光学活性環状 1,2-ジオールの 活用と展開

末宗 洋*
麻生真理子

Usage and Development of Optically Active Cyclic 1,2-Diols

Hiroshi Suemune* and Mariko Aso

Optically active diols are one of the useful groups of compounds for asymmetric reaction as a chiral auxiliary or ligand. Among them, cyclic 1,2-diols are characteristic of the restricted conformation. In this review, we wish to report the use of these compounds for the development of asymmetric reactions such as ring transformations based on intramolecular and intermolecular aldol reactions, and carba-spirocyclization, in which cyclic 1,2-diols are added as a chiral source in combination with a Lewis acid. In addition, the synthesis of optically active cyclic diene compounds starting from cyclic 1,2-diols is also discussed.

Key words: cyclic 1,2-diol, asymmetric reaction, ring transformation, Grob fragmentation, acetalization, intramolecular 1,4-addition, spirocyclization, cyclic diene

はじめに

近年の不斉合成の進展には、目をみはるものがある。その中で、光学活性ジオールの活用は、当初キラルアセタールとしてのジアステレオ選択的不斉導入法から始まった¹⁾。

本稿では、エチレングリコールとルイス酸の組み合わせにより炭素-炭素結合の形成と開裂が連続的に生起する素反応の発見を契機として、我々がこれまで進めてきた光学活性環状 1,2-ジオールを不斉源とする不斉合成反応開発の取り組みについて紹介する。

1. ルイス酸とジオールの組み合わせによる炭素-炭素結合の形成と開裂

1.2 分子内環変換反応とその不斉反応化

1,6-または1,7-ジカルボニル構造を有する環状ケトン、エチレングリコールとルイス酸を組み合わせたアセタール化条件で処理することにより、基質の環構造が開裂し、新たな5員環または6員環が形成する骨格変換反応を確立した。本反応は、次に示す多様な骨格変換反応の実現に展開することができた。その概要をスキーム1に示す²⁾。

a) 5員環から新たな5員環または6員環への変換

b) 6員環から新たな5員環または6員環への変換

c) 5員環から7員環への環拡大

d) ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格からビシクロ[3.2.1]オクタン骨格への変換

e) ビシクロ骨格からスピロ骨格への環変換

これらの環変換反応における基本的反応機構は同一である。すなわち、分子内アルドール反応、アセタール化、Grob開裂が連続的に生起することにより表記の成績体を与えたものと理解することができる(スキーム2)。

これらの環変換反応の中で、メソ型化合物を反応基質とし、エチレングリコールの代わりに光学活性環状 1,2-ジオールを用いることで不斉反応化を試みた。その結果、スキーム3に示す骨格変換反応において、不斉源として6員環 1,2-ジオール(*S,S*)-**1**を用いることにより比較的良好な結果を得ることができた。本知見は、スキーム2の中で、非可逆過程である Grob 開裂における速度論支配が有効に寄与していることを示唆するものである³⁾。

1.3 不斉スピロ環化反応

環変換反応の新様式を開発すべく、新たな基質としてエノン**2**を設計し、常法に従い $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、エチレングリコールと反応させた。しかし、予想に反し、思いがけない成績体を得られた。スピロ化合物**3**(55%)と**4**(16%)である(スキーム4)。これを契機として開発されたのがスピロ環化反応である。このタイプの反応としては従来、アザスピロ環化反応や酸性条件下でのカチオ

* 九州大学大学院薬学研究院 ()

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University ()

Scheme 1 Ring transformations using $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and ethylene glycol.

Scheme 2 Proposed reaction mechanisms.

Scheme 3 Asymmetric ring transformation.

Scheme 4 Spirocyclization using ethylene glycol.

Scheme 5 Previous spirocyclization.

ニック π -環化が知られているのみであった(スキーム 5)⁴⁾。本反応はエノール(またはエノレート)が炭素求核剤としてエノンへ分子内攻撃し、スピロ炭素環骨格を構築するはじめての例である。

本反応におけるエチレングリコールの役割は、著しい反応加速である。エチレングリコール存在下では、2時間で表記の結果を得たが、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のみの場合では3日間の反応で化合物 3(31%)を得るにとどまった。本反応は6員環形成においては円滑に進行するが、メチレン

炭素鎖が1つ少ない基質 5(図 1)の場合(5員環形成)では進行しないことも明らかになった。これは Baldwin 則により理解できる。すなわち、6員環化では Baldwin 則許容の 6-*enolendo-exo-trig* 型で進行するのに対し、5員環化では Baldwin 則で困難とされている 5-*enolendo-exo-trig* 型の反応になるからである。これらの知見

は反応機構考察において重要な因子となった。すなわち、エノールエーテル **A** が中間体として想定された。この仮説から、エチレングリコールの代わりに光学活性ジオールを用いることにより、反応の不斉化が実現できると考えた。

Fig. 1

そこで、プロキラル基質 **2**, **6** および **8** に対する光学活性ジオール共存下での反応を種々検討した。その結果、光学活性 6 員環 1,2-ジオール **1** を用いた場合に、最も良好な不斉収率を得た(スキーム 6)。成績体 **3** および **9** の絶対配置決定は標品を別途合成することにより行った⁵⁾。

Scheme 6 Asymmetric spirocyclization.

さらに、6 員環ジオールにおける置換基効果を精査する目的で、*l*-メントールから導いた 4 種の光学活性ジオール **10a-d** の寄与を調べたが、特段の不斉収率の向上には結びつかなかった(図 2, 表 1)。

本反応における不斉誘起を含めた機構については、次のように考えている。エノールエーテル中間体としてイソ型配座 **A1** とボート型配座 **A2** が想定できる。2 つの π -系の軌道間相互作用を考慮すると、**A1** が優先するであろう。本仮定のもとで、キラルエノールエーテルでの

Fig. 2

Table 1 Reaction of **2** with optically active cyclohexane-1,2-diols.

entry	diol	temp.	time (h)	yield (%)	Abs. Config.	%e.e.
1	10a	0°C	12	86	S	28
2	10b	r.t.	24	31	R	26
3	10c	reflux	48	44	S	13
4	10d	reflux	48	49	S	16

ジアステレオ面選択を考慮すれば、**B**, **C** のような立体配座が予想される。**C** に示した立体障害の影響で、**B** からの反応が優先すると考えることができる。しかし、生成物として得られたのは、モノアセタール体ではなく、ジケトン体である。1 つの考え方として、エノールエーテル形成の際に生じる 1 分子の水が水酸基に配位し、**D** のような経路からヘミアセタール中間体を形成すると考えることも可能である(図 3)。

また、成績体 (–)-**7** を用いた実験結果より、本反応では逆反応も生起することが明らかになった。すなわち、(–)-**7** を不斉スピロ環化反応と同一条件で処理すると、基質の鏡像体過剰率はその反応温度に応じて低下するとともに、化合物 **6** の生成も確認された(スキーム 7)。興味深いことに、本逆反応は位置選択的に生起しており、もう 1 つの生成可能なエノン **E** は検出されなかった⁶⁾。

本不斉反応の実際の反応機構は未だ不明であり、上記の提案は我々の作業仮説とご理解いただきたい。

1.4 分子内環化: アルドール反応 vs 共役付加

これまでに示した 2 種の骨格構築反応は、同一のアセタール化条件で生起する炭素-炭素結合形成反応、すなわち分子内アルドール反応および共役付加反応に基づくものである。それでは、これらを支配する因子は何であろうか。そのような興味から、化合物 **11** を基質として設計し、その反応選択性について検討した。

基質 **11** から予想される環化反応は、1) path A を経由して共役付加成績体 **12** を与えるルート、2) path B

Fig. 3 Proposed mechanisms for spirocyclization.

Scheme 7 Evidence for reverse reaction.

を経由してビシクロ[3.3.1]ノナン成績体 13, 14 を与えるルート, 3) 置換基にメチレンを有する ($R = \text{CH}_2\text{R}'$) 場合にのみ可能な path C を経由してジエノン成績体 15 を与えるルート, である (スキーム 8)。結果をまとめると次のようになる (表 2)。

1) 反応ルート選択には置換基 R の寄与が大きい。基質 11a, 11b では条件により path A が優先する (entries 1,

4)。しかし, R がかさ高い 11c, 11d では立体障害のため共役付加は困難となる (entries 5–8)。

2) 基質 11c では 2 種のアルドール反応のうち, ジオールのない場合には path C が優先するが, ジオール共存下では path B の寄与も若干増大する (entries 5, 6)。

3) 基質 11d では path B のみを経由した成績体を与える (entries 7, 8)。

4) ジオール共存下では程度の差はあるが, いずれのルートの場合にも反応加速が見受けられる。

これらの結果より, 立体障害を始めとする負の要因がない場合には, ジオール存在下では分子内共役付加が優先する傾向が見受けられる⁷⁾。それとともに, 分子内共役付加反応およびアルドール反応のいずれにおいても, ジオールがエノールエーテル形成という形で関与し, 反応加速に寄与している可能性を示すものである。

1.5 分子間環開裂反応と不斉反応⁸⁾

本章第 2 項で述べた環変換反応は分子内アルドール反応に基づくものであった。このことから, 最初に β -ヒ

Scheme 8 Possible reaction pathways of 11.

Table 2 Intramolecular reaction of 11.

entry	substrate R	Lewis acid	1,2-diol	product (%)		
				path A	path B	path C
1	11a H	BF ₃ ·OEt ₂	(HOCH ₂) ₂	12a (75)	-----	-----
2	11b Me	BF ₃ ·OEt ₂	none	12b (55)	13b (27)	15b (8)
3	11b Me	BF ₃ ·OEt ₂	(<i>dl</i>)-1	12b (7)	13b (52)	15b (39)
4	11b Me	TMSOTf	(<i>dl</i>)-1	12b (70) ^{a)}	13b (13)	15b (14)
5	11c Bu	TMSOTf	none	-----	14c (13)	15c (77)
6	11c Bu	TMSOTf	(<i>dl</i>)-1	-----	13c (37)	15c (61)
7	11d Ph	BF ₃ ·OEt ₂	none	-----	13d (24), 14d (65)	-----
8	11d Ph	BF ₃ ·OEt ₂	(<i>dl</i>)-1	-----	13d (93)	-----

a) A mixture of **12b**, its mono-acetal, and bis-acetal was obtained.

ドロキシケトンが形成されれば、その後の炭素-炭素結合開裂過程も進行するものと予想された。そこで、同様および異種アルドール反応に基づく環開裂反応を検討した(スキーム 9)。シクロヘキサノンを用いた反応では予想された成績体 F ではなく、二重結合の位置異性体 **16** を 75% の収率で得た。一方、ベンズアルデヒドとシクロペンタノンとの反応では、*E*-オレフィン体 **17** (61%) を得た。

本反応の不斉化を実現すべく、メソ型ビスシクロケトン **18**, **22**, **25** を基質として光学活性環状ジオール存在下、ベンズアルデヒドとの反応を行った(スキーム 10)。結果として以下の諸点が挙げられる。

Scheme 9 Ring cleavage based on intermolecular aldol reaction.

1) これらの反応では、用いるジオールのリングサイズにより化学収率にかなりの差異が見受けられた。すなわち、6 員環ジオール **1** では、環開裂成績体 **19**, **23**, **26** の収率は 30–46% であるが、7 員環ジオール **20** を用いた場合では 53–81% と比較的良好である。

2) 環開裂成績体 **19**, **23**, **26** のジアステレオマー過剰率 (de) は直接には測定せず、エステル交換により対応するメチルエステル **21**, **24**, **26** に変換後、キラルカラムを用いた HPLC により鏡像体過剰率 (% ee) を決定した。その結果、不斉収率には基質の環員数の影響が大きいことが判明した。最も良好な結果を与えたのは **22** を基質とした場合であったが、その不斉収率は 69% ee にとどまった。また、絶対配置は既知化合物へ誘導することにより決定した。

本不斉誘起反応のメカニズムについては、次のように考えている。ジオール存在下での反応加速効果については、先のスピロ環化反応と同様である。そこで、本反応においてもキラルエノールエーテルを経由し、アセタール形成に引き続く分子間アルドール反応によりジアステレオマー **G**, **H** が形成され则认为している。ここまでは可逆過程である。一方、Groβ 開裂は非可逆過程である。**G**, **H** における立体障害の違い(スキーム 11)が寄与しているものと考えている。

本不斉反応の合成化学的応用を紹介する。基質 **22**, (*S,S*)-**20** を用いる反応により得た *ent*-**23b** (75%, 61% de) を出発原料とし、二重結合のオゾン分解と NaBH₄ 処理、ついでトリプタミンを用いたアミド形成により **27** へと簡便に導いた。**27** は (–)-alloyohimbane の合成中間体であり⁹⁾、その形式合成を達成した(スキーム 12)。

Scheme 10 Asymmetric reaction using *meso*-bicyclic substrates.

Scheme 11 Proposed mechanisms for asymmetric induction.

Scheme 12 Formal synthesis of (-)-alloyohimbane.

2. 光学活性配位子を指向した環状ジエン化合物の合成

本章では環状 1, 2-ジオールを活用する光学活性環状ジエン配位子の合成について述べる。

触媒的不斉合成反応に活用されている光学活性配位子の大多数はリン化合物、アミン、アルコキシド、カルボキシレート等で占められる。光学活性ジエンを配位子とする金属錯体を合成し、それを触媒とする不斉合成反応

△ 12)。

を開発することは、本研究領域に新たな視点をもたらすものと考えた。予想される最大の難問は、光学活性ジエンが配位したままで進行し得る素反応の探索および開発である。このような意味で、最近報告された林ら¹⁰⁾の不斉1,4-付加反応(スキーム13)は画期的なものといえる。

Scheme 13 Hayashi's asymmetric 1,4-addition.^{10a)}

以下に述べる我々のアプローチは、不斉合成反応開発という目標には未だ至っていないが、現在までの研究の進展について紹介させていただく。

2.1 シクロオクタジエン等価体としての光学活性

9-オキサビシクロ[3.3.1]ノナ-2,6-ジエン

シクロオクタ-1,5-ジエンはオレフィン性二座配位子としてパラジウムやロジウム錯体形成に用いられている¹¹⁾。本節では、シクロオクタジエン等価体としての光学活性9-オキサビシクロ[3.3.1]ノナ-2,6-ジエン33の合成について述べる。

8員環エンジオール28の両鏡像体は、ラセミ体ジアセタートの酵素加水分解における速度論的光学分割により容易に調製できる¹²⁾。この28をアセトニド29に変換後、低温で臭素を付加させると、望ましいジアステレオマー30(89%)を優先的に得た。ついで、酸処理すると脱アセトニド化とともに、渡環エーテル形成反応が生起

Scheme 14 Synthesis of optically active 33.

し定量的に31を与えた。引き続き塩基処理では望みの脱臭化水素体32(70%)と、再度のエーテル形成により D_2 -対称性を有する光学活性2,7-ジオキサツイスタン34(21%)を得た。化合物32からの脱水反応はチオカルバマートに誘導後、熱処理により行い、2工程45%にて目的とする33に導いた。ついでながら、33のcis-ジヒドロキシル化は完璧なジアステレオ選択性を示し、1工程でテトラオール35を単一成績体として与えた(スキーム14)¹³⁾。

2.2 光学活性シクロヘキサジエンおよびビシクロ

[2.2.2]オクタジエン類の構築^{14,16)}

光学活性6員環エンジオール36もまた、対応するラセミ体ジアセタートの酵素加水分解を活用する速度論的光学分割により調製できる。この36の二重結合への臭素付加と脱臭化水素により目的とするジエン体38,39へ容易に導いた。化合物36のジアセタートに対する臭素付加では2種類のトランス付加体を与えたが、そのジアステレオ選択性は極めて低いものであった(33% de)。この問題は、ジオール36への臭素付加により解決できた。この場合、単一成績体として37(95%)を得た。ついで水酸基をアセチル保護の後、DBUによる脱臭化水素を行い、ジエン体38(74%)を得た。この化合物38より、対応するジオール39に導いた¹⁴⁾。ビスベンジルエーテル40への誘導については、39からの直接の変換は困難であったことから、37のベンジルエーテル化(98%)に引き続きDBU処理(49%)により達成した(スキーム15)¹⁵⁾。また(*S,S*)-39のX線結晶解析から判明したジエン部の二面角は -11.5° であり、若干のねじれを持つことも判明した¹⁶⁾。

Scheme 15 Synthesis of optically active cyclohexa-1,3-dienes.

このようにして得た38および40を用いて、Diels-Alder反応による光学活性ビシクロ[2.2.2]オクタジエン系化合物への変換を計画した。スキーム17に示す本反応の立体選択性については、基質38,40が C_2 -対称性を有することより、ジエン系の面選択性は無視することができる。両基質とジエノフィル41aとの反応では高収率で環化付加成績体42,43を得た。そのうちジアセタート42を室温下、メタノール中、炭酸カリウムで処

理すると、対応するジオールではなく、フタル酸ジメチル(74%)が得られた。アセタートの加水分解が *retro*-Diels-Alder 反応のスイッチとなる点で、興味深い。

次に C_2 -対称性ビシクロ[2.2.2]オクタ-2,5-ジエン 46 の合成を目的として、40 と 41b との反応を試みた。この場合、*exo* 選択的ならびに配向選択的に付加成績体 44 (69%) を単一成績体として得た。化合物 44 よりケトン体、次いでヒドラゾンを経由し、目的とする 46 に変換できた¹⁷⁾。

Scheme 16 Diels-Alder reaction of cyclic dienes.

本章で合成した環状ジエン化合物の不斉配位子としての利用研究については、現在、検討を加えているところである。

おわりに

以上、光学活性環状 1,2-ジオールを不斉源とし、ルイス酸との組み合わせにより生起する新たな不斉反応(スピロ炭素骨格構築反応・分子内および分子間アルドール反応に引き続く環開裂反応)についてと、新たな光学活性ジエン系配位子の合成について述べた。後者については、不斉合成反応への応用展開が今後の大きな課題であり、また期待でもある。

謝 辞 本研究の一部は文部科学省科学研究費の援助を受けたものであり、ここに記して感謝します。また、本研究に精力的に取り組んでいただいた院生・学生諸氏に謹んで感謝します。

(2005 年 1 月 7 日受理)

文 献

- 1) 例えば: (a) S. Hatakeyama, K. Sugawara, M. Kawamura, S. Takano, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4509 (1991); (b) Y. Kita, H. Maeda, M. Kiriwara, Y. Fujii, T. Nakajima, H. Yamamoto, Y. Tamura, H. Fujioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 61 (1992); (c) K. Kato, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron*, **50**, 3315 (1994); (d) H. Fujioka, H. Kitagawa, N. Matsunaga, Y. Nagatomi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2245 (1996)
- 2) 総説: 酒井 浄, 有合化, **50**, 625 (1992)
- 3) T. Yamamoto, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1482
- 4) (a) S. A. Goldeski, D. J. Heacock, *J. Org. Chem.*, **47**, 4822 (1982); (b) S. Danishefsky, S. Chackalamannil, B.-J. Uang, *ibid.*, **47**, 2231 (1982)
- 5) S. Yamada, S. Karasawa, Y. Takahashi, M. Aso, H. Suemune, *Tetrahedron*, **54**, 15555 (1998)
- 6) T. Kiguchi, Y. Tsutsumi, S. Yamada, M. Aso, H. Suemune, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1536 (2000)
- 7) S. Yamada, H. Suemune, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1171 (2000)
- 8) M. Tanaka, E. Toyofuku, Y. Demizu, O. Yoshida, K. Nakazawa, K. Sakai, H. Suemune, *Tetrahedron*, **60**, 2271 (2004) and references cited therein.
- 9) M. Isobe, N. Fukami, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1985**, 71
- 10) (a) T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11508 (2003); (b) N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *ibid.*, **126**, 13584 (2004)
- 11) 例えば: (a) A. Miyashita, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932 (1980); (b) T. Hayashi, A. Katsumura, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 425 (1979)
- 12) T. Horikawa, M. Tanaka, K. Sakai, H. Suemune, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 17 (1998)
- 13) A. Takahashi, M. Aso, M. Tanaka, H. Suemune, *Tetrahedron*, **56**, 1999 (2000)
- 14) H. Suemune, A. Hasegawa, K. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 55 (1995)
- 15) A. Watanabe, T. Kamahori, M. Aso, H. Suemune, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2539
- 16) J. Gawronski, G. Buczak, A. Katrusiak, P. Skowronek, H. Suemune, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 301 (1996)
- 17) A. Watanabe, M. Aso, H. Suemune, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1726 (2003)

PROFILE

末宗 洋 九州大学大学院薬学研究院・教授
薬学博士

〔経歴〕 1975 年九州大学大学院薬学研究科修士課程修了, 同年昭和大学薬学部助手, 1981 年九州大学薬学部助手, 1995 年同助教授を経て, 1996 年より九州大学薬学部教授。1992 年日本薬学会奨励賞受賞。〔専門〕 有機合成化学。〔連絡先〕 e-mail: [redacted]

麻生真理子 九州大学大学院薬学研究院・助手
博士(薬学)

〔経歴〕 1986 年九州大学大学院薬学研究科修士課程修了, 1988 年同博士課程中退, 同年九州大学薬学部教務員を経て同助手。1992-94 年米国バージニア大学博士研究員。〔専門〕 有機合成化学, 核酸関連化学。〔連絡先〕 e-mail: [redacted]