総合論文

2,4-ペンタンジオールをキラル連結架橋に用いる立体区別反応：簡便で確実な不斉反応の開発

杉村 高志*

Stereodifferentiating Reaction by Using 2,4-Pentanediol as a Chiral Linking Bridge. Development of Simple and Reliable Asymmetric Reactions

Takashi SUGIMURA*

The diastereodifferentiating reactions between a prochiral substrate and a reagent connected with optically active 2,4-pentanediol were studied. The reactions based on this simple design were found to give products of over 99% diastereomeric excess during carbenoid addition, *meta*-arene-olefin photocycloaddition, oxidative couplings, and epoxidation, and after removal of the chiral auxiliary from the products, optically pure compounds were obtained in good yields. By using the obtained asymmetric reaction, total synthesis of (+)-africanol was achieved in 16 steps. Newly found highly effective and diastereodifferentiating radical abstraction was applied for total syntheses of (+)-ipomeamarone and (–)-ngaione.

Key words: Asymmetric reaction, Chiral linking bridge, Diastereodifferentiation, Optically active compound, Natural product synthesis, Radical hydrogen abstraction.

有機反応化学の著しい進展に伴い、目的化合物の合成経路設計の自由度が増し、複雑な化合物が比較的短段階で合成できるようになった。しかし、目的化合物を光学活性体に限ると、経路の長さ、合成にかかるコスト、全体の収率等が、対応するラセミ体の合成に比べ見劣りするものが現状である。このような不斉合成における問題点は、合成経路設計が使用できる原料や反応に制限されているために他ならない。ここ20年の不斉反応の開発はめざましく、多くの高立体区別反応がすでに開発されているが、私共の研究室では少し視点を変えて、実際の合成における使いやすさに主眼を置いた、簡単な操作で確実に高光学純度の生成物が得られる不斉反応の開発を行ってきたので、その結果を中心に紹介する。

1. 反応設計

本稿で紹介する不斉反応はいずれも不斉源にプロキラルな反応基質と反応試薬(反応活性種)を組み込み立体区別を行っている。すなわち、不斉源は基質と試薬を結ぶ架橋部に位置し、分子内反応の立体を制御することになる。不斉源として光学活性2,4-ペンタンジオール(PD)を主に用いた。基質と試薬はPDのジオール部にそれぞれ結合または配位することになる。

Fig. 1

この反応設計の特長は、1) C_2 対称の不斉源を用いていることから基質や試薬の導入に位置選択性が要求されない、2) 不斉源部は官能基が他にないことから用いる試薬

1995 年度有機合成化学奨励賞受賞

* 姫路工業大学理学部 ()

* Himeji Institute of Technology, Faculty of Science ()

と反応や配位をしない、すなわち安定で反応阻害を行わない、3)かさ高い置換基がなく反応の立体反発による阻害がほぼ無視できる、4)分子内反応の際、架橋部は7から9の中員環を形成し、ほとんど歪みを持たない、などが挙げられる。すなわち、様々な基質と試薬の組み合わせによる分子内反応が可能であり、これらを共通の立体区別機構により行うことができる。

一方、これらの反応設計上の適応範囲の広さを生む長所は、一般的高立体区別を行う反応設計の必要条件とは相反することになる。たとえば、プロキラル基質としてオレフィンを用いた場合、図2に示すような2つの反応遷移状態が予想される。架橋部の立体配座の自由度は高く、両遷移状態の間で歪みや立体反発にほとんど差が見いだされない。そこでこの反応設計に基づく不斉反応の開発において問題となるのは、このような簡単な反応設計で十分な立体区別が行えるか、ということになる。

以下、不斉源部の合成、反応の立体区別性とその応用について述べる。

Fig.2

2. 光学活性1,3-ジオール類(不斉源)の合成¹⁾

不斉源を等モル用いる不斉反応を実用レベルで行うためには、光学的に純粋な不斉源の両鏡像体が大量安価に得られることが必要である。本研究では不斉源として用いる光学活性1,3-ジオール類の合成法として、酒石酸修飾ラネーニッケルを触媒とする1,3-ジケトンの不斉触媒水素化反応を用いた。この触媒はラネーニッケルを酒石酸とNaBrの水溶液に加熱するだけの簡単な操作で調製できる安価な不均一系触媒であり、その取り扱いも容易である。従来から知られていた触媒で、たとえばアセト酢酸メチル(MAA)の水素化をすると、80%eeの生成物が得られると報告されている。この触媒を用いて1,3-ジケトンを水素化して得られる1,3-ジオールの混合物を2~4回の再結晶により99.5% ee以上のジオールを得た場合、その収率は25~33%程度であった。触媒の改良を試みた結果、超音波処理したラネーニッケルを修飾した触媒を用いた場合、MAAの水素化で立体区別が86% eeまで向上し、水素化活性も高くなることを見いだした。この触媒を1,3-ジケトンの不斉水素化に用いる

ことにより、再結晶後のジオールの収率を60~65%と倍増することができた。現在、1000 mlの反応容器でアセチルアセトンを水素化して、光学的に純粋なPDを一度に100 g以上得ることができる。本研究で用いる他の光学活性1,3-ジオールも同様に合成した。不斉源の構造と略号を図3に示す。

Fig.3

3. プロキラルオレフィンとジアゾエステルの反応²⁾

まず、オレフィンをプロキラルな基質、ジアゾエステルを試薬とした場合について紹介する。プロキラルオレフィンの(R,R)-PDへの導入は、対応するケトンのアセチル化、異性化により行った。ジアゾエステルは常法により組み込み、基質1a~1hを合成した。

基質1aを銅あるいはロジウム触媒存在下反応すると、分子内でシクロプロパン化した生成物4が得られた。反応収率は条件により変化するが(最高91%)、対応するジアステレオマー5は全く検出されなかった。ジアステレオマー過剰率(de=(4-5)/(4+5)×100)の決定は別途ジアステレオマーの合成を行い決定した。3の誘導体にエチルジアゾ酢酸を分子間で付加すると6の4種類のジアステレオマー混合物が得られ、キャピラリーGLCにより4本ピークに分離して観測された。一方、1aから得られた反応混合物をNaOEtでエステル交換、TBS化した6からは1種類のみしか検出されず、従って1aの反応は99%de以上の生成物を与えると決定した。なお、本文の他の反応に関しても同様の手法でdeを決定している。

4の立体配置はエチルエステルに変換後、酸加水分解すると(-)-(2S)-7が得られることから(1R,6S,7S)と

Fig. 4

決定した。得られた 7 のエナンチオマー過剰率は 80% ee と低下していた。一方、4 のジメチル化、脱水により得られた 8 は >98% de であり、脱アセタール化により光学的に純粋な化合物を得ることができた。

Fig. 5

以上のように 1a の分子内付加反応は完全な立体制御下、オレフィンの *si-re* 面から反応が進行することがわかった。この反応の高立体区別性は触媒の種類、溶媒の変化、アミン添加等に影響されないことから、反応の立体化学は PD 部により直接制御されていると考えられる。1b~h の反応においても生成物はいずれも単一ジアステレオマーであった。これらの生成物はシクロプロパン環上に電子供与基と吸引基を有することから反応性に

富み、各種の光学活性化合物の合成原料として有用と考えられる。また、ジアゾエステルの光および熱反応によるカルベン型の反応も検討を行っている。

4. 光メタアリーノレフィン付加反応³⁾

次にオレフィンの面区別を光付加反応により行う例を紹介する。不斉源部の異なる 10 をアセタール化、プロモ化、脱離により合成し、ビニル化により 11 を合成した。

Fig. 6

11 の光照射によりビニル基がベンゼン環の 2,6-位に位置区別的にメタ付加した場合、ビニル基の付加面により 2 種類のピラジカル中間体が可能であり、シクロプロパンの閉環時にさらに位置異性体が生成し、4 種の異性体が可能となる(図 7 参照)。実際に光反応を行い、生成物の単離後、NMR のカップリングと絶対構造既知の化合物に導くことにより決定した各生成物の収率を表 1 に示す。図 8 に生成物の誘導の 1 例を示した。また生成物の比率から計算により求めた反応の面区別性と閉環位置区別性を表 1 の右に示した。これらの結果から芳香環側に (*R*) 配置のメチル基がある場合 (11a, 11b, 11c)、オレフィンの *si* 面から反応した 12, 14 のみが生成し、さらに 11b の場合、閉環位置の区別も高く、14 が 73% の高収率で生成することがわかった。この基質 11b は (*S,S*)-PD から 2 段階で別途合成することもできる。

分子内光メタアリーノレフィン付加は過去に 5 つ以上の原子により架橋された例が報告されていない点、11e の光付加速度、収率が他の 11 に比べ低い点から、この反応において不斉源部は若干の反応加速をもたらしていると考えられる。

Fig. 7

Table 1

substrate	Reaction time	Isolated Product yield				Olefin addition <i>si</i> attack : <i>re</i> attack	Ring closure 2,8- position : position
		12	13	14	15		
11a	9 h	40%	—	15%	—	100 : 0	73 : 27
11b	4 h	—	—	70%	—	100 : 0	0 : 100
11c	10 h	16%	—	27%	—	100 : 0	38 : 62
11d	9 h	9%	34%	< 1% ^a	< 1% ^a	20 : 80	> 98 : < 2
11e	44 h	19% (racemic mixture)				—	100 : 0

a: Trace amounts of 14 and 15 were detected in the reaction mixture.

Fig. 8

5. ホモカップリング反応⁴⁾

2分子の基質が反応するホモカップリング反応の立体制御を本手法で行う場合、PDへの基質の導入、および生成物からのPDの脱離が2結合同时にできるため、応用例として適切と考えられる。ここでは光延反応により芳香族基が簡便に導入できることを利用して、軸不斉ビナフトールを合成した例を紹介する。基質となる2分子のプロモナフチル基が不斉源に導入された化合物18, 19は、光延反応により完全な S_N2 機構下合成でき、エナンチオマーおよびメソ体は全く生成しなかった。18, 19を、ジリチオ化後、酸化カップリングを行うと20, 21が単一ジアステレオマーとして得られた。収率は酸化条件に依存するが、そのdeはすべて99%以上であり、また分子間反応生成物は検出されなかった。図9中の収率はCuCN添加後、 -78°C で酸素酸化を行ったときのものである。生成物からの不斉源の脱離は、 BBr_3 を用いると

Fig. 9

エピメリ化することなく進行し、光学的に純粋なビナフトールが得られる。この結果は本反応設計が軸不斉の制御にも有効であることを示している。

6. 基質の結合したPDに試薬を配位させる場合

3に亜鉛カルベノイドを反応すると試薬がアルコール部と反応あるいは配位後、オレフィン部に分子内環化付加することが予想される⁵⁾。試薬として過剰の Et_2Zn と CH_2I_2 を用いると、生成するシクロプロパン23, 24のdeは使用する溶媒、試薬の添加条件等に大きく依存した。

エーテル中では 23 と 24 がほぼ等量得られるのに対し、THF 中では 23 の 95% de であった(収率 65%)。一方、不斉源に DMHD(R=*i*-Pr)を用いた基質 22 の場合には溶媒に対する de の依存性は小さく、最高 de >99%(収率 86%)で 25 が得られた。

単離した 23 の酸処理により得られる 2-メチルシクロヘキサノン(27)の光学純度は 20% ee 程度であり、開環反応中エピメリ化が起こった。一方、23 と Hg(OAc)₂ を反応した場合には、単一のジアステレオマー 28 が定量的に得られた。28 を NaBH₄ 還元後、脱アセタール化することにより光学的に純粋な 27 が、また過剰のアクリロニトリル存在下、NaBH₄ 還元することにより 29 が得られた。29 は脱 PD により光学活性ケトンに変換できる。ここで 27 を得た際、回収された PD が (*R,R*)-PD ではなくメソ-PD であることを見いだした。この異常反応に関しては後の天然物合成の項で詳しく述べる。また、23, 25 は定法通りアルコール部の酸化、塩基処理することにより光学活性シクロプロパノール 31 に導くことができる。なお、この反応系に関しては類例も検討している⁶⁾。

亜鉛カルベノイドによるシクロプロパン化反応と同様の立体区別は過酸酸化によっても行うことができる⁷⁾。3 をメタクロロ過安息香酸で酸化するとエポキシドを経由したと思われる生成物 32, 33 の混合物が定量的に得

れた。生成物の de は使用する溶媒に大きく依存するが、塩化メチレン中、-78 °C で酸化した場合、>99% de で生成物 32 が得られた。この反応の溶媒に対する立体区別性依存がアリルアルコールのエポキシ化に比べ強いのは、分子内付加のエントロピー的な有利さがアリルアルコールほどは大きくないことを示している。

7. 天然物合成への応用

PD をキラル架橋とする不斉反応が高いジアステレオマー区別を行うことがわかったので、次の段階として光学活性天然物の全合成に適用を行い、本手法が合成経路の簡略化に寄与できることを検証した。また、新規に見いだしたラジカル水素引き抜き反応を利用した天然物合成も行った。

(+)-アフリカノールの全合成⁸⁾

(+)-アフリカノールは 1974 年に soft coral から単離同定された 5 つの不斉中心を有する 3 環性のセスキテルペンである。全合成は 1986 年にパケットらにより報告されているが、ラセミ体の合成に 30 段階を要し、また非立体区別過程を数カ所含んでいる。我々は前記の不斉反応を利用して、(+)-アフリカノールを短段階で初全合成を行うことを計画した。合成の概略を図 12 に示す。5 員環部の構築には δ, ϵ -不飽和ケトンの還元環化反応を利用することにした。この環化は多数の反応が知られているが、HMPA 中光照射する条件が高収率で進行し、2-(3-ブテニル)シクロペンタノンおよびシクロヘキサノンから 5 員環の縮環部がシス、ヒドロキシル基とメチル基がトランスの生成物を立体区別的に与えると報告されている。34 の 7 員環上の立体化学はシクロプロパン化により構築することにした。すなわち、(*R,R*)-DMHD のジェノールエーテル 36 の電子豊富なエノールエーテル部に DMHD の立体制御下、1 つめのシクロプロパン化が

位置区別的に起こり、その立体反発により2つめのシクロプロパン化がアンチから進行すると予想した。

Fig. 12

5段階で合成したケトン37にアセタール化、異性化を行うと36が位置区別的に合成できた。Et₂Zn/CH₂I₂と反応すると、モノシクロプロパン化された化合物が単一ジアステレオマーとして得られた。反応時間を伸ばすと35がやはり単一ジアステレオマーとして得られるが、2段階目の反応速度が遅く、実際の合成ではモノシクロプロパン体にジハロカルベン付加、Na還元を行うプロセスを採用した。35をHg(OAc)₂で39に変換後、まず加熱脱離(80℃)して脱アセタール化、アリル化を行い41を得た。この時点では41の立体化学が不明であったので、HMPA中光照射し環化を行った。得られた生成物はほぼ等量の4種の異性体混合物であった。これらを単離したが、いずれも天然アフリカノールと一致しないことから41が2-エピ体であると判断した。

そこで39の2位の立体化学を保持したままブテニル基を構築した。39からラジカル付加による鎖延長を経て41のジアステレオマー34を選択的に合成した。34の還元環化は41の場合とは異なり、単一のジアステレオマーを与えるが、縮環部がトランスであった。既知の還元環化反応をすべて適用したが、いずれもトランス環化のみが起こった。この中でNa/MeOH還元の場合のみ立体区別性が低く、4種のジアステレオマー混合物が得られた。これらを分離することにより最終的に(+)-アフリカノールおよび(+)-イソアフリカノールを得た。

以上、(+)-アフリカノールの初全合成を行ったが、全段階数は16であり、最終段階以外はすべて完全な立体

Fig. 13

区別下行うことができた。

(+)-イボメアマロンおよび(-)-ナイオン⁹⁾の全合成

水銀化合物28からの異常生成物30の生成はNaBH₄還元により発生するラジカルのPD部からの水素引き抜きが効率的に起こり、かつ分子間水素付加が立体区別的に起こることを示している¹⁰⁾。還元条件下、過剰のアクリロニトリルを加えた場合には通常の付加体29の他、43が副成し、アクリロニトリルを1等量とした場合は43が主生成物となる。この立体特異的な不斉源部の変換反応を利用して光学活性天然物合成を行った。なお、付加するオレフィンとしてアフリカノール合成に用いたクロロアクリロニトリルを用いた場合は29のタイプの生成物のみが高収率で得られる。

Fig. 14

(+)-イボメアマロンおよび(-)-ナイオンは互いにアンチボードであり、いずれも家畜毒として非常に古くから研究されている天然物であるが、絶対構造の確定は

1982年と以外に新しく、その不斉合成は報告されていなかった。両天然物の共通中間体として **47** を想定し、その前駆体 **46** は光学活性な **45** が合成できればラジカル反応により合成できると考えた。対応する 1,3-ジケトンの不斉水素化、立体区別シクロプロパン化を経て **44** を合成した。**44** と酢酸水銀との反応ではアセタール部のジアステレオマー混合物として **45** が得られるが、反応溶媒によりある程度その比を制御することができた。**45** を 1 等量のアクリロニトリル存在下、還元すると 63% で **46** が得られ、さらに 2 段階でアセタール **47** に導いた。**47** の S_N1 タイプのハイドライド還元(DIBAH など)により **48** へは高収率高立体区別下変換できたが、 S_N2 タイプの反応($TiCl_4/Et_3SiH$ など)は極めて速度が遅く、**49** は得られなかった。そこで S_N1 タイプの反応($TMSOTf/BH_3 \cdot SMe_2$ など)により **48** と **49** の混合物を合成し、分離により **49** を得た。得られた **48**, **49** から天然物の両エナンチオマーをいずれも光学的に純粋に合成することができた。

Fig. 15

まとめ

以上のように本不斉反応設計は不斉源部が小さく、単純で、またフレキシブルであるにも拘らず、極めて高い

立体区別能力を有し、確実に光学活性物質を得る手法として有効であることが実証できた。光学活性化化合物の需要量は様々であり、本手法はキロオーダー程度の合成への適用に効果的と考えている。また、本手法は合成経路の後半への組み込みが容易であり、利用上の特徴と考えている。立体区別機構に関してはまだ完全に理解できていないが、オレフィンの面区別反応では、いずれの場合にも図2の左図から反応が進行していると考えられる。光付加反応で試薬側のメチル基が立体制御を行っている点も考慮すれば、右図におけるオレフィン水素と試薬側のメチル基の根本の水素との立体反発が立体区別の主因と推定される。

不斉反応に関する総説は本誌も含め多数あることから、文献は直接関連する論文のみに留めた。詳細はそれらの論文中の文献を参照していただきたい。本研究は姫路工業大学工学基礎研究所および理学部で行われたものであり、終始ご支援いただいた田井 晰姫路工業大学教授に心からお礼申し上げます。研究を遂行するにあたりご助言をいただいた白子忠男現姫路工業大学学長、井上佳久現大阪大学教授に感謝いたします。また、本研究は数々の共同研究者の努力の結果であり、これの方々へ深く感謝します。

(平成9年2月10日受理)

文 献

- 1) A. Tai, T. Kikukawa, T. Sugimura, Y. Inoue, S. Abe, T. Osawa, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2473 (1994)
- 2) A. Mori, T. Sugimura, A. Tai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 661 (1997)
- 3) T. Sugimura, N. Nishiyama, A. Tai, T. Hakuishi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1163 (1994)
- 4) T. Sugimura, H. Yamada, S. Inoue, A. Tai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 649 (1997)
- 5) T. Sugimura, M. Yoshikawa, T. Futagawa, A. Tai, *Tetrahedron*, **46**, 5955 (1990)
- 6) T. Sugimura, T. Katagiri, A. Tai, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 367 (1992)
- 7) T. Sugimura, N. Nishiyama, A. Tai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 43 (1993)
- 8) T. Sugimura, T. Futagawa, A. Tai, *Chem. Lett.*, **1990**, 2291; *idem, ibid.*, **1990**, 2295
- 9) T. Sugimura, A. Tai, K. Koguro, *Tetrahedron*, **50**, 11647 (1994)
- 10) T. Sugimura, S. Goto, K. Koguro, T. Futagawa, S. Misaki, Y. Morimoto, N. Yasuoka, A. Tai, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 505 (1993)