

連続的炭素–炭素結合形成反応を機軸とする新規合成反応の開発研究

武田 敬

Development of New Synthetic Reactions Featuring Tandem
Carbon–Carbon Bond Formation

Kei TAKEDA

Graduate School of Medical Sciences, Hiroshima University, 1–2–3 Kasumi,
Minami-ku, Hiroshima 734–8553, Japan

(Received March 5, 2007)

Development of new synthetic reactions that feature a tandem process triggered by Brook rearrangement, a C-to-O 1,2-anionic shift of a silyl group, will be discussed. A basic motif for the strategy is the generation of an α -siloxy carbanion by the reaction of acylsilanes with ketone enolates and then trapping the anions by intra- and inter-molecular electrophiles. For example, the reaction of benzoyltrimethylsilane with lithium enolates of methyl ketones produced 1,2-cyclopropanediols via Brook rearrangement of the initial 1,2-adduct and subsequent internal aldol reaction. This concept was applied to the synthesis of five- and seven-membered carbocycles using the reaction of acryloylsilanes with enolates of alkyl and alkenyl methyl ketones, respectively. Furthermore, we found that the use of enolate of 2-cycloheptenone instead of the enolates of alkenyl methyl ketone as the four-carbon unit in the [3+4] annulation produces bicyclo[3.3.2]-decenone derivatives, in which the two-atom internal tether could be cleaved to give the *cis*-3,4,8-trisubstituted cyclooctenone enol silyl ethers stereoselectively. The α -siloxy carbanions can be also generated by an γ -anion-induced ring cleavage of α,β -epoxysilanes. Thus, *O*-silyl cyanohydrins of β -silyl- α,β -epoxyaldehyde can function as a highly functionalized homoenolate equivalent via a tandem sequence involving base-promoted ring opening, Brook rearrangement, and alkylation at the allylic position. Based on these results, we developed several new synthetically useful reactions in which three methods for the generation of a carbanion at the γ -position, i.e., deprotonation, reaction of acylsilanes with a nucleophile followed by Brook rearrangement, and a conjugate addition of a nucleophile to an enoate system bearing an epoxysilane moiety at the α -position, were used.

Key words— Brook rearrangement; carbon-carbon bond formation; tandem reactions, rearrangement; ring formation

1. はじめに

現代有機合成化学の1つの潮流は効率性の追求であり、可能な限り短工程で目的の化合物を選択的に合成する手法の開発は、最重要課題の1つとなっている。われわれは、10年以上に渡り炭素–炭素結合の連続的形成を特長とする新規有機合成反応の開発を行ってきたが、^{1–3)} 本稿では、その中から七–八員環などの中員環形成反応の開発と、エポキシシラン転位とわれわれが名付けた γ -メタル化 α,β -エポキシシランの転位反応の開発を中心に述べる。

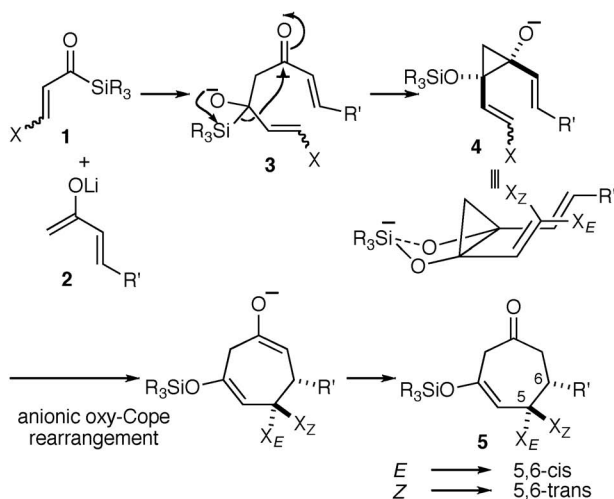
2. 八員炭素環形成反応の開発

2-1. [6+2] アニユレーションによる八員環の形成⁴⁾ 1995年、われわれはアクリロイルシラン **1** とアルケニルメチルケトンのエノラート **2** を低温下反応させると、付加体 **3** におけるシリル基の **1,2**-アニオニック転位 (Brook 転位)^{5–13)} により生成したカルバニオンが分子内でカルボニル基を攻撃してジビニルシクロパンジオラート誘導体 **4** が生成したのち、そのアニオニックオキシ Cope 転位により七員炭素環 **5** が生成することを報告した (Scheme 1).^{14,15)} 本反応の特長は (*E*)-**1** からは **5,6**-シス体が、(*Z*)-**1** からは **5,6**-トランス体が生成するという立体特異性と、低温下瞬時に反応が進行する高い反応性にある。Cope 転位を経る機構は、中間体の別途合成などを含む詳細な反応機構の研究に基づき確

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒734–8553 広島市南区霞 1–2–3)

e-mail: takedak@hiroshima-u.ac.jp

本総説は、平成 18 年度宮田記念学術論文賞の受賞を記念して記述したものである。

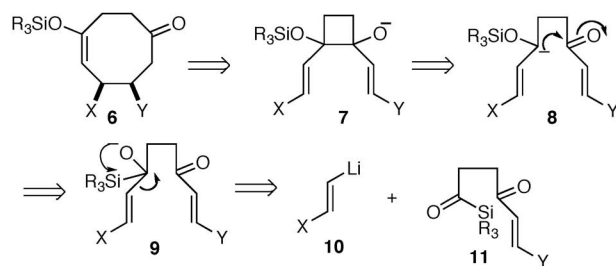


Scheme 1.

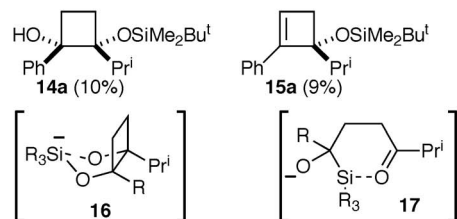
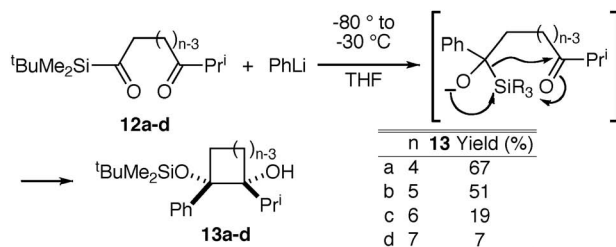
立された。¹⁶⁾

本機構から導かれる論理的な展開として、ジビニルシクロプロパノラート **4** の三員環部分を四員環にすることができれば立体特異的八員環形成反応の開発につながるのではないかとこの着想を持った。すなわち、ジビニルシクロブタノラート **7** のアニオンックオキシ Cope 転位によって一挙に八員炭素環を構築しようとするものである。七員環の場合に従えば、**7** は **9** の Brook 転位により生成する **8** におけるアニオンのケトンへの攻撃により生成すると考えられる (Scheme 2)。

ジビニルシクロブタノラート誘導体のアニオンックオキシ Cope 転位による八員環の生成はよく知られているので、^{17,18)} 問題となるのは、**9** をどのようにして発生させるかということ、**8** のようなアニオン種から四員環が生成するかどうかという点である。まず四員環の生成の可能性を探る目的で、 γ -ケトアシルシラン **12a** と PhLi との反応を行った。THF 中 -80°C で PhLi を加え -30°C まで昇温したところ、67%の収率で目的の環化体 **13a** が生成した (Scheme 3)。この際、**13a** のシリル転位体 **14a** とその脱水成績体である **15a** が生成した。1,2-シスの立体化学は、**16** のようなキレーション構造により説明可能である。比較のために四-七員環についても行ったところ同様の環化が起こったが、興味深いことに、員数の増加とともに収率は低下した。この結果は、四員環生成の六員環遷移状態 **17** におけるカルボニル基とシリル基の相互作用、あるいは不安定な α -シロキシベンジルカルバニオンに起因する原



Scheme 2.



Scheme 3.

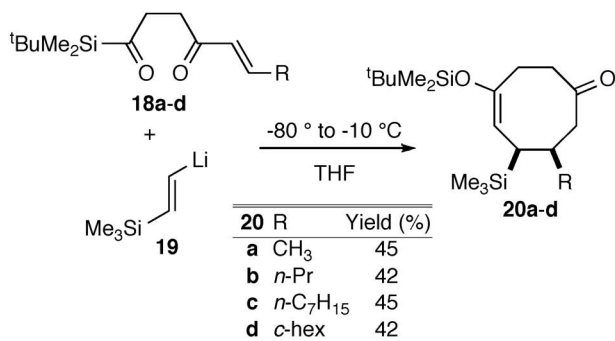
料類の遷移状態を仮定することにより理解できる。

8→**7**の過程が実現可能なことが明らかになったので、 γ -ケトアシルシラン **11** とビニルリチウム **10** との反応で **9** を発生させることにした。クロトンアルデヒドの *O*-エトキシエチルシアノヒドリンから 2 工程で導いたアシルシラン **18** に対し、 β -トリメチルシリルビニルリチウム **19** を反応させたところ、予想通り [6+2] アニユレーションが進行し、目的とする多官能性の八員炭素環 **20** が満足のいく収率で生成した (Scheme 4)。ビニルリチウムがケトンカルボニルの存在下アシルシランのカルボニル基を選択的に攻撃するのは、Si-CO 結合が C-CO

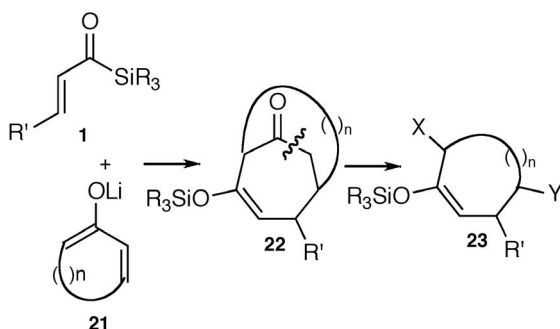


武田 敬

広島大学大学院医歯薬学総合研究科薬学専攻教授。1952年福島県生まれ。富山大学薬学部卒業、東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。1980年富山医科薬科大学教務職員、助手、講師、助教授を経て2000年広島大学教授。この間マサチューセッツ工科大学化学科に留学。研究領域は、新規有機合成反応の開発。



Scheme 4.



Scheme 5.

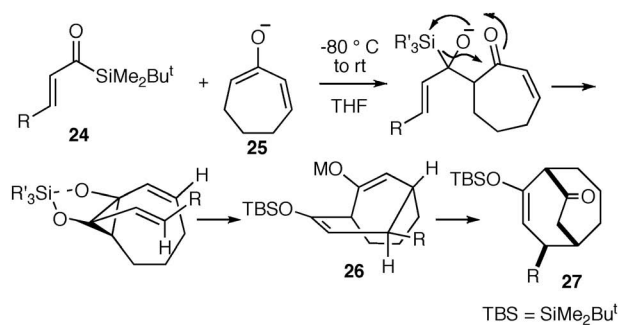
結合よりかなり長いため,¹⁹⁾ 求核攻撃が立体的に有利なことに起因すると考えられる。

2-2. [3+4] アニユレーションによる八員環の生成²⁰⁾ [3+4] アニユレーション (Scheme 1) において、エノラートとして環状ケトンのエノラート **21** を用い、生成するビシクロ誘導体 **22** の七員環の架橋部を切断すると、原理的には、出発原料の員数に依存して種々の員数の炭素環 **23** が生成するはずである (Scheme 5)。

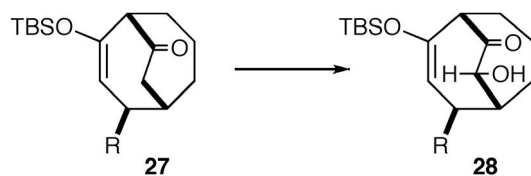
本方法論を検証すべく、2-シクロヘプテノンエノラート **25** を 4 炭素単位として [3+4] アニユレーションを検討した。標準的な [3+4] アニユレーションのプロトコールでは低収率であったが、エノラートの溶液にアクリロイルシラン **24** を加える方法により好収率でビシクロ体 **27** を得ることができた (Table 1)。

27 の架橋鎖を開裂させる方法として、Baeyer-Villiger 酸化などを試みたが不成功に終わった。そこでエタノ鎖を段階的に開裂することとし、 α -水酸化/ α -ヒドロキシケトンの酸化的開裂に着目した。 α -水酸化はエノラート **26** を経由する Vedejs 法,²¹⁾ Davis 法 (2-benzenesulfonyl-3-(3-nitrophenyl) ox-

Table 1. Formation of Bicyclo [3.3.2] decenone Derivatives by [3+4] Annulation



R	27, Yield (%)
24a SiMe ₃	66
24b SiMe ₂ Bu ^t	65
24c SiMe ₂ Ph	63
24d <i>i</i> -Pr	45
24e <i>t</i> -Bu	84

Table 2. α -Hydroxylation of Bicyclo [3.3.2] decenones

27	28, Yield (%)	Method ^{a)}
27a	52	A
27a	76	B
27e	66	A
27e	71	B

a) A: 1. LDA, 2. MoOPH, B: 1. NaHMDS, 2. 2-benzenesulfonyl-3-(4-nitrophenyl) oxiziridine.

aziridin)²²⁾ いずれでも進行したが、後者の方がナトリウムエノラートを用いることにより、良好な結果が得られた (Table 2)。

[3+4] アニユレーションの後処理前の成績体がエノラート **26** であることを考慮すると、[3+4] アニユレーションと α -水酸化をワンポットで行うことができることがこの結果から示唆される。そこで、[3+4] アニユレーションで生成したりチウムエノラート溶液に Vedejs 試薬あるいは Davis 試薬を加えたが、いずれの場合もヒドロキシケトン体 **28** の収率は低いものであった。次に、エノラートの反応性を向上させることを意図し、[3+4] アニユレーション成績体に NaN(SiMe₃)₂ (NaHMDS)

を添加することによってエノラートの対カチオン交換を行ったのち Davis 試薬を加えたところ、大幅に収率を向上させることができた (Table 3).

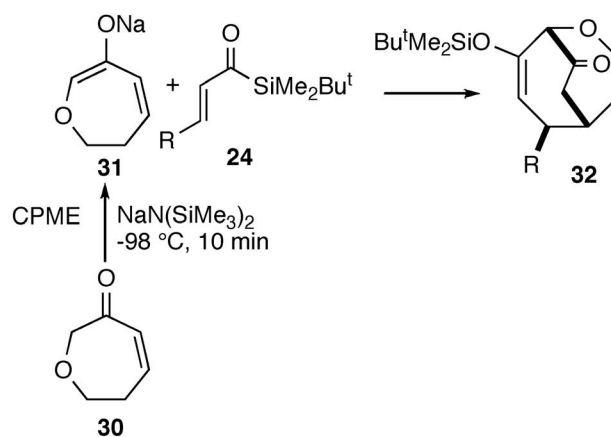
α -ヒドロキシケトンの酸化開裂は、ベンゼン-メタノール中、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ²³⁾で処理することによりほぼ定量的に進行し、多官能性八員炭素環 **29** を立体選択的に与えた (Table 4).

2-3. [3+4] アニユレーションによる含酸素八員環の生成²⁴⁾ 上記の反応は、6-oxacyclohept-2-en-1-one **30** のナトリウムエノラート **31** を用いることで酸素原子を含む八員環にも適用可能で、好収率で対応する含酸素八員環 **32** を与えた。なお、炭素環の場合とは異なり、溶媒を THF から cyclopentyl methyl ether (CPME) に変え、さらに反応温度を

-98°C まで冷却する必要があった (Table 5).

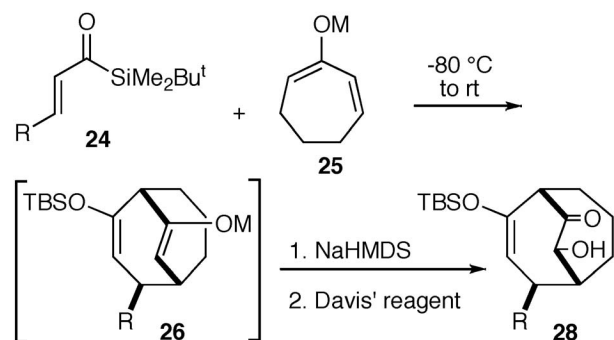
続く α -水酸化は、炭素環の場合と同じ条件では低収率であったが、18-crown-6 を添加することにより収率を向上させることができた (Table 6). し

Table 5. Formation of 2-Oxabicyclo[3.3.2]decenone Derivatives by [3+4] Annulation



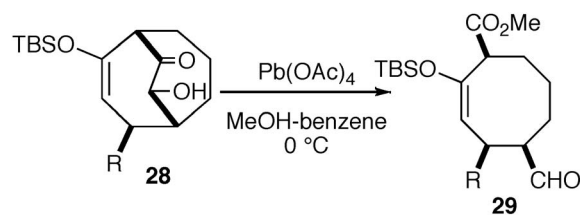
R	Conditions	Yield (%)
32a	SiMe_3 -98° to -50°C	83
32b	SiMe_2Ph -98° to -50°C	73
32c	SiMe_2Bu^t -98° to -50°C	77
32d	<i>i</i> -Pr -98°C to rt	79
32e	<i>t</i> -Bu -98°C to rt	77

Table 3. Tandem [3+4] Annulation/ α -Hydroxylation



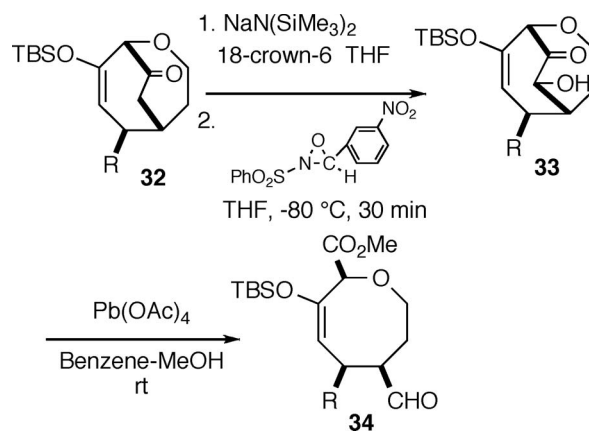
	M	Yield (%)
24a	Na	48
24b	Na	72
24c	Na	58
24d	Li	50
24e	Li	62

Table 4. Oxidative Cleavage of the Internal Tether of **28**



	Yield (%)
28a	95
28b	96
28d	97
28e	93

Table 6. α -Hydroxylation of 2-Oxabicyclo[3.3.2]decenones **32** and Oxidative Cleavage of the Internal Tether of **33**



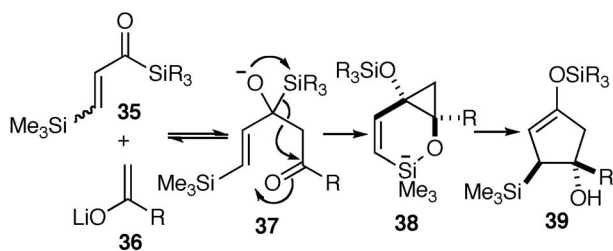
R	Yield (%)	
	33	34
SiMe_3	66	93
SiMe_2Ph	86	99
SiMe_2Bu^t	76	100
<i>i</i> -Pr	66	100
<i>t</i> -Bu	86	97

かし, [3+4] アニユレーションと α -水酸化をワンポットで行う試みは不成功に終わった. これは [3+4] アニユレーションに適した溶媒である CPME が α -水酸化には適さないためと考えられる. 酸化的開裂反応は問題なく進行し, ほぼ定量的収率で八員環 **34** を与えた. 現在, 本方法論を用いた天然物合成への展開について検討している.

3. エポキシシラン転位²⁵⁾

3-1. エポキシシラン転位の発見の経緯 八員環形成反応の基礎となった [3+4] アニユレーションは, その最初の報告の2年前に発表した [3+2] アニユレーションによる五員環形成反応²⁵⁾を拡張したものである (Scheme 6). すなわち, β -ヘテロ原子置換アクリロイルシラン **35** とアルキルメチルケトンのエノラート **36** を反応させると, ヘテロ原子がシリル基の場合, 付加体 **37** の Brook 転位により生成したビニルシクロパノレート **38** の 1,3-シグマトロピー転位を経て五員環 **39** が生成するもので, アクリロイルシランの β -置換基の α -カルバニオンに安定化能に依存して反応機構が変化する点に特長がある.²⁶⁾

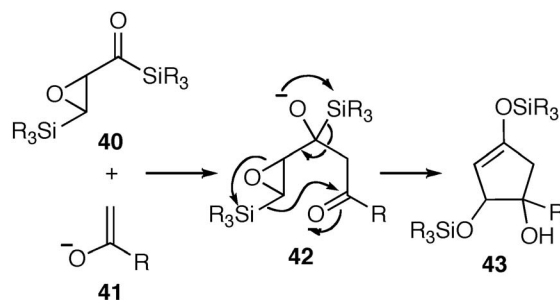
この [3+2] アニユレーション法を不斉反応に展開することを目的として, エポキシシランを有するアシルシラン **40** を三炭素単位として用いる [3+2] アニユレーションに着目した (Scheme 7). すなわち, **40** とケトンエノラート **41** との反応で生成する付加体 **42** における Brook 転位で発生したカルバニオンによるエポキシドの開環, 2 度目の Brook 転位, そして生成したカルバニオンのカルボニル基への攻撃が遊離カルバニオンを経由せず協奏的に進行すれば, エポキシドのキラリティーを五員環 **43** 上に転写させることができるのではないかというものである. このような不斉転写の概念はわれわれが知る限りこれまでに全く存在しない.



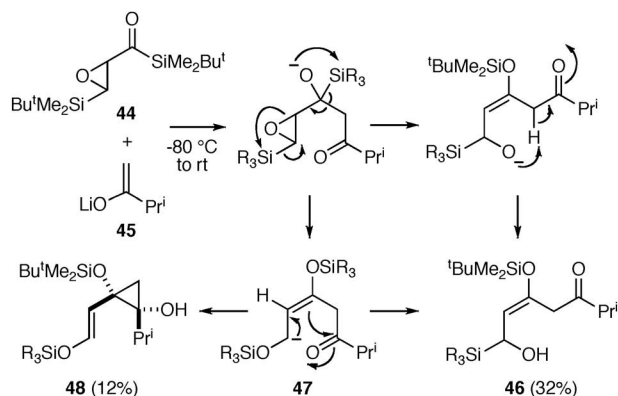
Scheme 6.

そこで, **44** を合成しエノラート **45** と反応させたところ, **43** に対応する化合物は全く検出されず, Brook 転位に続くエポキシドの開環により生成した **46** に加えて, 二度目の Brook 転位により生じた α -シロキシアリルカルバニオン **47** が S_E2' 型でカルボニル基に付加して生成したシクロプロパンジオール誘導体 **48** が得られた (Scheme 8).

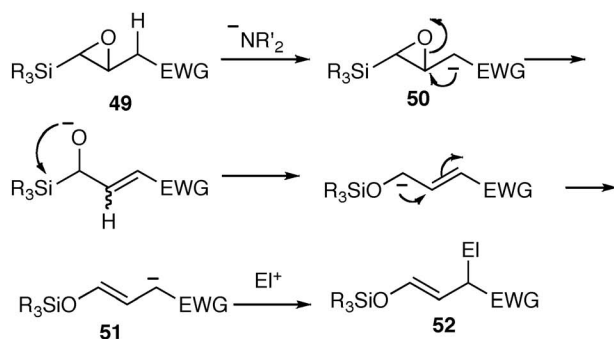
目的とした五員環は得られなかったものの, この結果は, エポキシシランの隣接位にカルバニオンを発生させることにより, エポキシドの開環/Brook 転位/アリル転位/求電子剤との反応が連続的に起こり得ることを示唆している. そこで, 最も容易に α,β -エポキシシランの γ 位にカルバニオンを発生させる方法として, **49** のような電子求引性基を隣接位に有するエポキシシランの塩基による脱プロトン化を考えた (Scheme 9). もし, Scheme 9 に示すような連続過程を経てエノールシリルエーテル **52** を生成するのであれば, α,β -エポキシシランの γ -アニオン **50** はエノールシリルエーテルの α -アニオン **51** の等価体とみなすことができる. また, エノールシリルエーテル **52** を加水分解することで, アルデヒ



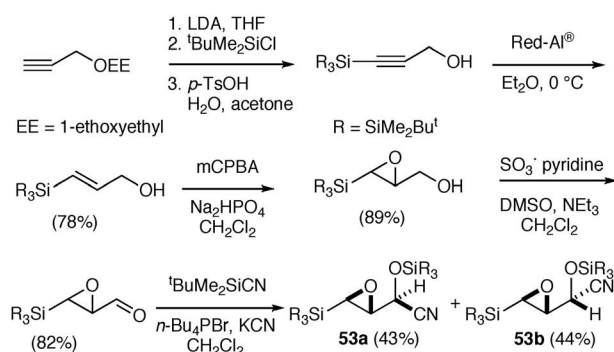
Scheme 7.



Scheme 8.



Scheme 9.



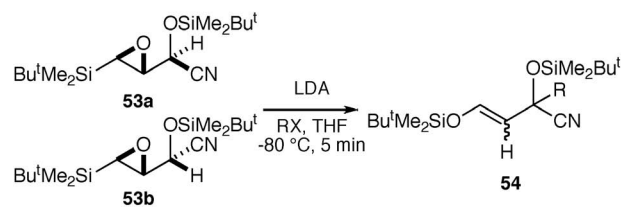
Scheme 10.

ドに導くことができるため、ホモエノラート等価体としての機能も併せ持っている。したがって、電子求引性基、求電子剤を検討することで、種々の新規有機合成反応の開発に結び付けることができると考えられる。

3-2. β -シリル- α , β -エポキシアルデヒドの O -シリルシアノヒドリンと塩基との反応^{27,28)} **49** における電子求引性基としてニトリル基を有する α,β -エポキシアルデヒドの O -シリルシアノヒドリン誘導体 **53** に着目した (Scheme 10)。 **53** はプロパルギルアルコールから容易に導かれるエポキシアルデヒドに対し TBSCN を作用させることによりジアステレオマーの混合物として得られ、それらの相対配置は **53b** の X 線結晶解析に基づき決定した。

53a, b とヨウ化メチル (1.2 当量) の THF 溶液に -80°C で LDA を加え、同温で 5 分間反応させたところ、脱プロトン化/エポキシドの開環/Brook 転位が起こったあとにアリル位でメチル化された **54** ($R = \text{Me}$) がそれぞれ 82% と 84% の収率で得られた。ほかのアルキル化剤との反応もほぼ同様に進行した (Table 7)。

Table 7. Tandem Base-promoted Ring-opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of O -silyl Cyanohydrins of β -Silyl- α , β -epoxyaldehyde



RX	54, Yield (%) (E/Z)	
	Form 53a	Form 53b
Mel	82 (2.5)	84 (22.0)
Etl	76 (2.9)	74 (28.0)
<i>i</i> -PrI	58 (2.8) ^{a)}	74 (31.0)
PhCH ₂ Br	86 (2.7)	98 (47.0)
CH ₂ =CHCH ₂ Br	83 (3.4)	87 (40.0)

a) 12% yield of **54** ($R = \text{H}$) was obtained.

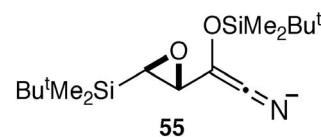


Fig. 1. Keteniminat Intermediate

ここで注目すべき点は、1) -80°C でも 5 分以内に反応が完結する、2) **54** 以外のアルキル化体が検出されない、3) 2つのジアステレオマー間で **54** の E/Z 比が著しく異なること、である。この結果は、ケテンイミネート **55** (Fig. 1) のような共通の中間体を主経路に含まないことを示している。

そこで、詳細な反応機構に関する情報を得る目的で、 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (LHMDS, THF 溶液)、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (NaHMDS, THF 溶液)、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ (KHMDS, トルエン溶液) を用いて、カチオン及び塩基の種類と E/Z 比との関係を調べることにした。その結果、LHMDS の場合、LDA と比較して低収率だが E -体の生成比が増し、KHMDS では収率は同程度だが、 Z -体の生成比が増大した (Table 8)。収率及び E/Z 選択性は NaHMDS が最も高かった。

LDA と KHMDS の場合に Z -体の割合が増加した理由として、溶媒(それぞれヘキサン、トルエン)の極性の違いが考えられたので、同一溶媒を用いて対カチオンの効果を調べたが相関はみられなかった。そこで、溶媒の極性と E/Z 比との関係を検討

Table 8. Effects of a Cation and Base on the *E/Z* Selectivity

	From 53a	From 53b
LHMDS	44 (23.0)	83 (31.0)
KHMDS	84 (0.9)	87 (9.7)
NaHMDS	96 (40.0)	98 (<i>E</i>)

Table 9. Effects of a Solvent on the *E/Z* Selectivity

Solvent	Diastereomer	Yield (%)	<i>E/Z</i>
Hexane	53a	93	1.5
	53b	78	6.0
Toluene	53a	86	1.0
	53b	83	24.0
Et ₂ O	53a	84	1.9
	53b	77	28.0
THF	53a	85	28.0
	53b	84	52.0

することにした。Table 9 に示す結果から、ヘキサン、トルエンのような低極性溶媒中では明らかに *Z*-体の生成比が増大し、溶媒の極性が *E/Z* 比の決定に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

低極性溶媒中で *Z*-体の生成比が増す理由としては、分子内キレーション構造を持つ (*Z*)-**56** がアルキル化の前駆体である可能性が考えられる。このことは、HMPA を添加すると *Z*-選択性が低下するという結果からも支持される (Table 10)。しかし、(*Z*)-**56** のようなキレーション構造は、溶媒の極性が低くなるにつれて *Z*-体の生成比が高くなるという溶媒効果を説明できるが、**53a** と **53b** の間で *E/Z* 比が異なるという事実は説明できない。なぜなら、低極性溶媒中で (*Z*)-**55** の割合が増えるということは、(*E*)-**55** と (*Z*)-**55** の間に平衡が存在していることを意味しているが、平衡があればジアステロマー間での *E/Z* 比に違いがなくなってしまい実験結果と矛盾するからである。

Table 10. Effects of Addition of HMPA on the *E/Z* Selectivity

HMPA	LDA			KHMDS	
	Yield (%)	<i>E/Z</i>	SM (%)	Yield (%)	<i>E/Z</i>
53a (−)	82	2.5	—	84	0.9
53a (+)	61	28.0	26	92	15.0
53b (−)	84	22.0	—	87	9.7
53b (+)	85	<i>E</i>	8	84	<i>E</i>

Table 11. Alkylation of Pregenerated β -Siloxy Allyl Anions

Base	54 (from 53a)		54 (from 53b)	
	Yield (%)	<i>E/Z</i>	Yield (%)	<i>E/Z</i>
LDA	76	2.9	69	38.0
LHMDS	36 ^{a)}	39.0	68	54.0
NaHMDS	86	38.0	85	124.0
KHMDS	78	0.3	66	12.0

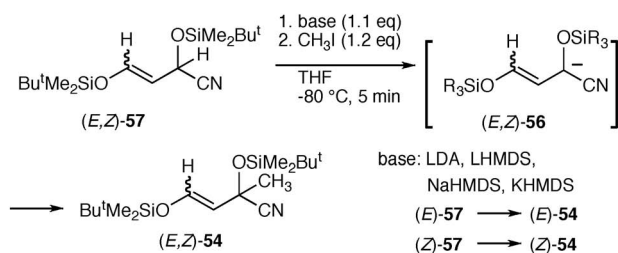
a) 56% of **53a** was recovered.

また、次のような可能性を除外することはできない。すなわち、原料の立体配置に依存して異なる *E/Z* 比で **55** が生成し、系内にアルキル化剤が存在するため、完全に平衡が達成される前にアルキル化剤との反応が起こるといものである。この可能性を検証するために、塩基処理後にアルキル化剤を加える実験を行った。その結果、Table 11 に示すように、ヨウ化メチル存在下塩基を加えた場合と比較して若干収率は低下したものの、*E/Z* 比はほとんど変化せず、原料の立体化学に依存する *E/Z* 選択性は依然として存在した。

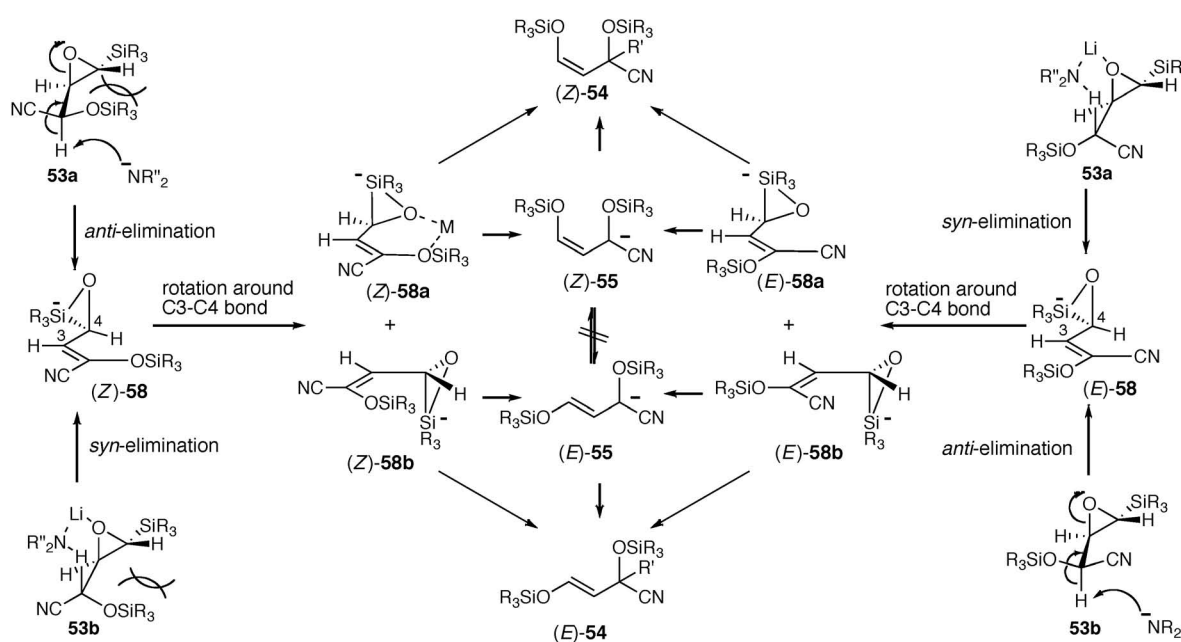
これまで得られた結果を合理的に説明できる反応機構として次の2つの可能性が考えられる。1) 原料の立体配置に依存して、異なった比率で (*Z*)-**55** と (*E*)-**55** が生成し、それらが異性化することなくアルキル化される。溶媒効果は **55** の生成以前の段階で働き、それによって (*Z*)-**55** と (*E*)-**55** の生成比に影響を及ぼしている。2) アルキル化の前駆体

は **55** ではなく、別の中間体 **X** が存在し、**X** から協奏的にアルキル化が進行している。**X** には原料の立体配置に依存して複数の異性体が存在し、一方からは (*E*)-**54** が、他方からは (*Z*)-**54** が生成する。異性体の生成比に溶媒の極性が影響を及ぼしている、というものである。そこで、(*E*)-**55** と (*Z*)-**55** の間の異性化の可能性を調べる目的で、それらを別経路で発生させることにした。もし異性化が起これば、1)の可能性は除外される。**53** から導いた (*E*)-および (*Z*)-**57** に対し、それぞれ塩基処理することにより **56** を発生させたのち、5分後にヨウ化メチルを加えたが、異性化はほとんど起こらなかった (Scheme 11)。

この結果から、1)の可能性は除外できないものの、(*Z*)-**56** のようなキレーション構造が介在する可能性は否定される。いずれにせよ、ジアステレオ



マー間での *E/Z* 比の違いと溶媒効果を説明可能な、別のキレーション構造が存在しなければならない。以上の実験結果を説明可能な反応機構として Scheme 12 に示すような経路を考えた。すなわち、協奏的な脱プロトン化/エポキシドの開環反応によって生成したオキシドイオンがケイ素原子と結合を作ることにより、五配位のシリケート中間体 (*E*)-**58** と (*Z*)-**58** が形成され、そのうち、協奏的に C4-Si 結合の切断/アリル転位が起こるといものである。シリケート (*E*)-**58** は、**53a** の *syn* 脱離若しくは、**53b** の *anti* 脱離により形成され、(*Z*)-**58** は、**53a** の *anti* 脱離若しくは、**53b** の *syn* 脱離を経て形成される。その後、協奏的に C4-Si の切断/アリル転位が起こるためには、C4-Si 結合と二重結合の π 軌道が平行に並ぶ必要があるため、C3-C4 結合が回転し、(*E*)-**58** はコンフォメーション (*E*)-**58a, b** を、(*Z*)-**58** はコンフォメーション (*Z*)-**58a, b** を取る。そして、(*E*)-**58a** と (*Z*)-**58a** からは (*Z*)-**54** が、(*E*)-**58b** と (*Z*)-**58b** からは (*E*)-**54** が生成する。(*E*)-**58a, b**、(*Z*)-**58a, b** のうち、(*Z*)-**58a** についてのみ、金属イオンとのキレーションが可能である。もし、このキレーションが *Z*-体生成に係わっているのであれば、(*Z*)-**58** からのほうが (*E*)-**58** からよりも *Z*-体の生成比が高くなるはずである。**53b** と比較して **53a** からのほうが *Z*-体の生成比が高いこ

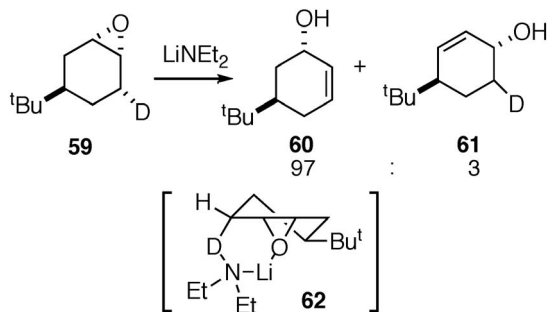


とから、もしこの機構が正しければ、エポキシドの開環は除去されるプロトンと切断される炭素-酸素結合が逆方向に配置したコンフォメーションを経る、いわゆる *anti* 脱離で進行しているはずである。

アミド塩基によるエポキシドの開環を経るアリルアルコールへの異性化反応は、光学活性アリルアルコールの合成に関連して数例の報告があり、その機構についても検討されている。²⁹⁾ 例えば、重水素でラベル化した *trans*-4-*tert*-butylepoxycyclohexane **59** を LiNEt₂ で異性化させると、高い位置選択性で **60** を主生成物として与え、また、その際、重水素が失われる (Scheme 13)。このことは、切断される C-O 結合と *syn* の位置にある水素原子が塩基によって優先的に引き抜かれるということを示しているが、この結果は、**62** のような、エポキシドの酸素の非共有電子対がリチウムに配位した六員環遷移状態を経由して協奏的に開環する機構により説明されている。³⁰⁾

また、最近 Fleming らによって LDA による β,γ -エポキシニトリル **63** の不飽和ニトリル (*E*)-**65** への異性化が報告された (Scheme 14)。³¹⁾ 彼らは、(*E*)-**65** のみが生成するという結果を、開環の際の六員環遷移状態の2つのコンフォメーションの安定性の違いに基づいて説明している。すなわち、*Z*-体が生成するコンフォメーション **64a** では、エポキシドとニトリル基の間に立体反発が生じるため、*E*体が生成するコンフォメーション **64b** が有利となり、(*E*)-**65** を生成するというものである。

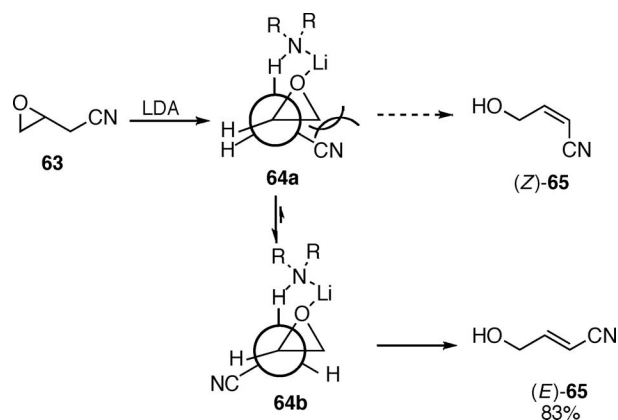
53a, b の開環反応が *anti* 脱離で進行しているのか、*syn* 脱離で進行しているのかを特定するため、ジアステレオマー間での競合実験を行うことにした。*syn* 脱離で進行している場合、**53a** からの遷移状態では4位のプロトンと同じ側にあるのがニトリル基



Scheme 13.

(*A* value=0.2) であるのに対し、**53b** からの遷移状態では立体反発の大きい OTBS 基 (OTMS 基の *A* value=0.74) である (Fig. 2)。したがって、**53a** の方が **53b** よりも反応性が高いと考えられる。逆に *anti* 脱離の場合は **53b** の方が、反応性が高いと考えられる。

そこで、**53a** : **53b** = 1.0 : 1.0 の混合物に 0.5 当量のヨウ化メチルの存在下、0.5 当量の LDA を加え、 -80°C で 5 分間反応させたところ、35% のメチル化体 **54** (*R*=Me) とともに、**53** が 40% の収率で回収され、その比は **53a** : **53b** = 1.00 : 0.70 の比であった (Table 12)。この結果は **53b** の方が反応性が高いということを示しており、*anti* 脱離が起こっていることが示唆された。さらに、金属とのキレーションを阻害するため六員環遷移状態が不利に



Scheme 14.

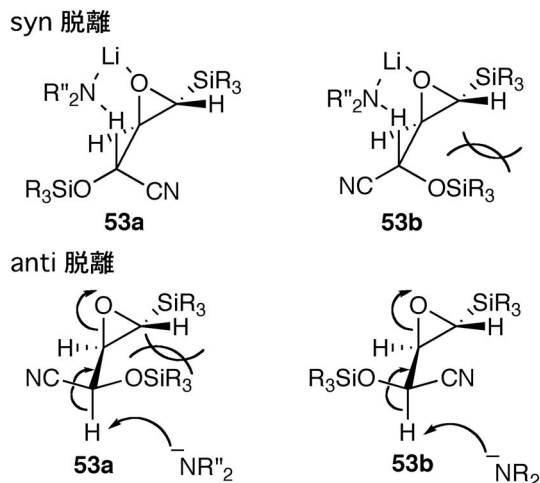
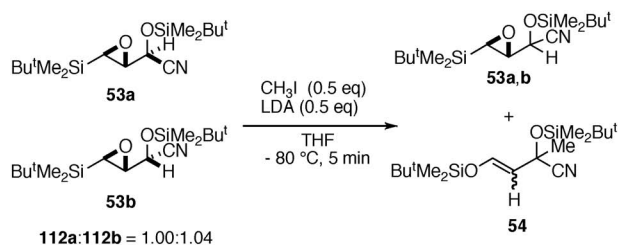
Fig. 2. Mode of Base-induced Ring Opening of *trans*-Epoxide **53**

Table 12. Competitive Reaction between **53a** and **53b**

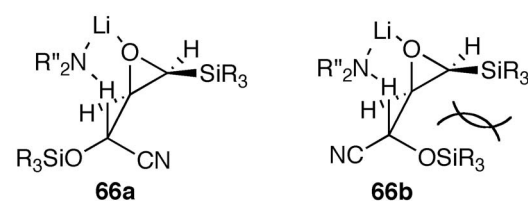
HMPA	53		54	
	Yield (%)	a : b	Yield (%)	E/Z
(-)	40	1.00 : 0.70	35	6.6 : 1
(+)	67	1.00 : 0.76	26	25.0 : 1

なる HMPA (4.0 当量) を加えて反応を行ったが、回収した **53** の比は **53a** : **53b** = 1.00 : 0.76 であり、HMPA を入れない場合と比較して大きな変化はみられなかった。この結果はキレーション構造を取る *syn* 脱離では説明できない。また、塩基として NaHMDS を用いても LDA の場合とほぼ同様の結果が得られた。したがって、シアノヒドリン誘導体 **53a, b** の脱プロトン化-エポキシドの開環の過程は、これまでのエポキシドの塩基による異性化についての報告とは異なり、*anti* 脱離で進行することが明らかになった。

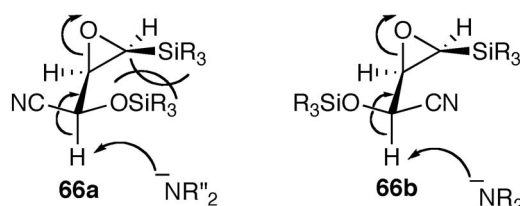
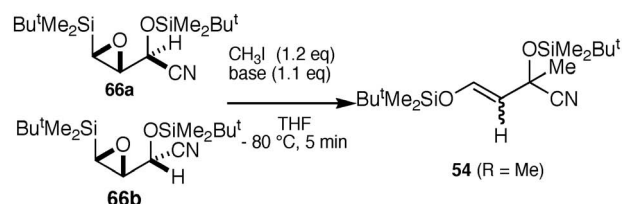
この結果は、シロキシ基との立体反発がより深刻となるシスエポキシ誘導体 **66** において、ジアステレオマー間の反応性の差が著しく大きくなったことから支持された (Fig. 3, Table 13)。

エポキシドの塩基による開環は一般に *syn* 脱離で進行するとされているのに対し、エポキシシランの場合にはなぜ *anti* 脱離で進行するのか、興味を持たれるところである。われわれは、脱プロトン化からエポキシドの開環を経て O-Si 結合の形成までが連続的に起こっているため、六員環遷移状態を取ることができないのではないかと考えた。そこで、電子的、立体的に異なるシリル置換基を有する **53b** と **67** の間で競合実験を行うことにした。本反応の律速段階はシリケートの形成と推定されるので、もし脱プロトン化/エポキシドの開環が完全に起こったあとで、O-Si 結合が形成されているのであれば、**53b** と **67b** との間に反応性の差は生じないと考えられる。しかし、脱プロトン化/エポキシドの開環/O-Si 結合の形成が協奏的に進行しているなら、反応

syn 脱離

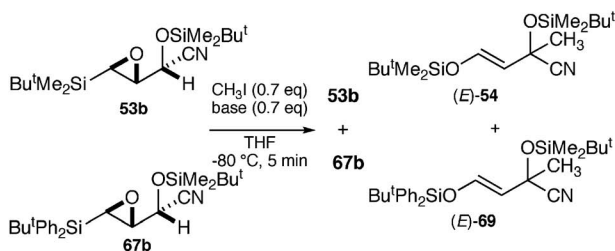


anti 脱離

Fig. 3. Mode of Base-induced Ring Opening of *cis*-Epoxide **66**Table 13. Competitive Reaction between **66a** and **66b**

Base	Diastereomer	Yield (%)	E/Z	SM
LDA	66a	3	1 : 1.1	90
LDA	66b	22	6.3 : 1	33
NaN (SiMe ₃) ₂	66a	7	6.5 : 1	82
NaN (SiMe ₃) ₂	66b	87	5.0 : 1	5
KN (SiMe ₃) ₂	66b	86	3.2 : 1	7

性が異なるはずである。O-Si 結合形成の起こり易さが電子的な要因、すなわち生成するシリケートの安定性に影響されるなら、フェニル基が含まれる TBDPS 基を持つ基質の方が、一方、立体的な要因に影響されるなら、より立体障害の小さな TBS 基を持つ基質の方が反応性が高くなるはずである。**53b, 67b** の 1.0 : 1.0 の混合物に 0.7 当量のヨウ化メチルの存在下、0.7 当量の LDA を加え、-80 °C で 5 分間反応させたところ、メチル化体が (*E*)-**54** : (*E*)-**69** = 3.1 : 1 の比率で生成し、未反応の原料を **53b** は 18%、**67b** は 40% の収率で回収した (Table 14)。このことから、**53b** の方が **67** よりも脱プロトン化が速い、ということが明らかになっ

Table 14. Competitive Reaction between **53b** and **67b**

Base	Yield (%)		(E)-54/ (E)-69	Yield (%)	
	(E)-54	(E)-69		53b	67b
LDA	22	7	3.1	18	40
LiNEt ₂	19	6	3.2	24	39
LTMP	22	15	1.5	19	30

た。この結果は以下のように説明可能である。脱プロトン化から始まる律速段階の遷移状態において、O-Si 結合が一部形成され、立体的に混んでいない TBS 基の方が TBDPS 基よりその生成速度が速いため、結果的に脱プロトン化が速くなる。

しかし、TBDPS 基がかさ高いため、塩基が近く際の立体障害になっている可能性も除外できない。そこで、塩基のかさ高さを変化させ、同様の反応を行い、比較することにした。LDA より小さな塩基として lithium diethylamide (LiNEt₂)、かさ高い塩基として lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP) を用いて反応を行ったところ、LiNEt₂ では (E)-54 : (E)-69 = 3.2 : 1 であり、LDA を用いた場合と比較して大きな違いはみられなかった。LTMP を用いた場合は逆に反応性の差が減少し、(E)-54 : (E)-69 = 1.5 : 1 であった。LTMP を用いた場合に差が小さくなる理由は明らかではないが、少なくとも塩基がかさ高くなるに従って反応性の差が増大するという傾向はみられず、エポキシドの α 位のシリル基が塩基が接近する際の立体障害となっているという可能性は否定される。したがって、脱プロトン化/エポキシドの開環と同時に酸素-ケイ素結合も一部形成されており、この結合はケイ素上の置換基が立体的に小さい程生成し易いということを示している。以上から、エポキシシランの塩基による開環が *anti* 型で進行するのは、脱プロトン化と協奏的に O-Si 結合が形成されるためと結論付けられる。

以上の実験結果を満足するエポキシシラン転位の

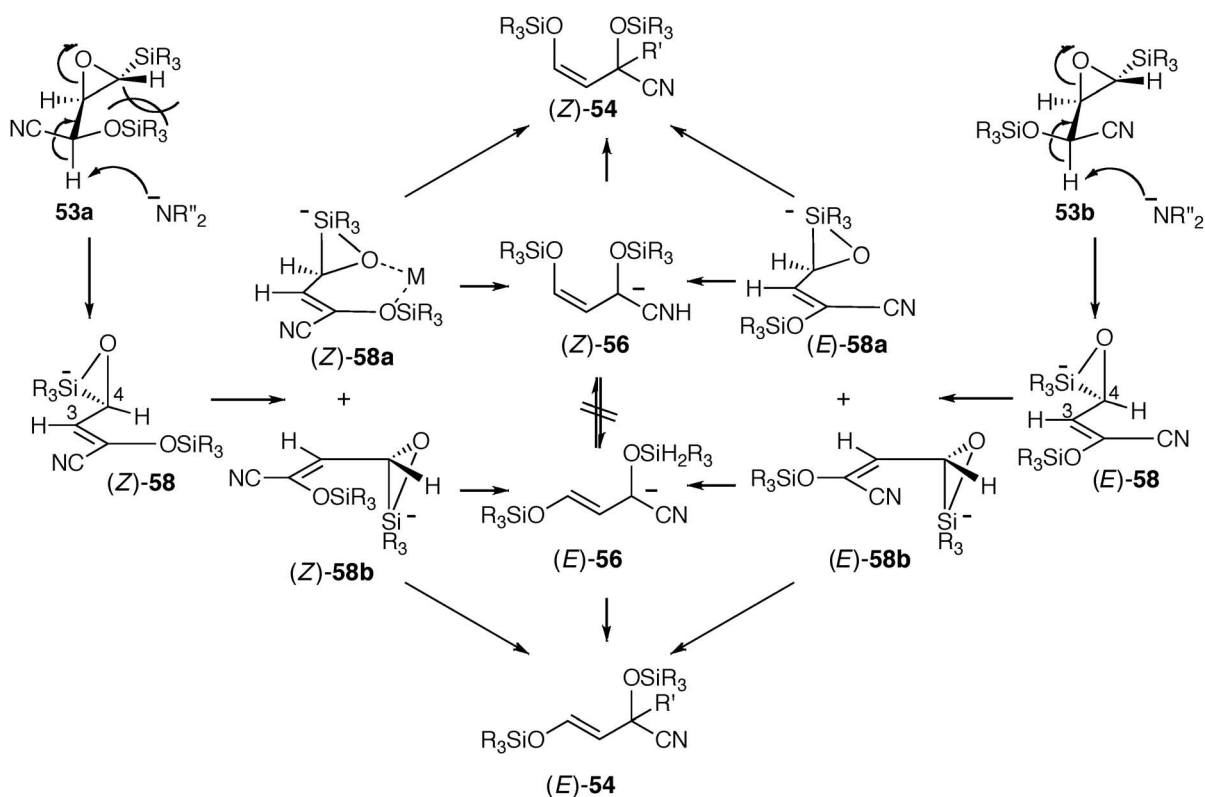
反応機構として、以下に示す経路を提出した。すなわち、*anti* 脱離によるエポキシドの開環と O-Si 結合の形成が協奏的に起こってシリケート中間体 (E, Z)-**58a, b** が形成され、ついで協奏的にアルキル化される、若しくはアリルアニオン **56** を経由し、アルキル化されるというものである (Scheme 15)。

4. エポキシシラン転位の合成反応としての展開

前項までの結果から、エポキシシランの隣接位にカルバニオンを発生させることにより Brook 転位を經由して β -シロキシアリルアニオンが生成することが明らかになった。したがって、カルバニオンの発生法と生成したアリルアニオンを捕捉する求電子剤の工夫が、本反応を合成反応として展開するための鍵となる。カルバニオン発生法として、1) 脱プロトン化、2) アシルシランと求核剤との反応に続く Brook 転位、3) α 位にエポキシシランを有する共役エステルへの求核剤のマイケル付加、を検討することにした (Chart 1)。

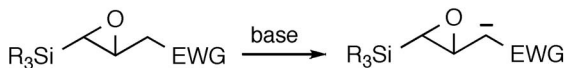
4-1-1. γ -シリル- α, β -エポキシブタンニトリルを用いる環形成反応³²⁾ エポキシシラン転位の反応機構の検討の過程でシロキシ基を持たないニトリル誘導体 **70** のメチル化反応を検討したところ、ジメチル体が主生成体として得られた。この結果から、2 回目の脱プロトン化及びメチル化の反応は低温下でも非常に速いということが明らかになったので、分子内に 2 つの求電子中心を持ついわゆるビス求電子剤との反応を検討した。1, ω -ジブromoアルカン **71** との反応では対応する環化体 **72** が生成した (Scheme 16)。求電子剤として ω -ブromo共役エステル **73** を用いると、六及び七員環の場合、マイケル反応の後分子内プロトン移動を経て環化した **74** が生成したが、五員環の場合はいわゆる Michael-Initiated-Ring-Closure (MIRC)³³⁾ タイプの反応が起こった (**75**→**76**)。同形式の反応はビスエノエート **77** との反応でも進行し **78** が得られた。

4-1-2. エポキシシランを用いるニトリルアニオン環化^{34,35)} **70** のニトリル基とエポキシドの間に炭素原子が導入された基質 **79** でも同様の反応、すなわち、 α -ニトリルカルバニオンによるエポキシドの攻撃によりシクロプロパン誘導体 **81** が生成したのち、Brook 転位で発生したアニオンがシクロプロパン環を開裂し、その後求電子剤と反応するとい

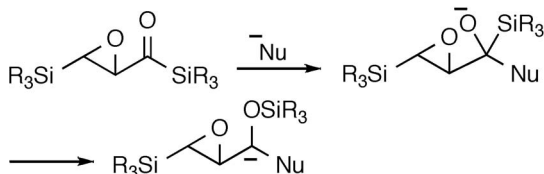
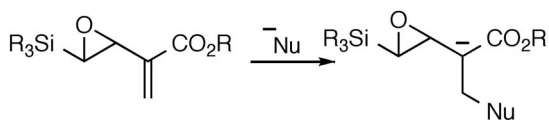
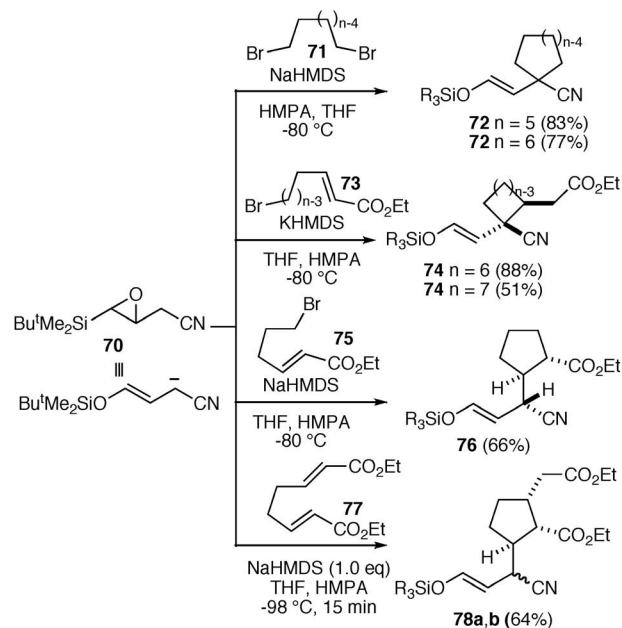


Scheme 15.

(1) deprotonation



(2) reaction of acylsilanes with a nucleophile followed by Brook rearrangement

(3) a conjugate addition of a nucleophile to an enoate system bearing an epoxysilane moiety at the α -positionChart 1. Methods for the Generation of a Carbanion at the γ -Position of the Epoxysilanes

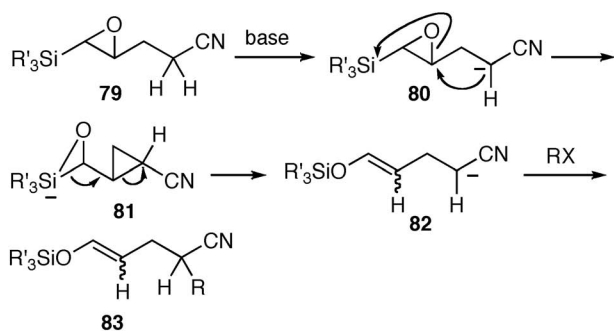
Scheme 16.

う連続反応 (Scheme 17) が起こるかどうかに興味を持った。

この反応は、**53** の場合と比較してニトリルカルバニオンの電子的な性質の影響を受け易い。エポキシドの開環 (**80**→**81**) とアルキル化 (**82**→**83**) はア

ニオンの求核性の増大とともに加速され、一方、シクロプロパンの開環 (**81**→**82**) はカルバニオンが安定なほど進み易くなると予想される。

trans-**84** (X=H) を -30 °C で NaHMDS で処理したのち -15 °C で MeI を加えたところ、**83** に対応



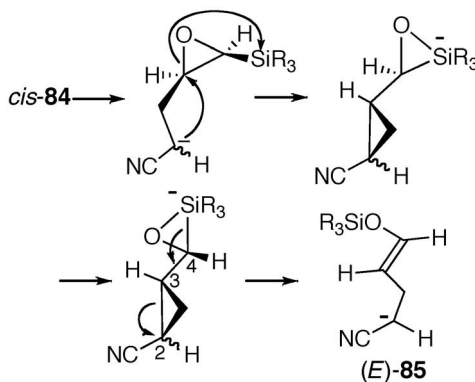
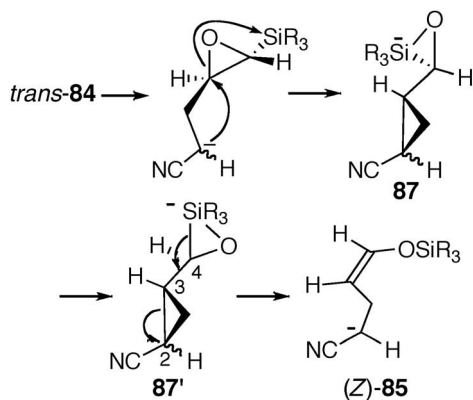
Scheme 17.

Table 15. Alkylation of *trans*-**84**

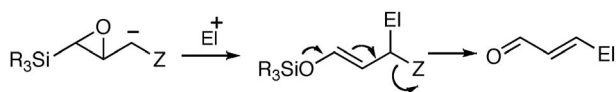
X	NaHMDS	Temperature	Yield (%)
H	2 equiv	-30° to 5°C	63
Ph	4 equiv	-30° to 15°C	84

するメチル化体 (*Z*)-**85** が 63% の収率で得られた (Table 15). *trans*-**84** (X=Ph, diastereomeric mixture) の場合、反応性は低下したものの同様に反応は進行した. α -フェニル誘導体の方が反応性が低いという結果は、エポキシドの開環の段階が律速段階であることを示唆している. 実際、*trans*-**84** (X=Ph) の片方のジアステレオマーを単離し、塩基として *n*-BuLi を用い -80°C で反応を行うと、1 : 1 のジアステレオマーの混合物として原料を回収した.

ここで注目すべき点は、*Z*-体のみが選択的に得られ、*E*-体は全く検出されないという結果で、HMPA を添加しても変化はみられなかった. したがって、**86** のようなキレーション構造を有する中間体の介在は除外される. この選択性は、次のように説明することができる. すなわち、まず、 α -ニトリルカルバニオンがエポキシド C-O 結合のバックサイドから攻撃してシリケート中間体 **87** が生成する (Scheme 18). 続く Brook 転位は、切断される C-Si 結合と C2-C3 結合がアンチペリプラナーになるように C3-C4 結合の回りで回転したロータマー **87'** から起こるため、*Z*-選択的となるとい



Scheme 18.



Scheme 19.

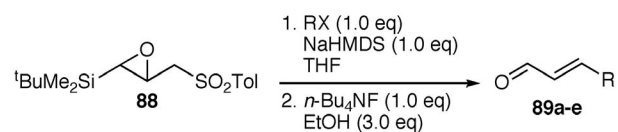
のである. この説明は、対応するシス体 *cis*-**84** を用いると (*E*)-**85** のみが得られたことから検証された.

4-1-3. アクロレイン β -アニオン等価体としてのエポキシシラン³⁶⁾ α,β -不飽和アルデヒドの合成法として最も汎用されている方法は Wittig タイプの反応であるが、アクロレイン β -アニオン等価体を用いる方法論は合成経路に柔軟性をもたらすため、いくつか報告例がある.³⁷⁾ しかし、その多くはアルデヒド基を再生する条件が過酷であるため、共存可能な官能基が限定されている. われわれは、Scheme 19 に示すように **53** のニトリル基を脱離可能な α -カルバニオン安定化基 Z に置き換えれば、緩和な条件下共役アルデヒドに変換できるのではないかと考えた.

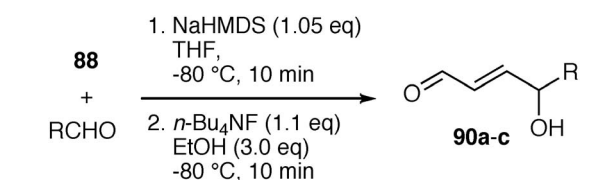
種々の脱離基を検討した結果、*p*-トルエンスルホニル基が最もよい結果を与えることが判明した. プ

ロパルギルアルコールから容易に（カラムクロマトグラフィーによる精製なしに）合成可能でかつ室温で長期間保存可能な結晶性化合物である **88** をアルキル化剤の存在下 -80°C で NaHMDS で処理し昇温後 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 及びエタノールを加えたところ、ワンポットで対応する共役アルデヒドを得ることができた (Table 16). エタノールの添加は $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ の低温での溶解性の向上と副生する $p\text{-TolSO}_2\text{NBu}^t_4$ の求核性の低下を意図したもので、添加しないと収率の大幅な低下を招いた. 同様の反応はシロキシ基やエステル基を有するハロアルカンやアルデヒドとの反応 (Table 17) でも問題なく進行した.

4-1-4. Wittig 試薬等価体としてのエポキシシラン³⁸⁾ **88** におけるスルフィニル基の代りにホスホニオ基などのヘテロ原子を導入した基質 **91a-c** を

Table 16. One-pot Synthesis of **89**

RX	Conditions	Yield (%)
BrCH_2Ph	1. -80° to -60°C , 30 min 2. -80° to -70°C , 15 min	85
$\text{ICH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	1. -80° to -50°C , 40 min 2. -80° to -70°C , 20 min	84
$\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	1. -80° to -50°C , 30 min 2. -80° to -70°C , 15 min	82
$\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiMe}_2\text{Bu}^t$	1. -80° to -40°C , 45 min 2. -80° to -70°C , 15 min	68
$\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	1. -80°C , 5 min; then RX -80° to -40°C , 45 min 2. -80° to -70°C , 20 min	74

Table 17. One-pot Synthesis of **90**

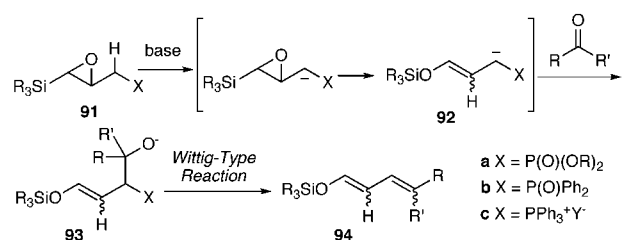
RCHO	Yield (%)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$	77 ^{a)}
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$	71
$(\text{CH}_3)_3\text{CCHO}$	80

a) CH_3COOH (1.0 eq) was added in the desilylation.

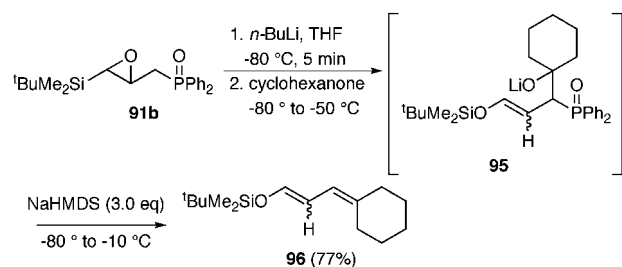
用いれば, Scheme 20 に示すような経路によりジエノールシリルエーテルが直接合成できるのではないかとの着想を持った. ジエノールシリルエーテルは Diels-Alder 反応など合成化学的に有用な変換反応に用いられるため, 多くの合成法が報告されているが, それらの多くは α,β -共役アルデヒドを出発原料としている.³⁹⁾

最初に単離精製が比較的容易であったホスホネート誘導体 **91a** を合成し, 種々の条件下アルデヒドとの反応を行ったが, アルデヒドへの付加の段階で反応が停止した化合物のみが得られ目的とするジエノールシリルエーテルを得ることはできなかった. また, 単離した付加体を種々の塩基で処理しても変化はなかった. 一方, ホスフィンオキシド誘導体 **91b** の場合, 付加体の段階で反応は停止したが, *in situ* で NaHMDS を添加して対カチオンを Li から Na に変換することで, ジエノールシリルエーテルを得ることができた (Scheme 21).

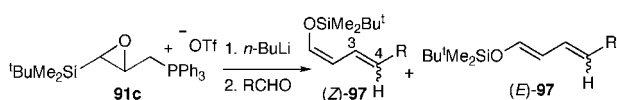
Wittig 試薬 **91c** ($\text{Y}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) の合成は最初に試みたが, 単離精製することが困難であった. 上記の結果に力を得て, 再度合成を試みた結果, トリフルオロメタンスルホネート誘導体 **91c** ($\text{Y}=\text{OTf}$) が結晶で室温でも安定に保存できることを見出した (Table 18). **91c** の反応は塩基として $n\text{-BuLi}$ を用いることで円滑に進行し, 対応するジエノールシリ



Scheme 20.



Scheme 21.

Table 18. Reaction of **91c** with Aldehydes

Entry	R	Conditions ^{a)}	Yield (%)	Z/E ^{b)}
1	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	A	77	4.4
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	B	60	8.0
3	(CH ₃) ₂ CH	A	68	10.6
4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	A	69	6.6
5	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	A	69	6.6
6	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	B	48	9.1
7	(CH ₃) ₃ C	A	50	Z only ^{c)}
8	(CH ₃) ₃ C	B	42	Z only ^{c)}

^{a)} Condition A : 1. 15° to 20°C, 3 min, 2. 15° to 20°C, 5 min in THF, Condition B : 1. -40° to -35°C, 3 min, 2. -40° to -30°C, 25 min in CH₂Cl₂ ^{b)} The ratios of 3E/3Z were almost 1.0 ^{c)} 3Z isomer was formed exclusively.

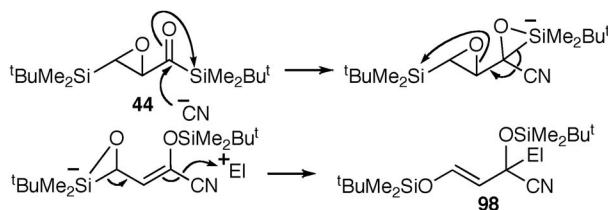
ルエーテル **97** を与えた。

4-2. Brook 転位を利用するアニオン発生を用いるエポキシシラン転位

4-2-1. δ -シリル- γ , δ -エポキシ- α , β -不飽和シルシランとシアニドイオンとの反応⁴⁰⁾ われわれは以前にアシルシランに対しシアニドイオンを反応させると Brook 転位を経て α -ニトリルカルバニオン発生することを報告している。⁴¹⁾ この結果に基づけば、 α 位にエポキシシラン部を有するアシルシラン **44** にシアニドイオンを反応させると、2回の Brook 転位を経て求電子剤と反応し **98** を与えることが期待される (Scheme 22)。 **44** は Scheme 8 で使用した化合物であるが、その合成の収率が、アリルアルコールの酸化の段階においてシリル基の転位が起こるため極めて低いことから、ビニログス誘導体 **99** を用いて検討することにした。

種々試薬、条件を検討したところ、18-crown-6 の存在下 KCN と求電子剤としてシアノホルメートの組合せが最もよく、対応するエステル **100** を高収率で与えた (Table 19)。

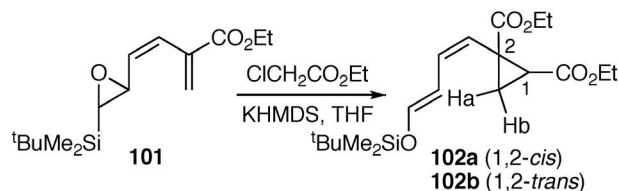
4-3. エノエートへの共役付加によるアニオン発生によるエポキシシラン転位⁴²⁾ 三番目のアニオン発生法は、 α 位にエポキシシラン部を有するエノエート **101** に対し求核剤を反応させるもので、エポキシシラン転位ののちに生成するアニオンを求電子剤で捕捉することにより高次構造を構築する点に特長がある。求核剤と求電子剤の組み合わせを種々検



Scheme 22.

Table 19. Reaction of **99** with Cyanofornate in the Presence of KCN/18-crown-6

	Time	Yield (%)
EtOCOCN	1	93
<i>n</i> -BuOCOCN	1.5	89
BnOCOCN	0.25	81

Table 20. Reaction of **101** with the Potassium Enolate of Ethyl Chloroacetate

Conditions	Yield (%) (102a / 102b)
-80° to -60°C	75 (1.0 : 0.5)
-98°C	85 (1.0 : 0.2)
HMPA (10%), -80° to -60°C	76 (0.7 : 1.0)

討したが、分子内求核・求電子剤として α -クロロ酢酸エステルエノラートをを用いた場合最もよい結果が得られ、好収率で多官能性シクロプロパン誘導体 **102a, b** を与えた (Table 20)。

低温 (-98°C) にすると選択性が向上し、HMPA を添加するとシス/トランス選択性が逆転することから、キレーション構造の介在が推定されたので、よりキレーション能が大きなアミドのリチウムエノラートをを用いたところ、シス体 **103** が選択的に生成した (Table 21)。

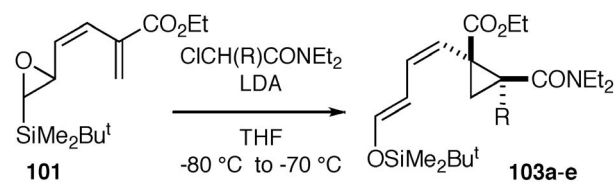
5. エポキシドからカルバニオンへの不斉転写

5-1. [2,3]-Wittig 転位を利用するエポキシドからカルバニオンへの不斉転写⁴³⁾ 光学活性エポキ

シドはその入手の容易さから、有機合成において最も汎用されている光学活性ビルディングブロックと言っても過言ではない。しかし、多くは開環反応による光学活性な酸素官能基の導入を行うものである。上記のエポキシシラン転位の反応機構の研究の結果、シリケート中間体から協奏的にアルキル化が起こっている可能性が高くなったことから、われわれは、エポキシドのキラリティがカルバニオンに遠隔位転写できるのではないかというアイデアを持つに至った。最初に、光学活性な **53a** を用いて種々の条件でベンジル化を検討したが、得られた **54** は

完全にラセミ体だった。この結果はアルキル化剤との反応が相対的に遅いためと考えられたので、求電子剤との反応を分子内過程とすることとし、エポキシシラン転位により発生させたカルバニオンを [2,3]-Wittig 転位で捕捉することを検討した。基質として 2-ナフチル誘導体 **104a** を用い、[2,3]-Wittig 転位に用いられる最も一般的な溶媒である THF 中、 -80°C 下、*n*-BuLi で処理したところ、46% の収率で Wittig 転位体 **105** を与えたが、完全にラセミ化していた (Table 22)。しかし、反応を室温で行うと 7% ee が観察されたので、他のエーテル系溶媒で検討したところ、1,4-ジオキサン中で室温で行った場合、ほぼ定量的なエナンチオマー過剰率で転位体が得られることが分かった。

Table 21. Reaction of **101** with the Lithium Enolate of *N,N*-diethylchloroacetamide

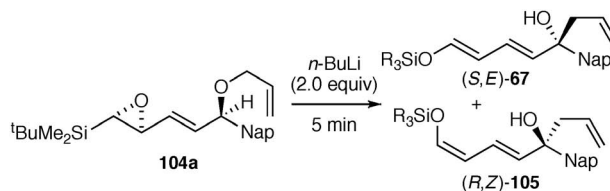


	R	Yield (%)
a	H	100
b	Me	82
c	<i>n</i> -Bu	67
d	Ph	74
e	Cl	86

ジアステレオマー **104b** の場合も同様に進行したが (Table 23)、注目すべき点は、片方のジアステレオマーから得られる *E*-体と *Z*-体の不斉中心は互いにエナンチオマーの関係にあり、**104a** から得られる *E*-体と **104b** から得られる *E*-体、**104a** から得られる *Z*-体と **104b** から得られる *Z*-体もそれぞれエナンチオマーの関係にあるという結果である。

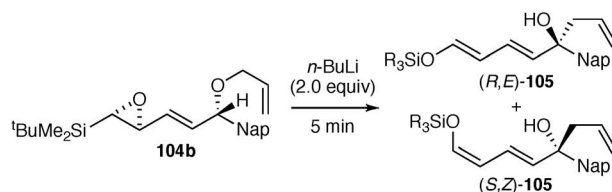
この不斉転写の機構としては、1) シリケート中間体 **106** から協奏的に生成した遊離のキラルカルバニオン **108** がラセミ化する前に [2,3]-Wittig 転位により捕捉される (**106**→**108**→**107**)、2) 遊離の力

Table 22. Tandem Epoxysilane Rearrangement/[2,3]-Wittig Rearrangement of **104a**



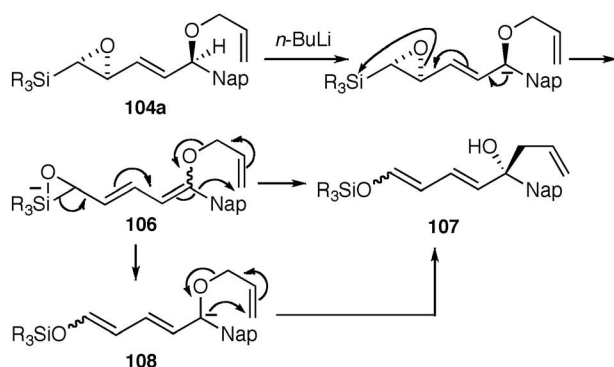
Entry	Solvent	Temperature	Yield (%)	Recovered SM ^a (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	ee (%) ^b	
						<i>E</i>	<i>Z</i>
1	THF	-80° to -75°C	46	45	5.3 : 1	0	0
2	THF	-35° to -30°C	88	—	2.4 : 1	0	0
3	THF	25° to 30°C	80	—	1.2 : 1	7	0
4	Et ₂ O	-80° to -75°C	0	94	—	—	—
5	Et ₂ O	-35° to -30°C	45	35	1 : 9.5	81	74
6	Et ₂ O	25° to 30°C	72	—	1 : 6.8	84	80
7	1,4-dioxane	25° to 30°C	85	—	1 : 2.6	96	74
8	1,4-dioxane	50° to 60°C	82	—	1 : 2.6	91	82

a) SM=starting material. b) Corrected for ee of the starting material (90% ee).

Table 23. Tandem Epoxysilane Rearrangement/[2,3]-Wittig Rearrangement of **104b**

Entry	Solvent	Temperature	Yield (%)	Recovered SM ^{a)} (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	ee (%) ^{b)}	
						<i>E</i>	<i>Z</i>
1	THF	-80° to -75°C	54	36	<i>E</i>	0	—
2	THF	-35° to -30°C	91	—	<i>E</i>	0	—
3	THF	25° to 30°C	90	—	15.4 : 1	5	0
4	Et ₂ O	-80° to -75°C	0	84	—	—	—
5	Et ₂ O	-35° to -30°C	51	41	12.0 : 1	90	36
6	Et ₂ O	25° to 30°C	71	—	2.6 : 1	91	58
7	1,4-dioxane	25° to 30°C	92	—	8.1 : 1	97	45
8	1,4-dioxana	50° to 60°C	81	—	5.3 : 1	96	49

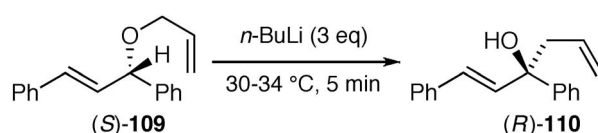
a) SM=starting material. b) Corrected for ee of the starting material (91% ee).



Scheme 23.

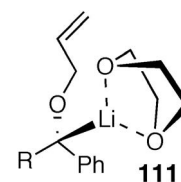
ルバナニオンを経由することなく、シリケート中間体 **106** から直接 [2,3]-Wittig 転位成績体が生成する (**106**→**107**), の2つが考えられる (Scheme 23).

この2つの機構のどちらで進行しているかを明らかにするために、光学活性な (*S*)-**109** の直接脱プロトン化による [2,3]-Wittig 転位を検討することにした。もし、生成物が完全にラセミ化していれば、カルバニオン中間体を経由する機構は除外される。結果を Table 24 に示すが、**104** の場合と同様な結果を与えた。すなわち、THF 中では不斉誘起は観察されなかったが、1,4-ジオキサン中では高い不斉誘起が起きた。この結果はキラルカルバニオンを経由する1)の機構を支持するが、2)の経路を除外することはできない。1,4-ジオキサン中での高い不斉誘起の起源は不明だが、HMPAの添加や

Table 24. [2,3]-Wittig Rearrangement of (*S*)-**109**

Entry	Solyent	Additive	Yield (%)	ee (%) ^{c)}
1	THF	—	95	0
2	Et ₂ O	—	76	35
3	Et ₂ O ^{a)}	—	39	9
4	1,4-dioxane	—	70	71
5	1,4-dioxane	HMPA	50 ^{b)}	0
6	1,3-dioxane	—	96	0

a) *t*-BuLi was used at -80°C b) 40% of (*S*)-**109** was recovered c) Corrected for ee of the starting material (99% ee).



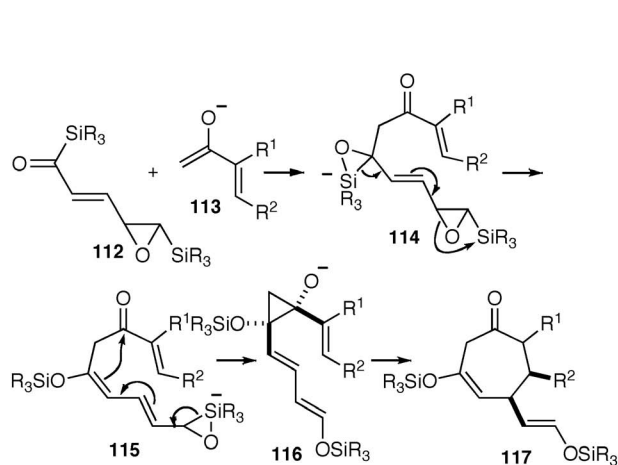
1,3-ジオキサンに変えると完全にラセミ化することから、**111**のようなキレーション構造がキラルカルバナニオンの立体化学的安定性を向上させている可能性がある。

以上の結果はエポキシドのキラリティを Brook 転位を利用してカルバニオンに転写できることを意味しており、新しい不斉誘起の概念を提供したものと考えている。

5-2. [3+4] アニユレーションとエポキシシラン転位の組合せを用いる不斉七員環形成反応の開発⁴⁴⁾ 上述した Wittig 転位の結果から、エポキシシラン転位で生成するカルバニオンのキラリティは分子内反応で捕捉できる可能性がでてきたので、より複雑な系への応用として [3+4] アニユレーションに組み込むことを考えた。すなわち、エポキシシランを β 位に有するアクリロイルシラン **112** を三炭素単位として使用し、アルケニルメチルケトンのエノラート **113** との反応で生成する **114** において 1 回目の Brook 転位が起こり **115** となったのち、2 回目の Brook 転位に続く S_E 型の反応によりジビニルシクロプロパノラート **116** が生成し、その anionic oxy-Cope 転位を経て七員炭素環 **117** が生成するというものである (Scheme 24)。

112 ($\text{SiR}_3 = \text{SiMe}_2\text{Bu}^t$) と 5-メチル-3-ヘキセン-2-オンのエノラートを反応させたところ、予想通り七員炭素環 **117** が得られ、ホモキラルな **112** を用いると収率 60%、15% ee でキラリティが一部転写されることが明らかになった。不斉収率が低い理由としてはジビニルシクロプロパノラート **116** の段階での平衡 ($\mathbf{116} \rightleftharpoons \mathbf{116}'$) の存在が考えられ、このことはホモキラルな **112** と **118** との反応でラセミ体 **119** が生成する事実から支持された (Scheme 25)。

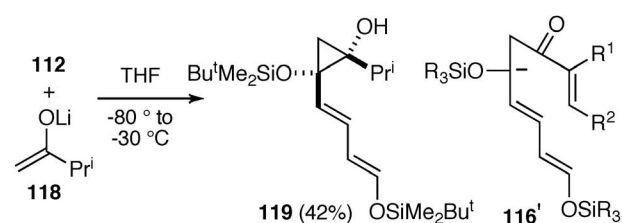
そこで、以前の研究¹⁶⁾でアニオニックオキシ Cope 転位の段階が鎖状ケトンのエノラートと比較して速いことが分かっている環状ケトンのエノラート **120** とホモキラルな **112** との [3+4] アニユレーションを行ったところ、62% ee で **121** が得られた (Scheme 26)。



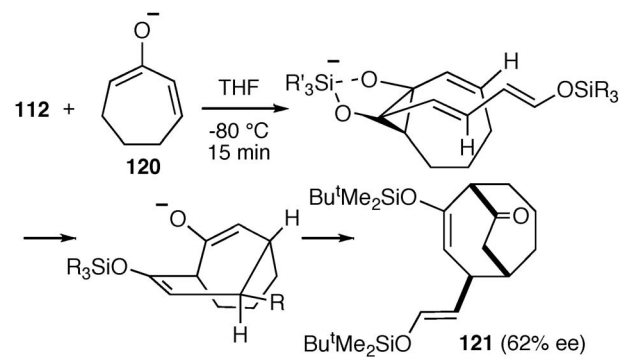
Scheme 24.

さらに、入手容易な、エノラートにエポキシシランを導入した **122** を三炭素単位とし、炭素単位の組み合わせを逆にしても **124** での 1,4-*O-to-O* 転位を経て、同様の反応が進行して **117** を与え、不斉収率も高いことが判明した (Scheme 27)。

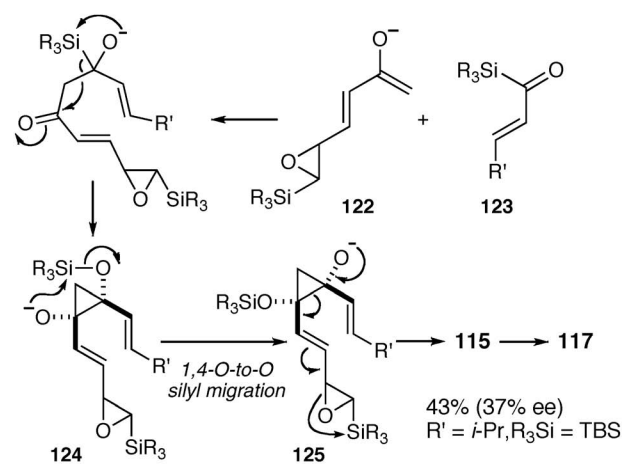
この不斉転写は、Brook 転位に続くエポキシドの開環反応が、切断される C-Si 結合、 π 結合そして開裂するエポキシドの C-O 結合が平行に配列した配座から起こると仮定し、その際の立体反発を考慮することによって説明することが可能である。⁴⁴⁾



Scheme 25.



Scheme 26.



Scheme 27.

6. おわりに

以上、ケイ素の特性を利用した中員環形成反応の開発、そしてエポキシシラン転位の発見の経緯とその反応機構の解明、さらに合成反応としての展開について紹介した。これらの反応の多くは、実験によって明らかにされた反応機構に基づきロジカルに案出したアイデアを実証したものである。その醍醐味を少しでも感じ取って頂ければ望外の喜びである。

本研究は、佐々木道子博士及び中井良雄博士を中心に、多くの学生諸氏の献身的な努力によってなされたものであることを記して謝辞としたい。

REFERENCES

- 1) Takeda K., *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **55**, 774–784 (1997).
- 2) Takeda K., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 368–377 (1997).
- 3) Sasaki M., Takeda K., *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **64**, 1148–1158 (2006).
- 4) Takeda K., Haraguchi H., Okamoto Y., *Org. Lett.*, **5**, 3705–3707 (2003).
- 5) Brook M. A., “Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry,” John Wiley & Sons, Inc., 2000.
- 6) Brook A. G., Bassindale A. R., “Rearrangements in Ground and Excited States,” de Mayo ed. by P., Academic Press, New York, 1980, pp 149–221.
- 7) Brook A. G., *Acc. Chem. Res.*, **7**, 77–84 (1974).
- 8) Moser W. H., *Tetrahedron*, **57**, 2065–2084 (2001).
- 9) Ricci A., Degl’Innocenti A., *Synthesis*, 647–660 (1989).
- 10) Page P. C. B., Klair S. S., Rosenthal S., *Chem. Soc. Rev.*, **19**, 147–195 (1990).
- 11) Qi H., Curran D. P., “Comprehensive Organic Functional Group Transformations,” eds. by Katritzky A. R., Meth-Cohn O., Rees C. W., Moody C. J., Pergamon, Oxford, 1995, pp 409–431.
- 12) Cirillo P. F., Panek J. S., *Org. Prep. Proc. Int.*, **24**, 553–582 (1992).
- 13) Patrocínio A. F., Moran P. J. S., *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**, 7–31 (2001).
- 14) Takeda K., Takeda M., Nakajima A., Yoshii E., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6400–6401 (1995).
- 15) Takeda K., Nakajima A., Takeda M., Yoshii E., Zhang J., Boeckman Jr. R. K., *Org. Synth.*, **76**, 199–213 (1999).
- 16) Takeda K., Nakajima A., Takeda M., Okamoto Y., Sato T., Yoshii E., Koizumi T., Shiro M., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4947–4959 (1998).
- 17) Paquette L. A., *Tetrahedron*, **53**, 13971–14020 (1997).
- 18) Wilson S. R., *Org. React.*, **43**, 93–250 (1993).
- 19) Chich P. C., Trotter J., *J. Chem. Soc.*, (A), 1778–1783 (1969).
- 20) Takeda K., Sawada Y., Sumi K., *Org. Lett.*, **4**, 1031–1033 (2002).
- 21) Vedejs E., Larsen S., Hill G., Sharpless K. B., *Org. Synth.*, **VII**, 277–282 (1990).
- 22) Vishwakarma L. C., Stringer O. D., Davis F. A., Pribish J., Vedejs E., *Org. Synth.*, **66**, 203–210 (1987).
- 23) Di Grandi M. J., Coburn C. A., Isaacs R. C. A., Danishefsky S. J., *J. Org. Chem.*, **58**, 7728–7731 (1993).
- 24) Sawada Y., Sasaki M., Takeda K., *Org. Lett.*, **6**, 2277–2279 (2004).
- 25) Takeda K., Fujisawa M., Makino T., Yoshii E., Yamaguchi K., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9351–9352 (1993).
- 26) Takeda K., Yamawaki K., Hatakeyama N., *J. Org. Chem.*, **67**, 1786–1794 (2002).
- 27) Takeda K., Kawanishi E., Sasaki S., Takahashi Y., Yamaguchi K., *Org. Lett.*, **4**, 1511–1514 (2002).
- 28) Sasaki M., Kawanishi E., Nakai Y., Matsumoto T., Yamaguchi K., Takeda K., *J. Org. Chem.*, **68**, 9330–9339 (2003).
- 29) Crandall J. K., Apparú N., *Org. React.*, **29**, 345–443 (1983).
- 30) Rickborn B., Thummel R. P., *J. Org. Chem.*, **34**, 3583–3586 (1969).
- 31) Fleming F. F., Wang Q. Z., Steward O. W., *J. Org. Chem.*, **66**, 2171–2174 (2001).
- 32) Matsumoto T., Masu H., Yamaguchi K., Takeda K., *Org. Lett.*, **6**, 4367–4369 (2004).
- 33) Little D. R., Dawson J. R., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2609–2612 (1980).
- 34) Okugawa S., Takeda K., *Org. Lett.*, **6**, 2973–2975 (2004).
- 35) Okugawa S., Masu H., Yamaguchi K., Take-

- da K., *J. Org. Chem.*, **70**, 10515–10523 (2005).
- 36) Sasaki M., Takeda K., *Org. Lett.*, **6**, 4849–4851 (2004).
- 37) Chinchilla R., Najera C., *Chem. Rev.*, **100**, 1891–1928 (2000).
- 38) Sasaki M., Horai M., Takeda K., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 9271–9273 (2006).
- 39) Sodeoka M., Yamada H., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4906–4911 (1990).
- 40) Tanaka K., Takeda K., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7859–7861 (2004).
- 41) Takeda K., Ohnishi Y., *Tetrahedron Lett.* **41**, 4169–4172 (2000).
- 42) Okamoto N., Sasaki M., Kawahata M., Yamaguchi K., Takeda K., *Org. Lett.*, **8**, 1889–1891 (2006).
- 43) Sasaki M., Higashi M., Masu H., Yamaguchi K., Takeda K., *Org. Lett.*, **7**, 5913–5915 (2005).
- 44) Nakai Y., Kawahata M., Yamaguchi K., Takeda K., *J. Org. Chem.* **70**, 1379–1387 (2007).