

高配位シリカートを經由する シクロヘキサン誘導体の立体選択的合成

錦 織 寿¹・伴 知 篤²・細 見 彰³

(2005年10月18日 受理)

Stereoselective Synthesis of Cyclohexane Derivatives via Extracoordinated Silicate

NISHIKORI Hisashi¹, BAN Tomoatsu², and HOSOMI Akira³

ケイ素化合物は種々の求核剤と反応して Lewis 酸性と塩基性を併せ持つユニークな性質を有する高配位ケイ素化合物を形成する。この高配位ケイ素化合物であるキラルな高配位シリカートを反応系中で形成させ、エナンチオ選択的な不斉 Michael 付加反応への適用について検討を行った。その結果、Michael 付加反応が進行後、分子内環化・脱水反応が連続して起った環化生成物を良好な立体選択性（最高で >99%de, 71%ee）で得ることができた。

序 論

炭素-炭素結合形成反応は有機分子の骨格形成において最も重要な反応であり、天然有機化合物・医薬品などの合成において必要不可欠な手法である。さらに、これらの有機化合物は基本骨格に不斉炭素原子を有し、その立体化学が生理活性の発現に重要な役割を果たしているものも多い。そのため、実用的な炭素-炭素結合形成反応の開発は合成化学において最も重要な課題の一つである。Figure 1 に示す Nepetalactone や Testosterone のように、テルペン・ステロイド系化合物を中心に隣

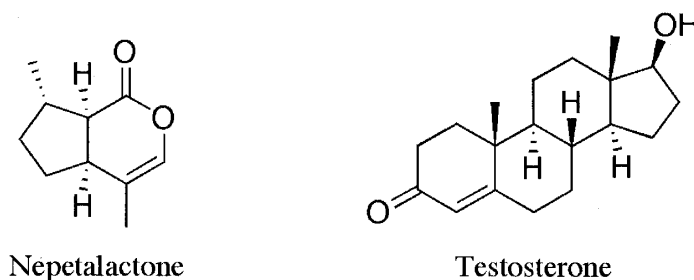


Figure 1. Structure of Terpene and Steroid

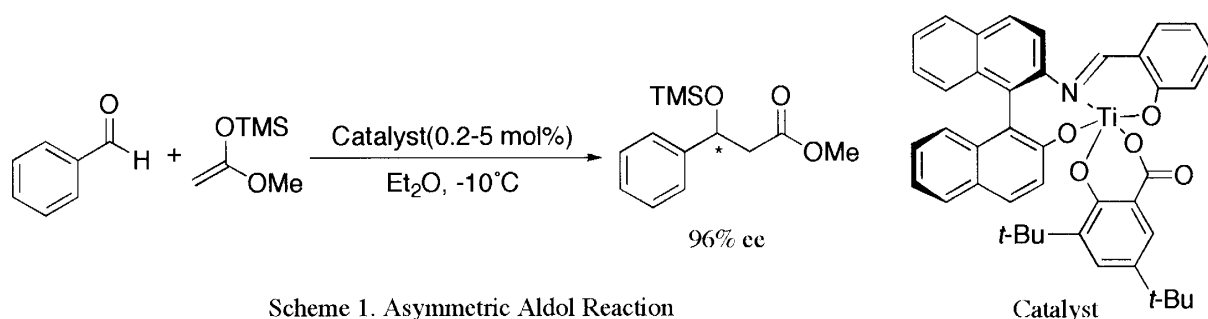
¹ 鹿児島大学教育学部理科教室

² 東京コンピュータサービス

³ 筑波大学数理解物質研究科

接不斉炭素原子を含む環状骨格を有する生理活性物質が多数存在する。この様な有機化合物の物性や生理活性を研究するためには正しい立体化学を有するサンプルが大量に必要である。それ故に多くの研究者によって立体選択的合成法の開発が盛んに行われ、優れた反応例も報告されている。

代表的な炭素-炭素結合形成反応としては、ケトンとアルデヒドを基質に用いたアルドール反応がある。エノラートが求核剤として作用する反応であるが、近年シリルエノラートを求核剤として用いる事でエナンチオ選択的なアルドール反応は飛躍的に進歩してきた。例えば、Scheme 1 に挙げられるトリメチルシリルエノラートとチタン-ビナフトール錯体を触媒に用いた反応では、96% ee と優れた結果が報告されている。¹⁾ しかしながら、シリルエノラートを用いた不斉 Michael 付加反応への応用はあまり報告されていない。



1985年、Corriu らはフッ化セシウムとテトラメトキシシランを用いてケトン類と反応させることにより反応系中でシリルエノラートを発生させ、one-pot で α , β -不飽和ケトンとのマイケル付加反応が進行する事を報告している。²⁾ さらに Michael アクセプターに α , β -不飽和アミドを用いると、Michael 付加反応が進行後、連続して分子内環化・脱水反応が進行し六員環の環状アミドであるラクタムが生成する。³⁾ 反応機構は明らかではないが、反応中間体としては高配位状態のシリルエノラートが生成している事が考えられる (Figure 2)。

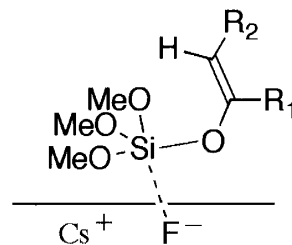
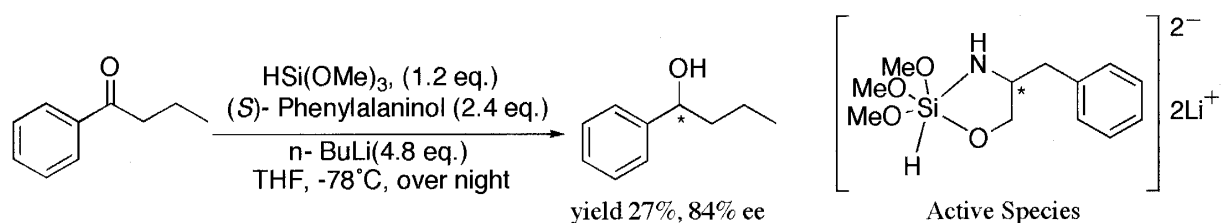


Figure 2. Extracoordinated Silyl enol ether

一方、我々はアルコキシヒドロシランと光学活性なアルコールのリチウム塩を触媒にしたケトン類の不斉還元反応から、系中で生成する光学活性な高配位シリカートが不斉誘起能を有する事を明らかにした (Scheme 2)。⁴⁾ そこで、光学活性な高配位シリカートを形成させた後にケトン類と反



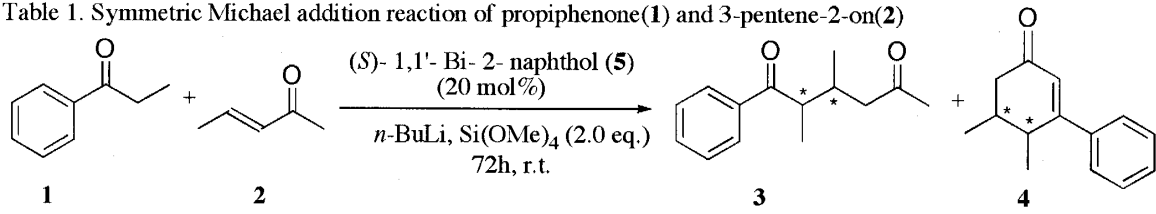
応させる事で光学活性な高配位シリルエノラートが生成し、エナンチオ選択的に Michael 付加反応が進行するのではないかと考えた。また、基質の構造を適切に選択する事によって連続反応の進行を促し、一度に不斉炭素原子を有する環状骨格を形成できるのではないかと考え検討を行った。

結果と考察

はじめに *in situ* 法でテトラヒドロフラン (THF) 溶媒中、ラセミ体の 1,1'-ビ-2-ナフトール (20 mol %) と *n*-ブチルリチウム (40 mol %) から高配位シリカートを調整し、プロピオフェノンと3-ペンテン-2-オンを加え反応を行った。その結果、Michael 付加体(3)はほとんど得られず、Michael 付加反応が進行後に分子内環化・脱水反応が連続して起ったと考えられる環化体(4)が30%の化学集率で得られた。そこで、光学活性な 1,1'-ビ-2-ナフトール(5)を用いて検討を行った(Table 1)。

まず *n*-ブチルリチウムと光学活性なビナフトールの比率を 1 : 1 で反応を行ったところ、反応はほとんど進行せず環化体(4)は全く得られなかった(Entry 1)。次に *n*-ブチルリチウムと光学活性なビナフトールの比率を 2 : 1 にしたところ、環化体(4)が6%と低収率ながらジアステレオ選択性は >99% de, エナンチオ選択性は61% ee とますますの選択性で得られた(Entry 2)。反応に用いる溶媒について検討を行ったところ、1,4-Dioxane を用いた場合は THF とほぼ同様の結果が得られたが、直鎖のエーテルであるジエチルエーテル(Et₂O)や *t*-ブチルメチルエーテル(TBME)などを用いた反応では環化体(4)は得られなかった(Entry 3-7)。このため、エーテル系溶媒でも配位力の強い環状エーテル系の溶媒が必要である事が分かった。

Table 1. Symmetric Michael addition reaction of propiophenone(1) and 3-pentene-2-on(2)

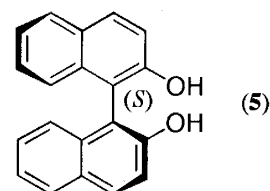


Entry	<i>n</i> -BuLi (mol %)	Solvent	Yield of 3 (%) ^{a)}	Yield of 4 (%) ^{a)}	De of 4 (%) ^{b)}	Ee of 4 (%) ^{b)}
1	20	THF	3	0	-	-
2	40	THF	7	6	>99	61
3	40	1,4-Dioxane	5	11	>99	57
4	40	Et ₂ O	3	0	-	-
5	40	TBME	8	0	-	-
6	40	[CH ₃ (CH ₂) ₃] ₂ O	0	0	-	-
7	40	DME	2	trace	-	-

a) Isolated yield.

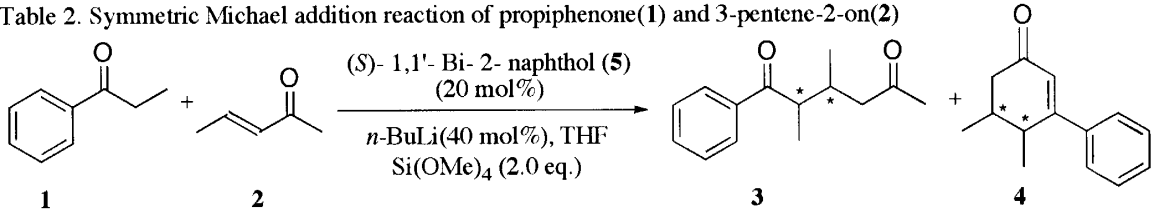
b) Determined by GC/MS analysis.

(*S*)-1,1'-Bi-2-naphthol =



次に、環化体生成物の化学収率が低いことから、反応速度の向上を目指して温度効果と Michael アクセプターである α, β -不飽和ケトンのケトンに対する当量について検討を行った。その結果、温度効果について行った検討では若干反応性の向上は見られたが、ジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性に低下が見られたため、以後反応は室温で行う事とした(Entry 2-3)。また、ケトンに対して α, β -不飽和ケトン を 1.2 当量加えたとき、Michael 付加反応が進行後に連続して分子内環化・脱水反応が進行して得られる環化体(4)の化学集率が45%と大幅に向上した(Entry 4)。また脱水反応が進行後に生成する水が触媒であるビナフトールのリチウム塩と反応して触媒を失活させてしまう可能性があるため、脱水剤としてモレキュラーシーブス 4A(MS-4A)を加えて反応を行った。その結果、Michael 付加体はほとんど見られず環化体のみが得られた。エナンチオ選択性も61% ee から69% ee へとわずかながら向上した(Entry 7)。

Table 2. Symmetric Michael addition reaction of propiophenone(1) and 3-pentene-2-on(2)



Entry	Temp.(°C)	2 (eq.)	Yield of 3 (%) ^{a)}	Yield of 4 (%) ^{a)}	De of 4 (%) ^{b)}	Ee of 4 (%) ^{b)}
1	r.t.	1.0	7	6	>99	61
2	40	1.0	1	10	>99	52
3	50	1.0	3	23	97	47
4	r.t.	1.2	2	45	>99	64
5	r.t.	1.5	4	38	>99	65
6	r.t.	2.0	5	18	>99	63
7 ^{c)}	r.t.	1.0	trace	37	>99	69

a) Isolated yield.

b) Determined by GC/MS analysis.

c) Reaction was carried out with MS-4A

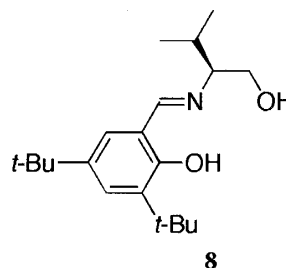
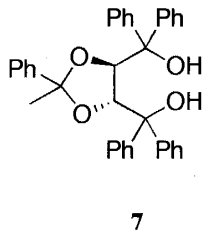
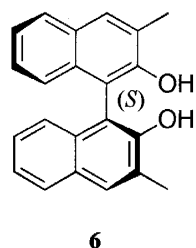
触媒となる光学活性な配位子についても検討を行った。1, 1'-ビ-2-ナフトールより立体効果が期待できる配位子(6)を用いたところ、エナンチオ選択性はこれまでで最高の71% ee が得られた。

Table 3. Symmetric Michael addition reaction of propiophenone(1) and 3-pentene-2-on(2)

Entry	Catalyst (20 mol%)	Yield of 3 (%) ^{a)}	Yield of 4 (%) ^{a)}	De of 4 (%) ^{b)}	Ee of 4 (%) ^{b)}
1	5	7	6	>99	61
2	6	10	8	>99	71
3	7	0	54	>99	7
4	8	trace	51	>99	7

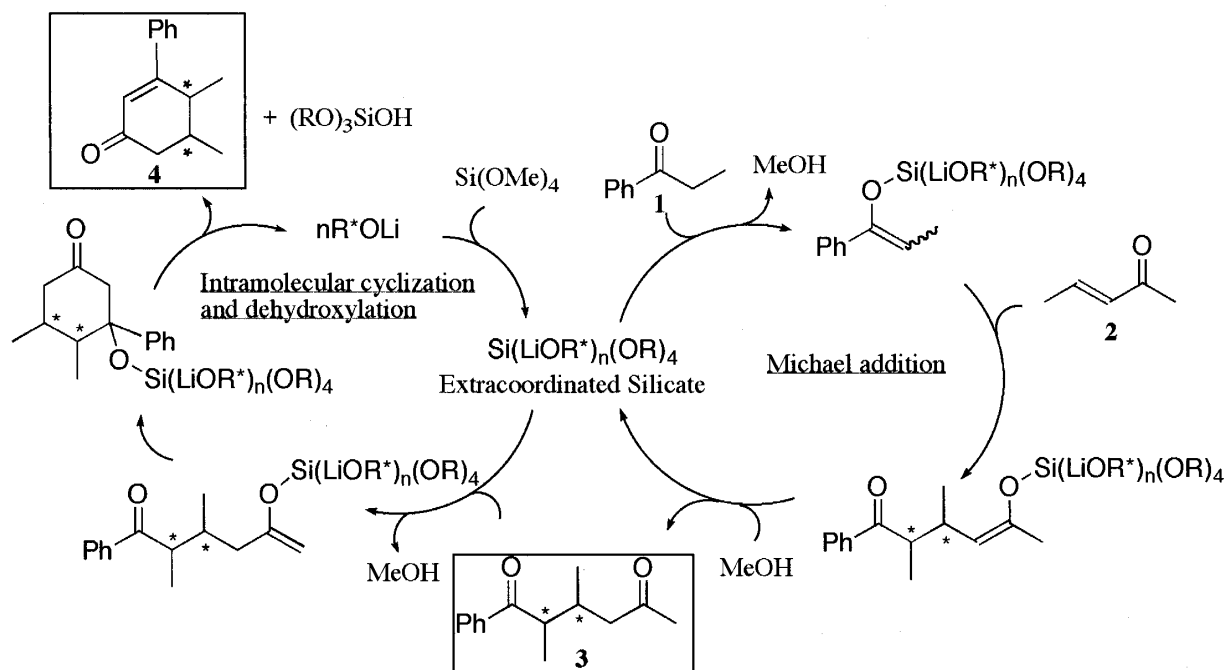
a) Isolated yield.

b) Determined by GC/MS analysis.



その他にもジオール配位子(7)や Schiff 塩基(8)などの様々な配位子を用いて検討を行ったがエナンチオ選択性に向上は見られなかった。

反応機構については、Figure 3 に示すようにして反応が進行すると考えている。触媒であるアルコールのリチウム塩とテトラメトキシシランから高配位シリカートを形成する。高配位シリカートの塩基性によりプロピオフェノン(1)の α 位の水素原子が引き抜きを受け、高配位のシリルエノラートが生成する。次に 3-ペンテン-2-オン(2)と反応して Michael 付加体(3)が生成し、高配位シリカートが一度脱離する。その後 Michael 付加体(3)は再び高配位シリカートにより水素原子の引き抜きを受けた後、分子内環化反応が進行し、最後に脱水によってシクロヘキサン誘導体(4)が生成すると思われる。



まとめ

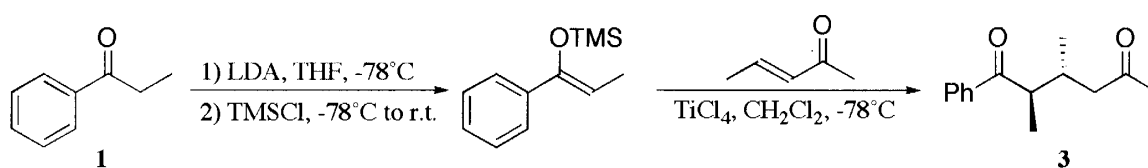
本研究により、アルコキシシランと触媒量の光学活性なビナフトールのリチウム塩を用いることで、プロピオフェノンと3-ペンテン-2-オンの不斉 Michael 付加反応が進行する事が分かった。また、連続して分子内環化・脱水反応が進行する事によって、one-pot で隣接不斉炭素原子を有するシクロヘキサン誘導体を合成することができた。本法は検討すべき点は多く残されているが、アルコール類のリチウム塩を触媒に用いたケトン類と α , β -不飽和ケトン類の直接の不斉マイケル付加反応の初めての例であり、天然有機化合物などの合成に有用な手段になることが期待できる。

実験の部

不斉 Michael 付加反応

反応容器に(S)-1, 1'-ビ-2-ナフトール(28.6mg, 0.1 mmol)を加え、窒素置換した後に THF (1.0 ml)を加えた。n-ブチルリチウム(1.56 M in hexane, 128.2 μ l, 0.2 mmol)をゆっくり加えた。15分間かき混ぜた後、テトラメトキシシラン(147.5 μ l, 1.0 mmol)を加えた。更に15分間かき混ぜた後、プロピオフェノン(66.5 μ l, 0.5 mmol)と3-ペンテン-2-オン(48.8 μ l, 0.5 mmol)を加えた。72時間後、1N 塩酸を加えてしばらく攪拌した後、分液操作を行った。水層をジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ロータリーエバポレーターで減圧濃縮し粗生成物を得た。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:1)により精製した。ジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性の決定はGC/MSを用いて行った。

構造決定については、対照サンプルとして立体選択性が既知であるトリメチルエノールエーテルを用いた反応による生成物と比較する事によって行った。⁵⁾ 化合物の同定においては、超伝導NMRとGC/MSを用いて行った。



Scheme 3. Synthesis of Authentic Sample

参考文献

- 1) Carreira, E. A.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837.
- 2) (a) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perez, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1983**, *392*, 117. (b) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371.
- 3) (a) Corriu, R. J. P.; Perez, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1311. (b) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Perez, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2293.

- 4) (a) Kohra, S.; Hayashida, H.; Tominaga, Y.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 89. (b) Nishikori, H.; Yoshihara, R.; Hosomi, A. *Synlett* 2003, 561.
- 5) (a) Narasaka, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 1223. (b) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157. (c) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462. (d) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464. (e) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324. (f) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027. (g) Kozikowski, A. P.; Ghosh, K. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3019. (h) Heathcock, C. H.; Hendersom, M. A.; Oare, D. A.; Sanner, M. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3022. (i) Heathcock, C. A.; Norman, M. H.; Uehling, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2797.