

有機スズ化合物による反応の高度立体制御

落合正仁^{a)}

岐薬紀要 (1990) 39 : 16-28

要約 : スズ原子とヘテロ原子との間の分子内超原子価相互作用により, シス-1, 3-二置換シクロヘキサン類を通常は不安定で取り得ない *diaxial* 配座に固定化し, 反応の立体化学の制御を行なうという新しい概念に基づいた二重結合のオスミウム酸化反応について紹介する。また, スタンニル基の水酸基への立体特異的変換反応, 及びスズ原子を立体制御因子とする環状 γ -スタンニルアルコール類の酸化的環開裂反応についても言及する。

索引用語 : 有機スズ化合物, 超原子価相互作用, 立体配座, オスミウム酸化, 超原子価有機ヨウ素化合物, ヨードシルベンゼン, γ -スタンニルアルコール, 環開裂反応, フェロモン, プレビコミン (文31)

Highly Stereoselective Reaction Utilizing Organotin Compounds

MASAHITO OCHIAI^{a)}

Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ. (1990) 39 : 16-28

Abstract : Fixation of the molecular geometry of *cis*-1,3-disubstituted cyclohexanes to the 1,3-*diaxial* conformer through intramolecular hypervalent interaction between tin and heteroatoms makes possible a highly stereoselective osmylation of double bonds. Stereospecific conversion of stannyl groups into hydroxyl groups and tin-directed oxidative ring opening of γ -stannyl alcohols are also presented.

Keyphrases : organotin compound, hypervalent interaction, conformation, osmylation, hypervalent organoiodine compound, iodosylbenzene, γ -stannyl alcohol, ring opening, pheromone, brevicomin (Ref 31)

近年有機スズ化合物に特有の合成反応, 即ち, スズを用いないと実現不可能な反応が数多く見受けられる。反応の成否を左右するスズ化合物の特性を列挙すると, 1)スズは高配位化合物を形成する, 2) $C\delta^- - Sn\delta^+$ 結合の分極能は大

a) 岐阜薬科大学合成薬品製造学教室,
岐阜市三田洞東5丁目6-1
a) Department of Synthetic Organic Chemistry,
Gifu Pharmaceutical University, 6-1,
Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received December 26, 1989
The Annual Proceedings of Gifu
Pharmaceutical University,
ISSN 0434-0094, CODEN : GYDYA 9

きい, 3) スタンニル基の σ - π 共役効果は大きい, 4) Sn-C, Sn-H 結合は弱いなどである。¹⁾ ここではこれらスズの特徴に主根をおき, 特に同族 (第14族) 元素のケイ素やゲルマニウムとの相違点を明白にしながらか, 有機スズ化合物を活用する反応の高度立体制御法について我々の研究を中心に紹介する。

1. スズ-ヘテロ原子間分子内超原子価相互作用を基盤とする立体化学の固定

1-1 その考え方

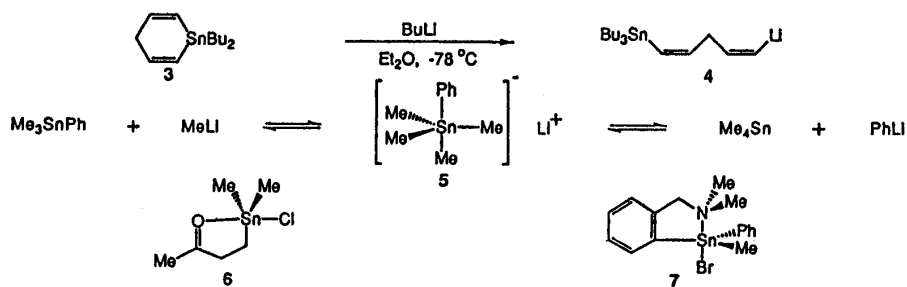
反応基質が溶液中で2つ以上の安定な立体配座をとり得る場合には, しばしば複雑な混合物が生成するが, 多くの場合これは基質立体配座の自由度に由来している。従って, 高立体選択的反応を開発するためには基質の立体配座を固定化することが大切である (本稿では立体配座の固定化を, 平衡混合物中での一方への偏りも含む広義の意味で使用する)。例えば, 4-methylcyclohexanone の LiAlH_4 還元は79–81%の立体選択性で *trans*-4-methylcyclohexanol を与えるが, 立体的により大きな官能基を導入してその立体配座を固定化した 4-*tert*-butylcyclohexanone の場合には反応の立体選択性が91–93%にまで向上する。²⁾ 基質立体配座の自由度に影響を及ぼす要因として, かさ高さ由来の立体的因子と電子的効果 (立体電子的効果, 軌道相互作用, 双極子モーメント, 正及び負の超共役効果等) とが考えられる。³⁾ また, これら以外に金属を介したキレーション効果によって支配される反応も数多く知られている。⁴⁾

一般にシス型 1,3-二置換シクロヘキサン類では, ファンデルワールス斥力に基づく 1,3-diaxial 相互作用によって 1,3-diequatorial 配座が圧倒的に優先する。⁵⁾ 1,3-二置換シクロヘキセン (1) においても diequatorial 配座が安定であり, その結果二重結合に対する反応剤の攻撃は α 及び β 側の両方向から可能となる。ところが, もしこれを diaxial 配座 (2) に固定化出来ると仮定すると, 主として立体的因子による制御を受けた α 側からの反応剤の攻撃が優先し, その結果高立体選択的な反応が十分期待される (Scheme 1)。そうすると, 問題は如何にしてこのような置換基 R^1 , R^2 間の “stabilizing 1,3-diaxial interaction” を実現できるかということになる。この問題を解く鍵を我々はスズの高配位化合物生成能 (特性 1) に求めた。⁶⁾



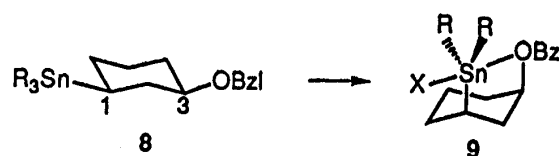
Scheme 1.

スズはサイズが大きく, 空の d 軌道を有し, また電氣的に陽性であることから, 配位数を増大して 5 配位, 6 配位化合物を形成し得る。一般に, テトラアルキルスズのルイス酸性度は低く, 強い塩基を作用させると 5 配位錯体となる。有機合成反応で頻りに用いられるスズの alkyllithium によるトランスメタル化 (例えば, $3 \rightarrow 4$)⁷⁾ では, 5 のような 5 配位スズアート錯体の介在することが低温 (-80°C) での ^{13}C NMR から明らかにされている。⁸⁾ 5 の Ph-Sn-Me 結合が超原子価結合であり, Ph 基が Me 基に比べて高いアピカル位指向性を示す。ところが, ハロゲンのような電子吸引性配位子をスズ原子上に有する化合物 6, 7 では, スズ原子のルイス酸性度が増大し, その結果分子内カルボニル基やアミノ基がスズに配位して 5 配位構造を形成できることが知られている (Scheme 2)。⁹⁾



Scheme 2.

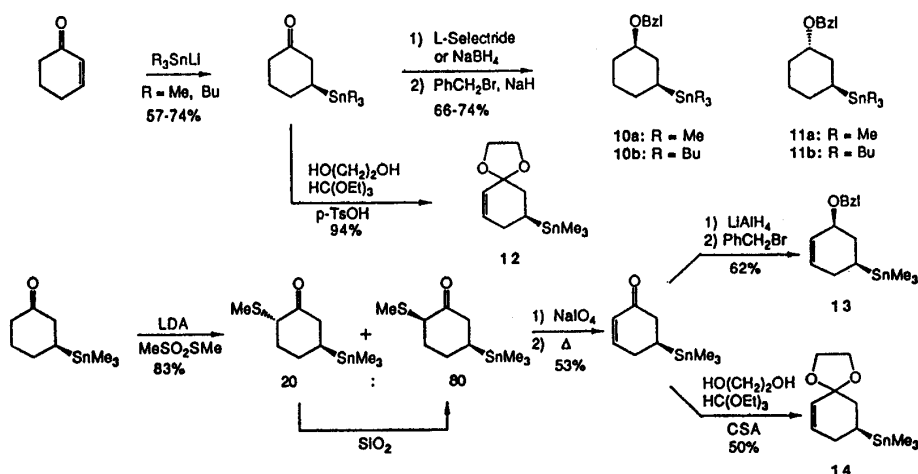
3 位にベンジルオキシ基を持つシクロヘキシルトリアルキルスズ(8)においては、スズ原子と酸素原子との間の分子内相互作用は全く期待できず、diequatorial 配座が圧倒的に有利であろう (Scheme 3)。しかしながら、8 のアルキル基の 1 個を電気陰性度の大きなハロゲンで置換すると Sn-O 間の分子内超原子価相互作用が重要となり、従って 9 では 1,3-diaxial 配座の寄与が多いに期待されることになる。



Scheme 3.

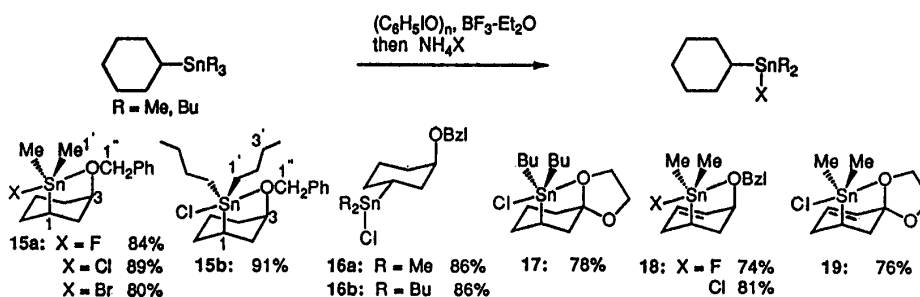
1-2 溶液中での立体化学の固定

上記仮説を検証するにあたり、Scheme 4 にしたがって各種スズ化合物(10)–(14)を合成した。



Scheme 4.

ハロゲンの導入、即ち C-Sn 結合の切断には我々の開発した BF₃ 活性型ヨードシルベンゼン (ISB) を活用した。¹⁰⁾ スズ化合物を塩化メチレン中 ISB および BF₃-Et₂O と 0 °C で 30 分処理した後、反応混合物にハロゲン化アンモニウムを作用させて各種ハロゲンを導入した。結果を Scheme 5 に示すが、反応条件が緩和なため、アセター、オレフィン等の官能基を傷める事無く C-Sn 結合の切断に成功した。ここでは C-Sn 結合の大きな分極能(特性 2) をその切断に利用している。



Scheme 5.

シクロヘキシルスズの溶液中での立体配座を NMR スペクトルの詳細な検討により決定した (Table 1)。 $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ 値に対しては Karplus 型の角度依存性が成立すると報告されている。¹¹⁾ シス-テトラアルキルスズ (**10a**) の C_3 , C_5 に対する $^3J(\text{Sn}-\text{C})$ 値はそれぞれ 77.2, 71.8 Hz と大きく、これはトリメチルスタンニル基が equatorial 位を占めることを示唆する。また、同時に観察される大きな $\text{C}_3\text{-H}$ 半値幅 (21.4 Hz) は equatorial ベンジルオ

 Table 1. ^{13}C , ^1H , ^{119}Sn NMR Parameters of Stannylcyclohexane Derivatives^{a, b}

Compound	Carbon						Proton		Tin
	C_1	C_3	C_5	$\text{C}_{1'}$	$\text{C}_{3'}$	$\text{C}_{1''}$	$\text{C}_3\text{-H}$	$\text{C}_{1'}\text{-H}$	
10a	22.4 (397)	78.9 (77.2)	27.3 (71.8)	-11.8 (311)	—	69.7	3.27 (21.4) ^c	0.02 (53)	—
10b	22.7 (335)	79.3 (70.5)	27.8 (—)	8.0 (305)	27.6 (51.3)	69.9	3.23 (26.0) ^c	—	—
11a	20.5 (402)	74.6 (45.3)	23.5 (48.4)	-11.2 (305)	—	69.7	3.49 (11.7) ^c	0.00 (50.8)	—
11b	20.2 (329)	74.8 (41.0)	23.7 (—)	8.4 (300)	27.6 (51.3)	69.7	3.49 (12.5) ^c	—	—
12	21.5 (339)	109.1 (60.5)	26.4 (61.6)	8.0 (308)	27.6 (52.8)	—	—	—	—
13	17.8 (394)	74.2 (64.3)	131.1 (57.2)	-11.4 (317)	—	70.0	4.00 (15) ^c	0.04 (52.3)	—
14	18.4 (393)	105.3 (54.9)	133.6 (52.8)	-11.2 (317)	—	—	—	0.05 (52.3)	—
15a (X=F)	28.1 (539)	74.1 (19.4)	20.4 (27.8)	-2.1 (410)	—	70.3	3.82 (9.3) ^c	0.43, 0.32 (59.1), (57.6)	82.0
15a (X=Cl)	30.7 (516)	74.0 (13.2)	20.4 (23.5)	0.4 (369)	—	70.4	3.83 (9.6) ^c	0.58, 0.47 (59.1), (57.1)	75.0
15a (X=Br)	31.4 (506)	73.9 (13.2)	20.3 (23.5)	0.3 (344)	—	70.4	3.84 (9.1) ^c	0.69, 0.57 (58.6), (56.2)	61.7
15b	31.0 (435)	74.0 (13.2)	21.2 (24.2)	19.1, 17.6 (372), (349)	26.9, 26.9 (76.3), (68.2)	70.3	3.78 (10.5) ^c	—	76.7
16a	28.6 (443)	74.2 (59.2)	23.1 (64.5)	-3.0 (319)	—	69.9	3.58 (10.9) ^c	0.55 (51.8)	158.0
16b	28.5 (—)	74.0 (53.6)	23.1 (58.0)	16.8, 16.7 (310), (310)	26.9 (60.2)	69.6	3.58 (11.5) ^c	—	—
17	34.9 (439)	109.9 (10.1)	24.1 (22.0)	19.8, 16.6 (383), (346)	27.0, 27.0 (74.2), (66.9)	—	—	—	—
18 (X=F)	23.8 (519)	70.0 (23.7)	134.9 (10.3)	-2.5 (425)	—	70.4	3.91 (11) ^c	0.39, 0.29 (62.5), (61.5)	76.2
18 (X=Cl)	26.6 (504)	70.1 (23.2)	134.7 (8.8)	0.5, -0.8 (—), (—)	—	70.6	3.92 (10.8) ^c	0.54, 0.44 (62.0), (60.1)	70.8
19	30.3 (492)	106.7 (20.5)	133.7 (8.8)	-1.0 (390)	—	—	—	0.62, 0.56 (58.1), (63.5)	88.9

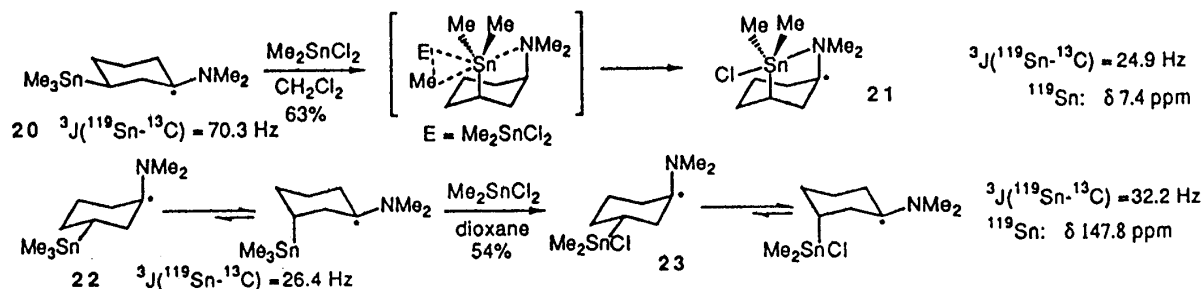
a) Chemical shifts in ppm. b) Unless otherwise noted, numbers in parentheses refer to coupling constants $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}$ or $^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ in hertz. c) Half-band width in hertz.

キシ基の存在を示唆する。即ち, **10a** では 1,3-diequatorial 配座がクロロホルム溶液中で圧倒的に安定となっている。一方, 塩素置換した **15a** (X=Cl) では C_3 に対する $^3J(\text{Sn}-\text{C})$ 値及び $C_3\text{-H}$ 半値幅がそれぞれ 19.4, 9.3 Hz と小さな値に変化しており, これはジメチルクロロスタニール基, ベンジルオキシ基が両者共に axial 配座に変化したことに基づく現象であると帰属される。上記結果から **15a** (X=Cl) においては 1,3-diaxial 配座が圧倒的に優先すると結論される。この現象は明らかにスズ原子と酸素原子との間の分子内超原子価相互作用 (若しくは酸-塩基相互作用) による新たな 5 員環の構築によって引き起こされており, スズ原子は 5 配位構造をとっている。これは通常安定なシクロヘキサン類の 1,3-diequatorial 配座を, 分子内超原子価相互作用を活用することにより 1,3-diaxial 配座に固定した初めての例である。Sn-O 間の本相互作用を "stabilizing 1,3-diaxial interaction" と命名した。同様の現象が **15a** (X=F, Br), **15b**, **17**, **18**, **19** についても観察される。特に, **15b**, **17** で見られる C_3' の $^3J(\text{Sn}-\text{C})$ 値の増大, C_3 , C_5 のそれぞれの減少は興味深い。一方, 当然のことではあるが, 分子内配位の不可能なトランス体 (**11**→**16**) においては上述のごとき NMR の変化は見らず, その配位数 (4 配位) や立体配座に大きな変動はない。

スズの配位数は $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ 値にも大きな影響を及ぼす。¹²⁾ トランス-**16** に比べシス-**15** の C_1 , C_1' に対する $^1J(\text{Sn}-\text{C})$ 値は大きく増加しており, **15** のスズが 5 配位であることを示唆する (**17**–**19** についても当てはまる)。この事はスズに結合したメチル基水素に対する $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ 値からも支持される。¹³⁾ 即ち, **15a** (X=Cl) の場合 (59.1, 57.1 Hz) に比べ, 4 配位構造をとる **10a**, **11a**, **16a** の値は小さくなっている (50.8–53 Hz)。**15** における C_5 炭素の高磁場シフト (約 7 ppm) は γ -効果に,¹⁴⁾ また $C_{1''}$ 炭素 (ベンジル位) の低磁場シフト (約 0.5 ppm) は電子的理由に基づいており, 何れも 1, 3-diaxial 構造を支持する (Table 1)。

^{119}Sn NMR はスズの構造, 特にその配位数の決定に有力である。スズが 4 配位から 5 配位, 6 配位へとその配位数を増大するとスズ原子上の電子密度が増加することになり, スズのシグナルは高磁場シフトすることが知られている。¹⁵⁾ 分子内配位が不可能なため 4 配位構造をとる **16a** ではスズのシグナルが 158 ppm に現われるのに対して, **15**, **18**, **19** の場合には約 80 ppm 程度の高磁場シフトが観測され, これら化合物の 5 配位構造が示唆される (Table 1)。尚, 塩化スズ (**15a**: X=Cl) のクロロホルム溶液中での蒸気圧浸透圧法による分子量測定値 368 は計算値とよく一致し, 配位が分子間配位ではなく分子内配位であることを示している。

スズに対する配位子としてエーテル性酸素以外にアミノ基酸素も有効である。¹⁶⁾ アミノスタニラン (**20**)、(**22**) の C-Sn 結合の切断による塩素の導入には, ジメチルシクロロスタニランを用いる均一化反応を活用した。^{15,17)} 詳細については省略するが, Scheme 6 に示すようにスペクトルデータはシス-クロロスタニラン (**21**) の 5 配位 1,3-diaxial 構造を支持している。



Scheme 6.

1-3 固体構造

固体状態での構造を決定するためクロロスタナン **15a** ($X = \text{Cl}$) のX線解析を実施し、その *diaxial* 構造を確認した。室温では熱振動が大きいため -110°C で測定した結果を Fig. 1 に示す。Sn-O 結合距離 (2.72 \AA) はファンデルワールス半径の和 (3.68 \AA) に比べてかなり短く、形式上の結合次数は 0.3 であった。¹⁸⁾ スズ原子は、塩素と酸素置換基とを *apical* 位に、2 個の Me 基とシクロヘキシル基とを *equatorial* 位に配する三方両錐型配置を占めている。一方、興味深いことに固体状態でのフルオロスタナン **15a** ($X = \text{F}$) は *1,3-diequatorial* 構造を持つポリマーとして存在する (Fig. 2)。勿論、クロロホルム溶液中ではモノマーとして存在し、*diaxial* 配座を占めている。

1-4 動的 NMR

クロロスタナン (**15a**) ($X = \text{Cl}$) の ^{13}C NMR における温度依存性を調べた。クロロホルム中 -28°C で観測される 2 個の *diastereotopic* Me 基は、 4°C で合体して一本の幅広いシグナルとなり、室温付近では鋭いシグナルに変化する。その活性化自由エネルギーは 13.8 kcal/mol であった。Me 基シグナルが *coalescence* を引き起こす原因として、まず考慮すべき分子内超原子価結合を保った状態での擬似回転は、エネルギー的に不利であり除外される。¹⁹⁾ Scheme 7 に示すように、溶媒等の配位により生成すると期待される *diequatorial* 体 (**24**) の介在、及びその擬似回転を考えるのが妥当である。実際、配位能の高い溶媒 (THF やピリジン) を用いて NMR を測定したところ、**24** の存在が示唆された。また、THF 中 -93°C で測定した ^{13}C NMR (Fig. 3 にその一部を示す) では **24** ($L = \text{THF}$) が直接観測され、更に **15a** が **24** と平衡状態にあることも証明できた。平衡反応の ΔH (-1.87 kcal/mol), ΔS (-11.8 cal/mol) より、THF 中 25°C における *diaxial* 体 **15a** ($X = \text{Cl}$) の存在比 (94%) が算出さ

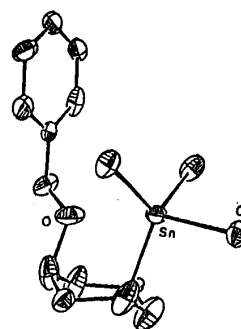


Fig. 1 The molecular structure of **15a** ($X = \text{Cl}$).

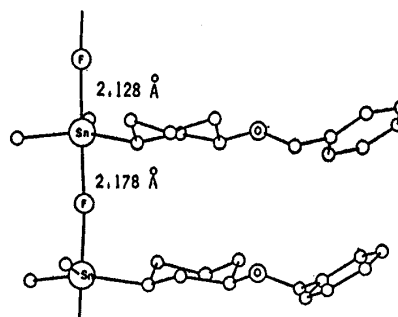
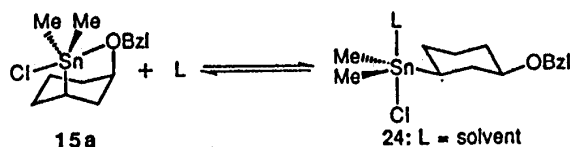


Fig. 2 The molecular structure of **15a** ($X = \text{F}$).



Scheme 7.

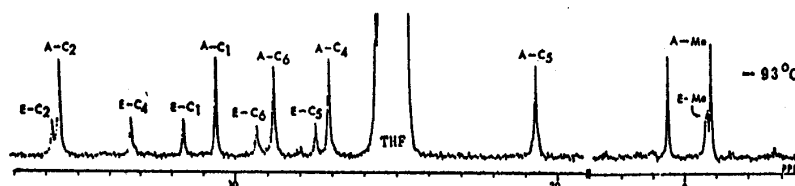
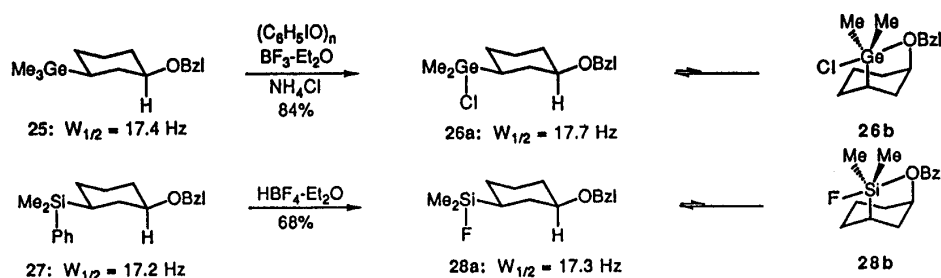


Fig. 3 ^{13}C NMR of **15a** ($X = \text{Cl}$) in d_8 -THF: A, *diaxial* **15a** ($X = \text{Cl}$); E, **24** ($L = \text{THF}$).

れたが、この結果は後に述べる高選択的オスミウム酸化反応を開発するための基盤となっている。

1-5 ケイ素、ゲルマニウム化合物との比較

スズと同族のケイ素やゲルマニウム化合物も高配位錯体を形成する。そこで、スズをゲルマニウムやケイ素で置換したクロロゲルマン (**26**)、フルオロシラン (**28**) を合成し分子内超原子価相互作用が有効に働き得るか否かを検討した。シクロヘキセノンに Me_3GeLi , PhMe_2SiLi を共役付加させた後、 LiAlH_4 還元、ベンジル化を行って **25**, **27** を合成した。Ge-C, Si-C (Ph基) の切断には ISB-BF_3 , $\text{HBF}_4^{20)}$ が効果的であった。**26**, **28** の $^1\text{H NMR}$ スペクトル (特に $\text{C}_3\text{-H}$ の半値幅) は、スズ化合物 (**15**) の場合とは異なり、両者共に diequatorial 体が圧倒的に安定であることを示唆した (Scheme 8)。これら化合物においては、分子内超原子価相互作用が有効に作用し得ないのであろうか? それには次の2つの理由が考えられる。まず、A値 [SnMe_3 (1.06 kcal/mol), GeMe_3 (2.1-2.2 kcal/mol), SiMe_3 (2.4-2.6 kcal/mol)]^{11b,21)} に大きな差が見られることから、*diaxial* 体 (**26b**), (**28b**) においては不都合な立体障害 (1,3-*diaxial* 相互作用) を無視し得ないことになる。更に、Si-C や Ge-C 結合に比べ Sn-C 結合の示す大きな分極能 (ハロゲンとの結合についても当てはまる) は、スタンニル基がより良いルイス酸となることを示唆している (特性 2)。^{1,22)}

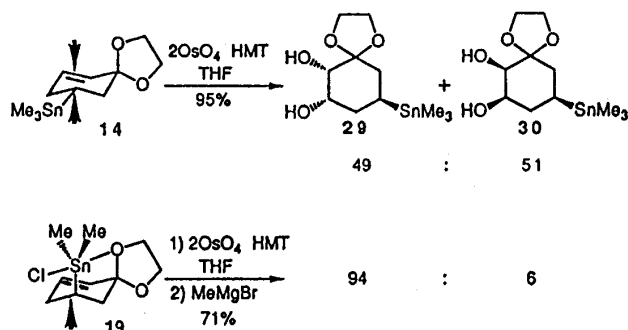


Scheme 8.

2. 超原子価相互作用に基づく反応の高度立体制御

上述したように、スズ原子と酸素 (又は窒素) 原子との間の分子内超原子価相互作用を活用することにより、*cis*-型1, 3-二置換シクロヘキサン類を通常は極めて不安定なため得難い1,3-*diaxial* 配座に固定化するという全く新しい方法論の開発に成功したが、その有用性を合成反応で実際に証明する必要がある。そのため、最初に考え方の項で触れたシクロヘキセン類の不飽和結合に対する高立体選択的反応の開発に的を絞った。結果を Scheme 9 に示す。

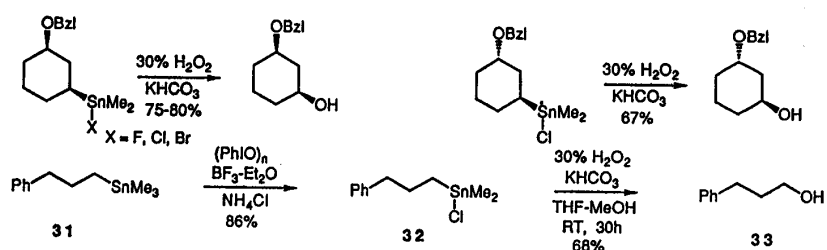
トリメチルスタンナン (**14**) のオスミウム酸化では、 α -及び β -ジオールがほぼ同量生成するが、超原子価相互作用によりスタンニル基を *axial* 位に固定化したクロロスタンナン (**19**) のオスミウム酸化は高立体選択的に進行し、目的とする α -ジオール (**29**) を94%以上の選択性で与えた。本反応は分子内超原子価相互作用を活用して基質の立体化学を固定化し、通常では達成することの出来ない反応の高度立体制御に成功した初めての例である。



Scheme 9.

3. スタンニル基の水酸基への酸化的変換反応

ハロゲノスタンニル基の超原子価相互作用を制御因子とする反応の立体制御法を開拓したが、もしこの官能基を他の有用な置換基に容易に変換できれば、その際特に立体選択的に変換できれば、本法はますます重要な手段となり得る。そこで、玉尾らのシリル基を水酸基へ変える反応²³⁾を応用し、各種ハロゲン化スズを炭酸水素カリウムの存在下 30%過酸化水素水で処理すると、酸化的脱スタンニル化が進行して対応するアルコールが収率よく得られた (Scheme 10)。スズの特性 1 を使った反応であり立体保持で進行する。本法を ISB を用いたスズの酸化的ハロゲン化と組合せると、トリアルキルスタンニル基の水酸基への変換 (31→32→33) が実現されたことになる。

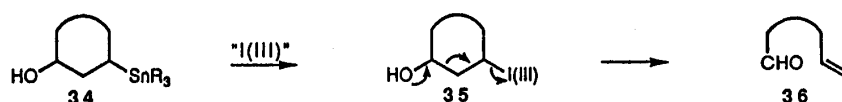


Scheme 10.

4. γ -スタンニルアルコールの酸化的環開裂反応

4-1 その考え方

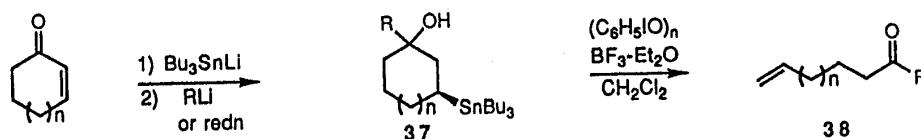
我々は、ルイス酸活性型 ISB を用いると C-Sn 結合を C-I(III) 結合へと変換し得ることを既に見出している。例えば、ベンジルトリブチルスタナンを MeOH 中 ISB-BF₃ と処理すると 86% の収率でベンジルメチルエーテルが得られるが、この反応ではベンジルカチオン等価体として作用するベンジリヨウ素 (III) が中間体となっている。そこで、C-Sn 結合の C-I (III) 結合への変換を基盤とする γ -スタンニルアルコール類の酸化的環開裂反応をデザインした (Scheme 11)。即ち、 γ -スタンニルアルコールにルイス酸活性型 ISB を作用させて C-Sn 結合を C-I (III) 結合に変換すれば (34→35)、3 価ヨウ素置換基の高い脱離能が driving force となる Grob 型 1,4-開裂反応²⁴⁾ が進行して不飽和カルボニル化合物 (36) が生成すると予測した。



Scheme 11.

4-2 γ -スタンニルアルコールの酸化的環開裂反応

環状不飽和ケトンから合成した γ -スタンニルアルコール (37a, b) を ISB-BF₃ と反応させると、0 °C、短時間で原料は消失するが、目的とする不飽和ケトン (38a, b) は全く得られてこない。一般に γ -スタンニルアルコール類は酸性条件下では不安定であり、シクロプロパン化、転位反応等を引き起こすことが知られている。²⁵⁾ この場合特に用いたルイス酸 BF₃ によるベンジルカチオンの発生、及び引き続くその分解反応も考えられた。目的とする開裂反応を成功させるためには、BF₃ の酸性度を押さえる必要があると同時に、BF₃ が ISB を活性化させる能力を失わせてはならない。そこで我々は、DCC-プロトン酸による DMSO の活性化過程を利用した Pfitzner-Moffatt 酸

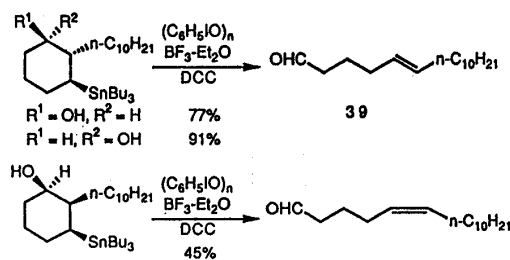
Table 2. Oxidative Grob Fragmentation of γ -Stannyl Alcohols

Run	Compound	37	Additive	Time, h	Product 38	Yield %
1	37a	R=C ₆ H ₅ n=0 (46:54) ^a	—	0°C, 0.5	38a R=C ₆ H ₅	0
2	37a	R=C ₆ H ₅ n=0 (46:54) ^a	DCC	rt, 5	38a R=C ₆ H ₅	(63)
3	37b	R=C ₆ H ₅ n=1 (67:33) ^a	—	0°C, 0.5	38b R=C ₆ H ₅	0
4	37b	R=C ₆ H ₅ n=1 (67:33) ^a	DCC	rt, 5	38b R=C ₆ H ₅	81
5	37c	R=n-C ₁₀ H ₂₁ n=1 (88:12) ^a	DCC	rt, 4	38c R=n-C ₁₀ H ₂₁	86
6	37d	R=C ₆ H ₅ n=2 (64:36) ^a	DCC	rt, 3	38d R=C ₆ H ₅	86
7	37e	R=H n=1 (<i>cis</i>)	DCC	rt, 1	38e R=H	(74)
8	37e	R=H n=1 (<i>cis</i>)	—	0°C, 1	38e R=H	(71)
9	37e	R=H n=1 (<i>trans</i>)	DCC	rt, 1	38e R=H	(74)
10	37f	R=H n=2 (62:38) ^a	DCC	rt, 3	38f R=H	(55)
11	37g^b	R=H n=1 (89:11) ^a	DCC	rt, 15	38e R=H	(18)

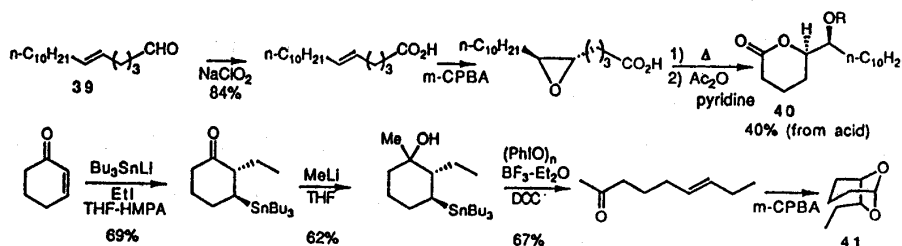
a) Ratios of stereoisomers. b) **37g**: 3-trimethylsilylcyclohexanol.

化²⁹⁾に着目し、上記条件を満足すべく、更に反応系に DCC を加えて反応を行なったところ、期待どおり Grob 型酸化の環開裂反応が進行した。²⁷⁾ 結果を Table 2 に示す。ISB-DCC-BF₃ 系が有機合成で多用されることを願ひ、これを MOPMO (Modified Pfitzner-Moffatt) 反応剤と名付けた。アルコール(**37e**) の場合には DCC を用いる必要はない。 γ -シリルアルコール(**37g**)の環開裂反応は非常に遅く、使いものにならない。C-Sn 結合に比べて C-Si 結合の大きな結合エネルギー (特性 4) がその原因であろう。特性 2 及び 3 の効果も考えられる。なお、本反応は環状ビニルケトン類のアルキル化的若しくは還元的環開裂反応を意味する。

MOPMO 反応剤による γ -スタニルアルコールの酸化環開裂反応は、立体特異的に進行する。Scheme 12 に示すごとく、水酸基の立体化学とは全く無関係に、 β 位アルキル基とスタニル基との相対配置が得られるオレフィンの立体化学を決定しており、明らかに協奏的反應である。この結果を踏まえた蚊の産卵誘因フェロモン(**40**)や *endo*-brevicomine(**41**) の合成を Scheme 13 に示す。



Scheme 12.

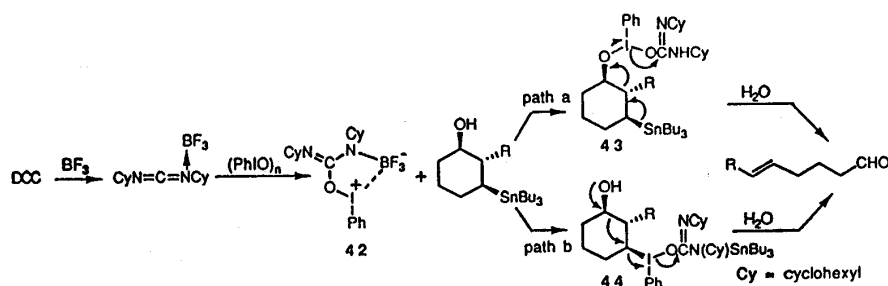


Scheme 13.

磯江, 中谷らは全く同時期に四酢酸鉛を用いた同じ環開裂反応を発表し, 反応を **brefeldin A** や **secologanin** 誘導体の全合成に応用している。²⁸⁾ 最近, **Posner, Baldwin** らが本開裂反応を更に発展させている。²⁹⁾

4-3 酸化的環開裂反応の反応機構

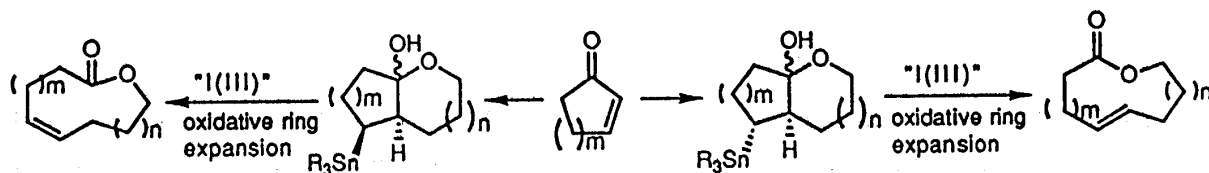
DCC を用いた酸化的環開裂反応では, BF_3 の配位した DCC により活性化された ISB (**42**) が反応活性種であると考えられる。**42** が γ -スタンニルアルコールと反応するには **Scheme 14** に示すように, 当初反応をデザインする際に考慮した中間体(**44**)を経る経路 **b** 以外に O-I (III) 結合が生成する経路 **a** も考えられる。そこでこの両経路を区別する目的で, 水酸基をベンジル基で保護した **10b** を MOPMO 条件に付すと, 開環反応は全く見られず Bu 基と Sn との結合の選択的切断が進行した。シクロヘキシル基と Sn との結合の開裂は全く見られず, この結果経路 **a** を考えるのが妥当である。³⁰⁾



Scheme 14.

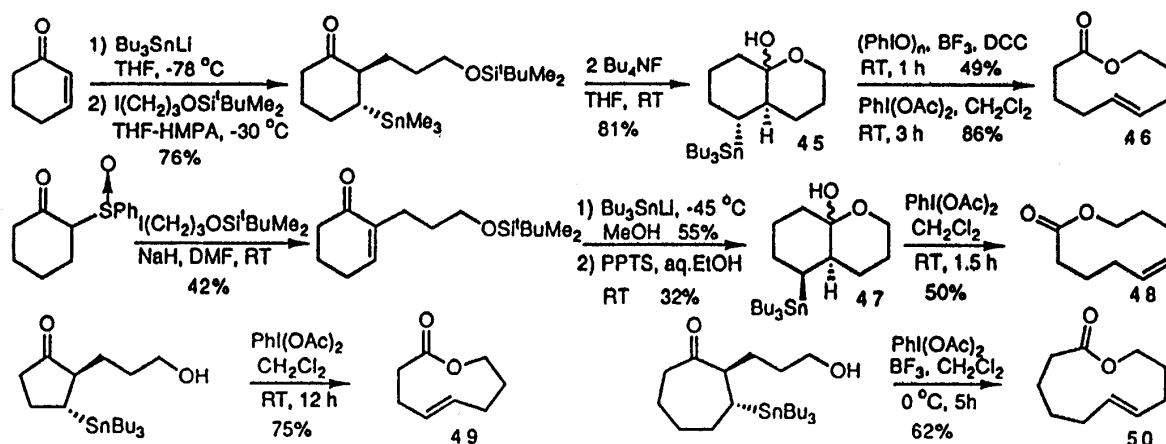
5. スタンニルラクトールの酸化的環拡大反応

γ -スタンニルアルコールの酸化的環開裂反応は協奏的であり, 立体特異的に進行した。そこで, 本反応を中員環不飽和ラクトン類の立体選択的の合成に応用した。³¹⁾ **Scheme 15**に示すごとく, 環状ビニルケトン为原料として γ 位にスタンニル基を持つラクトールを立体選択的に合成した後, ISB を用いた酸化的環開裂反応に付せば, 環拡大反応が進行して中員環不飽和ラクトン類が立体特異的に合成出来ると考えた。



Scheme 15.

シクロヘキセノンより合成した α -スタンニルラクトール (**45**) を MOPMO 反応剤と処理すると, 期待どおり酸化的環拡大反応が立体選択的に進行してトランス10員環ラクトン (**46**) が 49% の収率で生成した。酸化剤として (diacetoxyiodo) benzene (DAIB) を用いると **46** の収率は 86% にまで向上した。一方, β -スタンニルラクトール (**47**) からはシス10員環ラクトン (**48**) が得られた。同様に 9 員環, 11 員環不飽和ラクトン (**49**), (**50**) を合成することも可能である (**Scheme 16**)。



Scheme 16.

スズの特徴に主眼を置いて、我々の開発した反応を紹介した。スズには現在知られている特徴以外に未だ未解明の特性が秘められているかもしれない。その解明をめざして研究を続けることが重要である。3価の超原子価有機ヨウ素化合物を反応剤として頻繁に使用しているが、これは日本がヨウ素の生産に関して超資源大国であることを考え、その有効利用法や新規医薬品をも含めた用途の開発を研究テーマとしているためである。

引用文献

- E. Negishi, "Organometallics in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, Ithaca (1960);
 - M. Pereyre, J.-P. Quintard, and A. Rahm, "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, London (1987);
 - 山本明夫, 「有機金属化学」, 裳華房 (1982);
 - 山本嘉則, 成田吉徳, 「有機金属化学」, 丸善 (1983);
 - M. Ochiai, *Petrotech*, **11**, 19 (1988).
- E. L. Eliel and R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5992 (1957).
- P. Deslongchamps, "Stereochemical Effects in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford (1983).
- 柴崎正勝, 池上四郎, *有機合成化学*, **40**, 602 (1982).
- E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, and G. A. Morrison, "Conformational Analysis", Wiley-Interscience, New York (1965), Chapter 2;
 - E. L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", McGraw-Hill, New York (1962), Chapter 8.
- M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, Y. Matsuura, M. Shiro, and Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4606 (1988).
- E. J. Corey and J. Kang, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1651 (1982).
- H. J. Reich and N. H. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2102 (1986).
- H. G. Kuivila, J. E. Dixon, P. L. Maxfield, N. M. Scarpa, T. M. Topka, K.-H. Tsai, and K. R. Wursthorn, *J. Organomet. Chem.*, **86**, 89 (1975);
 - G. Koten and J. G. Noltes, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5393 (1976).

- 10) a) 落合正仁, 長尾善光, *有機合成化学*, **44**, 660 (1986); b) 落合正仁, *薬学研究の進歩*, **2**, (1986); c) 落合正仁, *薬学雑誌*, **108**, 271 (1988).
- 11) a) D. Doddrell, I. Burfitt, W. Kitching, M. Bullpitt, C. Lee, R. J. Mynott, J. L. Considine, H. G. Kuivila, and R. H. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1640 (1974); b) W. Kitching, H. A. Olszowy, and J. Waugh, *J. Org. Chem.*, **43**, 898 (1978); c) J. S. Filippo, J. Silbermann, and P. J. Fagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4834 (1978); d) W. Kitching, H. A. Olszowy, and K. Harvey, *J. Org. Chem.*, **47**, 1893 (1982).
- 12) a) J. Holecek, M. Nadvornik, K. Handlir, and A. Lycka, *J. Organomet. Chem.*, **241**, 177 (1983); b) M. Nadvornik, J. Holecek, K. Handlir, and A. Lycka, *ibid.*, **275**, 43 (1984).
- 13) a) V. S. Petrosyan, "Progress in NMR Spectroscopy", Pergamon Press, Oxford (1977), Vol. 11, pp115-148; b) J. T. B. H. Jastrzebski, G. Koten, C. T. Knaap, A. M. M. Schreurs, J. Kroon, and A. L. Spek, *Organometallics*, **5**, 1551 (1986).
- 14) a) J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York (1972), Chapter 11; b) W. Kitching, M. Marriott, W. Adcock, and D. Doddrell, *J. Org. Chem.*, **41**, 1671 (1976).
- 15) K. Swami, B. Nebout, D. Farah, R. Krishnamurti, and H. G. Kuivila, *Organometallics*, **5**, 2370 (1986).
- 16) M. Ochiai, S. Iwaki, Y. Takaoka, and Y. Nagao, *Organometallics*, **8**, 1751 (1989).
- 17) a) K. Swami, J. P. Hutchinson, H. G. Kuivila, and J. A. Zubieta, *Organometallics*, **3**, 1687 (1984); b) R. Krishnamurti and H. G. Kuivila, *J. Org. Chem.*, **51**, 4947 (1986); c) T. N. Mitchell, R. Wickenkamp, A. Amamria, R. Dicke, and U. Schneider, *ibid.*, **52**, 4868 (1987); d) A. B. Chopa, L. C. Koll, M. C. Savini, and J. C. Podesta, *Organometallics*, **4**, 1036 (1985).
- 18) a) M. Z. Drager, *Anorg. Allg. Chem.*, **424**, 183 (1976); b) M. Z. Drager, *ibid.*, **423**, 53 (1976).
- 19) a) G. Koten, and J. G. Noltes, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5393 (1976); b) G. Koten, J. T. B. H. Jastrzebski, J. G. Noltes, W. M. G. F. Pontenagel, J. Kroon, and A. L. Spek, *ibid.*, **100**, 5021 (1978).
- 20) a) I. Fleming, R. Henning, and H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 29; b) I. Fleming, "Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry", Ellis Horwood, Chichester (1985), Chapter 18.
- 21) a) G. Wickham, H. A. Olszowy, and W. Kitching, *J. Org. Chem.*, **47**, 3788 (1982); b) W. Kitching, H. A. Olszowy, and G. M. Drew, *ibid.*, **47**, 5153 (1982).
- 22) a) J. N. Spencer, R. B. Belser, S. R. Moyer, R. E. Haines, M. A. Distravalo, and C. H. Yoder, *Organometallics*, **5**, 118 (1986); b) J. N. Spencer, S. W. Barton, B. M. Cader, C. D. Corsico, L. E. Harrison, M. E. Mankuta, and C. H. Yoder, *ibid.*, **4**, 394 (1985).
- 23) K. Tamao, "Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry", Ellis Horwood, Chichester (1985), Chapter 21.
- 24) a) C. A. Grob and P. W. Schiess, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 1 (1967); b) C. A. Grob, *ibid.*, **8**, 535 (1969).
- 25) a) H. G. Kuivila, and N. M. Scarpa, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6990 (1970); b) D. D. Davis, R. L.

- Chambers, and H. T. Johnson, *J. Organomet. Chem.*, **25**, C13 (1970); c) D. D. Davis and H. T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7576 (1974); d) S. Teratake, *Chem. Lett.*, **1974**, 1123; e) I. Fleming and M. Rowley, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3857 (1985).
- 26) K. E. Pfitzner and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3027 (1963).
- 27) a) M. Ochiai, T. Ukita, Y. Nagao, and E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1007; b) M. Ochiai, T. Ukita, Y. Nagao, and E. Fujita, *ibid.*, **1985**, 637.
- 28) a) K. Nakatani and S. Isoe, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5335 (1984); b) *idem, ibid.*, **26**, 2209 (1985); c) S. Isoe, S. Katsumura, T. Okada, K. Yamamoto, T. Takemoto, H. Inaba, Q. Han, and K. Nakatani, *ibid.*, **28**, 5865 (1987).
- 29) a) G. Posner and E. Asirvatham, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 663 (1986); b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, and J. Robertson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1404.
- 30) M. Ochiai, T. Ukita, S. Iwaki, Y. Nagao, and E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **54**, 4832 (1989).
- 31) a) M. Ochiai, S. Iwaki, T. Ukita, and Y. Nagao, *Chem. Lett.*, **1987**, 133; b) G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S. Jew, and A. Degl'Innocenti, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4754 (1988).