九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

新しい合成方法論の開発と反応設計

金政，修司
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門反応設計研究分野

和田，英治
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門反応設計研究分野

田中，淳二
九州大学機能物質科学研究所物質合成部門反応設計研究分野

https://doi.org/10.15017/6564

出版情報：九州大学機能物質科学研究所報告. 3 (2), pp.79-106, 1990-12-10. 九州大学機能物質科学研究所
バージョン：
権利関係：

機能物質科学研究所
報告 第3巻 第2号
pp. 79～106 (1990)

新しい合成方法論の開発と反応設計

金 政 修 司・和 田 英 治・田 中 淳 二

（九州大学機能物質科学研究所物質合成部門反応設計研究分野）

New Synthetic Methodologies and Reaction Designs Developed in the Kasuga Institute

Shuji KANEMASA*, Eiji WADA, and Junji TANAKA

Abstract: Among the accumulated experimental results in our recent research carried out in the Institute of Advanced Material Study, the Section of Reaction Design, the Division of Synthesis of Functional Substances, Kyushu University, those on the following three subjects are briefly presented: 1) the new synthetic methodology based on 1,3-dipolar cycloaddition reactions, 2) the development of synthetically useful reagents and synthetic applications, and 3) the new reaction process involving Diels-Alder reaction pathway.

Ⅰ. 1,3-双極性環状付加反応を基盤とする新規合成手法の開発

1. アゾメチンイリド1,3-双極子の新発生法と反応
   1-1. 脱シリル化法
   1-2. 互変異性化法
   1-3. 脱プロトン化法
   1-4. 脱炭酸法
   1-5. *N*-メタル化法
2. ヘテロ芳香族 *N*-イリドの反応
   2-1. 環状付加反応の立体選択性
   2-2. 環状付加体の分解反応
   2-3. 不活性オレフィンへの環状付加

Ⅱ. 新しい合成試剤の開発研究

1. 有機ケイ素試剤
   1-1. α－ヘテロシラン
   1-2. ビニルシラン
   1-3. 1-ジアゾ-3-シリルプロパノン
   1-4. 1,4-ジシリル-1,4-ジヒドロピリジン
   1-5. シリルメチルアジド
2. リン官能化試剤
   2-1. 官能化ニトリルオキシド
   2-2. 2-オキソ-3-アルケニルホスホナート

Ⅲ. Diels-Alder反応を含む新しい合成プロセスの開発

1. 交差共役トリエンのジエン伝達 Diels-Alder 反応
2. 交差共役トリエン等価体の分子設計
3. Diels-Alder 反応/電子環状反応
4. ジエン伝達ヘテロ Diels-Alder 反応

Ⅰ 環状付加反応を基盤とする新規合成手法の開発研究

1. アゾメチンイリド 1,3-双極子の研究

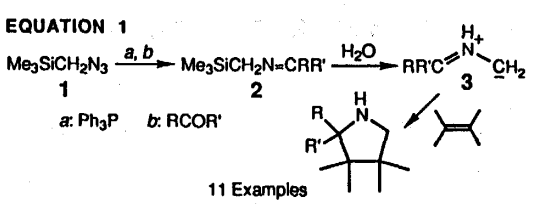
アゾメチンイリドは炭素－窒素－炭素の原子配列を含む 1,3-双極子で、環状付加反応を経で不飽和系に２つの炭素-炭素結合を同時に導入できる、この反応で生成する化合物は合成中間体として重要なピロール系複素環である、新しく生成する結合が立体選択的に構築される可能性を秘めているなどの点で、合成化学上重要であるにも拘わらず、1,3-双極性化合物群のなかでも比較的最近まで研究対象とならなかった活性種である。これは、芳香族 *N*-イリドを除くと、従来のア

ゾメチンイリドの生成法がアジリジンの開環反応に限定されていた事情による。加うるに、アジリジン環のスムーズな開環には窒素および炭素上に複数の電子求引性置換基の存在が必要不可欠であるため、入手できるアゾメチンイリドの構造に限界のあることがこの活性種の化学の発展を著しく阻害していた。

1-1. 脱シリル化法

著者らは、1984年に、激しい爆発性をもつメチルアジドの熱的に安定な合成等価体として、新化合物（トリメチルシリル)メチルアジド **1** を合成し、[1] これを利用する *N*-(シリルメチル)イミン類 **2** の簡便・高収率合成法[2] を発表したのに続き、それまでのアゾメチンイリド化学での常識を覆す新知見を得た。すなわち、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)あるいは *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)中でイミン **2** に水を作用させると、窒素上が置換されていないアゾメチンイリド **3** が高収率で発生し、しかも、**3** は系中に存在する水によってクエンチされることなく電子不足オレフィンによって捕捉される。[3] この反応は窒素上が無置換のピロリジン誘導体の極めて優れた合成法となることが明らかにされた(式 1)。

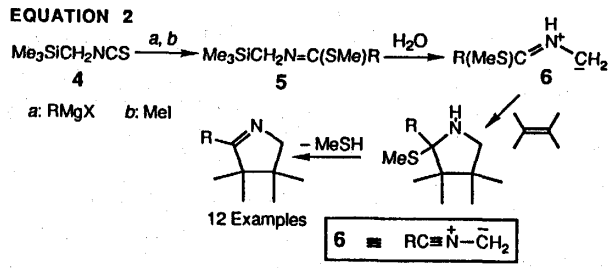
EQUATION 1



例えば、α－アミノエステル[4] あるいはα－アミノニトリルのイミン[5] の熱互変異性化による方法に見られるように、当時、可逆過程を経てのアゾメチンイリドの発生法は漸次見いだされつつあったが、この例のように、非可逆過程による窒素上無置換のアゾメチンイリドの発生は前例がない。しかも、イリドを安定にする安定化基をもたない非安定化型アゾメチンイリドである **3** が容易に発生し、しかも、高い反応性を示したことは大きな驚きであった。[6]

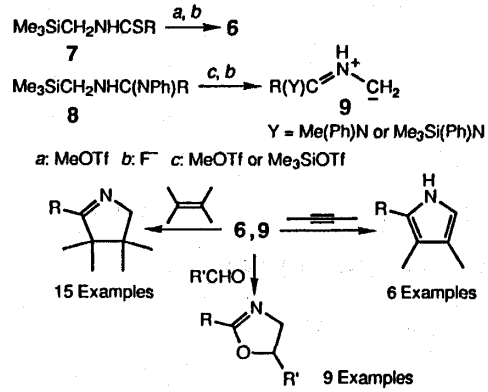
そこで、この新規アゾメチンイリド発生法をさらに発展させる研究を行った。イミン **2** と同様に容易に、トリフェニルホスフィン存在下でシリルメチルアジド **1** と二硫化炭素との反応で得られる(トリメチルシリルメチル)イソチオシアナート **4** は、種々の Grignard 試薬との反応後メチル化を経て、メチル *N*-(シリルメチル)チオイミデート **5** を与える。[7] **5** に水を作用させて発生するアゾメチンイリド **6** は、電子不足オレフィンと環状付加した後、容易にメタンチオールを脱離するので、チオイミデート **5** はピロリン誘導体の合成に好都合な合成試薬である(式 2)。[8] ニトリルイリドの合成等価体とみなし得るイリド **6** の置換基 R は Grignard試薬から自由に導入できるので、イリド **6** は合成的利用価値の大きい活性種であると言える。

EQUATION 2



イリド **6** は、チオアミド **7** をメチルトリフレートで *S*-メチル化した後、in situ で F^-－アニオンで脱シリル化する方法でより簡便に発生させることができる(式 3)。[9] チオアミド **7** の代わりに *N*-(シリルメチル) アミジン **8** を用いて、メチルトリフレートあるいはシリルトリフレートで四級化する方法でも、合成的には等価なイリド **9** が得られる。[9, 10] これらのイリド **6** および **9** は、アセチレンあるいはアルデヒドと反応してそれぞれピロールあるいは 2-オキサゾリンを生成する。

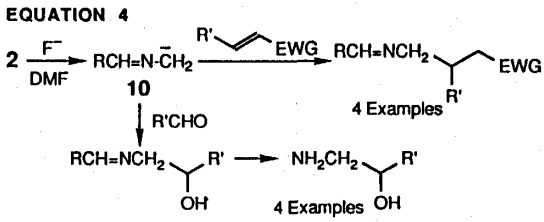
EQUATION 3



N-(シリルメチル)イミン **2** あるいはチオイミデート **5** に期待されるもう一つの化学的性質は、窒素上を四級化することなく脱シリル化することによって 2－アザアリルアニオン種が発生することである。例えば、DMF中 **2** と F^-アニオンとから発生させたアニ

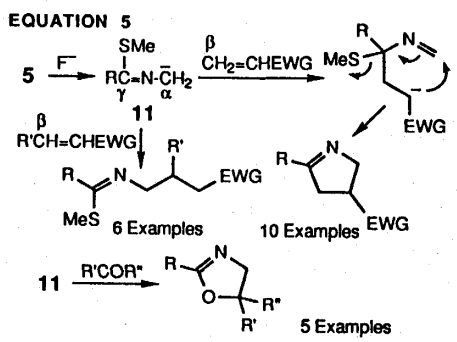
オン **10** は、アルデヒドへ容易に付加するので、加水分解を経て、一級アミノメチルカルボアニオン等価体として働く(式 4)。[3b] Michael ドナーとしても優れている。

EQUATION 4



一方、チオイミデート **5** から発生させたアニオン **11** は、使用する Michaelアクセプターの β 位炭素上の置換基の嵩高さに応じて、付加のレギオ選択性が変化する(式 5)。[8] 嵩高い β-置換基をもつアクセプターとの反応で生成する α-付加体は Michael付加体として単離されるのに対し、β-無置換アクセプターとの反応で得られる γ-付加体は閉環して 1-ピロリンを与える(式 5)。アルデヒドおよびケトンとの反応では、α-付加体からの閉環を経て 2-オキサゾリジンが得られる。

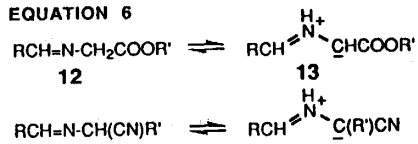
EQUATION 5



1-2. 互変異性化法

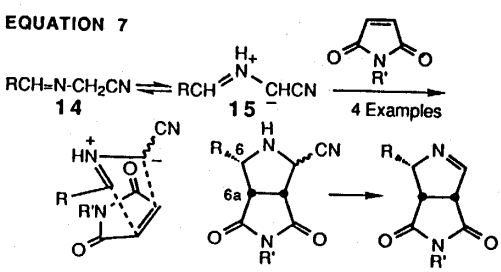
Grigg[4] および Hamelin[11] らによって、α-(アルキリデンアミノ)エステル **12** などのような α 位に活性水素をもつイミンが熱的にエステル安定化型アゾメチンイリド **13** に互変異性化することが見いだされたのは、1970年代の後半である(式 6)。僅かに遅れて、著者らも独自に α-(アルキリデンアミノ)ニトリルの同様な反応を見いだした。[5] 生成するイリドはシアノ安定化型アゾメチンイリドであり、環状付加後のシアノ基の脱離を経て非安定化型のニトリルイリドの合成等価体として合成化学へ寄与することが期待される。そこで、このシアノ安定化型アゾメチンイリドの反応性と環状付加の立体選択性を調べた。

EQUATION 6



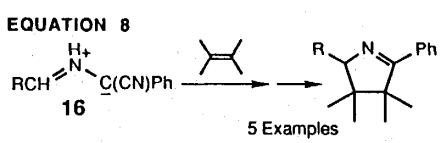
(アルキリデンアミノ)アセトニトリル **14** をトルエン中で還流下に加熱するとイリド **15** が生成し、マレイミドでトラップされて付加体をほぼ定量的に与えるが、これらは例外なく 6,6a-シス異性体(エンド付加体)であった(式 7)。[12] 反応の高い立体選択性は、イリド **15** の熱的に安定な幾何異性体に対するエンド付加を経る遷移状態で説明できる。付加体からの HCN基の脱離は、シアノ基の立体化学によってその容易さが異なるが、加熱あるいは 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)による処理によって行える。

EQUATION 7



α 位にフェニル基のようなアニオン安定化置換基が存在すると、熱互変異性化によるイリド **16** の発生のみならず生成する環状付加体からの HCNの脱離も容易となり、オレフィンとの反応後特別な処理を施すことなくしてピロリンが得られる(式 8)。[12, 13] 遷移状態の考察を基に予想されたことではあるが、シス-オレフィンとの反応は100%エンド選択的であるのに対し、トランス-オレフィンとの反応における立体選択性は著しく減ずる結果となった。

EQUATION 8



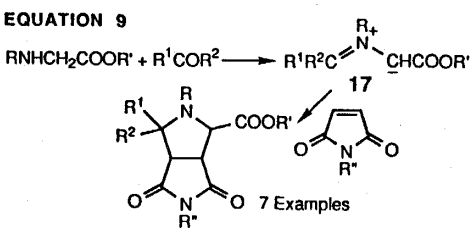
1-3. 脱プロトン化法

上述したイミンの熱互変異性化によるアゾメチンイリドの発生は、酸によって触媒されることが見いだされた。[13] このことは、イリド生成の鍵を握っている中

間体がイミニウムであることを示唆する。ならば、*N*-置換アミンとカルボニル化合物との縮合で生成するイミニウム中間体において、α位水素の酸性が十分高ければ脱プロトン化してアゾメチンイリドが生成し得るはずである。このイリド生成反応は、"脱プロトン化法"とでも呼ぶことのできる新しいイリド発生法となり得る。[14]

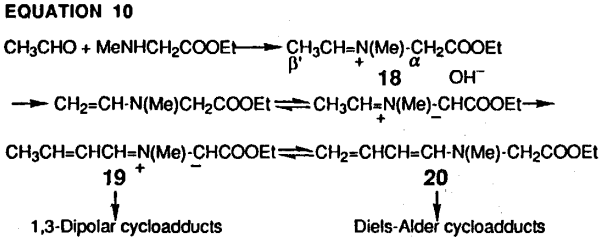
この仮説は、*N*-置換α-アミノエステルと種々のアルデヒドとの縮合反応をマレイミドの存在下で行い、対応する環状付加体を高収率で得ることによって実証された(式 9)。[15] アルデヒドからイリド **17** へ導入できる置換基は、水素、メチル基を除くアルキル基、アルケニル基、アリール基など、ほとんどあらゆる種類のものに及ぶ。

EQUATION 9



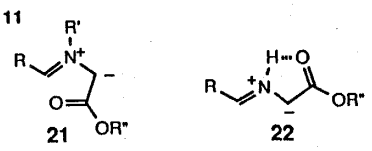
アセトアルデヒドを用いた場合は、イミニウム中間体 **18** からの脱プロトンがイリド生成の方向(α位)ではなくて、むしろエナミン生成の方向(β'位)で起こり、もう一分子のアセトアルデヒドと反応してアルケニル置換イリド **19** あるいはジエナミン **20** を生成する(式 10)。この点が本法の数少ない欠点の1つである[16]。

EQUATION 10



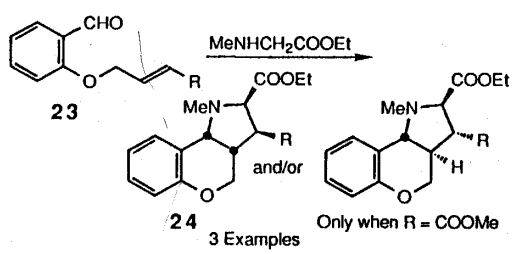
"脱プロトン化法"で発生させたエステル安定化アゾメチンイリドは、専らアンチ型イリド **21** として環状付加反応に関与することが見いだされた。これは、水素結合によってシン型イリドが大きく安定されることが知られている窒素上無置換のエステル安定化型アゾメチンイリド **22** と大きく異なる点である。*N*-置換イリド **21** のエステル基は、カルボニル基への共役の拡張により生ずる 1,5-双極子の両末端同士が近接して位置する構造がより安定で(1,5-双極子相互作用)、従って、 **21** は式 11 に示すようなアンチ型イリドとして反応に関与する。[16]

EQUATION 11



"脱プロトン化法"の実験操作は、*N*-置換α-アミノエステルとアルデヒドとをオレフィンの存在下で加熱するだけの簡単な方法である。従って、分子内オレフィンをもつアルデヒドが容易に入手できる場合には、アゾメチンイリドの分子内環状付加の研究を行う恰好の材料を提供することになる。例えば、サリチルアルデヒドのフェノール性酸素上にアリル型のオレフィン部をもつオレフィンアルデヒド **23** とα-アミノエステルとの反応では、予期した通りに、分子内環状付加体が得られた(式 12)。これらの分子内環状付加反応では、シス縮環した6/5環系 **24** が主あるいは唯一の生成物となるが、オレフィン末端にエステル基がある場合エステル同士の立体反発によってトランス縮環体が生成する。[17]

EQUATION 12



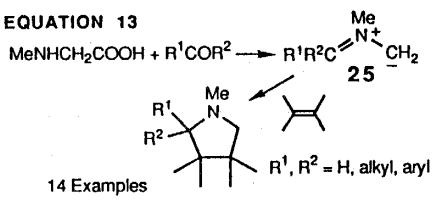
1-4. 脱炭酸法

上述の"脱プロトン化法"では、イミニウムからの脱プロトン化の過程が鍵反応であった。そこで、*N*-置換α-アミノエステルの代わりに*N*-置換α-アミノ酸を用いた場合、中間体としてイミニウムカルボキシレートベタインの生成が考えられ、これからの脱炭酸によってイリド安定化基をもたない非安定化型アゾメチンイリドの発生が期待される。[18]

サルコシンとアルデヒドあるいはケトンとをトルエン中で還流下に加熱し、生成する水を Dean-Stark ト

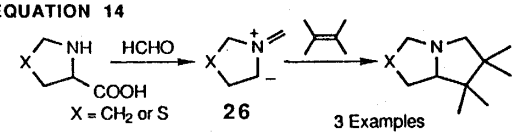
ラップを用いて除去すると、安定化基をもたないアゾメチンイリド **25** が発生した。これらのイリドは、種々のオレフィンとの環状付加体として捕捉された(式 13)。[19] この"脱炭酸法"によって発生できるイリドはイリド安定化基をもたない非安定化型アゾメチンイリドで、炭素上無置換型、モノアルキル型、*C,C*-ジアルキル型、モノアリール型など多岐にわたり、入手の容易なアミノ酸を出発物質として用いる方法であることと併せて、その合成化学的価値は大きい。[17-20]

EQUATION 13



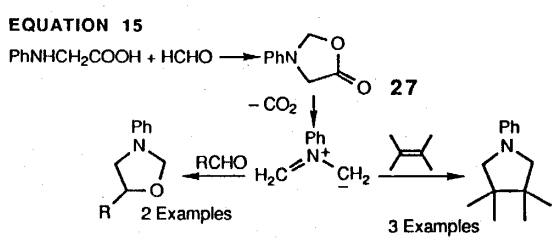
プロリン、チアゾリジン-4-カルボン酸などの環状アミノ酸を用いると、これらの複素環を取り込んだアゾメチンイリド **26** が発生し、オレフィンとの環状付加反応を経て、縮合位に窒素原子をもつ二環あるいは三環縮合複素環が合成できる(式 14)。

EQUATION 14



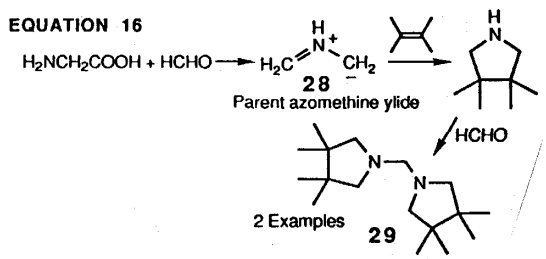
N-フェニルグリシンとパラホルムアルデヒドとの反応では、不安定な固体として 3-フェニル-5-オキサゾリジノン **27** が単離された。これをオレフィンの存在下で加熱すると脱炭酸を伴ってピロリジンが生成することから、5-オキサゾリジノンは"脱炭酸法"におけるアゾメチンイリドの前駆体であることが初めて証明された(式 15)。[20] さらに、前駆体 **27** の単離によって、アゾメチンイリドとアルデヒドとの 1,3-双極性環状付加反応が行えることとなった。

EQUATION 15



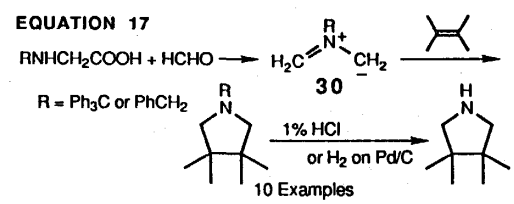
"脱炭酸法"の最大の特長は、炭素上に置換基をもたないアゾメチンイリドが直接発生できる点にあり、従って、窒素上無置換のグリシンとパラホルムアルデヒドとの縮合反応は、前例を見ないアゾメチンイリドの親分子を生成するはずである。この反応では、予想通り親のアゾメチンイリド **28** が発生したが、オレフィンとの環状付加体が窒素上無置換であるため、実際に単離された生成物は二分子の環状付加体がアルデヒドで架橋されたアセタール **29** であった(式 16)。[19-21]

EQUATION 16



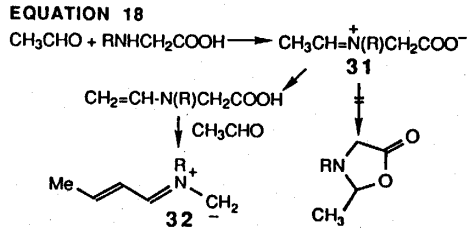
そこで、窒素上に反応後除去可能な置換基であるトリチル基あるいはベンジル基をもつグリシンとパラホルムアルデヒドとの反応を検討した。これらの縮合によって発生させたアゾメチンイリド **30** とオレフィンとの環状付加の後、それぞれ、室温下で1% 塩酸を作用させるか Pd/C 上での接触水添を行うことによって窒素上の置換基は容易に除去できるので、結局、親のアゾメチンイリド **28** の合成等価体へのアプローチが開けたこととなる(式 17)。[20]

EQUATION 17



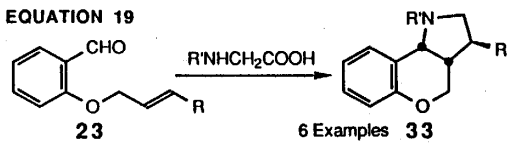
前述の"脱プロトン化法"(式 10)では、アセトアルデヒドを使用した場合イリドの生成よりもエナミンとしての反応が優先した。"脱炭酸法"においては、中間に生ずるイミニウムベタイン **31** からの閉環が速やかに起こると予想されるためエナミンは生成しないであろうと期待されたが、実際には、アセトアルデヒドとの反応は 1-プロペニル置換のアゾメチンイリド **32** のみを生成した(式 18)。[17]

EQUATION 18



"脱プロトン化法"と同様に、"脱炭酸法"もアミンとカルボニル化合物とを加熱するだけの簡単な反応操作から成るので、分子内環状付加を行うのに適した反応系であると言える。そこで、式 12 で用いたオレフィンアルデヒド **23** に*N*-置換グリシンを反応させると、期待通り分子内環状付加体 **33** が高収率で生成した。縮合位は例外なくシス配置であった(式 19)。[17]

EQUATION 19

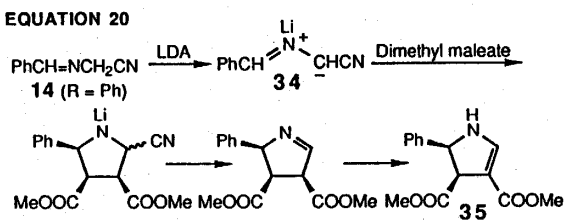


1-5. *N*-メタル化法

1-2 で述べたイミン/アゾメチンイリド互変異性は、形式的にα位の水素がイミン窒素上に 1,2-転位することによって達成される熱平衡で、加熱時においてさえ平衡は大きくイミン側に片寄っているであろう。そこで、α位の水素を金属で置換すればこの金属は速やかに窒素上に転位して、ほとんど前例のない窒素上に金属を配したアゾメチンイリド種が生成すると予想される。[22] しかも、この平衡は大きくイリド側に片寄っているはずであり、従って、この方法で発生させた*N*-メタル化アゾメチンイリドは極めて反応性に富む活性種となることが期待できる。

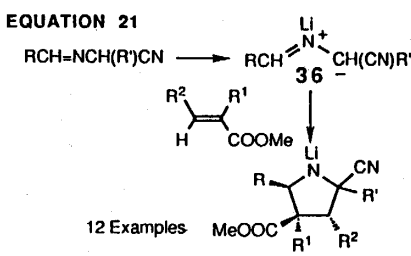
この考えに沿って、(ベンジリデンアミノ)アセトニトリル **14** (R＝Ph)を THF中−78℃でリチウムジイソプロピルアミド(LDA)で処理すると、溶液は、高濃度の*N*-リチオ化アゾメチンイリド **34** の発生を示す濃い赤色に変化する。この溶液に同温度で親双極子であるジメチルマレートを加えた直後にこの色は退色することから、イリド **34** とマレートとの環状付加反応は低温でも速やかに完了することが判る。71%の収率で得られた生成物は、シス選択的環状付加の後、1分子のLiCNの脱離、イミン/エナミン互変異性化を経て生成したと考えられる 2-ピロリン **35** であった(式 20)。[23]

EQUATION 20



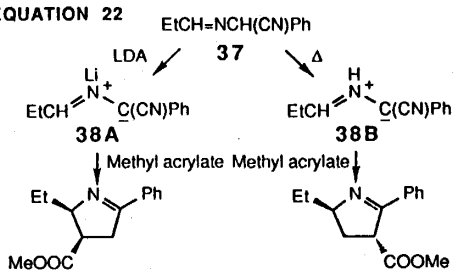
この*N*-メタル化アゾメチンイリドの発生法では、イリド **36** のα-炭素上は無置換、アルキル置換、アリール置換のものまでが、α'位はアリールおよびアルキル置換が可能である。例えばイリド **36** (R＝Ph, R'＝*i*-Pr) の様に高度に置換された型のイリドの場合でも、その発生のみならず環状付加反応の速度も殆ど低下することがない。しかも、種々のα,β-不飽和エステルとシス選択的に環状付加を行う(式 21)。この高い反応性と選択性とは、関連するあるいは合成的に等価な他のイリドには決定的に不足している反応特性であり、*N*-メタル化アゾメチンイリドが示す特筆すべき特長である。

EQUATION 21



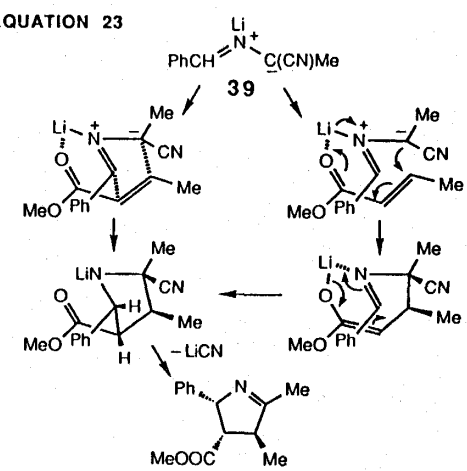
N-リチオ化アゾメチンイリドは、*N*-プロトン化アゾメチンイリド(例えば、**15**)と比較してアニオンとしての性質が強い。一例を挙げれば、イミン **37** から発生させたイリド **38A** と **38B** のメチルアクリレートに対するレギオ選択性の違いがある。すなわち、アニオンとしての性質が強い*N*-メタル化イリド **38A** は、アニオン中心がより大きく安定化されるα位が求電子性のより大きなオレフィンのβ位と結合するのに対し、[23] *N*-プロトン化イリド **38B** の場合はγ位がオレフィンのβ位と結合する(式 22)。[13]

EQUATION 22



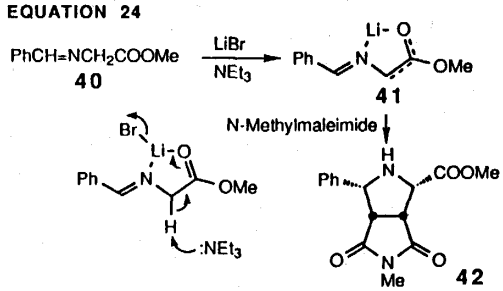
N-リチオ化アゾメチンイリドの高い立体選択性の発現は、窒素上のリチウム原子と親双極子のエステル酸素との間に働くであろうキレーションに負うところが大きいと推定される。可能な反応機構を、*N*-ベンジリデンアラニンエステル **39** を例にとって下に示す(式 23)。すなわち、キレーションによる拘束を受けながらの協奏反応経路によって立体選択的な環状付加が起こる場合と、やはりキレーションで固定された配置を取りながらの Michael/Mannich連続反応経路を経る場合の2つが挙げられるが、実際の反応機構がそのいずれであるかは明らかにされていない。

EQUATION 23



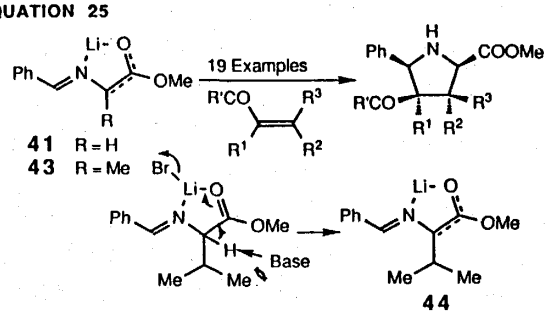
当然のことながら、シアノ安定化型 *N*-リチオ化アゾメチンイリドの成功をエステル安定化型イリドへ拡張する試みが成された。しかし、α-アミノエステルのイミンとしてのメチル(ベンジリデンアミノ)アセテート **40** に LDA あるいはブチルリチウムなどの強い塩基を作用させて生じた活性種をα,β-不飽和エステルでトラップすると、反応は期待した程にはクリーンとはならず、環状付加体同士の縮合体を主生成物として生成した。[24] そこで、イリド発生のために用いる条件を種々検討した結果、THF溶媒中親双極子存在下でイミン **40** に $LiBr/NEt_3$を作用させるだけの簡単な操作による、エステル安定化型 *N*-リチオ化アゾメチンイリド **41** の新しい発生法の開発に成功した(式 24)。イリド **41** は、*N*-メチルマレイミドと反応して、オールシスの立体化学をもつ環状付加体 **42** を単一異性体として83%収率で与えた。[25]

EQUATION 24



イリド **41** のみならずα位にメチル基をもつ **43** は、アクリレート、メチルビニルケトンを始めα位に置換基をもつメタクリレート、β位に置換基をもつクロトネート、シンナメート、フマレート、マレートなどのα,β-エステルの他種々のα,β-不飽和ケトンと反応して、高立体選択的環状付加体を高収率で生成した(式 25)。メチル基の代わりに嵩高いイソプロピル基をもつイリド**44**の発生には、トリエチルアミンの代わりにより塩基性の大きな DBU の使用が必要であった。これは、LiBrの配位によって酸性度の高められたα位の水素が塩基によって引き抜かれる際、イソプロピル基との大きな立体障害によって引き抜きが困難になるためと理解される。[25]

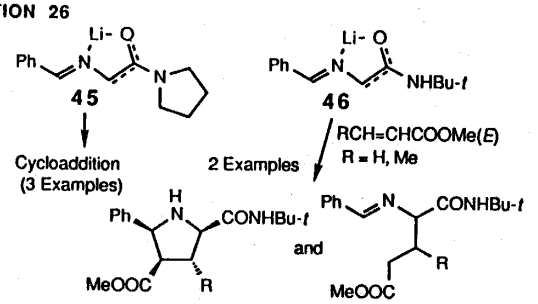
EQUATION 25



α-(アルキリデンアミノ)エステル **40** の代わりに三級アミドを用いても対応するイリド **45** を与える。興味深いことは、活性水素をもつ二級アミドからも

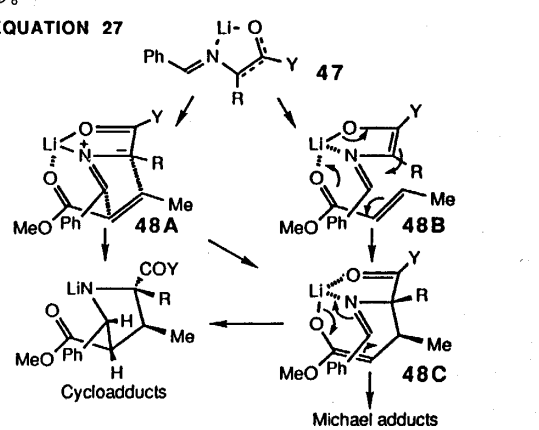
LiBr/NEt$_3$ の作用によって *N*-リチオ化アゾメチンイリド **46** が発生できることである。しかしこの場合、アクリレート、クロトネートなどのオレフィンに対する反応は必ずしもクリーンではなく、立体選択的環状付加体の他に Michael反応生成物が副生した(式 26)。

EQUATION 26



エステル及びアミド基安定化型 *N*-リチオ化アゾメチンイリド **47** のカルボニル活性化オレフィンに対する高立体選択的環状付加反応の機構は、式 27 に示すようにニトリル安定化型イリドのそれとほぼ同様であるが、イリド **47** は構造上エステルあるいはアミドエノラートとしての性質が強いので、リチウム原子はより強くイミン窒素上に固定されていると考えられる。[25]

EQUATION 27



ここで、イリド **47** (R=Me, Y=OMe) との反応でメチルクロトネートの代わりにメチルアクリレートを用いると、立体選択的環状付加体の他に Michael付加体が副生し、その生成比は反応条件に依存することが判明した。すなわち、イリド **47** とオレフィンとの反応においては、環状付加体の生成と Michael付加体の生成とが競争的に起こる。反応の濃度効果を基にして、接近**48A** あるいは**48B** を経て生成する中間体**48C** が分子内閉環して環状付加体を与える経路と、**48C** がそのままプロトン化されて Michael付加体を与える経路とが競争する式 27 の反応が起こったものと考えられる。[26] この Michael付加反応は環状付加の遷移状態を経るためほぼ完全に立体選択的に起こる。この高い選択性を利用した反応を現在開発中である。[27, 28]

N-メタル化アゾメチンイリドの窒素上の金属原子としては、リチウム(イリド発生に用いられる金属塩基：*n*-BuLi, LiBr/NEt$_3$ あるいは LiBr/DBU)の他に、ナトリウム(NaI/NEt$_3$)、[29] マグネシウム(RMgBr[30] あるいは MgBr$_2$/NEt$_3$[26])、亜鉛(ZnCl$_2$/NEt$_3$)、[26] アルミニウム(Et$_2$AlCl/NEt$_3$)、[26] チタン[Ti(OPr-*i*)$_2$Cl$_2$あるいはTi(OPr-*i*)$_3$Cl/NEt$_3$] [30] などを配することが可能で、この金属の違いによってイリドの反応性、特に反応の立体選択性、[29, 30] が大きく影響を受けるので、*N*-メタル化アゾメチンイリドを利用する合成の立体化学の制御を行う場合に便利である。

2．ヘテロ芳香族 *N*-イリドの反応

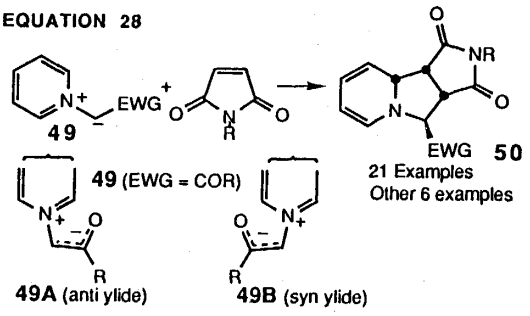
ピリジン、イソキノリン、チアゾールなどの含窒素ヘテロ芳香族化合物を *N*-アルキル化した後 α 位で脱プロトン化すると、ヘテロ芳香族 *N*-イリドが生成する。これらのイリドは、アセチレン類との環状付加反応の後に脱水素を経て種々の橋頭位窒素化合物の骨格合成に利用されてきたが、オレフィン性親双極子との反応例はほとんど報告されていなかった。[31] 従って、環状付加反応の立体選択性の研究は皆無であった。そこで、ヘテロ芳香族 *N*-イリドの環状付加反応の選択性のみならず生成する環状付加体の化学的性質の解明は、アゾメチンイリドの化学の研究分野において極めて興味ある研究課題であると言える。

2-1．環状付加反応の立体選択性

ピリジニウムイリド **49** と種々の求電子性オレフィンとの反応は室温下でスムーズに進行するものの、環状付加体を安定に単離することはできなかった。唯一、マレイミド類を用いた場合にのみ環状付加体 **50** が単一の異性体として安定に得られた(式 28)。その構造解析から、これらの環状付加反応は、イリドのアンチ異性体 **49A** へのマレイミドのエンド付加を経て進行することが初めて明らかにされた。[32] アンチイリド **49A** の環状付加への選択的な関与は、前述したように、鎖状のカルボニル安定化型アゾメチンイリドの反応においても観察されたが、このイリドがカルボニル基を介しての拡張 1,5-双極子としてシンイリド **49B**

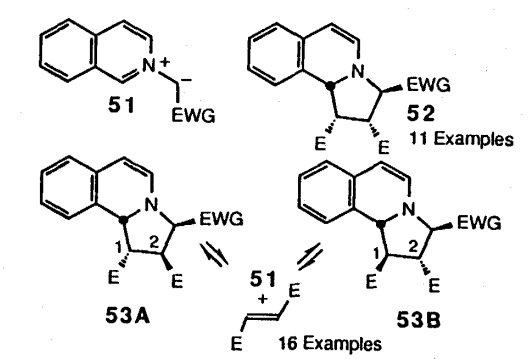
よりも安定なためである。

EQUATION 28



イソキノリニウムイリド **51** は、ピリジニウムイリド **49** と比較して、より安定な環状付加体を生成するので、マレイミドのみならず、マレート、フマレートなどの鎖状オレフィンとの反応でも比較的安定な環状付加体を単離することができた。マレートのような対称シス置換オレフィンとの環状付加反応は、マレイミドと同様の立体選択性を示しアンチイリドへのエンド付加体 **52** を選択的に生成したが(式 29)、フマレート、フマロニトリル、1,2-ジベンゾイルエテンのような対称トランスオレフィンとの反応では、2種のエンド接近が可能であるため反応の立体選択性は複雑となった。[33] すなわち、オレフィン上置換基の電子求引性の程度によって、アンチイリドへの 1-エンド-2-エキソ異性体 **53A** と 1-エキソ-2-エンド異性体 **53B** が生成する。前者 **53A** は速度論支配生成物であり、熱力学的により安定な後者 **53B** へ異性化する。この異性化はイリド安定化基およびオレフィン置換基がともに強い電子求引性である時にのみ起こるが、これはこのような置換基をもつ環状付加体が熱的にレトロ環状付加反応を起こし易いためである。

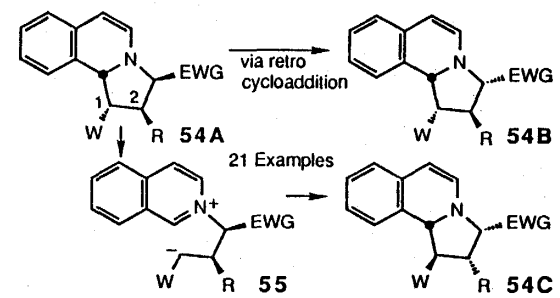
EQUATION 29



非対称置換オレフィンとの環状付加反応は完全にレギオ選択的に起こり、1位にオレフィン由来の電子求引性基 W が位置する環状付加体 **54** のみが生成する。

環状付加反応は、速度論的には、アンチイリドに対するエンド接近を経て立体選択的に進行する(アンチイリドへの 1-エンド-2-エキソ体 **54A** の生成)。しかし、イリド安定化基 EWG およびオレフィンの活性化基 W がアシル基、ニトロ基のような強い電子求引性基の場合には異性化反応が後発するため、生成物の立体化学は複雑となる(式 30)。異性化反応としては、前述のレトロ環状付加反応を経るもの(シンイリドへの 1-エンド-2-エキソ体 **54B** の生成)の他に、ヘテロ芳香族環との間の結合が解裂してベタイン中間体 **55** を経るもの(シンイリドへの 1-エキソ-2-エンド体 **54C** の生成)が併発するので、結局、3種類の環状付加体が生成することになる。[34]

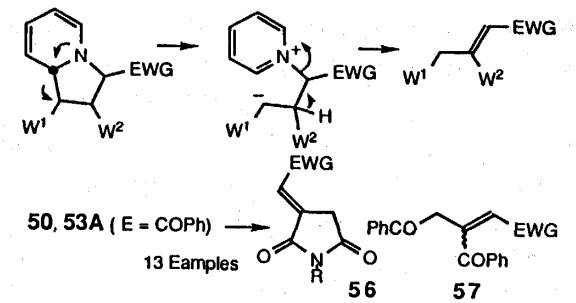
EQUATION 30



2-2. 環状付加体の分解反応

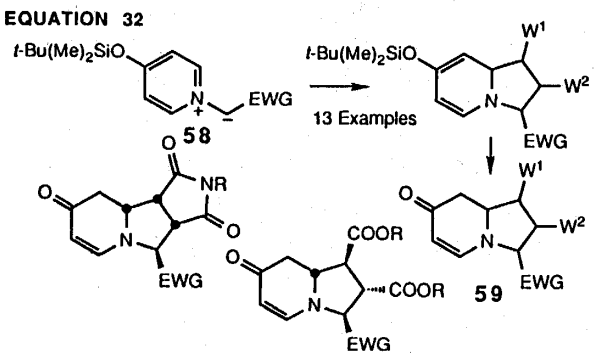
結局、ヘテロ芳香族*N*-イリドとオレフィン類との反応で生成する環状付加体は、ヘテロ環が環状付加の過程で失った芳香族性を回復しようとする力を推進力とするレトロ環状付加あるいはベタインへの炭素－炭素結合の解裂がおこるため、一般に不安定であり環状付加体からの二次的な分解反応を起こす。特に、ベタイン中間体を経るヘテロ芳香族環の脱離反応は、新規なオレフィン合成法として有用である。[35, 36] 例えば、前述のマレイミド付加体 **50** あるいはジベンゾイルエテン付加体 **53A** (E = COPh) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すか、あるいは、エタノールのような極性溶媒に溶解させて放置すると、ベタイン中間体から 1,2-プロトン移動、β脱離を経て、イタコンイミド **56** あるいはトリアシル置換オレフィン **57** が高収率で生成する(式 31)。これらの変換反応はオレフィンのヒドロアルキリデン化反応と呼称される新反応である。さらに、生成したオレフィンは、ピロンあるいはピリジンなどの複素環合成に有用である。[36]

EQUATION 31



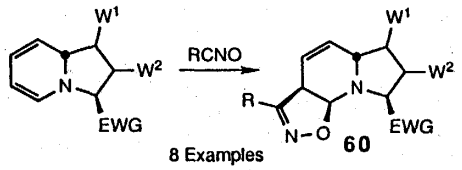
以上のことは、ヘテロ芳香族 *N*-イリドの環状付加で得られる高い立体選択性がベタインを経る環状付加体の分解反応によってすべて失われてしまうことを意味している。不安定性の原因がヘテロ環の芳香族性の回復にあることは明らかなので、その安定性を増して環状付加体を単離する方法を検討することが必要となる。この目的のために、ピリジン環の 4位にシリルオキシ基をもつピリジニウムイリド **58** を合成した。**58** とオレフィン親双極子との環状付加の後直ちにシリル基の脱離を行ったところ、環状付加体中に含まれるジヒドロピリジン環は 4-オキソテトラヒドロピリジン環に変換され、安定な化合物 **59** として単離された(式 32)。[37] この方法により、従来、不安定すぎて単離できなかったタイプの環状付加体の合成が可能になった。

EQUATION 32



もう一つの方法は、環状付加の終了後直ちに、環状付加体のジヒドロピリジンあるいはジヒドロイソキノリン環上の不飽和結合へのニトリルオキシドの 1,3-双極性環状反応を行って、ヘテロ環上の不飽和結合を消費して環状付加体を安定化することである。[38] ニトリルオキシドの反応は、窒素原子に隣接した二重結合上でレギオ選択的に起こり、環状付加体 **60** を高収率で与える(式 33)。

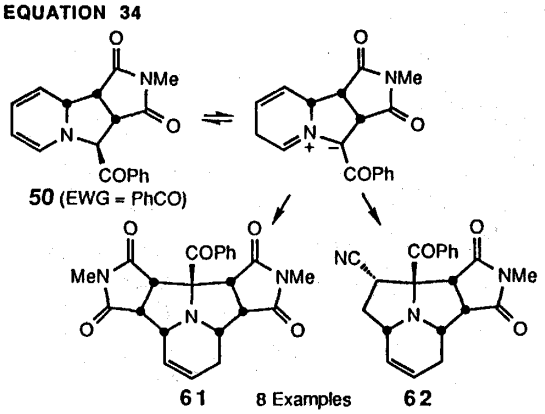
EQUATION 33



ピリジニウムイリドとオレフィンとの環状付加体に存在するジヒドロピリジンはジエナミン構造を有する。さらに、五員環側の窒素の隣接位には電子求引性基 EWG で酸性度の高められたメチン水素がある。従って、熱的にアゾメチンイリドへ互変異性化し得る官能基系と言える。このような骨格は、アゾメチンイリドの前駆体として有望な化合物として考えられはしたが、実際にそのような互変異性を達成した報告例はない。

例えば、ピリジニウムフェナシリド **49** (EWG = COPh) と *N*-メチルマレイミドとの定量的な環状付加反応でまず 1:1付加体 **50**(R = Me, EWG = COPh) を調製し、ついで、もう 1当量のマレイミドを加えてトルエン中で加熱すると、**50** の二環の周辺部にアゾメチンイリドが発生し第二の環状付加を経て、1:2環状付加体 **61** が単一の異性体として 54%の収率で得られた(式 34)。[39] アクリロニトリルのような非対称のオレフィンを第二の親双極子として用いた時にも、ジアステレオ選択的に反応が進行し、1:2環状付加体 **62** が得られた。イリドとしてはイソキノリニウムイリドも同様に利用できるし、マレイミド以外の親双極子を組み合わせて用いることもできる。この新しいアゾメチンイリドの発生法は、"エナミン法"と呼称されるがの望ましい。

EQUATION 34

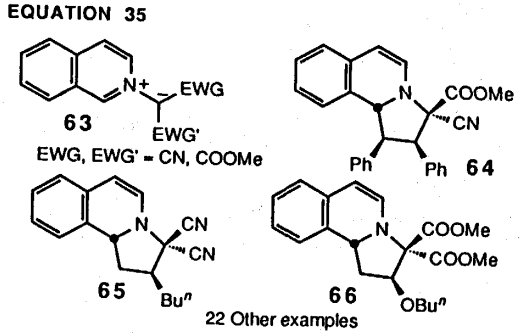


2-3. 不活性オレフィンへの環状付加

以上のように、ヘテロ芳香族 *N*-イリドと求電子性オレフィンとの反応で生成する環状付加体は、イリド安定化基およびオレフィン活性化基などの電子求引性置換基をもつため、幾つかの工夫で回避できるものの、レトロ環状付加あるいはベタインへの解裂を経て分解することは避けがたい。従って、電子過剰のオレフィンとヘテロ芳香族 *N*-イリドの環状付加反応が開発できれば、対応する環状付加体は大きな安定性をもつことが期待される。のみならず、ヘテロ芳香族 *N*-イリドと電子過剰オレフィンとの反応例については前例がないが故に、イリド化学の観点からも興味ある研究課題となる。

分子軌道論の立場から、電子過剰オレフィンとアゾメチンイリドとの環状付加反応は、オレフィン(HOMO) - イリド(LUMO)の相互作用が支配的である場合に実用的な速度で進行し得ると予想されるので、イリド炭素上に 2つのイリド安定化基をもつのでLUMO準位が著しく下がっているはずのイソキノリニウムイリド **63**(EWG, EWG' = CN, COOMe) と種々のオレフィン類との反応を検討した。その結果、イリド **63** は多種多様のオレフィン類に対して極めて反応性に富み、比較的高い収率で環状付加体を生成した。例えば、トルエンあるいはキシレン中での加熱還流下で、アセナフチレン、スチルベン、インデン、スチレンなどの芳香族置換オレフィン、ノルボルネン、*(Z)*-3-ヘキセンジニトリル、1-ヘキセン、アリルアルコールなどのアルキル置換オレフィン、ビニレンカーボナート、ブチルビニルエーテルなどの電子過剰オレフィンなどに環状付加した(式 35)。[40] 代表的な例として環状付加体 **64-66** を示すが、イリド生成の立体選択性(カルボニル性置換基の配置)のみならず環状付加反応のレギオおよび立体選択性は驚くほど高い。残念ながら、イソキノリニウムイリド以外の同様なヘテロ芳香族 *N*-イリド、例えば、ピリジニウムイリドおよびチアゾリウムイリドなど、の反応性は低かった。

EQUATION 35



II　新しい合成試剤の創製研究

1. 有機ケイ素試剤

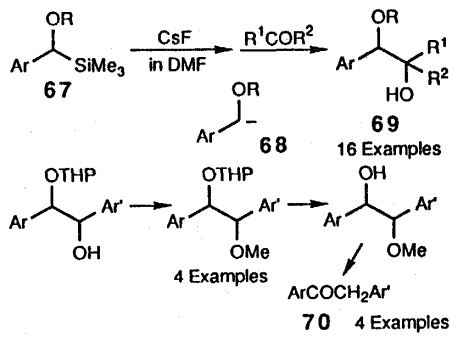
炭素-ケイ素結合は、一般に強くイオン化している他の炭素-金属結合と比較して共有結合性が大きく、従って、有機ケイ素試剤は比較的安定に取り扱える有機金属試薬としての特長をもつ。一方で、ケイ素原子に対して特別高い反応性をもつフッ素アニオン、アルコキシドイオン、ハロゲン化物イオン、メチルリチウムのような求核剤を作用させると、炭素-ケイ素結合が容易に切断されカルボアニオン種が発生する。さらに、リンイリドの反応にみられるように、β位に求核性の大きなヘテロ置換基があると容易にβ脱離反応を起こしてオレフィンを生成し得る。これらを総合して判断すれば、有機ケイ素試薬は他の有機金属化合物には見られない化学的特性を有することに鑑み、炭素-ケイ素結合を含む新しい合成試剤の創製研究に着手した。特に、結合の化学的安定性を考慮すれば、炭素-ケイ素結合と他の官能基とを組み合わせることによって新しい合成化学的機能をもった合成試剤の導出が可能であろうと期待される。

1-1. α-ヘテロシラン

α位にヘテロ置換基をもつシランは、脱シリル化によってα-ヘテロカルボアニオン種を、脱プロトン化によってα-ヘテロ-α-シリルカルボアニオン種を生成し得るので、カルボニル化合物によるトラップを経て、それぞれβ-ヘテロ置換アルコールおよびヘテロ置換オレフィンの合成に有用な試薬となり得ると期待される。

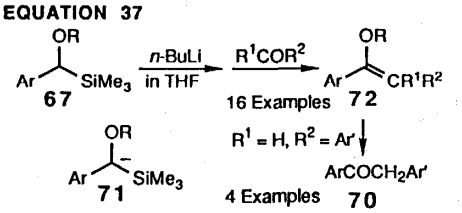
実際、α-アルコキシシラン **67** は DMF中でフッ化セシウムによって脱シリル化され、α-アルコキシカルボアニオン **68** を生成する。このアニオンをアルデヒドおよびケトンでトラップすると、非対称 1,2-ジオールの一方の水酸基のみがアルキル保護された化合物 **69** が良い収率で得られた(式 36)。[41] 保護基を架け替えることが自由にできるので、この反応は通常の方法では合成困難な非対称 1,2-ジオールのモノ保護体の合成に強力な武器となる。選択的な脱水、加水分解を経て、非対称ケトン **70** の合成にも拡張できる。

EQUATION 36



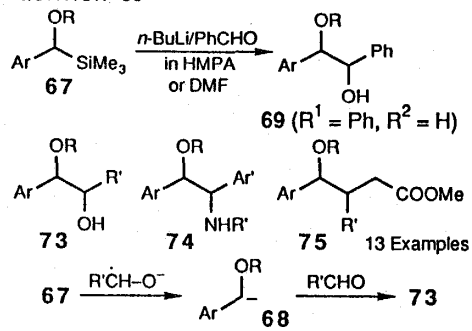
一方、α-アルコキシシラン **67** に THF 中0℃でブチルリチウムを作用させ、生じた赤色のシリル安定化カルボアニオン **71** をアルデヒドあるいはケトンでトラップすると、ビニルエーテル **72** が良い収率で得られた(式 37)。[42] 溶媒として THF の代わりに HMPA を用いてもやはり **72** が生成するが、その収率は低い。得られたビニルエーテル **72** を、E体、Z体の混合物のままでメタノール中で触媒量の塩酸と共に加熱すると、ケトン **70** に加水分解された。

EQUATION 37



ところが、同じシラン、アルデヒド、ブチルリチウムの組み合わせで試薬の添加順序を変えるだけで、全く異なった反応が起こる。すなわち、α-アルコキシシラン **67** とベンズアルデヒドとの HMPA 溶液に 0℃でブチルリチウムを滴下すると、すぐに溶液は濃い青色を呈し、後処理の後でほぼ定量的に前述の1,2-ジオールのモノ保護体 **69**(R^1 = Ph, R^2 = H) を与えた(式 38)。[43] この反応は DMF中では同様に進行するが、THF中では起こらない。ブチルリチウムの代わりに、金属リチウム、ナトリウムメトキシドを用いることができ、ブチルリチウム、金属リチウムは触媒量の使用で十分である。アクセプターとしては、芳香族アルデヒド、α,β-不飽和アルデヒド、脂肪族アルデヒド、イミン、α,β-不飽和エステルなどを利用できる(**73-75** の生成)。

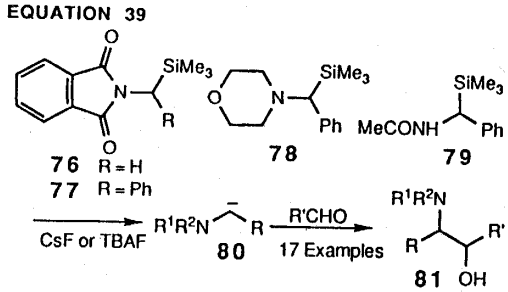
EQUATION 38



試薬の組み合わせ、使用できる溶媒の種類、反応中の濃い呈色などを基にして考察し、この反応にはアニオンラジカル種が関与していると推定された。すなわち、金属化合物から、溶媒を介するか否かは不明であるが、カルボニル化合物への一電子移動によって生じたアニオンラジカルが、シラン **67** からシリル基を引き抜いてカルボアニオン **68** が発生し、ついでカルボニル化合物へ付加する。ついで、反応生成物である付加体のアニオンが脱シリル化に関与して触媒反応がサイクルするものと説明できる。これは、アニオンラジカル種がシリル基の脱離に関与した初めての例となった。

α-ヘテロシランを合成化学的に利用する研究の一環として、α位に種々の置換形式のアミノ基をもつシラン **76-79** を新規合成した。これらは、DMF中フッ化セシウムあるいはフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)によって容易に脱シリル化されα-アミノ置換カルボアニオン種 **80** を生成した。さらに、アルデヒド類と反応してβ-アミノアルコール **81** を与えた(式 39)。[44] 結局、α-アミノシラン **76-79** は余り多くの例を見ないα-アミノカルボアニオンの合成等価体として利用できることが明らかとなった。

EQUATION 39



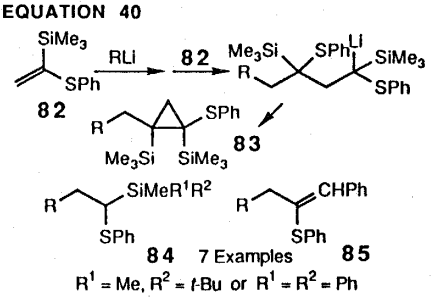
1-2. ビニルシラン

ある種の Grignard試薬がビニルシランに付加する反応が知られていたが、利用できる Grignard試薬が極めて限定されていてこの反応の合成化学的な価値は低かった。[45] ビニルシランのα位にアニオン安定化基があれば、求核剤の攻撃に対してオレフィン部が活性化され、一般の有機金属試薬との Michael付加反応を経てα-シリルカルボアニオン種が生成する。さらに引き続いて、求電子剤との反応を行うことができるので、これらのビニルシランは、新規なシリル安定化カルボアニオンの調製法を提供するのみならず、2つの炭素-炭素結合生成を一容器反応で達成できる有用な合成試薬となることが予想される。

この観点に立脚して、種々の電子求引性基をα位にもつビニルシラン化合物を合成し、その Michael付加反応および生成したカルボアニオン種の求核反応の検討に取り組んだ。

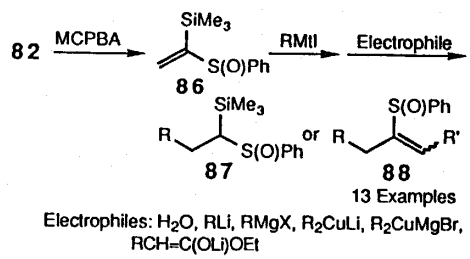
フェニルあるいはブチルリチウムなどのリチウム試薬は、(1-トリメチルシリルエテニル)スルフィド **82** とエーテルあるいは THF中で容易に反応するが、1:1付加体アニオンの生成でとどまらず、1:2付加体アニオンの 1,3-脱離による環化を経てシクロプロパン **83** をほぼ定量的に与えた(式 40)。[46] 2当量のリチウム試薬を用いてもほぼ同様の結果であった。このことは、チオ基とシリル基とで安定化されたカルボアニオンが、アクセプター **82** に対して極めて高い反応性をもつことを示している。そこで、**82** のトリメチルシリル基をより嵩高い *t*-ブチルジメチルシリルあるいはメチルジフェニルシリル基へと変えると、1:2付加体の生成が押さえられて 1:1付加体アニオンが選択的に生成し、求電子剤でトラップされて **84-85** を与えた。

EQUATION 40



チオ基よりもアニオン安定化能が大きなスルフィニル基をもつ 1-シリルエテニルスルホキシド **86** はスルフィド **82** の酸化反応で容易に合成できる。種々の有機リチウム、マグネシウム、銅試薬あるいはリチウムエノラートなどが **86** に Michael付加し、選択的に1:1付加体を生成した。付加体のアニオンは、水あるいはアルデヒドによるトラップを経てスルホキシド **87** あるいは 1-アルケニルスルホキシド **88** を与えた(式 41)。[46] この1:1付加体のアニオンの前駆体としてα-シリルスルホキシド **87** が挙げられるが、**87**は容易に sila-Pummerer 転位反応を起こすため不安定であり、**86**への Michael付加反応はスルフィニルおよびシリル安定化カルボアニオンの有用な調製法である。

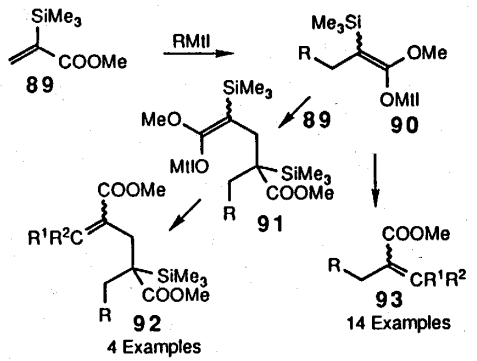
EQUATION 41



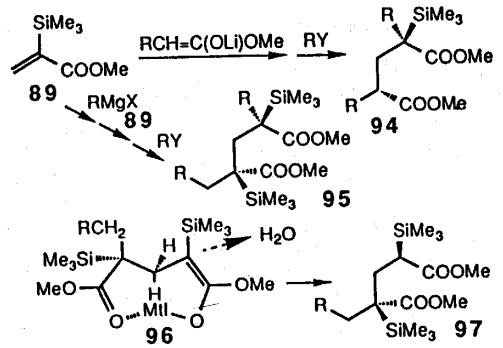
2-(トリメチルシリル)アクリル酸メチル **89** はアクリル酸メチルよりも優れた Michael アクセプターであるばかりでなく、1:1付加体のアニオンはカルボニル化合物との Peterson反応を経てα,β-不飽和エステルの合成に利用できよう。

2-シリルアクリレート **89** への Michael付加反応は、ドナー分子として 2-リチオ-1,3-ブタジエン、メチルリチオ(スルフィニル)メチルスルフィドなどのリチウム試薬を用いると主として1:1付加体アニオン **90** が生成するのに対して、アルキルおよびビニル置換の Grignard試薬の場合は1:2付加体アニオン **91** を選択的に生成する。フェニルマグネシウムブロミド、フェニルリチウム、エステルのリチウムエノラートなどは、反応条件によって、1:1付加体と 1:2付加体の混合物を与える(式 42)。これらの付加体アニオンは、カルボニル化合物との縮合を経てα,β-不飽和エステル **92-93** となる。[47]

EQUATION 42



EQUATION 43



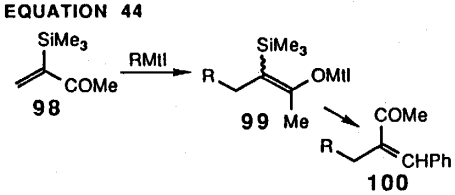
これらの Michael付加反応は、1:1付加体のアニオン **90** が最初に用いたドナー分子よりも反応性に富むことに起因する速度論支配下の反応であることが証明された。そこで、ドナーに対して2当量のアクセプター **89** を用いれば 1:2付加体 **91** が優先的に生成し、THF溶媒中、低すぎない反応温度(-30℃)で若干過剰のドナー分子に **89** を速やかに添加する方法で 1:1付加体 **90** が主生成物として得られる。マグネシウム試薬よりも活性なリチウム試薬の使用は、1:1付加体の生成に有利である。さらに、エステルのリチウムエノラートをドナーとして用いた場合は、THFよりも溶媒和能の小さなエーテルあるいはトルエン中での反応が 1:1付加体の生成に有利である。[48]

エステルのリチウムエノラートをドナーとして用いての 1:1付加体、あるいは、アルキル Grignard試薬を反応させての 1:2付加体のアニオンをハロゲン化アルキルと処理すると、アルキル化体 **94-95** が単一のジアステレオマーとして得られた(式 43)。[48] この高い立体選択性は、これらエステル基を分子内にもつエステルエノラート **96** が金属キレーションで大きく安定化されていることを示している。マグネシウムエノラートの場合このキレーションはエーテル溶媒中では相当強く、驚いたことに、付加体のアニオンを水でクエンチしてもやはり単一のジアステレオマー **97** が得られた。[49] THF中のマグネシウムエノラートあるいはエーテル中でのリチウムエノラートのキレーションは比較的弱く、水によるクエンチではジアステレオ選択性は低い。

2-シリルアクリレート **89** のエステル基をアシル基に変えた 3-トリメチルシリル-3-ブテン-2-オン **98** は、**89** よりもさらに優れたアクセプターとして機能する。

すなわち **98** は、メチル、一級、二級、三級のアルキル Grignard 試薬およびフェニルマグネシウムブロミドの総てに対して 1:1付加体アニオン **99** のみを生成し、ベンズアルデヒドによるクエンチでエノン**100** を与えた(式 44)[50]。この Michael-Peterson 連続反応は、エーテル中室温では熱力学支配下に進行し *(E)*-オレフィンが優先的に生成するのに対し、THF中 -78℃では速度論支配下に進み*(Z)*-オレフィンが主生成物となる。

EQUATION 44

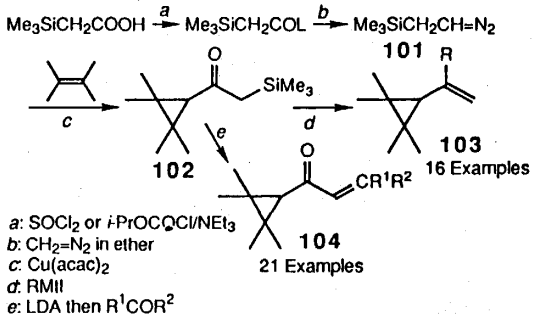


1-3. 1-ジアゾ-3-シリルプロパノン

シリル基と他の官能基との組み合わせによる新規な官能性試剤として、ジアゾケトン官能基とシリル基とを併せもつ 1-ジアゾ-3-シリルプロパノン **101** に注目した。 **101** は、シリル酢酸を酸塩化物あるいは混合酸無水物に導いた後、ジアゾメタンと反応させて容易に得られる。触媒量の $Cu(acac)_2$ の存在下 **101** とスチレン、アルケン、ビニルエーテルなどの不活性オレフィン類との反応でシクロプロピルシリルメチルケトン **102** を得た。シクロプロパン **102** は、α-シリルケトン構造をもつため湿気に対して敏感で、容易に脱シリル化する。そのため反応後の粗生成物を単離することなく、有機リチウム試薬あるいは Grignard試薬などの求核剤と処理するとビニルシクロプロパン体 **103** が、LDAで脱プロトン化して生成したシリル安定化カルボアニオンとカルボニル化合物との Peterson

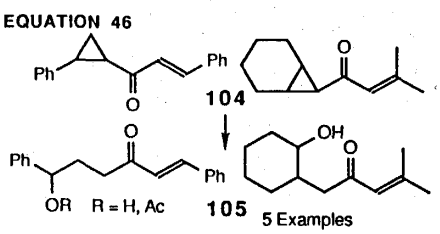
反応を行えば、1－アルケニルシクロプロピルケトン **104** が得られた(式 45)。[51]

EQUATION 45

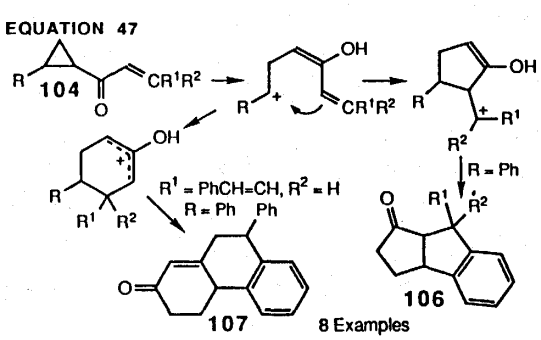


エノン **104** のシクロプロパン環は、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはトリフルオロボラン/無水酢酸触媒下で開裂してγ'-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトン **105** あるいはその誘導体を与えた(式 46)。[52] シクロプロパン環上あるいはエノンのオレフィン末端にカチオン中心を安定化する置換基がある場合には、ポリリン酸触媒下でシクロプロパン環がシクロペンタノンあるいはシクロヘキセノンに環拡大を起こして、**106-107**を生成した(式 47)。[52] これらの反応は、エノンのカルボニル酸素上へのプロトン化、開環によるカルボニウムイオンの生成、エノール部分への閉環反応を経て進行する。

EQUATION 46

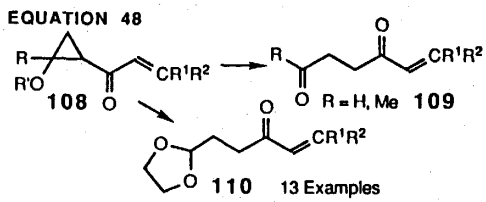


EQUATION 47



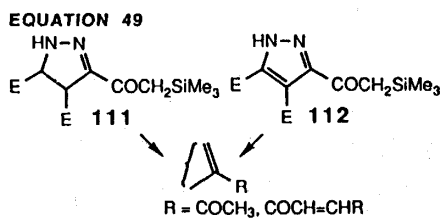
ジアゾケトン **101** とビニルエーテルとの反応で容易に得られシクロプロパン環上にアルコキシをもつエノン **108** は、トリフルオロ酢酸を用いての開環反応で末端にホルミル基あるいはアシル基をもつエノン体 **109** あるいはそのアセタール保護体 **110** の優れた前駆体となる(式 48)。[52]

EQUATION 48



1-シリル-3-ジアゾプロパノン **101** はジアゾケトン1,3-双極子として、電子求引性基で活性化されたオレフィン、アセチレンへの環状付加反応を起こし、それぞれ、シリルアセチル基をもつピラゾリン、ピラゾール誘導体 **111-112** を与える。その後、シリルアセチル基を利用しての種々の修飾が行える(式 49)。[51]

EQUATION 49



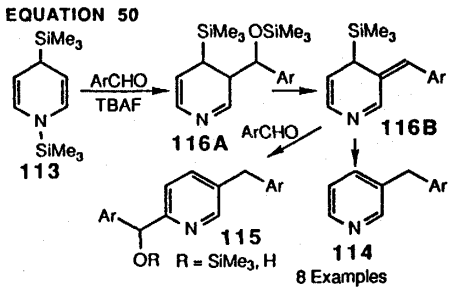
1-4. 1,4-ジシリル-1,4-ジヒドロピリジン

ピリジンに金属リチウム存在下クロロトリメチルシランを作用させると、1,4-ジシリル-1,4-ジヒドロピリジン **113** が得られる。[53] **113** は同一分子内にアリルシランおよび *N*-シリルエナミンの2つの官能基をもっているので、これらを利用しての炭素－炭素結合形成反応を経てピリジン環への位置選択的な置換基導入反応が開けるものと期待される。

THF中室温下で、ジシリルジヒドロピリジン **113** と芳香族アルデヒドとの当量混合物に触媒量(10 mol%)のTBAFを作用させると、3-アルキルピリジン **114** が中程度の収率で得られた(式 50)。[54] 幾つかのケースで 2,5-ジ置換体 **115** が副生することから、**114** 生成の反応機構としては、窒素上のシリル基の脱離により発生した 3-アザペンタジエニルアニオンとアルデヒドとの付加体 **116A** からのシラノールの

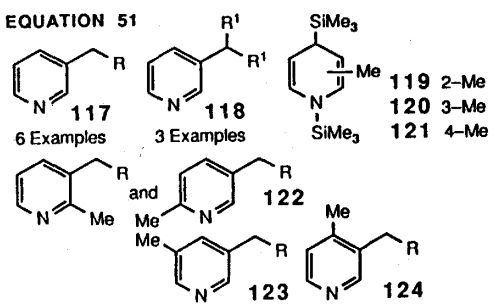
脱離による **116B** の生成、第二の脱シリル化、プロトン化を経る経路が有力である。[55] **116B** の脱シリル化で発生したアニオン **116C** がアルデヒドと反応すれば **115** を与える。

EQUATION 50



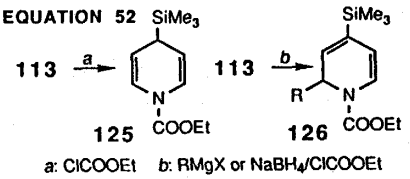
芳香族アルデヒドの代わりに一級、二級、三級の脂肪族アルデヒド、オレフィンアルデヒドを用いても、3-アルキルピリジン **117** の収率は遜色がない。ケトンも同様に **113** と反応して、 **118** を与える。さらに、単純なアルキル基で置換されたピリジンから還元的ジシリル化を経て合成される置換 1,4-ジシリル-1,4-ジヒドロピリジン **119-121** も、同様の条件下でアルデヒド類と反応して、3-アルキル置換ピリジン **122-124** を生成した(式 51)。[55]

EQUATION 51



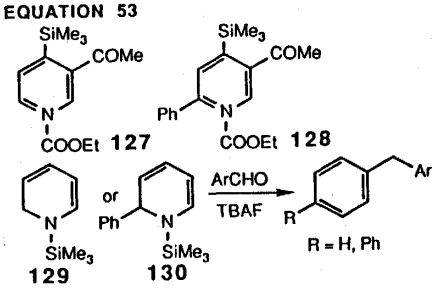
1,4-ジシリル-1,4-ジヒドロピリジン **113** は、クロロ蟻酸エチルと室温下で反応してほぼ定量的に **113** の窒素上のシリル基がエステル基で置き換わった **125** を与えた(式 52)。[56] **125** のアリルシラン部分を利用すれば、脱シリル化で生成するアニオンのアルキル化を経て2-アルキルピリジンが合成できると予想される。一方 **113** は、クロロ蟻酸エチルの存在下 Grignard 試薬、$NaBH_4$との反応で、求核試薬が 2 位に位置選択的に付加した **126** を与えるはずなので、 **126** からの脱シリル化が行えれば 2位に置換基をもつピリジンの選択的な合成の道が開拓できることになる。

EQUATION 52



しかし実際には、F^-アニオン存在下で **125** とアルデヒドとの反応は起こらなかった。僅かに、塩化アルミニウム触媒下でのアセチル化、酸化を経て 3-アセチル体 **127** が得られたがその収率は低かった(式 53)。同様に、**126**(R=Ph) も 3 位でアセチル化され **128** を与えた。しかし、これらの 3-置換体からのシリル基の脱離には成功しなかった。そこで、フェニルリチウム、$LiAlH_4$ とピリジンとの反応生成物をクロロトリメチルシランでトラップして、対応するシリル化ジヒドロピリジン **129-130** を合成した後、フッ素イオン存在下でアルデヒドとの反応を行った。この方法で 3-置換ピリジンが合成できることが判明したが、収率の点で問題を残した。

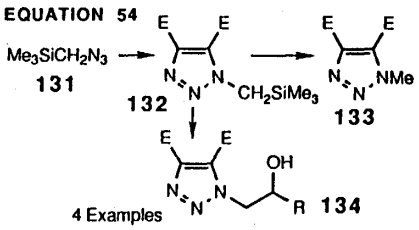
EQUATION 53



1-5. シリルメチルアジド

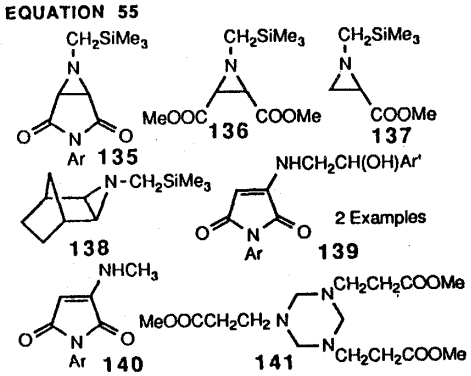
シリル基と他の官能基との組み合わせ官能基の一環としてα-アジドシランに着目し、この組み合わせ官能基をもつ最も簡単な分子として、非爆発性の(トリメチルシリル)メチルアジド **131** を合成した(式 54)。[1] アジド **131** は 1,3-双極子として活性化アセチレンに環状付加して、ほぼ定量的に *N*-(シリルメチル)トリアゾール **132** を与えた。**132** の側鎖のシリルメチル基はTBAF存在下で容易に脱シリル化されて対応するアニオン種を生成し、水あるいはアルデヒドでのトラップにより側鎖が修飾されたトリアゾール **133-134** を与える。

EQUATION 54



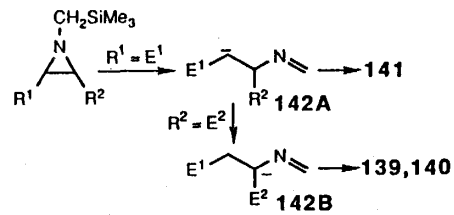
一方、**131** は電子求引性基で活性化されたオレフィンあるいはノルボルネンと反応して、*N*-(シリルメチル)トリアゾリンを生成する。これを単離することなくそのまま光照射下で脱窒素して、*N*-(シリルメチル)アジリジン **135-138** を得る(式 55)[57]。マレイミド環を含むアジリジン **135** はF^-アニオンを作用させると開環して、水あるいはアルデヒドによるクエンチの後に、**139-140** を与えた。ジメチルフマレート付加体 **136** も同様な開環を起こすのに対し、メチルアクリレート付加体 **137** は開環の後三量化してペルヒドロトリアジン **141** を与えた。

EQUATION 55



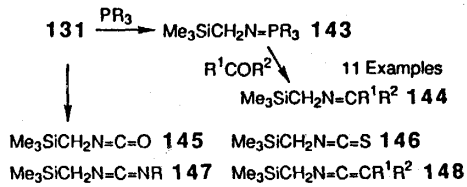
これらの前例を見ないアジリジン環の開環反応はシリル基の脱離によって誘引されたもので、電子求引性基 E^1 によるアニオン安定化が開環を容易にしている(式 56)。生成したイミンカルボアニオン **142A** は、隣接炭素上に第二のアニオン安定化置換基 E^2 がある時、プロトンの 1,2-移動によりさらに大きな安定性をもつ 2-アザアリルアニオン **142B** に異性化する。**142B** のクエンチで **139-140** が生成する。そのような安定化基がなければ、**142A** はそのままクエンチされた後三量化して **141** を与える。さらに、電子求引性基をもたないオレフィンから誘導されたアジリジン(例えば、**138**)は、F^-イオンの作用でアジリジン環の開環を起こさない。

EQUATION 56



アジド **131** は、ホスフィンと容易に反応して *N*-(シリルメチル)イミノホスホラン **143** を与える。さらに、**143** はカルボニル化合物と縮合して *N*-(シリルメチル)イミン **144** となる(式 57)。[2] 合成を目的とする場合には、アジド **131** とカルボニル化合物との混合物をトリフェニルホスフィンの存在下で加熱して *N*-(シリルメチル)イミン **144** を得る方法が便利である。カルボニル化合物の代わりに、二酸化炭素、二硫化炭素、イソシアナート、イソチオシアナート、ケテンなどを用いることができ、それぞれ *N*-(シリルメチル)イソシアナート **145**, イソチオシアナート **146**, カルボジイミド **147**, ケテンイミン誘導体 **148** を合成することができる。これらの化合物は、前述したように、"脱シリル化法"によるアゾメチンイリドの発生の重要な出発物質となる。

EQUATION 57



2. リン官能化試剤

リン官能基は、隣接炭素上に安定なアニオンを生成できることから、ハロゲン化アルキルによるアルキル化およびカルボニル化合物との縮合によるオレフィン合成などに有力な武器となる。特に、ホスホリル基は適度な電子求引性と金属への配位を可能にするオキシド型の酸素原子をもつ他に、リン酸エステルとしての適度な化学的安定性を備えている。従って、ホスホリル基を他の官能基と組み合わせることによって、新規な複合官能基が設計可能となろう。

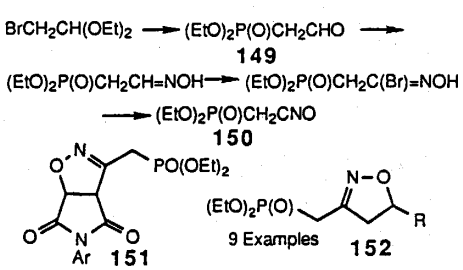
2-1. 官能化ニトリルオキシド

複素環を官能基ブロックとして利用する有機合成化

学手法の開発は、複素環化学の立場からも重要な研究課題である。この目的のためには、複素環が合成化学上重要な官能基をマスクしていること、この複素環が通常の反応条件下で安定であること、特定の反応条件下で効率的な脱マスク化が行えること、などが満足されねばならない。イソオキサゾールおよびイソオキサゾリンは、還元的に窒素-酸素を切断することにより、1,3-ジケトン、β-ヒドロキシケトン、β-アミノケトン、α,β-不飽和ケトンなどの官能基への変換が容易に行えるので、目的に適う複素環であると言える。これらイソオキサゾール誘導体の合成法として重要なニトリルオキシドの環状付加反応は、電子過剰型から電子不足型の広範な親双極子に対して行い得る特長をもつ。従って、新たな官能基を導入した官能化ニトリルオキシドの開発研究が意味をもつこととなる。この観点から、リンおよび硫黄官能化ニトリルオキシドの開発研究を行った。

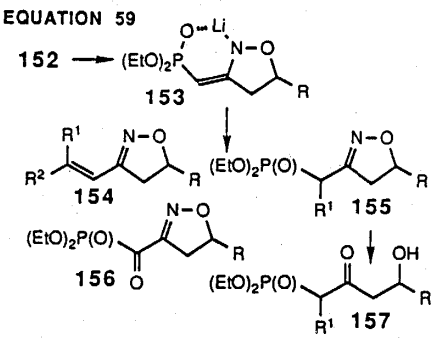
ブロモアセトアルデヒドのアセタールの Arbuzov 反応、加水分解で得られるアルデヒド **149** をオキシムに導いた後、DMF中、2当量の *N*-ブロモスクシンイミド(NBS)およびトリエチルアミンで処理すると、ホスホリルアセトニトリルオキシド **150** が発生する(式 58)。[58] ニトリルオキシド **150** はマレイミドでトラップされて、対応する環状付加体 **151** を80%収率で与えた。さらに **150** は、アシル、エステル、シアノ、スルホニルなどの電子求引性基をもつオレフィン類、アルキル、アルコキシルなどの電子供与基をもつオレフィン類の他に、スチレン、3-ブロモプロペン、アクロレインジエチルアセタールなどともレギオ選択的に環状付加して、5位に種々の置換基を有する 3-ホスホリルメチル-2-イソオキサゾリン **152** を生成した。

EQUATION 58



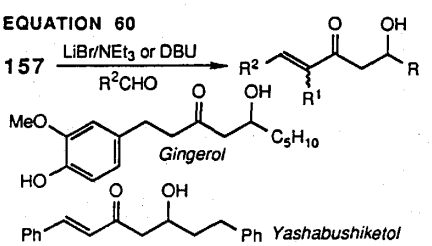
152 は、ブチルリチウムでリチオ化した後カルボニル化合物と Horner-Emmons反応して、3-(1-アルケニル)-2-イソオキサゾリン **154** を与えた。カルボニル化合物としてアルデヒドを用いた場合は、生成するオレフィンは専ら E-異性体である(式 59)。[59] リチオ体 **153** をハロゲン化アルキルでアルキル化すれば 3-アルキル置換体 **155** を、−78℃で酸素酸化すれば 3-アシル置換体 **156** を合成できる。さらに **155** は、Raney Ni 上での接触還元によって、α'-ホスホリル-β-ヒドロキシケトン **157** へ誘導できる。

EQUATION 59



Raney Niによる接触還元では同時に炭素-炭素二重結合が還元されるので、イソオキサゾリン **152** の Horner-Emmons 反応は還元の後に実施することが望ましい。β-ヒドロキシケトン **157** の Horner-Emmons 反応はレトロアルドール反応が併発するなどの困難さを伴ったが、水酸基を保護することなく、LiBrと NEt_3あるいは DBUを組み合わせた弱い塩基を用いて、反応温度を制御することによって克服することができた(式 60)。[60] Horner-Emmons 反応と Raney Niによる接触還元の順序をうまく組み合わせることによって、Gingerol, Yashabushiketol, Dihydroyashabushiketolなどの合成が達成された。

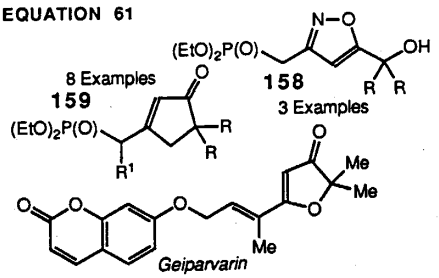
EQUATION 60



ニトリルオキシド **150** とプロパルギルアルコール類との反応、生成したイソオキサゾール **158** の3位側鎖でのアルキル化、Raney Niによる接触還元、8%塩酸触媒下での閉環反応を経て、天然物中にしばしば見られる重要な複素環骨格である 3(2*H*)-フラノン **159** が容易に合成できる(式 61)。[61] この一連の反応は、

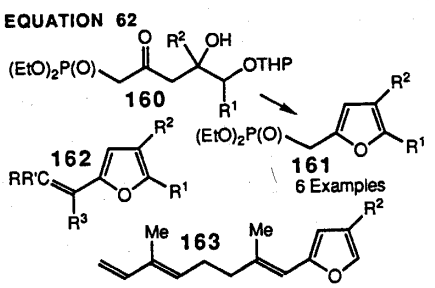
抗癌剤として将来性が見込まれる天然物 Geiparvarin の高効率的な合成ルートを提供した。

EQUATION 61



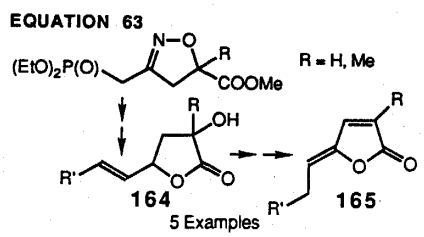
ニトリルオキシド **150** とアリルアルコール類との環状付加反応と、それに続く Raney Ni触媒下での還元開裂で得られる β,γ-ジヒドロキシケトン **160** は、酢酸ナトリウムと共に加熱すると 2-(ホスホリルメチル)フラン誘導体 **161** を生成する(式 62)。[62] アルキル基を導入した後に Raney Ni上で接触還元しさらに Horner-Emmons反応を行うと、やはり天然物の基本骨格として重要な 2-(1-アルケニル)フラン **162** へ誘導できる。一例が、オーストラリアの軟サンゴから単離されたテルペン **163** の合成への応用である。

EQUATION 62



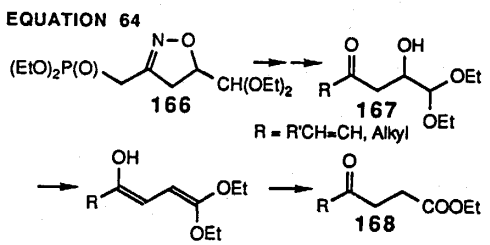
アクリレートあるいはメタクリレートへの環状付加反応の後、Raney Ni還元、Horner-Emmonsオレフィン化、$NaBH_4$によるカルボニル基の還元、ラクトン化を経て、5-(1-アルケニル)-4,5-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2(3*H*)-フラノン **164** を得た(式 63)。[63] **164** の脱水、二重結合の異性化は、(*Z*)-5-アルキリデン-2(5*H*)-フラノン **165** の便利な合成法となる。

EQUATION 63



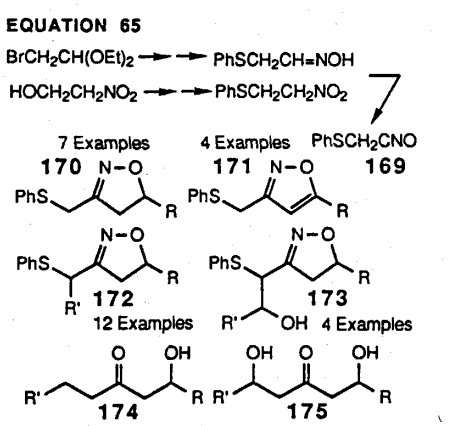
アクロレインアセタールへの環状付加体 **166** から誘導できる β-ヒドロキシケトン **167** は、クロロホルム中HClと処理すると γ-オキソエステル **168** へと変換された(式 64)。[64] この反応は、途中に生成した α,β-不飽和ケトン中間体のケテンアセタールを経る酸触媒下での脱共役化反応であり、酸触媒下でほぼ完全に脱共役化を起こした極めて珍しいケースである。

EQUATION 64



以上述べたように、ニトリルオキシドの環状付加反応で生成するイソオキサゾールあるいはイソオキサゾリンは、窒素-酸素結合の Raney Niによる還元的開裂を経て種々の官能基へと脱マスク化される。従って、この還元の過程で脱離できる官能基が導入されたニトリルオキシドは、リン官能化ニトリルオキシド **150** とは合成的に異なる意味をもつことになる。硫黄官能基がこの目的に合致する。フェニルチオアセトニトリルオキシド **169** は、ブロモアセトアルデヒドのジエチルアセタールあるいは 2-ニトロエタノールから出発して、容易に合成できる(式 65)。[65] リン官能化ニトリルオキシド **150** と比較して若干収率は低いながら、オレフィン、アセチレンとの環状付加反応でイソオキサゾリン **170**，イソオキサゾール **171** を与える。**170** の3位側鎖上のアニオンを利用してのカルボニルへの求核付加、アルキル化によって **172-173** とした後、Raney Niで還元すると、期待通り、イソオキサゾ

EQUATION 65



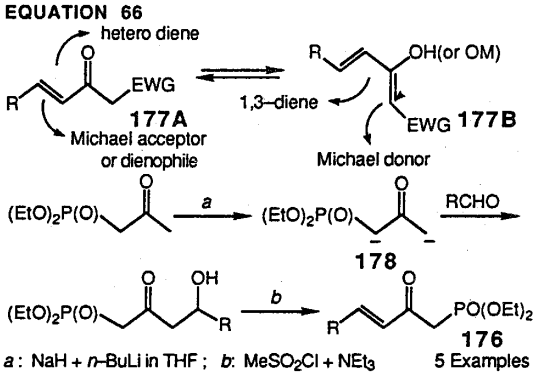
リンの開裂と同時に硫黄官能基の還元的除去も併発し、β-ヒドロキシケトン **174-175** が得られた。かくして **169** の硫黄官能基は、3位側鎖上に置換基を導入するための役割を終えると、複素環に含まれる官能基の脱マスク化の段階で除去できる。

2-2. 2-オキソ-3-アルケニルホスホナート

カルボニル基の隣接炭素上に電子求引性基(EWG)をもつエノン **177A** は、極性溶媒中で容易にジエノール **177B** へ異性化する(あるいは変換され)と予想され、エノン、ジエノールそれぞれに特異な反応性が期待される興味ある共役系である(式 66)。例えば、エノン型 **177A** はヘテロジエン、Michael受容体として、ジエノール型 **177B** はヘテロジエン、Michael供与体となり得る。電子求引性基としてホスホリル基をもつエノンである 2-オキソ-3-アルケニルホスホナート **176** は、同様な反応性の他に、リン官能基との組み合わせによる新しい機能の発現が期待される。

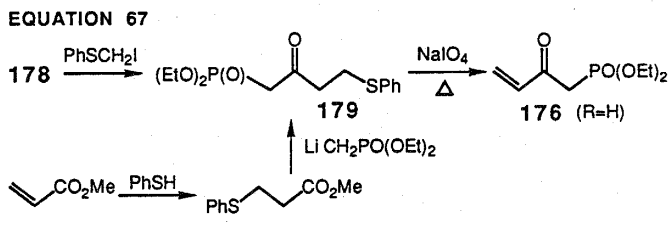
まず、**176** の新しい一般的合成法の開発について検討した。**176** は、2-オキソプロピルホスホン酸ジエチルから発生させたジアニオン **178** とカルボニル化合物との反応で得られるケトアルコールのメシル化、β脱離を経て良い収率で合成された(式 66)。[66]

EQUATION 66



エノンのオレフィン末端が無置換の **176**(R＝H)の合成には、式66で示した方法の他にジアニオン **178** のフェニルチオメチル化で得られるスルフィド **179** を酸化した後、熱分解する方法も有効である(式 67)。スルフィド **179** は、アクリル酸メチルとチオフェノールとの Michael 付加体をホスホリルメチル化しても得られる。[67]

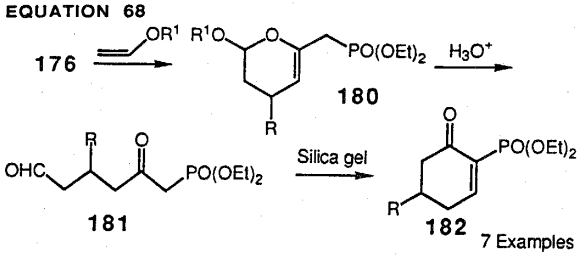
EQUATION 67



エノンとしてのメチルビニルケトンとビニルエーテルとのヘテロ Diels-Alder反応は古くから研究されてきたが、合成化学への応用例はあまり知られていない。さらに、ヘテロジエン/ジエノールの両ジエン性をもつ共役系をジエンとして用いる Diels-Alder反応の研究例は殆ど知られていない。[68] そこで、**176** のヘテロジエンとしての反応性の検討と合成化学への応用について研究した。

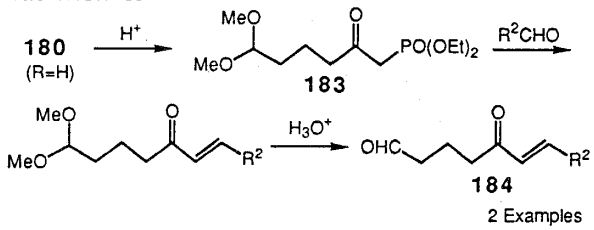
176 と大過剰の鎖状ビニルエーテルのベンゼン溶液を、触媒量のエチルジイソプロピルアミン存在下85-185℃で長時間加熱すると、ヘテロ Diels-Alder 付加体**180** がレギオ選択的に得られた。しかし、反応の立体選択性は低かった。ジヒドロピラン **180** を 4 M塩酸で加水分解して得られるケトアルデヒド **181** は不安定で、シリカゲルカラムクロマト処理中に分子内アルドール縮合を受けてリン官能化シクロヘキセノン誘導体 **182** へと変化した(式 68)。[66] **182** は、環形成試剤としての利用が期待できる化合物である。

EQUATION 68



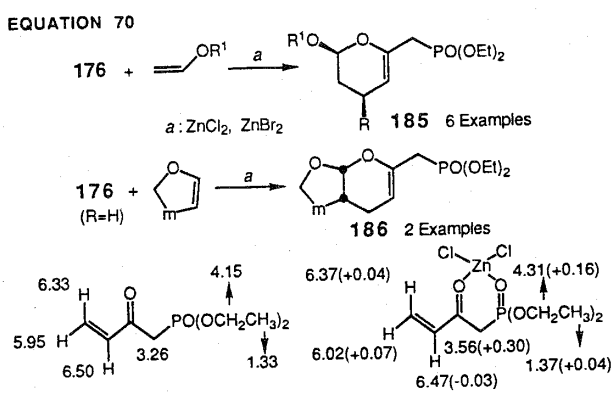
一方、ジヒドロピラン **180** を *p*-トルエンスルホン酸存在下、メタノール中で加溶媒分解すると、対応するケトアセタール **183** が得られる。Horner-Emmons反応、アセタールの加水分解を経て、**183** は 5-オキソ-6-アルケナール **184** へと容易に変換される(式 69)。[69] **184** は、多様な官能基をもつ化合物なので、重要な合成中間体としての利用が期待できる。

EQUATION 69



エノン **176** を用いるこれら一連の合成反応における問題点は、**176** のヘテロ Diels-Alder反応において大過剰のビニルエーテル(20当量)と共に高温下(85-185 ℃)で長時間の加熱を必要とすることである。この点を解決するために、ルイス酸存在下での **176** とビニルエーテルとのヘテロ Diels-Alder反応について検討した。ルイス酸として安価で入手容易な $ZnCl_2$, $ZnBr_2$を用いると、**176** と鎖状ビニルエーテル(3当量)のヘテロ Diels-Alder 反応は室温下で速やかに進行し、レギオ選択的かつ高立体選択的(エンド)環状付加体 **185** が好収率で得られた。環状ビニルエーテル(3当量)との反応も同様に容易に進行し、環状付加体 **186** が得られた(式 70)。[70]

EQUATION 70

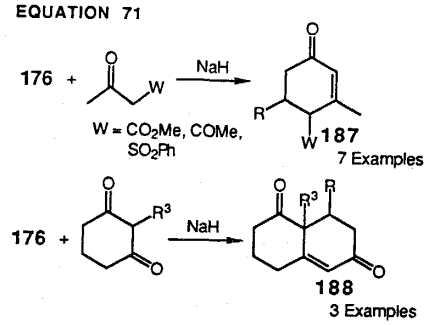


一般にエノンとビニルエーテルとのヘテロ Diels-Alder 反応では、ルイス酸の使用はビニルエーテルの重合をもたらすに過ぎない。**176**のヘテロ Diels-Alder反応がルイス酸の効果的な触媒作用を受けたのは、ルイス酸が **176** をエノール化することなく安定なキレーションを形成するため、ビニルエーテルの重合が抑制されたためである。

ついで、エノン **176** の Michael受容体としての反応性に着目して、**176** と活性カルボニル化合物あるいはシリルビニルエーテルとの Michael 付加反応を経る種々の官能化シクロヘキセノン誘導体の合成について検討した。

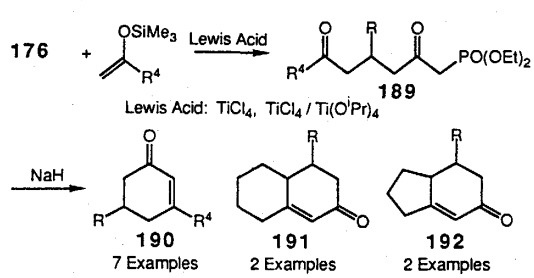
安定化カルボアニオンと **176** との反応では、Michael 反応で生成したアニオンがそのまま分子内で Horner-Emmons 反応を起こし、シクロヘキセノン **187** が得られた(式71)。[67]

EQUATION 71



しかし、リチウムエノラートとの反応では、エノン **176** の活性水素が引き抜かれるために Michael 反応生成物は得られず、原料 **176** の回収に終わった。この問題点は、酸性雰囲気下 Michael供与体としてシリルエノールエーテルを用いることにより解決できた。すなわち、**176** とシリルエノールエーテル(1～2当量)とを塩化メチレン中、$TiCl_4$あるいは$TiCl_4/Ti(i\text{-}PrO)_4$存在下[71] 低温(-50～-78 ℃)で反応させて、Michael 付加体**189**を好収率で得た。ついで、このようにして合成した付加体 **189** に THF中あるいは THF-HMPA中で水素化ナトリウムを作用させて分子内 Horner-Emmons 反応を行い、シクロヘキセノン誘導体 **190**-**192** を得た(式72)。[67]

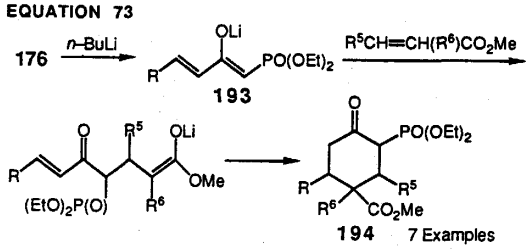
EQUATION 72



さらに、**176** の Michael 供与体としての反応性についても検討した。すなわち、**176** とブチルリチウムと

から発生させたジエンエノラート **193** と α,β-不飽和エステルとの THF中加熱下での反応では、分子間/分子内のくりかえし Michael反応が一挙に進行し、対応するリン官能化シクロヘキサノン誘導体 **194** を与えた(式73)。[67]

EQUATION 73



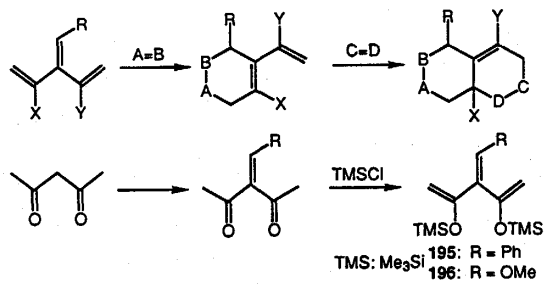
Ⅲ Diels-Alder反応を含む新しい合成プロセスの開発

高い立体特異性、立体選択性、配向選択性を示す6員環形成反応として知られる Diels-Alder反応は、有機合成において最も信頼性の高い有用な反応の一つである。[72] 従って、Diels-Alder反応を一段階として組み込んだ連続的な反応系は、新規な位置および立体選択的な縮合多環骨格の合成法となり得るであろう。このような観点に立脚すれば、Diels-Alder反応を含む連続反応を行い得る基質の設計と合成、およびこの連続反応の合成化学的利用の研究が有機合成化学上重要な意味をもつことが理解される。

1. 交差共役トリエンのジエン伝達 Diels-Alder反応

立体化学的選択性の高い Diels-Alder反応をくりかえして行うことができる共役系の開発は、高度に立体規制された縮合多環骨格の有力な合成法を提供することになる。そこで、交差共役トリエンを重複したジエン成分として用いるくりかえし型の Diels-Alder反応の開発をめざした(式 74)。この反応系においては、トリエンの一方のジエンで第一の Diels-Alder反応が起こり1つの 6員環とエンド二重結合が形成される。この二重結合と残存する二重結合との間に新たな1,3-ジエンが形成されるので、ここで第二の Diels-Alder反応が起こって、結局、2つの6員環が縮環した化合物が生成することになる。この連続反応系の特徴は、反応の過程においてジエン官能基が伝達される点にある。そこで、この種のくりかえし Diels-Alder反応は"ジエン伝達 Diels-Alder反応"と呼称できる。[73, 74]

EQUATION 74

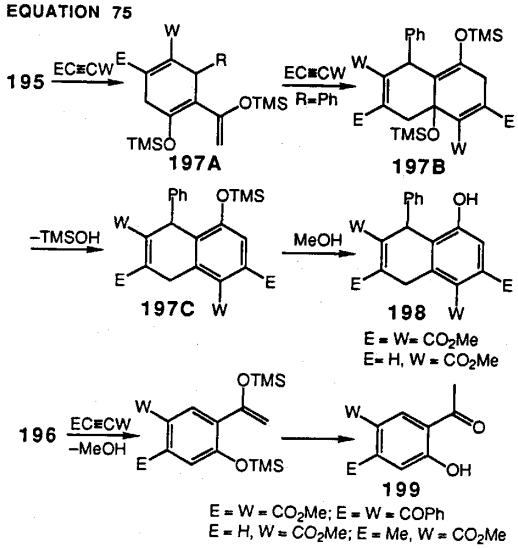


特に、3-メチレン-2,4-ペンタンジオンのシリル化[75]を経て容易に合成される共役系 **195** および **196** は、"ジエン伝達 Diels-Alder反応"に適した交差共役トリエンであることが判明した。すなわち 2個のシリルオキシ基は、第一および第二の両方の Diels-Alder反応においてジエン成分に高い反応性を保証すると同時に、付加反応の配向選択性を制御する置換基として働く。さらに、生成した縮合環系に酸素官能基を導入し、脱シリル化を経て環状付加体の不飽和度を高めるのに役立つ。特に、トリエン **196** はメトキシル基を有するために **195** より高い活性をもつ。

トリエン **195** とアセチレン親ジエンとの反応では(ベンゼン中加熱還流)、主生成物として1:2付加体に由来する化合物 **198** が生成した。**198** の生成は、1:1付加体 **197A** にもう一分子のアセチレンが反応して1：2付加体 **197B** が生成した後、脱シラノールで **197C** を経たものである(式 75)。非対称アセチレンとの反応で選択的に **198**(E = H, W = COOMe)が生成したことが示すように、第一および第二の Diels-Alder反応の配向選択性は2個のシリルオキシ基によって完全に制御されている。活性トリエン **196** との反応は室温下でも容易に進行するが、反応条件下でメタノールの脱離が容易に起こるため 1:1付加体に由来する **199** が唯一の生成物として得られた。[76, 77]

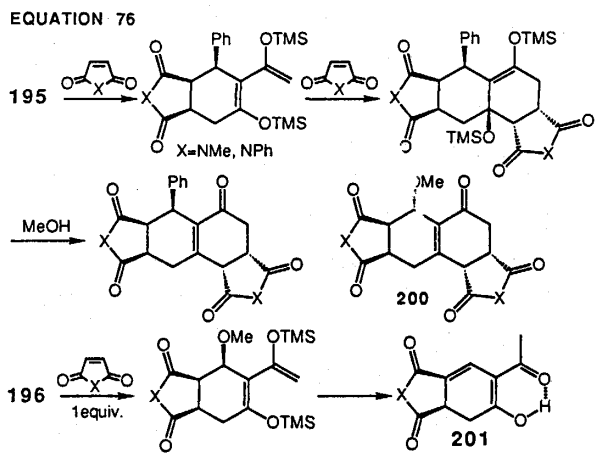
次に、ジエン伝達 Diels-Alder反応の立体化学的特徴を知るために、交差共役トリエンとオレフィン親ジエンとの反応を検討した。[77, 78] **195** および **196** と環状オレフィン親ジエンであるマレイミドとの反応において、第一の環状付加は2つの 1,3-ジエン構造のうちトランスジエン側で高いエンド選択性を示し、[72] 第二の環状付加において、親ジエンは新たに生じたジエン

EQUATION 75



部の立体障害の少ない側よりエンド接近で付加した(式 76)。活性トリエン **196** は高い官能基選択性を示し、マレイミドの量に応じて 1:2付加体 **200** と 1:1付加体 **201** とを選択的に生成した。

EQUATION 76

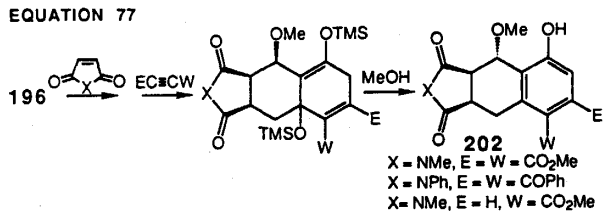


一方、**195** および **196** と非対称オレフィンとのDiels-Alder反応では、一般に 1:1付加体由来の生成物が生成するが立体選択性は低く、エキソ、エンド付加体の混合物となる。

以上の結果を基にして、第一および第二の Diels-Alder反応に異種の親ジエンを用いる“交差型ジエン伝達 Diels-Alder反応”への展開を試みた。[79, 80]

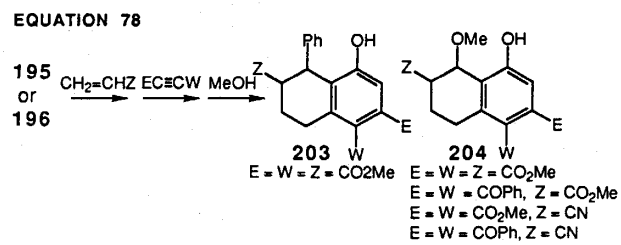
すなわち、活性トリエン **196** と1当量のマレイミドとの反応で生成する1:1付加体を単離することなく、第二の親ジエンとしてアセチレン親ジエンとの反応を行うと、立体選択的な交差型付加体由来の生成物 **202** が得られた(式 77)。最初の Diels-Alder 反応で形成される6員環上のメトキシル基の反転は、脱離-再付加経路を経て反応の後処理の段階で起こったものである。

EQUATION 77



交差型反応に適したもう 1つの組み合わせは、トリエン **195** および **196** との反応で選択的に 1:1付加体を与える非対称オレフィンを第一の親ジエンに用い、ついで、活性な親ジエンとの第二の Diels-Alder反応を行う方法である(式 78)。第二の親ジエンとしてアセチレンを用いると配向選択的交差型付加体 **204,205** が得られた

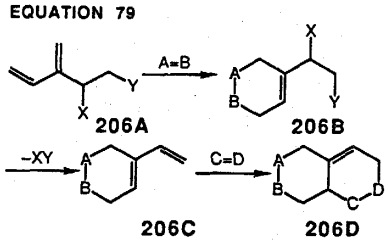
EQUATION 78



2. 交差共役トリエン等価体の分子設計

上述したように、交差型ジエン伝達反応が可能な共役トリエンと親ジエンとの組み合わせはかなり限定される。そこで、ジエン伝達 Diels-Alder反応の等価反応の開発と、この反応系の交差型反応への拡張とを研究した。基本的な考え方は、交差共役トリエンの合成等価体 **206A** を用いて第一の Diels-Alder 反応、1,3-ジエンの形成反応、第二の Diels-Alder 反応と、段階的に2度の Diels-Alder 反応をくりかえす点にある。すなわち、まず、等価体ジエン **206A** と親ジエン A=Bとの Diels-Alder反応によって 1:1付加体 **206B** を生成させ、二重結合の保護基XYの除去によりジエン **206C** に導いた後に、第二の親ジエン C=Dを作用させて交差型の 1:2付加体 **206D** を得ようとするものである(式 79)。

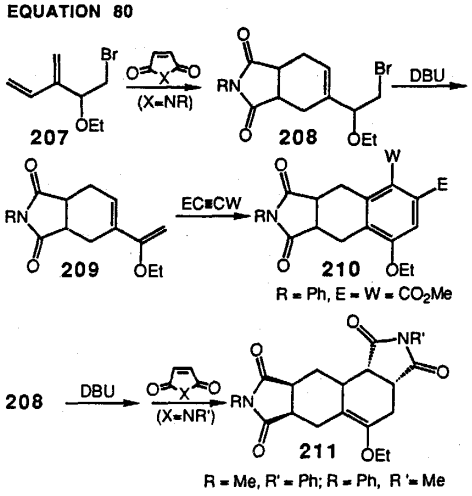
EQUATION 79



この観点に立って、工業原料として入手の容易なクロロプレンから誘導される Grignard 試薬[81] あるいは 2-リチオ-1,3-ブタジエンをジエン単位導入剤として用いるトリエン等価体の合成を行い、その段階的くりかえし Diels-Alder 反応の開発を検討した。

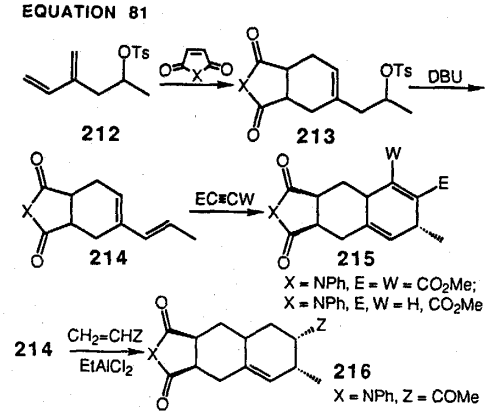
まず、クロロプレンの Grignard試薬とハロエーテルとのカップリング反応で合成できるジエンエーテル **207** の反応を検討した(式 80)。 **207** とマレイミドとの反応で定量的に生成する 1:1 付加体 **208** を DBU で処理すると、脱 HBr反応によってエトキシル基で活性化された 1,3-ジエン **209** が得られる。**209** とアセチレン親ジエンとの反応後、反応生成物をクロラニルで脱水素すると、交差型 1:2 付加体 **210** が得られた。また、反応系中で生成させた **208** とマレイミドとの第二の Diels-Alder 反応を行うと、立体選択的交差型 1:2 付加体 **211** を得ることができる。[82]

EQUATION 80



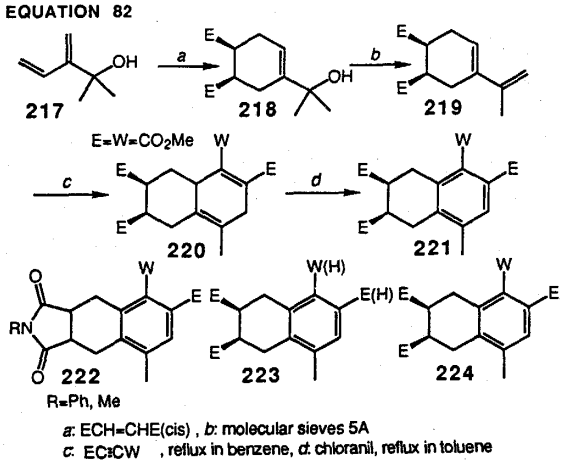
一方、クロロプレンの Grignard試薬とオキシランとの反応で合成できるジエントシラート **212** も同様な目的で使用できる(式 81)。[83] すなわち、 **212** とマレイミドとの Diels-Alder反応で定量的に生成する付加体 **213** を DBUで処理すると、*(E)*-1,3-ジエン **214** が主生成物として得られるので、アセチレン親ジエンとの第二の Diels-Alder反応を行うと、交差型 1:2 付加体 **215** を与える。この反応において第二の Diels-Alder反応に非対称親ジエンを用いる際、ルイス酸を使用すれば付加の配向選択性を完全に制御することができる(**214**→**216**)。

EQUATION 81



クロロプレンの Grignard試薬と脂肪族ケトンとの反応で容易に合成できるジエンアルコール体は、交差共役トリエンの合成等価体として有用である。[84] 例えば、アセトンとの反応で得られるジエンアルコール **217** とマレイン酸ジメチルとの付加体 **218** を、モレキュラーシーブ存在下にアセチレン親ジエンと共に加熱すると、脱水によって生成した 1,3-ジエン **219** への第二の Diels-Alder 反応によって交差型 1:2 付加体 **220** が生成する。**220** は、クロラニルによる脱水素反応によって容易にテトラヒドロナフタレン **221** へ誘導できる(式 82)。同様に、他の親ジエンとの組み合わせによって **222**-**224** が合成できる。

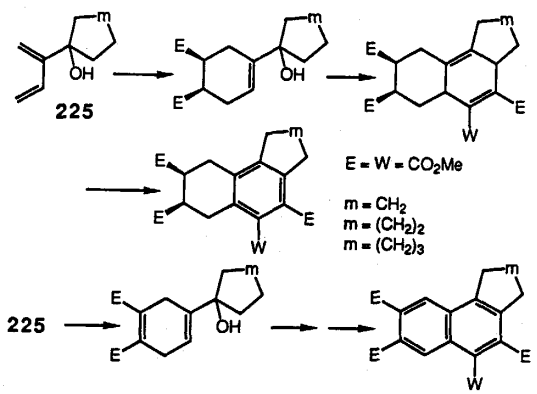
EQUATION 82



シクロアルカノンとクロロプレンの Grignard 試薬との反応で合成されるジエンアルコール体 **225** への段階的くりかえし Diels－Alder反応およびクロラニル

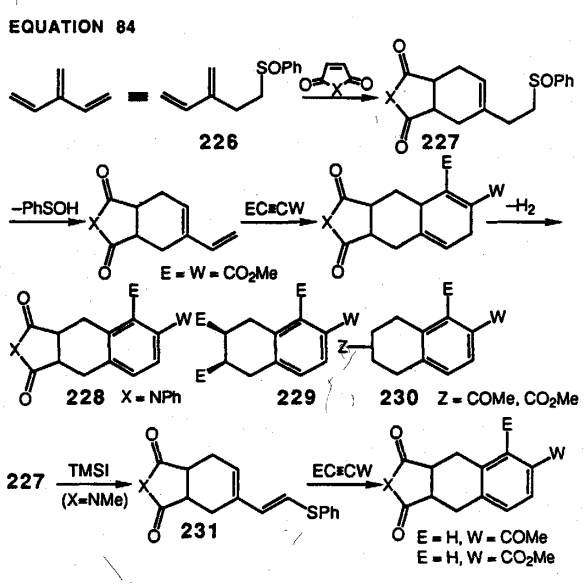
による脱水素反応によって、シクロアルカンへのテトラヒドロナフタレン環およびナフタレン環のアンネレーションが達成できる(式 83)。[85]

EQUATION 83



さらに、2-リチオブタジエンとシリルビニルスルホキシドとの Michael反応では、置換基をもたない交差共役トリエンの親分子の合成等価体であるジエンスルホキシド **226** が合成できるので、その段階的くりかえし Diels-Alder反応について検討した(式 84)。[86] 第一の Diels-Alder 反応にオレフィン親ジエンを、第二の Diels-Alder 反応にアセチレン親ジエンをと種々組み合わせることにより、対応する交差型 1:2付加体 **228**–**230** が得られる。第一の Diels-Alder 反応の配向選択性はルイス酸の使用によって解決し、第二の Diels-Alder反応の配向選択性はスルフィニル基をビニルスルフィド基に官能基変換(**227**→**231**)することに

EQUATION 84

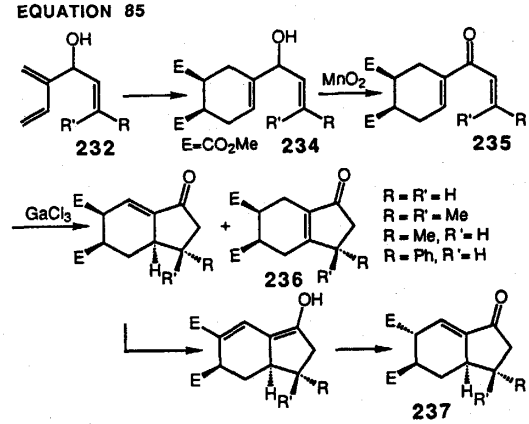


よって完全に制御される。[87] この手法を組み合わせることで位置選択的ナフタレン誘導体の合成が可能になった。

3. D－A/電子環状連続反応

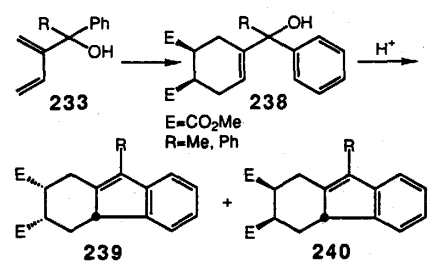
ブタジエンアルコールを合成するには、上述のクロロプレンの Grignard試薬よりも 2-リチオブタジエンを使用した方がはるかに良い結果を与える。[88] この方法を α,β-不飽和アルデヒド、芳香族ケトンに適用して合成できるトリエンアルコール **232**, アレニルアルコール **233** を用いた新しい[6.5]アンネレーション法を検討した。すなわち、トリエンアルコール **232** とマレイン酸ジメチルとの Diels-Alder付加体 **234** を酸化して得たジエノン **235** の Nazarov閉環反応によって、ヒドロインデン誘導体 **236**, **237** を得る方法である(式 85)。[89]

EQUATION 85



同様に、アレニルアルコール **233** とマレイン酸ジメチルとの付加体 **238** の酸触媒下での電子環状反応を経てヒドロフルオレン誘導体 **239**, **240** が合成できた(式 86)。[90]

EQUATION 86

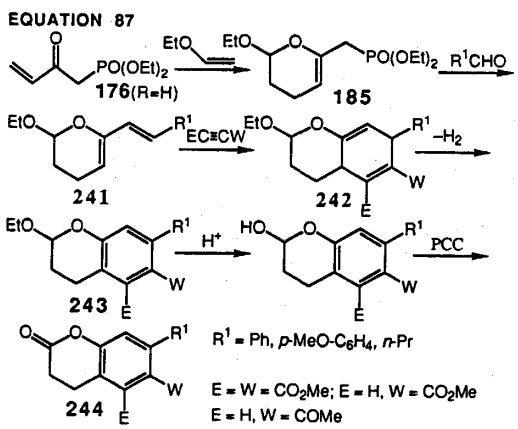


4. ヘテロジエン伝達 Diels-Alder反応

カルボニル基の隣接位にホスホリル基をもつエノン **176** の新しい合成法を開発し、[86] ヘテロ Diels-Alder反応を組み込んだ新しい段階的くりかえし Diels-Alder反応を検討した。[91]

即ち、ホスホリルエノン **176** とエチルビニルエーテルとの反応で得られるヘテロ Diels-Alder付加体 **185** とアルデヒドとの Horner-Emmons反応によってジエン体 **241** が得られる。**241** とアセチレン親ジエンとの Diels-Alder反応後、反応生成物 **242** を脱水素するとベンゾピラン体 **243** が得られる。さらに **241** から加水分解、酸化反応を経て官能化 2-クロマノン体 **244** が得られる(式 87)。この反応系では、いずれの Diels-Alder反応も配向選択的に進行する。

EQUATION 87



引用文献

1) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1983**, 1131.
2) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **49**, 2688 (1984).
3) a) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, A. Hatada, *Chem. Lett.*, **1984**, 801; b) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, A. Hatada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2537 (1886).
4) R. Grigg, J. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 125; R. Grigg, J. Kemp, *ibid.*, **1978**, 109.
5) O. Tsuge, K. Ueno, *Heterocycles*, **19**, 1411 (1982).
6) E. Vedejs, G. R. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6452 (1879); E. Vedejs, F. G. West, *Chem. Rev.*, **86**, 941 (1986); N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, 有合化., **43**, 862 (1985).
7) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, *Heterocycles*, **23**, 2489 (1985).
8) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **52**, 2523 (1987).
9) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **51**, 1997 (1986).
10) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1985**, 1411.
11) M. Joucla, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2885.
12) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Yorozu, K. Ueno, *Chem. Lett.*, **1985**, 1601.
13) O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, K. Yorozu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1809 (1986).
14) P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Org. Chem.*, **48**, 2994 (1983); P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7175 (1984).
15) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, K. Yorozu, S. Takenaka, K. Ueno, *Chem. Lett.*, **1986**, 1271.
16) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, K. Yorozu, S. Takenaka, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4067 (1987).
17) S. Kanemasa, K. Sakamoto, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1960 (1989).
18) R. Grigg, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 180; R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *ibid.*, **1984**, 182; C. -L. J. Wang, W. C. Ripka, P. N. Confalone, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4613 (1984).
19) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Chem. Lett.*, **1986**, 973.
20) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4079 (1987).
21) M. Joucla, J. Mortier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1566.
22) L. Casella, M. Gullotti, Melani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, **1982**, 1827; R. Grigg, J. Devlin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 631; R. Grigg, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*, **1986**, 1669.
23) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Yorozu, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3359 (1987).
24) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, Unpublished results.
25) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.*, **53**, 1384(1988).
26) S. Kanemasa, M. Yoshioka, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 869 (1989).
27) S. Kanemasa, O. Uchida, E. Wada, *J. Org. Chem.*, **55**, 4411 (1990).
28) S. Kanemasa, A. Tatsukawa, E. Wada, O. Tsuge, *Chem. Lett.* **1989**, 1301.

29) S. Kanemasa, M. Yoshioka, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2196 (1989).
30) S. Kanemasa, O. Uchida, E. Wada, H. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **1990**, 105.
31) I. Zugravescu, M. Petrovanu, "N-Ylide Chemistry," McGraw-Hill International, New York (1976); A. Padwa,"1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry," John Wiley & Sons, New York (1984).
32) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Heterocycles*, **20**, 1907 (1983).
33) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3137 (1985).
34) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3320 (1985).
35) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, S. Kuraoka, *Chem. Lett.*, **1984**, 465.
36) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1489 (1987).
37) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *J. Org. Chem.*, **51**, 1853 (1986).
38) O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3631 (1986).
39) S. Kanemasa, S. Takenaka, H. Watanabe, O. Tsuge, *J. Org. Chem.*, **54**, 420 (1989).
40) O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Sakamoto, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2513 (1988).
41) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Nagahama, J. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1984**, 1803.
42) S. Kanemasa, J. Tanaka, H. Nagahama, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3385 (1985).
43) S. Kanemasa, J. Tanaka, H. Nagahama, O. Tsuge, *Chem. Lett.*, **1985**, 1223.
44) O. Tsuge, J. Tanaka, S. Kanemasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1991 (1985).
45) K. Tamao, T. Iwahara, R. Kanatani, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1909 (1984); K. Tamao, R. Kanatani, M. Kumada, *ibid.*, **25**, 1913 (1984).
46) S. Kanemasa, H. Kobayashi, J. Tanaka, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3957 (1988).
47) O. Tsuge, S. Kanemasa, Y. Ninomiya, *Chem. Lett.*, **1984**, 1993.
48) J. Tanaka, S. Kanemasa, Unpublished results.
49) J. Tanaka, S. Kanemasa, H. Kobayashi, O. Tsuge, *Chem. Lett.*, **1989**, 1453.
50) J. Tanaka, H. Kobayashi, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1193 (1989).
51) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Suzuki, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2851 (1986).
52) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Otsuka, T. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2897 (1988).
53) R. A. Sulzbach, *J. Organometal. Chem.*, **24**, 307 (1970).
54) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Naritomi, J. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1984**, 1255.
55) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Naritomi, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1497 (1987).
56) O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Naritomi, J. Tanaka, *Rep. Res. Inst. Ind. Sci., Kyushu Univ.*, **82**, 87 (1987).
57) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Suga, K. Matsuda, *Heterocycles*, **22**, 1955 (1984).
58) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Suga, *Chem. Lett.*, **1986**, 183.
59) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Suga, N. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2463 (1987).
60) O. Tsuge, S. Kanemasa, N. Nakagawa, H. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4091 (1987).
61) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Suga, *Chem. Lett.*, **1987**, 323.
62) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2133 (1988).
63) S. Kanemasa, N. Nakagawa, H. Suga, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 171 (1989).
64) S. Kanemasa, N. Nakagawa, H. Suga, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 180 (1989).
65) S. Kanemasa, Y. Norisue, H. Suga, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3973 (1988).
66) E. Wada, Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 860 (1989).
67) E. Wada, S. Kanemasa, J. Funakoshi, O. Tsuge, Unpublished results.
68) D. L. Boger, S. M. Weinreb, "Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis, "ed by H. H. Wasserman, Academic Press, Tokyo (1987), Chap. 7, pp. 167-213; G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.*, **75**, 651 (1975).
69) E. Wada, S. Kanemasa, K. Doi, O. Tsuge, Unpublished results.
70) E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Chem. Lett.*, **1989**, 675.
71) K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 779 (1976).
72) J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 16 (1967); 犬飼　孝，有合化，**29**, **353** (**1971**); 小夫家芳明，有合化，**30**, 992 (1972); J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 779 (1980); 北　泰行，田村恭光，有合化，**42**, 860 (1984); W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int.Ed. Engl.*, **16**, 10 (1977); W. Oppolzer, *Synthe-*

sis, **1978**, 793; R. L. Funk, K. P. C. Vollhart, *Chem. Soc. Rev.*, **1980**, 41; G. Brieger, J. N. Bennet, *Chem. Rev.*, **80**, 63 (1980); A. G. Fallis, *Can. J. Chem.*, **62**, 183 (1984); E. Ciganek, *Org. React.*, **32**, 1 (1984); G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G. P. Pollini, "Natural Product Through Pericyclic Reactions", American Chemical Society, Chap. 5 (1983).

73) H. O. House, L. Dzuba, M. Gall, H. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **34**, 2324 (1969); Y. Taniguchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3229 (1982).

74) 柘植乙彦，金政修司，和田英治，酒匂博彦，有合化，**44**，756(1986).

75) O. Tsuge, E. Wada, S. Kanemasa, *Chem. Lett.*, **1983**, 239.

76) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Sakoh, E. Wada, *Chem. Lett.*, **1984**, 273.

77) O. Tsuge, E. Wada, S. Kanemasa, H. Sakoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 3221 (1984).

78) O. Tsuge, E. Wada, S. Kanemasa, *Chem. Lett.*, **1983**, 152.

79) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Sakoh, E. Wada, *Chem. Lett.*, **1984**, 277.

80) O. Tsuge, S. Kanemasa, H. Sakoh, E. Wada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 3234 (1984).

81) C. A. Aufdermrsh, Jr., *J. Org. Chem.*, **29**, 1994 (1964); K. Kondo, S. Dobashi, M. Matsumoto, *Chem. Lett.*, **1976**, 1077; S. Nunomoto, Y. Yamashita, *J. Org. Chem.*, **44**, 4788 (1979).

82) S. Kanemasa, H. Sakoh, E. Wada, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3312 (1985).

83) S. Kanemasa, H. Sakoh, E. Wada, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1869 (1986).

84) O. Tsuge, E. Wada, S. Kanemasa, H. Sakoh, *Chem. Lett.*, **1984**, 469.

85) O. Tsuge, E. Wada, S. Kanemasa, H. Sakoh, *Chem. Lett.*, **1983**, 239.

86) E. Wada, N. Nagasaki, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Chem. Lett.*, **1986**, 1491.

87) E. Wada, N. Nagasaki, S. Kanemasa, O. Tsuge, Unpublished results.

88) E. Wada, S. Kanemasa, I. Fujiwara, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1942 (1985).

89) E. Wada, I. Fujiwara, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 325 (1987).

90) E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2451 (1986).

91) E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1198 (1989).