

Introduction

カルバニオンの反応 (置換, 付加)
ラジカル反応
周辺環状反応 (pericyclic reaction)

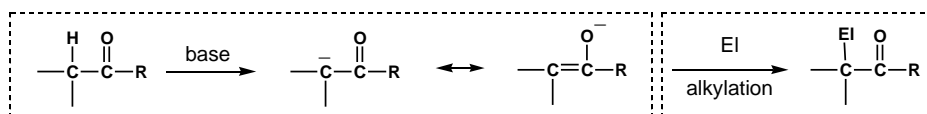
炭素-炭素単結合
エノレート及びエノレート等価体の置換反応

炭素-炭素二重結合
Wittig 及び関連反応

A. エノレート及びエノレート等価体の置換反応¹⁾

A.1. エノレートの生成

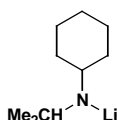
A.1.1 ケトン



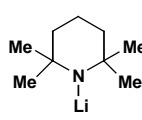
• base



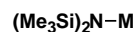
Lithium diisopropylamide
(LDA)



lithium isopropyl-
cyclohexylamide
(LICA)



lithium tetramethyl-
piperidide
(LTMP)



M = Li (LHDS)
Na (NHDS)
K (KHDS)

HDS = hexamethyldisilazide

• base とケトンの pKa

ケトン : ~20 (in H₂O)

diisopropylamine : 35.7 (in THF); hexamethyldisilazane : 25.8 (in THF); tetramethylpiperidine : 37.3 (in THF)²⁾

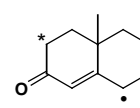
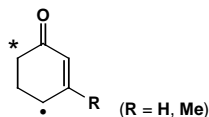
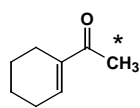
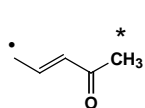
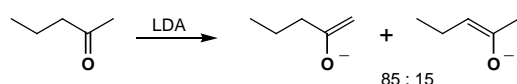
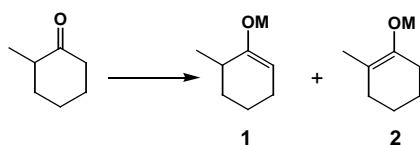
• 位置特異的エノレートの生成 (非対称ケトン)

脱プロトン化によるもの

速度論的脱プロトン化 --- 低温下, 非プロトン性溶媒中 (ex. THF) 過剰の 高い base (ex. LDA) の中にケトンをゆっくり加える

立体障害の少ない 位におこり, 置換基の少ないエノレートを優先的に与える³⁾
, 不飽和ケトンでは ' 位が反応し交差共役エノレートを与える⁴⁾

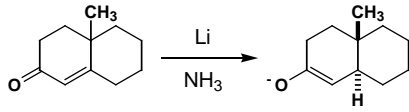
平衡条件下での脱プロトン化 (熱力学支配) ---- 置換基の多い, より共役したエノレートが優先的に生成
プロトン性溶媒中, 室温 (還流) (ex. t-AmONa/t-AmOH)



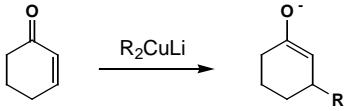
Base	temperature (°C)	solvent	1 : 2
LDA	0	THF	99 : 1
KHDS	-78	THF	95 : 5
NaH	85	DME	26 : 74
KH	20	THF	33 : 67

脱プロトン化によらないもの

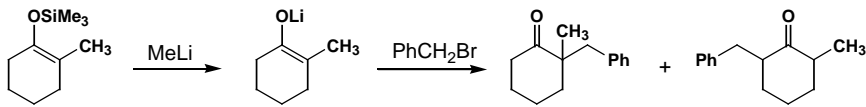
共役エノンの還元 (Li/NH₃;^{5a-c} L-Selectride^{®5d})



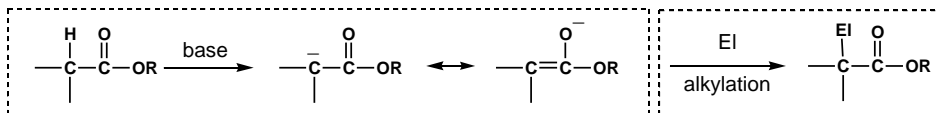
有機銅反応剤の 1,4- 付加 ⁶⁾



シリルエノールエーテルの Si-Li 交換 (RLi) ⁷⁾



A.1.2. エステル

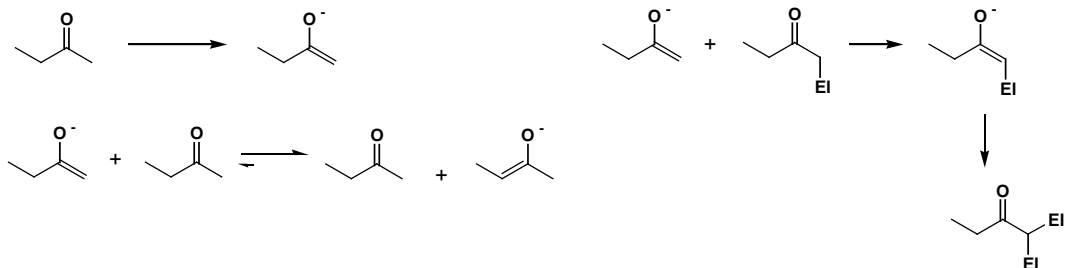


- ・ エステルの pKa (ex. ethyl acetate : 24.5 in H₂O)
- ・ base LDA, LICA, L(Na, K)HDS, LTMP
- ・ エステルエノレートは高温 (0 °C) では自己縮合 (Claisen エステル縮合) がおきるので, 低温 (-78 °C) で行なわなければならない
 いったん生成したエノレートは室温でも安定 (例外 : ethyl acetate)

A.2. エノレートのアルキル化

A.2.1. ケトンのアルキル化

一般にアルキル化 (置換反応) は付加反応 (アルドール反応など) に比べて遅い。
 そのため, エノレートを位置特異的に生成させてもプロトン交換がおこり位置異性体やポリアルキル体が生成する場合がある。



平衡 (プロトン交換) を引き起こす要因

エノレートの構造

5 員環エノレートは 6 員環に比べて平衡が速い

温度

高温ほどプロトン交換は促進される

対イオン (counter cation)

共有結合性が強いほど平衡は遅い (ex. Li, Zn, Cu, Al より Na, K の方が平衡が速い)

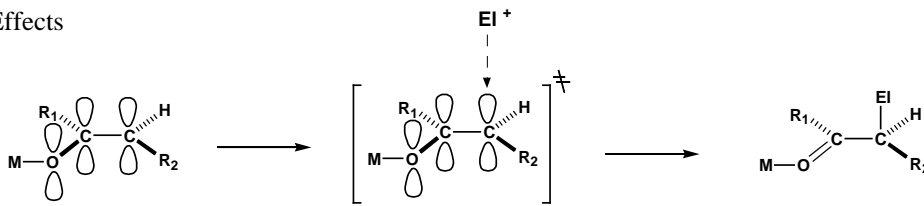
溶媒

極性の高い溶媒ほど平衡は速い

エノレートの π 面選択性

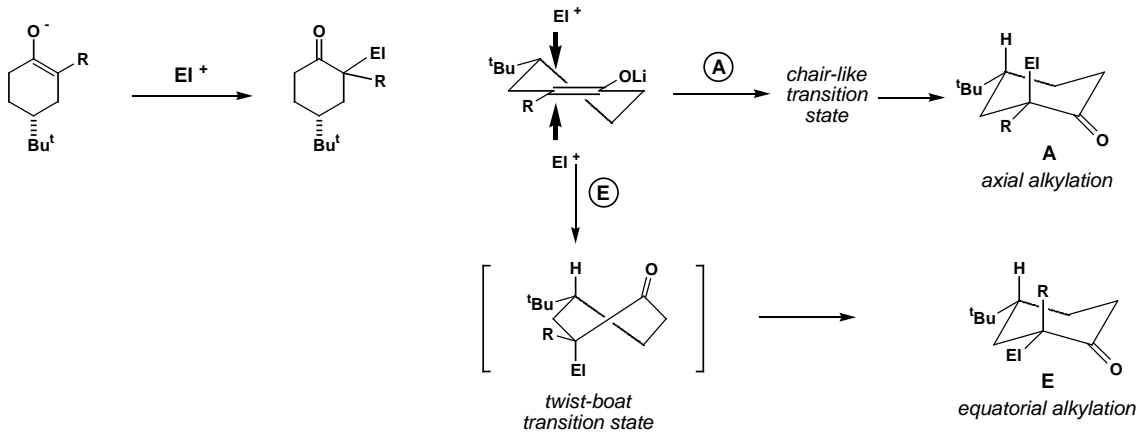
Stereoelectronic Effects

Steric Effects

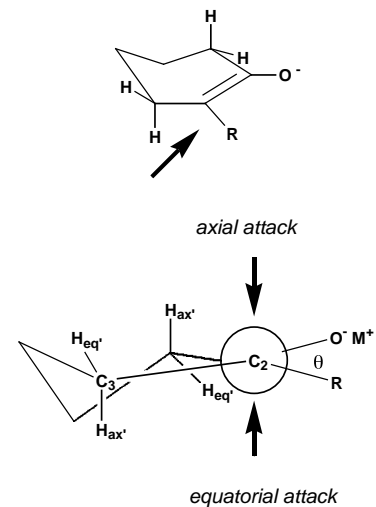


環状ケトンのアルキル化の立体化学

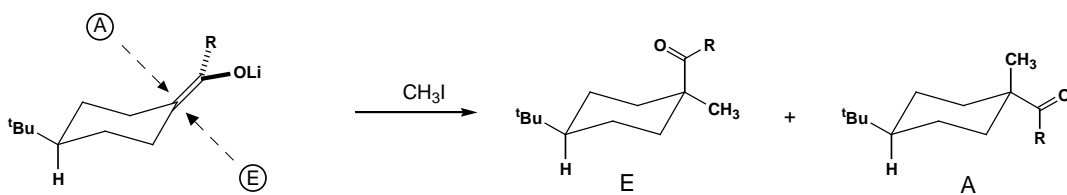
1b



entry	M	R	EI	A : E
1	Li	H	Et ₃ OBF ₄	51 : 49
2	Li	H	EtI	54 : 46
3	Li	H	MeI	55 : 45
4	Li	H	AcOD, D ₂ O	70 : 30
5	Et	H	AcOD, D ₂ O	90 : 10
6	Li	Et	AcOH, H ₂ O	80 : 20
7	Li	Me	CD ₃ I	70 : 30
8	Na	Me	H ₂ C=CHCH ₂ Br	57 : 43
9	Na	Me	Me ₂ CHBr	59 : 41
10	Li	Me	Me ₂ CHI	59 : 41
11	Na	Me	PhCH ₂ Br	63 : 37
12	Na	CH ₂ Ph	MeI	70 : 30
13	Na	CH ₂ CH=CH ₂	MeI	65 : 35
14	Li	C≡N	MeI	77 : 23
15	Li	CO ₂ Me	MeI	83 : 17



Steric Effects

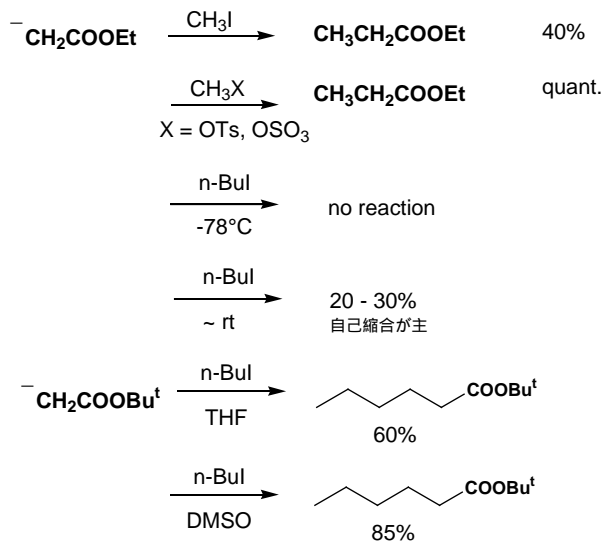


R = CH₃ 85 : 15

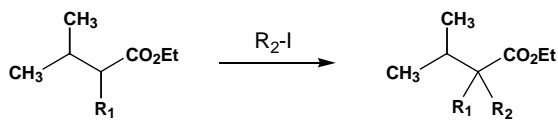
R = OLi 59 : 41

アルキル化の成否はエノレートとアルキル化剤の両方に依存する

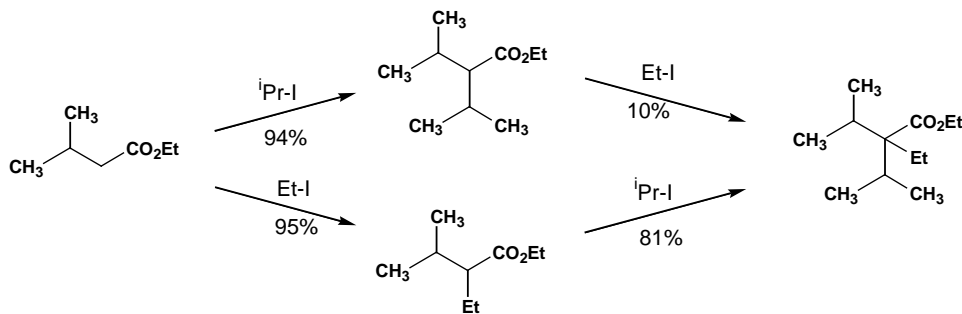
・自己縮合反応が主な副反応



・高い置換基を有するエステルのアルキル化

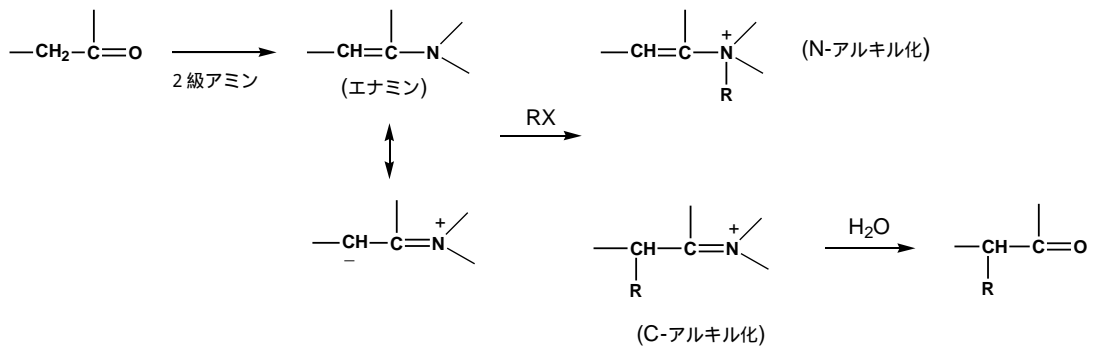


R ₁	R ₂	Yield (%)
i-Pr	CH ₃	10
i-Pr	C ₂ H ₅	10
i-Pr	i-C ₃ H ₇	0
t-Bu	CH ₃	0



B. メタロエナミン ⁹⁾

Stork エナミン反応 ¹⁰⁾



活性のアルキル化剤以外では N-アルキル化が深刻な副反応となる

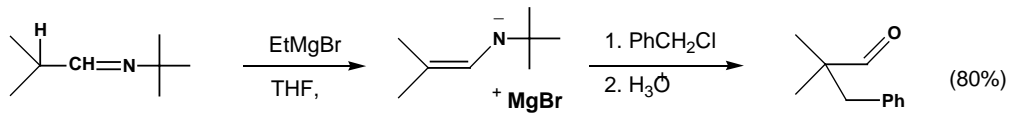
メタロエナミン (azaenolate)

イミンの合成 (ケトン (アルデヒド) + 1級アルキルアミン) } が容易
 メタル化 (強塩基 (RMgX, LDA) で脱プロトン化)
 除去が容易 (緩和な酸加水分解)

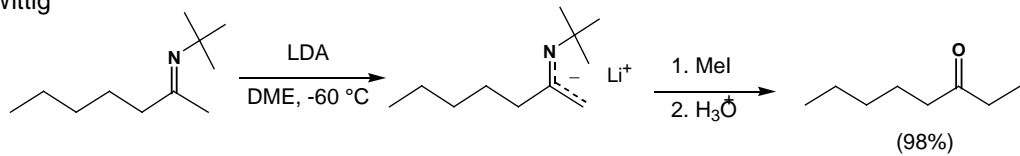
炭素原子でのみ反応

エノレートに比べて酸性が低いのでポリアルキル化が少ない

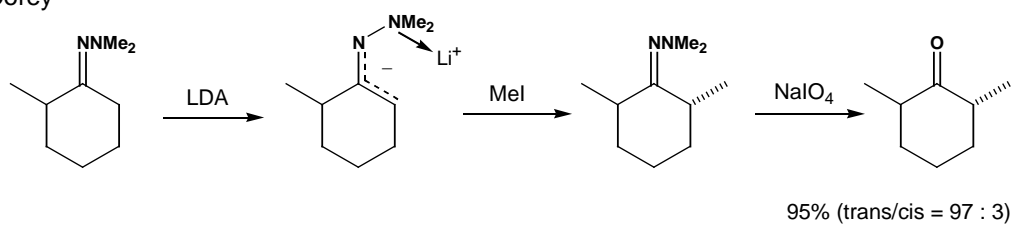
Stork ¹¹⁾



Wittig ¹²⁾

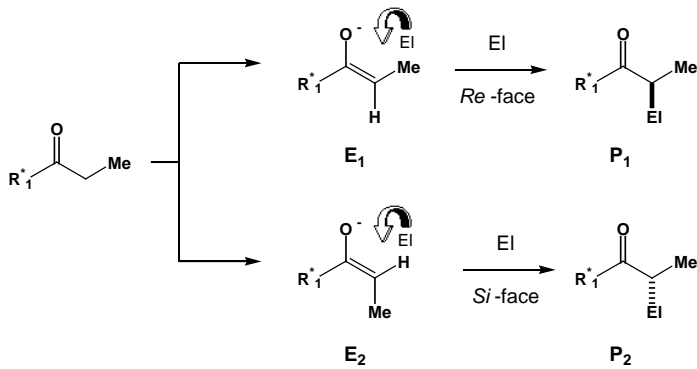


Corey ¹³⁾



C. 不斉アルキル化 ^{1b)}

C.0. エノレートの geometry の問題

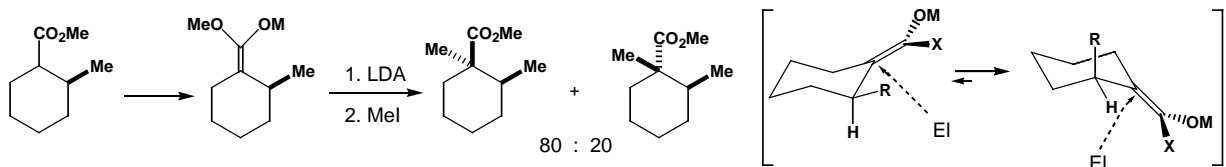


ジアステレオ選択性が100%であってもP₁/P₂はE₁/E₂以上ではありえない

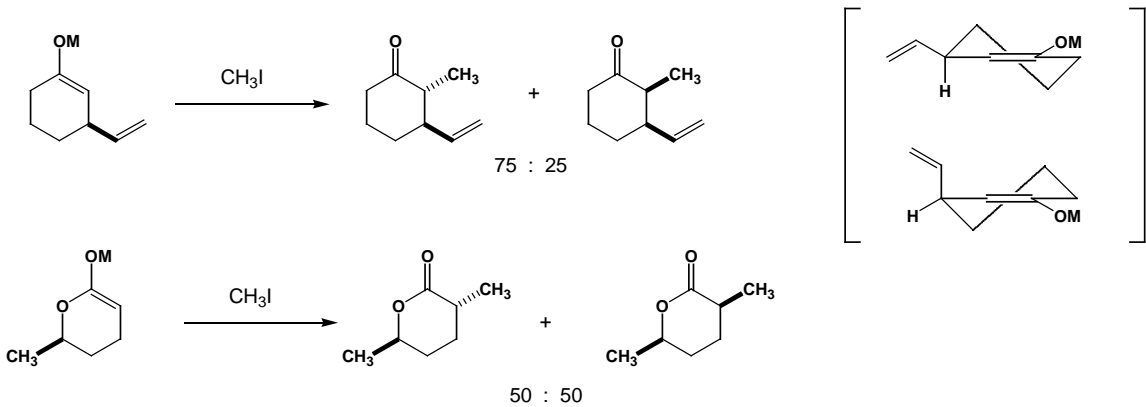
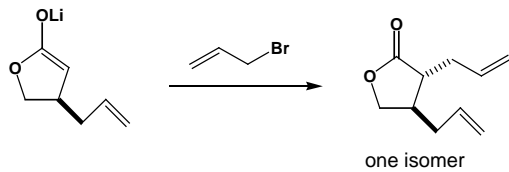
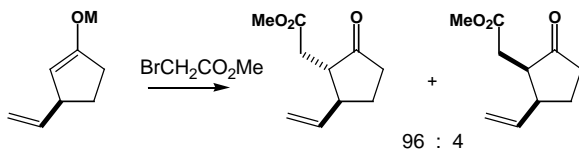
C.1. キラル中心を含む基質 (ケトン, エステル)

C.1.1. エノレートの geometry がアルキル化の立体化学とは無関係な場合

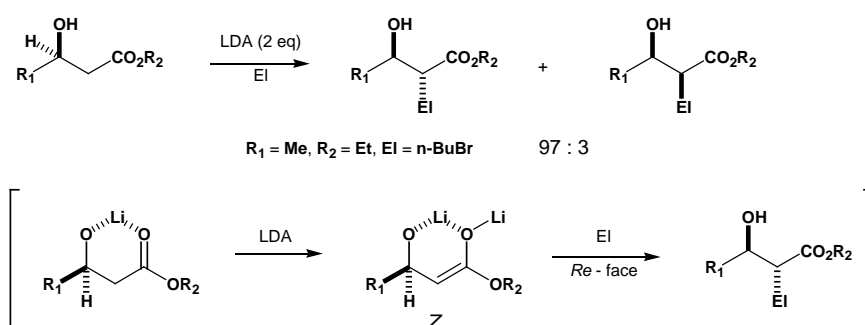
exocyclic enolate



endocyclic enolate



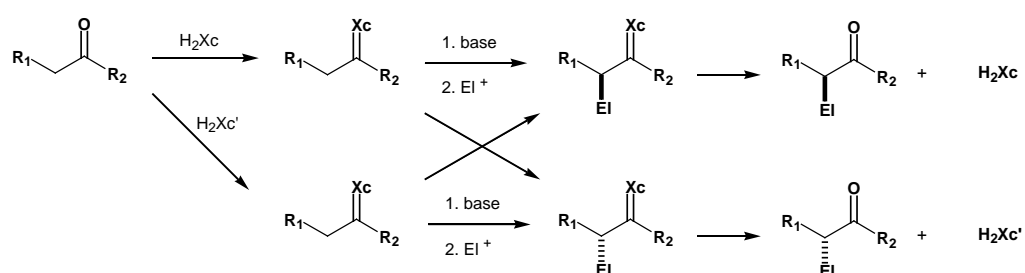
C.1.2. エノレートの geometry 及びアルキル化の立体化学が金属イオンのキレーションにより規制される場合



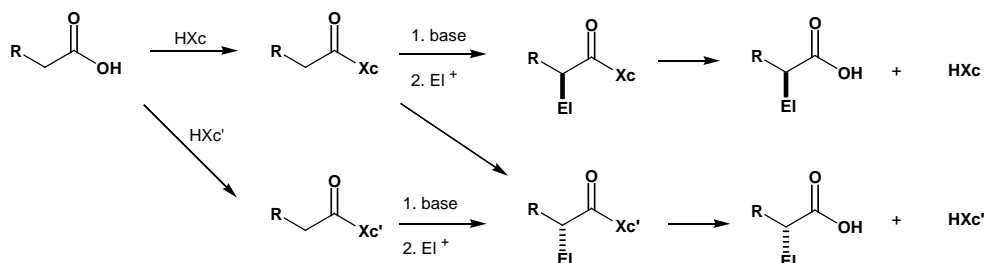
C.2. キラル中心を含まない基質 (ケトン, カルボン酸誘導体)

C.2.0. キラル補助基

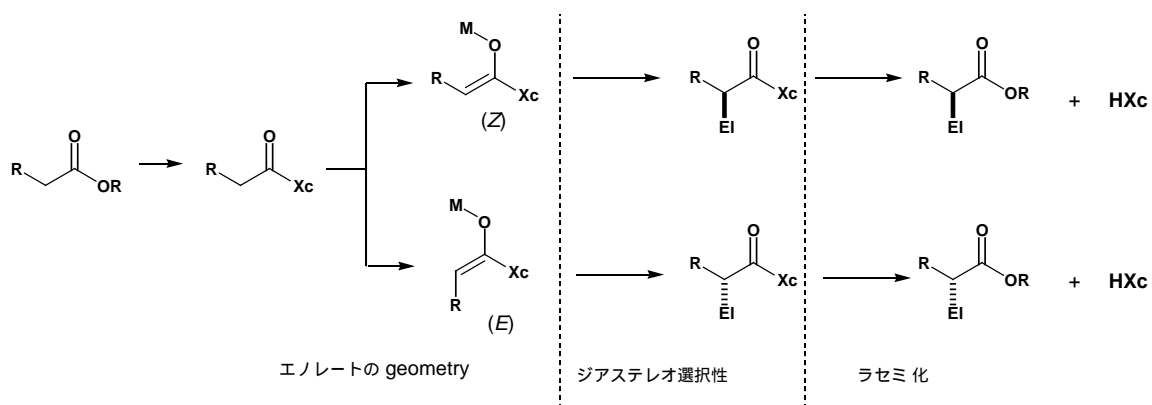
ケトン



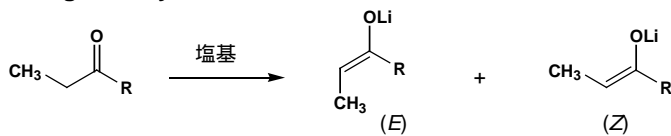
カルボン酸誘導体



C.2.1. カルボン酸の 不斉アルキル化 ¹⁴⁾



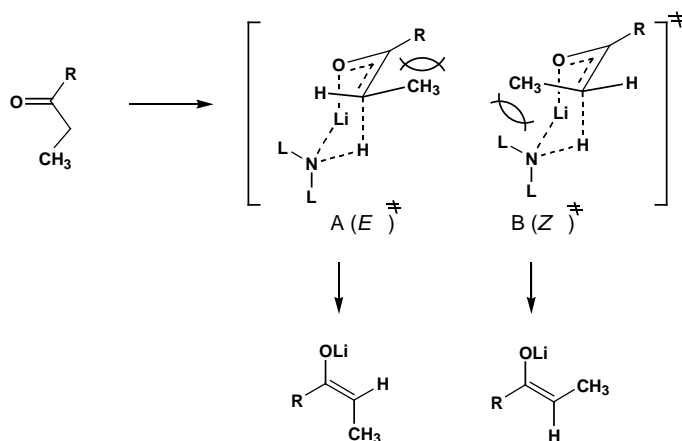
C.2.1.1. エノレートの geometry



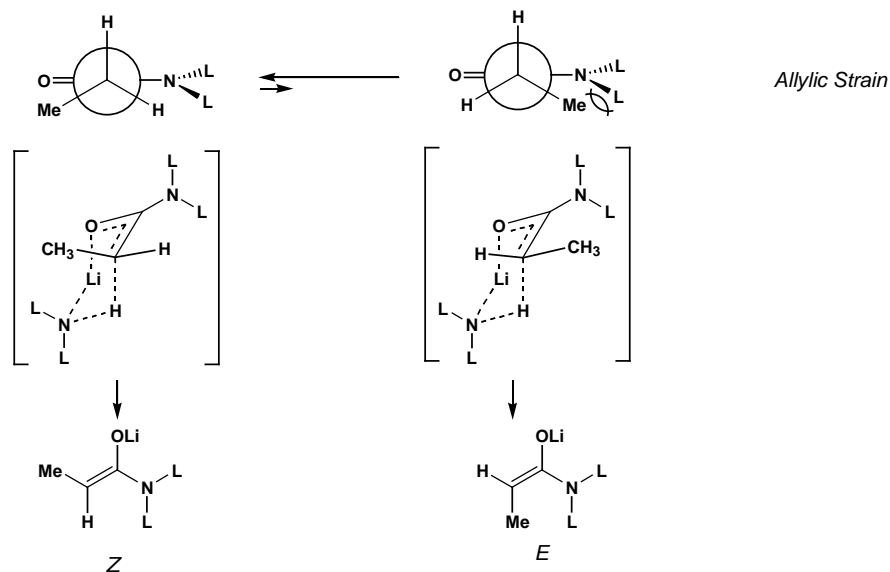
カルボニル化合物	R	塩基 (THF)	(E) : (Z)**
エステル	OMe	LDA	95 : 5
	O-2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	LDA	>98 : 2
	S-(CH ₃) ₂	LDA	90 : 10
ケトン	CH ₂ CH ₃	LDA	70 : 30
		LHDS	34 : 66
		LDA	2 : 98
		LHDS	2 : >98
アミド	N(C ₂ H ₅) ₂	LDA	3 : >97
	N(CH ₂) ₄	LDA	3 : >97

* LDA = (*i*-C₃H₇)₂NLi ** (E)/(Z)比はO-トリメチルシリルエーテルに誘導して求めたもの。
 LHDS = ((CH₃)₃Si)₂NLi

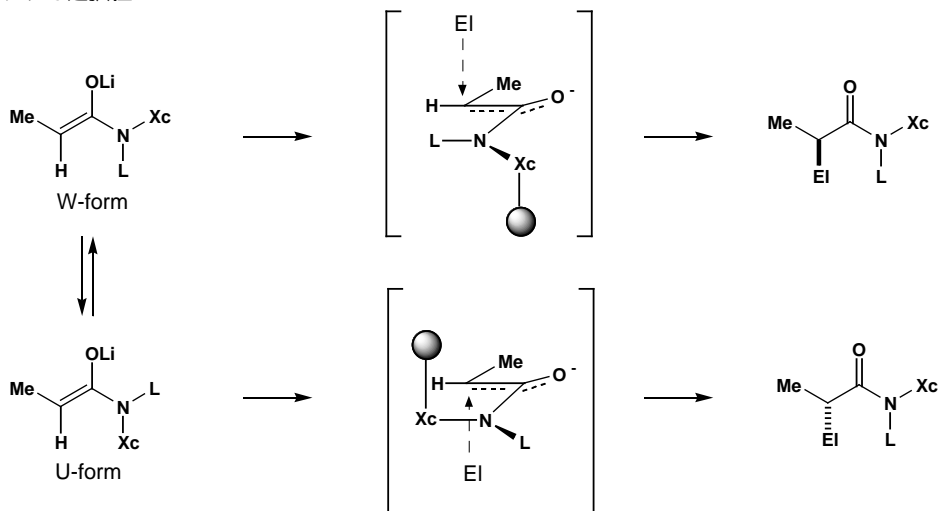
HMPA が存在するといずれの場合も Z 体が優先する .



amide enolate



C.2.1.2. ジアステレオ選択性

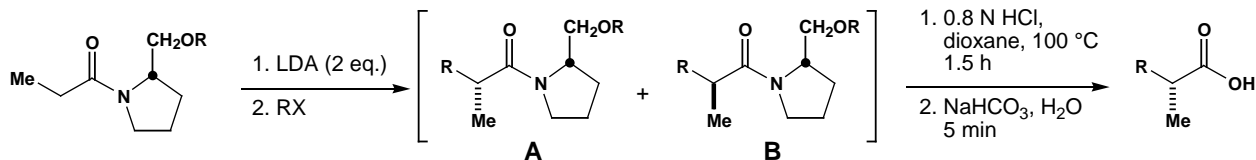
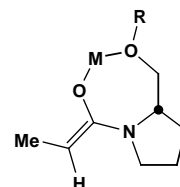
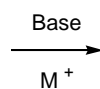
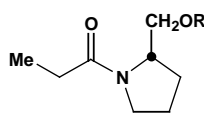
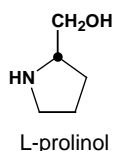
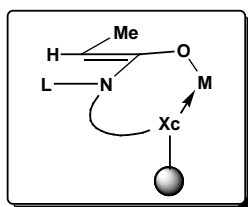


選択性発現のための必要条件

W-form あるいは U-form の conformation の固定

Xc の固定

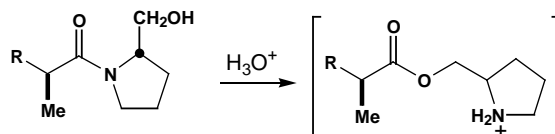
面選択性



RX	A : B	carboxylic acid	yield (%)
n-Bu-I	94 : 6		82
	97 : 3		85
	96 : 4		81

Ligating substituents (R') の効果

R'	RX	A : B
Li	EtI	92 : 8
Me	EtI	22 : 78
MeOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	EtI	22 : 78
t-Bu(Me) ₂ Si-	EtI	23 : 77



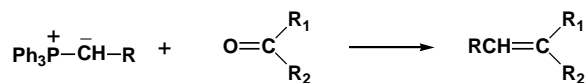
References

- a) d'Angelo, J. *Tetrahedron* **32**, 2979-2990 (1976)
 - b) Evans, D.A. in *Asymmetric Synthesis* (Morrison, J.D., ed.) Vol. 3, Part B, pp. 1-110, 1984, Academic Press, New York
 - c) Hajos, Z.G. in *Carbon-Carbon Bond Formation* (Augustine, R.L., ed) Vol. 1, pp 1-84, 1979, Marcel Deller, Inc., New York
- Fraser, R.R., Mansour, T.S. and Savard, S. *J. Org. Chem.* **50**, 3232-3234 (1985)
- a) House, H.O., Czuba, L.J. Gall, M., and Olmstead, H.D. *J. Org. Chem.* **34**, 2324-2336 (1969)
 - b) Brown, C.A. *J. Org. Chem.* **39**, 3913-3918 (1974)
- a) Girard, C. and Conia, J.M. *Tetrahedron Lett.* 3327-3328 (1974)
 - b) Rubottom, G.M. and Gruber, J.M. *J. Org. Chem.* **42**, 1051-1056 (1977)
 - c) Kawanishi, M., Ito, Y., Hieda, T., Kozima, S., Hitomi, T., and Kobayashi, K. *Chem. Lett.* 647-650 (1985)
 - d) Rubottom, G.M., Gruber, J.M., Jure, H.D.Jr., and Charleson, D.A. *Org.Synth.* **64**, 118-125 (1986)
- a) Stork, G., Rosen, P., Goldman, N., Coombs, R.V., and Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 275-286 (1965)
 - b) Smith, H.A., Huff, B.J.L., Powers, W.J., and Caine, D. *J. Org. Chem.* **32**, 2851-2856 (1967)
 - c) Hightower, L.E., Glasgow, L.R., Stone, K.M., Albertson, D.A. and Smith, H.A. *J. Org. Chem.* **35**, 1881-1886 (1970)
 - d) Fortunato, J.M., and Ganem, B. *J. Org. Chem.* **41**, 2194-2200 (1976)
- Stork, G. and Hudrlik, P.F. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4464-4465 (1968)
- a) Binkley, E.S. and Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **40**, 2156-2160 (1975)
 - b) Patterson, J.W.Jr. and Field, J.H. *J. Org. Chem.* **39**, 2506-2509 (1974)
- Petragnani, N. and Yonashiro, M. *Synthesis* 521-578 (1982)
- Bergbreiter, D.E. in *Asymmetric Synthesis* (Morrison, J.D., ed.) Vol. 2, Part A, pp. 243-273, 1983, Academic Press, New York
- a) Hickmott, P.W. *Tetrahedron* **38**, 1975-2050, 3363-3446 (1982)
 - b) Kuehne, M.E. in *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions* (Cook, G.A., ed.) pp. 314-468, 1969, Marcel Dekker, New York and London
 - c) Stork, G., Brizzolara, A., Landesman, H., Szmuskovicz, J. and Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207-222 (1963)
- Stork, G. and Dowd, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2178-2180 (1963)
- Wittig, G., Frommeld, H.D., and Suchanek, P. *Angew. Chem.* **75**, 978-979 (1963)
- a) Corey, E.J. and Enders, D. *Tetrahedron Lett.* 3-6 (1976)
 - b) Corey, E.J. and Enders, D. *Chem. Ber.* **111**, 1337-1361 (1978)
- a) Evans, D.A., Takacs, J.M., McGee, L.R., Ennis, M.D., Mathre, D.J., and Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **53**, 1109-1127 (1981)
 - b) Evans, D.A. *Aldrichim. Acta* **15**, 23-32 (1982)

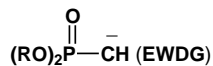
- c) Evans, D.A., Ennis, M.D., and Mathre, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1737-1739 (1982)
- d) Evans, D.A., Britton, T.C. and Ellman, J.A. *Tetrahedron Lett.* **28**, 6141-6144 (1987)
- 15. a) Enders, D. in *Asymmetric Synthesis* (Morrison, J.D., ed.) Vol. 3, Part B, pp 275-339, 1984, Academic Press, New York
- b) Enders, D., Kipphardt, H. and Fey, P. *Org. Synth.* **65**, 183-201 (1987)
- d) Davenport, K.G., Eichenauer, H., Enders, D., Newcomb, M., and Bergbreiter, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5654-5659 (1979)

Wittig 反応¹⁾ 及び関連反応

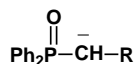
A. Wittig 反応



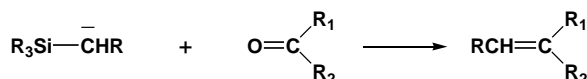
B. Horner-Wadsworth-Emmons 反応



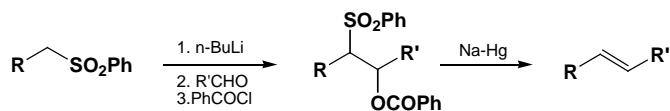
C. Horner-Warren 反応



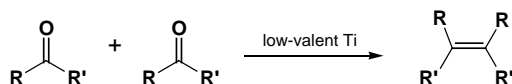
D. Peterson 反応



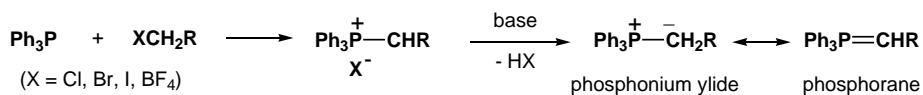
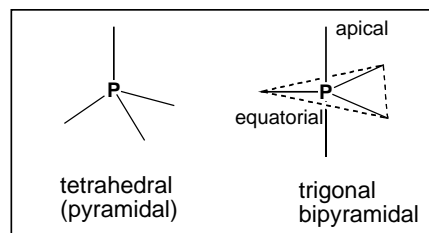
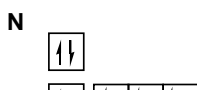
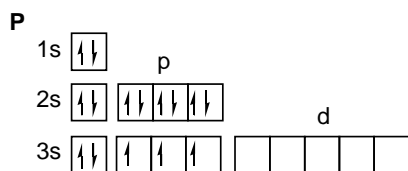
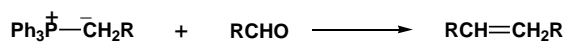
E. Julia オレフィン合成



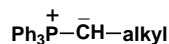
F. McMurry 反応



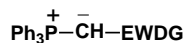
A. Wittig 反応



不安定イリド (nonstabilized ylide)

酸素や水に対して不安定なので *in situ* でイリドを発生させる (base : n-BuLi, LDA 等)

安定イリド (stabilized ylide)

EWDG (Electron Withdrawing Group) : CO₂R; C=O; CN; SO₂R

ホスホニウム塩に水酸化アルカリを作用させて調製する ; 安定な結晶として保存が可能

semistabilized ylide



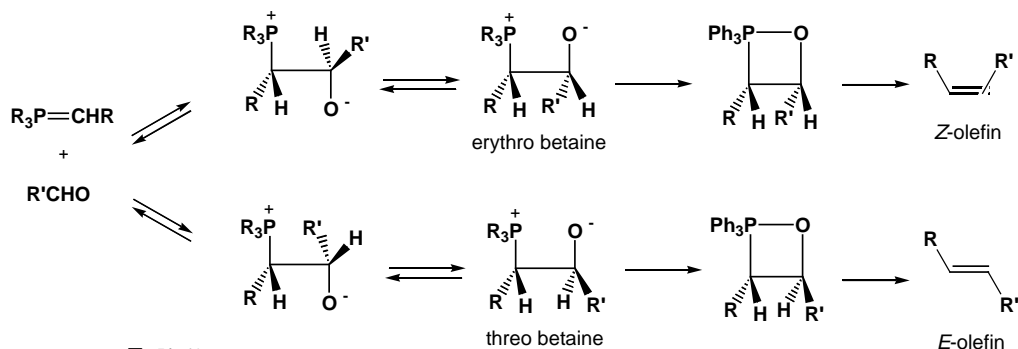
中間の安定性を持つ

A.1. Wittig 反応の立体化学

Stabilized ylide	<i>E</i> 体が優先
Unstabilized ylide	<i>Z</i> 体が優先
Semistabilized ylide	中間の選択性

[I] Betaine 中間体機構 ^{1b-f)}

イリドの求核付加によるベタインの生成
ベタインの 1,2-oxaphosphetane を経由する不可逆分解



不安定イリド ----- *Z* 選択的

速度論支配で anti-betaine の形成が有利

安定イリド ----- *E* 選択的

イリドの安定性が高いため betaine の形成が可逆的となり熱力学支配を受ける結果より安定な *E* が優先

[II] One step Nonsynchronous Cycloaddition 機構 ²⁾

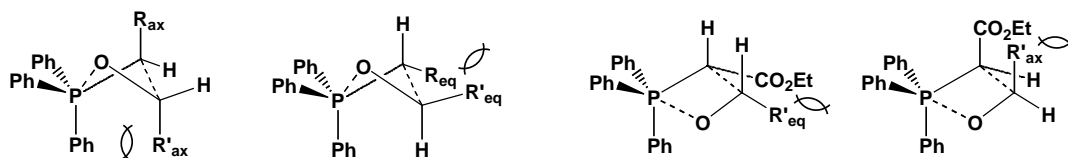
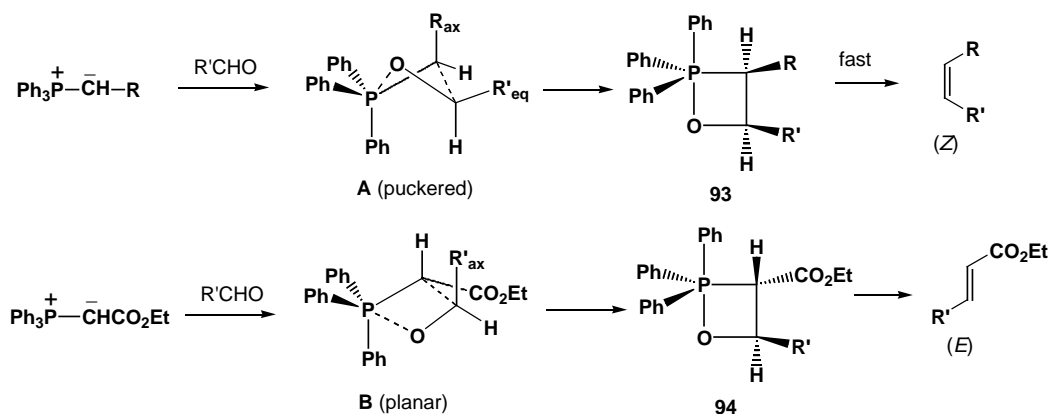
Wittig 反応はほとんどが速度論支配の反応であり, (*E*), (*Z*) の選択性は oxaphosphetane 中間体への遷移状態における立体因子によって統一的に説明される.

不安定イリド

求核性が強いので reactant-like な 4 点中心遷移状態となり, リン原子は sp^3 (正四面体) に近い
リン原子上のフェニル基とアルデヒドの **R**, およびアルキルどうし (**R**, **R'**) の立体反発が最小となる
遷移状態 **A** (puckered) をとり, cis-oxaphosphetane に至る

安定イリド

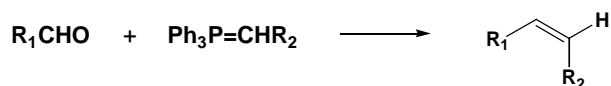
product-like な遷移状態 **B** (リン原子の混成が sp^3d に近く, 平面) が有利となる



A.2. 二置換オレフィンの選択的合成

A.2.1. Z オレフィンの合成

アルデヒド + 不安定イリド + 無極性溶媒



Li 塩が存在すると選択性が下がる



"salt free" condition ----- $NaN(SiMe_3)_2$, $KN(SiMe_3)_2$ を使用

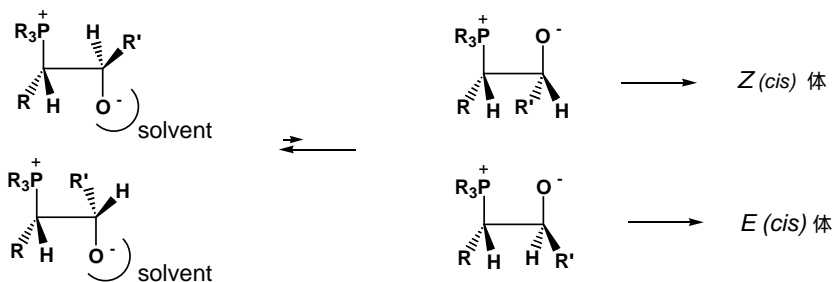
3)

Salt	Yield (%)	cis : trans
None	98	87 : 13
LiCl	70	81 : 19
LiBr	68	61 : 39
LiI	76	58 : 42
LiBPh ₄	63	50 : 50

アルデヒド + 安定イリド + プロトン性溶媒



Sovent	Yield	cis : trans
CH ₂ Cl ₂	88	6 : 94
DMF	98	3 : 97
MeOH	96	38 : 62

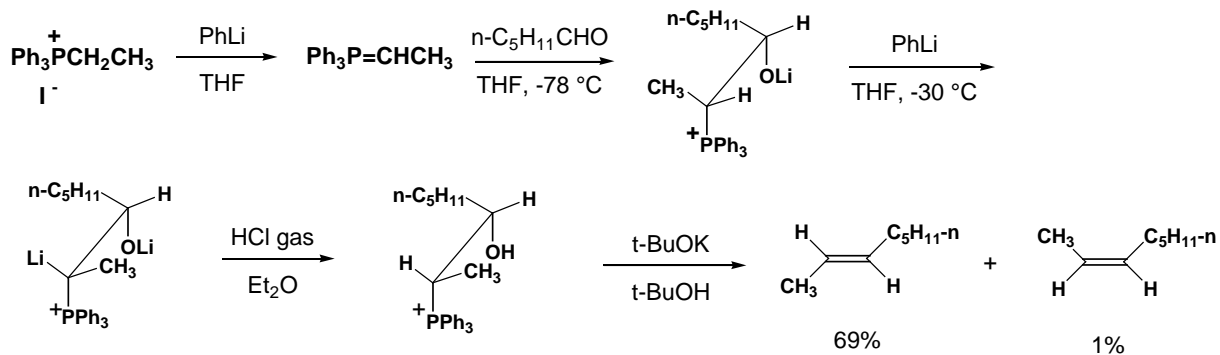


A.2.2. E オレフィンの合成

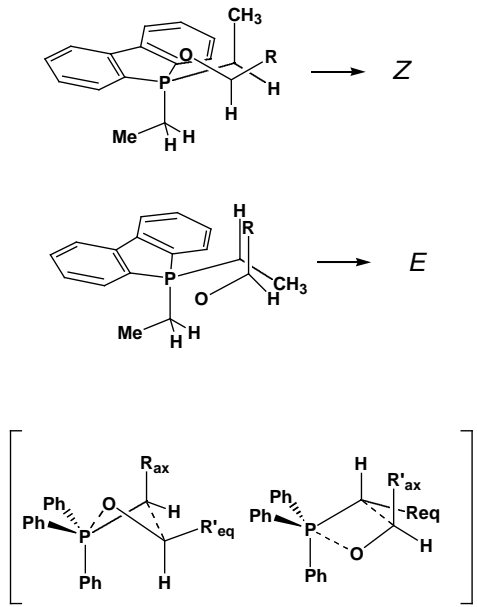
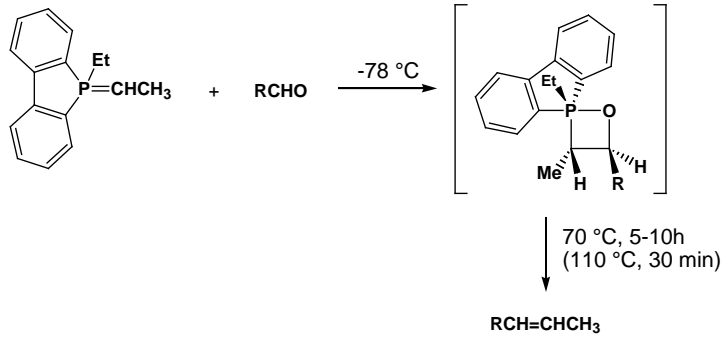
アルデヒド + 安定イリド + 無極性溶媒

Schlosser 法³⁾

アルデヒド + 不安定イリド + 無極性溶媒 + 有機リチウム試薬



アルデヒド + 不安定イリド (dibenzophosphole ylide)



R	E : Z	yield(%)	R	E : Z	yield(%)
CH ₂ CH ₂ Ph	19 : 1	83	PhCH ₂	23 : 1	66
PhCH ₂ C(Me) ₂	9 : 1	62	cyclo-C ₆ H ₁₁	32 : 1	92
C ₉ H ₁₉ CH(Me)	81 : 1	78			

Pのリガンドと R との 1,3-interaction の軽減
 CH₃ 基と P-Et 基との 1,2-interaction の軽減

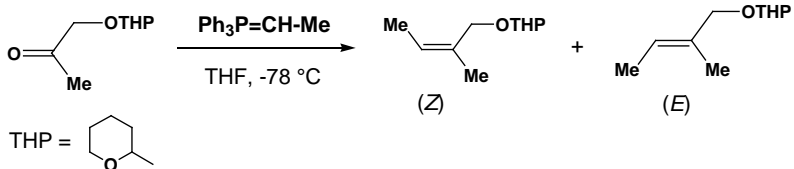
A.3. 3置換オレフィンの合成

一般に非対称のケトンのオレフィン化では、カルボニル置換基の高さに相当程度差がある場合を除き、立体選択性は低い。

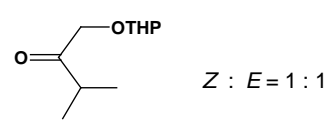
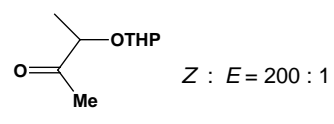
安定イリドの場合、反応性が低いためケトンのオレフィン化には加熱を要し、収率も良くないため Horner-Wadsworth-Emmons 反応を使用することが多い。

A.3.1. Z オレフィンの合成

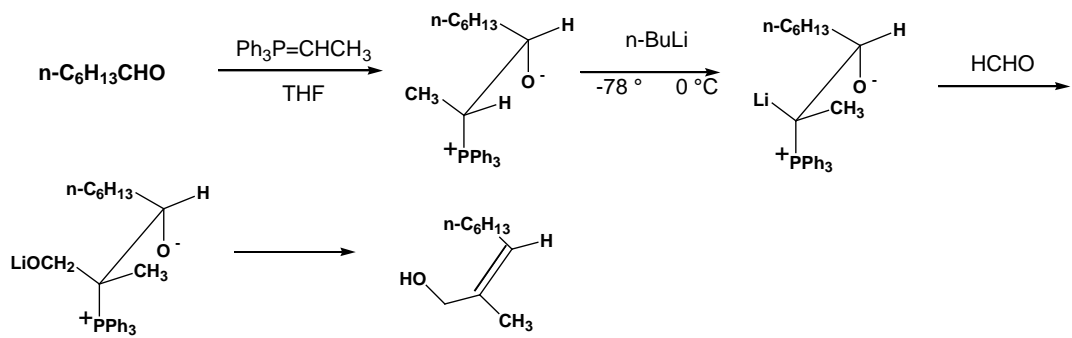
・ Still 法 (Z-アリルアルコール) ⁵⁾

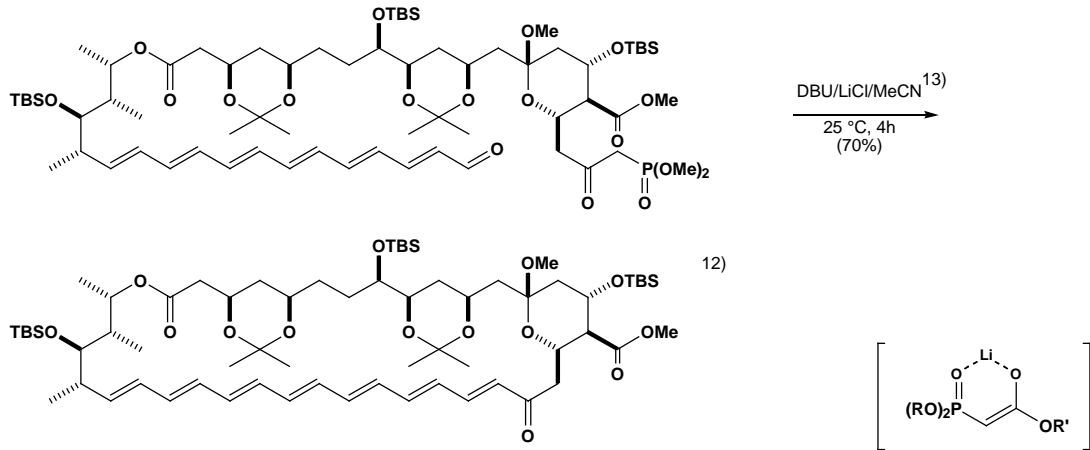


	Z : E
BuLi	11 : 1
KN(SiMe ₃) ₂	29 : 1
KN(SiMe ₃) ₂ - 10% HMPA	41 : 1



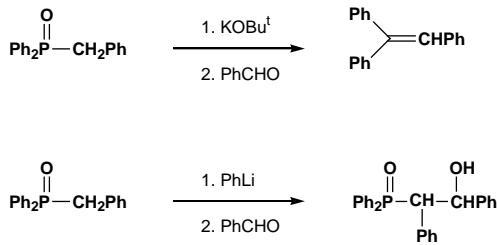
・ Schlosser-Corey-山本法 (Z-アリルアルコール) ⁶⁾



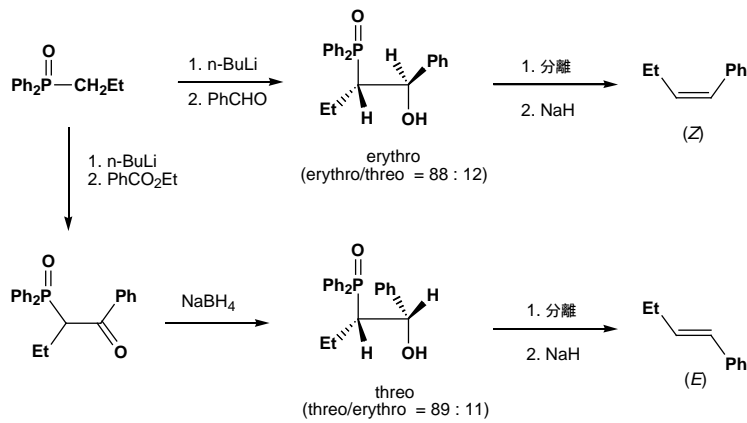


C. Horner-Warren (HW)反応 14)

Horner (1958,1959) 15)



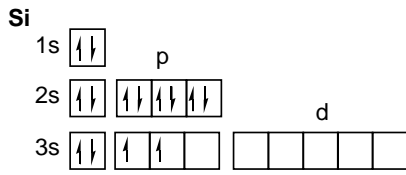
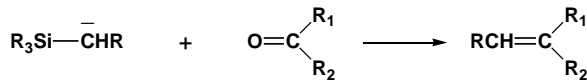
Warren



PhP(O)Na の脱離は syn 特異的に進行する
 位に EWG が無い基質にも適用可能

Phosphine oxide の合成法

phosphonium salt のアルカリ加水分解
 i) Ph₂PLi + RX ii) H₂O₂

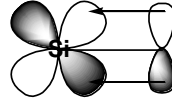


平均結合エネルギー (kcal/mol)

C - C	83
C - O	86
Si - C	73
Si - O	106
Si - F	142

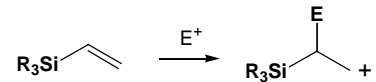
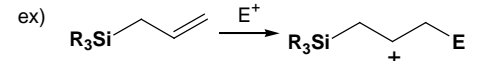
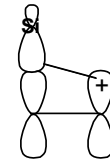
pπ-dπ 共役

隣接位にある p 軌道電子と空の d 軌道とによる共鳴安定化



σ-π 共役

位にあるカチオンを安定化する

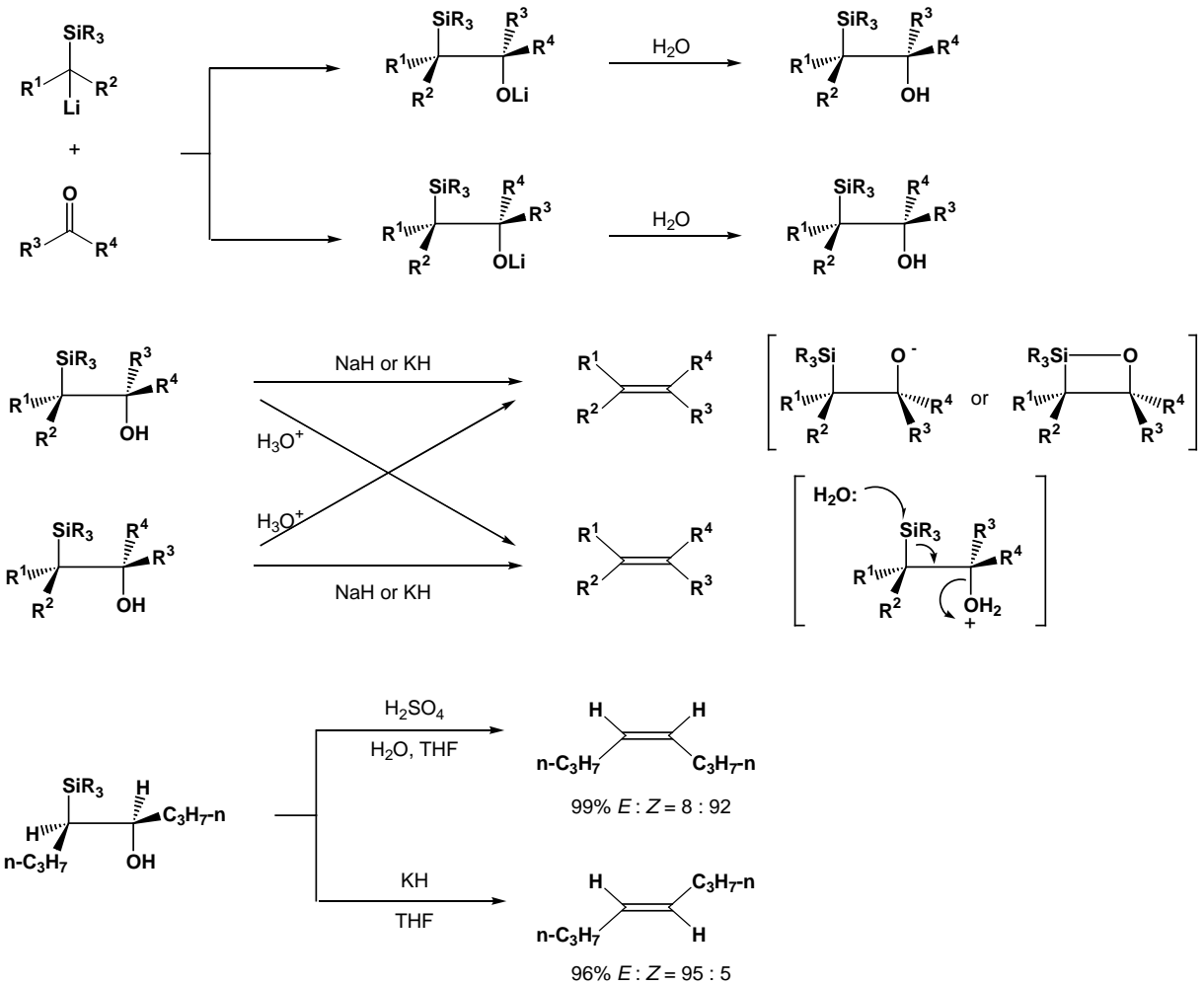


+I 効果

電気陰性度 1.90

D.1. 電子吸引基を持たない α-silyl carbanion

対金属イオンが Li, MgX, AlX₂ のような共有結合性の高い金属の場合, α-hydroxysilane が単離される。
α-hydroxysilane の *syn* (base) 脱離及び *anti* (acid) 脱離を使い分けることにより *E*, *Z* のオレフィンの合成が可能

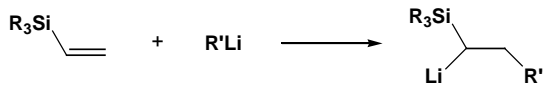


D.1.2. α -silylcarbanion の合成法

-halosilane + Mg (Grignard 試薬)



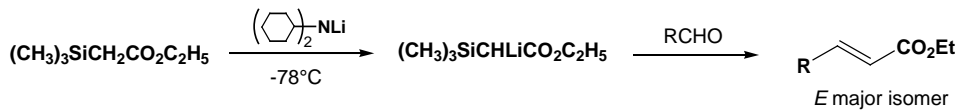
vinylsilane への alkyllithium の付加



halogen-metal 交換



D.2. 電子吸引基と共役した α -silyl carbanion



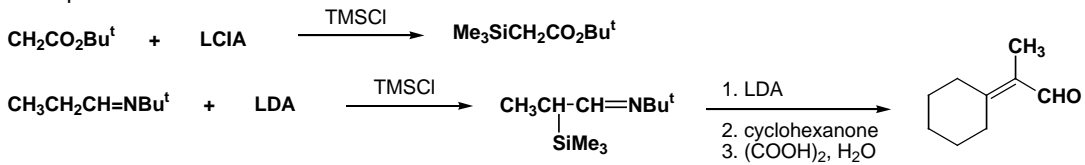
一般に -silylalkoxide は単離されず *E* 体が優先する

D.2.1. α -silylcarbanion の合成法

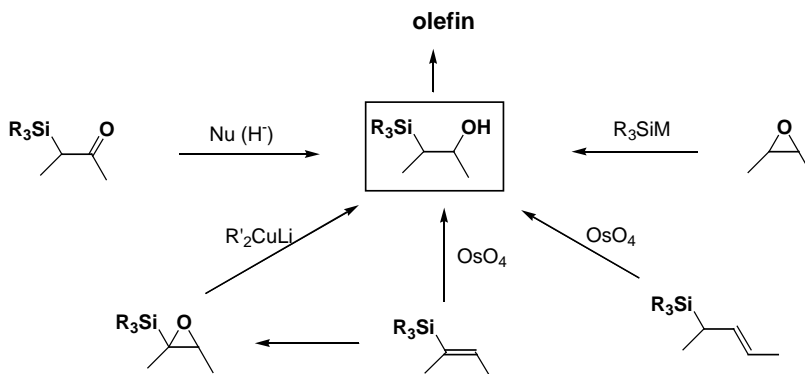
Reformatsky 反応



Direct Deprotonation



D.3. β -Hydroxysilane のジアステレオ選択的合成



D.4. Peterson 反応の Wittig 反応に対する利点

副生成物が $\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$ (bp 190°C) (Wittig の場合 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$)

立体化学的に純粋なオレフィンが得られる (電子吸引基を持たない silane の場合; β -hydroxysilane の diastereomer の分離)

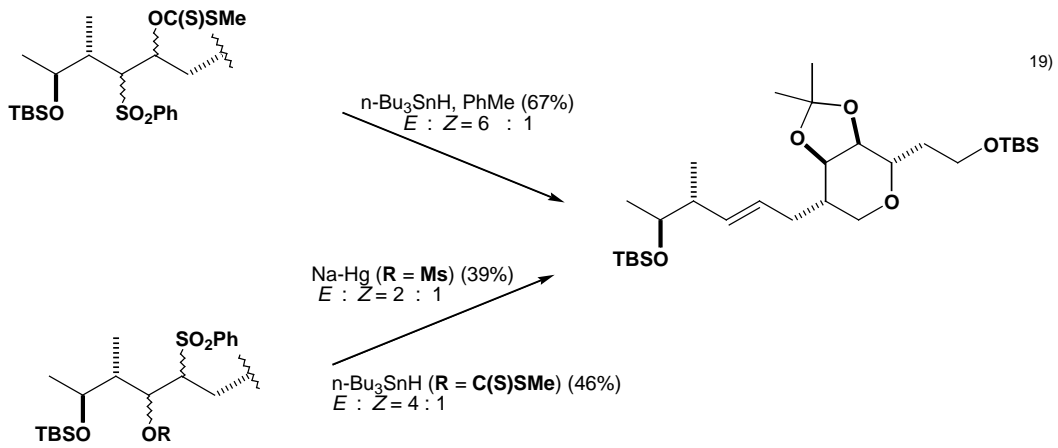
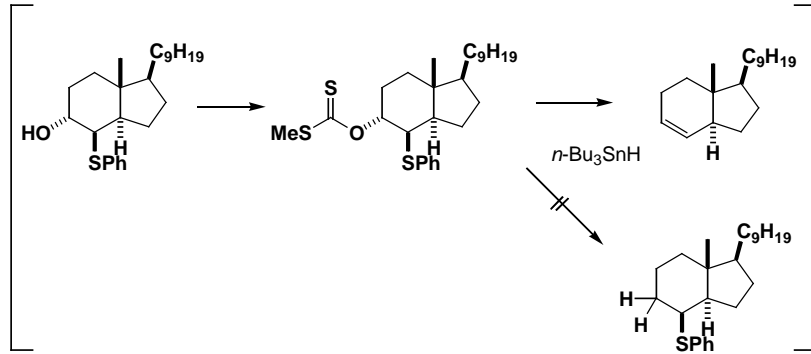
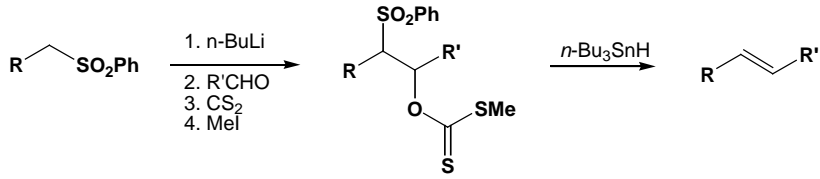
安定イリドと比較すると反応が速い (数分以内)

エノール化しやすい基質でも可

E.2. Lythgoe の変法

18)

10



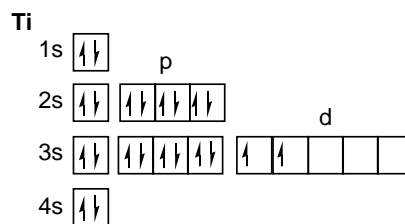
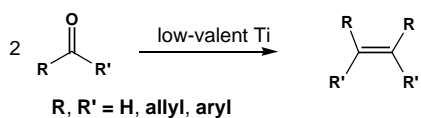
結合解離エネルギー

C - H	103 kcal/mol
Sn - H	65 kcal/mol

F. McMurry 反応²⁰⁾

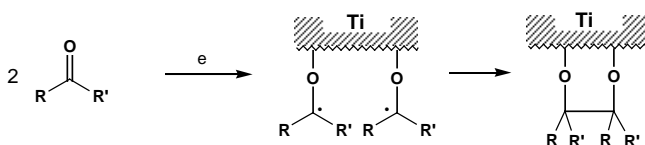
低原子価チタンを用いるカルボニル化合物間の還元的カップリング反応

1973-1974 年にかけて 3 つのグループ (向山²¹⁾, Tyrlik²²⁾, McMurry²³⁾) から独立に報告

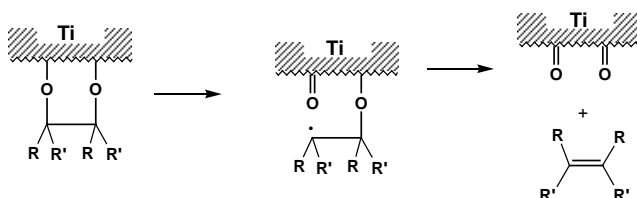


F.1. 反応機構

step 1 carbon-carbon bond formation



step 2 deoxygenation



結合解離エネルギー

Ti - O : 115 kcal/mol

結合距離 (Å)

Ti - O 1.70 - 1.90

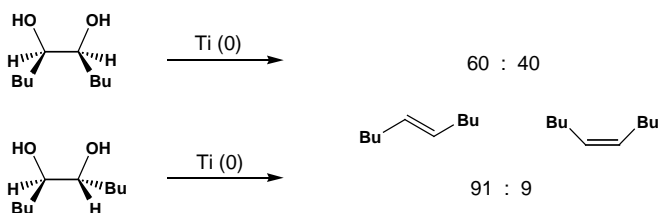
Li - O 1.90 - 2.00

Mg - O 2.00 - 2.13

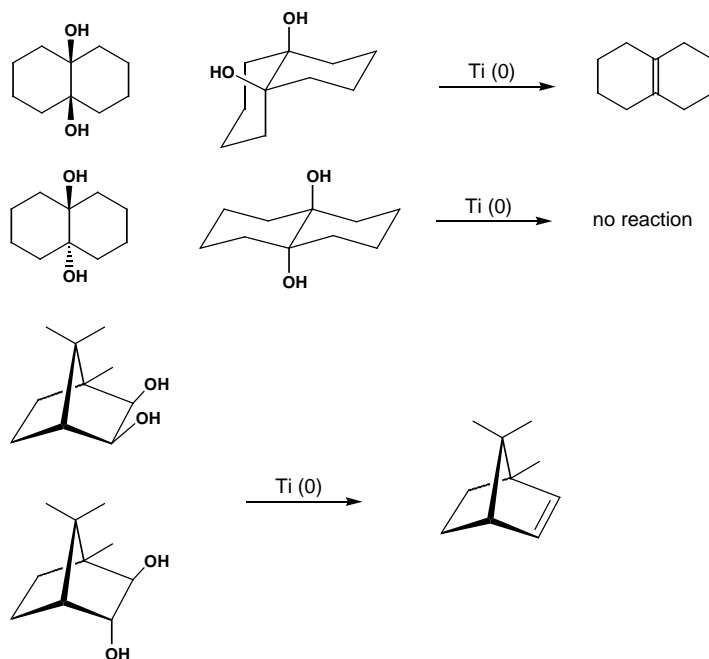
B - O 1.36 - 1.48

反応を 0°C で行なうと pinacol が単離され, pinacol を 60°C で加熱すると alkene が生成する .

step 2 の二つの C-O bond の開裂は同時ではないが concerted に近い .



二つの酸素原子は近い位置になければならないが, Ti を含む 5 員環を作る必要はない .



F.2. 低原子価チタンの製法

$\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$ (2 : 1)
 TiCl_3/K
 TiCl_3/Li
 $\text{TiCl}_3/\text{Zn-Cu}$
 $\text{TiCl}_3(\text{DME})_{1.5}/\text{Zn-Cu}^{24}$

F.3. McMurry 反応の特長

ひずみをもつオレフィンを合成しうる

分子内反応により小員環から大員環まで効率良く合成できる (3 - 2 2 員環)

官能基選択的な反応であるため共存できる官能基に幅がある

共存可能な基 : acetal; alcohol; alkene; alkyl silane; halide; amine; ether; sulfide; vinyl silane

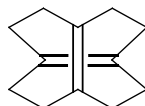
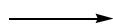
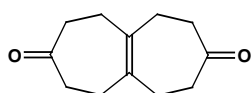
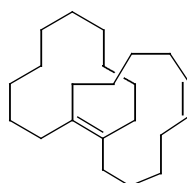
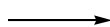
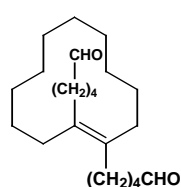
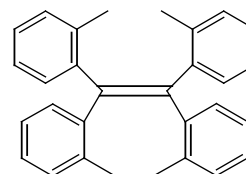
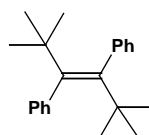
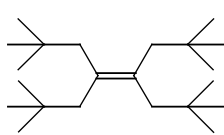
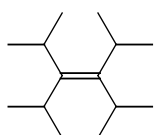
中間の安定性を持つ基 : alkyne; amide; carboxylic acid; ester; ketone; nitrile; toluenesulfonate

共存できない基 : allylic and benzylic alcohol; 1,2-diol; epoxide; enedione; quinone; halohydrin; nitro; oxime; sulfoxide

分子間反応では一般に立体選択性が低い

非対称オレフィンの合成には適さない

F.4. ひずみのある化合物の合成



次の化合物を 2-methyl-2-cyclohexen-1-one 及び allyl bromide から，光学活性体として合成する方法を考えなさい (SAMP-RAMP 法及び Evans 法を用いる) 。

