

内94-27

早稲田大学大学院理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

有機スズ(IV)化合物を用いた
新規合成反応の開発

申 請 者

藤 原 淳

JUN FUJIWARA

応用化学専攻 合成有機化学研究

1994年11月

有機合成化学分野に於て、有機リチウム化合物、有機マグネシウム化合物（Grignard試薬）に代表される有機金属化合物を用いた新手法の寄与は極めて大きく、生理活性物質等の全合成には必須である。このことから有機金属化合物の合成およびその反応特性を利用した反応開発研究は、当分野の課題の一つである機能性分子の精密設計ならびに高効率合成の達成には不可欠であり、当分野の更なる発展に大きく寄与すると考えられる。本論文では有機金属化合物のうち有機スズ(IV)化合物の特性を利用した新規合成反応開発について述べている。

本論文は5章よりなる。第1章では従来の有機スズ(IV)化合物を用いた有機合成反応について述べ、さらにこれらとの比較を基に本研究の意義について言及している。有機スズ(IV)化合物は有機リチウムおよび有機マグネシウム試薬等の代表的有機金属試薬と比較して不活性であり、空气中シリカゲルカラムや蒸留による精製が可能なほどの安定性を有しているが、ルイス酸や光などにより容易に活性化される性質を有する(潜在的カルボアニオン性)。しかも同族の有機ケイ素(IV)化合物と比較して反応性が高いことから他の有機金属試薬には見られない多様な反応が期待される。炭素-炭素結合形成反応は精密有機合成化学上最も重要な反応であるが、有機スズ化合物を用いた例としてはパラジウム触媒存在下アルケニルハライド等とのカップリング反応(Stille反応)が知られており、汎用されているが、本質的には反応の中途段階で炭素-スズ結合から炭素-パラジウム結合への変換(トランスメタル化)が進行することから有機スズ化合物自体が有するカルボアニオン性を直接利用したものとはいえない。有機スズ化合物そのものが有するカルボアニオン性を直接利用した例としては、ルイス酸存在下での対応するアリル化合物のアルデヒドへの求核攻撃による高立体選択的ホモアリルアルコール合成が代表的であり、その他の例はあまり知られていない。本論文ではこの有機スズ化合物の有する潜在的カルボアニオン性を直接的に利用した炭素-炭素結合生成反応のを中心にして述べているが、基本的には"スズを含む二種の炭素-金属結合を有するバイメタリック活性種を中間体とし、それぞれのアニオン種の活性度の相違により異なる二種類の親電子剤と段階的に反応させる"という基本概念に基づいている。

第2章では β -スタンニルケトンのルイス酸存在下での反応について得られた新知見とその応用について述べている。THF溶媒中塩化トリメチルスズを金属リチウムを作用させて発生したトリメチルスタンニルリチウムを α 、 β -不飽和ケトンに作用させると1、4-付加が進行し、 γ -(リチウムオキシ)アリルスタンナンが生成する。本アリルスタンナンは炭素-スズ結合およびリチウムエノラートで構成されたバイメタリック活性種であり、まず活性の高いリチウムエノラートがアルデヒド、アルキルハライド等の親電子剤と反応し、 β -スタンニルケトンが形成される。次にこれに対してルイス酸を作用させると、炭素-スズ結合が立体反転を伴って活性化されたケトンへ求核攻撃し、シクロプロパノール化合

物を与えた後、引き続き3員環の環開裂が進行し、最終的には環骨格転位した生成物が得られることが既に明らかになっている。筆者はさらに環状系の β -スタンニルケトンのルイス酸存在下での反応を詳細に検討してみたところ、 α 、 β 位の炭素が置換飽和な環状 β -スタンニルケトンの場合、炭素-スズ結合が従来のケトンへの求核攻撃とは競争的に、 α 位のアルキル基をケトン炭素上へ1、2転位させることを明らかにした。この1、2転位反応は炭素-スズ結合に対してtrans位にあるアルキル基が選択的に転位し、転位基の転位能が大きいほど($\text{Me} < \text{Et} < \text{Bn}$) 従来のシクロプロパノール化反応に優先して進行することが特徴である。これまで有機スズ化合物の化学において炭素-スズ結合がアルキル基の1、2転位反応を起こす例は極めて少なく、ノルボルナン骨格系でのみ報告されているのみであった。これらの結果を基に、我々の系の場合、シクロプロパノール化反応は炭素-スズ結合がequatorial位をとる配座から、一方1、2転位反応では転位基と1、2-diaxial位をとる配座から進行するものと結論した。これを裏付けるため、配座を固定できるビシクロ系にて検討した。すなわちWieland-Mischer型ケトンからトランス縮環した β -スタンニルケトン、およびシス縮環した β -スタンニルケトンを調製し、それぞれにトリメチルシリルトリフラートを作用させてみたところ、前者からは橋頭位メチル基の1、2転位反応が、また後者からはシクロプロパノール化反応が一義的に進行することが明らかになった。さらに応用としてこの1、2転位反応生成物にGilman錯体、メチルリチウムを作用させることにより香料(\pm)- β -ambrinolを合成した。従来の合成法では二重結合の位置異性体である α -体との混合物として得られてくるが本法では β 体のみ純粋に得られることが特徴である。

第3章では既に前章で述べたバイメタリック活性種 γ -(リチウムオキシ)アリルスタンナンにアルデヒドを作用させ、分子内にスタンニル基を有するアルドール体を合成することでケトンおよび水酸基という複数の官能基を同一分子内に導入し、有機スズ化合物の反応多様性を利用した活性化法の選択による反応制御およびその有機合成への応用について述べている。上述のアルドール化合物に四塩化チタンを作用させると炭素-スズ結合がケトンへ求核攻撃し、シクロプロパノール体が形成され、引き続き分子内水酸基の脱離による選択的開裂が進行することで β 、 γ 不飽和ケトンが容易に得られるので、本法を α -アルキリデンシクロアルカノンに適用することにより1炭素環拡大した β -アルキリデンシクロアルカノンを得ることができることを見出した。この官能基系は他法では合成しにくいものである。この化合物はoxy-Cope転位と組み合わせることで更に2炭素環拡大させることが可能であり、原料物質にシクロドデカノンをを用いることでムスク系香気物質であるエグザルトンの15員環骨格を合成することができた。さらに本反応生成物である β -アルキリデンシクロアルカノンの二重結合のE/Zは原料アルドール体の立体化学に依存しており、スレオ体からはE体が、エリス

ロ体からはZ体のみが得られることがわかった。このことから本反応は、チタン(IV)がケトン由来のアルコキシ基と、脱離基として作用する水酸基に配位することによって形成される6員環中間体からシン脱離することにより進行することを明らかにした。

次に同アルドール体にトリエチルアミン存在下塩化メシルを作用させることでシクロプロピルケトン体を立体特異的に合成し、これを non-head to tail monoterpeneである(±)-Rothrockene合成に応用した。本反応では炭素—スズ結合が水酸基の置換した炭素に選択的に求核攻撃するため高度に官能基化されたシクロプロパン化合物の合成に有用と考えられる。これにより同一化合物から多様な生成物を作り分けることができるという有機スズ化合物の反応多様性を示すことに成功した。

第4章では従来の有機金属化合物では不安定な活性種を安定な有機スズ化合物として不活性化し、必要に応じて活性化するという手法を利用した新規合成反応の開発について述べている。1,3-ジクロロ-2-ブテンに対してトリメチルスタニルリチウムを作用させることにより γ -クロクロチルスタンナンが合成できるが、その γ 位炭素はビニルハライドとしてのカチオン性およびアリルスタンナンとしてのアニオン性を兼ね備えている。さらに本アリルスタンナンはジクロロメタン中三フッ化ホウ素エーテル錯体または臭化亜鉛存在下とアルデヒドと反応し、ホモアリルアルコールを形成した後、引き続きピナコール-ピナコロン転位が進行することにより、形式的にはアリルユニットがアルデヒドの主鎖とホルミル基の間の炭素—炭素結合間に挿入した4級炭素化合物、またはホルミル基の炭素—水素結合間に挿入した β 、 γ -不飽和ケトンを生成物として与えることが明らかになった。前者は芳香族アルデヒド、 α 、 β -不飽和アルデヒドの場合に主生成物として得られ、後者は脂肪族アルデヒドの場合に主生成物として得られる。以上より本アリルスタンナンは通常では不安定な相当するビニルカルベン等価体と捉えることができる。なお両生成物の選択性は三フッ化ホウ素-エーテル錯体を用いた場合に最も高いことも明らかにした。前者の4級炭素生成物は、4級炭素上に有機合成上有用なホルミル基、ビニル基を有しており4級炭素ビルディングブロックとして有用であると考えられる。本反応の応用としてphenolic monoterpeneの(±)-bakuchiolを合成した。

これまで官能基化された4級炭素中心の不斉合成法については報告例が少なく、わずかに[2,3]-Wittig転位を利用した例が知られているが、本法にて高い光学純度を持つ化合物の合成に応用できれば、その簡便性からさらに有用性が高まると考えられる。そこでアルデヒドとして面不斉を有する η^6 -(*o*-メトキシベンズアルデヒド)クロム錯体を用いてジアステレオ生成比を調べたところ、収率40%、単離生成比4:1で目的生成物が得られることが明らかになった。

第5章では結論およびこれからの展望について述べている。