隣接基関与を利用する選択的合成反応

橋本 幸彦*・工藤 一秋*・西郷 和彦*

Selective Synthetic Reactions Applying Neighboring Group Participation

Yukihiko HASHIMOTO*, Kazuaki KUDO* and Kazuhiko SAIGO*

We focused on neighboring group participation as a key step for controlling the structures of cationic intermediates, and developed a valuable cation precursor, 2,2-dimethoxyethyl ester, as well as selective reactions directed by a sulfonyl group. It was found that 2,2-dimethoxyethyl esters generate cyclic cationic intermediates on the action of a Lewis acid via neighboring group participation of the ester function toward the acetal carbon. The cationic intermediates thus generated were useful for the stereoselective Michael reaction as well as the Diels-Alder reaction. The reactions applying neighboring effect of a sulfonyl group were also examined. As a result, stereoselective aldol reactions of the substrates containing a sulfonyl group were developed. Moreover, regioselective pinacol rearrangement and allylation reaction, and stereoselective cationic cyclization could be effectively carried out under the control of a sulfonyl group.

Key words : Neighboring group participation ; Lewis acid ; Cationic intermediate ; Sulfonyl group ; Michael reaction ; Diels-Alder reaction ; Aldol reaction ; Pinacol rearrangement ; Cationic cyclization.

1. はじめに

隣接基関与は、加溶媒分解の際の立体化学や反応加速を引き合いにして、多くの初歩的な有機化学の教科書に登場するほど普遍的現象である¹⁾。この隣接基関与を反応制御に取り入れた典型的な例としては、グリコシル化反応を挙げることができる(スキーム1)²⁾。すなわち、

Scheme 1

糖の2-位の水酸基をアシル基で保護したグリコシル供与体の反応を行うと、通常、このアシルオキシ基のアノマー位への関与により1,2-*trans*-グリコシル化合物が選択的に得られ、グリコシドやヌクレオシドの合成に広く

利用されている。しかしながら、隣接基関与を他のより一般的な有機合成反応の制御に積極的に取り入れた研究例は、ほとんど見あたらない。そこで、筆者らは、隣接基関与を利用する立体あるいは位置選択的な反応の開発を目的として検討を行った。

2. 2,2-ジメトキシエチルエステルを用いる選択的合成反応の開発

2.1. 立体選択的 Michael 反応

まず、スキーム1に示すグリコシル化反応のエッセンスのみを抽出し、 α -アシルオキシアセタールを基質として用いる反応を試みた。この形の化合物のうち最も単純な2,2-ジメトキシエチルエステルは、一方のメトキシ基を脱離させることにより、隣接基関与を経て1,3-ジオキソラン-2-イリウムイオンを与えるものと考えられる。実際、クロトン酸エステル1では、ジクロロメタン中、Lewis酸である四塩化チタンを -45°C 以上の温度で作用させると容易に目的とするカチオン2が生成し、原料のエステルは完全に消失することが ^{13}C NMRにより明らかになった。さらに、このようにして調製したカチオン2に対して、エノラート等価体であるエナミンを作用させ、メタノールにより反応を停止すると、

* 東京大学工学部化学生命工学科 ()

* Department of Chemistry and Biotechnology, Faculty of Engineering, The University of Tokyo ()

Scheme 2

Fig. 1 Chair like transition state leading to *syn* adducts.

Michael 型の付加物が高い *syn* 選択性で得られることを見いだした(スキーム 2)³⁾。この立体選択性を説明するために、図 1 に示すエナミンの窒素とカチオン中心とが静電相互作用により引き合った形の 6 員環椅子型遷移状態を想定している。通常、 α,β -不飽和エステルに対するケトンエノラートの立体選択的 Michael 反応は困難であり、Enders らによるメタロヒドラゾンを用いる反応などが知られているのみである⁴⁾。しかしこの反応は *anti* 選択的であり、ここで開発した手法とは対照的である。なお、2-アルケン酸 2,2-ジメトキシエチルにかわり、飽和カルボン酸あるいは 2-アルキン酸から誘導されるエステルを用いると、カチオン中心に直接エナミンの求核攻撃が起こる(スキーム 3)⁵⁾。Claisen 縮合型の反応で

Scheme 3

あり、生成物は一方のカルボニル基のみがアセタールにより保護された 1,3-ジケトンである。

2.2. Diels-Alder 反応への応用

同様のカチオン性中間体は、ジエノフィルとしても高

Scheme 4

い反応性を示すことが期待される。実際、エナミンにかわりジエンを作用させると、温和な条件下、Diels-Alder 反応が進行する(スキーム 4)^{6,7)}。立体選択性、位置選択性ともきわめて高い。2,2-ジメトキシエチルエステルの他、アセトニルエステルのような 2-オキソアルキルエステルを用いても同様の反応が可能である(スキーム 5)^{7,8)}。この場合には、活性化剤としてシリルエー

Scheme 5

テルとトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを組み合わせると円滑に反応が進行する。2-オキソアルキルエステルの中でも、2-オキソシクロペンチルエステルは特に有効であり、例えばスキーム 6 に示すよう

Scheme 6

に、フマル酸混合ジエステルの 2 つのエステル基を区別することが可能である。さらに、得られた生成物はリチウムヒドロペルオキシドにより、選択的に加水分解を行うことができる。

3. スルフェニル基の隣接基効果を利用する選択的合成反応の開発

これまでは、2,2-ジメトキシエチルエステルのエステ

ル部位における反応を述べてきたが、アセタール部位への反応も可能である。実際、通常の Lewis 酸触媒によるアルドール反応の条件下でシリエノールエーテルを作用させると、アセタール部位への反応によりアルドール付加物が得られる(スキーム 7)。そこで、3 のような

Scheme 7

骨格を有する種々の基質に関して、アルドール反応の立体選択性を検討したが、いずれの場合も好結果を得ることができなかった。これは、中間に生成すると考えられる環状カチオン 4 が 5 員環で、立体配座あるいは立体配置に関しても固定されていないことが主たる原因であると思われる。そこで次に、スルフェニル基を有する基質である α -スルフェニルアセタールの反応を試みた。スルフェニル基は、隣接基効果を示す置換基としては、アシルオキシ基と並んで広く知られており^{1,9)}、 β -位のカチオン中心に対して関与し、中間体として 3 員環のエピスルホニウムイオンを与える。

3.1. α -スルフェニルアセタールのアルドール反応

α -スルフェニルアセタールに対して、Lewis 酸の存在下シリエノールエーテルを作用させると、 α -アシルオキシアセタールの場合に比して、良好な立体選択性が観測された。さらに、反応条件を詳細に検討した結果、溶媒や活性化剤の効果はそれほど顕著ではないが、溶媒としてはアセトニトリルを、活性化剤としては触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを用いた場合に最も良好な結果が得られた。スルフェニル基としては、フェニルチオ基よりメチルチオ基などのアルキルチオ基の方が優れている。求核性の高い求核剤を用いたときの方が一般的に高い立体選択性で反応が進行し、また、基質の置換基の立体的かさ高さも立体選択性に影響する。主生成物は *anti* 体であり、多くの場合 90% 以上の選択性で付加物が得られる(スキーム 8)^{10,11)}。大寺らは、出発原料は異なるものの、類似の中間体を経由して類似の生成物を与える反応で、*syn* 選択的な反応を報告しているが(スキーム 9)¹²⁾、筆者らの検討によればこの反応は最も *syn* 体に有利な基質の組み合わせで行われ

Scheme 8

Scheme 9

ている。実際同一の生成物を与える基質の組み合わせで、 α -スルフェニルアセタールの反応を行うと、大寺らの結果と同等の比で *syn* 付加物を優先して与えることがわかった。

当初この反応は、スルフェニル基の関与したエピスルホニウムイオンを経由して進行するという仮説のもと検討を行ったが、主生成物の立体を説明するためには速度論的にも熱力学的にも不利な *cis*-エピスルホニウムイオン中間体を経由していると考えなければならないことなど、いくつかの不合理な点が存在した。そこで現在では、基本的には反応は最も安定なコンホメーションから S_N2 的に進行し、求核性の低い求核剤の場合には一部 S_N1 的にカチオンが生成した後に Felkin-Anh モデルに従って *anti* 体を与えるものと考えている(スキーム 10)¹¹⁾。

Scheme 10

3.2. スルフェニル基による遠隔不斉誘導

スルフェニル基は、 β -位ばかりでなく、 δ -位にも隣接基関与をすることが知られている。例えば、塩化アルキルの加水分解反応において、2-スルフェニル体の反応加速効果は広く知られているが、4-スルフェニル体にお

いても中程度の反応加速効果が観測される¹³⁾。このような効果が有効に利用できれば、隣接する2点間の不斉誘導ばかりでなく、遠隔不斉誘導も可能であると考え、 α -スルフェニルアセタール類にかわり γ -フェニルチオパレルアルデヒドジメチルアセタールのアルドール反応を検討した。しかし、本反応では、ほとんど立体選択性は認められなかった。この場合も、隣接基関与した形の中間体は5員環構造を有し、その柔軟性に問題があると考えられる。そこで次に、より剛直な構造を有するベンズアルデヒド誘導体を用いて反応の検討を行った。すなわち、オルト位に1-スルフェニルアルキル基を有するベンズアルデヒドジメチルアセタールを用いて反応を行い、スルフェニル基の隣接基効果を調べた。その結果、この場合は、直鎖状の基質に比べ高い立体選択性が観測された。さらに種々反応条件を検討したところ、スルフェニル基としてかさ高いメシチルチオ基を有する基質を用いて反応を行うと、ほぼ単一のジアステレオマーとして生成物が得られることがわかった(スキーム11)^{14,15)}。ま

た、生成物の立体化学から、反応はスルフェニル基の関与を経て、アセタール炭素上で2度の S_N2 反転を伴って進行するものと考えられる。本反応は、母体のアルデヒドで行っても同一の立体配置を持つジアステレオマーが優先して得られ、多くの場合95%前後の高い選択性を示す¹⁵⁾。5員環スルホニウムイオン中間体の存在は、アルデヒドにLewis酸を作用させることにより¹H NMRで確認できた。

ベンズアルデヒド誘導体の反応で条件検討の結果、メシチルチオ基が本反応では有効であることが明らかになったので、当初の目的であった直鎖状の基質の反応を再検討した¹⁵⁾。 γ -位にメシチルチオ基を有するパレルアルデヒド誘導体あるいはそれらのアセタールの反応は基質により立体選択性は左右されるものの、中程度から高い立体選択性を示す場合が多い。また、主生成物は、

先のベンズアルデヒド誘導体の反応と同様の機構で反応が進行するとした場合と同じ立体配置を有している(スキーム12)。

3.3. 位置選択的ピナコール転位反応

隣接基関与による反応加速効果を利用すれば、構造の類似した2つの反応点を明確に区別することができる。例えば、ピナコール転位反応は重要な骨格転位反応の1つであるが、非対称の出発原料を用いた場合、ピナコールの置換様式により2つの水酸基の脱離能が大きく異なるときを除いて、生成物は2種以上の混合物となる¹⁶⁾。この転位の方向を制御するために、隣接基関与可能な位置にスルフェニル基を導入した基質で反応を行った。検討の結果、特にトルエンのような無極性溶媒中で、スルフェニル基に隣接する水酸基が脱離した形の転位生成物が100%に近い高い選択性で得られることがわかった¹⁷⁾。例えば、スキーム13に示すように、骨格が同一

でスルフェニル基の結合位置のみが異なる2つの基質を用いると、完全に転位の方向を逆転させることができる。また、スルフェニル基はRaney ニッケルで容易に除くことができるため、本反応を利用すれば、スルフェニル基のないピナコールの位置選択的転位生成物も簡便に合成することができる(スキーム14)。

3.4. 位置選択的アリル化反応

酢酸アリル誘導体は、Lewis酸の作用によりシリルエノールエーテルなどの求核剤と反応し、アリル化生成物

Scheme 14

を与える。しかし、中間体であるアリルカチオンの両末端が2級である場合など反応性に差がない場合には、位置異性体の混合物を与える¹⁸⁾。どちら側で優先して求核攻撃が起こるかは、両側の置換基の電子的効果や立体障害の影響を多く受ける。そこで、スルフェニル基の隣接基関与の影響を調べるために、アリルカチオンの一端にのみスルフェニル基が関与可能な基質、すなわち、 α -位がスルフェニルメチル化された酢酸アリル誘導体5を用いて、シリルエノールエーテルとの反応を試みた。その結果、求核攻撃はスルフェニル基に隣接する位置で高選択的に起こり、90~100%の位置選択性で対応するアリル化生成物が得られることを見いだした(スキーム15)^{19, 20)}。反応が隣接基関与を経て進行していることは、

Scheme 15

環状の基質を用いると S_N2 反転が2度起こって立体の保持した生成物が得られることより明らかである。この反応の位置選択性は、半経験的分子軌道法により明らかになった。すなわち、スルフェニル基の関与した形のアリルカチオンに関して計算を行ったところ、関与した側のLUMOの係数が大きく、シリルエノールエーテルのようなソフトな基質がスルフェニル基の β -位に相当する側で優先して反応することが説明できる²⁰⁾。

3.5. 立体選択的カチオン環化反応

3.4. の基質と同様の活性化部位を有しかつ分子内にオレフィンを持つ基質を用いると、カチオン環化反応が

進行する²¹⁾。すなわち、シトラールから容易に誘導される基質6にルイス酸を作用させると環化反応が進行し、中間体としてスルホニウム塩7が生ずる。このカチオンは安定であるため、さらにアミンを作用させ脱プロトン化を行うと、環化生成物が単離できる(スキーム16)。

Scheme 16

このとき、原料の二重結合は *cis-trans* の混合物でも問題なく、異性化しつつ反応が進行する。また、主生成物の立体配置は *cis* であり、このことは中間に生成すると考えられるエビスルホニウムイオンが分子内のオレフィンにより求核攻撃を受ける際、*cis* 体を与えるような遷移状態のほうが、より分子軌道の重なりが大きいことから説明できる。しかしながら、より自由度の大きい飽和の基質8では、同様の条件($R=Ph$)ではほとんど立体選択性は見られない。この場合は、スルフェニル基上の置換基をかさ高くすると($R=2,4,6$ -triisopropylphenyl), 高立体選択的に *trans* 体が得られる(スキーム17)²²⁾。この効果は必ずしも明らかではないが、立体障害により *cis* 配置を持つスルホニウム塩中間体の生成が困難にな

Scheme 17

り, *trans* 体が遊離になるものと考えられる。また, 環化により 5 員環を形成するような系では, 中間のスルホニウム塩が *trans* 縮環の 5 員環となることがきわめて不利であるため, *cis* 体のみが生成する。この反応は, テルペンやステロイド類などの合成の際の有用な手段になるものと思われる。

4. むすび

以上述べてきたように, 隣接基関与という現象を利用した選択的合成反応について検討し, いくつかの立体あるいは位置選択的反応の開発に成功した。従来, 反応の選択性の発現には金属テンプレートの利用が標準的であり, また, 主流でもあった。近年, Lewis 酸を利用する選択的な反応が数多く開発されているものの, ここで報告した一連の反応のように, カチオン性中間体の分子骨格をそのまま利用する方向の研究はまだ端緒についたばかりであり, 今後, ますますこの分野の発展が期待される。

最後に, 本研究は, 町田茂博士, 長島忠道氏, 佐藤康司氏をはじめとした数多くの学生諸君との協同研究の成果であり, ここに改めて感謝の意を表します。

(平成 6 年 9 月 5 日受理)

文 献

- 1) B. Capon, S.P. McManus, "Neighboring Group Participation", Plenum Press, New York, Vol.1, 1976
- 2) C.U. Pittman, Jr., S.P. McManus, J.W. Larsen, *Chem. Rev.*, **72**, 357 (1972); K. Igarashi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **34**, 243 (1977); H. Paulsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 155 (1982); idem, *Chem. Soc. Rev.*, **13**, 15 (1984)
- 3) Y. Hashimoto, S. Machida, K. Saigo, J. Inoue, M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, **1989**, 943; S. Machida, Y. Hashimoto, K. Saigo, J. Inoue, M. Hasegawa, *Tetrahedron*, **47**, 3737 (1991)
- 4) D. Enders, K. Papadopoulos, B.E.M. Rendenbach, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3491 (1986); D. Enders, B.E.M. Rendenbach, *Tetrahedron*, **42**, 2235 (1986)
- 5) K. Saigo, S. Machida, K. Kudo, Y. Saito, Y. Hashimoto, M. Hasegawa, *Synth. Commun.*, **20**, 2197 (1990)
- 6) Y. Hashimoto, K. Saigo, S. Machida, M. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5625 (1990)
- 7) Y. Hashimoto, T. Nagashima, K. Kobayashi, M. Hasegawa, K. Saigo, *Tetrahedron*, **49**, 6349 (1993)
- 8) Y. Hashimoto, T. Nagashima, M. Hasegawa, K. Saigo, *Chem. Lett.*, **1992**, 1353
- 9) K.-D. Gundermann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2**, 647 (1963); D.C. Dittmer, B.H. Patwardham, "The Chemistry of the Sulphonium Group", ed. by C.J.M. Stirling, John Wiley & Sons, Chichester, 1981, p.387
- 10) K. Saigo, K. Kudo, Y. Hashimoto, H. Kimoto, M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, **1990**, 941
- 11) K. Kudo, Y. Hashimoto, M. Sukegawa, M. Hasegawa, K. Saigo, *J. Org. Chem.*, **58**, 579 (1993)
- 12) T. Sato, J. Otera, H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, **55**, 6116 (1990)
- 13) H. Böhme, K. Sell, *Chem. Ber.*, **81**, 123 (1948)
- 14) Y. Hashimoto, Y. Sato, K. Kudo, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7623 (1993)
- 15) Y. Hashimoto, Y. Sato, N. Takeshita, K. Kudo, K. Saigo, *Tetrahedron*, **50**, 8317 (1994)
- 16) H. Christol, A.P. Crapcho, F. Pietrasant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 4059; B.P. Mundy, R. Srinivasa, R.D. Otzenberger, A.R. DeBernardis, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2673; T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1992**, 81
- 17) K. Kudo, K. Saigo, Y. Hashimoto, K. Saito, M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, **1992**, 1449
- 18) M.T. Reetz, S. Hüttenhain, P. Walz, U. Löwe, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4971; T. Mukaiyama, H. Nagaoka, M. Ohshima, M. Murakami, *Chem. Lett.*, **1986**, 1009
- 19) K. Kudo, K. Saigo, Y. Hashimoto, H. Houchigai, M. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4311 (1991)
- 20) K. Kudo, Y. Hashimoto, H. Houchigai, M. Hasegawa, K. Saigo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 848 (1993)
- 21) K. Kudo, Y. Hashimoto, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7063 (1993)
- 22) C. Liu, Y. Hashimoto, K. Kudo, K. Saigo, unpublished result.