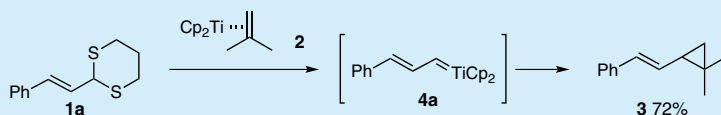


## カルボニル・オレフィン化反応 (2)

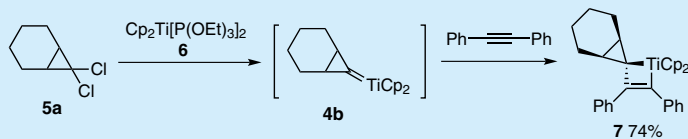
東京農工大学 大学院 工学研究院 教授 武田 猛

### 1. チタン-カルベン錯体

私たちは1995年に $\beta,\gamma$ -不飽和チオアセタール **1** とチタノセン-オレフィン錯体 **2** の反応により、アルケニルシクロプロパン **3** が生成することを発見した (Scheme 1)<sup>1)</sup>。この反応の中間体が求核的な Schrock 型カルベン錯体 **4** であることを推定し、チオアセタール及び関連する化合物から生成するカルベン錯体と様々な不飽和化合物との反応を研究してきた。カルベン錯体が存在することを裏付ける実験事実はなかなか得られなかったが、2008年に *gem*-二塩化物 **5a** と二価チタノセン-亜リン酸トリエチル錯体 **6** から生成するカルベン錯体 **4** とジフェニルアセチレンから生成したシクロプロパンがスピロ結合したチタナシクロプロペン **7** を単離構造決定することに成功し (Scheme 2)、間接的ながらカルベン錯体の生成を実験的に証明することができた<sup>2)</sup>。

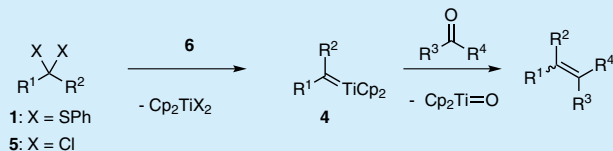


Scheme 1



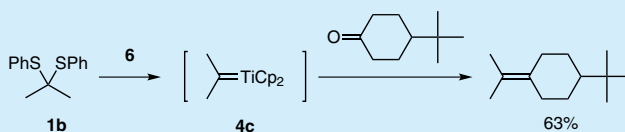
Scheme 2

Tebbe 試薬から調製されるメチリデンチタノセンと同様、チオアセタール **1** や *gem*-二塩化物 **5** から生成するチタン-カルベン錯体 **4** は多様なカルボニル化合物と反応し、オレフィン化生成物を与える (Scheme 3)。我々はこの反応の Wittig 反応をはじめとする既存のカルボニル・オレフィン化反応に対する優位性を明らかにする研究を進めている<sup>3)</sup>。今回はこの研究の幾つかの側面について紹介する。

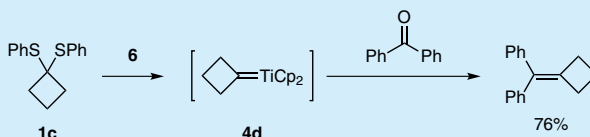


Scheme 3

前回述べたように、ケトンの四置換オレフィンへの変換はカルボニル・オレフィン化反応に残された大きな課題の一つであることから、私たちはこの問題に取り組んだ。チタン-アルキリデン錯体を利用して四置換オレフィンを合成するには、 $\alpha$ 位に置換基を持つアルキリデン錯体が必要となる。しかし、立体障害の小さいアセトン (Scheme 4)<sup>4)</sup> やシクロブタン (Scheme 5)<sup>5)</sup> から誘導されるチオケタール **1b**, **1c** からは多置換カルベン錯体 **4c**, **4d** が生成するものの、さらに高いチオケタールからはカルベン錯体は生成しない。

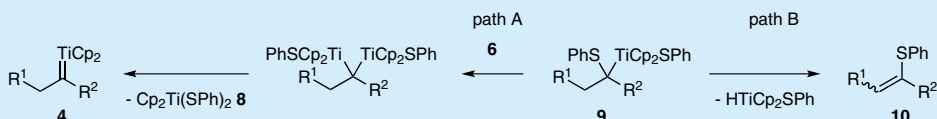


Scheme 4



Scheme 5

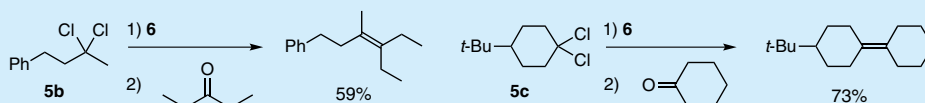
チオアセタールからのカルベン錯体の生成は、二価チタノセンによる二つの C-S 結合の段階的な還元的チタン化と引き続きビス(フェニルチオ)チタノセン **8** の脱離により進行するものと考えられる (Scheme 6, path A)。高い置換基を二つ持つチオケタールの場合には、その立体障害により最初に生成するアルキルチタノセン **9** からの二段階目の C-S 結合の還元が進まず、代わりに  $\beta$  脱離が優先して進行し、アルケニルスルフィド **10** が生成することが判った (path B)。



Scheme 6

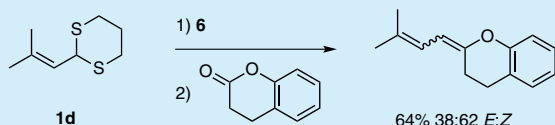
そこでこの問題を解決するために、*gem*-二塩化物を利用することを検討した。C-Cl 結合は C-S 結合に比べて二価チタノセンに対する反応性が高いので、チオケタールに相当する *gem*-二塩化物 **5** からはカルベン錯体が生成するのではないかと考えたからである。実際にカルベン錯体の調製とそれらの

ケトンとの反応を試みたところ,期待通りに四置換オレフィンが生成することが判った (Scheme 7)<sup>6)</sup>。しかし, この反応でもエチル基あるいはさらに嵩高い置換基が四つ置換したエチレンの合成は困難であり大幅に収率が低下した。残念ながら, ケトンの多置換オレフィンへの変換は未だ完全には解決されていない。

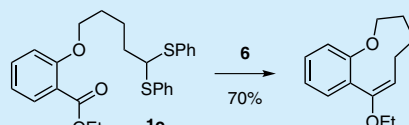


Scheme 7

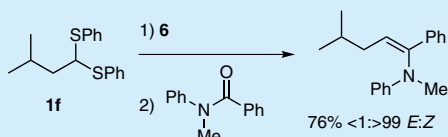
チオアセタールをチタン-カルベン錯体に変換する私たちの方法は, カルボン酸誘導体のオレフィン化に残された問題点の多くも解決した。Scheme 8<sup>4)</sup>, 9<sup>7)</sup>, 10<sup>8)</sup>, 11<sup>9)</sup> に示したように, エステル, ラクトン, チオールエステル, アミドにチオアセタールや *gem*-二塩化物から調製される多様なカルベン錯体を作用させると, ヘテロ原子置換オレフィンが生成する。またチオアセタールは化学的に安定なので, チオアセタール構造を持つカルボン酸誘導体が容易に合成できることから, Scheme 9 に示したように分子内カルボニル・オレフィン化による様々な環状化合物の合成が可能になった。



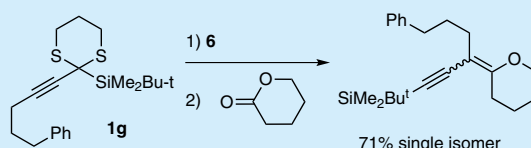
Scheme 8



Scheme 9



Scheme 10



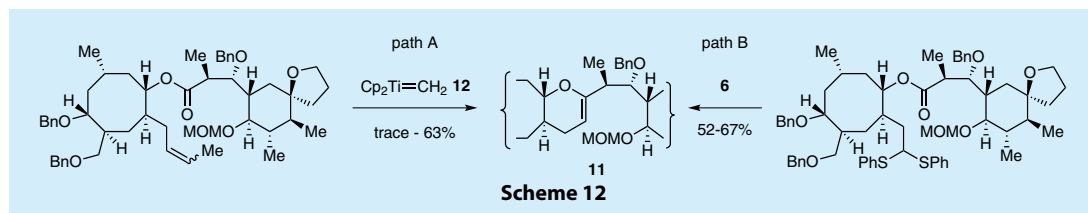
Scheme 11

## 2. 新しい反応はなかなか利用されない

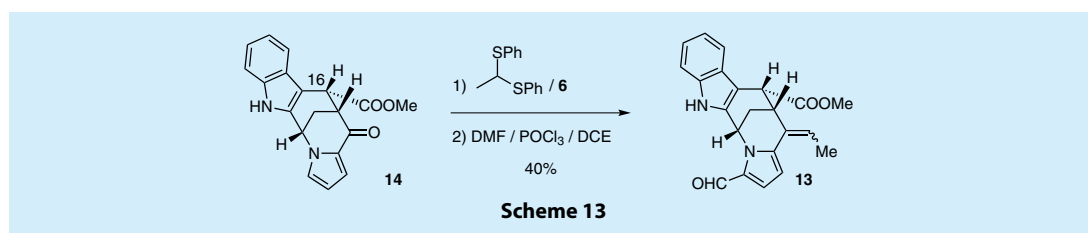
私の研究室でチタン-カルベン錯体の研究に携わっていた学生が博士研究員をしていた時の話である。多置換オレフィンを合成する必要に迫られ, Wittig 型の反応をはじめ様々な反応を試みても目的のオレフィンが得られない。そこで“仕方がなく”チオアセタールから調製されるカルベン錯体の反応を試みたところ, 収率良く多置換オレフィンが得られたそうである。このように自分が研究していた方法でさえ最後の選択肢となるのだから, 新しい反応がなかなか他の研究者に使ってもらえないのは当然かもしれない。

チオアセタールを利用するカルボニル・オレフィン化が天然有機化合物の合成に最初に使われた例は, 東北大学の平間正博教授のグループによる ciguatoxin の J 環 **11** の構築であろう (Scheme 12)<sup>10)</sup>。当初この六員環は, Tebbe 試薬から生成するチタン-メチリデン錯体 **12** によるエステルのメチリデン

化と、引き続き閉環メタセシスにより構築されていた (path A)。しかし、この反応の再現性に問題があることから、別の方法が必要とされた。結果的にチオアセタールから調製されるカルベン錯体の分子内カルボニル・オレフィン化 (path B) により、グラムスケールの再現性のある合成が実現したそうである。

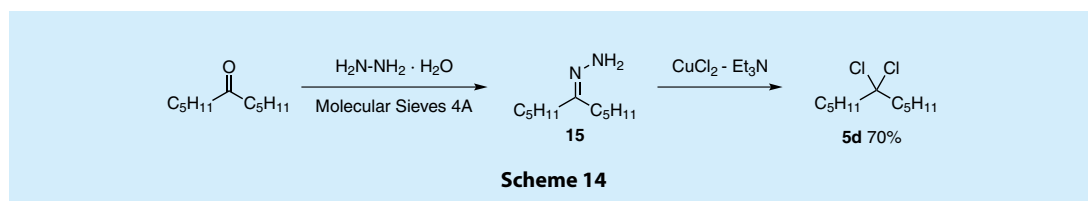


インドールアルカロイドである alstoscholarine **13** の全合成の最終段階であるエチリデン化でも、チオアセタールを利用したカルボニル・オレフィン化が最後の手段?として登場している (Scheme 13)<sup>11)</sup>。ケトン **14** はエチルトリフェニルホスホニウム塩から生成するイリドに対して不活性であるため、インドールを BOC で保護した化合物に対する Grignard 試薬の付加と引き続き脱水反応が試みられた。この一連の反応によりエチリデン化生成物は得られるものの、Grignard 試薬の塩基性のため、C16 位のエピメリ化も同時に進行した。そこでチオアセタールを利用する方法が試みられ、*E* 体と *Z* 体の比がおよそ 3 : 1 の生成物が得られたことが報告されている。



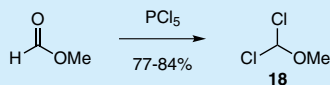
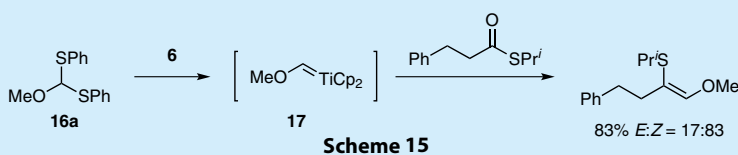
### 3. 今までにない出発物質の合成法も開発する必要がある

合成反応の使いやすさを決定する要因の一つは、必要な出発物質や試薬の入手の容易さである。どんなに素晴らしい反応でも、出発物質の合成が大変では利用する気にはなれないのは当然だろう。*gem*-二塩化物を出発物質とするカルベン錯体の調製とカルボニル・オレフィン化への利用については既に述べたが、この反応に必要な *gem*-ジハロゲン化物は比較的不安定な化合物である。ケトンと三塩化リンあるいは塩化チオニルとの反応による合成法が知られているが<sup>12)</sup>、酸性条件下の反応のため、塩化アルケニルの副生を抑制するのが案外難しい。そこで我々は純粋な *gem*-二塩化物 **5** の新しい合成法について検討し、ヒドラゾン **15** を経由する新しい合成法を開発することができた (Scheme 14)<sup>13)</sup>。この成功により、多置換カルベン錯体の調製とそれらを用いるカルボン酸誘導体を含むカルボニル化合物の多置換オレフィンへの変換が実現した。

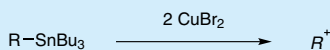


他の研究者が利用しやすいように出発物質の合成法をセットにして発表した反応のもう一つの例が、カルボニル化合物のアルコキシメチリデン化である。1998年にメトキシビス(フェニルチオ)メタン **16a** から調製されるメトキシ基が置換したカルベン錯体 **17** とカルボニル化合物の反応によるエノールエーテルの合成法を報告した (Scheme 15)<sup>14)</sup>。この時には出発物質であるジチオオルトエステル **16a** は、ギ酸メチルと五塩化リンから得られるジクロロメチルメチルエーテル **18** (Scheme 16)<sup>15)</sup> とチオフェノールの反応により合成した。

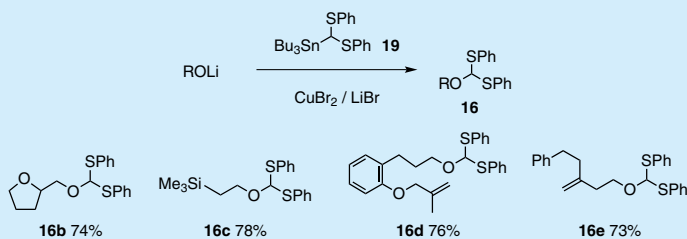
適当なジチオオルトエステルが入手できれば、それを相当するアルコキシ基が置換したカルベン錯体に変換できるので、他の方法では得られない様々なエノールエーテルが合成できるものと期待される。しかし、その場合には、ジチオオルトエステルの合成が大きな問題となる。ジクロロメチルエーテルを相当するギ酸エステルと五塩化リンの反応で合成するのでは、酸性条件下で不安定な官能基を持つジチオオルトエステルを合成することはできない。

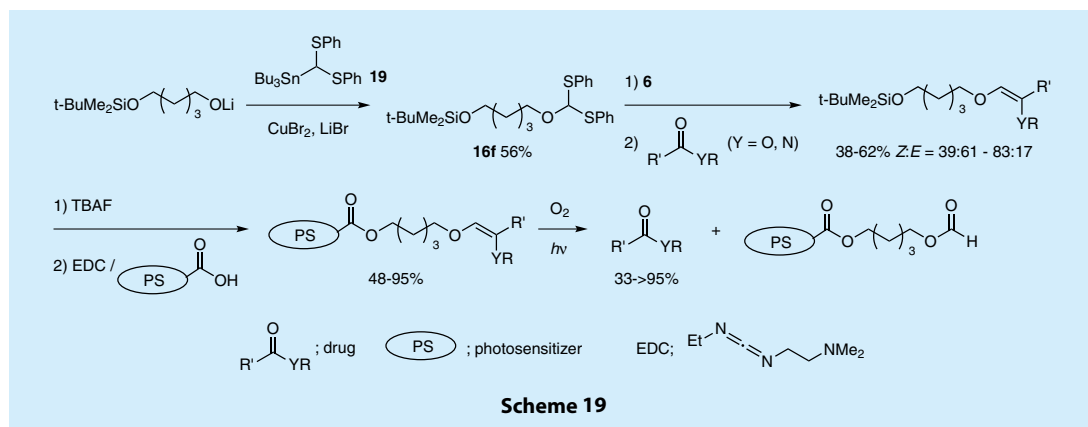


このような背景から、この研究が終わって五年がたったころジチオオルトエステルの新しい合成法を開発することにした。「有機スズ化合物を二電子酸化すれば、カルボカチオン等価体が生成するだろう」というのがこの研究を進めるにあたっての基本的なアイデアである (Scheme 17)。



実際、トリブチル[ビス(フェニルチオ)メチル]スタナン **19** にリチウムアルコキシドと臭化銅(II)を作用させるという簡単な操作により、末端二重結合やβ-(トリメチルシリル)エチル基など、酸性条件下では不安定な官能基を持つジチオオルトエステル **16** が得られた (Scheme 18)<sup>16)</sup>。これらの化合物から生成するカルベン錯体は様々なカルボニル化合物と反応して、他の方法では合成できないエノールエーテルを与えた。





この一連の反応はそのまま、光により放出されるドラッグデリバリーシステムの構築に利用されている (Scheme 19)<sup>17)</sup>。光酸化により二つのヘテロ原子が置換した二重結合を切断し薬剤を放出するシステムだが、このような二重結合を形成するのに、ジチオオルトエステルを用いるカルボニル・オレフィン化はおそらく唯一の方法であり、TBDMS基で保護されたアルコール部分を持つジチオオルトエステル **16f** の合成も、現在のところ有機スズ化合物 **19** を利用する方法以外は考えられない。

## 引用文献

- 1) Y. Horikawa, T. Nomura, M. Watanabe, I. Miura, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8835.
- 2) T. Shono, T. Nagasawa, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2008**, 3537.
- 3) T. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 195; T. Takeda, *Chem. Rec.* **2007**, 7, 24; T. Takeda, A. Tsubouchi, in *Science of Synthesis Knowledge Updates 2011/3*, eds. by E. M. Carreira, J. Drabowicz, I. Marek, M. Oestreich, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart, **2012**, p. 1.
- 4) Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1127.
- 5) T. Fujiwara, N. Iwasaki, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1998**, 741.
- 6) T. Takeda, R. Sasaki, T. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7286.
- 7) Md. A. Rahim, H. Sasaki, J. Saito, T. Fujiwara, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2001**, 625.
- 8) T. Takeda, J. Saito, A. Tsubouchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5571.
- 9) T. Takeda, M. Ozaki, S. Kuroi, A. Tsubouchi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4233.
- 10) T. Oishi, H. Uehara, Y. Nagumo, M. Shoji, J.-Y. Le Brazidec, M. Kosaka, M. Hirama, *Chem. Commun.* **2001**, 381.
- 11) T. Gerfaud, C. Xie, L. Neuville, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3954.
- 12) R. D. Rieke, S. E. Bales, P. M. Hudnall, T. P. Burns, G. S. Poindexter, *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. VI, 845.
- 13) T. Takeda, R. Sasaki, A. Nakamura, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Synlett* **1996**, 273; T. Takeda, R. Sasaki, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Tetrahedron* **1997**, 53, 557.
- 14) Md. A. Rahim, H. Taguchi, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2153.
- 15) H. Gross, A. Rieche, E. H. Höft, E. Beyer, *Org. Synth.* **1973**, Coll. Vol. V, 365.
- 16) T. Takeda, K. Sato, A. Tsubouchi, *Synthesis* **2004**, 1457.
- 17) M. Y. Jiang D. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4236.

## 執筆者紹介

**武田 猛** (Takeshi Takeda) 東京農工大学 大学院 工学研究院 教授

【ご経歴】 1977年 東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了, 1977年 東京大学理学部助手, 1980年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士研究員, 1981年 東京農工大学工学部助教授, 1994年 東京農工大学工学部教授, 1996年より現職。

1987年 有機合成化学協会奨励賞, 2004年 日本化学会学術賞。

【ご専門】 有機化学, 有機金属化学, 有機合成化学