyclization; Lewis acid promoted cyclization; Regioselective cyclization; Stereoselective cyclization.

1. はじめに

近年の有機合成は、ジアステレオマーが容易に分離できるようになったことと相まって、極めて高度で精密な合成を行うようになってきている。分離技術に加えて、有機金属化合物や各種官能基の極微細な性質の違いを巧みに利用して、高度な有機合成を成し遂げている例がいくつも報告されている。

エポキシドも特異な機能をもった官能基として精密有機合成に多く用いられている。エポキシドは i) 容易に生成しうること, ii) 酸でも塩基でも、さらには金属触媒、ラジカルでも開環しうること、および iii) 開環の際、適当な条件を選ぶことによって位置および立体選択的に反応を制御しうることなどのために有機合成化学上極めて有用である。

本総説では、エポキシドが基質となって新たな環化反応をおこすことに着目し、最近 15 年間の分子内エポキシド環化反応に焦点を絞り、その位置および立体選択的な環化反応をまとめたものである。

エポキシドに関する総説はすでにいくつか報告されているので¹⁾、単なるエポキシド環の開環反応²⁾や分子間反応³⁾はそちらに譲ることとし、本総説では分子内環化反応に関して、アニオンによる環化、酸触媒による環化、

著者たちの行ったエポキシド環化、ラジカル環化、その他のエポキシド環化、の順に述べてゆくことにする。

2. アニオンによる環化

2.1. C-C 結合生成環化 エポキシド環化で環化の位置および立体選択性に言及したのは Stork らが最初であろう。彼らは、エポキシニトリル(1)を塩基で処理するとシアノ基の α -カルバニオンがエポキシド炭素を攻撃して環拡大をおこし、6-endo で環化したデカリンアルコール(2)を生成することを示した⁴⁾。2 はジオール(3)に誘導することで、cis で環化していることを証明した。

Stork らはさらに、4, 6, 9, 11 を塩基で処理してエポキシド環化させ、それぞれ 5, 7, 10, 12 を合成し、7 においては既知の(±)-grandisol 8 に導くことで cis-環化を確かめている。この結果から、彼らはアニオンによる環化ではエポキシド炭素が非等価の場合には立体障害の小さいエポキシド炭素側が攻撃を受けて環化がおこること、二つのエポキシド炭素が等価の場合は常に小さい環が形成されると述べている⁵⁾。即ち、3~6 員環生成においては常に exo で環化することを明らかにした。さらに Stork は環化の際攻撃してくるカルバニオンと脱離してゆくエポキシドの C-O 結合とが、同一直線上にあることが必要で、例えば 4→5 や 6→7 の反応で 5 員環が生成しにくいのは、この colinearity をとりにくいためであろうと説明している。また、7 において二つの大きい基が cis になるのは、低いエネルギーの遷移状態 6a が 6b よりも優位だからであろう(図 1)。

* 千葉大学工学部機能材料工学科 ()

* Department of Materials Science, Faculty of Engineering, Chiba University ()

Scheme 1

Fig. 1

この環化における位置選択性は Baldwin の環化の規則⁶⁾につながるとともに、これ以後のエポキシド環化に大きな影響を与えることとなった。

Babler ら⁷⁾は、 β 、 γ -および γ 、 δ -エポキシカルバニオンの非プロトン性溶媒中における環化の位置選択性を検討しているが、エポキシド(13)を塩基で処理したところ、4員環は全く得られず3員環(14)のみが得られたとして、Stork の説を支持している。

Matsuo ら⁸⁾も光学活性エポキシニトリル(15)を用いて塩基による環化でシクロプロパン(16)を合成し、これを *trans*-chrysanthemic acid(17)まで導いている。

この他3員環を生成させる反応としては、Seebach ら⁹⁾の1,3-ジチアンを含むエポキシドを用いる例、エポキシオレフィンを強塩基で処理してトランス優位のシクロ

プロパン誘導体を生成させている例¹⁰⁾などが報告されている。

Gaoni¹¹⁾は γ 、 δ -エポキシスルホンを塩基で処理してシクロプロパン誘導体を合成したが、同じ年に Corbel ら¹²⁾も Stork らの研究に刺激されてエポキシスルホン(18)の環化を行い、シクロプロパン誘導体(19)を得ている。塩基として MeLi, LDA を用いると好収率で環化が進行したが、18 ($\text{R}^3 = \text{H}$)にグリニャール試薬を用いた時には、19 のほかにシクロブタン誘導体(20)も得られたと報告している。さらに彼らは δ -エポキシスルホンについても同様の環化反応を行い、これらを詳細に検討した結果次のような結論を得た。即ち、i)エポキシドが末端にある γ -エポキシスルホンを MeLi や LDA で環化させると、シクロプロパン誘導体を与えた。2 倍モルの MeMgI で処理した場合は *cis*-シクロブタン誘導体を与えた。ii)内部にエポキシド基のあるものはすべてシクロプロパン誘導体を与えた。iii) δ -エポキシスルホンを MeMgI で処理すると *cis*-シクロブタン誘導体を与え、LDA で行うとシクロブタン誘導体か開環生成物を与え、シクロブタン誘導体は得られなかったとしている。以上のことからグリニャール試薬での環化は、 I^- イオンでエポキシド環が開環し次いで α -スルホキシグリ

ニアルとなり、環化するメカニズムであり、LDA, MeLi の場合は α -リチオスルホンがエポキシド炭素に分子内 S_N2 反応をおこして生成するメカニズムであるとした¹³⁾。

ひずみをもったエポキシドの環化の例もいくつか知られている¹⁴⁻¹⁶⁾が、Coates ら¹⁷⁾はホモシクロプロピルカルビノールの加溶媒分解反応におけるシクロプロパン環の関与を研究するために、エポキシド(21), (23)を塩基で処理した結果を報告している。21 のアニオン環化においては、立体障害の小さい側から攻撃して22を与える

Scheme 3

ことは、Stork らの結果と同じである。しかしプロモエポキシド(23)の場合は少々複雑となる。臭素原子は *exo* であるので、臭素-リチウム交換によって生成するシクロプロピルリチウムもその立体を保持しているはずである。シクロプロピルリチウムは配座的にみると安定であるとされているが¹⁸⁾、24 が生成したことから反応時間が長い(3日間反応させている)ので、恐らく *anti-syn* のシクロプロピルリチウムの非常にゆっくりした平衡があって、*syn* になった時すみやかに環化して24になったものと思われる。彼らはこの種の反応を更に進めている¹⁹⁾。

Stork らの δ -エポキシニトリルの環化に刺激されて同

じ環化反応を追試し、異なる結論を述べている例もある。Lallemand らはトランス-エポキシニトリル(25)をナトリウムアミドで処理し、26~29を得た。置換基を変えても5-*endo*型生成物(28), (29)が常に生成することから(表1), 環化の位置選択性を支配するものは、単に、統計的および幾何学的要素であると主張した²⁰⁾。

Table 1 Ratio of the cyclization products.

R	Ratio		Yield (%)
	26+27 : 28+29		
Me	72	28	90
C_4H_9	62	38	88
C_6H_{11}	65	35	88
H	No reaction		—

光学活性な *cis*-および *trans*- δ -エポキシニトリルを用いて環化の立体選択性を検討した例もある²¹⁾。Levine らは *cis* および *trans*-アリルアルコールを Sharpless エポキシ化して得たこれらエポキシニトリル(30), (31)を $(\text{TMS})_2\text{NNa}$ で環化させたところ立体選択的に進行し、それぞれ単一の32, 33を得たと報告している。

エポキシニトリルの環化でピロリジン誘導体を合成した例²²⁾も知られている。

Still はエポキシオレフィン(34)を4%-HMPA 存在下、

Scheme 4

sec-BuLi で処理しオキセタン(35)を96%の収率で得、この結果から遷移状態における Stork の提唱した立体電子効果説を支持した²³⁾。彼は更にこの説にしたがえば環化できないと思われる立体化学をもつエポキシオレフィン(36)を同様の処理を行って予想通りの結果(37の生成)を得、Stork 説の正しいことを証明した。

エポキシエステルもアニオンにより環化するが^{27,24)}、Stork ら²⁵⁾はトランスエポキシエステル(38)を塩基で環化させることによって三つの連続した不斉中心を立体選択的に構築することに成功した。38→39の生成における遷移状態は図2に示すように二つのいす型遷移状態が考えられるが、エポキシ環の開環にはカルバニオンの軌道がカルボニル平面に対して垂直であることが要求さ

Scheme 5

れ、しかもこの時エノレートの配向がアクシアル方向にあると、38 A は二つの水素原子との間で1,3-ジアキシャル相互作用が生じるため、38 B を通って環化が進行するものと考え、39の立体化学をよく説明できる。実際に39の水酸基とメチルエステル基が*syn*であるこ

Fig. 2

とはラクトン化して確認している。なお相当するシスエポキシエステルを同条件下で環化させると、6員環化合物は得られず、5員環が得られたことも報告している。

アニオンの発生源をハロゲン-リチウム交換に求め、ハロエポキシドのアニオン環化を行っている例もある。

まず、プロモエポキシド(40)を -95°C 以下の低温で *n*-BuLi で処理して、相当するリチオエポキシドを生成させ、これを -78°C に昇温させて5-*exo*型の環化生成物(41)を得ている例²⁶⁾や、ベンゾシクロブタノール合成の例²⁷⁾がある。これらの合成においては臭化マグネシウムを添加すると反応が良好に進行するが、*n*-BuLiのみでは環化生成物の収率が低いことも知られている。このように金属および金属塩を添加することによって環化の収率のみならず選択性も変化することは、Babler らも報告している²⁸⁾。ハロエポキシド(42)($n=4$, X=Br)を *n*-BuLi のみで処理した場合には5-*exo*と6-*endo*環化生成物の混合物を与えるが、これに金属マグネシウムを過剰に加えるか、またはCuIの共存下で反応を行うと、いずれも5-*exo*環化が極めて優位に進行することを示した。またCooke ら²⁹⁾は添加物の影響をさらに詳細に検討し、42($n=3$, X=I)に *t*-BuLi などと反応させてリチオ体としたのち昇温した場合には、4-*exo*環化が優位におこるが、添加物としてMgBr₂, BF₃·Et₂O, CuBr·SMe₂などを加えると、生成比が逆転し、5-*endo*環化が優位におこることを報告している。アニオンが直接エポキシド炭素を攻撃して環拡大をしたとすると、この結果はStork らの説やBaldwinの環化の規則に反するが、添加物、例えばMgBr₂が過剰に存在する場合の環化のメカ

Table 2 Metal-halogen exchange induced cyclization of ω-iodoepoxides.

Additive	Equiv.	Ratio 43 : 44		Yield (%)
none	—	7	1	82
MgBr ₂	2	1	5.7	60
BF ₃ ·Et ₂ O	2.2	1	5	24
CuBr·SMe ₂	0.5	<1	100	30

ニズムは、Corbel ら^{12,13)}の行ったエポキシスルホンの環拡大反応と同様に、エポキシド環の開環が最初のステップであり、次いでハロヒドリンを經由するメカニズムであるとも考えられる。

このほか、エポキシスルフィドのアニオンによる環化を利用して cembrene A³⁰⁾, cembrenene³¹⁾, ishwarone の合成³²⁾, epoxygermacrone を用いた環化³³⁾などが行われ

ている。

2.2. ヘテロ環生成環化反応

2.2.1. カルバメートを経由する環化 分子内に活性化されたアミドプロトンがある時、これをアニオン化し親核的な活性点として用いる方法は、複素環構築法として、あるいはアミノ基の伝達法として有用である。また加水分解の結果得られるアミノアルコールが生理活性天然物の合成原料として利用できるため、この考えに基づき、エポキシカルバメートを基質とした環化が報告されている。

Minami ら³⁴⁾は Sharpless エポキシ化生成物をベンジルイソシアネートと反応させてカルバメートとし、これを *t*-BuOK で環化させ単一のジアステレオマーからなる 5 員環カルバメートを獲得している。

Bernet ら^{35,36)}は、エナンチオ選択的に D-エリトロ-sphingosine を得る目的で、アリルアセチレンから Sharpless エポキシ化を経て 45 を合成し、これを塩基で処理して環化させ、さらに加水分解して所望の sphingosine を得ている(スキーム 6 参照)。

Cardillo ら³⁷⁾はエポキシアセトアミドを Amberlyst A-26(CO₂ 型)を用いて環化させ、立体選択的に 1-アミノ-2,3-ジオールを合成している。

Knapp ら³⁸⁾は分子内の窒素原子の伝達手段として、エポキシカルバメートの環化を利用している。これを利用すると立体選択的に分子内の他の位置にアミノ基を移すことが可能である。彼らはこれを糖(46)を用いてさらに詳細に検討し、立体選択的なアミノ糖(48)の合成を行っている³⁹⁾。また彼らはさらに発展させてジメチルシアナミ

Scheme 6

ドを含むエポキシド(49)を基質として立体選択的に環化を行い, lincomycin の全合成を行っている⁴⁰⁾。

この環化反応を利用して光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の合成を行っているのが Jung ら⁴¹⁾である。彼らはアリルアルコールに Sharpless エポキシ化を行って 50 とし, カルバメート(51)を生成後, 環化させて 52 を合成し, 側鎖アルコールを酸化して得たカルボン酸(53)を開環して目的の β -ヒドロキシ- α -アミノ酸(54)を得た。光学収率(e.e.)95%以上で得られ, この反応が立体選択的に進行することを実証した。

McCombie ら⁴²⁾も, β -ラクタムとクロラムフェニコール抗生物質(55)の合成研究の際窒素原子の伝達法としてこのエポキシカルバメートの環化を利用しているが, この例は相対的に塩基に敏感なベンジルアミノジオールの合成には良好である。

Adams ら⁴³⁾はベンジルトシルアミドから Sharpless の

Scheme 7

エポキシ化を含む合成ルートを用いて光学活性エポキシトシルアミドを合成し, これを環化させることによってエナンチオ選択的に生理活性物質 swainsonine の全合成に成功した。

この他アミドアニオンの環化により, acromelic acid A(56)⁴⁴⁾, β -ラクタム(57)⁴⁵⁾の合成がなされている。

Roush ら⁴⁶⁾は, エポキシウレタン(58)のアニオンによるエポキシ環化の際, 位置選択的に 5-*exo* 環化して(59)を生じ, これがさらにアシル転位を起して環をまきなおし 60 を与えることを見出した。

R = C₁₄ H₂₉ 88 % 58 : 42

a: R¹ = C₆H₁₃, R² = H : 40%
b: R¹ = H, R² = C₆H₁₃ : 50%

n = 5 : 49 % triol 32 %
= 6 : 25 % 55 %
= 7 : 20 % 60 %

Scheme 8

2.2.2. エポキシアルコールの環化 エポキシアルコールの分子内環拡大反応によって環状エーテルを生成することはすでに明らかになっていたが⁸⁴⁷⁾, Murai ら⁴⁸⁾は, 3,4-エポキシアルコールを含む DMSO 中 KOH で処理するとオキセタンが生成すること, これを無水の溶媒中 NaH で行くと 5 員環エーテルの二量体やオリゴマーを生成し, オキセタンは全く生成しなかったと報告している。彼らはこれをさらに詳しく検討し, 3,4-エポキシアルコールの固定されていない系 61, 63 ではオキセタン(62), (64)が優位に生成したが, 63 のように縮合している環が大きくなるにしたがって, その収率が低下し逆に加水分解生成物のトリオールが増加する傾向がみられた。エポキシド環が固定された系 65 では表 3 に示すように, 環の大きさによってオキセタン(66)とオキサラン(67)の混合物を与えた。この結果から, 彼らは水溶液中においては一般に Stork らの colinearity を満足する方向

Table 3 Reaction of 65 with base under aqueous conditions.

n	Yield (%) [*]		
	66	67	Triol
3	35	0	17
4	46	7	12
5	24	22	0
6	0	0	0

^{*} Reaction time 90-15 min at 115-140°C

で位置選択的に環化が進行するが、中員環が縮合したエポキシアルコールの環化は立体障害も無視できないと結論づけている⁴⁹⁾。

Nicolaou ら⁵⁰⁾は、メキシコ女性が避妊薬として飲用している茶の主成分 Zoapatanol の全合成にエポキシアルコールの環化を用いている。エポキシアルコール(68)を DMSO 中 KH で処理してオキセパン(69)とし、(±)-Zoapatanol(70)を合成した。

この他、Bartlett ら⁵¹⁾の立体選択的テトラヒドロフランの合成、(±)-ristosamine 合成⁵²⁾、McCombie ら⁵³⁾の

1,3-ジオキソランの合成や、psorospermin の合成⁵⁴⁾などがエポキシアルコールの環化によって行われている。

3. 酸触媒による環化

3.1. エポキシオレフィンの環化 カチオン性オレフィンの環化は1950年代に始まり、Stork-Eschenmoser の仮説⁵⁵⁾によりバイオメティックなステロイド・テルペンの合成を促すこととなった⁵⁶⁾。エポキシオレフィンがこの環化の引き金となったことは確かである。酸触媒によるエポキシ環化は、i)酸のエポキシド酸素への配位、ii)カルボカチオンの安定化する方向にC-O結合が切れやすい、iii)Baldwin の環化の規則に合致するように親電子中心が攻撃してきて環化する、という経路をとるのが一般的である(図3)。

Fig. 3

Goldsmith⁵⁷⁾はポリオレフィンの末端エポキシドが酸で環化しA環を形成する際の遷移状態がいす型配座をとるとするならば、3位水酸基はエクソリアルになるはずであることを予測したが、van Tamelen ら⁵⁸⁾はスクアレン-2,3-エポキシド(71)から72のカチオンを経るラノステロールへの環化でこのことを証明し、さらに、酵素を用いた時と SnCl₄を用いた場合とを比較して、いずれも基本的には同じメカニズムで進行すること、この環化の径路は完全に協奏的ではなく配座的にはリジッドな環状カルボカチオンを経由するものであろうと述べている。

このような基礎に立ち環化反応を行っている例は多く、Niwa ら⁵⁹⁾の epoxygermacrene などを基質とする環化、エポキシビニルエーテルの環化⁶⁰⁾、エポキシフラン(73)を環化させて74としこれをフラノイドセスキテルペン pallescensin A へと導いた例⁶¹⁾、(+)-aphidicolin の合成⁶²⁾、(±)-maritamol の全合成⁶³⁾、Shirahama ら⁶⁴⁾の humulene-9, 10-epoxide (75)を BF₃・Et₂O および TMSOTf で処理し、それぞれ77, 79を得た例や Mlotkiewicz ら⁶⁵⁾の環化など主として立体選択的な天然物合成に応用されている。

3.2. 酸触媒による複素環形成反応 アニオンによるエポキシド環化でも酸触媒による環化でも、exo モードでの環化を例にとると、攻撃を受けるエポキシ炭素(α-

Scheme 9

位)上で Walden 反転をし、 β -炭素上の立体化学は保持されるのがこのエポキシド環化の特徴である(図3)。

Roush ら⁶⁶⁾はエポキシカルバメート(80)が酸で環化させると、環状カルバメートとはならず立体選択的に環状カーボネート(81)を生成すること、さらにこの α -攻撃による生成物(81)はアリル転位をおこして立体保持の82を生成することを報告している。彼らはここで環状カーボネートの生成条件を酸、酸水溶液、各種ルイス酸存在下などで詳細に研究している。

一方、エポキシカルバメートの立体選択的環化を行い、これを開環することで立体選択的トリオール合成に応用している例もある。Corey ら⁶⁷⁾はロイコトリエンの合成の際に酸による環化反応・開環を行っている。また、Katsuki ら⁶⁸⁾もエポキシカルバメートの酸による環化と開環をエナンチオ選択的にを行い、得られた1,2-または1,3-ジオールを一つの単位としてのばしてゆくという方法で糖類の合成を行っている。同様のアイデアでNicolaou ら⁶⁹⁾も lipoxin A の全合成を行っている。

3.3. 酸によるエポキシアルコールの環化 Kishi ら⁷⁰⁾は酸触媒下エポキシアルコールを環化させて lasalo-

cid A および monensin の右半分(C, D, E 環)の合成にエポキシ環化を応用している。Hatakeyama ら⁷¹⁾も verrucosidin の全合成の際の一ステップに、カンファースルホン酸(CAS)を用い 83 から 84 を合成している。SnCl₄ を用いるとこの環化反応は異なる立体選択性を示して 85 を与え、BF₃·Et₂O を用いると位置選択性の異なった 4 員環を生成したと報告している。

Scheme 13

Nicolaou ら⁷²⁾も CAS を触媒として ionophore 系抗生物質のエナンチオ選択的的合成を行っている。

エポキシアルコールの環化を応用した Zoapatanol の合成は多く、Cookson ら⁷³⁾は 86 に各種酸触媒を用いてオキセパン環(87)を選択的に得る条件を見出した上で、全合成に発展させている。その他 Zoapatanol の合成は Chen⁷⁴⁾, Whitby⁷⁵⁾, Kociński⁷⁶⁾らが酸触媒を用いたエポキシ環化を利用して合成している。

エポキシアルコールの CAS による環化で最も重要な研究は Nicolaou ら^{77a)}の brevetoxin B の合成研究であろう。彼らは 5-*exo* および 6-*endo* の両方の環化が可能なエポキシアルコール(88)を 6-*endo* 体(89)に環化させ^{77b)}, 6-*exo* と 7-*endo* で環化可能な 90 を選択的に 7-*endo* 体(91)に環化させる方法を見出したこと^{77c)}, および 8 員環(94)生成にチオアセタール(93)を用いた環化を開発

し^{77d)}これらを組合わせて brevetoxin B の全合成へつなげているものであるが、既に総説^{1c, 18)}などにも報告されているので、紙面の都合で割愛させていただくことにした。

この他 Sharpless ら⁷⁸⁾の VO(OEt)₃ を用いた環化や、Danishefsky⁷⁹⁾, Corey⁸⁰⁾ らの例、およびエポキシカルボン酸の環化によるフェロモンの合成例⁸¹⁾などがある。

3.4. エポキシアリルシランおよびアリルスズの環化
アリルシランやエポキシシランは炭素環や複素環構築に有用で、既にこれらの分子間反応に関しては Fleming⁸²⁾によって総説にまとめられている。エポキシアリルシランのルイス酸による分子内環化反応は、Procter ら⁸³⁾によって始められ位置および立体選択的に炭素環構築に有用であることが示された。Hatakeyama ら⁸⁴⁾も同様の基質を用いて環化させ、天然物 brefeldin C の合成を行っている。スルホンを含むエポキシアリルシランのジアステレオ選択的環化の例⁸⁵⁾も報告されている。

Armstrong ら⁸⁶⁾はエポキシアリルシラン(95)を BF₃·Et₂O で環化させて 96 とし、日本産ホップから単離されたモノテルペン karahana ether(97)を合成した。この際環化反応はいす型遷移状態を通して進行すると説明している。

Molander ら⁸⁷⁾はエポキシアルデヒド(98)とアリルシラン(99)を SnF₂ の存在下で反応させてジオール(101)を合成した。この反応では *in situ* で生成したアリルスズが 98 と反応して 100 のようなスズのキレーションに

Scheme 14

Scheme 15

よりエポキシド環への攻撃が制御され、101 が優位に生成したと説明している。彼らはさらに、エポキシアリスズのエピ化を詳細に研究している⁸⁸⁾。エポキシアリスラン(102a)およびスズ(102b)をルイス酸を用いて環化させ、反応温度、ルイス酸の種類、加える順序などについて検討している。BF₃・Et₂Oを用いた時はいずれからでも103と104の混合物を与えるが、立体選択性は単一のジアステレオマーのみを与える選択性を示し、TiCl₄を用いた時には0°Cで104のみを好収率で与えた。加える順序については、TiCl₄の希薄溶液に102bをゆっくり加えると104のみが定量的に得られ、これを逆にすると103と104の混合物を低収率で与えるという顕著な差が示された。7-endo 体(104)が生成するのは105のような遷移状態が7-endo 攻撃に有利であるためと説明している。

4. 我々の開発したエポキシ環化反応

アリルシランやアリスズの分子間および分子内付加反応における高い化学および立体選択性が見い出され、これを炭素環構築に利用する道が開かれたが、我々はこれをエポキシドと組み合わせることでさらに高い選択性を発現させることを目的とし、併せてその選択性を支配する要因についても検討を加えた。

まず、エポキシアリスズ化合物(106)の簡便な合成法を開発し、ルイス酸存在下での環化反応を検討した。無置換の基質(106a)(*n*=2)についてエポキシドをアリスズ部位をつなぐアルキレン鎖長に依存して、環化生

成物を高収率で与える条件を見出した⁸⁹⁾。この環化反応では5-*exo* 環化と6-*endo* 環化の両方が進行したが、6-*endo* 環化においては *cis* 体(109)のみであった。

次に種々の置換基を有する106の環化反応がルイス酸のみならず *n*-BuLi の存在下でも容易に進行することを明らかにした(表4)。ここでは反応方法によって位置および立体選択性を高く制御でき、同一の基質から5-*exo* または6-*endo* 環化生成物を作り分けることのできる有用な手法を開発した。5員環を生成する場合の立体選択

Scheme 16

性については、ルイス酸を用いた時にはトランスに置換した R^1 の大きさに依存して選択性が逆転すること、これに反し、 n -BuLi を用いた場合には置換基 R^2 の大きさが選択性を支配することが明らかとなった(表4)⁹⁰⁾。

また一般に立体電子効果から不利とされる 5-endo 環化が $BF_3 \cdot Et_2O$ の存在下での 106 ($n=1$) の反応で高立体選択的におこることがわかった。本反応の位置および立体選択性は上記の反応の場合と異なり、エポキシドやアリルスズ部位の置換基によって影響を受けないことから、この選択性を支配する要因を遷移状態でのモデルで考察した⁹¹⁾。

5. ラジカル環化

シクロプロピルメチルラジカルがホモアリルラジカルに転位可能であることは予想されるが⁹²⁾、Nugent ら⁹³⁾はこれと同じようにエポキシドと常磁性金属との σ -コンプレックスが電氣的にシクロプロピルメチルラジカルと等価であると仮定し、エポキシドに Cp_2TiCl を作用させればラジカル環化が進行するものと考え実験を行った。この結果 111 から 112 が位置および立体選択的に生成することを明らかにした。彼らはさらにこのラジカル環化を応用してスピロラクトンの合成も行っている⁹⁴⁾。

6. その他のエポキシド環化

エポキシド環化に Pd 触媒を用いている例が報告されている。Trost ら⁹⁵⁾はエポキシスルホンをもスフィン/パラジウム(5:2)を含むポリスチレン担持触媒を用いて環化させ 10 員環を生成させている。この反応は高濃度

Scheme 17

Table 4 $TiCl_4$ and BuLi-promoted cyclization reactions of 106 ($n=2$).

Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	TiCl ₄ -promoted reaction			BuLi-promoted reaction		
						Yield (%)	Regio-selectivity 5-exo : 6-endo	Stereoselectivity 5-exo : 107 : 108	Yield (%)	Regio-selectivity 5-exo : 6-endo	Stereoselectivity 5-exo : 107 : 108
a	H	H	H	H	H	100	>99 :	74 : 26	79	>99 :	7 : 93
b	H	Me	H	H	H	93	>99 :	80 : 20	91	91 : 9	26 : 74
c	H	<i>i</i> -Pr	H	H	H	83	>99 :	91 : 9	89	82 : 18	90 : 10
d	H	H	Me	H	H	93	>99 :	72 : 28	76	- : >99	-
e	H	Me	Me	H	H	88	>99 :	76 : 24	87	- : >99	-
f	H	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	95	>99 :	73 : 27	89	- : >99	-
g	H	H	H	Me	Me	90	2 : 98	- : >99	96	>99 :	9 : 91
h	H	Me	H	Me	Me	89	6 : 94	- : >99	96	>99 :	46 : 54
i	H	H	H	H	Et	97	>99 :	73 : 27	86	>99 :	7 : 93
j	H	H	H	Me	Me	91	93 : 7	27 : 73	92	>99 :	9 : 91
k	H	H	H	Ph	H	100	3 : 97	- : >99	96	70 : 30	- : >99

で大環状化合物を合成するのに利用可能である。

Takahashi ら⁹⁶⁾も Pd(TBAA)を触媒としエポキシスルホン(113)を環化させ立体選択的にラクトン(114)(114:116=92:8)を合成している。トランスエポキシスルホン(115)からもラクトン(116)(114:116=5:95)を生成させ、環化が立体選択的であることを確かめている。彼らはこれを利用して 11-デオキシ-PGE₁ を合成している。

7. おわりに

エポキシド環化を有機合成、特に天然物合成の一ステップに利用している例は極めて多く、本総説で採録できなかった論文もある。著者らの興味と必要とする内容を中心にして集めたので、重要な文献を見落していることもあろうかと危惧している。読者諸兄のご教示をいただければ幸いである。

終りに、本総説に関し、終始ご教示・ご援助を賜った千葉大学工学部教授山田和俊教授に感謝いたします。

(平成4年1月28日受理)

文 献

- 1a) A.S. Rao, S.K. Paknikar, J.G. Kirtane, *Tetrahedron*, **39**, 2323 (1983)
- b) J.G. Smith, *Synthesis*, **1984**, 635
- c) T.L.B. Boivin, *Tetrahedron*, **43**, 3309 (1987)
- d) 小野光則, 有合化, **38**, 923 (1980)
- e) B. Frei, 飯塚健, 石井啓太郎, *O. Jeger*, 有合化, **43**, 55 (1985)
- f) 香月昴, 有合化, **45**, 90 (1987)
- g) 小槻日吉三, 有合化, **48**, 612 (1990)
- 2) 例えば, A. Pfenniger, *Synthesis*, **1986**, 89
- 3a) I. Fleming, I. Paterson, *ibid.*, **1979**, 446
- b) B.M. Trost, S.R. Angle, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6123 (1985), ほか
- 4) G. Stork, L.D. Cama, D.R. Coulson, *ibid.*, **96**, 5268 (1974)
- 5) G. Stork, J.F. Cohen, *ibid.*, **96**, 5270 (1974)
- 6) J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734
- 7) J.H. Babler, A.J. Tortorella, *J. Org. Chem.*, **41**, 885 (1976)
- 8) T. Matsuo, K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1979
- 9a) D. Seebach, I. Willert, A.K. Beck, B.-T. Gröbel, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 2510 (1978)
- b) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis*, **1977**, 357
- c) K. Krohn, G. Borner, *J. Org. Chem.*, **56**, 6038 (1981)
- 10) M. Apparu, M. Barrelle, *Tetrahedron*, **34**, 1691 (1978)
- 11) Y. Gaoni, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 503
- 12) B. Corbel, T. Durst, *J. Org. Chem.*, **41**, 3648 (1976)
- 13a) B. Corbel, J.M. Decesare, T. Durst, *Canad. J. Chem.*, **56**, 505 (1978)
- b) J.M. Decesare, B. Corbel, T. Durst, J.F. Blount, *ibid.*, **59**, 1415 (1981)
- c) 大環状ケトン合成; A. Fischli, Q. Branca, J. Daly, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2443 (1976); α -ビニルスルホンルエポキシドの環化; S.W. McCombie, B.B. Shankar, A.K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6301 (1985)
- 14) J.K. Krandall, R.D. Huntington, G.L. Brunner, *J. Org. Chem.*, **37**, 2911 (1972)
- 15) Z.K.-Machnik, J. Zakrzewski, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2091 (1980)
- 16) Y. Gaoni, *Tetrahedron*, **28**, 5525, 5533 (1972)
- 17) L.A. Last, E.R. Fretz, R.M. Coates, *J. Org. Chem.*, **47**, 3211 (1982)
- 18) M.J.S. Dewar, J.M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6557 (1970)
- 19) R.M. Coates, E.R. Fretz, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1955
- 20) J.Y. Lallemand, M. Onanga, *ibid.*, **1975**, 585
- 21) S.J. Levine, M.P. Bonner, *ibid.*, **1989**, 4767
- 22) R. Achini, W. Oppolzer, *ibid.*, **1975**, 369
- 23) W.C. Still, *ibid.*, **1976**, 2115
- 24) J. Wolinsky, P. Hull, E.M. White, *Tetrahedron*, **32**, 1335 (1976)
- 25) G. Stork, Y. Kobayashi, T. Suzuki, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1661 (1990)
- 26) C.K. Bradsher, D.C. Reames, *J. Org. Chem.*, **43**, 3800 (1978)
- 27) K.L. Dhawan, B.D. Gowland, T. Durst, *J. Org. Chem.*, **45**, 922 (1980)
- 28) J.H. Babler, W.E. Bauta, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4323 (1984)
- 29) M.P. Cooke, Jr., I.N. Houppis, *ibid.*, **26**, 3643 (1985)
- 30) M. Kodama, Y. Matsuki, S. Ito, *ibid.*, **1975**, 3065
- 31) K. Shimada, M. Kodama, S. Ito, *ibid.*, **21**, 4275 (1981)
- 32) R.M. Cory, D.M.T. Chan, F.R. McLaren, M.H. Rasmussen, R. M. Renneboog, *ibid.*, **1979**, 4133
- 33a) M. Kodama, Y. Matsuki, S. Ito, *ibid.*, **1976**, 1121
- b) M. Niwa, M. Iguchi, S. Yamamura, *ibid.*, **1979**, 4291
- 34) N. Minami, S.S. Ko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1109 (1982)
- 35) B. Bernet, A. Vasella, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5491 (1983)
- 36) R. Julina, T. Herzig, B. Bernet, A. Vasella, *Helv.*

- Chim. Acta*, 69, 368 (1986)
- 37) G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1489
- 38) S. Knapp, P.J. Kukkola, S. Sharma, S. Pietranco, *Tetrahedron Lett.*, 28, 5399 (1987)
- 39) S. Knapp, P.J. Kukkola, S. Sharma, T.G. Murali Phar, A.B.J. Noughton, *J. Org. Chem.*, 55, 5700 (1990)
- 40) S. Knapp, P.J. Kukkola, *ibid.*, 55, 1632 (1990)
- 41) M.E. Jung, Y.H. Jung, *Tetrahedron Lett.*, 30, 3337 (1989)
- 42) S.W. McCombie, T.L. Nagabhushan, *ibid.*, 28, 5395 (1987)
- 43) C.E. Adams, F.J. Walker, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 50, 422 (1985)
- 44) J.E. Baldwin, C.-S. Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 261
- 45) C. Bonini, *Tetrahedron Lett.*, 29, 815 (1988)
- 46) W.R. Roush, M.A. Adam, *J. Org. Chem.*, 50, 3752 (1985)
- 47) M.F. Grundon, H.M. Okely, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1975, 150
- 48a) A. Murai, M. Ono, T. Masamune, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 864
- b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50, 1226 (1977)
- 49) T. Masamune, M. Ono, S. Sato, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 371
- 50) K.C. Nicolaou, D.A. Clarmon, W.E. Barnett, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6611 (1980)
- 51) P.A. Bartlett, C. Chapuis, *J. Org. Chem.*, 51, 2799 (1986)
- 52) F.M. Hauser, S.R. Ellenberger, *J. Org. Chem.*, 51, 50 (1986)
- 53) S.W. McCombie, W.A. Metz, *Tetrahedron Lett.*, 28, 383 (1987)
- 54) K.S. Reddy, O.H. Ko, D. Ho, P.E. Persons, J.M. Cassady, *ibid.*, 28, 3075 (1987)
- 55a) G. Stork, A.W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5068 (1955)
- b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, 38, 1890 (1955)
- 56) W.S. Johnson, *Bioorg. Chem.*, 5, 51 (1976)
- 57) D. Goldsmith, *Fortsch. Chem. Org. Naturst.*, 29, 363 (1971)
- 58) E.E. van Tamelen, D.R. James, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 950 (1977), and references cited therein
- 59) S. Yamamura, M. Niwa, M. Ito, Y. Sato, *Chem. Lett.*, 1982, 1681, and references cited therein
- 60) R.K. Boeckman, Jr., K.J. Bruza, G.R. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 7101 (1978)
- 61) D. Nasipuri, S.R.R. Chaudhuri, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1975, 262 and references cited therein
- 62) S.P. Tanis, Y.-H. Chuang, D.B. Head, *J. Org. Chem.*, 53, 4929 (1988) and references cited therein
- 63) E.E. van Tamelen, J.G. Carlson, R.K. Russell, S.R. Zawacky, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4615 (1981)
- 64) H. Shirahama, K. Hayano, G.S. Arota, T. Ohtsuka, Y. Murata, T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1982, 1417 and references cited therein
- 65) J.A. Mlotkiewicz, J.M.-Rust, P.M.-Rust, W. Parker, F.G. Riddell, J.S. Roberts, A. Sattar, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 3887
- 66a) W.R. Roush, R.J. Brown, *J. Org. Chem.*, 47, 1371 (1982)
- b) W.R. Roush, R.J. Brown, M. DiMare, *ibid.*, 48, 5083 (1983)
- 67) E.J. Corey, P.B. Hopkins, J.E. Munroe, M. Marfat, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7986 (1980)
- 68) T. Katsuki, A.W.M. Lee, P. Ma, V.S. Martin, S. Masamune, K.B. Sharpless, D. Tuggenham, F.J. Walker, *J. Org. Chem.*, 47, 1378 (1982)
- 69) K.C. Nicolaou, C.A. Veale, S.E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 7515 (1985)
- 70) T. Fukuyama, C.-L. J. Wang, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 260 (1979) and references cited therein
- 71) S. Hatakeyama, K. Sakurai, H. Numata, N. Ochi, S. Takano, *ibid.*, 110, 5201 (1988)
- 72) K.C. Nicolaou, D.P. Papahatjis, D.A. Claremon, R.E. Dolle, III, *ibid.*, 103, 6967 (1981)
- 73) R.C. Cookson, N.J. Liverton, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1985, 1589
- 74) R. Chen, D.A. Rowand, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6609 (1980)
- 75) R. Whitby, C. Yeates, P. Kocienski, G. Costello, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 429
- 76) P. Kocienski, C. Love, R. Whitby, D.A. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2687 (1988)
- 77a) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, P.K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5330 (1989)
- b) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, P.K. Somers, C.-K. Hwang, *ibid.*, 111, 5335 (1989)
- c) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, C.-K. Hwang, M.E. Duggan, C.A. Veale, *ibid.*, 111, 5321 (1989)
- d) K.C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M.E. Duggan, *ibid.*, 111, 6682 (1989) and references cited therein
- 78) D.J. Morgans, Jr., K.B. Sharpless, S.G. Traynor, *ibid.*, 103, 462 (1981)
- 79) S.J. Danishefsky, R. Hungate, G. Shulte, *ibid.*, 110, 7434 (1988)
- 80) E.J. Corey, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3171

- (1988)
- 81) L.G.-Giang, X.H.-Jian, W.B.-Chi, G. G.-Zhong, Z.W.-Shan, *ibid.*, 26, 1233 (1985)
- 82) I. Fleming, In *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol.3, Edited by D.H.R. Barton and W.D. Ollis, Pergamon Press, Oxford 1979, pp.541-686
- 83a) T.S. Tan, A.N. Mather, G. Procter, A.H. Davidson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 585
- b) G. Procter, A.T. Russell, P.J. Murphy, T.S. Tan, A.N. Mather, *Tetrahedron*, 44, 3953 (1988)
- 84) S. Hatakeyama, K. Osanai, H. Numata, S. Takanono, *Tetrahedron Lett.*, 30, 4845 (1989)
- 85) X.-Y. Xiao, S.K. Park, G.D. Prestwich, *J. Org. Chem.*, 53, 4869 (1988)
- 86a) R.J. Armstrong, L. Weiler, *Canad. J. Chem.*, 61, 214 (1983)
- b) *idem. ibid.*, 64, 584 (1986)
- 87) G.A. Molander, D.C. Shubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 576 (1987)
- 88) G.A. Molander, S.W. Andrews, *J. Org. Chem.*, 54, 3114 (1989)
- 89) M. Yoshitake, M. Yamamoto, S. Kohmoto, K. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1990, 1226
- 90) *idem. ibid.*, 1991, 2161
- 91) *idem. ibid.*, 1991, 2157
- 92) J.K. Kochi, D.M. Singleton, L.J. Andrets, *Tetrahedron*, 24, 3503 (1968)
- 93) W.A. Nugent, T.V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 8561 (1988)
- 94) T.V. RajanBabu, W.A. Nugent, *ibid.*, 111, 4525 (1989)
- 95) B.M. Trost, R.W. Warner, *ibid.*, 104, 6112 (1982)
- 96) T. Takahashi, H. Kataoka, J. Tsuji, *ibid.*, 105, 147 (1983)

書 評

化学生態学外論 生物たちの不思議な物語

深海 浩 著
化学同人 出版
206 ページ; 定価 1,854 円

題名から分かるように、この本は有機合成化学の専門書ではない。本書に「化学生態学外論」というような副題がつけられているが、その副題のように本書は生物の生態を化学物質から解明しようとする天然物化学と生態学との境界領域に位置する化学生態学の紹介書といってもよいであろう。こう書くと堅苦しい本のように思えるかも知れないが、著者の人柄のにじみでた物語風の非常に面白い読み易い本である。本書は第1話の「ドードー鳥絶滅の謎」に始まり、生物間の、特に昆虫と他の生物との関係についてそれに関連する化学物質の役割を追求した著者らの仕事を中心に13の話からなっている。本書は昨年1年間にわたり雑誌「化学」に連載された話を一部手直しして単行本として出版されたものである。小生は化学連載中からかかさず読んでいたが、あらためて読みなおしてみてもやはり面白い。私談になるが、小生は中

学生、高校生の頃、ずい分と蝶を追いかけた。当時ジャコウアゲハの幼虫がその先に別の幼虫がいるのも構わず、また自分が飢えるかも知れないのに食草のウマノスズクサの茎を食いちぎってしまったのを見て、「なんでこんな馬鹿なことをするのだろう」と不思議でならなかった。この本でその解答というか解釈を与えられてなる程と思ひもう一度観察したいと思った。しかし、それを観察した浦和市郊外ではジャコウアゲハが絶滅して久しくそれもままならない。

この本は天然物化学の最先端の一分野を天然物化学に詳しくない人にも分るように物語り風に解説した本であるが、読みものとしても面白く、また、著者の研究に対する情熱と夢とが行間ににじみでており、ぜひ一読をおすすめしたい本である。

(武井 尚)