

—総説—

不斉二級アルコール誘導体とジクロロカルベンの 立体特異的 C-H 挿入反応を経る不斉四級炭素の構築

正木幸雄

要約：医薬品を始め、農薬、香味及び香料などには三級アルコール、 α , α 二置換 α アミノ酸、及び4つの異なる炭素置換基を有する化合物など多くの不斉四級炭含有化合物が知られている。従って、光学的に純粋な不斉四級炭素合成素子はそれらの生物活性化合物の合成にとって重要な原料となる。不斉三級アルコールとは異なり、不斉二級アルコールは直接天然からも、また、化学的並びに生物学的方法での不斉合成によっても比較的容易に調達できるようになってきている。著者らは相間移動触媒の存在下、 CHCl_3 と50%NaOHから発生させたジクロロカルベンの挿入反応と引き続き脱保護を経由する、保護された不斉二級アルコールから不斉三級ジクロロメチルカルビノール体への立体特異的変換法を開発した。得られるカルビノール体は塩基処理により中間体 α クロロエポキシド体に変換され、引き続き NaN_3 及び KCN との反応によりそれぞれ α アジドアルデヒド及び α シアノアルデヒド体へ誘導できる。この変換の中で、非ベンジル型基質ではエポキシド環の $\text{S}_{\text{N}}2$ 型開環反応が進行し絶対配置の反転した生成物が得られる。一方、ベンジル型 α クロロエポキシド体は極めて不安定で、直ちに不斉反転を伴って α クロロエポキシド体へ異性化し、引き続きアジド化、シアノ化反応により出発原料である不斉三級ジクロロメチルカルビノール体の不斉が保持された α アジドアルデヒド及び α シアノアルデヒド体がそれぞれ得られる。非ベンジル型不斉三級ジクロロメチルカルビノール体を MeOH 中、長時間 K_2CO_3 で処理すると不斉中心が反転した α メトキシアルデヒド体得られるが、ベンジル型基質では同様の処理で α クロロアルデヒド体を経由し、完全な立体保持様式で α ヒドロキシアルデヒドジメチルアセタール体得られる。この度開発した方法は新規且つ簡便な不斉四級炭素合成素子の構築法を提供するものである。一つの適用例として、(R)-O,O-イソプロピリデングリセルアルデヒドから誘導された不斉三級ジクロロメチルカルビノール体を活用し、抗真菌 δ ラクトンである(R)-(+)-タニコライドの合成を行った。

索引用語：不斉四級炭素、合成素子、不斉二級アルコール、三級ジクロロメチルカルビノール、ジクロロカルベン

Construction of Chiral Quaternary Carbon Centers by Way of the Stereospecific C-H Insertion Reaction of Chiral Secondary Alcohol Derivatives with Dichlorocarbene

Yukio MASAKI

Abstract: Optically active compounds which contain quaternary carbon stereocenters including tertiary alcohol derivatives, α , α -disubstituted amino acids, and compounds bearing four different carbon substituents are widely distributed in biologically active compounds in the fields of pharmaceuticals, herbicides, flavors, and perfumes. So, enantiomerically pure building blocks with asymmetric quaternary carbon are attractive for synthesis of such biologically active compounds. Contrary to chiral tertiary alcohols, secondary ones have been easily accessible directly from natural products and also by means of asymmetric synthesis by chemical and biological methods. We have developed a method for stereospecific transformation of protected chiral secondary alcohol derivatives to tertiary ones by insertion reaction of dichlorocarbene generated from CHCl_3 and 50% NaOH in the presence of phase transfer catalysts followed by deprotection. Basic treatment of the dichloromethylcarbinols provided intermediary α -chloroepoxides, which gave chiral α -azide-aldehydes and α -cyanoaldehydes, respectively by reactions with NaN_3 and KCN . Non-benzylic α -chloroepoxides underwent $\text{S}_{\text{N}}2$ type opening of the epoxide ring to give α -azide- and α -cyanoaldehydes with inversion of the configuration. A benzylic epoxide, however, was extremely unstable and rearranged to a configurationally inverted α -chloroaldehyde, which by azidation and cyanation afforded the corresponding α -azide- and α -cyanoaldehyde, respectively with retained

stereochemistry of the starting alcohol. Prolonged treatment of the dichloromethylcarbinols of non-benzylic type with K_2CO_3 in MeOH afforded an α -methoxy-aldehyde with absolute inversion of the configuration, while the benzylic type led to an α -hydroxy-aldehyde dimethyl acetal through the α -chloroaldehyde with complete retention of the stereogenic center. The methods described offer a novel and facile route to construct building blocks of chiral quaternary carbon stereospecifically. A synthesis of (*R*)-(+)-tanikolide, an antifungal δ -lactone utilizing a chiral dichloromethylcarbinol derived from (*R*)-O,O-isopropylidene-glyceraldehyde was demonstrated as one application of such quaternary carbon building blocks.

Keyphrases: chiral quaternary carbon, building block, chiral secondary alcohol, chiral tertiary dichloromethylcarbinol, dichlorocarbene

1. 緒言

1-1. 不斉四級炭素含有生物活性化合物

生命体はタンパク質、核酸、糖質、グリセライド(脂質)等、概ね不斉な物質、化合物で構成されており、また、その生命現象は生体構成成分(化合物)の化学変換に由来している。酵素であれ、受容体であれ、分子認識が生命体での物質の化学変換における中心的要件である。従って、医薬品を含めて化合物の生物活性(生理活性、薬理活性)と不斉性の相関は厳密且つ重要である。因に、現在、不斉化合物(大部分が不斉炭素含有)の単一エナンチオマーとして販売されている医薬品は医薬品全体の35%の売り上げに登っている。¹⁾ 今後増々そのシェアを伸ばすことが予想される。

光学活性な生物活性化合物の中でも不斉三級アルコール及びその誘導体、 α , α 二置換 α アミノ酸及びその誘導体や、全て炭素官能基で置換された不斉四級炭素を含む化合物など、分子内に不斉四級炭素を有する化合物には医薬品、農薬、香料、香料など数多く知られている。²⁾ 後述するように、不斉炭素を含む様々な化合物の合成の中で、不斉炭素の効率的な構築が最大の課題の一つであり、特に、不斉三級炭素に比べて四級炭素の構築は現在、不斉合成化学における最重要課題である。

1-2. 不斉四級炭素の構築

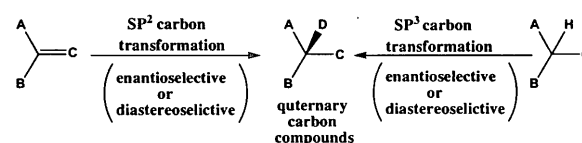
最近、有機合成化学における中心的課題の一つとなるものは不斉化学的に純粋な(エナンチオピュア)化合物を立体選択的かつ原子経済的(atom-economical)に合成する手法を確立する事である。しかしながら、一般的に高い光学純度で不斉四級炭素を構築することは対応す

る三級炭素に比べて現在でも比較的困難である。不斉四級炭素含有合成素子の調達法を大別すると

- (1) ラセミ体の光学分割
- (2) 不斉基質(キラルプール)を用いて直接官能基の変換を行う手法
- (3) SP^2 炭素の不斉官能基化
- (4) SP^3 三級炭素のC-H結合の不斉官能基化

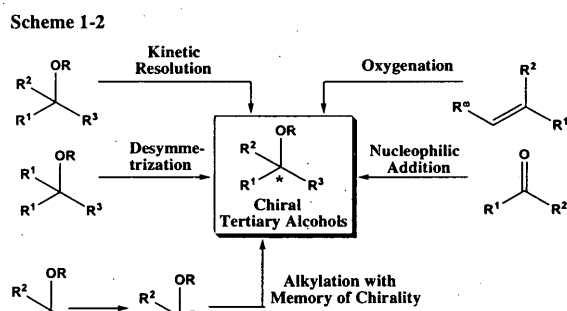
Scheme 1-1に示すように、(3)、(4)両法とも不斉触媒を用いるエナンチオ選択的方法や、不斉補助基を用いるジアステレオ選択的方法がある。^{3a)} その中で、不斉触媒を用いるエナンチオ選択的反応は、不斉源として不斉基質や不斉補助基を化学量論量必要とする方法とは異なり atom-economy の観点から極めて魅力的であり、多くの化学者が挑戦している。不斉触媒と言う意味では酵素、微生物等を利用する生物学的方法も含まれる。^{3b)} この中で、不斉三級炭素のC-H結合を効率よく、C-C結合に変換する方法(4)はいくつか検討されているが、未だ実用的段階には至っていない。不斉三級炭素化合物の一つである不斉二級アルコール類は天然有機化合物から比較的容易に調達することができ、また、化学的及び生物学的方法により簡便に合成出来るようになってきていることから、入手容易な不斉原料である。従って、二級アルコールの α 位C-H結合を効率よくC-C結合に変換し、不斉三級アルコールへ変換できる方法が開発できれば、不斉四級炭素の構築法として有用と考えられる。

Scheme 1-1



1-3. 不斉三級アルコールの合成

不斉三級アルコール類はそれ自体不斉原料として重要であるのみならず、その水酸基を比較的簡便な方法で立体選択的又は特異的に他の官能基、例えばアミノ基や炭素官能基等に変換できることから四級炭素合成素子の中でも中心的な構造単位である。これまでの報告例としては、ラセミ体の三級アルコールの速度論的光学分割、^{4a)} 三置換オレフィンの不斉酸化、^{4b)} ケトン類の不斉アルキル化、^{4c)} α 対称三級アルコールの非対称化、^{4d)} 不斉二級アルコール誘導体からアニオンを発生させた後にアルキル化を経由する不斉記憶の方法などがある (Scheme 1-2)。⁵⁾ しかしながらどの方法においても、高い光学純度で不斉三級アルコール類を得ることは比較的難しく、簡便で且つ高選択的に変換できる手法の開発が望まれている。



その中で、著者らの研究に関連性の高い方法である不斉二級アルコール類から三級アルコールへの誘導について簡単に紹介する。富士らは前駆物質の不斉情報が反応中間体に一時的に記憶されるという「不斉記憶」という概念に基づいて不斉三級アルコールの合成を行っている。^{5a)} 彼らが設計した光学活性なケトンから発生するエノレートは立体的な込み合いのため平面構造をとれないので、ある程度寿命の長い軸不斉が生じる。このエノレートをアルキル化することで α 位が立体選択的にアルキル化されたケトンへと変換することが出来る。

Hoppe らはアルコール部分をカルバメートで保護した光学活性二級ベンジルアルコール誘導体のベンジル位の水素を塩基で引き抜くと、生成するリチオ化されたアニオンは遷移状態においてカルバメートのカルボニル基や TMEDA によって安定化される。その後、求電子剤を作用させることで高エナンチオ選択的に光学活性三級ベンジルアルコール誘導体を合成している。^{5b)}

近年、宇根山、Florio らはそれぞれ phenyl 基又は CF_3 基が置換したオキシランの水素をプロトンとして引き抜き、生じたアニオンに不斉が記憶され、アルキル化が進行することを報告している。^{5c)}

1-4. カルベンの C-H 挿入反応

炭素原子上に二つの置換基を持ち形式上は 2 価の活性

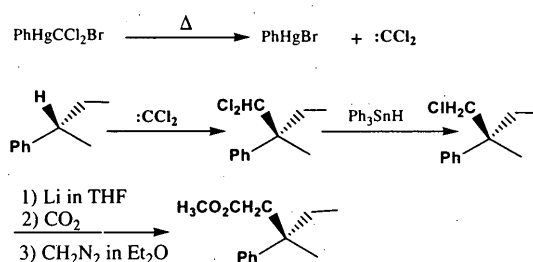
分子であるカルベンは、分子間反応や分子内反応を問わずに二つの σ 結合を同時に形成できることから、合成反応として広く研究されている。この反応性中間体は同じ炭素上に求電子性の軌道と求核性の軌道、つまり酸と塩基の両面性を備えているので中心炭素上の置換基の特性によってその性質を制御することができ、更に、反応基質にあわせて求電子反応か求核反応かまたはその両方のいずれか一つを選んで反応できるので、反応基質上の官能基を化学的に修飾することによって反応を官能基選択的に行うことが可能である。カルベンを利用する代表的な反応としては、オレフィンへの付加反応、C-H 結合への挿入反応、転位反応などが挙げられる。

この中でオレフィンへの付加反応に関しては合成的にも極めて有用で、これまで立体化学も含めて研究がなされている。⁶⁾ 挿入反応に関しては、既存の C-H 結合から直接 C-C 結合形成を行うことができる魅力的な反応であるが、その反面、位置選択性に乏しく、反応基質の特定の C-H 結合にカルベンを反応させるには困難が伴う。そのため、オレフィンへの付加反応と比較して合成反応としての利用が遅れてきた。しかしながら、近年このカルベンの C-H 挿入反応の研究において反応の位置選択性と立体選択性を高める工夫が成されている。カルベンの発生活法としては、ジアゾアルカンの熱分解、光分解および金属イオン触媒反応と、ハロゲン化アルキルの強塩基による α 脱離などが代表的である。後者の方法においては相間移動触媒⁷⁾ の存在下で水酸化アルカリ水溶液とハロゲン化アルキルの二相系で行うことが一般的である。

1-4-1. 全炭素置換不斉三級炭素の C-H 結合へのカルベン挿入反応

全炭素置換不斉炭素の C-H 結合へのカルベン挿入反応に関する立体化学も含めたこれまでの報告としては、既に 30 年前に Seyferth らは、フェニルプロモジクロロメチル水銀から熱処理することで発生させたジクロロメチルカルベンを基質のベンジル位の C-H 結合に挿入する反応を行っている (Scheme 1-3)。⁸⁾ その立体化学の検証としては、まず既知物質である (S)-(+)-2-phenylbutane のベンジル位の C-H 結合にジクロロメチルカルベンを挿入させ、得られた挿入体の官能基を変換させると、既知物質である methyl (S)-(+)-3-methyl-3-phenylpentanoate へと導くことができるこ

Scheme 1-3



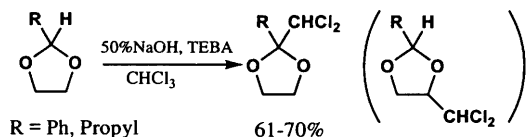
とから、この挿入反応が立体保持様式で進行していると説明している。

1-4-2. 酸素官能基の α 位 C-H 結合へのカルベン挿入反応

① アセタール型炭素の α 位 C-H 結合への挿入反応

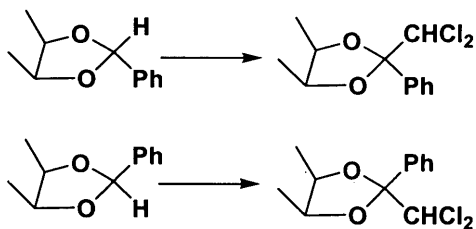
酸素官能基の α 位 C-H 結合へのカルベン挿入反応を行われた例として、Steinbeck らは、相間移動触媒として TEBA (トリエチルベンジルアンモニウムクロライド) 存在下で水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムから発生させたジクロロカルベンが、各種アセタール類の C-H 結合に対して挿入されることを見いだしている (Scheme 1-4)。⁹⁾ このとき、メチレン炭素に対する挿入反応はみられない。

Scheme 1-4



更に、立体化学に関しては、別途調製した二種の異性体のアセタールに対して同様の挿入反応を行い、得られた化合物に関して NMR 解析を行うと、それぞれ異なる単一の化合物が生成することを見いだしている (Scheme 1-5)。¹⁰⁾ このことから、NMR 解析のみによる立体化学の考察であるが挿入反応は立体保持様式で進行すると説明している。

Scheme 1-5

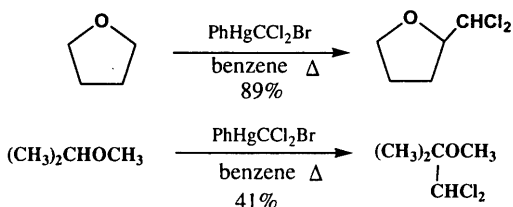


② エーテル型炭素の α 位 C-H 結合への挿入反応

Seyferth らはジクロロカルベンの発生法として先に示した、フェニルプロモジクロロメチル水銀の熱分解を用いて、各種エーテル酸素の α 位の C-H 結合に対して挿入反応が進行することを見いだしている (Scheme 1-6)。

¹¹⁾ テトラヒドロフランのような環状エーテルのときは

Scheme 1-6

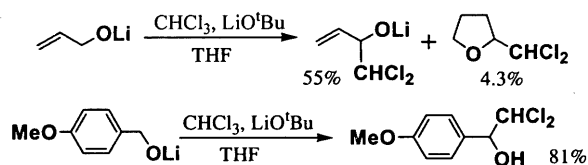


高収率で挿入反応が進行し、鎖状の場合でも中程度の収率で進行する。このとき、 β 位の C-H 結合に対しては挿入しないことも明らかにしている。

③ 水酸基の α 位の C-H 結合への挿入反応

奥らは強力な電子供与性置換基であるオキシアニオンに隣接したアルコキシド α 位の C-H 結合が、ジクロロカルベンをはじめとする各種カルベンに対して分子間挿入反応において高い反応性と官能基選択性を示すことを見いだしている (Scheme 1-7)。¹²⁾ この反応では、非プロトン性溶媒を用いて無水条件下で行うことが必須である。

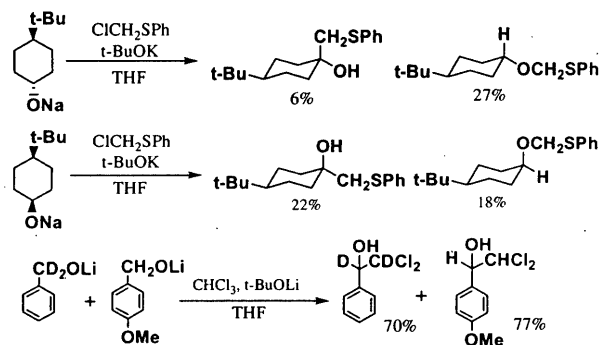
Scheme 1-7



相間移動触媒存在下、水相-有機相の二相系で行う条件で直接ベンジルアルコールとジクロロカルベンを反応させても挿入体は得られず、O-H 結合への挿入から得られる中間体の脱炭酸によって、ベンジルクロライドを与えることがわかっている。¹³⁾

奥らのカルベン挿入反応では、立体配座が固定されたトランス及びシス 4-*t*-ブチルシクロヘキサノールのナトリウム塩とフェニルチオカルベンを反応させると、それぞれアキシアル及びエクアトリアル C-H 結合に立体が保持されたまま挿入したものが生成すること (Scheme 1-8)、^{12 a)} 更に α 位を重水素置換したベンジルオキシドと 4-メトキシベンジルオキシドの混合物をジクロロカルベンと反応させても重水素のスクランブルが起こらないことから挿入反応は協奏的に進行すると説明している。^{12 b)}

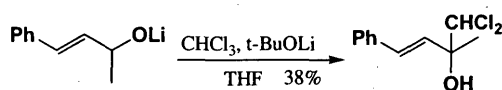
Scheme 1-8



更に奥らは、前述の無水系で非プロトン性溶媒を用いる条件下で、アルコキシドの α 位 C-H 結合に対して、ジクロロカルベンが挿入される反応を検討している中で、中程度の収率であるが一例だけ二級アルコールを原料と

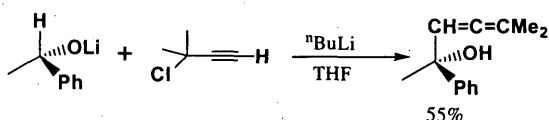
して用いる結果を報告している (Scheme 1-9)。^{12b)}

Scheme 1-9



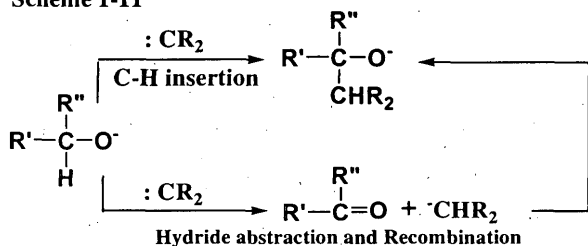
しかし、生成する不斉点の立体化学に関する記述は全くされていない。この反応が立体特異的に進行するならば、原料として入手容易な不斉二級アルコール、例えばフェニルエタノール等を用いた検討がなされていると考えられるが、それに関する報告は見あたらない。奥らは、その後ビニリデンカルベンとアルコキシドとの反応の中で一例だけ不斉二級アルコールへの挿入反応を報告している (Scheme 1-10)。^{12c)}

Scheme 1-10



その立体化学に関して、挿入反応はラセミ化することなく進行するという結果を得ているが、その詳細な説明がない。奥らの別の報告では直接 C-H 挿入反応と部分的にはカルベンによる α 位水素のハイドライド引き抜きを経由するカルバニオンとケトンの再結合を含む段階的な反応機構でこれらのカルベンによる反応が進行することを示唆していることから (Scheme 1-11)、^{12d)} この方法が不斉三級アルコールの立体特異的合成法として一般性を有するか否かは不明である。

Scheme 1-11



1-4-3. 不斉二級アルコール誘導体へのカルベン挿入反応と不斉四級炭素合成素子への変換に関する背景

① 不斉三級ジクロロメチルカルビノール類の合成

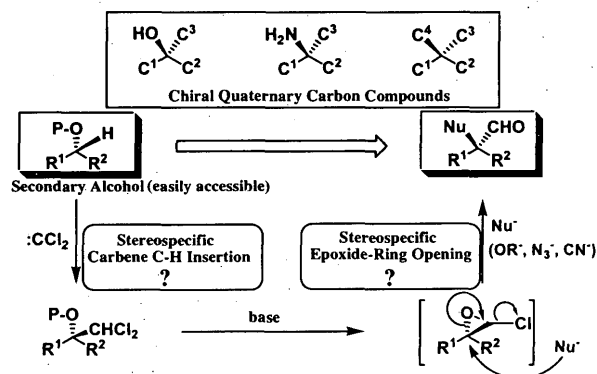
前節で述べたように、ジクロロカルベンをはじめとする各種カルベンがアルコキシド α 位 C-H 結合に対して分子間で官能基選択的に挿入されることは奥らによって報告されているが、その一般性、特に立体化学に関して信頼性に乏しい。不斉二級アルコールが保護された状態でのカルベン挿入反応は未だ報告がない。現在では数多くの不斉二級アルコールが生物学的あるいは化学的方法により容易にほぼ完全な光学純度で天然から直接、ま

たは工業的にも合成されていることから、¹⁴⁾ 挿入反応が立体特異的に進行するならば、比較的合成困難な不斉三級アルコール類の容易な調製法になると考えられる。

② 窒素官能基含有及び全炭素置換不斉四級炭素合成素子への変換

ジクロロカルベン C-H 挿入反応によって保護された入手容易な不斉二級アルコールから不斉ジクロロメチルカルビノール類を得ることができるならば、引き続き官能基変換により不斉四級炭素合成素子へ誘導できると考えられる (Scheme 1-12)。ジクロロメチルカルビノール類は塩基で処理することで α -クロロエポキシドへと変換され、このクロロエポキシドに対して、適当な求核剤を作用させることでエポキシドが開環し、四級炭素を有するアルデヒド体へと変換されることは既に報告されている。しかし、その立体化学に関する挙動は未だ明らかではない。もしこの開環反応が立体特異的に進行するのであれば入手容易な不斉二級アルコールから不斉四級炭素合成素子への有効な変換法になると考えられる。

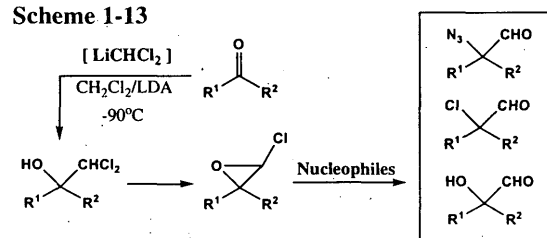
Scheme 1-12



③ ジクロロメチルカルビノール類の既知の調製法及び変換法

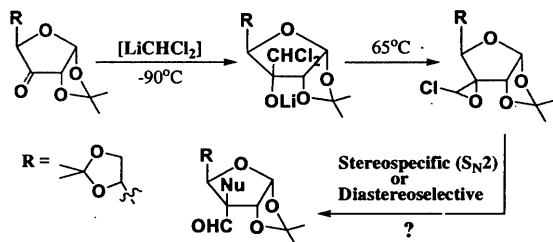
ジクロロメチルカルビノール基の変換に関するこれまでの報告として Kögbich ら、野崎らは -90°C の低温で塩化メチレンと lithium diisopropylamide (LDA) から発生させたジクロロメチルリチウムをケトン類に付加させジクロロメチルカルビノールを得ている。さらに、塩基処理で得られる α -クロロエポキシドに対して適当な求核剤を作用させることで、 α -クロロ、 α -ヒドロキシ及び α -アジドアルデヒド体へと変換させている (Scheme 1-13)。¹⁵⁾

Scheme 1-13



Stevens, Kirmann, Griesbaum, Jonczyk らも α -クロロエポキシド、 α -クロロアルデヒド体の求核剤に対する挙動を調査しているが、オキシラン環の置換様式、また、求核剤の違いによって攻撃点が異なることを報告している。¹⁶⁾ また、佐藤らはクロロエポキシドを得る別の方法として、嵩高いケトンからクロロオレフィンを調製し、続いて *m*-CPBA を用いてエポキシ化する的方法を見いだしている。¹⁷⁾ しかしこの方法は立体化学が関係する基質に関しては検討がなされていない。立体化学を含めた変換法に関しては、佐藤、^{18a)} Deloisy、^{18b)} 塩崎、^{18c)} 吉川^{18d)} らは、保護された糖誘導体のカルボニル基に対して低温で発生させたジクロロメチルリチウムを高ジアステレオ選択的に付加させ続いて、 α -クロロエポキシドを求核剤によって開環させることで α 位が置換されたアルデヒドを立体選択的に得ている (Scheme 1-14)。

Scheme 1-14



佐藤らはこのエポキシドの開環反応のメカニズムとして完全な立体特異的 S_N2 メカニズムで進行していると述べているが、基質として糖誘導体を用いているので立体特異的 S_N2 メカニズムの他に、周囲の糖誘導体による高いジアステレオトピックな環境によって求核剤による置換反応がジアステレオ選択的に進行しているメカニズムについても考えられ、立体特異的 S_N2 メカニズムによって進行しているとは必ずしも断言することはできない。佐藤らの報告や、単純な α -クロロエポキシド官能基に関する従来の報告には厳密な立体化学的検討がなされていない。

このような背景の中で、本課題で不斉三級ジクロロメチルカルビノールが得られるならば、上記の α -クロロエポキシドを経る一連の反応の真の立体化学が開明でき、不斉三級アルコール、 α, α -二置換 α -アミノ酸、更に、全炭素置換不斉四級炭素合成素子の合成法へ展開できる。

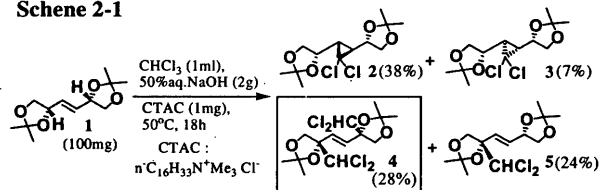
2. 保護された不斉二級アルコールの α 位へのジクロロカルベン挿入反応

2-1. D-マンニトール誘導体とジクロロカルベンの反応

最近、著者らは D-マンニトールから光学活性な C_2 対称エンジオール誘導体(1)へのジクロロカルベンの付加

反応を検討している中で、相間移動触媒としてセチルトリメチルアンモニウムクロライド (CTAC : $C_{16}H_{33}N^+Me_3Cl^-$) 存在下、50%水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムから発生させたジクロロカルベンを作用させると、目的の付加体(ジクロロシクロプロパン体)(2,3)と共に二種の C-H 挿入体(4,5)が得られることを見いだした (Scheme 2-1)。²⁰⁾ この挿入体(4)は X 線結晶解析により、原料の立体化学が保持された三級アルコール誘導体であることを明らかにした。

Scheme 2-1



2-2. ジクロロカルベン挿入反応の一般性

2-2-1. ベンジルアルコール誘導体の反応

アリールアルコール誘導体(1)で問題となるシクロプロパン化反応の競合を避けるため、ベンジルアルコール誘導体を基質としてカルベン C-H 挿入反応を行い、以下その反応性、立体特異性について検討を行った (Table 2-1)。先ずベンジルメチルエーテル(6)でジクロロカルベンによる挿入反応を行ったところ、モノジクロロメチル体(7)が 89%と高収率で得られ、反応がベンジルアルコール誘導体でも進行することを確認した。スチレンジオール誘導体(8)についてはメチン水素に対し高位置選択的に挿入反応が進行し、高収率で挿入体(9)が得られた。また、 α -フェネチルアルコール誘導体については Me エーテル、TBS エーテル、MOM エーテル、酢酸エステルなどで検討したところ、TBS エーテル(12)では高収率で、Me エーテル(10)では中程度の収率で挿入体(13、11)が得られたが、MOM エーテル(14)では挿入体(15)は低収率で、原料を多く回収した。また酢酸エステル(16)では

Table 2-1. Insertion Reaction at the Benzylic Position

entry	SM (100mg)	time (h)	product	yield / % ^{a)} (SM / %)
1		8		89 (6)
2		12		86 (8)
3		10		52 (42)
4		11		87 (11)
5		13		7 (81)
6		12		0 (72) ^{b)}

a) The yield was calculated from 1H -NMR data of the product.

b) α -Phenethylalcohol was obtained

挿入体(17)は得られず、原料の脱アセチル体を回収した。

2-2-2. 非ベンジル型アルコール誘導体の反応

次に非ベンジル型アルコール誘導体について検討を行なったところ、全体的にベンジルアルコール誘導体に比べ収率が低いながらも反応が進行した。まずアセトニド体について検討した。フェニルアルカンジオール誘導体(18, 20)では20%程度と収率が低く、また、グリセリン誘導体(22)では12%と低収率であるのに対し、ブタントリオール誘導体(24)では34%と中程度の収率で挿入体(25)を与えた。それに対して、フェニル基や酸素官能基のないヘキサジオール誘導体(26)では最も収率がよく53%で挿入体(27)を与えた。この非アリル型アセトニド体でも位置選択的な挿入がみられ、メチレンC-H結合よりもメチンC-H結合に選択的に挿入反応が進行し、また反応点であるメチンC-H結合の近くにフェニル基や酸素官能基がない方が収率がよい傾向がみられた。メチルエーテル体を基質とした場合でもアセトニド体の場合と同様にメチンC-H結合の近くに官能基がない方が収率がよく、2-オクタノール誘導体(32)が58%と最もよい収率を与えた (Table 2-2)。

Table 2-2. Insertion Reaction at the non-Benzylic Position

entry	SM (100mg)	time (h)	product	yield / % (SM / %) ^{a)}
1	18 R = Ph	19	19	22 (76)
2	20 R = CH ₂ Ph	18	21	17 (70)
3	22 R = OTBS	18	23	12 (88)
4	24 R = CH ₂ OTBDPS	18	25	34 (43)
5	26 R = (CH ₂) ₂ CH ₃	18	27	53 (22)
6	28 R = Ph	18	29	19 (61)
7	30 R = CH ₂ Ph	18	31	28 (28)
8	32 R = (CH ₂) ₄ CH ₃	17	33	58 (22)

a) The yield was calculated from ¹H-NMR data of the product.

汎用性の高いラクトン型不斉合成素子の開発を目的とし、側鎖にエステル基を有する基質についても検討した。基質としてはD-マンニトール、L-リンゴ酸、L-グルタミン酸等から容易に調製できる光学活性ジメチルジオキソラン骨格を持つエチルエステル誘導体を選択した。相間移動触媒であるCTAC、及び補助溶媒としてのジクロロエタン存在下、クロロホルム/強アルカリでC-H挿入反応を検討した結果、エステル部分が一部加水分解されカルボン酸に変化したものの、nが2であるプロピオン酸エチル誘導体(entry 2)やnが3である酪酸エチル誘導体(entry 3)では中程度の収率で挿入体が得られた。ここでの収率は生成したカルボン酸をエステル化しエチルエ

ステルに収束させた値を示している。しかしnが1である酢酸エチル誘導体(entry 1)では挿入体は僅かしか得られず、原料もほとんど回収できなかった。この原因は反応部位であるメチン水素部分の電子密度がエステルの電子吸引性によって低くなっているためと、基質の水溶性が高かったためであると考えている (Table 2-3)。

Table 2-3. Insertion Reaction of Acetonide-esters

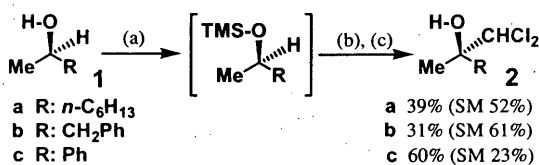
entry	SM	product	yield / % (SM / %)*
1	n = 1		4 (-)
2	n = 2	R = Et, H	34 (53)
3	n = 3		57 (40)

* The crude products were obtained as a mixture of the esters and the corresponding acids which were treated with acetone diethyl acetal and catalytic p-TsOH to lead to the ethyl esters and separated.

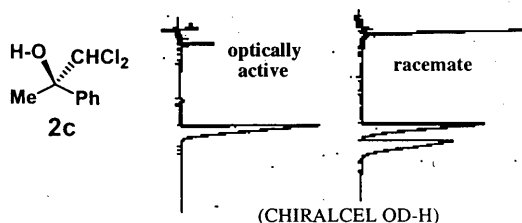
2-2-3. TMS エーテル保護基の利用

このジクロロカルベン挿入反応における水酸基の保護基については、上記の Acetonide、Methyl、t-Butyldimethylsilyl (TBS)、t-Butyldiphenylsilyl (TBDPS) ether 類の他に、最近、最も簡便な保護基である Trimethylsilyl (TMS) 基が利用できることが分かった。反応の立体特異性を含めて代表的な基質での結果を示す (Scheme 2-2)。

Scheme 2-2



Reagents and conditions: (a) TMS-Cl, Et₃N, THF, r.t., 2 h, (b) CHCl₃, 50% aq. NaOH, CTAC (cat.), 80 °C, 18 h; (c) 2% HCl, MeOH, r.t., 2 h. (CTAC: cetyltrimethylammonium chloride C₁₆H₃₃(Me)₃N⁺Cl⁻)



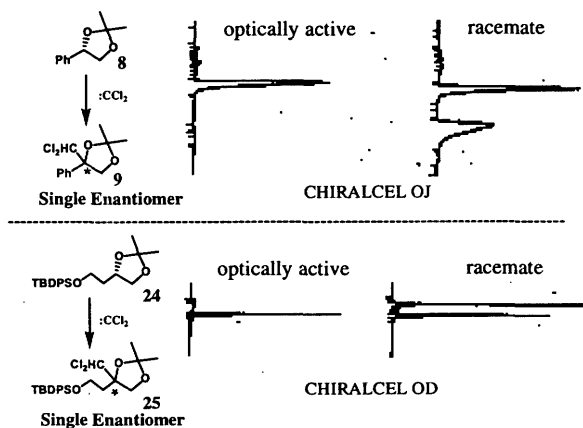
2-3. 反応の立体化学

2-3-1 立体特異性

この挿入反応が立体特異的に進行しているかどうかについては上記の 2-phenylethanol 誘導体(2c)に加えて、以下の基質についてもキラル HPLC を用いて確認した

(Scheme 2-3)。ベンジルアルコール型の挿入体(9)及び非ベンジル型アルコールの挿入体(25)についてそれぞれをキラル HPLC で測定したところ、ラセミ体から合成した挿入体の両体掌体のピークのうち一方のみが光学活性体から合成した挿入体のピークと一致した。前項 2-2-3 の結果を含めて、このカルベン挿入反応がベンジルアルコール誘導体、非ベンジル型アルコール誘導体にかかわらず立体特異的に進行していることが確認できた。

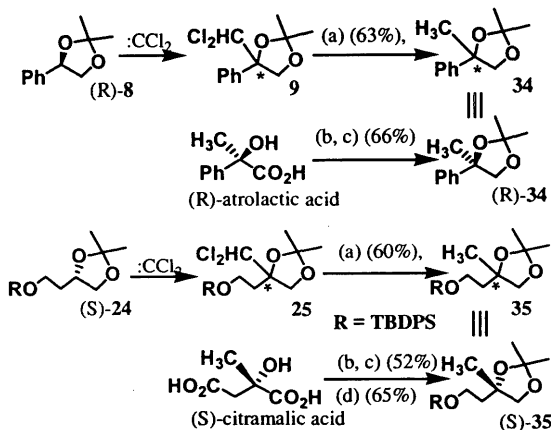
Scheme 2-3



2-3-2. 絶対配置

挿入体の絶対配置の決定は絶対配置既知の化合物との化学的相関を基に決定した (Scheme 2-4)。ベンジルアルコール型については光学活性体 ((R)-8) より得られた挿入体(9)のジクロロメチル基を $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ で還元したメチル体(34)と R 体の atrolactic acid から L A H 還元、アセトニド化を経て誘導したメチル体 ((R)-34) をキラル HPLC 及び旋光度を比較し絶対配置を確認した。非ベンジル型アルコールについても光学活性体 ((S)-24) より得られた挿入体(25)について S 体の citramalic acid を基に同様の手法で確認した。この結果からベンジ

Scheme 2-4



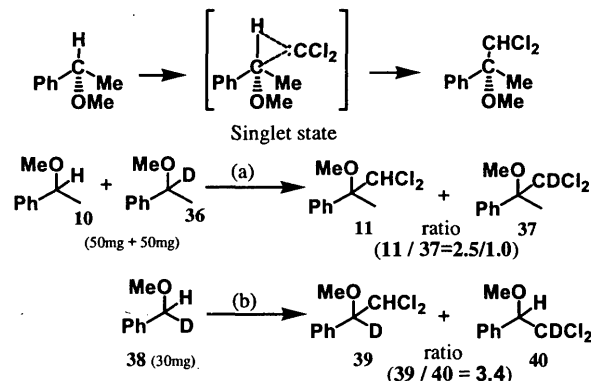
Reagents and conditions: (a) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (10eq.), AIBN (cat.), toluene, reflux, 11 h; (b) LiAlH_4 , THF, reflux, 2 h, (c) $c\text{-H}_2\text{SO}_4$, CuSO_4 , acetone, r.t., 2 h; (d) $c\text{-H}_2\text{SO}_4$, CuSO_4 , acetone, r.t., 2h, (d) TBDPSCI, imidazole, THF, r.t., 12h.

ル型アルコール、非ベンジル型アルコール双方について挿入反応が立体特異的、且つ、保持様式で進行していることを確認した。

2-3-3. 反応機構

次にこのカルベン挿入反応を重水素でラベルした基質を用いて同位体効果を測定した (Scheme 2-5)。まずメチルエーテル(10, 36)の混合物を用いて反応を行ったところ 2.5 と同位体効果が観察され、またメチルエーテル(38)を用いて行くと 3.4 と高い同位体効果が観察された。このように同位体効果が観察され、また挿入が立体特異的に進行していることから一重項カルベンが関与する 3 員環遷移状態を経由して進行していると考えられる。

Scheme 2-5



Reagents and conditions: (a) CHCl_3 (5 ml), 50%aq.NaOH (10 g), CTAC (0.1mg), 80°C , 6 h, (53%); (b) CHCl_3 (3 ml), 50%aq.NaOH (2 g), CTAC (0.1mg), 80°C , 14h (89%).

2-4. 反応条件の検討

以上の結果からジクロロカルベン挿入反応により、入手容易な光学活性二級アルコール誘導体から合成困難な光学活性三級アルコール誘導体を直接合成できること

Table 2-4. Phase-Transfer Catalyst (PTC) Survey

PTC	Yield/% (SM Yield/%)
benzyltriethylammonium chloride (Bn(Et) ₃ N Cl)	77 (21)
tetrabutylammonium bromide ((Bu) ₄ N Br)	56 (37)
tricaprylmethylammonium chloride (Aliquat 336) (C ₈ H ₁₇) ₃ MeN Cl)	58 (41)
tetra-n-decylammonium bromide ((C ₁₀ H ₂₁) ₄ N Br)	60 (37)
cetyltrimethylammonium chloride (CTAC) (C ₁₆ H ₃₃ (Et) ₃ N Cl)	85 (7)
cetyltributylphosphonium bromide (C ₁₆ H ₃₃ (Bu) ₃ P Br)	19 (71)

が明かとなった。このジクロロカルベン挿入反応の収率の向上、及び、操作を簡便にすることを旨として反応条件の検討を行った。

2-4-1. 相間移動触媒の検討

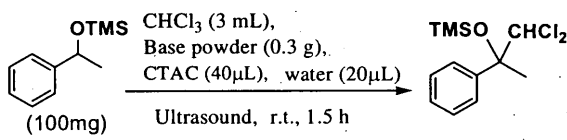
幾つかの四級アンモニウム型相間移動触媒及び四級フォスホニウム型相間移動触媒について過熱攪拌様式で効力を比較したところ、CTAC が最も高い触媒活性を示した (Table 2-4)。

2-4-2. 超音波照射下での反応条件の検討

多相系反応に超音波照射条件が適用され効率の向上に有用であることが報告されている。²¹⁾ クロロホルム中で固体の水酸化アルカリを用いてアルカリの表面上でジクロロカルベンを発生させる方法について検討を行った。先ず、数種の粉末アルカリを調製した。市販の NaOH 及び Ca(OH)₂ をそれぞれ単独または一定比率で混合して電気炉により 400 °C で 1.5 時間熔融し、室温まで冷却後、

乳鉢で粉末状にすり潰して調製した。出力 200W (最大)、40kHz の超音波洗浄器を用い、相間移動触媒 CTAC 存在下、これらの粉末アルカリを用いてカルベン挿入反応を調査した (Table 2-5)。室温 - 50 °C で 1.5 時間の超音波照射条件下、NaOH 及び Ca(OH)₂ 単独では殆ど反応は進行しなかったが、混合アルカリでは反応が進行し、特に、NaOH : Ca(OH)₂ = 4 : 1 のとき最も効率が高かった。

Table 2-5. Insertion Reaction under Ultrasonic Conditions

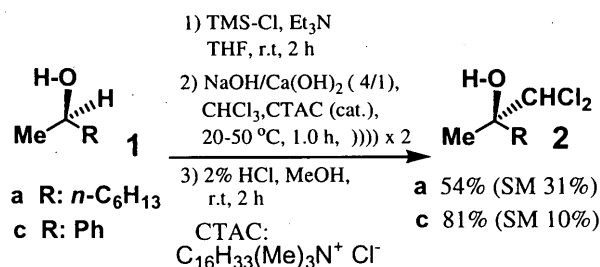


entry	Base(NaOH:Ca(OH) ₂)	S.M.:product*
1	1:1	1:2.6
2	2:1	1:5.0
3	4:1	1:8.0
4	NaOH only	8.8:1
5	Ca(OH) ₂ only	no reaction

* The proportion of S.M.:product was determined by ¹H-NMR of the crude product

そこで、混合アルカリ (NaOH : Ca(OH)₂ = 4 : 1) を用い、1 時間の照射を 2 回繰り返す方法で α-phenylethanol

Scheme 2-6



から O-TMS ether を経由し、81%の収率で対応するジクロロカルビノール体を得ることができた (Scheme 2-6)。

しかし本法は未だ再現性に問題があり、更に条件検討が必要であるものの、短時間、低温で反応が進行することから、有望な方法と考える。

3. 不斉四級炭素合成素子への変換

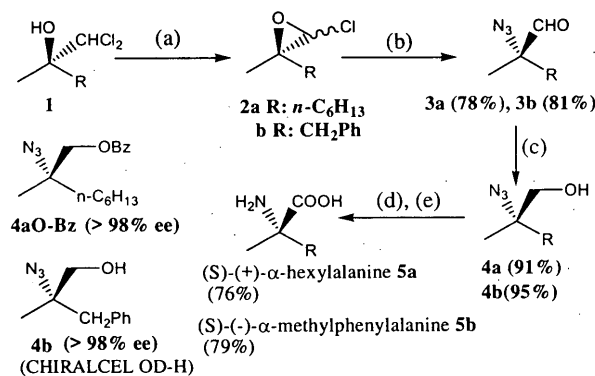
前述のようにジクロロカルベン C-H 挿入反応によって入手容易な不斉二級アルコールから不斉三級ジクロロメチルカルビノール類が得られることが分った。これらは更なる官能基変換により不斉四級炭素化合物への誘導が期待できる。緒論 1-4-3 で述べたようにジクロロメチルカルビノール類は塩基で処理することで α-クロロエポキシドへと変換され、このクロロエポキシドに対して、適当な求核剤を作用させることでエポキシドが開環し、分子内に四級炭素を有するアルデヒド体へと変換されることは既に報告されている。¹⁵⁻¹⁸⁾ しかし、その立体化学に関する挙動は未だ明らかではない。もしこの開環反応が立体特異的に進行すれば、Scheme 1-12 で示したように入手容易な不斉二級アルコールから不斉四級炭素合成素子への有効な変換法になると考えられる。そこで官能基変換における立体化学的側面及びその一般性について検討した。

3-1. α-クロロエポキシドを経由するアジド化及びシアノ化反応²²⁾

3-1-1. アルキル型基質を用いるアジド化反応

まずアルキルタイプの二種類のカルビノール(1a,b)を用いてアジド化反応の検討を以下に示す (Scheme 3-1)。カルビノール(1a,b) に対して室温メタノール中、K₃CO₃ を 10 分間作用させると α-クロロエポキシド(2a,b) が得られる。クロロエポキシドに対して THF 中で 15-crown-5 ether 存在下、NaN₃ を作用させるとアジド基が求核攻撃し、目的とするアジドアルデヒド体(3a) が 78%、(3b) が 81%と高収率で得ることができた。この反

Scheme 3-1



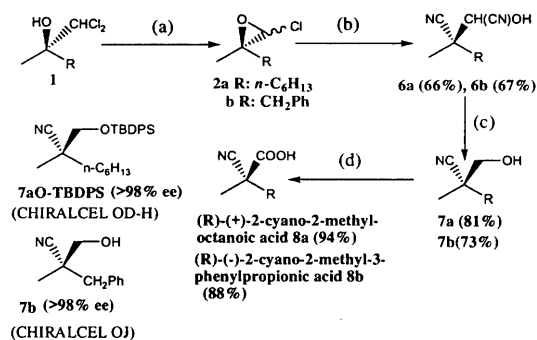
応の立体選択性を明らかにするため、アジドアルデヒド体(3a,b)をNaBH₄を用いて還元しアルコール体(4a,b)へとそれぞれ高収率で導くことができた。4aはアルコール部分をベンゾエート体(4a O-Bz)へと誘導した。別途調製したラセミ体の((±)-4a O-Bz)及び((±)-4b)とこれら光学活性体(4a O-Bz)及び(4b)をキラルカラム(CHIRALCEL OD-H)を用いてキラル HPLC を測定したところ、それぞれ 98% ee 以上で一方のエナンチオマーが生成していることが分かった。

次に、優先して得られたエナンチオマーの絶対配置を決定するために、(3a,b)のアルデヒドを Jones 試薬によりカルボン酸へと酸化し、更に水素気流下、エタノール中 10% Pd/C を用いてアジド基をアミノ基へと接触還元し、文献既知のα-アミノ酸であるα-hexylalanine (5a)及びα-methylphenylalanine (5b)へと導いた。(5a)及び(5b)の塩酸塩について旋光度を測定し文献値と比較したところ、それぞれ(5a)が(S)-(+)-α-hexylalanine、^{2,3)}(5b)が(S)-(-)-α-methylphenylalanine^{2,4)}であることが分かった。以上の結果からアルキルタイプのカルビノールを用いたときのアジド化反応は完全な立体反転様式で進行していることが分かった。

3-1-2. アルキル型基質を用いるシアノ化反応

アルキルタイプの二種類のカルビノールを用いてシアノ化反応の検討を行った (Scheme 3-2)。カルビノール(1a,b)に対してアジド化反応の時と同様に K₂CO₃ を作用させα-クロロエポキシド(2a,b)を得た。クロロエポキシドに対して THF 中、18-crown-6 存在下、KCN を作用させると、目的とするα-シアノアルデヒド体ではなく、対応するシアノヒドリン体(6a,b)をそれぞれ(6a)が66%、(6b)が67%と高収率で得られた。また反応の立体選択性を検証するためにシアノヒドリン体を NaBH₄を用いて還元しβ-シアノヒドリン体(7a,b)へと変換した。7a に関しては更に t-butyl-diphenylsilyl chloride (TBDPSCI)を用いて水酸基部分を保護し TBDPS 体(7a O-TBDPS)へと導いた。またラセミ体のカルビノールを

Scheme 3-2



Reagents and Conditions: (a) K₂CO₃, MeOH, r.t., 10 min; (b) KCN, 18-crown-6, THF, r.t., 12 h; (c) NaBH₄, MeOH, r.t., 10 min; (d) Jones' reagent, acetone, 0°C, 10 min.

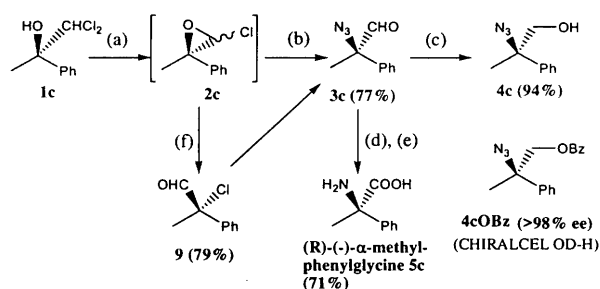
用いて同様の処理を行い、ラセミ体の((±)-7a O-TBDPS)及び((±)-7b)を別途調製した。これらの化合物を用いて(7a O-TBDPS)についてはキラルカラム CHIRALCEL OD-H を、アルコール体(7b)についてはキラルカラム CIRALCEL OJ を用いて HPLC の測定を行った。その結果、光学純度はどちらも 98%以上であった。

次に絶対配置の決定を行うためにβシアノヒドリン(7a,b)を Jones 試薬によってカルボン酸へと酸化し、α-シアノ酢酸である 2-cyano-2-methyloctanoic acid (8a)及び 2-cyano-2-methyl-3-phenylpropionic acid (8b)へと導いた。(8a)については文献未知の化合物であったため絶対値の決定を行うことができなかったが、(8b)について旋光度を測定したところ(R)-(-)体であることが分かった。^{2,5)}(8a)は、(8b)による結果から(R)-(+体であると推測した。以上の結果から、アルキルタイプのシアノ化反応もアジド化反応と同じように完全な立体反転様式で進行していることが分かった。

3-1-3. ベンジル型基質を用いるアジド化反応

アルキルタイプの基質を用いて良好な結果が得られたので、次にカルベン C-H 挿入反応が高収率で進行するベンジルタイプのカルビノール(1c)を用いて検討を行った。まずアジド化反応について検討した (Scheme 3-3)。アルキルタイプの時と同様、短時間の処理を行い、α-クロロエポキシド(2c)を得た。このベンジルタイプのクロロエポキシドは室温で数時間もしないうちに変化する不安定な化合物であったので、¹H-NMR でクロロエポキシド(2c)が生成していることを確認してから、直ちにアジド化反応に付した。反応条件としては THF 中、15-crown-5 存在下、NaN₃ を作用させた。その結果、目的とするアジドアルデヒド体(3c)を 77%の高収率で得ることができた。反応の立体特異性を示すために得られたアジドアルデヒド体 NaBH₄を用いて還元しアルコール体(4c)へと誘導した。またラセミ体のカルビノールを用いて同様の処理を行い、ラセミ体の((±)-4c)を別途調製した。これらの化合物をそれぞれ対応する benzoate 体(4c O-Bz)、((±)-4c O-Bz)とし、キラルカラム CHIRALCEL

Scheme 3-3



Reagents and conditions: (a) K₂CO₃, MeOH, r.t., 10 min; (b) NaN₃, 15-crown-5, THF, r.t., 12 h; (c) NaBH₄, MeOH, r.t., 10 min; (d) Jones' reagent, acetone, 0°C, 15 min; (e) H₂, Pd/C, EtOH, r.t., 16 h; (f) THF, r.t., 12 h.

OD-H を用いて HPLC を測定したところ光学純度は 98% ee 以上であった。

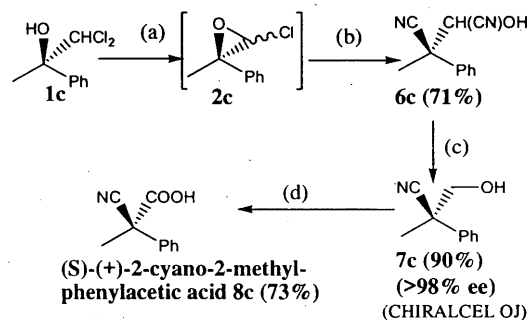
次に絶対配置の決定を行うためにアジドアルデヒド体 (3c) をアルキルタイプのと看同様に Jones 酸化し、続いてアジド基の接触還元を行い α -アミノ酸である α -methylphenylglycine (5c) へと導き旋光度を測定したところ、驚くべきことに、(R)-(-)体であることが分かった。

²⁶⁾ このことは、ベンジルタイプのアジド化反応が原料 (1c) の不斉中心に関して完全立体保持様式で進行していることを示している。アルキルタイプとは異なる結果が得られる機構を解明するために次に示す実験を行った。ベンジル型基質 (1c) から得られるクロロエポキシド (2c) が不安定であることが分かっていたので、¹H-NMR でクロロエポキシド (2c) が生成しているのを確認した後、反応混合物を THF 中室温で 12 時間攪拌した。その結果、クロロアルデヒド体 (9) が高収率で得られることが分かった。前記のアルキルタイプのクロロエポキシド (2a,b) に関しては同様の処理を行っても 12 時間後全く変化は見られず、クロロエポキシドが回収された。このクロロアルデヒド (9) に対して同じ条件でアジド化反応を行い、得られたアジドアルデヒド体の立体化学を検証したところ、クロロエポキシド (2c) から直接アジド化反応を行ったときと同じ立体化学を有するアジドアルデヒド体 (3c) が得られることが分かった。

3-1-4. ベンジル型基質を用いるシアノ化反応

ベンジルタイプのカルビノール (1c) を用いてシアノ化反応についても検討を行った (Scheme 3-4)。アジド化反応のときと同じクロロエポキシド (2c) に対して、THF 中、18-crown-6 存在下、KCN を作用させるとアルキルタイプのと看同様に目的のシアノアルデヒドのシアノヒドリン体 (6c) が 71% の収率で得られた。続いて、NaBH₄ を用いて還元し β -シアノヒドリン体 (7c) へと変換した。

Scheme 3-4



Reagents and conditions: (a) K₂CO₃, MeOH, r.t., 10 min; (b) KCN, 18-crown-6, THF, r.t., 12 h; (c) NaBH₄, MeOH, r.t., 10 min; (d) Jones' reagent, acetone, 0°C, 10 min.

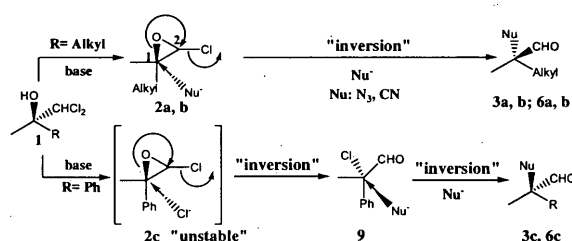
また、ラセミ体のカルビノールを用いて同様の処理を行いラセミ体 ((±)-7c) を別途調製した。これらの化合物

に関してキラルカラム CHIRAL OJ を用いてキラル HPLC を測定したところ、光学純度は 98% ee 以上であった。絶対配置の決定を行うために β -シアノヒドリン (7c) を Jones 酸化し α -シアノ酢酸である 2-cyano-2-methylphenylacetic acid (8c) へと導き旋光度を測定したところ (S)-(+)-体であることが分かった。²⁷⁾ 以上の結果から、ベンジルタイプのカルビノールを用いるシアノ化反応はアジド化反応と同様に原料ジクロロメチルカルビノール (1c) の不斉中心に関して立体保持様式で進行していることが分かった。

3-1-5. アジド化反応及びシアノ化反応の総括

上記の結果から立体化学を含めジクロロメチルカルビノール体 (1) の反応及び変換経路が明らかとなった。即ち、ジクロロメチルカルビノール体 (1) は塩基処理により速やかにクロロエポキシド体 (2) に変換され、次いでアジド化反応及びシアノ化反応が進行する。アルキルタイプのカルビノール (1a,b) を用いたときには結果的に不斉中心が反転したアジド化体及びシアノ化体が立体特異的に生成することが分かった。また、ベンジル型基質では不安定なクロロエポキシド体 (2c) の α クロロアルデヒド (9) への転位を経て、不斉中心の立体が保持されたアジド化体及びシアノ化体が立体特異的に得られることが分かった (Scheme 3-5)。

Scheme 3-5



実験的に得られた知見を基に立体化学を含めたジクロロメチルカルビノール (2) の変換を次のように考察した。アルキルタイプのカルビノール (1a,b) を用いたときには求核剤が四級炭素側に S_N2 型で攻撃してクロロエポキシド (2a,b) が図に示すように開環し、立体の反転したアルデヒド体 (3a,b; 6a,b) が得られる。これに対して、ベンジルタイプのカルビノール (1c) を用いたときにはクロロエポキシド (2c) がその不安定性のために求核剤の攻撃を受ける前に、系中に存在する塩化物イオン (Cl⁻) による攻撃、又はクロロエポキシド (2c) の分子内、分子間での塩化物イオン転位反応を経由し、速やかにエポキシドが開環し立体の反転した α クロロアルデヒド (9) へと転位する。続いて求核剤が四級炭素に S_N2 型で攻撃しアルデヒド体 (3c; 6c) へと変換される。即ち反応中、2 回の立体反転を伴い全体では立体保持様式で進行している。

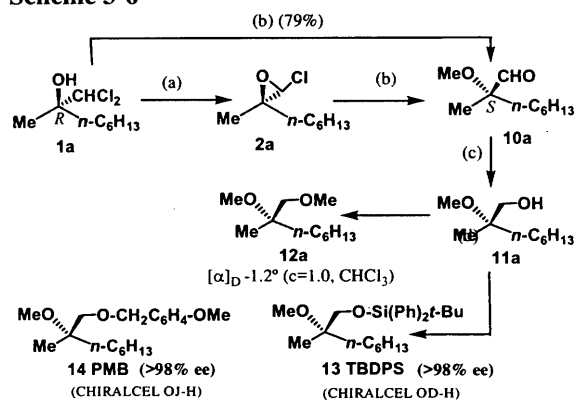
3-2. 塩基性条件下メタノールとの反応

不斉三級ジクロロメチルカルピノール体はメタノール中で室温、短時間の塩基処理により α クロロエポキシド体を与えることが分っているが、一般に α クロロエポキシド体の寿命は短く、そのまま長時間攪拌を続けたり、塩基 K_2CO_3 の量を増やしたりすると α クロロエポキシド体が化学変換を受け消失することを観察している。その挙動を詳細に調査した結果、非ベンジル型基質とベンジル型基質で異なる生成物を与え、立体化学的にも異なる経路で反応が進行することを見出した。^{2,8)}

3-2-1. K_2CO_3 /MeOH 条件下でのアルキル型ジクロロメチルカルピノール体の反応

先ずアルキルタイプの基質を用いて検討を行った (Scheme 3-6)。ジクロロメチルカルピノール体 (1a) について K_2CO_3 (5 eq)/MeOH による反応時間を 10 分から 10 時間へと延ばしたところ、アルデヒド体 (10a) が 79% の収率で得られた。また、この条件をクロロエポキシド (2a) に適用した場合も、同様に 10a を得た。このアルデヒド体 (10a) の構造および立体化学を決定する目的で、 $NaBH_4$ により還元してメトキシアルコール体 (11a) とし、一級アルコール部位をメチル化体 (12a)、*t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) 体 (13)、*p*-methoxybenzyl (PMB) 体 (14) へと誘導した。それらの光学純度ならびに絶対配置は次に述べる標品との比較により行った。

Scheme 3-6



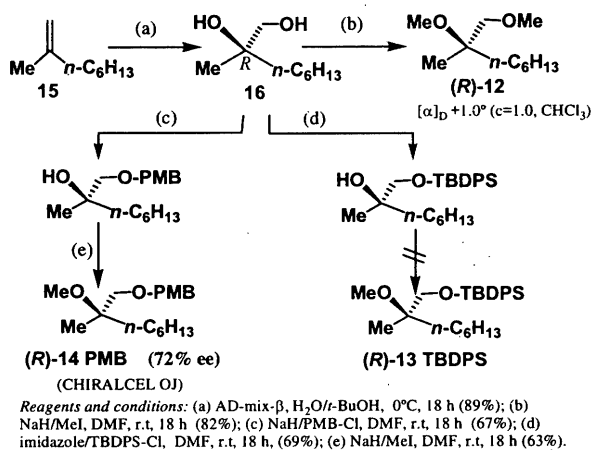
3-2-2. Sharpless 法による不斉 3 級アルコール標品の調整と絶対配置の決定

酸化剤 AD-mix- β を用いる Sharpless 法によれば、末端オレフィン (R) 型 1,2-ジオール体を与えることが知られている。^{2,9)} そこで、Sharpless 法を用いる経路で、先ほど合成した TBDPS 体 (13) および PMB 体 (14) の (R) 体標品の調整を行った (Scheme 3-7)。まず、2-methyl-1-octene (15) を文献の方法により含水 *t*-BuOH 中、AD-mix- β で $0^\circ C$ で 18 時間処理し、(R)-1,2-ジオール体 ((R)-16) を高収率で得た。得られた 16 をメチルエ

ーテル体 ((R)-12) へと誘導し、これを標品として先の 12a と旋光度の比較を行ったところ、絶対値は小さいものの、12a は (S) 体、従って α メトキシアルデヒド体 (10a) の絶対配置は (S) 配置であることが分った。また、光学純度の決定のため、16 の一級水酸基の TBDPS エーテル化を行い、続いて三級水酸基のメチルエーテル化を試みたが目的物を得ることはできなかった。しかし、一級水酸基の PMB エーテル化に続く三級水酸基のメチルエーテル化により PMB 体 ((R)-14) への誘導はできた。そこで、これを標品としてキラル HPLC (CHIRALCEL OJ) で光学純度を調べたところ、Sharpless 法で得られた (R)-14 が 72% ee で、我々の方法で得た PMB 体 (14) は S 体で 98% ee 以上という、高光学純度を示した。

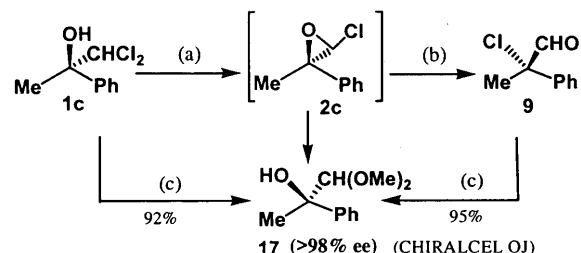
3-2-3. K_2CO_3 /MeOH 条件下でのベンジル型ジクロロメチルカルピノール体の反応

Scheme 3-7



次に、ベンジル型不斉ジクロロメチルカルピノール (1c) の塩基反応についての検討を行った (Scheme 3-8)。非ベンジル系と同様の条件下で 1c に対して 10 時間塩基処理を行ったところ、 α ヒドロキシアセタール体 (17) が高収率で得られた。17 は、短時間の塩基処理により得られる粗製のクロロエポキシ体 (2c) を長時間塩基処理しても得られ、また、クロロエポキシ体 (2c) を THF 中、室温放置して得られる α クロロアルデヒド体 (9) を長時間塩基処理しても得られる。得られたアセタール体 (17) の光学純度はキラル HPLC (CHIRALCEL OJ) から 98% ee 以上

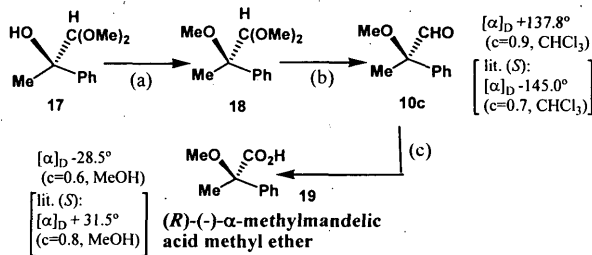
Scheme 3-8



であることが分った。

アセタール体(17)の絶対配置は文献既知の(S)-アルデヒド((S)-10c)³⁰⁾及び(S)-カルボン酸((S)-19)³⁰⁾と比旋光度を比較することにより決定した(Scheme 3-9)。まず、アセタール体(17)をメチルエーテル体(18)とし、次いで酸処理によりαメトキシアルデヒド体(10c)を2行程、87%の収率で得た。さらに、このものをJones酸化し、85%の収率でαメトキシカルボン酸(19)を得た。それぞれの比旋光度を比較したところ、10cおよび19は(R)体であることが分った。

Scheme 3-9

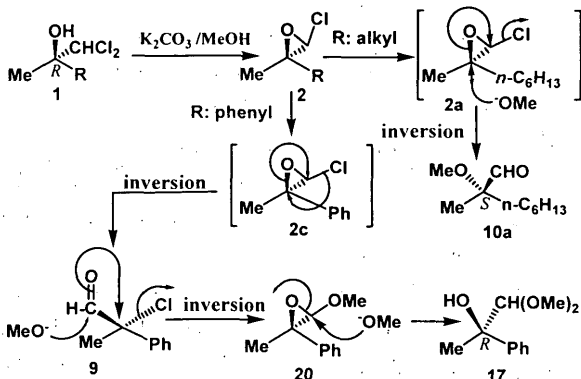


Reagents and conditions: (a) NaH/Mel, DMF, r.t., 10 h (95%); (b) 5% H₂SO₄, THF/H₂O, reflux, 5 h (95%); (c) Jones' reagent, acetone, r.t., 10 min (85%).

3-2-4. 反応機構

以上のようなベンジルタイプと非ベンジルタイプの基質による違いを、我々は次のように考えている(Scheme 3-10)。非ベンジルタイプの場合では、αクロロエポキシドの四級炭素側にメトキシアニオンがS_N2型で求核攻撃し、エポキシドの開環が起こり立体的反転したメトキシアルデヒド体(10a)が生成したものと考えられる。一方、ベンジルタイプの場合では、メトキシアニオンの攻撃よりも先に分子内クロルの転位が起こり、立体的反転したクロロアルデヒド体(9)となり、続いてアルデヒドカルボニル基へのメトキシアニオンの攻撃が起こり、再度立体的反転したメトキシアセタール中間体(20)を経た後、過剰のメトキシアニオンの三級炭素(OMe側)への攻撃によるエポキシドの開環によりαヒドロキシアセタール体(17)が生成したものと考えられる。

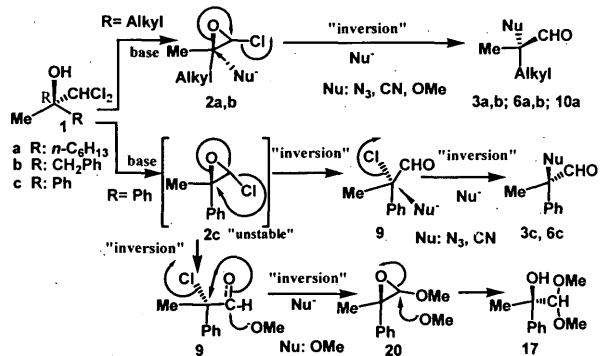
Scheme 3-10



3-3. αクロロエポキシドと求核剤の反応の総括

αクロロエポキシド基質に関してベンジルタイプと非ベンジルタイプで求核剤に対する反応が、特に、立体化学的挙動が劇的に異なる結果を得た。また、求核剤の種類によっても挙動が異なることが分った。反応機構の考察を含めて得られた結果を下図に示す(Scheme 3-11)。

Scheme 3-11

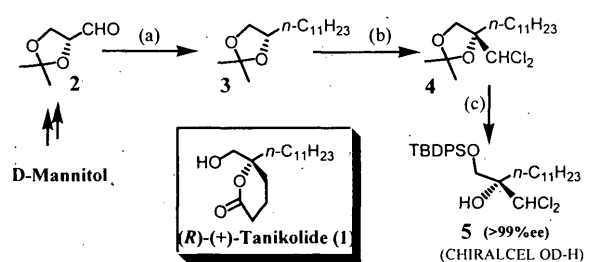


αクロロエポキシド(2)の安定性、即ち、アルキル型は比較的安定で直接求核剤の攻撃を受けるが、ベンジル型は速やかに転位異性化が進行し、αクロロアルデヒド体(9)へと変化し、求核剤の攻撃を受けることが分っている。現在のところ、求核剤アジドアニオン、シアニオン、メトキシドアニオンのHard性とSoft性、とαクロロエポキシド(オキシラン)(2)の1位(Cl基が結合する位置)と2位(炭素基が結合する位置)、及びαクロロアルデヒド体の2位(Cl基が結合する位置)とアルデヒド炭素のHard性とSoft性の相関によって反応が制御されているものと考えている。更に、それぞれの立体障害も一つの要因に含まれると考えている。

4. 光学活性(R)-(+)-タニコライドの合成

著者らが開発してきたカルベンC-H挿入反応による光学活性3級アルコール合成素子の新規合成法の応用として、既に前項で光学活性α,α二置換αアミノ酸やα,α二置換αシアノ酢酸類の合成を述べた。本項ではδ-ラクトン構造をもつ海洋産天然物であり、合成的にも構

Scheme 4-1

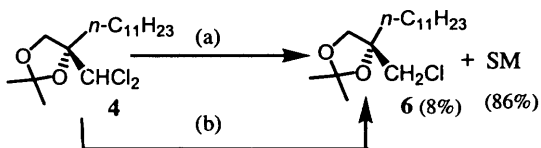


Reagents and conditions: (a) 1) Ph₃P⁺-n-C₁₀H₂₁ Br⁻, n-BuLi, ether, 0 °C, 30 min; 2) H₂, Pd/C, EtOH, r.t. (39%, 2steps); (b) CHCl₃, aq. NaOH, CTAC (cat.), 80 °C, 12h (58%); (c) 1) c-HCl, MeOH, r.t., 2.5h; 2) TBDPSCl (Seq.), imidazole (Seq.), THF, r.t., 12h.

造が明らかにされている(R)-(+)-タニコライド(1)^{31, 32)}の合成を行ったので紹介する (Scheme 4-1)。D-マンニトールからグリセルアルデヒド誘導体(2)を経由して得られる鎖状アセトニド体(3)³³⁾に対するジクロロカルベンによるC-H挿入反応は58% (原料回収24%)の収率で進行した。得られる挿入体(4)の光学純度はTBDPS体(5)に変換した後キラル HPLC (CHIRALCEL OD-H)で99%ee以上であることを確認している。

この挿入体(4)から(+)-タニコライド(1)を合成するにはジクロロメチル基をもとに増炭反応を行うことが必要であり、そのためにジクロロメチル基の部分還元によるクロロメチル体(6)への変換を検討した (Scheme 4-2)。n-Bu₃SnH による還元ではクロロメチル体(6)を得ることができたが、収率は低く原料を多く回収した。n-Bu₃SnHの当量を大過剰とするとクロロメチル体(6)の他に更に還元が進行し、メチル体が得られてくることになり、本法では選択的にクロロメチル体(6)を得ることができなかった。それに対してLiAlH₄では室温で選択的にモノ脱クロロ化が進行し、クロロメチル体(6)を60%の収率で得ることができた。

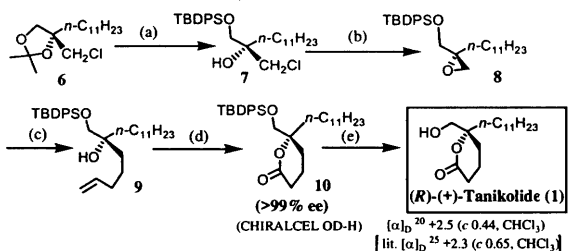
Scheme 4-2



Reagents and conditions: (a) n-Bu₃SnH (5eq.), AIBN (cat.), toluene, reflux, 18 h; (b) LiAlH₄ (2eq.), THF, r.t., 6 h (60%).

得られたクロロメチル体(6)を塩酸で脱アセトニド化した後、ジオールの1級アルコール部分を選択的にTBDPS基で保護した。得られたクロロヒドリン体(7)はメタノール中炭酸カリウムを作用させエポキシ体(8)に変換し、続いて3-butenylmagnesium bromideとCuIから調製した銅試薬でエポキシドの末端側からアルキル化を行った。副反応として還元が進行しメチル体が生成したが、目的のオレフィン体(9)を得ることができた。次にオレフィン部分をLemieux酸化でアルデヒドに酸化した後、Jones酸化によりラクトン体(10)へ変換した。このラクトン体(10)は、(+)-タニコライド(1)のTBDPS体であり、キ

Scheme 4-3



Reagents and conditions: (a) 1) c-HCl, MeOH, r.t., 5h, 2) TBDPSCl (2eq.), imidazole (2eq.), THF, r.t., 12h (95%, 2steps); (b) K₂CO₃ (Seq.), MeOH, r.t., 1h (97%); (c) CH₂=CHCH₂CH₂MgBr (10 eq.), CuI (5eq.), ether, 0°C, 30min; (d) 1) OsO₄ (0.1eq.), NaIO₄ (10eq.), dioxane-H₂O, r.t., 1.5h, 2) Jones' reagent, acetone, 0°C, 30min, (26%, 3steps); (e) TBAF (5eq.), THF, r.t., 1.5h (71%).

ラル HPLC (CHIRALCEL OD-H)で光学純度を測定したところ99%ee以上であった。最後に tetrabutylammonium fluoride (TBAF)でTBDPS基を脱保護することで海洋産天然物である(+)-タニコライド(1)を得、旋光度を比較したところ文献値と絶対値が一致し、また、¹H-NMR 等他の物性も一致した (Scheme 4-3)。

5. 結語

D-マンニトールから合成される対称エンジオール誘導体のカルベンとの反応の検討中、偶然にもC-H挿入反応を見出した。本反応が未知の反応であり、立体化学的にも特異的、且つ、選択的にメチンC-Hに挿入反応が進行することがわかり、不斉二級アルコールを原料とする不斉四級炭素の構築法へ、更に、不斉四級炭素含有αアミノ酸、αシアノ酢酸及びδラク톤の合成へと展開することができた。特に、本反応がベンジルアルコール誘導体で収率よく進行することから、ベンジル位に不斉四級炭素を持つ医薬品合成のための合成素子の調達法として有望であると考えている。また、糖や核酸などの不斉水酸基のα位C-H結合の不斉炭素官能基化にも発展が期待できる。更に、エタノールアミン類のような生物活性含窒素不斉二級アルコール類への適用も魅力的である。今後、カルベン挿入反応の効率の向上を目指して反応条件の検討が必要であり、また、ベンジルアルコール誘導体のベンゼン環の置換基(電子吸引性基、電子供与基)の影響の調査は本反応の有用性に不可欠である。

6. 引用文献

- 1) Beck, G., *Synlett*, **2002**, 837.
- 2) Representative examples of biologically active tertiary alcohol derivatives: Cinatrin C, Integerrimine, Harringtonine, K-252a, Forstriein, Viridifungin, Erythromycin, and Zaragozic acid: References cited in the literature, Evans, D. A., Burgey, C. S., Kozlowski, M. C. Tregay, S. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 686 (1999).
- 3) a) Fuji, K., *Chem. Rev.*, **93**, 2037 (1993); Corey, E. J., Guzman-Perez, A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 388 (1998); Christoffers, J., Mann, A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 4591 (2001). b) Henegar, K. E., Ashford, S. W., Baughan, T. A., Sih, J. C., Gu, R.-L., *J. Org. Chem.*, **62**, 6588 (1997); Jimenez, O., Busch, M. P., Guerrero, A., *J. Org. Chem.*, **62**, 3496 (1997); Allain, E. J., Hager, L. P., Deng, L., Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4415 (1993); Zaks, A., Dodds, D. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10419 (1995). Reineke, W., Otting, W., Knackmuss, H.-J., *Tetrahedron*, **34**, 1707 (1978); Rossiter, J. T., Williams, S. R., Cass, A. E. G., Ribbons, D. W., *Tetrahedron Lett.*, **28**,

- 5173 (1987).
- 4) a) Doyle, M. P., Oeveren, A. v., Westrum, L. J., Protopopova, M. N., Clayton, Jr., T. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8982 (1991). b) Brandes, B. D., Jacobsen, E. N., *J. Org. Chem.*, **59**, 4378 (1994); Fukuda, T., Irie, R., Katsuki, T., *Synlett*, **1995**, 197 (1995); Warren, J. D., Shi, Y., *J. Org. Chem.*, **64**, 7675 (1999); Becker, H., Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 448 (1996). c) Jiang, B., Tang, X., *Org. Lett.*, **4**, 3451 (2002); Ojida, A., Yamano, T., Taya, N., Tasaka, A., *Org. Lett.*, **4**, 3051 (2002); Garcia, C., Walsh, P. J., *Org. Lett.*, **5**, 3641 (2003); Dosa, P. I., Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 445 (1998); Nakamura, M., Hirai, A., Sogi, M., Nakamura, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5846 (1998); Ramon, D. J., Yus, M., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1239 (1998); Cunningham, A., Woodward, S., *Synthesis*, **2002**, 43; Evans, D. A., Tregay, S. W., Burgey, C. S., Paras, N. A., Vojtkovsky, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7936 (2000). d) D. S. La, J.B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A.H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9720 (1998).
- 5) a) Kawabata, T., Yahiro, K., Fuji, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9694 (1991). b) Paulsen, H., Graeve, C., Hoppe, D., *Synthesis*, **1996**, 141; Derwing, C., Hoppe, D., *Synthesis*, **1996**, 149. c) Capriati, V., Florio, S., Luisi, R., Salomone, A., *Org. Lett.*, **4**, 2445 (2002); Yamauchi, Y., Katagiri, T., Uneyama, K., *Org. Lett.*, **4**, 173 (2002).
- 6) Kirmse, W., "Carbene Chemistry", 2nd, ed., Academic Press, New York, 1971. b) R. A. Moss, and M. Jones, Jr., "Carbenes" vol 1 and 2, Wiley, New York, 1975. c) "Reactive Intermediates" vol 1 and 2, Wiley, New York, 1978, 1980.
- 7) 塩入孝之, フェルマシア, **33**, 599 (1997); E. V. Dehmlow, and S. S. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis," Third, Revised and Enlarged Edition, VCH, Weinheim, 1993.
- 8) Seyferth, D., Cheng, Y. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6763 (1973).
- 9) Steinbeck, K., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1103 (1978).
- 10) Steinbeck, K., Klein, J., *J. Chem. Res. (S)*, **1980**, 94; *J. Chem. Res. (M)*, **1980**, 1150; Steinbeck, K., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2149 (1980).
- 11) Seyferth, D., Mai, V. A., Gordon, M. E., *J. Org. Chem.*, **35**, 1993 (1970).
- 12) a) Harada, T., Oku, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5965 (1981). b) Harada, T., Akiba, E., Oku, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2771 (1983). c) Harada, T., Nozaki, Y., Oku, A., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5665 (1983); Katsuhira, T., Harada, T., Oku, A., *J. Org. Chem.*, **59**, 4010 (1994). d) Oku, A., Harada, T., Hattori, K., Nozaki, Y., Yamamura, Y., *J. Org. Chem.*, **53**, 3089 (1988).
- 13) Tabushi, I., Yoshida, Z., Takahashi, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1820 (1971).
- 14) a) Besse, P., Veschambre, H., *Tetrahedron*, **50**, 8885 (1994); b) Schoffers, E., Golebiowski, A., Johnson, C. R., *Tetrahedron*, **52**, 3769 (1996); Theil, F., *Chem. Rev.*, **95**, 2203 (1995); Stecher, H., Faber, K., *Synthesis*, **1997**, 1 (1997). Hudlicky, T., Gonzalez, D., Gibson, D. T., *Aldrichimica Acta*, **32**, 35 (1999). c) Jacobsen, E. N., *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed., VCH: New York, 1993, Chapter 4.2; Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S., Sharpless, K. B., *Chem. Rev.*, **94**, 2483 (1994); Corey, E. J., Guzman-Perez, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37**, 388 (1998); Wills, M., Tye, H., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1999**, 1109 (1999); Frohn, M., Shi, Y., *Synthesis*, **2000**, 1979.
- 15) a) Köbrich, G., *Angew. Chem.*, **84**, 557 (1972); Köbrich, G. Grosser, J., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 4117 (1972); b) Taguchi, H., Tanaka, S., Yamamoto, H., Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 2465 (1972); Taguchi, H., Yamamoto, H., Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 4661 (1972). Blumbergs, P., LaMontagne, M. P., Stevens, J. I., *J. Org. Chem.*, **37**, 1248(1972);
- 16) Stevens, C. L., Farkas, E., Gillis, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 2695.; A. Kirmann, A., Duhamel, P., Nouri-Bimorgh, R., *Liebigs Ann. Chem.*, **1966**, 691, 33; Griesbaum, K., Lie, G. O., Keul, H., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 679; Kaczmarczyk, G., Jonczyk, A., *Synlett*, **1997**, 921.
- 17) Sato, K., T. Sekiguchi, T., Hozumi, T., Yamasaki, T., Akai, S., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3087 (2002).
- 18) a) Sato, K., Suzuki, K., Ueda, M., Katayama, M., Kajihara, Y., *Chem. Lett.*, **1991**, 1469; Sato, K., Kajihara, Y., Nakamura, Y., Yoshimura, J., *Chem. Lett.*, **1991**, 1559. b) Deloisy, S., Thang, T. T., Olesker, A., Lukacs, G., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4783 (1994). c) Nakamura, T., and Shiozaki, M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2701 (2001). d) Yoshikawa, M., Yokokawa, Y., Okuno, Y., Murakami, N., *Tetrahedron*, **51**, 6209 (1995).
- 19) Castedo, L., Castro, J. L., Riguera, Q., *Heterocycles*, **19**, 209 (1982).
- 20) Masaki, Y., Arasaki, H., Shiro, M., *Chem. Lett.*, **2000**, 1180.
- 21) a) T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 443 (1997); b) S. L. Regen, and A. Singh, *J. Org. Chem.*, **47**, 1587 (1982); L. Xu, and F. Tao, *Synth. Commun.*, **18**, 2117 (1988).
- 22) Masaki, Y., Arasaki, H., Iwata, M., *Chem. Lett.*, **32**, 4 (2003).
- 23) (R)-(-)- α -hexylalanine: L. M. Harwood, K. J. Vines, and M. G. B. Drew, *Synlett*, **1996**, 1051.

- 24) (R)-(+)- α -methylphenylalanine HCl: S. Terashima, K. Achiwa, and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1138 (1966); (S)-(-)- α -methylphenylalanine: C. Najera, T. Abellan, and J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2809.
- 25) (S)-(+)-2-cyano-2-methyl-3-phenylpropionic acid: S. Terashima, K. K. Lee, and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2533 (1969).
- 26) (S)-(+)- α -methylphenylglycine: H. Mizuno, S. Terashima, K. Achiwa, and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1749 (1967); F. A. Davis, S. Lee, H. Zhang, and D. L. Fanelli, *J. Org. Chem.*, **65**, 8704 (2000).
- 27) (S)-(+)-2-cyano-2-methylphenylacetic acid: J. Knabe, and W. Koch, *Arch. Pharm.* **305**, 849 (1972); (R)-(-)-2-cyano-2-methylphenyl acetic acid: J. Knabe, and C. Urbahn, *Liebigs Ann. Chem.*, **750**, 21 (1971); C. Catiuela, M. D. Diaz de Villegas, J. A. Galvesz, and Y. Lapena, *An. Quim.*, **90**, 432 (1994).
- 28) Arasaki, H., Iwata, M., Nishimura, D., Itoh, A., Masaki, Y., *Synlett*, **2004**, 546.
- 29) Krief, A.; Castillo-Colaux, C., *Synlett*, **2001**, 501; Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S., Sharpless, K. B., *Chem. Rev.*, **94**, 2483 (1994).
- 30) Aoyama, Y.; Urabe, H.; Sato, F., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6731 (1991); Paulmier, C.; Duturquin, F.; Plaquevent, J-C, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5889 (1988); Eliel, E. L.; Koskimies, J. K.; Lohri, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1614 (1978).
- 31) Singh, I. P., Milligan, K. E., Gerwick, W. H., *J. Nat. Prod.*, **62**, 1333 (1999).
- 32) a) Kanada, R. M., Taniguchi, T., Ogasawara, K., *Synlett*, **2000**, 1019 (2000).
b) Koumbis, A. E., Dieti, K. M., Vikentiou, M. G., Gallos, J. K., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2513 (2003); Carda, M., Rodriguez, S., Castillo, E., Bellido, A., Diaz-Oltra, S., Alberto, M. J., *Tetrahedron*, **59**, 857 (2003); Mizutani, H., Watanabe, M., Honda, T., *Tetrahedron*, **58**, 8929 (2002); Kozuki, Y., Ogasawara, K., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4175 (2002).
- 33) Raina, S., Singh, V. K., *Tetrahedron*, **52**, 4479 (1996).

す。

7. 謝 辞

最後に、文部科学省の科学研究費補助金（平成 14-15 年度萌芽研究 14657566）によるご援助に対して厚く御礼申し上げます。更に、研究の遂行にあたり岐阜薬科大学合成薬品製造学教室における共同研究者各位に感謝致します。また、反応の解析の決定的根拠になり、本研究の端緒になった X 線結晶解析に御尽力頂きました理学電機（株）X 線研究所 城 始勇博士に衷心より感謝致しま