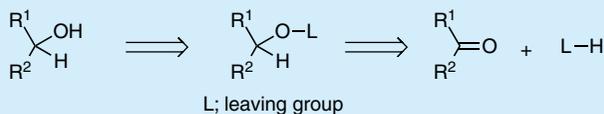


カルボニル・オレフィン化反応 (3)

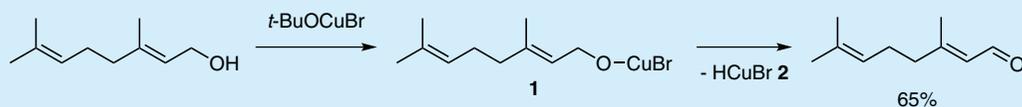
東京農工大学 大学院 工学研究院 教授 武田 猛

1. 有機合成反応の設計

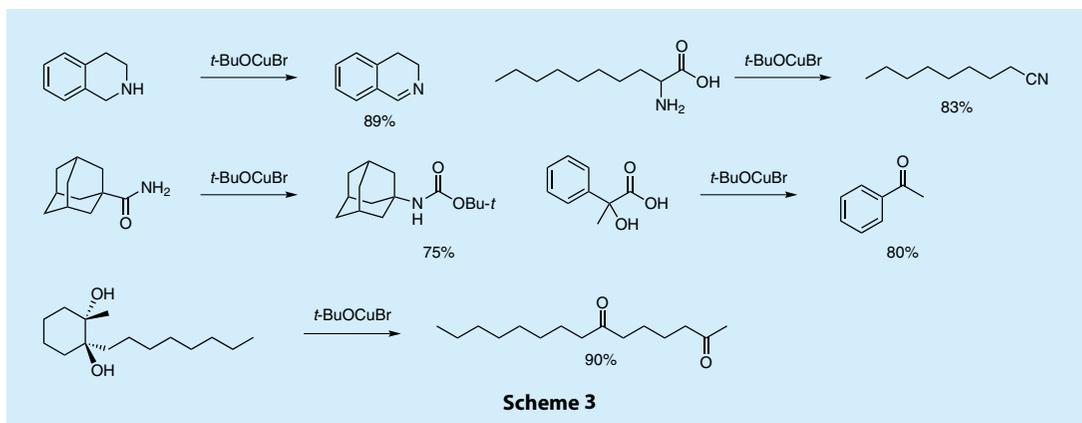
二回にわたり、カルボニル・オレフィン化反応の問題点とその解決について述べた。この連載の最後としてカルボニル・オレフィン化の機構を考察しながら、新しい合成反応を開発するための方法論について述べたい。いろいろな有機化学反応を理解し、新しい合成プロセスを考案するためには、反応機構を思い切って単純化して考えることも時に役立つ。アルコールの酸化反応を Scheme 1 に示したように、酸素原子上の脱離基のβ脱離としてとらえるのがその一例である。実際アルコールに *tert*-BuOLi と臭化銅 (II) から生成する *tert*-BuOCuBr を作用させると、アルデヒドやケトンが生成するが、この過程は銅(II)アルコキシド **1** からの銅(II)ヒドリド **2** の脱離と考えることができる (Scheme 2)¹⁾。この脱水素過程を利用することにより、アミン²⁾、α-アミノ酸³⁾、アミド⁴⁾、α-ヒドロキシ酸³⁾、*trans*-1,2-ジオール⁵⁾などの酸化が可能となる (Scheme 3)。詳細は省略するが、前回紹介した二価銅塩を使用する *gem*-二塩化物やジチオオルトエステルの合成法は、同じ研究の流れの中で開発した反応である。



Scheme 1

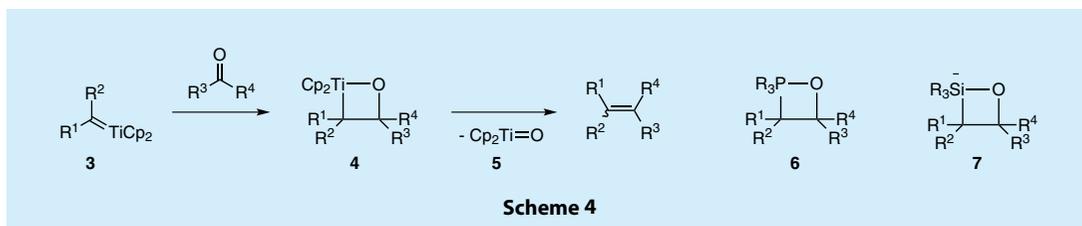


Scheme 2

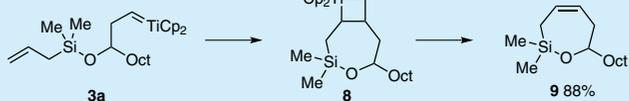


2. オキサチタナシクロブタン

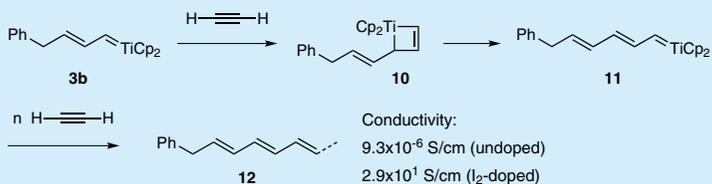
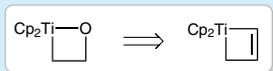
ところで、チタン-カルベン錯体 **3** によるカルボニル・オレフィン化の中間体はオキサチタナシクロブタン **4** であり、引き続きメタセシス型分解によりチタノセンオキシド **5** の脱離を伴ってオレフィンが生成する (Scheme 4)。反応過程を単純化してとらえると、Wittig 反応や Peterson 反応⁶⁾ も同じような四員環オキサヘテロサイクル **6**, **7** からの脱酸素プロセスによりオレフィンを与える反応と考えられる。従って、酸素親和性の高い元素を持つこれまでに知られていないヘテロオキサシクロブタンを経由する反応を考案すれば、それはカルボニル・オレフィン化に未だ残された多くの問題を解決する手段になるかもしれない。



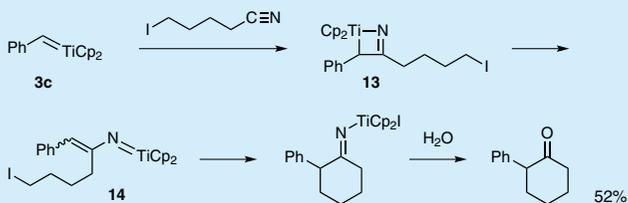
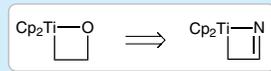
このように新しい反応中間体をデザインすることは、合成プロセスを開発する上で極めて有用である。例えばオキサチタナシクロブタン **4** の酸素原子を様々な元素に置き換えたメタラシクロブタンは新しい分子変換の中間体となる。不飽和チオアセタールから生成する分子内にアリルシラン部位を持つチタン-アルキリデン錯体 **3a** は、チタナシクロブタン **8** を経由して、閉環メタセシスにより不飽和オキサシラシクロブタン **9** を与える (Scheme 5)⁷⁾。一方、カルベン錯体 **3b** とアセチレンの反応により生成するチタナシクロブタン **10** のメタセシス型の分解では、新たなカルベン錯体 **11** を生じる。従って、チオアセタールから生じるカルベン錯体はアセチレンの重合開始剤として働き、適当な条件下では導電性ポリアセチレンフィルム **12** を与える (Scheme 6)⁸⁾。また、カルベン錯体 **3c** とニトリルの反応によりアザチタナシクロブタン **13** が形成され、そのメタセシス型分解により生成するチタン-ビニルイミド錯体 **14** を経てケトンが生成する (Scheme 7)⁹⁾。



Scheme 5

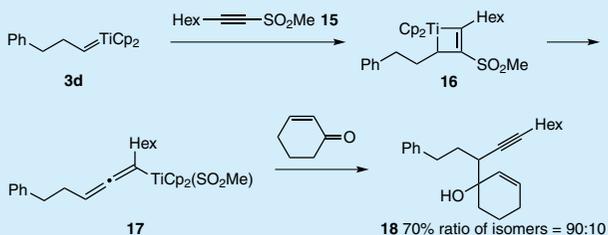
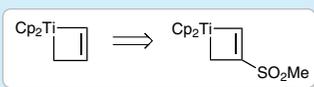


Scheme 6



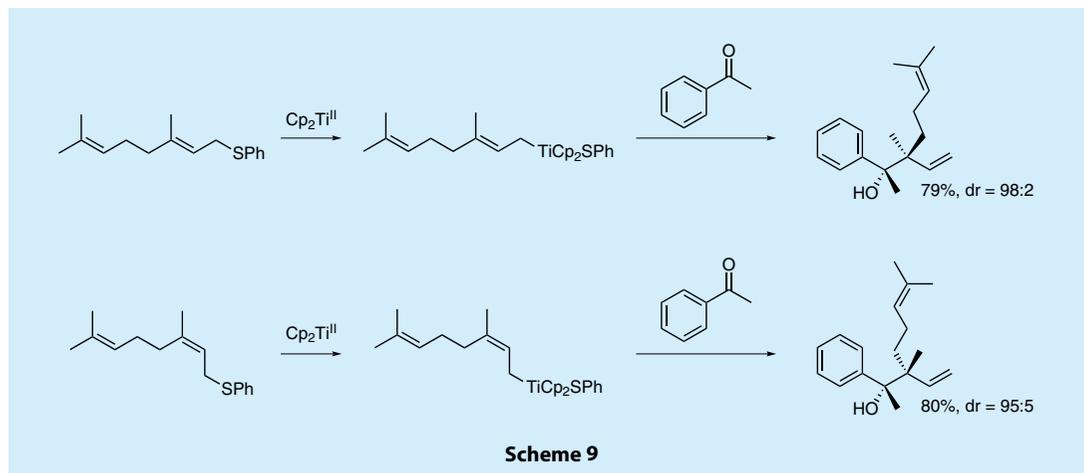
Scheme 7

さらにチタナシクロブテンを少し修飾した中間体をデザインすることにより、また新しい反応が生まれる。チタン-カルベン錯体 **3d** とアルキニルスルホン **15** の反応により生成するチタナシクロブテン **16** からはメチルスルホニル基の β 脱離が進み、生じたアレニルチタノセン錯体 **17** はケトンと反応して高ジアステレオ選択的にホモプロパルギルアルコール **18** を与える (Scheme 8) ¹⁰。



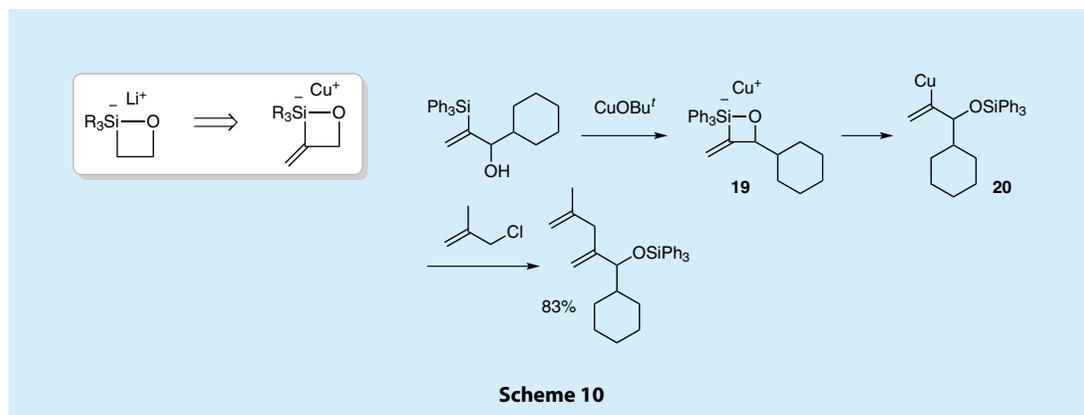
Scheme 8

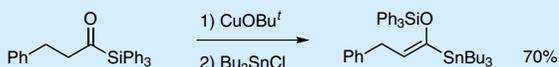
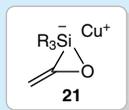
一般にケトンに対するアリル金属試薬の付加反応のジアステレオ選択性はアルデヒドとの反応に比較して低下することが知られている。このアレニルチタノセンとケトンの反応の高いジアステレオ選択性に注目することによって、高立体選択的¹¹⁾あるいは高立体特異的¹²⁾なホモアリルアルコールの合成法が生まれる (Scheme 9)。



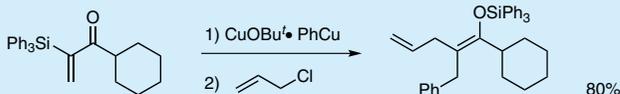
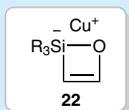
3. オキサシラサイクル

Peterson 反応の中間体である四員環シリカート7をさらにモディファイすることによって、アルケニルシランの新しいクロスカップリング反応が生まれる。Scheme 10 に示したように、銅 (I) イオンを対カチオンとして持つオキサシラシクロブタン **19** からはシリル基の転位によりアルケニル銅 (I) **20** が生成する¹³⁾。生成した有機銅化合物は有機ハロゲン化合物に対して高い反応性を示すので、このタイプの反応は新しい多置換オレフィンの立体選択的合成法となる。例えば、四員環のオキサシラサイクルを三員環にする (Scheme 11)¹⁴⁾、オキサシラシクロブタンに換える (Scheme 12)¹⁵⁾、それを五員環にする (Scheme 13)¹⁶⁾、さらにそれにアルキリデン基を加える (Scheme 14)¹⁷⁾ など、様々なデザインすることにより、オキサシラサイクル **21**, **22**, **23**, **24** を反応中間体とするエノールシリルエーテルや多置換オレフィンの立体選択的な構築法が生まれる。

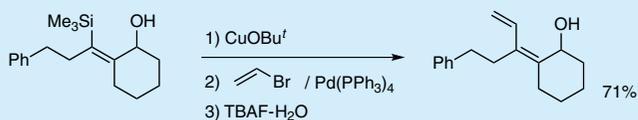
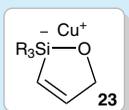




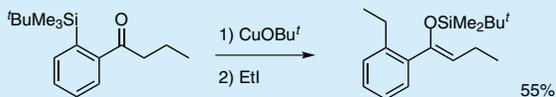
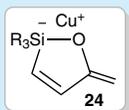
Scheme 11



Scheme 12



Scheme 13



Scheme 14

4. おわりに

このように、カルボニル・オレフィン化の中間体であるオキサメタラシクロブタンを様々なモディファイすることにより、分子変換の新しい可能性が開かれることが判る。私たちが開発したチタン-カルベン錯体を利用するカルボニル・オレフィン化反応は、 β,γ -不飽和チオアセタールと二価チタノセン-1-ブテン錯体の反応によりアルケニルシクロプロパンが生成するという予期しない発見から生まれた¹⁸⁾。この新しい現象の発見に基づき、次々と反応の中間体をデザインすることにより、多様な有機合成反応が開発できることを述べた。このような研究のスタイルの幾分かは私たちの研究グループに特有であり、当然のことだが、たとえ対象とする分野が同じであっても、研究の進め方はそれぞれの研究者により千差万別である。我々の研究の進め方が新しい有機合成反応を開発する研究の一つのスタイルとして、なにかの参考になれば幸いである。

引用文献

- 1) J. Yamaguchi, S. Yamamoto, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1992**, 1185.
- 2) J. Yamaguchi, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1992**, 1933.
- 3) T. Takeda, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Synthesis* **1996**, 600.
- 4) J. Yamaguchi, K. Hoshi, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1993**, 1273.
- 5) T. Fujiwara, Y. Tsuruta, K. Arizono, T. Takeda, *Synlett* **1997**, 962.
- 6) D. J. Ager, *Org. React.* **1990**, 38, 1.
- 7) T. Fujiwara, T. Takeda, *Synlett* **1999**, 354; T. Fujiwara, Y. Kato, T. Takeda, *Heterocycles* **2000**, 52, 147; T. Fujiwara, Y. Kato, T. Takeda, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4859; T. Fujiwara, K. Yanai, K. Shimane, M. Takamori, T. Takeda, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 155.
- 8) Y. Takagi, N. Saeki, A. Tsubouchi, H. Murakami, Y. Kumagai, T. Takeda, *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* **2002**, 40, 2663.
- 9) T. Takeda, H. Taguchi, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 65.
- 10) T. Takeda, M. Ando, T. Sugita, A. Tsubouchi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2875.
- 11) Y. Yatsumonji, T. Nishimura, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2680; T. Takeda, T. Nishimura, Y. Yatsumonji, K. Noguchi, A. Tsubouchi, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4729; T. Takeda, T. Nishimura, S. Yoshida, F. Saiki, Y. Tajima, A. Tsubouchi, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2042; T. Takeda, S. Yoshida, T. Nishimura, A. Tsubouchi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3930.
- 12) T. Takeda, M. Yamamoto, S. Yoshida, A. Tsubouchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7263.
- 13) A. Tsubouchi, M. Itoh, K. Onishi, T. Takeda, *Synthesis* **2004**, 1504.
- 14) A. Tsubouchi, K. Onishi, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14268; A. Tsubouchi, N. Sasaki, S. Enatsu, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1264.
- 15) A. Tsubouchi, S. Enatsu, R. Kanno, T. Takeda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7089.
- 16) H. Taguchi, K. Ghoroku, M. Tadaki, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3811; H. Taguchi, K. Ghoroku, M. Tadaki, A. Tsubouchi, T. Takeda, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8450; H. Taguchi, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5205; H. Taguchi, K. Takami, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 429.
- 17) H. Taguchi, H. Miyashita, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2002**, 2218; A. Tsubouchi, H. Matsuda, T. Kira, T. Takeda, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 1180.
- 18) Y. Horikawa, T. Nomura, M. Watanabe, I. Miura, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8835.

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