

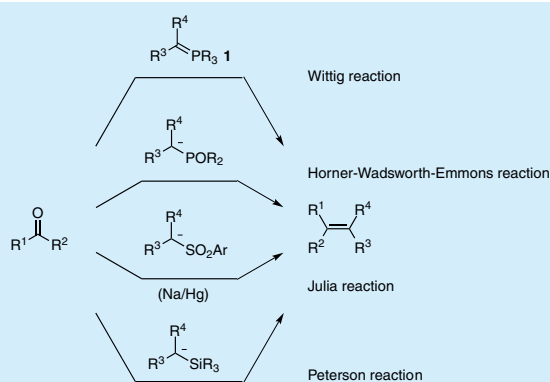
カルボニル・オレフィン化反応 (1)

東京農工大学 大学院 工学研究院 教授 武田 猛

1. はじめに

1953年に Wittig はリンイリド **1** とカルボニル化合物の反応によりオレフィンが生成することを報告した¹⁾。Wittig 反応²⁾として知られるこの反応によれば、カルボニル基の C=O 結合の位置に常に C=C 結合が形成され、他のアルケンの位置異性体は生成しない。Wittig 反応の発見以来、カルボニル化合物の炭素-酸素二重結合を、その位置で炭素-炭素二重結合に変換するこの反応 (カルボニル・オレフィン化反応) については、有機合成における主要な炭素骨格構築法の一つとして多くの研究が行われてきた。その結果、Wittig 反応と同様に有機リン化合物を利用する Horner-Wadsworth-Emmons 反応³⁾、有機硫黄化合物を利用する二つの Julia 反応 (Julia-Lythgoe 反応と Julia-Kocienski 反応: コラム参照)⁴⁾、有機ケイ素化合物を利用する Peterson 反応⁵⁾など、様々な反応がこの目的のために開発された (Scheme 1)。これらの反応はそれぞれ特徴的な反応性や選択性を示し、合成の標的化合物の構造に応じて広く有機合成に利用されている。

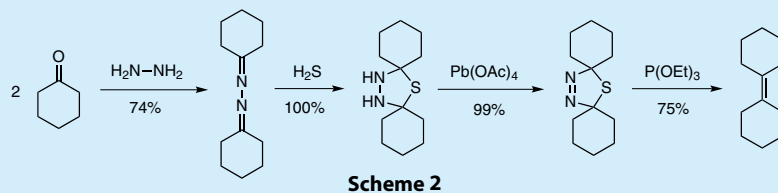
一方、既に多くの研究が行われているにもかかわらず、カルボニル・オレフィン化には、様々な未解決の課題が残されている。本稿ではこれら課題の幾つかについて、我々の研究の成果と共に紹介する。



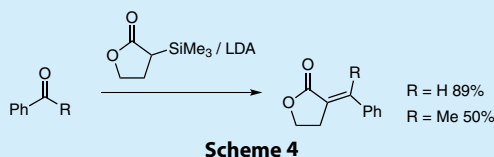
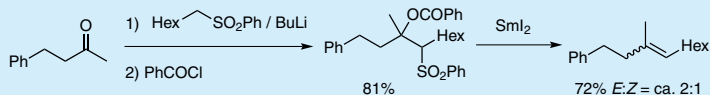
2. 四置換オレフィン

Wittig 反応や Horner-Wadsworth-Emmons 反応に残された大きな課題の一つは、多置換オレフィン合成への応用が困難なことである。1972年に Barton はアジンを經由する四置換オレフィンの多段階合

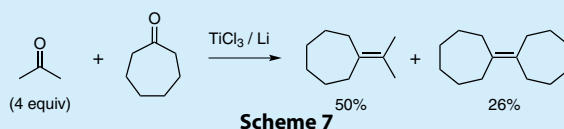
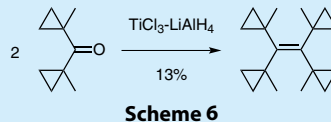
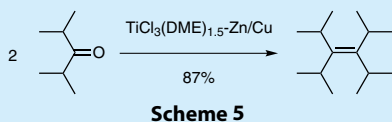
成法を報告しているが (Scheme 2)⁶⁾, この論文の中で「オレフィンを生成する反応は立体障害の影響を大きく受ける。Wittig 反応は二置換オレフィンの合成には広く使われているが, 三置換オレフィンの場合には収率が低く, 四置換オレフィンの場合には一般に極めて低い (しばしば報告されていない)」と記述している。



また Julia–Lythgoe 反応によるケトンの三置換オレフィンへの変換も通常反応条件では困難であり, 第二段階である還元を SmI_2 で行う改良法により達成されている (Scheme 3)⁷⁾。さらに困難であるケトンの四置換オレフィンへの変換に Julia 反応を利用した例は知られていないようである。Peterson 反応による四置換オレフィンの合成については立体障害が小さいアルキリデン基が置換した環状化合物の合成例などが報告されているが, 三置換オレフィンの合成に比べると収率が大幅に低下する (Scheme 4)⁸⁾。

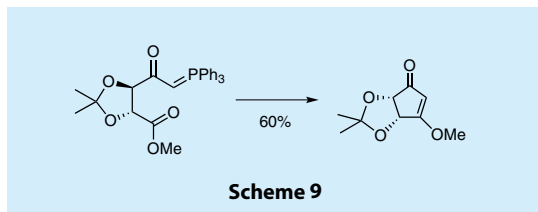
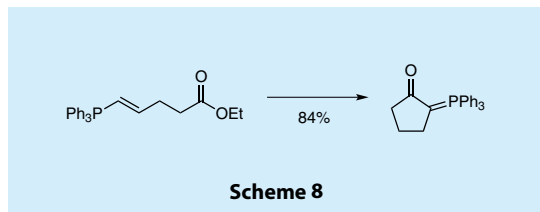


高置換基を持つ四置換オレフィンを合成する最も有力な手段は, おそらく低原子価チタン化合物によるケトンの還元二量化反応 (McMurry カップリング)⁹⁾ だろう。tert-ブチル基が四つ置換したエチレンの合成は報告されていないが, イソプロピル基などが置換したオレフィンの合成が行われている (Scheme 5¹⁰⁾, 6¹¹⁾)。しかし, 一方のケトンを通剰量使用しても非対称オレフィンの選択的な合成が難しい (Scheme 7)¹²⁾ など, McMurry カップリングには制約が多く, ケトンが多置換オレフィンに変換する新しいカルボニル・オレフィン化反応が求められている。

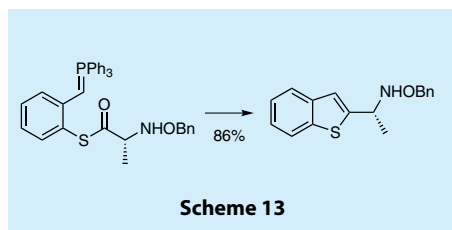
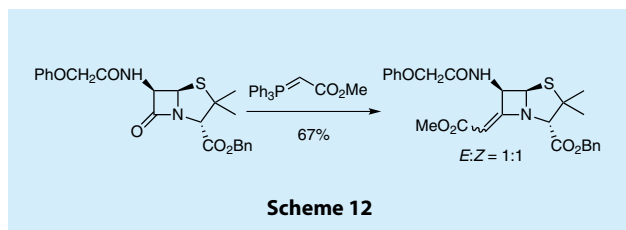
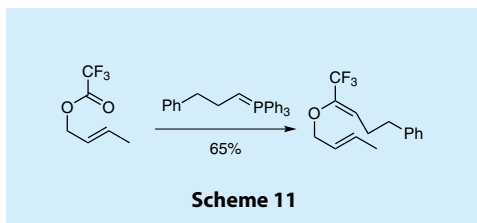
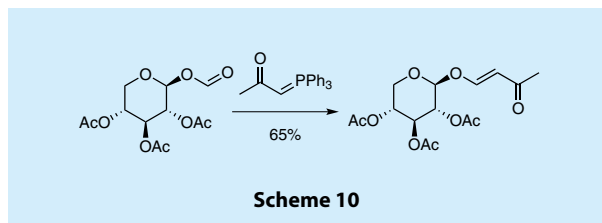


3. カルボン酸誘導体のオレフィン化

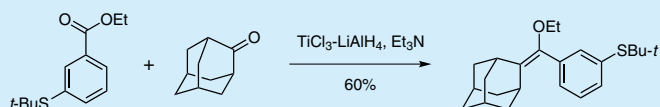
カルボニル・オレフィン化によるカルボン酸誘導体のヘテロ原子置換オレフィンへの直接的な変換についても多くの研究が行われているが、この変換にもまた様々な制約が残されている。アルデヒドやケトンのオレフィン化とは異なり、Wittig 反応をエステルなどカルボン酸誘導体のカルボニル・オレフィン化に適用することは、アシル化が優先するため一般には困難と考えられている。しかし実際には、下の例に示すように、アシル化 (Scheme 8)¹³⁾ とオレフィン化 (Scheme 9)¹⁴⁾ のいずれが優先するかは基質の構造に依存しており、ある場合には合成的に十分な収率でヘテロ原子置換オレフィンが得られる。Scheme 9 に示した反応では環構造の形成に有利な立体配座とともに、共役系の生成がオレフィン化を優先させているものと考えられる。



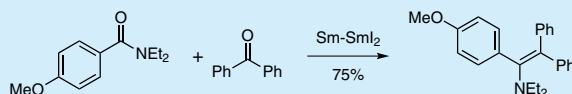
さらに幾つかの反応例を下に示したが (Scheme 10¹⁵⁾, 11¹⁶⁾, 12¹⁷⁾, 13¹⁸⁾), カルボニル・オレフィン化が選択的に進行するのはギ酸エステルや電子求引性のペルフルオロアルキル基やアシル基が置換したカルボン酸誘導体などに限られる。これらの反応は Non-classical Wittig 反応¹⁹⁾ と呼ばれ、最後の例に示すように複素環の合成にはしばしば利用されている。



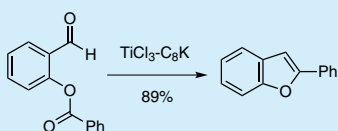
McMurry カップリングは通常アルデヒドやケトンの還元的二量化に用いられるが、エステルやアミドを用いた反応も知られている。分子間反応によるエノールエーテルなどのヘテロ原子置換オレフィンの合成例は限られているものの (Scheme 14²⁰⁾, 15²¹⁾), カルボン酸誘導体の分子内 McMurry カップリングはベンゾフラン (Scheme 16)²²⁾ やインドール (Scheme 17)²³⁾ などの合成に有用であり、アルカロイドなど天然有機化合物の全合成にもしばしば用いられている。



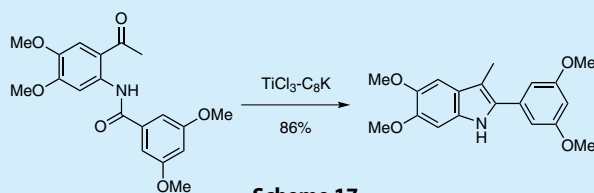
Scheme 14



Scheme 15

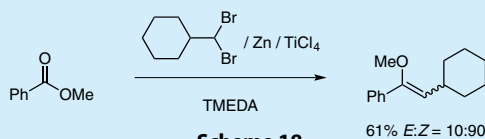


Scheme 16

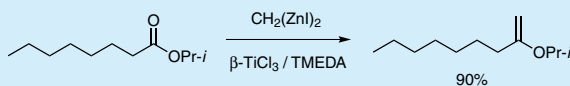


Scheme 17

カルボン酸誘導体をヘテロ原子置換オレフィンに変換する方法としては *gem*-二臭化物と TiCl_4 - Zn - TMEDA から生成する有機金属種を用いる反応 (Scheme 18)²⁴⁾ や、*gem*-二亜鉛化合物を用いる反応 (Scheme 19)²⁵⁾ なども知られている²⁶⁾。

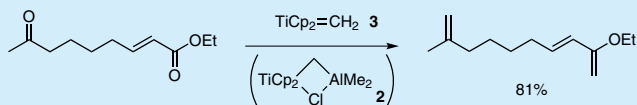


Scheme 18

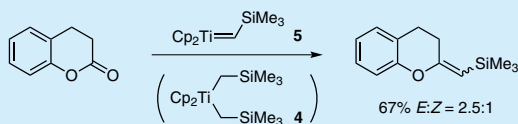


Scheme 19

このように、カルボン酸誘導体のカルボニル・オレフィン化には様々な試薬が用いられているが、この変換に使用される最も一般的な試薬となりうるのはチタン-カルベン錯体であろう。1978年に Tebbe 試薬 **2** から生成するチタン-メチリデン錯体 **3** がカルボニル化合物をメチリデン化することが見出されて以来²⁷⁾、Pine, Grubbs, Petasis をはじめ多くの研究者によりチタン-カルベン錯体を利用するカルボニル・オレフィン化が研究されてきた²⁸⁾。メチリデン錯体 **3** は最も汎用されるカルボン酸誘導体のメチリデン化試薬であり、Scheme 20 に示した反応²⁹⁾ をはじめ、多くの反応例が知られている。ビス(トリメチルシリルメチル)チタノセン **4** から生成する **5** (Scheme 21)³⁰⁾ のようなアルキリデン錯体も様々なヘテロ原子置換オレフィンの合成に役立つ。しかし、このようなジアルキルチタノセンの α 脱離によるアルキリデン錯体の調製法には、 β 位に水素を持つアルキリデン錯体が調製できないという大きな制約がある。



Scheme 20



Scheme 21

私たちはこれらのカルボニル・オレフィン化に用いられている従来法の問題点を解決するため、チオアセタールの二価チタノセンによる脱硫的チタン化により生成する様々なチタン-カルベン錯体を利用する新しいカルボニル・オレフィン化反応について研究を行っている。次回はこれらの反応について紹介する。

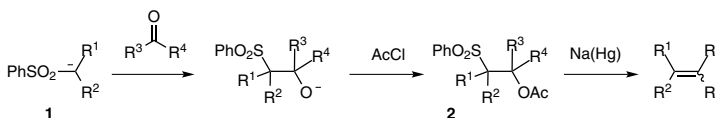
引用文献

- 1) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann.* **1953**, 580, 44.
- 2) A. Maercker, *Org. React.* **1965**, 14, 270.
- 3) W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React.* **1977**, 25, 73.
- 4) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2565.
- 5) D. J. Ager, *Org. React.* **1990**, 38, 1.
- 6) D. H. R. Barton, B. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 305.
- 7) I. Marko, F. Murphy, S. Dolan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2089.
- 8) G. L. Larson, R. M. Betancourt de Perez, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5257.
- 9) J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1513; M. Ephritikhine, C. Villiers, in *Modern Carbonyl Olefination*, ed. by T. Takeda, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 223.
- 10) J. E. McMurry, T. Lectka, J. G. Rico, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3748.
- 11) G. Böhrer, R. Knorr, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3675.
- 12) J. E. McMurry, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3929.
- 13) H. O. House, H. Babad, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 90.
- 14) H. J. Bestmann, D. Roth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 99.
- 15) B. Beagley, D. S. Larsen, R. G. Pritchard, R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3113.
- 16) J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, S. W. Wu, A. M'Bida, T. Shintani, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2907.
- 17) M. L. Gilpin, J. B. Harbridge, T. T. Howarth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1369.
- 18) C. N. Hsiao, T. Kolasa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2629.
- 19) P. J. Murphy, S. E. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3049.
- 20) S. Sabelle, J. Hydrio, E. Leclève, C. Mioskowski, P.-Y. Renardo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3645.
- 21) X. Xu, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2002**, 58, 503.
- 22) A. Fürsner, D. N. Jumbam, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5991.
- 23) A. Fürsner, D. N. Jumbam, G. Seidel, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1125.
- 24) T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1985**, 52, 4410.
- 25) S. Matsubara, K. Ukai, T. Mizuno, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1999**, 825.
- 26) S. Matsubara, K. Oshima, in *Modern Carbonyl Olefination*, ed. by T. Takeda, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 200.
- 27) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.
- 28) S. H. Pine, *Org. React.* **1993**, 43, 1; N. A. Petasis, in *Transition Metals for Organic Synthesis*, eds. by M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, p. 361; T. Takeda, A. Tsubouchi, in *Modern Carbonyl Olefination*, ed. by T. Takeda, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 151.
- 29) S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3270.
- 30) N. A. Petasis, I. Akiritopoulou, *Synlett* **1992**, 665.

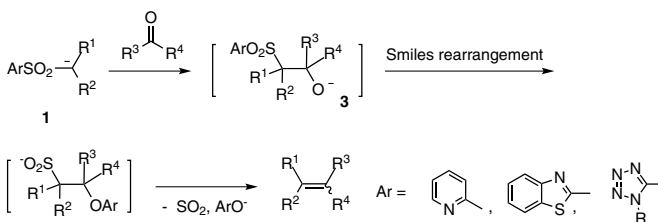
二つの“Julia”反応

名前も使用する試薬も類似しているが、二つの Julia 反応の経路は全く異なっている。1973 年に Marc Julia と Jean-Marc Paris は α -リチオスルホン **1** を利用するカルボニル・オレフィン化反応を報告した¹⁾。後に Lythgoe, Kocienski らにより詳細な研究が行われたこの“Julia”反応は Julia-Lythgoe 反応とも呼ばれ、一つのフラスコの中で全ての変換が行われるものの、本質的に **1** のカルボニル化合物への付加による β -アセトキシスルホン **2** の生成と、その還元的脱離の二段階からなっている。一方、Sylvestre Julia らにより 1991 年に報告され²⁾、その後 Kocienski らにより多くの研究が行われたもう一つの“Julia”反応は Julia-Kocienski 反応といい、スルホンの α -アニオンの付加に引き続く付加体 **3** の Smiles 転位と二酸化硫黄、アリロキシ基の脱離によりオレフィンを与える。

Julia-Lythgoe reaction



Julia-Kocienski reaction



1) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.

2) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175.

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 日本化学会学術賞受賞。

【ご専門】 有機化学, 有機金属化学, 有機合成化学