金属サマリウムを利用する 合成反応の開発

柳田 玲子*

井深 俊郎

The Development of Organic Reactions with Metallic Samarium

Reiko Yanada* and Toshiro Ibuka

The chemistry of metallic samarium (Sm) is of current interest in organic synthesis. Though samarium iodide (SmI_2) is a good synthetic tool (a mild, neutral and ether-soluble one-electron reductant), its sensitivity to air makes it rather difficult to handle. We have been studying the reactivity of Sm to overcome this drawback of SmI_2 . Dehalogenation of *vic*-dihalides with Sm gave alkenes and alkynes. These reductions were accelerated with a catalytic amount of acid. Olefinic double bonds of various α, β -unsaturated carboxylic acid derivatives (ester, amide, nitrile, carboxylic acid) were also reduced to give the corresponding 1,4-reduction products. Aromatic carbonyl compounds were reduced to the corresponding pinacol coupling products with Sm-I_2 or $\text{Sm-I}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ in methanol. *Meso* isomers were mainly produced in the presence of $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Acyl- or alkoxycarbonyl-protected alcohols or amides are deprotected easily and selectively under mild and neutral conditions. Stereoselective allylation and dimerization of optically active imines with Sm and a catalytic amount of I_2 have been successfully accomplished. Both Barbier-type allylation and intermolecular pinacol-like coupling reaction of imines were carried out smoothly to give allylation products and C_2 -2,2'-ethylenediiminodiethanol derivatives in a highly diastereoselective manner. This novel C_2 -dimeric amino alcohols bearing primary alcohols catalyzed enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes.

Key words: metallic samarium, reductive dehalogenation, 1,4-reduction, pinacol coupling, deprotection, diastereoselective allylation of imines, diastereoselective coupling of imines, C_2 -chiral ligand, diethylzinc, enantioselective addition

はじめに

金属サマリウム (Sm) はヨウ化サマリウム (SmI_2) の調製に用いられることで知られている金属であるが、直接有機合成反応に利用された例は少ない^{1a)}。一方、 SmI_2 はエーテル系溶媒に可溶な一電子還元剤として使用され、近年非常に多くの研究結果が報告されている。 SmI_2 の多様な反応性については多くの優れた総説が出ているのでそれらを参照されたい^{2,3)}。 SmI_2 は中性の魅力ある還元剤で、強い酸素親和力が特徴である。このことが逆に、空気中の酸素に対して鋭敏に反応するという欠点になり、反応中の厳密な嫌気条件の要求や、試薬の保存の難しさを引き起こしている。本稿ではこれらの点を克服するため、当研究室で行われた「金属サマリウムを利用する合成反応の開発」の研究結果について述べる。

Sm は SmI_2 に比べて大きな酸化還元電位を有し ($\text{Sm}^{2+}/\text{Sm} = -2.68 \text{ V}$, $\text{Sm}^{3+}/\text{Sm}^{2+} = -1.55 \text{ V E}^\circ/\text{V}$)⁴⁾,

安定で取り扱いが容易かつ安価であるにも拘わらず、これまであまり用いられてこなかった。その最大の理由は、反応開始時の系の状態が不均一であることに加えて、金属表面の酸化被膜が反応開始を困難にしている点にあると考えられる。これらの難点を克服できれば、これまでに得られている SmI_2 による反応の結果を参考に、Sm による高効率の反応 (簡便、穏和、迅速、高収率、高選択的) の開発が可能になると考えられる。そこで、できるだけ速く不均一系から均一系に移行させるため、高速回転するスターラーを用いた。また金属表面の酸化被膜に対してはマグネシウム等の金属の反応を参考に、反応系内にヨウ素 (I_2) 等のハロゲンを加えることを考えた。

1. 金属サマリウムを利用した還元反応

1.1 隣接ジハロゲン化合物の還元的脱ハロゲン化によるオレフィンの生成反応

Sm と 1,2-ジヨードエタンをテトラヒドロフラン (THF) 中還流することにより SmI_2 が生成することは、 SmI_2 の合成法として良く知られている。そこで反応の基質として隣接ジハロゲン化合物に着目した。隣接ジハ

* 京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野

( )

* Department of Organic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University ( )

Table 1 Reductive debromination of *vic*-dibromides.

Run	Dibromides	Alkene	Sm ^a		Sm/HCl ^b		SmI ₂ ^c	
			Time h	Yield %	Time min	Yield %	Time min	Yield %
1			5	90	10	96	5	94
2			5 ^d	93	10 ^d	95	5 ^d	95
3			40 ^d	95	360 ^d	93	10 ^d	95

^a Substrate (1 mmol) and Sm (0.72 mmol) were used.
^b Substrate (1 mmol), Sm (0.8 mmol) and HCl (0.2 mmol) were used.
^c Substrate (1 mmol) and SmI₂ (2 mmol) were used.
^d Trace amount of *cis*-stilbene was observed by n.m.r.

ロゲン化合物の脱ハロゲン化は二重結合の再生反応として重要であり、これまで幾つかの方法が開発されてきた⁵⁾。既存の方法より簡便で緩やかな反応を目標として、隣接ジプロモ化合物の脱プロモ化を試みた⁶⁾。

表1に示すようにSmだけでも脱プロモ化は進行したが、反応系が不均一であるため脱プロモ化に時間を要した。そこでその系に、基質に対し20 mol%の濃塩酸を加えた。酸化還元電位を考えると、Smは酸の添加により水素を発生しSmⁿ⁺に酸化され、Sm表面に活性な部分が現れると予想される。蒲地らは10% HCl-MeOH中Smによりカルボン酸誘導体がアルコールへ還元されることを報告している⁷⁾。我々の反応においても予想通りSm/HCl-THFの系で、反応が不均一系から均一系に移行し、速度が著しく加速された。比較のために行ったSmI₂の反応は、開始時から均一系のため短時間で終了した。*meso*-および*dl*-1,2-ジプロモ-1,2-ジフェニルエタンから同じ*trans*-スチルベンが得られたことから、同じラジカルあるいはアニオン中間体を経由して、反応が進行していると考えられる(Runs 2, 3)。Sm/HClによる脱プロモ化はSmI₂よりも反応時間を必要とするが、オレフィンを高収率で生成させることが可能であり、SmI₂よりも手軽に扱える試薬であることが明らかとなった。

前述のSm/HClによる反応では、脱ハロゲン化されにくい脂肪族ジハロゲン化合物の脱ハロゲン化を目標とし、さらに反応を検討した。SmI₂の反応の場合、配位可能な添加物(HMPA, 水, アルコール等)の共存は、Sm²⁺の還元能を増大させることが知られている。そこでSmの反応溶媒としてメタノール(MeOH)に着目し、反応の様子を観察した。容器にジハロゲン化合物, Sm, およびMeOHを入れ、アルゴン置換を2-3回繰り返すと、瞬時に発熱が始まり青緑色になる。水素が発生し、1-2分後には2価サマリウム特有の深青色の均一溶液になった。この溶液の紫外線吸収スペクトル(UV)は

379と579 nmに吸収を示した。これは市販のSmI₂(0.1 M in THF)にMeOHを加え測定したUVと一致した。このことから反応には2価サマリウム種の関与が示唆された⁸⁾。近年、小川、園田らにより、SmI₂またはSmを単独で用いた場合に比べ、SmI₂+Smはより高い還元力を示すことが明らかにされた⁹⁾。複合効果の解明を目的に行われた実験結果と関連する文献から、彼らは2価のSmI₂と0価のSmとの均化反応により1価のSm^Iが生成し、これが還元活性種として作用しているのではないかと推定している^{1b)}。我々の反応系にもSm²⁺とSmが共存しており、実際の脱ハロゲン化がどの段階(Sm→Sm¹⁺, Sm¹⁺→Sm²⁺, Sm→Sm²⁺, Sm²⁺→Sm³⁺)で行われているのかは不明である。表2から明らかなように脂肪

Table 2 Reductive dehalogenation of *vic*-dihalides.

Run	Substrate	Sm ^a	Reaction Time (h)	Product	Yield (%)
1		1.6	1		95
2 ^b		1.6	1		(100)
3 ^b		3.2	24		(91)
4		1.6	1		quant
5		1.6	1		quant

^a Mole ratio of Sm/*vic*-dihalides.
^b CD₃OD was used as solvent. The number in parentheses is the yield calculated by ¹H-NMR.

族隣接ジハロゲン化合物の脱ハロゲン化は、短時間に高収率で進行した。反応完結後もSm²⁺による深青色はしばらくの間消えない¹⁰⁾。この方法では脂肪族ジクロロ化合物の脱クロロ化も可能であった(Run 3)。2つの臭素原子の立体化学的相違により、*dl*では生成した二重結

合がさらに還元されコハク酸ジメチルが得られ (Run 4), *meso* ではラジカルカップリング反応が起き二量化体が得られた (Run 5)。

以上のように MeOH 中 Sm によるジハロゲン化合物の脱ハロゲン化はスムーズに進行することがわかったので, 次に α, β -不飽和カルボン酸誘導体の還元反応にこの系を適用した。

1.2 α, β -不飽和カルボン酸誘導体の選択的 1, 4-還元反応

α, β -不飽和カルボン酸誘導体と SmI_2 の反応では対応する飽和カルボン酸誘導体が生成することは知られていたが¹¹⁾, Sm を直接還元剤として用いる反応は未開拓であった。

シンナモニトリルと Sm を MeOH 中反応させるだけでは全く変化が見られなかった (表 3, Run 1)。Sm 表

Table 3 The 1, 4-reduction of cinnamitrile.

$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{Sm, I}_2} \text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$					
Run	Sm (mmol)	I ₂ (mmol)	Reaction Time (h)	Yield (%)	Recovery (%)
1	1.0	0	20	trace	98
2	1.0	0.05	20	96	trace
3	1.1	0.50	0.5	97	0

Cinnamitrile (0.5 mmol), Sm and I₂ were stirred in methanol.

面の酸化被膜を取り除くため Grignard 反応におけるマグネシウムの活性化を参考にして I₂ (0.1 当量) を加え, 室温下反応させると, 1, 4 還元反応はスムーズに進行し, 高収率でヒドロシンナモニトリルが生成した (Run 2)。この反応を重メタノール (MeOD) 中に行い, 酸で後処理すると, 重水素化された 3-フェニルプロピオニトリル (PhCHDCHDCN) が 97% の収率で得られた。このことは Birch 還元タイプのラジカルアニオンからアニオンを経由して重水素化されたことを示唆している。

次に種々の α, β -不飽和カルボン酸誘導体の還元反応を試みた (表 4)。ケイ皮酸エステルの還元では溶媒を $\text{MeOH} \rightarrow \text{EtOH} \rightarrow i\text{-PrOH}$ と変えると, 反応時間が長く

なること, エステル交換が見られること, 二量化体の副生が減少することの 3 つの特徴が見られた (Runs 1–3)。 α, β -不飽和アミドやカルボン酸でも同様に, 高収率で対応する 1, 4 還元体が得られた (Runs 4, 5)¹²⁾。 α, β -不飽和カルボン酸誘導体の 1, 4-還元反応に関しては多くの報告があるが¹³⁾, ここで述べた方法も非常に簡便で緩和な条件下, 迅速かつ高収率, 高選択的に反応が進行することから, 有用な方法の 1 つになりえると考えている。

1.3 カルボニル化合物のピナコールカップリング反応

アルデヒドやケトンと SmI_2 と反応させる場合, THF 中ではピナコールカップリング体が生成する。しかし, 少しでもアルコールや水のようなプロトン性溶媒が混じっていると, カップリング体ではなく, 還元体であるアルコール体のみが生成することが Kagan らにより報告されている¹⁴⁾。

前述の MeOH 中 Sm と触媒量の I₂ の系で, 室温下, 芳香族アルデヒドおよびケトンと反応させたところ, 興味深いことにプロトン性溶媒中の反応にも拘わらず, 主生成体はピナコールカップリング体であった¹⁵⁾ (表 5)。*dl* 体と *meso* 体の比率は 1.0–1.5 で SmI_2 の反応の結果と類似していた^{14b, 16)}。

稲永らは THF 中 SmI_2 により Cp_2TiCl_2 を還元し, ベンズアルデヒドと反応させるとカップリング反応が進行し, *dl* 体の生成が増すこと¹⁷⁾を報告している。そこで MeOH 中, Sm, I₂ および Cp_2TiCl_2 の反応を試みたが,

Table 5 Coupling of carbonyl compounds with Sm and I₂.

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \xrightarrow[\text{5 min, room temp.}]{\text{Sm, I}_2 / \text{MeOH}} \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{R}')-\text{C}(\text{OH})(\text{R}')-\text{R} + \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{R}')-\text{H}$					
Run	R	R'	Diol (%)	Ratio (<i>dl</i> / <i>meso</i>)	Alcohol (%)
1	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	H	91	1.0	-
2	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	H	74	1.4	22
3	C ₆ H ₅	Me	71	1.5	24

Table 4 The reduction of α, β -unsaturated carboxylic acid derivatives.

$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{X} \xrightarrow[\text{alcohol}]{\text{Sm, I}_2 (\text{cat.})} \text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{X}$					
Run	Substrate	Solvent	Reaction Time (min)	Product	Yield (%)
1	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	MeOH	1	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$	92, (7) ^a
2	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	EtOH	5	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$	94, (3) ^a
3	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	<i>i</i> -PrOH	10	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2^i\text{Pr}$	96, (trace) ^a
4	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$	MeOH	3	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	99
5	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	MeOH	10	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$	95 ^b
6	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	EtOH	1	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$	99
7	$(\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONH})_2\text{CH}_2$	MeOH	1	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH})_2\text{CH}_2$	98

^a Yield of dimerization product which is a mixture of diastereomers.

^b Yield of methyl ester.

ピナコールカップリング体は得られなかった。Cp₂TiCl₂の代わりに Ti(OⁱPr)₄ を反応させ、-78℃にしてから基質を加えると高収率でピナコールカップリング体を得られた。稲永らの結果とは対照的に主生成体は *meso* 体であった(表6)。反応の活性種はおそらく3価のチタン化合物と考えられる。

Table 6 Coupling of aromatic aldehydes with Sm, I₂, and Ti(OⁱPr)₄.

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{Sm, I}_2, \text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4} \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{H})-\text{C}(\text{OH})(\text{H})-\text{R} + \text{RCH}_2\text{OH}$				
Run	R	Diol (%)	Ratio (<i>meso</i> /dl)	Alcohol (%)
1	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄	92	2.9	trace
2	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	92	4.6	7
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	91	6.2	-
4	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	95	6.4	trace
5	C ₆ H ₅	91	10.5	-
6	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	90	8.8	8

2. 金属サマリウムを利用した脱保護反応

アシル基やアルキルオキシカルボニル基は水酸基やアミノ基の保護基としてよく用いられる。それらの脱保護は強い酸性、塩基性条件を必要とするため、化合物の中に酸やアルカリに不安定な官能基がある場合は保護基として使用できない。それゆえ中性条件で行える脱保護法の開発は重要である。

筆者らは α, β -不飽和カルボン酸誘導体の1,4-還元反応の際に、しばしば脱アセチル化やエステル交換を認めた。SmI₂による反応ではこれまでこのような知見に関する報告はなく、興味を持たれたので詳しく検討した。

2,5-ジメトキシベンジルアセテートの脱アセチル化はSmのみ、あるいはI₂のみでは全く進行しなかった。表7に示すようにMeOH中SmとI₂が共存すると、室温下、短時間で脱アセチル化が進行したので、この方法を種々の基質に適用した。結果をまとめると、1)アセテート体の脱保護はベンゾエート体の脱保護よりかなり速い(Runs 1, 2), 2)アルコール部分がかさ高くなると脱保護に要する時間が長くなる(Runs 3, 4), 3)一級と二級の水酸基の区別よりも、アセチルとベンゾイルの大きさの違いの方が識別されやすい(Run 5), 4)エステル交換が起こる。触媒量のSmとI₂でも脱アセチル化は短時間で終了した。この際、*N*-アセチル基は脱アセチル化されない(Run 6)。しかしながら、窒素の隣接位にカルボニル基がある場合のみ、窒素の保護基がはずれる(Run 7)。脱保護反応の活性種は3価サマリウムSmI_n(OR)_{3-n}と推定している。

分子内に還元され易い構造がある場合は、はじめにSmと当量のI₂、溶媒のメタノールにより試薬を調製し、完全にSm³⁺としてから基質を加える方法を使うと、不必要な還元を避け、容易に脱保護を行うことができる。この脱保護法は簡便、迅速、中性条件下で進行するため、複雑な天然物や誘導体の合成の際の脱保護法として有用な方法になり得ると考えられる¹⁸⁾。

3. 金属サマリウムを利用した立体選択的反応

3.1 光学活性イミンの立体選択的アリル化反応

3価サマリウムの強いルイス酸性を巧みに利用して、分子内あるいは分子間の酸素原子と酸素原子にキレー

Table 7 Deprotection of acyl- or alkoxycarbonyl-protected compounds.

Run	Reactant	Conditions	Product	Yield (%)
1		Sm, 1eq, I ₂ , 1eq MeOH, r. t., 3 min		quant.
2		Sm, 1eq, I ₂ , 1eq MeOH, r. t., 10 h		quant.
3		Sm, 1eq, I ₂ , 1eq MeOH, r. t., 3 min		95
4		Sm, 1eq, I ₂ , 1eq MeOH, r. t., 1 h		96
5		Sm, 2eq, I ₂ , 2eq MeOH, 0 °C, 20 h		96
6		Sm, 0.1eq, I ₂ , 0.1eq MeOH, r. t., 10 min		98
7		Sm, 2eq, I ₂ , 0.5eq THF-MeOH (1:1) r. t., 5 min		82 ^a

^a The isolation procedure was different from others. After the reaction completed, the solvent was evaporated, then the product was purified directly by PTLC.

ションさせ、成績体の立体を制御する方法が近年脚光を浴びているが¹⁹⁾、筆者らが本研究を開始した時点では、窒素原子と酸素原子、あるいは窒素原子と窒素原子のキレーションを利用した立体制御法はほとんど未開拓であった²⁰⁾。

そこで窒素原子と酸素原子に対するキレーションの可能性を調べる目的で、(S)-バリノール由来の光学活性イミン **1** に着目した²¹⁾。まず触媒量の I_2 の存在下、Sm とアリルプロミドによる Barbier タイプのアリル化を検討した。エステルタイプのイミン **1a**、水酸基無保護のイミン **1b** では望ましい結果は得られなかった(Runs 1, 2)が、エーテルタイプの酸素原子を有するイミン **1c**、**1d**、**1e** の場合、高いジアステレオ選択性でアリル化が進行した²²⁾ (表 8)。絶対配置は、既知化合物 **2b**(S,S)、

Table 8 Allylation of imines with Sm, I_2 , and allyl bromide.

Run	Imine	R*	Product	Yield (%) (2 + 3)	Ratio (2 : 3)
1	1a		complex mixture	-	-
2	1b		2b , 3b	47	62 : 38
3	1c		2c , 3c	85	96 : 4
4	1d		2d , 3d	79	97 : 3
5	1e		3e	77	>99

3b(*R,R*)²³⁾の水酸基をメチル化することにより、それぞれ **2c**、**3c** に導き決定した。導入されたアリル基の立体化学は、イミン窒素の隣接炭素上の置換基の立体化学に依存した(Runs 3-5)。アリル化体 **2c** はスキーム 1 に示すように三臭化ホウ素で脱メチル化後、過ヨウ素酸酸化^{22b)}により容易に光学活性ホモアリルアミン **4** に変換できた(**2c** → **4**, 85% 収率, >99% ee)。

Scheme 1 Preparation of chiral homoallylamine **4**.

次に芳香環上の置換基を変えてアリル化反応を検討した。それらの結果を表 9 に示す。パラ位に電子吸引性基が存在すると良好な反応結果が得られない(Run 1)が、パラやオルト位に電子供与性基が存在すると良好な収率、高い立体選択性でアリル化が進行した(Runs 2, 3)。

Table 9 Allylation of imines with Sm, I_2 , and allyl bromide.

Run	Imine	Ar	Product	Yield (%) (2 + 3)	Ratio (2 : 3)
1	1f	4-NC-C ₆ H ₄	complex mixture	-	-
2	1g	4-MeO-C ₆ H ₄	2g , 3g	93	97 : 3
3	1h	2-MeO-C ₆ H ₄	2h , 3h	77	99 : 1

Scheme 2

立体選択性に関してはスキーム 2 に示すように、系内で生成した 3 価サマリウム種の強いルイス酸性のため、イミンの窒素原子と酸素原子にキレーションが生じ、不斉面が生成する。その結果、炭素、窒素二重結合の反応性が増し、求核攻撃を受けやすくなり、空いている *si* 面からアリル化が立体選択的に進行したものと考えられる。この反応ではアリル化体以外にイミンの二量化体(次節参照)、および炭素、窒素二重結合が還元され生成したアミンが副生する。これらのことから、アリルサマリウム種が求核攻撃をする機構以外に、はじめにベンジル位にラジカルまたはアニオンが生成し、次いでアリルプロミドが求電子的に付加する機構も考えられるが、現在のところ不明である。

3.2 光学活性イミンの立体選択的二量化反応

光学活性 C_2 -1,2-エチレンジアミン誘導体は種々の立体選択的反応の触媒として²⁴⁾、また抗腫瘍活性や非ステロイド性合成ホルモン様作用等、医薬品化学の観点からも期待がもたれる重要な化合物である²⁵⁾。これらの化合物は通常数段階を経てラセミの C_2 -1,2-エチレンジアミン誘導体とした後、光学分割を行うことにより合成されている^{24 f, 26)}。別の有用な合成方法として還元電位の大きい金属によるイミンの還元的二量化反応²⁷⁾、植村らの SmI_2 によるイミンのクロムトリカルボニル錯体の還元的二量化反応²⁸⁾等が挙げられる。

前節(3.1)の反応でアリルプロミドを加えずに、イミンと Sm、触媒量の I_2 だけで反応を行うと、ピナコールカップリングタイプの還元的二量化反応がジアステレオ選択的に進行し、二量化体を得られる²⁹⁾。イミン炭素、窒素二重結合の還元によるアミンの副生が見られたので反応条件を検討したところ、溶媒は THF が最良で、溶

媒量をできるだけ少なくすることにより、副生するアミンを減少させることができた。アミンはおそらく THF 由来の水素ラジカルあるいはプロトンの付加により副生したものと考えられる。この反応は基質の濃度に大きく依存するため、0.1 M 濃度が溶解限度の SmI₂ では、THF 量が多すぎるため達成しにくい。

イミンとして 5 や 6 (図 1) を基質にした場合、二量化

Fig. 1

のジアステレオ選択性は低かった (*dl*:*meso*=1.4:1)。アルコールタイプのイミン 7 を基質とした場合は、系内にイミン自身のプロトンが存在するためか、炭素、窒素二重結合が還元されて生成したアミンのみが得られた。ところがエーテルタイプのイミン 8 では、良好な収率、高い立体選択性でピナコールカップリングタイプの反応が進行した。結果を表 10 に示す。主生成体は二量化体 9 で、他にジアステレオマーである二量化体 10, 11 とアミン 12 が生成した。カップリング反応のジアステレオ選択性はイミン窒素の α 位炭素上に小さなエチル基がある場合に最も低く、二量化体 9:10+11=80:20 であった (Run 2)。それ以外は分子間ラジカルカップリング反応にも拘わらず、高い立体選択性が得られた (Runs 1, 3–6)。興味深いことにイミン 8e の反応で、二量化体 13 が 8% 副生した。なぜオルト位のメトキシ基がはずれ、炭素、炭素結合が生成したかに関しては不明であるが、このような結合形成はサマリウムの反応において、我々の知る限り今までに報告されていない。

二量化体 9 の絶対配置は既知化合物 14 を庄野らの方法により合成し³⁰⁾、そこから誘導した化合物 9a が我々の得た二量化体 9a と一致したこと (スキーム 3)、およ

Scheme 3

Fig. 2 X-Ray structure of (*R, S, R, R, S, R*)-9f.

び 9f の X 線結晶解析 (図 2) により決定した。二量化反応の高い立体選択性に関してはスキーム 4 のように、イミン 8a の場合、3 種類のラジカル中間体 (9a'–11a') の中で 9a' が一番立体障害が少ないため、この経路を通して二量化体 9a が生成し、立体的に込み入った 10a' からは少量の 10a が生成したと考えられる。この反応は、反応中に生成する 3 価サマリウム種の強いルイス酸性性に基づく、イミン酸素原子、窒素原子に対するキレーション効果によるイミンの反応性の向上、並びに不斉面の形成、高い配位数に基づくラジカル同士の立体選択的二量化反応に特徴が見られる。

3.3 二量化体の不斉触媒としての利用

光学活性アミノアルコールは、アルキルリチウムやジアルキル亜鉛等によるアルデヒドのアルキル化や^{31,32)}、ボラン、ボレートによるケトンの還元³³⁾、四酸化オスミウムによる二重結合のジヒドロキシル化³⁴⁾等の不斉触媒として利用されている。

前節で得られた二量化体 9a, 9d の窒素原子、窒素原子間にホルムアルデヒドでメチレン架橋し、次いで三臭化ホウ素で脱メチル化すると、C₂-対称アミノアルコー

Table 10 Reductive coupling of imines with Sm and I₂.

Run	Imine 8	Ar	R	R'	R''	Dimer			Amine 12 (%)
						9 (%)	10 (%)	11 (%)	
1	a	Ph	<i>i</i> -Pr	H	Me	78 (<i>R, R</i>)	2 (<i>R, S</i>)	-	98:2
2	b	Ph	Et	H	Me	60 (<i>S, S</i>)	10 (<i>R, S</i>)	5 (<i>R, R</i>)	80:20
3	c	Ph	Ph	H	Me	80 (<i>S, S</i>)	-	-	>99:<1
4	d	MeO-C ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	H	Me	79 (<i>R, R</i>)	trace	-	>99:<1
5	e	OMe-C ₆ H ₄	<i>i</i> -Pr	H	Me	70 (<i>R, R</i>)	-	-	>99:<1
6	f	Ph	Me	Ph	Me	75 (<i>R, R</i>)	4 (<i>R, S</i>)	-	95:5

Scheme 4

Scheme 5

ル体 15a, 15d が得られる (スキーム 5)。化合物 15 は種々の反応の不斉配位子となり得る構造を有することから、芳香族アルデヒドとジエチル亜鉛の反応における不斉誘起能を検討した³⁵⁾。

一般にアミノアルコールを触媒とするアルデヒドとジエチル亜鉛との反応で高い立体選択性を得るためには、アミノアルコールの酸素原子の α 位も β 位もかさ高い置換基の存在が必要である³⁶⁾。これまで一級水酸基を有する C_2 -対称アミノアルコールを触媒とする、アルデヒドとジエチル亜鉛の反応では高い立体選択性は得られていなかった³⁷⁾。化合物 15 の特徴として、一級水酸基を有する C_2 -対称体であることが挙げられるが、表 11 に示すように、今回初めて 90% ee 前後の高い立体選択性を実現することができた。

この反応の立体選択性は図 3 のように考えると説明できる。*syn*-TS では配位子の架橋メチレンとアルデヒドの水素の立体障害があるため、反応は主に *anti*-TS を経由して *re* 面から求核剤が攻撃し、(*R*) 体のアルコールが生成したと考えられる。一級水酸基を有する配位子にも拘わらず高い立体選択性を達成できた要因は、化合物 15 が比較的堅固な構造であり、さらに立体的に込み入った C_2 -対称化合物であるためと考えられる。

Table 11 Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes with chiral ligands.

$\text{RCHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Hexane, 0 } ^\circ\text{C}]{\text{Ligand}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{Et}$						
Run	R	Ligand	mol (%)	Time (h)	Yield (%)	ee (%) ^a
1	Ph	15a	5	84	94	89 (<i>R</i>)
2	Ph	15a	10	24	88	90 (<i>R</i>)
3	Ph	15d	10	40	97	91 (<i>R</i>)
4	1-naphthyl	15a	10	24	62	88 (<i>R</i>)

^a Determined by HPLC analyses using DAICEL CHIRALCEL OD.

Fig. 3

おわりに

以上述べてきたように、大きな酸化還元電位を有し、安定で安価、取り扱いが容易な Sm を手軽に扱える還元剤として利用しようという発想から、上述したような反応を検討し、所期の目的を達成することができた。

溶媒に MeOH を使用し、活性種として Sm^{2+} を用いて還元反応を行うときは、加える I_2 の量を少なくし、活性種として Sm^{3+} のみを用いる時は、Sm と当量の I_2 と MeOH により活性な Sm^{3+} を調製してから、反応を行う。また溶媒に THF を使用し、触媒量の I_2 を加えることにより、イミンの立体選択的アリル化反応や二量化反応を、室温下、短時間で進行させることに初めて成功した。

今後「金属サマリウムを利用する反応」が実際の合成に役立つ素晴らしい反応になることを期待するものである。本研究は熱意を持って日々研究に励んでくれた学生、根来伸行修士 (現・武田薬品工業(株))、岡庭正格学士 (現・修士課程在学中) を中心とした共同研究者 (文献に記載) の協力によるものであり、心よりお礼申し上げます。

(1999 年 12 月 28 日受理)

文 献

- (a) 化学総説, No. 37, ランタノイドを利用する有機合成, 今本恒雄, 日本化学会編, 1998, p 11; (b) 化学総説, No. 37, ランタノイドを利用する有機合成, 小川昭弥, 園田昇, 平尾俊一, 日本化学会編, 1998, p 70
- (a) H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron*, 42, 6573 (1986); (b) H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.*, 14, 453 (1990); (c) G. A. Molander, *Chem. Rev.*, 92, 29 (1992); (d) *idem*, *Organic Reactions*, 46, 211 (1994); (e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.*, 96, 307 (1996)

- 3) (a) 今本恒雄, 俵山吉智, 楠本哲生, 横山正孝, 有合化, 42, 143 (1984); (b) 今本恒雄, 有合化, 46, 540 (1988); (c) 稻永純二, 有合化, 47, 200 (1989); (d) 伊藤嘉彦, 村上正浩, 有合化, 49, 184 (1991); (e) 蒲地保子, 工藤忠宏, 有合化, 52, 285 (1994); (f) 松田冬彦, 有合化, 53, 987 (1995); (g) 内本喜一朗, 松原誠二郎, 有合化, 56, 908 (1998); (h) 国嶋崇隆, 谷昇平, 有合化, 57, 127 (1999)
- 4) D. R. Lide, "CRC Handbook of Chemistry and Physics", 78th edition, CRC Press, 8, 24, (1997)
- 5) (a) K. Fukunaga, H. Yamaguchi, *Synthesis*, 1981, 879; (b) D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, 47, 876 (1982); (c) J. Nakayama, H. Machida, M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3001 (1983); (d) D. Landini, L. Milesi, M. L. Quadri, F. Rolla, *J. Org. Chem.*, 49, 152 (1984); (e) S. G. Davies, S. E. Thomas, *Synthesis*, 1984, 1027; (f) K. Yanada, R. Yanada, H. Meguri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 730; (g) J. M. Khurana, G. C. Maikap, P. K. Sahoo, *Synthesis*, 1991, 827
- 6) R. Yanada, K. Bessho, K. Yanada, *Chem. Lett.*, 1994, 1279
- 7) Y. Kamochi, T. Kudo, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 402 (1994)
- 8) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, P. E. Caro, *Nouv. J. Chim.*, 5, 479 (1981)
- 9) A. Ogawa, N. Takami, M. Sekiguchi, I. Ryu, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 8729 (1992)
- 10) R. Yanada, N. Negoro, K. Yanada, T. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, 37, 9313 (1996)
- 11) (a) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2693 (1980); (b) J. Inanaga, *Reviews On Heteroatom Chemistry*, 3, 75 (1990)
- 12) R. Yanada, K. Bessho, K. Yanada, *Synlett*, 1995, 443
- 13) R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, New York, 1989, p 12
- 14) (a) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2693 (1980); (b) J. L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, 24, 765 (1983)
- 15) R. Yanada, N. Negoro, K. Yanada, T. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, 38, 3271 (1997)
- 16) N. Akane, Y. Kanagawa, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Chem. Lett.*, 1992, 2431
- 17) (a) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.*, 28, 5717 (1987); (b) M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 5484 (1996); (c) A. Clerici, L. Clerici, O. Porta, *Tetrahedron Lett.*, 37, 3035 (1996)
- 18) R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, K. Yanada, *Synlett*, 1995, 1261
- 19) (a) G. A. Molander, C. Kenny, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4367 (1987); (b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8236 (1989); (c) T. Kan, S. Hosokawa, S. Nara, M. Oikawa, S. Ito, F. Matsuda, H. Shirahama, *J. Org. Chem.*, 59, 5532 (1994); (d) M. Kawatsura, F. Matsuda, H. Shirahama, *ibid.*, 59, 6900 (1994); (e) F. Matsuda, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 53, 987 (1995); (f) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.*, 96, 307 (1996); (g) M. Kawatsura, F. Dekura, H. Shirahama, F. Matsuda, *Synlett*, 1996, 373; (h) M. Kito, T. Sakai, N. Haruta, H. Shirahama, F. Matsuda, *ibid.*, 1996, 1057 (1996); (i) M. Kawatsura, E. Kishi, M. Kito, T. Sakai, H. Shirahama, F. Matsuda, *ibid.*, 1997, 479; (j) P. Renaud, M. Gerster, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 37, 2562 (1998)
- 20) M. Murakami, H. Ito, Y. Ito, *J. Org. Chem.*, 58, 6766 (1993)
- 21) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 1895 (1997) and references cited therein.
- 22) (a) N. Negoro, R. Yanada, M. Okaniwa, K. Yanada, T. Fujita, *Synlett*, 1998, 835; (b) R. Yanada, N. Negoro, M. Okaniwa, T. Ibuka, *Tetrahedron*, 55, 13947 (1999)
- 23) (a) A. Bocoum, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1542; (b) T. Basile, A. Bocoum, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, 59, 7766 (1994); (c) G. Alvaro, P. Pacioni, D. Savoia, *Chem. Eur. J.*, 3, 726 (1997)
- 24) (a) J. K. Whitesell, *Chem. Rev.*, 89, 1581 (1989); (b) K. Tomioka, *Synthesis*, 1990, 541; (c) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 30, 49 (1991); (d) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 94, 2483 (1994); (e) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *ibid.*, 97, 3161 (1997); (f) D. Lucet, T. L. Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 37, 2580 (1998); (g) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.*, 97, 3161 (1997)
- 25) (a) E. von Angerer, G. Egginger, G. Kranzfelder, H. Bernhauer, H. Schöenberger, *J. Med. Chem.*, 25, 832 (1982); (b) A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 26, 615 (1987); (c) J. Reedijk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996, 801
- 26) (a) K. Saigo, N. Kubota, S. Takebayashi, M. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 931 (1986); (b) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5493 (1989)
- 27) (a) K. Takaki, Y. Tsubaki, S. Tanaka, F. Beppu, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.*, 1990, 203; (b) T. Imamoto, S. Nishimura, *Chem. Lett.*, 1990, 1141; (c) T. Shono, N. Kise, H. Oike, M. Yoshimoto, E. Okazaki, *Tetrahedron Lett.*, 33, 5559 (1992); (d) M. Shimizu, T. Iida, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, 1995, 609; (e) M. P. Dutta, B. Baruah, A. Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett*, 1998, 857; (f) A. Alexakis, I. Aujard, P. Mangeney, *Synlett*, 1998, 873; (g) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3333 (1998)
- 28) (a) N. Taniguchi, M. Uemura, *Synlett*, 1997, 51; (b) N. Taniguchi, T. Hata, M. Uemura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 38, 1232 (1999)
- 29) R. Yanada, N. Negoro, M. Okaniwa, Y. Miwa, T. Taga, K. Yanada, T. Fujita, *Synlett*, 1999, 537
- 30) T. Shono, N. Kise, H. Oike, M. Yoshimoto, E. Okazaki, *Tetrahedron Lett.*, 33, 5559 (1992)
- 31) T. Mukaiyama, K. Suzuki, *Chem. Lett.*, 1980, 255
- 32) (a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 6071 (1986); (b) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7111 (1987); (c) K. Soai, S. Yokoyama, K. Ebihara, T. Hayasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1690; (d) C. Bolm, M. Zehnder, D. Bur, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29, 205 (1990); (e) T. Kunieda, T. Ishizuka, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 55, 1018 (1997)
- 33) (a) E. J. Corey, P. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5551 (1987); (b) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.*, 53, 2861 (1988)
- 34) (a) T. Yamada, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, 1986, 131; (b) K. Tomioka, Y. Shinmi, K. Shiina, M. Nakajima, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2133 (1990); (c) Y. Ogino, H. Chen, H. -L. Kwong, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3965 (1991)
- 35) M. Okaniwa, R. Yanada, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.*, 41, 1047 (2000)
- 36) (a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 30, 49 (1991); (b) B. Goldfuss, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, 63, 8998 (1998)
- 37) (a) R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet. Chem.*, 382, 19 (1990); (b) D. Tanner, H. T. Kornø, D. Guijarro, P. G. Andersson, *Tetrahedron*, 54, 14213 (1998); (c) S. Bastin, N. Delebecque, F. Agbossou, J. Brocard, L. Péinski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 1647 (1999)

PROFILE

柳田 玲子 京都大学大学院薬学研究科助手
〔経歴〕 1988 年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了, 同年摂南大学薬学部技術員, 1990 年英国オックスフォード大学 (S. G. Davies) 博士研究員, 1991 年から現職。〔専門〕 有機化学, 有機金属化学

井深 俊郎 京都大学大学院薬学研究科教授
〔経歴〕 1965 年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了, 同年京都大学薬学部助手, 1973 年講師, 1974 年助教授を経て 1996 年教授, 1997 年京都大学大学院薬学研究科教授。2000 年 1 月 20 日死去。1974 年日本薬学会奨励賞受賞, ノースカロライナ大学客員教授, ストラスブルグ大学客員教授。〔専門〕 有機化学, 有機合成化学, 有機金属化学

次号予定

巻頭言

プロセス研究への期待……………伊藤 勇

総説および総合論文

海産藍藻由来魚毒活性物質アンチラトキシンの全合成……………横川 文明ら
myo-イノシトールの環開裂反応を利用した天然物合成……………千田 憲孝
苔類の環状ビスベンジル類の構造と生理活性および全合成……………福山 愛保ら
グリコシダーゼ阻害活性を有する糖類似アルカロイド: 生物活性ならびに臨床応用への展望……………浅野 直樹
薬物・生理活性物質の 3 次元データベース検索とその応用例……………黒木 保久
新規ヌクレオシド系抗ヘルペス剤 A-5021 と関連化合物の合成研究……………辻 尚志
加水分解酵素を用いた不斉アルコールの速度論的光学分割: エナンチオ選択性の発現機構……………依馬 正ら

十字路

藍 藻……………横川 文明
リソソーム……………浅野 直樹
ファルマコフォア (Pharmacophore)……………黒木 保久
ヘルペスウイルス……………辻 尚志

新しい合成ほか