Folding Strain Stereocontrol — 閉環反応における ジアステレオ選択性

野 老 山 喬*

Folding Strain Stereocontrol — Diastereoselectivity in Ring-Closure Reaction

Takashi TOKOROYAMA*

Potentiality of diastereofacial selection in ring-closure reaction of the substrate with a stereogenic center in the acyclic chain is discussed in terms of “folding strain stereocontrol”, which implies that the difference between total sums of the strain energy involved in the diastereomeric foldings in the transition state is determinative for the diastereofacial selectivity. Firstly, elucidation of the concept is provided referring to the asymmetric induction in intermolecular reaction and literature examples of remote diastereoselection in the ring-closure are briefly surveyed. Then, an account of our investigation directed to generalization of the concept is described. The diastereoselection in cyclization was studied with regard to the locational relationship of the substituents as well as the other factors in the substrates: alkyl- and oxy-substituted 2-(6'-trimethylsilylhex-4'-enyl)-cyclohex-2-enones and alkyl-substituted ethyl 7-bromo-2-methylheptanoates. In the second substrates, the utilization of the oxy-substituents as a stereocontrolling group has been explored in connection with a stereoselective synthesis of clerodane diterpenoid. Cyclization reaction of 5-methyl- or 5,6-dimethyl-8-trimethylsilyloctenals was also studied for the stereoselective synthesis of marine natural products. The folding strain stereocontrol is proved to influence diastereoselectivity of a ring-closure reaction to a greater extent than generally thought and the utility of stereoselective ring construction using this approach is emphasized.

Key words: Diastereoselection in ring-closure reaction, Diastereoselective ring construction, Folding strain stereocontrol, Remote diastereocontrol, Stereocontrolling group, Stereoselective synthesis, Stereoselective synthetic design, Synthesis of clerodane diterpenoid.

1. はじめに

立体選択的な環化反応は、環形成と立体中心の選択的導入を同時に達成できる点で、環状化合物の合成のうえで極めて効率的である。このようなことから Diels-Alder 反応に代表される環状付加反応は、立体選択的な合成の戦略・戦術として汎用されてきている¹⁾。一方立体選択的な閉環反応の例は限られており、組織的な研究はほとんどなく、あまり注目を惹いてないのが現状である。筆者らはクレロダンジテルペンの立体選択的合成²⁾

と関連してスキーム 1 に示すような完全な二重の立体制御を含む閉環反応を見だし³⁾、シスクレロダンジテル

Scheme 1

*

*

ペンの骨格をワンポットで構築する第三代合成法へと発展させた⁴⁾。この環化反応に含まれる立体制御は、1つは反応に関与する2つの二重結合の配向に関与する単純ジアステレオ選択 (simple diastereoselection)、もう1つは側鎖の立体源中心 (stereogenic center) に関するジアステレオ面選択 (diastereofacial selection) である。前者については遷移状態において、2つの π 結合が π antiperiplanar 配向 **4a** と synclinal 配向 **4b** のいずれをとるかが問題となるが、恐らく立体電子のおよび立体障害の相乗効果から **4a** が優先されたものと思われる (orientation

Fig. 1

control)。これらのことは、議論の残されている立体制御の興味ある問題の1つであるが⁵⁾、機会があれば稿を改めて触れることにしたい。後者のジアステレオ面選択は、分子内反応であるために遷移状態において取り得る配座が規制を受けるため、分子間反応とはまた異なった要素も含んでいる。この論文の標題である folding strain stereocontrol とは、これらの点の考察から発展した考えである^{3,6,7)}。

2. 閉環反応における Folding strain stereocontrol

2.1. Folding strain stereocontrol

スキーム1の環化反応におけるジアステレオ面選択の理由は、いす型の遷移状態を前提とすると、1のメチル基の配座に関して **4a**, **4c** の二通りが考えられ、その中 **4c** の方は1,3-アリル相互作用^{8,9)}のためにエネルギー的に不利になり **4a** の方が優先されるとして説明される。しかしこの反応の立体選択性は、アリルシランの二重結合の配位と無関係であり、*E* 体の場合1,3-アリルひずみは0.73 kcal/mol 程度 (*Z* 体では ~ 4.73 kcal/mol) と考えられるので^{9,10)}、得られた選択性を説明するのに十分でない。ところが **4a** と **4c** を見比べてみるとメチル基の配座が、それぞれ疑エカトリアル、疑アキシアルになっている。両者の配座のエネルギー差は、後者の方が二重のゴーシュ相互作用 (より正確には、一方は重なり相互作用に近い) を受けるため ~ 1.8 kcal/mol 以上不安定である。こう考えると、*E* 体の場合においても **4a** が一方

的に優先されることも頷ける。

一般に立体源中心をもつ分子のジアステレオトピックな原子への反応は、ジアステレオ面選択の可能性があり、不斉誘起と呼ばれる。特別の配座的効果がない限り、有効な面選択が起こるのは、立体源中心が反応点に隣接している1,2-不斉誘起に限られる。そしてカルボニル基の求核付加反応の場合に選択性を予測するために、現在最もよく使われるのが Felkin-Anh モデルである。このモデルは、反応に伴うねじれひずみの変化に立体電子的效果を加味することから成立している。一方環化反応にあっては、反応に関わる基の配向・配座は立体電子的・立体的制約を受けるとともに、環状遷移状態をとるための新たなひずみの要素が加わってくる。すなわち鎖状前駆体がジアステレオ的遷移状態にフォルディングするためのひずみの差が選択性を決める重要な因子となる。そしてこのことは、結合原子と立体源中心が離れており立体電子の影響が期待できないときにも、有効に働く可能性がある。このようなとき、主要なジアステレオ的遷移状態 **A**, **B** の間の選択性は、それぞれのひずみエネルギーの総和の差によって決まると考えることができる (スキーム2)。これが、folding strain stereocontrol の基本概念である。ジアステレオ的フォルディング **A**, **B** のエネルギーバランスに影響を与えると因子としては、ねじれひずみ、非結合相互作用、アリルひずみ、静電相互作用等種々のものが考えられ¹¹⁾、有効な選択性の発現に必要なエネルギー差は2~3 kcal/mol であることから、folding strain stereocontrol によるジアステレオ制御の可能性は大きい。遷移状態の配座エネルギーに関して、環系を構成する原子の種類 (配位数, 結合半径)¹²⁾、置換基のかさ高さあるいは極性が問題となる一方、反応点の原子と立体源中心の位置関係も重要であろう。立体源中心と反応点が1,2-の位置関係にあるような系では、立体電子的要因も競合してくる可能性がある。比較のかさ高さが少なく、電気陰性度の高いヘテロ原子基の場合は問題となるだろう。その他遷移状態で新しく形成されつつある結合との位置関係で、置換基の立体エネルギーに

Scheme 2

与える影響は微妙に変わってくるものと考えられる。分子の総ひずみエネルギーすなわち立体エネルギーは、分子力場計算によって定量化され、遷移状態への摘要の試みも多くなされている^{13,14)}。このことによって、ジアステロ的遷移状態の folding strain の差が定量的に予測されることが望ましいが、現在においては必ずしも容易ではない。したがって便宜的に、定性的な見積もりが必要となってくるが、この場合重要なことは関連するひずみエネルギーを総合的に考えることである。folding strain stereocontrol による有効なジアステロ面選択の例は、文献上でもかなり見られるが、代表例を次に記す。

2.2. 閉環反応におけるジアステロ面選択の実例

2.2.1. 分子内 Diels-Alder 反応

最初に述べたように、Diels-Alder 反応はそれ自体高度の立体選択性を有する環化反応であるが、さらに洗練化されたのが分子内 Diels-Alder 反応で、この 20 年間複雑な環系の立体選択的構築の戦略として広く用いられてきた¹⁵⁾。立体選択性に関して基本的にジェン系とジェノフィル系の配向がエンドかエキソかの問題があるが(生成物の環結合のトランスかシスカに関係する)、両者

Scheme 3

をつなぐ鎖上に立体源置換基があれば、この置換基に関するジアステロ面選択性が問題となる。これらの選択性は、環化基質の構造的な特徴および反応条件によって複雑に変化するが、よい選択性が認められた例が多くある¹⁶⁾。配座的に動きやすいモノ置換 1,7,9-decatrienone および 1,6,8-nonatrienone の反応の立体選択性については、Roush によってまとめられているが(スキーム 3 に、前者の場合(1)、(2)を記す)¹⁵⁾、トランスおよびシス環結合生成物のいずれの場合も、置換基がより安定な配座をとる遷移状態が優先するとして選択性を説明できる。すなわちトランス遷移状態の場合は、置換基が R¹, R², R³, R⁴ のいずれであっても、エキソトリアル配座が優先されるが(式 1)、シス遷移状態の場合、置換基が R⁴ であるとしばしば A^{1,3} 反発のためアキシャル配座が優先される(式 2)。(式 3)に、トランス生成物の場合の一例を記す¹⁷⁾。

2.2.2. 分子内エン反応

Tietze は、11 のタイプの化合物の熱的およびルイス酸存在下の分子内エン反応を検討し、塩化鉄存在下の反応で 12a が最もよい選択性(98.8:1.2)で得られることを見いだしている(式 4)¹⁸⁾。そしてジアステロマー比の温度依存性より算出した活性化エネルギー差 1.7 kcal/mol は、メチルシクロヘキサンの配座エネルギーにほぼ対応するとしている。この反応は、Corey によって、pseudopterosin 類の合成に利用されている¹⁹⁾。

2.2.3. 分子内求核反応

Kim は、脂肪族鎖にアルキル置換基をもつエステルの分子内エノレートアルキル化反応がジアステロ選択的であることを見だし、種々の環状天然物合成への利用を行っている²⁰⁾。それらの中の例を、スキーム 4 に示す。ほとんどが反応(5)^{20a)}のような、1,2-不斉誘起型の反応であるが、反応(6)のような例もある^{20b)}。吉井らは、tetronasin の合成研究において、共役エステル 17 を、L-selectride で処理すると、環化体 19 が単一生成物として 52~61% の収量で得られることを見いだしている(式 7)²¹⁾。このすばらしい立体制御は、中間に生じたボロンエノレートの分子内共役付加反応が 18 のような配座をもつ遷移状態を優先するためと考えられている。

2.2.4. その他の分子内反応

Hoye らは²²⁾、C₂ 対称もつ 2,4,6,8-tetramethyl-5-hydroxyazelaic acids 20 の動力学的条件下でのラクトン化のジアステロ選択性を(スキーム 4、式 8)、基底状態のいす型フォルディングの配座解析より説明している。20b ではるかによいシス選択性がみられるのは、トランス体を生成するためのフォルディングでは厳しい 1,3-

ジメチル反発があるためと考えられる。

3. Folding strain stereocontrol の概念の一般化に向けた研究

2.2. で紹介した例を含めて、効果的なジアステレオ面選択を含む閉環反応の例は文献上で散見されるが、概念化による積極的な応用は試みられていないように思う。筆者は、この種の反応が立体選択的合成の有用な方法論となり得る可能性もあると考え、一般化のためのいくつかの試みを行ってきた。

3.1. 側鎖の異なった位置にアルキル置換を有する 2-(6'-Trimethylsilylhex-4'-enyl)cyclohex-2-enone 類の環化反応における遠隔立体制御⁽⁶⁾

第 2 章で述べた folding strain stereocontrol の考えか

らすれば、結合原子と閉環鎖上の置換基をもつ原子が離れていても、効果的な不斉誘起を起こす可能性(遠隔立体制御)が十分考えられる。そこで最初に述べた分子内細見-桜井反応に基づく反応系で、側鎖の異なる位置にメチル置換をもつ基質について、4' 位にメチル置換をもつ、もたないの 2 つのシリーズを用い、環化のジアステレオ選択性を調べてみた(スキーム 5)。結果を表 1 に示す。まず 1'-置換基質 23, 24 の環化では、置換基の大きさ、4'-メチル基の有無によって差があるが、一般的にあまりよい選択性は見られない。1'-置換基のエカトリアル配座の優位性とカルボニル基の間のペリ相互作用が拮抗して働くためと考えられる。しかし 2'-メチル置換基質 25 の場合、とくに 4'-メチル基が存在する場合高い選択性を示すことがわかった。さらに 2', 3'-アンチ・ジ

Scheme 5

Table 1 Diastereoselectivity in the ring closure reaction of 2-(6'-trimethylsilylhex-4'-enyl)cyclohex-2-enones with alkyl groups at various positions in the side chain.

Entry	Cyclization Substrate No	Yield DB (%)	Diastereomeric Selectivity Diastereomers	Cyclization Products ratio	ΔSE^f kcal/mol
1	25a	Z	100	29a/30a	1:1.0 1.13
2	25a	E	79	29a/30a	1:1.8 1.13
3	25b	E ^a	75 ^d	—	— 2.43
4	26a	E ^b	80	31a/32a	1:4.0 —
5	26b	E ^c	99	31b/32b	1:1.7 —
6	27a	E	47 ^e	33a/34a	1:18.7 1.24
7	27b	E	45 ^e	33b/34b	1: >500 3.54
8	28a	E	84 ^e	35a/36a	6.9:1 -1.13
9	28b	E	83 ^e	35b/36b	1:8.7 3.53

^a $E/Z = 7:1$. ^b $E/Z = 16:1$. ^c $E/Z = 7:1$. ^d Complex mixture. The analysis failed. ^e After treatment with NaOMe/MeOH.

^f Calculated by MM-2 for diastereomeric product enols.

メチル基をもつ基質 26 の場合では、2', 3' 位のメチル基の配座の効果が逆方向に働くことが考えられるが、4'-メチル基の有無によって、選択性の逆転が見られた。4'-メチル基をもつ基質 26b の環化の場合、2'-メチル基が擬アキシャル配座をとる遷移状態が、4'-メチル基との間の強い 1,3-無結合相互作用のため著しく不安定化されるためと思われる。表 1 の最右欄に、MM-2 で計算した一次生成物であるエノールのジアステレオマーの立体エネルギー差を示してある。基質 25, 26 における 4'-メチル基の有無による選択性の変化に、かなりよく対応している点が興味深い。反応がかなり初期の段階から、生成物に近い配座でのフォルディングを維持しながら進むことを意味しているものと思われる。以上の結果は、反応点より離れた位置に立体源中心をもつ基質の閉環反応においても効果的のジアステレオ面選択の可能性があり、しかもこの可能性は folding strain stereocontrol の考えからある程度予測することができることを示している。

3.2. 側鎖の異なった位置にオキシ置換を有する 2-(6'-Trimethylsilylhex-4'-enyl) cyclohex-2-enone 類の環化反応における遠隔立体制御²³⁾

前項において 2'-アンチ・メチル置換基の存在によって、基質 1 の環化のジアステレオ面選択性が逆転することがわかった。そこでもし 2'-置換基を環化後除くことができる制御基として使えば、8,9-トランスジメチルクレロダン骨格^{*1}を作ることができるのでないかと考えた。基質合成の便利さから、そのような基としてオキシ基を用いることにした。2'-オキシ置換基をもつ基質は、スキーム 6 に示す方法で立体選択的に合成し、それぞれ四塩化チタン存在下で環化反応を行った。シン・アセトキシ体 36c の環化では、2'-および 3'-置換基の側鎖のジアステレオ的フォルディングに及ぼす効果が同方向に働くことから予想されるように、8,9-シス・ジメチル体 37c のみが選択的に得られる。一方アンチ・アセトキシおよび α -ブチルジメチルシリルオキシ体 36a, 36b の環化では、4 種のジアステレオマー 37, 38, 39, 40 をそれぞれ 7.7 : 1 : 2.4 : 0 および 4 : 1 : 2 : 2 の比率で与える。ここで 38, 40 は、2.1. で述べた単純ジアステレオ選択 (orientation stereocontrol) が逆転した生成物である。このような生成物は、次に述べる 1'-オキシ置換基質の環化反応でも得られるが、オキシ置換基がルイス酸との配位に参加することにより、antiperiplanar 配位の優位性が崩れるためと考えられる。ところで 8,9-トラ

Scheme 6

ンスジメチルクレロダンジテルベン合成に必要な立体化学をもつ生成物 39 も得られることがわかったが、選択性は低い。オキシ置換基は、メチル基に比べてかさ高さが小さく (A 値 : OAc, 0.71; Me, 1.8 kcal/mol), 制御基としては不十分なためだと思われる。

次に 1'-オキシ置換をもつ基質の環化の選択性についても調べてみた。基質は、それぞれ立体選択的に合成した²⁴⁾ *E* および *Z*-アルデヒド 41, 42 を 1-ethylenedioxy-2-lithio-2-cyclohexene と反応させ、生成したシン、アンチ・アルコール 43, 44 をシリカゲルクロマトグラフィーで分け、それぞれ 4 種のオキシ誘導体 (TBDMS, MOM, Ac, Me) に導くことによって合計 16 種を作った。それぞれについて、四塩化チタンおよび三フッ素化ホウ素エーテル付加錯体の存在下に環化させた。反応は、オキシ基の脱離下に行進し、オクタロン誘導体を一般に 4 種のジアステレオマーの混合物として与えた。*E*-基質についての結果のみを表 2 にしめす。*Z*-基質の環化の立体選択性も、基本的には *E*-基質の場合と類似するが、最も大きな違いは 45d を生成する傾向が強くなり、45c の生成はほとんど見られない²³⁾。全般的に通常の立体制御 (normal orientation and folding stereocontrols) に基づく生成物 45a が優先して生じ、アンチ基質 43b においてこの傾向が強い。このことは、1'-オキシ基はそのかさ高さにもよるが基本的に、カルボニル基との間のペリ相互作用によって、synperiplanar よりも clinal な配座を

*1 天然に存在するクレロダンジテルベンにおいて、8,9-位に存在する C₁ 置換基はほとんどがシス配位であるが、数%ほどトランス配位をもつ化合物が見いだされている。

Scheme 7

Table 2 Diastereoselectivities in the cyclization of diastereomeric 1'-oxy-substituted (*E*)-2-(3',4'-dimethyl-6'-trimethylsilyl-4'-hexenyl)-2-cyclohexenones 43.

Substrate R /config.	Lewis acid	Formation ratio ^{a, b, c} (yield, %)			
		45a: 45b:	45c:	45d:	
TBDMS/ <i>syn</i>	TiCl ₄	13	0	74	13 (77)
TBDMS/ <i>syn</i>	BF ₃ ·OEt ₂	68	12	9	11 (56)
MOM/ <i>syn</i>	TiCl ₄	24	0	20	56 (50)
MOM/ <i>syn</i>	BF ₃ ·OEt ₂	86	14	0	0 (78)
Ac/ <i>syn</i>	TiCl ₄	10	0	13	77 (96)
Ac/ <i>syn</i>	BF ₃ ·OEt ₂	20	0	38	42 (71)
Me/ <i>syn</i>	TiCl ₄	97	0	0	3 (50)
Me/ <i>syn</i>	BF ₃ ·OEt ₂	73	15	6	6 (71)
TBDMS/ <i>anti</i>	TiCl ₄	83	10	7	0 (77)
TBDMS/ <i>anti</i>	BF ₃ ·OEt ₂	12	5	71	12 (66)
MOM/ <i>anti</i>	TiCl ₄	79	15	6	0 (80)
MOM/ <i>anti</i>	BF ₃ ·OEt ₂	80	12	8	0 (72)
Ac/ <i>anti</i>	TiCl ₄	95	3	0	2 (88)
Ac/ <i>anti</i>	BF ₃ ·OEt ₂	81	19	0	0 (86)
Me/ <i>anti</i>	TiCl ₄	26	21	31	22 (81)
Me/ <i>anti</i>	BF ₃ ·OEt ₂	70	15	15	0 (70)

^a The reactions with TiCl₄ and BF₃·OEt₂ were conducted in CH₂Cl₂ solution respectively at -78 °C and at ambient temperature for 30 min.

^b The formation ratios were determined from the integral of terminal methylene signals in ¹H NMR spectra.

^c The selectivities over 50% are listed as bold letters.

優先すると考えられる (スキーム 8, 46, 47 参照)。このことは二配位の四塩化チタンを用いたときにもあてはまるが、メトキシ体では、例外的にルイス酸の配位能に対

Scheme 8

応した傾向が見られる。オキシ置換基の種類、立体化学およびルイス酸の組み合わせによっては、通常選択性のくずれた生成物 45c あるいは 45d が主生成物となる。これらの選択性発現の明確な解析は残された問題であるが、この項で述べた環化反応で、考えられるジアステレオマー 4 種の中 3 種を立体選択的に得ることができ、45a は 8,9-シスジメチル (通常型)、45c は 8,9-トランスジメチル・クレロダンジテルペンの合成中間体となり得る²⁵⁾。

3.3. 5,6-Dimethyl-8-trimethylsilyl-6-octenals のジアステレオ選択的環化反応²⁶⁾

以上の研究は、高度の二種ジアステレオ制御を見いだした 1→2 の環化反応 (スキーム 1) に関連する系についてであるが、より単純な閉環反応についても folding strain stereocontrol に基づくジアステレオ制御の可能性を検討した。最初の例は、直接天然物合成への応用を目指して行ったものである。すなわち沖縄産 *Agelas* 属の海綿には、Na, K-ATPase 阻止活性をもつ単環性、二環性ジテルペン類が存在するが²⁷⁾、その中の agelasin F (48), ageline A (49) に共通して存在するシスジメチルシクロヘキセン環の立体選択的構築に、ジアステレオ選択的閉環反応の利用を考えた。そのために基質 50, 51 の *E*-および *Z*-体をそれぞれ立体選択的に合成し、種々の酸性試薬の存在下、分子内細見-桜井反応による環化のジアステレオ選択性を検討した²⁶⁾。結果の一部を表 3 に示す。2 級メチル基の相対配位に関するジアステレオ面選択 (52a+52b あるいは 53a+53b) は、二置換アリルシ

Fig. 2

Table 3 Diastereoselectivity in cyclization of 5-methyl-8-trimethylsilyl-6-octenals^a.

Entry	Substrate	Acid Reag.	Product ratio ^{b,c} a : b : c : d				Yield (%)
1	50a	SnCl ₄	80	20	-	-	54
2	50a	CF ₃ CO ₂ H	90	10	-	-	57
3	50b	SnCl ₄	20	80	-	-	54
4	50b	CF ₃ CO ₂ H	-	100	-	-	57
5	51a	SnCl ₄	83	8	7	2	90
6	51a	CF ₃ CO ₂ H	73	10	14	3	90
7	51b	SnCl ₄	53	40	5	2	90
8	51b	CF ₃ CO ₂ H	45	45	5	5	90

^a Reactions were conducted by the addition of acid reagents (1.3 eq) in CH₂Cl₂ cooled to -78 °C for those with SnCl₄ and to -20 °C for those with CF₃CO₂H

^b Ratios were estimated from integral of the methyl singlets in the 400 MHz ¹H NMR spectra.

^c 52 for entries 1~4, 53 for entries 5~8.

ラン基質 50 では完全であるが、天然物の合成に用いる三置換基質 51 でも、80~90% は達成される。これは今まで述べてきたように、遷移状態における A^{1,3} およびゴーシュ相互作用の差によるものと考えられる (54, 55 参照)。50 より 51 の方が選択性が悪いのは、四面体化しつつある C-6 上のメチル基のゴーシュ相互作用が 54 (R³=Me) の方で余分に加わり、55 (R³=Me) とのエネルギー差が減じるためと考えられる。水酸基の相対配位に関する単純ジアステレオ選択性は、アリルシラン基の重なり型配向を前提とすると (3.4.1. 参照), アルデヒド

基の配向 (エキソおよびエンド) に関係する。とくに二置換アリルシラン基質 50 では、E-体、Z-体の間で選択性が逆転するという興味ある結果が得られたが、本題からはずれるので詳しくは述べない。上に得られた中間体 53 について立体選択的な側鎖の延伸を行い、天然物 48²⁹⁾ および 49²⁹⁾ の合成を完成した。

3.4. 異なった位置にアルキル置換を有する Ethyl 7-bromo-2-methylheptanoates の環化反応における遠隔立体制御⁷⁾

さらに閉環反応におけるジアステレオ選択性を調べるためのより簡便な系として、最近 Kim が天然物の立体選択合成に広く用いている (2.2.3. 参照)²⁰⁾ 分子内エステルエノレートアルキル化反応を選び、研究を行った。

3.4.1. 鎖上の異なった位置にメチル基を有する基質のジアステレオ選択性

2 位のほかにそれぞれ 3, 4, 5, 6 位にメチル基をもつ 4 種の基質 56, 57, 58, 59 を合成し、LDA 存在下の環化反応のジアステレオ選択性を検討した (表 4)。5-メチル体 58 の場合を除き、このような系においても、一般的に folding strain の差によってかなりの選択性が達成されることがわかる。また 57, 59 の環化では、基質を変えることによってシス、トランスの化合物を立体分岐的に主生成物として得ることができる。さてこれらの選択性の理由の議論の前提として、エステルエノレートの配向に関して重なり型 (eclipsed または skew) 63a の方が二分型 (bisected または gauche) 63b よりも、アリリックな系で一般的に考えられているように安定であると考え^{9,10)}。すると 56 および 57 の環化の選択性は、既に

Table 4 Remote diastereocontrol in the cyclization of ethyl 7-bromo-2-methylheptanoates with a methyl group at various positions of the chain^{a)}.

Entry	Substrate R ¹ R ² R ³ R ⁴				No.	Yield (%)	Products No.		Ratio (trans/cis)
1	Me	H	H	H	(62)	78	(66a/66b)		96 : 4
2	H	Me	H	H	(63)	83	(67a/67b)		1 : >99
3	H	H	Me	H	(64)	66	(68a/68b)		79 : 21
4	H	H	H	Me	(65)	53	(67a/67b)		93 : 7

^{a)} The reactions were conducted with 3 equivalents of LDA in THF at -78 °C.

Fig. 4

これまで行った議論(2.1., 3.1. 参照)で説明可能である。その他な58の環化の選択性が57のそれと比べて悪いかとのことと、59の環化の時の選択性の説明が必要である。前者の問題に関しては、57の環化の際4-メチル基が擬アキシャル配座をもつ遷移状態64では、厳しい1,3-ジメチル無結合相互作用が存在するのに対して、58の環化では、遷移状態65と66の間のエネルギー差が主としてゴーシュ相互作用に限定されるためであると考えられる^{*2}。後者に関しては61aが61bに優先して生じるためには、1,3-ジアキシャル反発を含む遷移状態68が67に優先せねばならず、一見考えにくいことである。しかし確かに遷移状態67を不安定化する要因として、C7-Br結合とC6-Me結合がsynperiplanar配置をとるための厳しい相互作用(ねじれひずみ+van der Waals反発)が予想される一方、68に変わる遷移状態68aは、ツイストボートであること、二分型であることの二重の不安定化要因があり考えにくい。したがって現在のところ、C2-C7の距離がまだ比較的大きい遷移状態では、1,3-ジメチル反発は意外と小さいため(van der Waals)反発は、距離の減少によって急激に減少する!), 67よりはむしろ68が優先するのでないかと考えている。

3.4.2. 置換基のかさ高さとジアステレオ選択性

folding strain stereocontrol の考え方からすれば、フォルディングする鎖上の置換基のかさ高さを増すにつれてジアステレオ選択性も増大するはずである。このことを

^{*2} 観察された選択性は、メチル基の配座エネルギー(1.8 kcal/mol)より予測される値よりかなり低い。5-メチル基が擬アキシャル配座をもつ遷移状態66において、メチル基に対してゴーシュ配座をとるC6-C7結合が末端にあり、C2-C7結合がゆるい段階では立体化学的規制が比較的小さく、62aを生じる遷移状態65の優先性が減じていることも考えられる。

Table 5 Effect of the bulkiness of the substituent on diastereoselectivity in the cyclization of 5-substituted 7-bromo-2-methylheptanoates.

Entry	Substrate R	Diastereomeric Yield (%)	Products Ratio (trans/cis)	A-value (kcal/mol)
1	Me	66	79 : 21	1.8
2	Et	89	79 : 21	1.8
3	<i>i</i> -Pr	85	86 : 14	2.1
4	Ph	80	74 : 26	2.9
5	<i>t</i> -Bu	77	89 : 11	>4.5

選択性が不十分であった5-位置置換体58の環化について、調べてみた(表5)。予想どおり、5-置換基のかさ高さが増すにつれて選択性の向上が見られるが、フェニル基の時A値と比較して選択性の悪いことと、*t*-ブチル基の時選択性がA値から期待されるほどの選択性が見られないことは、コメントを要する。前者の問題についてはフェニル基がその配向によってメチル基よりも配座エネルギーに与える影響が少ないことは指摘されており、さほど不思議ではない^{10,30}。後者の結果はいす型かつ重なり型の遷移状態の優先を前提とする立場からは意外で、さらに検討を要する問題であると考えられる。

4. まとめ

以上天然物合成の新規なジアステレオ選択的骨格構築法を模索する過程で提起した、立体制御の新しい方法論の確立を目的とした研究について述べた。folding strain stereocontrol の考え方では、閉環反応のジアステレオ選択性を、閉環鎖のジアステレオ的フォルディングのエネルギー差を基礎として議論する。閉環反応におけるジアステレオ面選択において、folding strain という分子間の反応にはない新しい要因が重要であるのと立場である。そしてこの考えに立てば、反応点から離れた位置に立体中心をもつ系でも、十分有効な不斉誘導が達せられる可能性がある。これまでも閉環反応におけるこの種の遠隔立体制御の例を文献にかなり見いだすことができるが、方法論的なまとまった議論はない。folding strain stereocontrol の考え方によって、ジアステレオ的遷移状態のエネルギー差に関与するひずみの要因を、より実質的に考えることができると思う。そしてこのことによってジアステレオ的環構築法の反応設計が可能であり、ジ

アステレオ選択的閉環反応はこれまで考えられていた以上に立体選択的戦術として有用になると考える。これらのことは、この論文で紹介した筆者らの限られた例からご理解いただけたと思う。

これからの問題として、さらに広い範囲の反応あるいは立体源中心を含む閉環反応系への展開、定量的な反応設計の手段としての分子軌道・分子力場計算からのアプローチなどが残されていると考えるが、この論文で提起した folding strain stereocontrol の概念に基づく立体制御は、発展性のある興味ある問題であると思われる。

謝 辞 本研究は大阪市立大学理学部において、飯尾英夫、臼杵克之助、塚本正満、浅尾和彦、麻田俊浩、岡田公一、加藤 仁、草香 央、青戸剛彦、服部多恵子の諸氏とともに行われたものであり、ここに深謝する。

(平成 8 年 3 月 15 日受理)

文 献

- 1) 例えば (a) G. Desmoni, G. Tacconi, A. Barco, G.P. Pollini, "Natural Product Synthesis through Pericyclic Reactions", American Chemical Society, Washington, 1983; (b) T.L. Ho, "Carbocyclic Construction in Terpene Synthesis", VCH Publishers, Weinheim, 1988, pp.329-432; (c) W. Oppolzer, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.5, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp.315-399
- 2) 野老山 喬, 有合化, 51, 1164 (1993)
- 3) T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, H. Iio, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5067 (1984)
- 4) T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, T. Asada, H. Iio, *Tetrahedron Lett.*, 28, 6645 (1987)
- 5) 例えば (a) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.*, 93, 2207 (1993); (b) S.E. Denmark, N.G. Almstead, *J. Org. Chem.*, 59, 5130 (1994); (c) G.E. Keck, S.M. Dougherty, K.A. Savin, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 6210 (1995)
- 6) T. Tokoroyama, K. Okada, H. Iio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1572
- 7) 投稿中, T. Tokoroyama, H. Kusaka, *Can. J. Chem.*, "Folding Strain Stereocontrol in Cyclohexane Ring Formation by Means of an Intramolecular Ester Enolate Alkylation Reaction"
- 8) F. Johnson, *Chem. Rev.*, 68, 375 (1968)
- 9) R.W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, 89, 1814 (1989)
- 10) J.L. Broeker, R.W. Hoffmann, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 5006 (1991)
- 11) 反発力のほかに、配位、水素結合、分散力その他の吸引的相互作用も考慮に入れる必要がある。例えば: E. Juaristi, "Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis", John Wiley & Sons, New York, 1991, Chap. 18
- 12) ref. 11, Chap. 16
- 13) J.E. Eksterowicz, K.N. Houk, *Chem. Rev.*, 93, 2439 (1993)
- 14) A. Bernardi, C. Gennari, J.M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 2613 (1995)
- 15) W.R. Roush, in "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.5, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp.513-550 および引用文献
- 16) (a) ref. 15, pp.532-539; (b) D.F. Taber, "Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reaction", Springer, Berlin, 1984, pp.50-57; (c) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.*, 16, 187 (1987); (d) W. Carruthers, "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis" Pergamon Press, Oxford, 1990, pp.158-162
- 17) J.A. Marshall, J.E. Audia, J. Grote, *J. Org. Chem.*, 51, 1157 (1986)
- 18) (a) L.F. Tietze, U. Beifuss, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1767 (1986); (b) *idem*, *Synthesis*, 1988, 359; (c) L.F. Tietze, U. Beifuss, J. Antel, G.M. Sheldrick, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27, 703 (1988); (d) L.F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *ibid.*, 27, 1186 (1988); (e) *idem*, *J. Org. Chem.*, 54, 3120 (1989)
- 19) E.J. Corey, P. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5472 (1989)
- 20) (a) S.H. Anh, D. Kim, M.W. Chun, W.-K. Chung, *Tetrahedron Lett.*, 27, 943 (1986); (b) D. Kim, H.S. Kim, *J. Org. Chem.*, 52, 4633 (1987); (c) D. Kim, Y. M. Jang, I.O. Kim, S.W. Park, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1988, 760; (d) D. Kim, S. Kim, J.J. Lee, H.S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4027 (1990); (e) D. Kim, Y.K. Lee, Y.M. Jang, I.O. Kim, S.W. Park, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 3221; (f) D. Kim, Y.K. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6885 (1991); (g) D. Kim, J.I. Lim, K.J. Shin, H.S. Kim, *ibid.*, 34, 6557 (1993); (h) D. Kim, K.J. Shin, I.Y. Kim, S.W. Park, *ibid.*, 35, 7957 (1994); (i) D. Kim, Y.S. Kwak, K.J. Shin, *ibid.*, 35, 9211 (1994)
- 21) (a) K. Hori, N. Hikage, A. Inagaki, S. Mori, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Org. Chem.*, 57, 2888 (1992); (b) K. Hori, H. Kazuno, K. Nomura, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.*, 34, 2183 (1993); 類似例として (c) Y. Yokoyama, K. Tsuchikura, *ibid.*, 33, 2823 (1992); (d) N. Sida, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 57, 5049 (1992)
- 22) T.R. Hoyer, D.R. Peck, T.A. Swanson, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 2738 (1984)
- 23) T. Tokoroyama, M. Kato, T. Aoto, T. Hattori, H. Iio, Y. Odagaki, *Tetrahedron Lett.*, 35, 8247 (1994)
- 24) T. Asao, H. Iio, T. Tokoroyama, *Synthesis*, 1990,

- 25) 野老山 喬, 飯尾英夫, 加藤 仁, 服部多恵子, 青戸剛彦, 大塚尚美, 山村美穂, 未発表
 26) K. Asao, H. Iio, T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6397 (1989)
 27) H. Nakamura, H. Wu, J. Kobayashi, M. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *J. Org. Chem.*,

- 28) K. Asao, H. Iio, T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6401 (1989)
 29) K. Asao, H. Ito, T. Tokoroyama, *Chem. Lett.*, 1989, 1813
 30) W. Smadja, *Synlett*, 1994, 1, ref. 12

書 評

LATEX マクロの八衢

藤田 眞作 著

アジソン・ウエスレイ・パブリッシャーズ・ジャパン 259 ページ 定価 2,400 円

身の回りを見渡してみると手書きの書類をみる機会がほとんどなくなりました。ちょっとしたお知らせから報告書, 論文まで, ワードプロを利用して書類を作成している方々が非常に多いと思います。有機合成化学の分野では, Mac や Windows マシンで走る“WYSIWYG”方式のワードプロが普及していますが, 一方で, 書式コマンドを本文中に入力しながら文章を作成する方式の文書整形ソフトにも根強い人気があります。その代表が今回紹介する Latex (Tex) です。

本書は, Latex を普段から使いこなした定型なスタイルファイルに物足りなさを感じている方々を対象として, 様々なマクロの作り方, 利用の仕方について著者のノウハウが詳細に書かれており, 既存のスタイルファイルをカスタマイズしたり, 自分用のスタイルファイルを新たに作成したいと考えている方々のための参考書として最適の本です。本書の内容は入門者向けではないので, Latex を始めてみたい方々は同著者の書かれた“化学

者・生化学者のための Latex—パソコンによる論文作成の手引き (東京化学同人)”から読み始めるのがよいでしょう。著者も述べているように, 本書は Latex マクロを系統的に学習するのに適した内容構成はとらず,むしろ Latex の利用者が実際に文章を整形する上で遭遇するであろう課題をマクロを利用してどのように解決するかに主題がおかれています。本文は練習問題も含めて 33 のトピックスに大きく分けられ, マクロの実例をふんだんに引用しながら解説を加えているので, 問題解決の実例やヒントを容易に見つけることができる内容になっています。さらに, マクロ引数の範囲, 展開のルール, カウンターの利用法, 中間ファイルの取り扱いなど, マクロを作成する上で有用な情報が満載されています。

本書は, 日頃から Latex (Tex) を愛用し, さらに一歩踏み込んで自分流に Latex を使いこなしたいパワーユーザーの方々に是非一読をお薦めしたい。(山田晴夫)