

シクロプロピルスルフィドの カチオンラジカル種を利用した有機合成反応



研究ノート

岩田 宙造*, 竹本 佳司**

Use of Cation-Radical Intermediates of Cyclopropyl Sulfides in Organic Synthesis

Key Words : Cyclopropyl Sulfide, Cation Radical, β -Alkoxyketone,
Single Electron Transfer

1. はじめに

シクロプロパン環は、自身が有する歪み(angular strain, torsional strain)のために様々な反応試剤(親電子剤, 求核剤, ラジカル)と反応し, 三員環内の一つの炭素-炭素結合が開裂した生成物を容易に与える。これまで, その興味深い反応性からメカニズムの解明とともに天然物合成への利用について多くの研究が行われてきた¹⁾。一般にシクロプロパン環は二重結合と類似の反応性を持つと考えることができるが, 二重結合とは異なり, 環上に最高3つまで

不斉炭素を持つことが可能である。そこで, 光学活性なシクロプロパン化合物をその不斉を損なうことなく, 有用な官能基および骨格に変換しうる反応を開発すれば, 光学活性なシクロプロパン化合物は非常に有用な天然物合成の不斉合成素子となるであろう。

我々の研究室では, 10数年前よりシクロプロパン体を合成中間体とする天然物合成への応用について報告してきたが²⁾, ここでは, 最近我々が誘導体合成の簡便さと基質の安定性より興味を抱いているシクロプロピルスルフィド体を一電子酸化して得られるカチオンラジカル種を利用した環状エーテル化合物の合成法と, 光学活性体への応用として光学活性なスピロ環状化合物の合成についてその反応機構とともに紹介したい。

* Chuzo IWATA
1935年3月25日生
昭和40年大阪大学大学院薬学研究科卒業
現在, 大阪大学薬学部, 製薬化学科, 薬品製造学講座, 教授, 薬学博士, 有機化学
TEL 06-879-8210
FAX 06-879-8214
E-Mail iwata@phs.osaka-u.ac.jp



** Yoshiji TAKEMOTO
1960年12月17日生
昭和63年大阪大学大学院薬学研究科卒業
現在, 大阪大学薬学部, 製薬化学科, 薬品製造学講座, 助手, 薬学博士, 有機化学
TEL 06-879-8212
E-Mail takemoto@phs.osaka-u.ac.jp

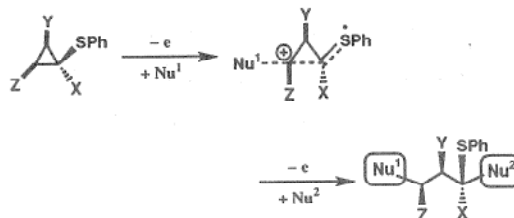
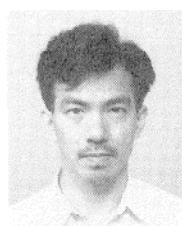


図1

2. 炭素-酸素結合形成反応を利用した 環状エーテル化合物の合成

シクロプロパン環上に酸素官能基が置換したシクロプロピルアルコール誘導体をシリルエノー

ルエーテルやオレフィンの存在下、一電子酸化剤 $[\text{Mn}(\text{pic})_3, (\text{R}_4\text{N})_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ などと作用させると、炭素-炭素結合が形成することは知られていた³⁾。そこで、シクロプロピルスルフィド体の反応性に興味を抱き、同条件下反応を行ったが、目的物は全く得られず、スルホキシド体を得るのみであった。ところが、この反応をメタノール中で行うと溶媒の求核置換反応により3員環が開裂し、 β -メトキシケトン体が得られた。この事実は、硫黄原子が置換していない残りの2つの3員環炭素のうちより置換基の多い炭素上にカチオン種が生じていることを示しており、この反応はこれまで報告されているシクロプロピルアルコールの反応で提唱されているラジカル的な反応ではないことが明らかとなった。

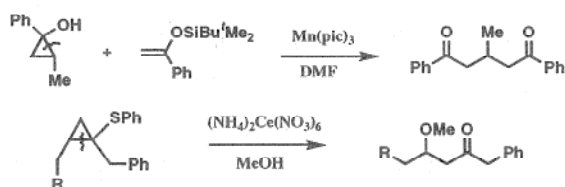


図2

そこで、この結果を分子内水酸基による求核付加反応に応用し、環状エーテル化合物の合成を検討した。アルキル置換基を2つ以上持つシクロプロピルスルフィド体(1)からはいずれも5および6員環エーテル体(2)が収率よく得られた。特に、一般に困難とされている四級炭素上への求核置換反応でも、反応は全く遜色なく進行した⁴⁾。残念ながら、7員環以上のエーテル環は、溶媒であるメタノールによる分子間求核付加反応が主反応となるため、現時点では低収率でしか得られてない。

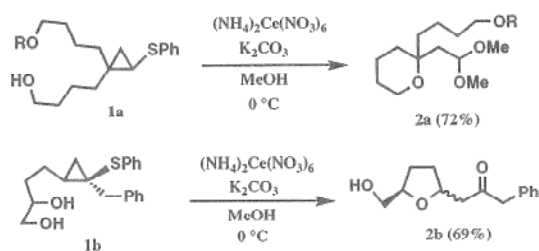


図3

3. 炭素-炭素結合形成反応を利用したジキナン化合物の合成

3員環の開裂を伴った炭素-炭素結合形成反応を目指し、分子内にベンジリデン基を有するシクロプロピルスルフィド体(3)について一電子酸化反応を検討した。その結果、CANよりも酸化能の弱いアミニウムラジカル $[(p\text{-BrC}_6\text{H}_4)_3\text{NSbCl}_6]$ を用いることにより[3+2]型の環化付加反応が進行することを見出した⁵⁾。オレフィン部位として、フェニル基の存在は必須であったが、フェニル基上の置換基は反応時間に影響を与えるものの、いずれの場合もほぼ同様の収率で進行する。また、単一化合物(3)から2種の生成物(4a, 4b)を与えることからこの反応は協奏的に進行するのではなく、段階的に進行している。さらに、オレフィン部の幾何異性体(E, Z)で反応速度および収率が大きく異なること、また両異性体とも同じ生成物を与えることから、おそらく反応はもっぱら(E)体のみから進行し、(Z)体は一度(E)体に異性化してから反応しているように思われる。

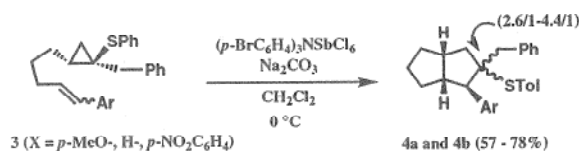


図4

4. 光学活性体への応用と反応機構の解明

すでに我々の研究室において不斉合成に成功しているシクロプロピルスルフィド体(5, 7, 9: 99% ee)を用いて、1で述べた求核置換反応の立体化学について調べてみた⁶⁾。まず、アセチル体(5)とアルコール体(7)をそれぞれ10%含水メタノール中炭酸カリウム存在下CANと反応させたところ、いずれの反応からも望むメトキシ置換体(6: 72%)と1-オキサスピロ体(8: 88%)を収率よく得た。また生成物の光学純度を測定したところそれぞれ67% eeおよび90% eeであることが判明し、この求核置換反応により光学純度は完全には失われない。しかし、この反応で得られる成績体はいずれもラセ

ミ化する可能性があるため、さらに他の基質で検討してみた。側鎖にエノールエーテル部を有する化合物(9)を10%含水アセトニトリル中炭酸カリウム存在下CANと反応させたところ、スピロ[4.6]ウンデカン体(10:73%)を得、この場合、光学純度はさらに向上し95% eeにまで達した。

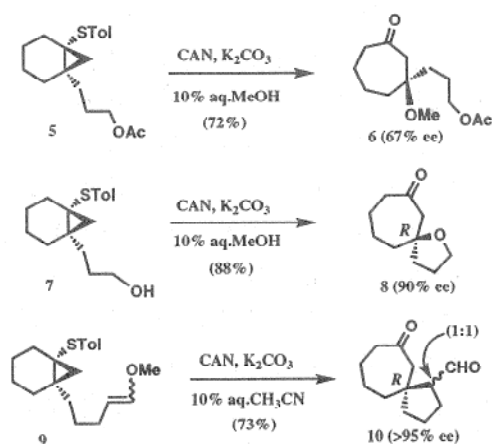


図5

そこでさらに、反応のメカニズムを明らかにするため化合物(8, 10)をそれぞれ結晶性の誘導体に導き、その絶対配置をX線結晶解析で調べたところ、いずれもRの絶対配置を有していた。すなわち、反応は求核種の種類によらず三員環の最も込み合った炭素上で、立体反転を伴って進行する。



図6

5. おわりに

光学活性なシクロプロピルスルフィド体の酸化能を利用すれば、様々な求核種を位置選択的に、しかも元の不斉を損なうことなく導入できることを見出した。特に水酸基の導入は、光学活性なβ-ヒドロキシケトンの簡便な合成法となる。換言すれば、不斉シクロプロピルスルフィド体は、光学活性なβ-ヒドロキシケトン

の立体化学をも含め記憶させたマスク型等価体と考えることができる。天然には生理活性を有する数多くの1,3-ポリオール化合物が存在しており、現在不斉合成素子としての利用を検討中である。

参考文献

- 1) Wong, H. N. C. ; Hon, M.-Y. ; Tse, C.-W. ; Yip, Y.-C. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 165 ; 谷森紳治, 大平 進, 中山 充, 有機合成化学協会誌, 1993, 51, 641.
- 2) Imanishi, T. ; Hirokawa, Y. ; Yamashita, M. ; Tanaka, T. ; Miyashita, K. ; Iwata, C. *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, 41, 31 ; Imanishi, T. ; Yamashita, M. ; Matsui, M. ; Tanaka, T. ; Miyashita, K. ; Iwata, C. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40, 2691 ; Imanishi, T. ; Matsui, M. ; Yamashita, M. ; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1802 ; Imanishi, T. ; Yamashita, M. ; Matsui, M. ; Tanaka, T. ; Miyashita, K. ; Iwata, C. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3161 ; Iwata, C. ; Yamada, M. ; Shinoo, Y. ; Kobayashi, K. ; Okada, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 888.
- 3) Iwasawa, N. ; Hayakawa, S. ; Funahashi, M. ; Isobe, K. ; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, 66, 819 ; Booker-Milburn, K. I. ; Thompson, D. F. *Synlett*, 1993, 592 ; Paolobelli, A. B. ; Gioacchini, F. ; Ruzziconi, R. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 6333.
- 4) Takemoto, Y. ; Ohra, T. ; Furuse, S. ; Koike, H. ; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 1529
- 5) Takemoto, Y. ; Furuse, S. ; Koike, H. ; Ohra, T. ; Iwata, C. ; Ohishi, H. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 4085.
- 6) Takemoto, Y. ; Ohra, T. ; Koike, H. ; Furuse, S. ; Iwata, C. ; Ohishi, H. *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 4727.