

広大科研

18

16550098

0130516808

ケイ素の特性を活かした
選択的オレフィン合成反応の開発と応用

(研究課題番号 16550098)

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金(基盤研究(C))

研究成果報告書

平成 18 年 5 月

研究代表者

小島 聡志

(広島大学大学院理学研究科助教授)

広島大学図書

0130516808



ケイ素の特性を活かした
選択的オレフィン合成反応の開発と応用

(研究課題番号 16550098)

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金(基盤研究(C))

研究成果報告書



平成 18 年 5 月

研究代表者

小島 聡志

(広島大学大学院理学研究科助教授)

は し が き

炭素-炭素結合の生成を伴う二重結合生成反応として Wittig 反応は広く知られており、その反応の有用性の高さから Wittig は 1979 年にノーベル賞を受賞するに至っている。このようにリンを用いる反応は確かに重要ではあるが、副生成物として生じるリン化合物は必ずしも環境にとっていいものではない。その Wittig 反応のケイ素アナログとして知られているのが Peterson 反応であるが、ケイ素はクラーク数でいえば酸素のつぎであり、地球上に豊富に存在する資源である。さらに、反応後に生じるケイ素化合物であるシラノールはシリカゲル様のものであり、環境問題とはなっていない。それ故、Peterson 反応を発展させることは有意義なことであるが、対応する Wittig 反応やその類似反応である Horner-Wadsworth-Emmons 反応と比べると研究例は非常に少ないのが現状である。

本研究では、ケイ素固有の性質を見出しながら、選択的な二重結合生成反応への応用開発を主目的として、Horner-Wadsworth-Emmons 反応と対比させながら、種々検討を行った。

本報告書は 2 年間に渡って行ったその研究の成果をまとめたものである。

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金（基盤研究(C)）

研究成果報告書

1. 課題番号 16550098

2. 研究課題

ケイ素の特性を活かした選択的オレフィン合成反応の開発と応用

3. 研究組織

研究代表者 小島聡志（広島大学大学院理学研究科助教授）

4. 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-------|------|-------|
| 平成16年度 | 2,100 | 0 | 2,100 |
| 平成17年度 | 1,500 | 0 | 1,500 |
| 総計 | 3,600 | 0 | 3,600 |

5. 研究発表

(1) 学会誌等 (発表題目, 発表者, 学会名, 年月)

- 1) Stereoselective synthesis of activated cyclopropanes with an α -pyridinium acetamide bearing an 8-phenylmenthyl group as the chiral auxiliary.
S. Kojima, K. Hiroike, and K. Ohkata
Tetrahedron Lett. **2004**, *45*, 3565–3568.
- 2) Influence of solvent viscosity on the rate of hydrolysis of dipeptides by carboxypeptidase Y.
Y. Kanosue, S. Kojima, and K. Ohkata
J. Phys. Org. Chem. **2004**, *17*, 448–457.
- 3) Relationship between the hydrophobicity of dipeptides and the Michaelis-Menten constant K_m of their hydrolysis by carboxypeptidase-Y and carboxypeptidase-A.
Y. Kanosue, S. Kojima, Y. Hiraga, and K. Ohkata
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2004**, *77*, 1187–1193.
- 4) Highly *Z*-selective synthesis of β -monosubstituted- α,β -unsaturated cyanides using the Peterson reaction.
S. Kojima, T. Fukuzaki, A. Yamakawa and Y. Murai
Org. Lett. **2004**, *6*, 3917–3920.
- 5) Synthesis of β -monosubstituted α,β -unsaturated amides with *Z*-selectivity using diphenylphosphonoacetamides.
S. Kojima, T. Hidaka, and Y. Ohba
Heteroatom Chem. **2004**, *15*, 515–523.
- 6) Stereoselectivity control by oxaspiro rings during Diels-Alder cycloadditions to cross-conjugated cyclohexadienones: The syn oxygen phenomenon.
K. Ohkata, Y. Tamura, B. B. Shetuni, R. Takagi, W. Miyanaga, S. Kojima, and L. A. Paquette
J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 16783–16792.
- 7) Application of organocerium reagents for the efficient conversion of *Z*- α,β -unsaturated Weinreb amides to *Z*- α,β -unsaturated ketones.
S. Kojima, T. Hidaka, and A. Yamakawa
Chem. Lett. **2005**, 470–471.
- 8) The effect of substituents on the pyridine ring in the diastereoselective cyclopropanation reaction of pyridinium ylides bearing an 8-phenylmenthyl ester group.
S. Kojima, K. Fujitomo, Y. Itoh, K. Hiroike, and K. Ohkata
Heterocycles **2006**, *67*, 679–694.

- 9) The ligand-exchange process of P-H_{apical} phosphoranes and the thermal formation and pseudorotation of anti-apicophilic spirophosphoranes.
S. Kojima, K. Kajiyama, M. Nakamoto, S. Matsukawa, and K.-y. Akiba
Eur. J. Org. Chem. **2006**, 218–234.
- 10) A new method for the formation of anti-apicophilic (*O-cis*) spirophosphoranes. Kinetic studies on the stereomutation of *O-cis* arylphosphoranes to their *O-trans* isomers.
K. Kajiyama, M. Yoshimune, S. Kojima, and K.-y. Akiba
Eur. J. Org. Chem. **2006**, in press (published on-line April 3, 2006).

(2) 依頼講演 (発表題目, 発表者, 学会名, 年月)

- 1) 選択的 Peterson 反応の開発とその反応機構的検討
小島聡志
第 21 回若手化学者のための化学道場, 出雲, 2005 年 9 月

(3) 口頭発表 (発表題目, 発表者, 学会名, 年月)

- 1) Peterson 反応を用いた選択的オレフィン合成と反応機構の検討
村井豊・福崎朋英・山川敦・小島聡志
第 17 回基礎有機化学連合討論会, 1C08, 仙台, 2004 年 9 月
- 2) Daphnezomine C の環骨格の合成研究
田邊和久・藤江綾子・大森直樹・小島聡志・大方勝男
第 1 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 1A4b, 東広島, 2004 年 11 月
- 3) C₂ 対称キラルピペラジンの合成と応用
梅田康広・茶林敬司・小島聡志・大方勝男
第 1 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 1C2b, 東広島, 2004 年 11 月
- 4) シンコナルカロイドを不斉源とした触媒不斉シクロプロパン化反応の検討
鈴木麻希・渡邊亜紀人・小島聡志・大方勝男
第 1 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 1C4b, 東広島, 2004 年 11 月
- 5) 8-フェニルメンチルアミンをキラル補助基としたジアステレオ選択的シクロプロパン化反応の検討
村上正晃・廣池恭子・小島聡志・大方勝男
第 1 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 2C3b, 東広島, 2004 年 11 月
- 6) 分子内閉環反応による Daphnezomine C の多環骨格の合成研究
田邊和久・藤江綾子・大森直樹・小島聡志・大方勝男
日本化学会第 85 春季年会, 3A1-44, 横浜, 2005 年 3 月
- 7) 8-フェニルメンチルアミンをキラル補助基にもつピリジニウムイリドを経る不斉シクロプロパン化反応の検討
村上正晃・廣池恭子・小島聡志・, 大方勝男
日本化学会第 85 春季年会, 3B2-45, 横浜, 2005 年 3 月
- 8) シンコナルカロイドをキラルブレンステッド塩基として利用した不斉シクロプロパン化反応の検討
鈴木麻希・渡邊亜紀人・小島聡志・大方勝男
日本化学会第 85 春季年会, 3B2-46, 横浜, 2005 年 3 月
- 9) フェニルアラニンから誘導したキラルピペラジンの合成とその応用
梅田康広・茶林敬司・小島聡志・大方勝男
日本化学会第 85 春季年会, 3B2-47, 横浜, 2005 年 3 月
- 10) シンコナルカロイドをブレンステッド塩基触媒として用いる不斉シクロプロパン化反応
鈴木麻希・渡邊亜紀人・小島聡志・大方勝男
2005 日本化学会西日本大会, 1F08, 宇部, 2005 年 10 月

- 11) シリルオキシ基を脱離基とする E1cb 反応をモデル反応とした Peterson 反応の機構の検討
中川玲・村井豊・小島聡志
第 2 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 1B3b, 東広島, 2005 年 11 月
- 12) 水酸基をもつシンコナルカロイド誘導体をブレンステッド塩基として用いた触媒不斉シクロプロパン化反応の検討
鈴木麻希・小島聡志・大方勝男
第 2 回ナノ・バイオ・インフォ化学シンポジウム, 1F4b, 東広島, 2005 年 11 月
- 13) ピペリジン環骨格を持つ天然物合成へのオレフィンメタセシスの応用
田邊和久・藤江綾子・大森直樹・小島聡志・大方勝男
日本化学会第 86 春季年会, 1J5-20, 船橋, 2006 年 3 月
- 14) シンコナルカロイド誘導体を不斉触媒として用いたエナンチオ選択的シクロプロパン化反応
鈴木麻希・小島聡志・大方勝男
日本化学会第 86 春季年会, 1H5-46, 船橋, 2006 年 3 月
- 15) 新規キラルアミンの合成と不斉反応への応用
梅田康広・茶林敬司・小島聡志・大方勝男
日本化学会第 86 春季年会, 1H5-47, 船橋, 2006 年 3 月

(4) 国際学会での発表

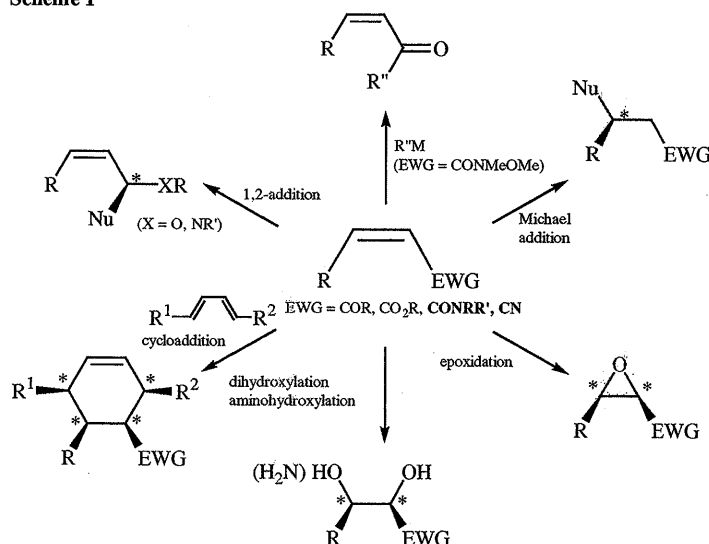
- 1) Z-Selective Peterson reactions and related mechanistic examinations (口頭発表)
Satoshi Kojima, Tomohide Fukuzaki, Yutaka Murai, and Akira Nakagawa
The 11th Kyushu International Symposium on Physical Organic Chemistry
O14, 福岡, 2005年9月
- 2) Diastereoselective cyclopropanation reaction of pyridinium ylides using *N*-substituted 8-phenylmenthylamines (ポスター)
Masaaki Murakami, Kyoko Hiroike, Shuji Matsumura, Satoshi Kojima, and Katsuo Ohkata
The 11th Kyushu International Conference on Physical Organic Chemistry
P16, 福岡, 2005年9月
- 3) Studies related to Z-selective Peterson reactions (口頭発表)
Satoshi Kojima, Tomohide Fukuzaki, Yutaka Murai, and Akira Nakagawa
The 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies
Honolulu, USA, 2005年12月
- 4) Diastereoselective cyclopropanation using α -pyridinium acetamides with 8-phenylmenthylamine as the chiral auxiliary (ポスター)
Masaaki Murakami, Kyoko Hiroike, Satoshi Kojima and Katsuo Ohkata
The 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies
Honolulu, USA, 2005年12月
- 5) Synthetic studies on Daphnezomine C based upon ring closing metathesis (ポスター)
Kazuhisa Tanabe, Ayako Fujie, Naoki Ohmori, Satoshi Kojima and Katsuo Ohkata
The 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies
Honolulu, USA, 2005年12月

6. 研究成果

6-0. 序論

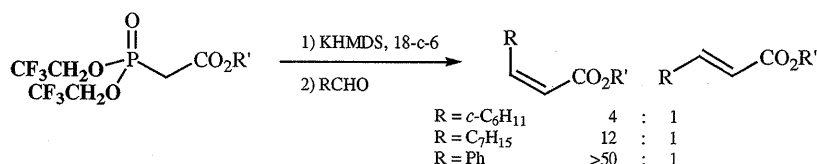
α,β -不飽和カルボニル化合物は、アルケン部位のみならずカルボニル部位もさらに官能基できることから有機合成上有用なビルディングブロックになっている。そして、それらを基質として用いた Michael 付加や Diels-Alder 反応などをはじめとする多くの合成反応の立体化学がアルケンの幾何学に依存することが多い (Scheme 1)。特に, Diels-Alder 反応などの付加環化反応などでは, Z-型の 2 置換オレフィンの反応によって, 他の方法では合成が困難である高度に官能基化されたかさ高い化合物が得られると期待される。このようなことから, 欲する幾何学を有するオレフィンを自在に合成できれば非常に有用となる。E-型の 2 置換オレフィンに関しては, それがその幾何異性体である Z-型オレフィンと比べて熱力学的にはるかに安定であるために, 選択的に合成するが比較的容易であり, また, 選択性の悪い反応であっても, 平衡化条件にさらすことによって比を E 体側に偏らせることが容易である。

Scheme 1



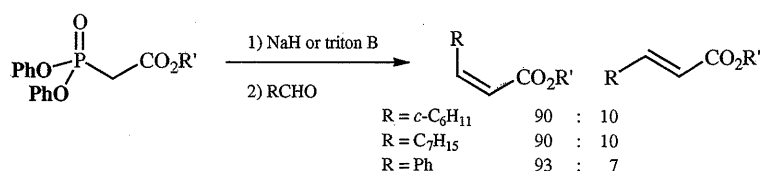
それに対して, 高い選択性で Z-オレフィンを与える報告例は極めて限られており, 汎用性のあるものとしては Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) エステル試剤である Still 試薬¹⁾ (Scheme 2) および Ando 試薬²⁾ (Scheme 3) が知られている。

Scheme 2

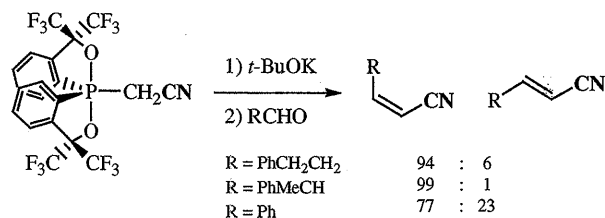
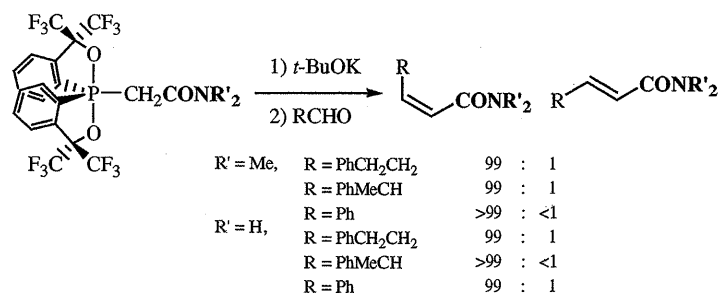
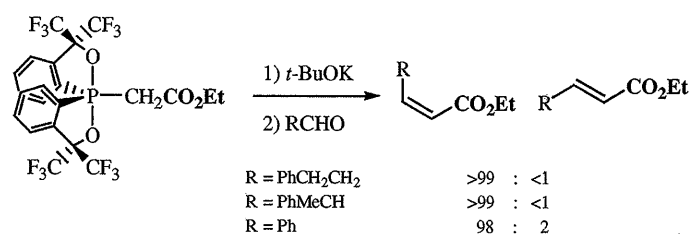


また, 合成上取り扱いが容易でないヘキサフルオロアセトンを用いなければならないという欠点があるものの, 非常に高い選択性を示す Martin ホスホランが著者らによって以前に報告されている (Scheme 4)。³⁾

Scheme 3



Scheme 4



そのエステル試剤と類似のものでこれまで高い Z-選択性の例がなかったものとしてアミド試剤があったが、Ph₃SiCH₂CONR₂を反応剤として用いた Peterson 反応によって 59:41 から >97:3 の高い選択性で Z-オレフィンが得られることを著者らが見出した (Table 1)。⁴⁾

その他、カルボニルと同様の官能基性を有するニトリルでは、高い選択性が出る Peterson 反応が山本尚先生らによって見出されていたが、芳香族アルデヒドを基質として用いる反応では、Z-選択性が余り出ないという結果であった。⁵⁾ また、ケト化合物では、メチルケトンの Still 型試薬の例のみしか報告されていない。⁶⁾ そこで本研究では、豊富に存在するケイ素資源の有効活用の意味も込めて Peterson 反応を基盤として、ニトリルではケイ素上の置換基効果を検討することにより、また、ケトンについては、高選択的な α,β-不飽和 Weinreb アミド (N-メトキシ-N-メチル) の合成およびそれに対する有機金属の反応による one pot 反応を駆使することにより高い選択性を発現させることを目的として検討した結果、いずれにおいても目的を達することができたので報告す

る。また、選択性に対する反応機構的興味からモデル化合物について検討したところ、E1cb 反応について興味深い知見が得られたので合わせて報告する。

Table 1

$$\text{Ph}_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CONR}'_2 \xrightarrow[2) \text{RCHO (0.9 eq)}]{1) \text{KHMDS (1.1 eq)}} \begin{matrix} \text{CONR}'_2 \\ | \\ \text{R}-\text{C}=\text{C} \\ | \\ \text{Z} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{R}-\text{C}=\text{C} \\ | \\ \text{CONR}'_2 \\ \text{E} \end{matrix}$$

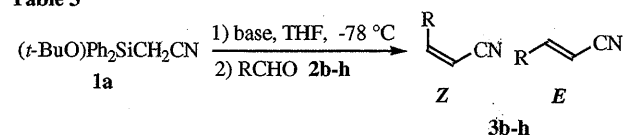
| entry | R | R' = Bn | | R' = Me | |
|-------|--------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
| | | yield (%) | Z : E | yield (%) | Z : E |
| 1 | Ph | 88 | >97 : 3 | 78 | >97 : 3 |
| 2 | 4-MeOC ₆ H ₄ - | 87 | >97 : 3 | 99 | >97 : 3 |
| 3 | 2-MeOC ₆ H ₄ - | 72 | 81 : 19 | 53 | 78 : 22 |
| 4 | 4-ClC ₆ H ₄ - | 91 | 88 : 12 | 66 | 97 : 3 |
| 5 | 2-Pyridyl | 47 | 59 : 41 | - | - |
| 6 | 2-Furyl | 92 | 91 : 9 | - | - |
| 7 | (E)-PhCH=CH | 99 | 81 : 19 | - | - |
| 8 | PhCH ₂ CH ₂ | 77 | 91 : 9 | 72 | 92 : 8 |
| 9 | <i>c</i> -hexyl | 82 | 83 : 17 | 44 | 88 : 12 |
| 10 | PhMeCH | 0 | - | 0 | - |
| 11 | <i>t</i> -Bu | 0 | - | - | - |

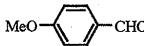
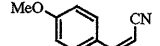
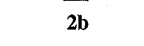
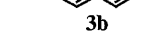
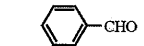
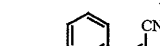
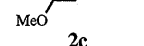
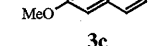
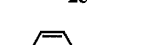
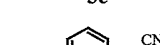
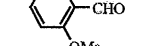
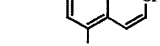
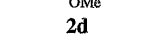
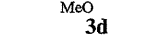
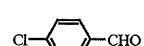
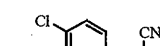
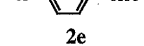
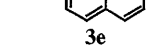


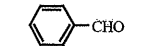
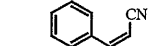
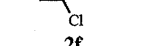
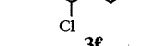

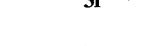
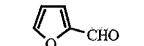
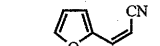
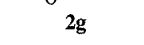
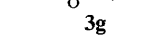


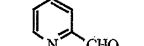
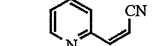
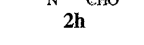
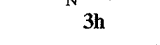
すればさらに選択性が向上すると予想した。そこで、Z-β-置換-α,β-不飽和シアニド合成において、フェニル基の一つまたは二つをアルコキシ基に変えて検討することとした。

Peterson 試薬の合成は Scheme 5 に従って、ジクロロジフェニルシランまたはトリクロロフェニルシランに対してそれぞれアルコールを 1 当量または 2 当量反応させてモノクロリドとし、それをリチオ化したアセトニトリルと反応させて合成した。t-BuOH から誘導される (t-BuO)Ph₂SiCH₂CN は比較的安定性があり、クロマトグラフィーにより容易に精製することができた。また、(t-BuO)₂PhSiCH₂CN の場合には安定性が若干低下し、より分解しやすいことがわかった。

また、t-BuOH よりもかさの小さいアルコールから合成した (RO)Ph₂SiCH₂CN は容易に分解し精製が困難であったため反応の検討を行わないことにした。

Table 3



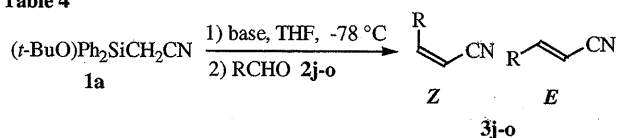
| entry | aldehyde | base | product | Z:E ^b | yield ^c |
|-------|---|---------------------|---|------------------|--------------------|
| 1 |  | KHMDS |  | 96:4 | 94 |
| 2 |  | n-BuLi |  | 98:2 | 79 |
| 3 |  | KHMDS |  | 97:3 | 79 |
| 4 |  | KHMDS |  | 96:4 | 91 |
| 5 |  | KHMDS |  | 97:3 | 68 |
| 6 |  | NaHMDS |  | 98:2 | 72 |
| 7 |  | n-BuLi |  | 96:4 | 94 |
| 8 |  | KHMDS |  | 93:7 | 74 |
| 9 |  | NaHMDS |  | 92:8 | 71 |
| 10 |  | n-BuLi |  | 87:13 | 63 |
| 11 |  | n-BuLi ^d |  | 89:11 | 78 |
| 12 |  | KHMDS |  | 98:2 | 62 |
| 13 |  | NaHMDS |  | 94:6 | 85 |
| 14 |  | n-BuLi |  | 97:3 | 90 |
| 15 |  | KHMDS |  | 92:8 | 88 |
| 16 |  | NaHMDS |  | 90:10 | 75 |
| 17 |  | n-BuLi |  | 87:13 | 63 |
| 18 |  | n-BuLi ^d |  | 91:9 | 71 |

Ph₃SiCH₂CONR₂を用いた反応では、塩基のカウンターカチオンに選択性が依存したので、基質をベンズアルデヒドおよび 3-フェニルプロピオンアルデヒドとして KHMDS,

NaHMDS, *n*-BuLi をまず検討してみた。その結果, (*t*-BuO)₂PhSiCH₂CN でも (*t*-BuO)₂PhSiCH₂CN でも高い選択性が発現し, カウンターカチオンによる差が見られなかった。また, 前者を試薬として用いた場合の方が収率がよかったことから以降前者のみで検討することとした。塩基としてより一般的である *t*-BuOK などを用いた場合には, 収率も選択性も低下した。(Scheme 6, Table 2)

基質の多様性を調べるため, 種々の芳香族アルデヒドを検討したところ, オルト置換芳香族アルデヒドおよび電子求引性の高い芳香族アルデヒドで選択性が若干低下する傾向にあったが, すべての場合に 9 : 1 以上の高い選択性が得られた。(Table 3)

Table 4



| entry | aldehyde | base | product | Z : E ^b | yield ^c |
|-------|----------|-----------------------------|---------|--------------------|-----------------------|
| 1 | | KHMDS | | >98:2 | (quant) ^{ef} |
| 2 | | KHMDS | | >98:2 | 20 |
| 3 | | NaHMDS | | 96:4 | 55 |
| 4 | | <i>n</i> -BuLi | | 97:3 | 72 |
| 5 | | <i>n</i> -BuLi ^d | | >98:2 | 60 |
| 6 | | KHMDS | | 88:12 | (quant) ^e |
| 7 | | <i>n</i> -BuLi | | 94:6 | 52(quant) |
| 8 | | KHMDS ^g | | 86:14 | 93 |
| 9 | | NaHMDS ^g | | 95:5 | 85 |
| 10 | | <i>n</i> -BuLi ^g | | 95:5 | 87 |
| 11 | | KHMDS | | 93:7 | 83 |
| 12 | | NaHMDS | | 94:6 | 85 |
| 13 | | <i>n</i> -BuLi | | 92:8 | 89 |
| 14 | | KHMDS | | 94:6 | 75 |
| 15 | | NaHMDS | | 93:7 | 98 |
| 16 | | <i>n</i> -BuLi | | 95:5 | 93 |

Ph₃SiCH₂CONR₂ と脂肪族アルデヒドの反応では, エノール化しやすいアルデヒドやホルミル基が第 4 級炭素と結合しているような場合にはオレフィン生成自体が見られなかったが, エノール化しやすい 2-フェニルプロピオンアルデヒドを用いた場合に塩基として KHMDS, NaHMDS を用いると収率が低かったが, *n*-BuLi を用いるとまずまずの収率で反応が進行した。また, かさ高い 2-メチル-2-フェニルプロピオンアルデヒドとの反応で, 反応時間を延ばすことによって収率よくオレフィン生成物を得ることができた。(Table 4)

また, アルケニルアルデヒドやアルキニルアルデヒドなどかさの小さい共役アルデヒド

を用いた場合でも高い選択性が発現した。

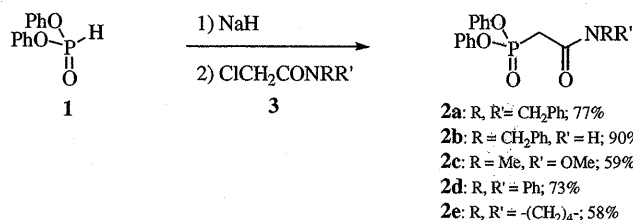
n-BuLi を用いる反応においてアルキルリチウム活性化剤である TMEDA を添加してみたところ、*n*-BuLi を用いた場合と比べてわずかではあるが選択性の向上が見られた。

6-2. Diphenylphosphonoacetamide を用いた高選択的 Z-β-置換-α,β-不飽和アミドの合成⁸⁾

$\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CONR}_2$ を用いたオレフィン化反応が高い選択性を発現したが、エノール化しやすい 2-フェニルプロピオンアルデヒドやホルミル基が第 4 級炭素と結合しているような 2-メチル-2-フェニルプロピオンアルデヒドの場合にはオレフィン生成自体が見られなかった。また、窒素上に水素をもつ場合には試薬の分解反応のみが進行した。さらに、*t*-BuOK や NaH のような一般的な塩基を用いた場合に反応が進行しなかった。これらのような欠点を克服すべく Ando 型アミド HWE 試薬を検討することとした。

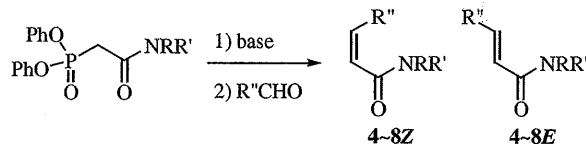
試薬 $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ の合成は、ジフェニルホスファイトに対して NaH を反応させた後 $\text{ClCH}_2\text{CONRR}'$ を反応させることによって達成した。この方法は安藤先生が報告したエステル型の HWE 試薬の合成法²⁾を改良したものである。(Scheme 7)

Scheme 7



R=R'=Bn のアミド試薬をまず検討した。基質としてベンズアルデヒドを用い塩基を検討したところ、Peterson 試薬 $\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CONR}_2$ と同様にカウンターカチオン効果があり選択性が $\text{KHMDS} > t\text{-BuOK} > \text{NaHMDS} > n\text{-BuLi}$ の順となり、最高 94 : 6 を達成した。また、 $\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CONR}_2$ の場合には利用できなかった *t*-BuOK でも反応が進行した。他の芳香族アルデヒドを検討したところ、Peterson 試薬 $\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CONR}_2$ と同様に電子求引性芳香族アルデヒドおよびオルト置換芳香族アルデヒドでは選択性が低下することがわかった。(Scheme 8, Table 5)

Scheme 8



- | | |
|---|---|
| 4a: R, R' = PhCH ₂ , R'' = Ph | 6a: R = Me, R' = OMe, R'' = Ph |
| 4b: R, R' = PhCH ₂ , R'' = 4-ClC ₆ H ₄ | 6e: R = Me, R' = OMe, R'' = PhCH ₂ CH ₂ |
| 4c: R, R' = PhCH ₂ , R'' = 4-MeOC ₆ H ₄ | 6g: R = Me, R' = OMe, R'' = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ |
| 4d: R, R' = PhCH ₂ , R'' = 2-MeOC ₆ H ₄ | 6h: R = Me, R' = OMe, R'' = <i>t</i> -Bu |
| 4e: R, R' = PhCH ₂ , R'' = PhCH ₂ CH ₂ | 7a: R, R' = Ph, R'' = Ph |
| 4f: R, R' = PhCH ₂ , R'' = PhCH ₂ CH | 7e: R, R' = Ph, R'' = PhCH ₂ CH ₂ |
| 4g: R, R' = PhCH ₂ , R'' = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | 8a: R, R' = -(CH ₂) ₄ , R'' = Ph |
| 4h: R, R' = PhCH ₂ , R'' = <i>t</i> -Bu | 8e: R, R' = -(CH ₂) ₄ , R'' = PhCH ₂ CH ₂ |
| 5a: R = PhCH ₂ , R' = H, R'' = Ph | |
| 5c: R = PhCH ₂ , R' = H, R'' = 4-MeOC ₆ H ₄ | |
| 5e: R = PhCH ₂ , R' = H, R'' = PhCH ₂ CH ₂ | |
| 5f: R = PhCH ₂ , R' = H, R'' = PhCH ₂ CH | |
| 5g: R = PhCH ₂ , R' = H, R'' = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | |
| 5h: R = PhCH ₂ , R' = H, R'' = <i>t</i> -Bu | |

脂肪族アルデヒドに関しては、選択性が余り高くなく、枝分かれのあるアルデヒドではむしろ E-選択性となった。また、わずかであるが、カウンターカチオンが Na のときの方が K のときよりも高い Z-選択性となった。これは、Ando 型エステル HWE 試薬で見られた傾向と同様である。

Table 5 Reaction of 2a with RⁿCHO in THF

| Entry | R ⁿ | Base | Product | Z:E | Yield (%) |
|-------|--|-----------------------------|---------|-------|-----------|
| 1 | Ph | <i>n</i> -BuLi ^a | 4a | 73:27 | 95 |
| 2 | Ph | NaH | 4a | 88:12 | 71 |
| 3 | Ph | <i>t</i> -BuOK | 4a | 92:8 | 65 |
| 4 | Ph | KHMDS | 4a | 94:6 | 96 |
| 5 | 4-ClC ₆ H ₄ | <i>n</i> -BuLi ^a | 4b | 75:25 | 96 |
| 6 | 4-ClC ₆ H ₄ | KHMDS | 4b | 89:11 | 100 |
| 7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | <i>n</i> -BuLi ^a | 4c | 56:44 | 100 |
| 8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | KHMDS | 4c | 95:5 | 93 |
| 9 | 2-MeOC ₆ H ₄ | KHMDS | 4d | 79:21 | 100 |
| 10 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | 4e | 67:33 | 77 |
| 11 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK | 4e | 60:40 | 39 |
| 12 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS | 4e | 50:50 | 80 |
| 13 | Ph(CH ₃)CH | NaH | 4f | 29:71 | 96 |
| 14 | Ph(CH ₃)CH | KHMDS | 4f | 17:83 | 66 |
| 15 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | NaH | 4g | 50:50 | 50 |
| 16 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | KHMDS | 4g | 35:65 | 92 |
| 17 | <i>t</i> -Bu | NaH ^a | 4h | 47:53 | 83 |
| 18 | <i>t</i> -Bu | KHMDS ^a | 4h | 41:59 | 44 |

^a Reaction temp was gradually raised to 0 °C.

Peterson 試薬 Ph₃SiCH₂CONR₂ では、試薬の分解反応が進行してしまった窒素上に水素のあるアミド (R= Bn, R'=H) の HWE 試薬について検討も行った (Table 6)。ベンズアルデヒドを基質として塩基の種類および当量を変えて検討を行ったところ、塩基が 2 当量の場合に収率はよいが、選択性は 1 当量の場合の方が高いという結果となった。また、わずかであるが、カウンターカチオンが Na のときの方が K のときよりも高い Z-選択性となった。しかしながら全体として R=R'=Bn の場合と比べて選択性の低下が見られた。脂肪族アルデヒドの場合、カウンターカチオンが Na のときの方が K のときよりも高い Z-選択性となった。また、R=R'=Bn の場合に見られた枝分かれのあるアルデヒドでの選択性の激減はこの場合は見られず 3 : 1 以上の Z-選択性となった。

Weinreb アミド型試薬についても検討を行った (Table 7)。芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒドの場合、塩基による差異はほとんど見られず選択性も 3 : 1 程度であった。脂肪族アルデヒドである 3-フェニルプロピオンアルデヒドの場合は、カウンターカチオンが Na のときの方が K のときよりも高い Z-選択性となり、最高で 83 : 17 の比であった。この場合も、枝分かれしたアルデヒドでさほどの選択性の低下は見られなかった。

その他、R=R'=Ph のアミドについては、検討したベンズアルデヒドも 3-フェニルプロピ

オンアルデヒドもカウンターカチオンがNaのときの方がKのときよりも高いZ-選択性となった。前者では5:1以上の選択性が得られたが、後者では2:1を下回ってしまった。(Table 8)

Table 6 Reaction of **2b** with R'CHO in THF

| Entry | R' | Base | Product | Z:E | Yield (%) |
|-------|--|-------------------------------|-----------|-------|-----------|
| 1 | Ph | NaH ^b | 5a | 85:15 | 55 |
| 2 | Ph | NaH ^c | 5a | 68:32 | 84 |
| 3 | Ph | <i>t</i> -BuOK ^c | 5a | 78:22 | 91 |
| 4 | Ph | KHMDS ^b | 5a | 81:19 | 77 |
| 5 | Ph | KHMDS ^c | 5a | 76:24 | 93 |
| 6 | 4-MeOC ₆ H ₄ | <i>t</i> -BuOK ^c | 5c | 69:31 | 75 |
| 7 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuLi ^{a,b} | 5e | 84:16 | 82 |
| 8 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH ^b | 5e | 87:13 | 44 |
| 9 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH ^c | 5e | 86:14 | 77 |
| 10 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS ^b | 5e | 80:20 | 52 |
| 11 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS ^c | 5e | 74:26 | 52 |
| 12 | Ph(CH ₃)CH | NaH ^c | 5f | 88:12 | 78 |
| 13 | Ph(CH ₃)CH | <i>t</i> -BuOK ^c | 5f | 74:26 | 62 |
| 14 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | NaH ^d | 5g | 75:25 | 73 |
| 15 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | KHMDS ^b | 5g | 73:27 | 50 |
| 16 | <i>t</i> -Bu | NaH ^c | 5h | 84:16 | 63 |
| 17 | <i>t</i> -Bu | <i>t</i> -BuOK ^c | 5h | 60:40 | 37 |

^a Reaction temp was gradually raised to 0 °C. ^b 1 equiv of base was used. ^c 2 equiv of base was used. ^d 1.5 equiv of base was used.

ピロリジンをアミン部位にもつアミド試薬では、反応性が悪く、検討したベンズアルデヒドと3-フェニルプロピオンアルデヒドのいずれの場合も低い収率にとどまった。また、選択性もR=R'=Bnの場合をわずかに下回った。(Table 9)

Table 7 Reaction of **2c** with R'CHO in THF

| Entry | R' | Base | Product | Z:E | Yield (%) |
|-------|--|-----------------------------|-----------|-------|-----------|
| 1 | Ph | <i>n</i> -BuLi ^a | 6a | 67:33 | 49 |
| 2 | Ph | NaH | 6a | 71:29 | 79 |
| 3 | Ph | <i>t</i> -BuOK | 6a | 69:31 | 85 |
| 4 | Ph | KHMDS | 6a | 72:28 | 67 |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuLi ^a | 6e | 75:25 | 90 |
| 6 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | 6e | 83:17 | 83 |
| 7 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK | 6e | 65:35 | 85 |
| 8 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS | 6e | 67:33 | 92 |
| 9 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | NaH | 6g | 64:36 | 78 |
| 10 | <i>t</i> -Bu | NaH ^b | 6h | 82:18 | 45 |

^a Reaction temp was gradually raised to 0 °C. ^b Reaction temp was 0 °C

Table 8 Reaction of **2d** with R"CHO in THF

| Entry | R" | Base | Product | Z:E | Yield (%) |
|-------|-----------------------------------|----------------|-----------|-------|-----------|
| 1 | Ph | NaH | 7a | 87:13 | 98 |
| 2 | Ph | <i>t</i> -BuOK | 7a | 74:26 | 73 |
| 3 | Ph | KHMDS | 7a | 77:23 | 76 |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | 7e | 61:39 | 81 |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK | 7e | 56:44 | 95 |

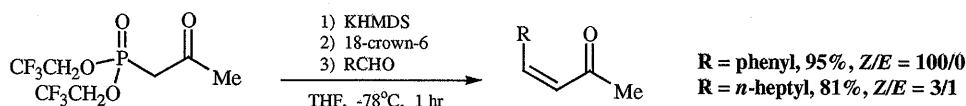
Table 9 Reaction of **2e** with R"CHO in THF

| R" | Base | Product | Z:E | Yield (%) |
|-----------------------------------|----------------|-----------|-------|-----------|
| Ph | NaH | 8a | 89:11 | 45 |
| Ph | <i>t</i> -BuOK | 8a | 85:15 | 44 |
| Ph | KHMDS | 8a | 85:15 | 46 |
| Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK | 8e | 56:44 | 9 |

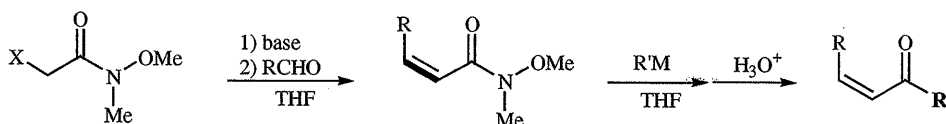
6-3. 有機セリウム試剤を用いた Z-β-置換-α,β-不飽和 Weinreb アミドの Z-β-置換-α,β-不飽和ケトンへの効率的変換⁹⁾

炭素-炭素結合生成を伴う Z-選択的-置換-α,β-不飽和ケトンの合成法として知られていたのが(CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂C(O)Me を用いて Z-α,β-不飽和メチルケトン合成するもののみであった (Scheme 9)。⁶⁾ しかしながら、多様な不飽和ケトンを作るという観点からは一般性があるとはいえない。ケトン合成に有効であることが知られている Weinreb アミド型のオレフィンを一旦形成させた後に有機金属試薬を用いてそれを変換する方法が確立できれば、2 段階を要するもののオレフィン化試薬としては 1 つで済むという点で有効である (Scheme 10)。ただし、α,β-不飽和 Weinreb アミド生成反応が Z-選択的であり、そのアミドへの有機金属試剤の反応でオレフィンの異性化が起きないことが必要となる。これらが実現できるかどうか検討することとした。

Scheme 9



Scheme 10



X = Ph₃Si, (RO)₂P(O) Requirements: 1) Highly selective formation of Z olefins 2) Conversion to ketones retaining Z geometry

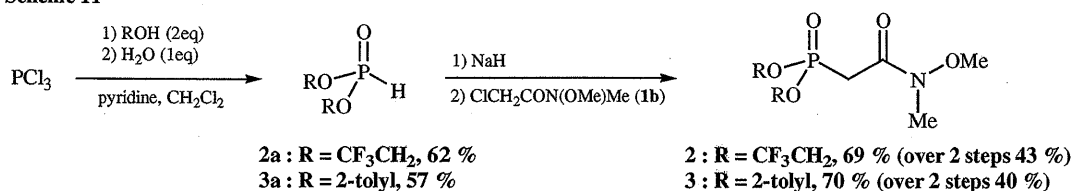
Peterson 反応の有効性を試すべく Ph₃SiCH₂C(O)N(OMe)Me を合成し、反応を検討したが、どのように条件を変えても選択性はほぼ 1 : 1 であった。(Table 10)

Table 10

| entry | R | base | yield (%) | Z : E |
|-------|-----------------------------------|---|-----------|---------|
| 1 | Ph | KHMDS | 73 | 49 : 51 |
| 2 | Ph | KHMDS · HMPA (2 eq) | 58 | 54 : 46 |
| 3 | Ph | NaHMDS | 24 | 57 : 43 |
| 4 | Ph | <i>n</i> -BuLi | 28 | 55 : 45 |
| 5 | Ph | <i>n</i> -BuLi · TMEDA (1.3 eq) | 44 | 55 : 45 |
| 6 | Ph | <i>n</i> -BuLi · B(OPr ^t) ₃ (1.3 eq) | 37 | 58 : 42 |
| 7 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS | 36 | 59 : 41 |
| 8 | Ph(CH ₂) ₂ | NaHMDS | 51 | 51 : 49 |

そこで、HWE 反応に目を向けることとした。前章の結果より、通常の Ando 型試薬である $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ では十分な選択性が得られなかったため、よりかさ高いためにエステル系で選択性の向上が見られる改良型の $(o\text{-TolylO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ および Still 型の $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ を用いて選択性の向上をはかることにした。試薬については、三塩化リンに対して対応するアルコール (クレゾール) を 2 当量、つづいて水 1 当量を反応させてホスファイトを得て、それに対して NaH 存在下 $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ を反応させることによってそれぞれ得た。我々とは独立に同じ反応剤を別法で合成して利用した報告例¹⁰⁾があったが、それよりは高い総収率であった。(Scheme 11)

Scheme 11



改良 Ando 型試薬とベンズアルデヒドとの反応では、塩基を種々検討したところ $n\text{-BuLi-TMEDA}$ で 88 : 12 の選択性を達成することができた。(Table 11)

Table 11

| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|----|------------------------------------|--------------|-----------|---------|
| 1 | Ph | KHMDS | -78°C, 3 hrs | 99 | 84 : 16 |
| 2 | Ph | <i>t</i> -BuOK | -78°C, 3 hrs | 91 | 85 : 15 |
| 3 | Ph | NaHMDS | -78°C, 3 hrs | 56 | 82 : 18 |
| 4 | Ph | NaH | -78°C, 3 hrs | 96 | 69 : 31 |
| 5 | Ph | $n\text{-BuLi} \cdot \text{TMEDA}$ | -78°C, 3 hrs | 71 | 88 : 12 |

Table 12

| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|-----------------|------------------------------------|--------------|-----------|---------|
| 1 | <i>p</i> -ClPh | $n\text{-BuLi} \cdot \text{TMEDA}$ | -78°C, 5 hrs | 86 | 92 : 8 |
| 2 | Ph | $n\text{-BuLi} \cdot \text{TMEDA}$ | -78°C, 3 hrs | 71 | 88 : 12 |
| 3 | <i>p</i> -MeOPh | $n\text{-BuLi} \cdot \text{TMEDA}$ | -78°C, 5 hrs | 29 | 62 : 38 |

この塩基の組を用いた場合には芳香族アルデヒドの電子的性質により選択性に変化があ

った。すなわち、電子求引性の4-クロロベンズアルデヒドを用いた場合には選択性が92 : 8まで向上し、電子供与性の4-メトキシベンズアルデヒドを用いた場合には選択性が62 : 38まで下がった。(Table 12)

脂肪族アルデヒドとして3-フェニルプロピオンアルデヒドを検討したところ、塩基としてKHMDS-18-crown-6およびNaHを用いたときにほぼ同様の高い選択性となった(Table 13)。そこで、枝分かれのあるかさ高いアルデヒドについてもこれらの塩基を用いて検討したところ、第3級炭素の場合でも第4級炭素の場合でもNaHの方が高い選択性となった。第4級の2-メチル-2-フェニルプロピオンアルデヒドの場合は反応性が悪く、-20°Cまで反応温度をあげる必要があったが、それでも尚収率は低いものであった。(Table 14)

Table 13

| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|-----------------------------------|------------------------|--------------|-----------|---------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS | -78°C, 3 hrs | >99 | 80 : 20 |
| 2 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK | -78°C, 3 hrs | 99 | 79 : 21 |
| 3 | Ph(CH ₂) ₂ | NaHMDS | -78°C, 3 hrs | 81 | 89 : 11 |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | -78°C, 3 hrs | 97 | 91 : 9 |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuLi · TMEDA | -78°C, 3 hrs | 89 | 88 : 12 |
| 6 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 94 | 92 : 8 |

Table 14

| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|-------------------------------------|--------------------|--------------|-----------|---------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | -78°C, 3 hrs | 97 | 91 : 9 |
| 2 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 94 | 92 : 8 |
| 3 | <i>c</i> -Hex | NaH | -78°C, 3 hrs | >99 | 86 : 14 |
| 4 | <i>c</i> -Hex | KHMDS · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 38 | 80 : 20 |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ C | NaH | -20°C, 3 hrs | 58 | 84 : 16 |
| 6 | Ph(CH ₂) ₂ C | KHMDS · 18-Crown-6 | -20°C, 3 hrs | 46 | 71 : 29 |

Still 型試薬については、芳香族アルデヒドにおいて検討した中では、塩基として*t*-BuOK-18-Crown-6の組み合わせを用いた場合にいずれも97:3以上の非常に高いZ-選択性が発現した。(Table 15)

Table 15

| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|-----------------|-----------------------------|--------------|-----------|----------|
| 1 | Ph | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 88 | 97 : 3 |
| 2 | <i>p</i> -ClPh | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 73 | >98 : <2 |
| 3 | <i>p</i> -MeOPh | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 89 | 97 : 3 |

脂肪族アルデヒドとして 3-フェニルプロピオンアルデヒドを検討したところ、KHMDS-18-Crown-6 を用いた場合に最も高い選択性となったが、改良 Ando 型試薬の選択性には及ばなかった。また、枝分かれのあるアルデヒドでは、選択性が低下し、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドでは 2 : 1, 2-メチル-2-フェニルプロピオンアルデヒドの場合には選択性の逆転が起きた。(Table 16 and 17)

Table 16

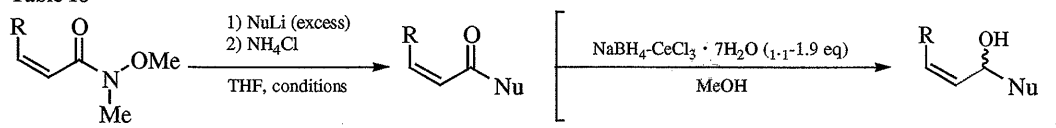
| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------|---------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 97 | 83 : 17 |
| 2 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 87 | 85 : 15 |
| 3 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | -78°C, 3 hrs | 75 | 70 : 30 |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 92 | 69 : 31 |

Table 17

| entry | R | base | conditions | yield (%) | Z : E |
|-------|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------|---------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs | 97 | 83 : 17 |
| 2 | <i>c</i> -Hex | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs → 0°C, 30 min | 98 | 68 : 32 |
| 3 | Ph(CH ₂) ₂ C | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | -78°C, 3 hrs → 0°C, 30 min | 35 | 43 : 57 |

以上のように、芳香族アルデヒドには Still 型、脂肪族アルデヒドには改良 Ando 型が適当であるという結果となった。

Table 18



| entry | R | NuLi | conditions | yield (%) | Z : E ¹⁾ |
|-----------------|-----------------------------------|----------------|------------|-----------|---------------------|
| 1 | Ph | MeLi | -78°C, 1 h | 44 | 63 : 37 (69 : 31) |
| 2 | Ph | <i>n</i> -BuLi | -78°C, 1 h | 66 | 68 : 32 (69 : 31) |
| 3 ²⁾ | Ph | PhLi | -78°C, 1 h | 70 | 97 : 3 (94 : 6) |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | MeLi | -78°C, 1 h | 82 | >99 : <1 (>99 : <1) |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuLi | -78°C, 2 h | 71 | >99 : <1 (>99 : <1) |
| 6 ²⁾ | Ph(CH ₂) ₂ | PhLi | -78°C, 1 h | 47 | >97 : <3 (97 : 3) |

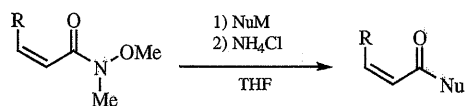
1) The Z:E ratio of the substrate α,β -unsaturated amide is in parentheses. 2) Further reduction was carried out on the crude ketone mixture at 0°C.

次に、Weinreb アミドと反応させる有機金属試薬の検討を行った (Table 18)。まずはベンズアルデヒド由来の不飽和 Weinreb アミドに対してアルキルリチウムを反応させたところ、MeLi の反応で若干の異性化が見られたものの他では大方異性化しないことがわかった。フェニルリチウムの反応生成物の異性化が速いことから、この生成物の場合には、ケトンで

単離せず，Lucas 還元してアルコールに変換した状態で反応の選択性を判断した。また，3-フェニルプロピオンアルデヒド由来の不飽和 Weinreb アミドでは，反応で全く異性化しないことがわかった。しかし，反応はそれほどきれいなものでなく，副生成物を除くのが若干面倒であった。

Grignard 試薬の場合は異性化の割合が大きいかまたは望みの反応が進まないという結果であった。活性メチレン化合物も同様に反応性が不十分であった。(Table 19)

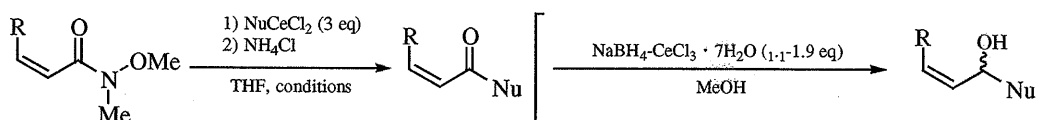
Table 19



| entry | R | NuM | conditions | yield (%) | Z:E ¹⁾ |
|-------|-----------------------------------|---|--------------------------|-----------|-------------------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | PhMgBr | -78°C, 1h → 0°C, 90 min | 68 | 70:30 (>99:<1) |
| 2 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuMgBr | -78°C, 30 min → 0°C, 1 h | 0 | — |
| 3 | Ph(CH ₂) ₂ | MeMgI | -78°C, 30 min → 0°C, 1 h | 0 | — |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | (EtO) ₂ P(O)CH ₂ Li | -78°C, 1 h | 0 | — |

1) The Z:E ratio of the substrate α,β -unsaturated amide is in parentheses.

Table 20



| entry | R | NuCeCl ₂ | conditions | yield (%) ³⁾ | Z:E ¹⁾ |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------|-------------------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | MeCeCl ₂ | -78°C, 1 hr | 34 (76) | >99:<1 (>99:<1) |
| 2 | <i>c</i> -Hex | MeCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | 38 (90) | 95:5 (>99:<1) |
| 3 | Ph(CH ₃) ₂ C | MeCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | 49 (86) | 65:35 (71:29) |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | -78°C, 1 hr | 95 | >99:<1 (>99:<1) |
| 5 | <i>c</i> -Hex | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | -78°C, 1 hr | 56 (85) | 96:4 (>99:<1) |
| 6 | Ph(CH ₃) ₂ C | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | 90 | 69:31 (71:29) |
| 7 ²⁾ | Ph(CH ₂) ₂ | PhCeCl ₂ | -78°C, 1 hr | 80 | 96:4 (97:3) |
| 8 ²⁾ | <i>c</i> -Hex | PhCeCl ₂ | -78°C, 1 hr | >99 | >99:<1 (>99:<1) |
| 9 ²⁾ | Ph(CH ₃) ₂ C | PhCeCl ₂ | -78°C, 1 hr | 76 | 96:4 (>99:<1) |

1) The Z:E ratio of the substrate α,β -unsaturated amide is in parentheses. 2) Further reduction was carried out on the crude ketone mixture at 0°C. 3) Combined isolated yields of Z and E olefins. Yields based on recovered starting material are in parentheses.

有機リチウムの反応が余りきれいに進行しなかったことから，次に有機セリウムを検討することとした。脂肪族アルデヒド由来の不飽和 Weinreb アミドでは，アルデヒドがかさ高くなるにつれて反応による異性化が増える傾向にあったが，その程度はそれほど大きいものではなかった。また，フェニルセリウム試薬を用いた場合には副生成物としてビフェニルが認められたものの，その他の反応はきれいに進み，多くの場合はほぼ原料と生成物のみからなる反応混合生成物が得られた。ここでも，フェニルセリウム試薬の反応生成物を

アルコールに還元してから反応の選択性を決定した。(Table 20)

芳香族アルデヒド由来の不飽和 Weinreb アミドでは、生成物のケトンをアルコールまで還元する必要があったが、いずれの場合もほとんど異性化を伴うことなく反応が進行した。(Table 21)

Table 21

| entry | R | NuCeCl ₂ | conditions | yield (%) | Z : E ¹⁾ |
|-------|-----------------|-------------------------------|--------------|-----------|---------------------|
| 1 | <i>p</i> -ClPh | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | r.t., 30 min | 98 | 98 : 2 (>98 : <2) |
| 2 | <i>p</i> -ClPh | PhCeCl ₂ | r.t., 30 min | >99 | 97 : 3 (>98 : <2) |
| 3 | Ph | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | r.t., 30 min | 93 | 94 : 6 (94 : 6) |
| 4 | Ph | PhCeCl ₂ | r.t., 30 min | 93 | 94 : 6 (94 : 6) |
| 5 | <i>p</i> -MeOPh | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | r.t., 40 min | 75 | 90 : 10 (92 : 8) |
| 6 | <i>p</i> -MeOPh | PhCeCl ₂ | 0°C, 30 min | 86 | 91 : 9 (92 : 8) |

1) The Z:E ratio of the substrate α,β -unsaturated amide is in parentheses.

One-pot で2つの反応が進行すれば有用性が増すと考え、次に、one-pot 反応を検討した。2段階反応の場合のHWE反応のオレフィンの選択性とone-pot反応のオレフィンの選択性を比べるとほぼ遜色のない結果となった。しかしながら、2段階反応の場合よりも反応がきたなく、生成物の精製が若干面倒であった。(Table 22)

Table 22

| entry | R | NuCeCl ₂ | conditions | yield (%) | (I) Z : E ¹⁾ | (II) Z : E |
|-------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------|-------------------------|------------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | MeCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | >99 | 91 : 9 | 90 : 10 |
| 2 | <i>c</i> -Hex | MeCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | 64 | 86 : 14 | 83 : 17 |
| 3 | Ph(CH ₂) ₂ C | MeCeCl ₂ | -20°C, 3 hrs | 47 | 84 : 16 | 83 : 17 |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | >99 | 91 : 9 | 84 : 16 |
| 5 | <i>c</i> -Hex | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | 86 | 86 : 14 | 85 : 15 |
| 6 | Ph(CH ₂) ₂ C | <i>n</i> -BuCeCl ₂ | -20°C, 3 hrs | 88 | 84 : 16 | 82 : 18 |
| 7 | Ph(CH ₂) ₂ | PhCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | 77 | 91 : 9 | 74 : 26 |
| 8 | <i>c</i> -Hex | PhCeCl ₂ | -78°C, 3 hrs | >99 | 86 : 14 | 75 : 25 |
| 9 | Ph(CH ₂) ₂ C | PhCeCl ₂ | -20°C, 3 hrs | 34 | 84 : 16 | 65 : 35 |

1) The Z:E ratio of the α,β -unsaturated Weinreb amides obtained in the first step of the 2 step reaction.

以上の結果より、特に脂肪族アルデヒドのHWE反応(1段階目)に改良の余地があった

ので、他の Weinreb 型試剤としてイソキサゾリジン誘導体を検討することとした。平面に近い構造をとることから選択性が向上すると予想したが、ベンズアルデヒドとの反応ではむしろ選択性が低下した (Table 23)。ところが、3-フェニルプロピオンアルデヒドの場合には、カウンターカチオンがナトリウムの場合に選択性が 95 : 5 まで向上した。(Table 24)

Table 23

| entry | R | base | yield (%) | Z : E |
|-------|----|-----------------------------|-----------|---------|
| 1 | Ph | KHMDS | 46 | 59 : 41 |
| 2 | Ph | <i>t</i> -BuOK | 90 | 68 : 32 |
| 3 | Ph | <i>t</i> -BuOK · 18-Crown-6 | 69 | 82 : 18 |
| 4 | Ph | NaHMDS | 71 | 46 : 54 |
| 5 | Ph | NaH | 81 | 57 : 43 |
| 6 | Ph | <i>n</i> -BuLi · TMEDA | 48 | 71 : 29 |

Table 24

| entry | R | base | yield (%) | Z : E |
|-------|-----------------------------------|------------------------|-----------|---------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | KHMDS | 70 | 90 : 10 |
| 2 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>t</i> -BuOK | 59 | 90 : 10 |
| 3 | Ph(CH ₂) ₂ | NaHMDS | 99 | 95 : 5 |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | NaH | 84 | 95 : 5 |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -BuLi · TMEDA | 79 | 92 : 8 |

そこで、得られた不飽和 Weinreb アミドに対して有機セリウムを反応させたところ、ベンズアルデヒド由来のものではある程度反応による異性化が抑えられたが、3-フェニルプロピオンアルデヒド由来のものでは、著しい異性化が見られた。また、場合によってはジアリル化も進行してしまった。(Table 25)

Table 25

| entry | R | R' | yield (%) | Z : E ¹⁾ |
|-------|-----------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------------|
| 1 | Ph | Me | 77 | 64 : 36 (65 : 35) |
| 2 | Ph | <i>n</i> -Bu | 85 | 55 : 45 (59 : 41) |
| 3 | Ph | Ph | 81 (7) ²⁾ | 14 : 8 : 78 ³⁾ (65 : 35) |
| 4 | Ph(CH ₂) ₂ | Me | 75 | 31 : 69 (>99 : 1) |
| 5 | Ph(CH ₂) ₂ | <i>n</i> -Bu | 85 | 23 : 77 (>99 : 1) |
| 6 | Ph(CH ₂) ₂ | Ph | 81 | 17 : 83 (>99 : 1) |

1) The Z:E ratio of the substrate α,β -unsaturated amide is in parentheses.

2) The value in parentheses is the yield of the Z alcohol. Both yields were estimated by ¹H NMR.

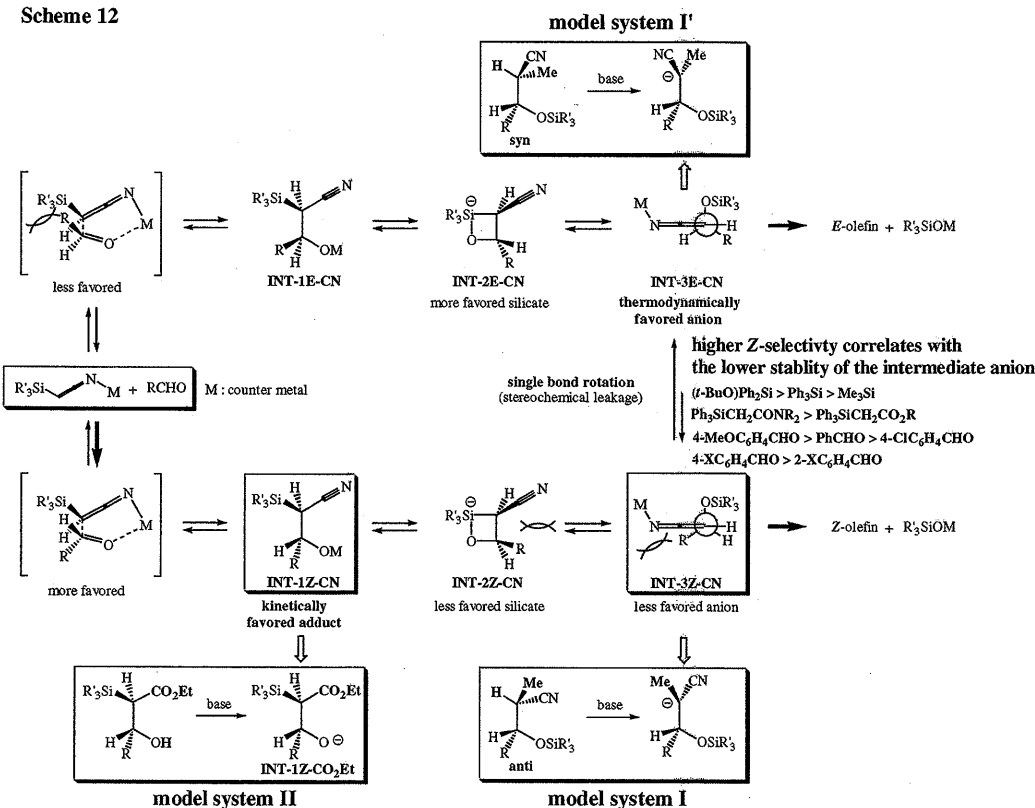
3) This ratio is Z ketone : Z alcohol : E ketone.

6-4. Peterson 反応中間体のモデル化合物を用いた反応機構の検討

(*t*-BuO)Ph₂SiCH₂CN を用いた Peterson 反応の選択性が高かったことを受けて、反応機構的な検討をすることにした。

反応機構としては、次のようなものが想定できる (Scheme 12)。すなわち、Peterson 試薬の脱プロトン化物とアルデヒドがまず反応するが、その際に金属を介するキレーションがあるために下の経路を示す立体反発の少ない遷移状態を経て進行する。その付加物のオキシドアニオンがケイ素原子を攻撃し、5配位中間体が形成する。Wittig 反応や HWE 反応では、この中間体から直接オレフィンが形成すると考えられているが、Peterson 反応においてもこの中間体からオレフィンが生成すると考えることもできる。

Scheme 12



ところが、Ph₃SiCH₂CONR₂ を用いた反応の結果として以下のようなことが観察された。すなわち、芳香族アルデヒドとの反応では電気陽性のものほど Z-選択性が高い。芳香族アルデヒドとの反応では、オルト異性体よりもパラ異性体の方が選択性が高い。Peterson 試薬のカルボニルとしては、エステル試剤よりもアミド試剤の方が選択性が高い。Peterson 試薬のケイ素置換基としては、(*t*-BuO)Ph₂Si > Ph₃Si > Me₃Si の順番で選択性が高い。

これらの観測は、中間体 INT-1Z-CN の Brook 転位生成物であるアニオン中間体 INT-3Z-CN が介在することを示唆し、この中間体が不安定な場合はそのままシリルオキシドが脱離して Z-オレフィンが生成すると考えられるが、この中間体が安定化されている場合は、その中間体がある程度の寿命をもつことになるので、単結合のまわりの回転が可能

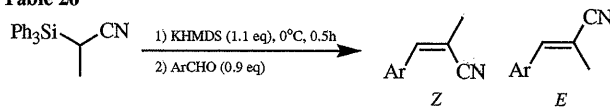
となり、それによって形成しうる **INT-3E-CN** が E-オレフィンの前駆体となるために選択性が低下すると考えることができる。

すなわち、選択性の低下の要因となりうる過程が 3 つ存在することになる。1 つ目は、はじめのアルドール型付加の過程で、この過程において選択性が完全でない可能性がある。2 つ目は、HWE 反応における選択性の低下の原因となっているはじめのアルドール型付加物からの逆アルドール反応によりアルデヒドとアニオン試薬が再生する過程である。もう 1 つは、HWE 反応では想定されていないオレフィン前駆体エノラートアニオンの介在する過程である。このいずれの過程であるかを見極めるために、モデル化合物の反応性を検討することとした。**INT-3Z-CN** のモデルとしてはプロピオニトリルとアルデヒドのアルドール付加体の酸素原子をシリル基で保護したものを前駆体と想定した。この化合物と塩基との反応では、立体電子効果を考慮すると脱離基であるシリルオキシ基と引き抜かれる水素がアンチペリプラナーに配置する配座が最も有利であると考えられるので、アンチ付加体が Z-オレフィンの前駆体モデルとして用いることとした。また、シン体は E-オレフィン前駆体として同時に検討することとした。

また、可逆過程が存在するかどうかを検討するために **INT-1Z-CN** の前駆体モデルとしてはじめの付加物のプロトン化体を検討することとした。

それに先立ち、Peterson 試薬としての $\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ の挙動を検討することにした。塩基として KHMDS、基質としてベンズアルデヒドおよび 1-ナフトアルデヒドを反応させたところ、後者の場合に温度を上げる必要があったが、いずれの反応においても非常に高い Z-選択性となった。(Table 26)

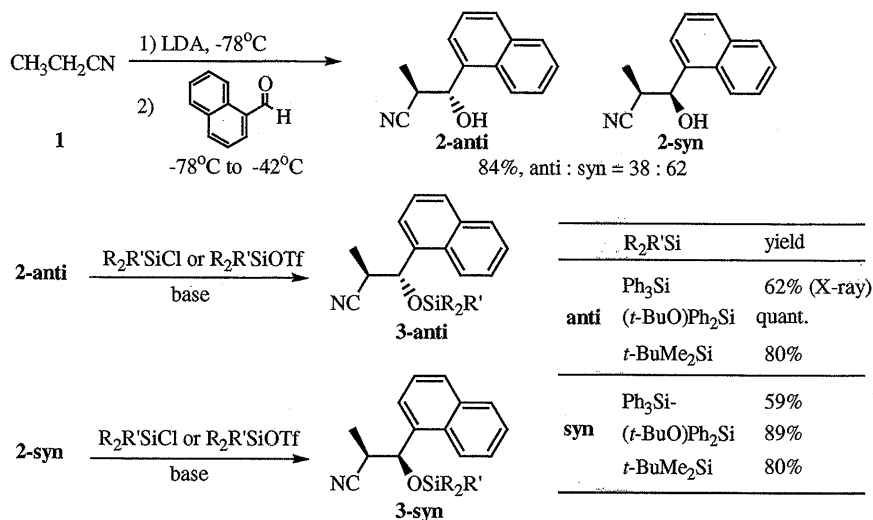
Table 26



| entry | aldehyde | condition | Z : E | yield |
|-------|----------|-------------------------|--------|-------|
| 1 | PhCHO | -78°C, 3h | 95 : 5 | 53% |
| 2 | 1-NpCHO | -78°C, 3h | — | 0% |
| 3 | 1-NpCHO | -78°C, 0.5h - 0°C, 2.5h | 97 : 3 | 27% |

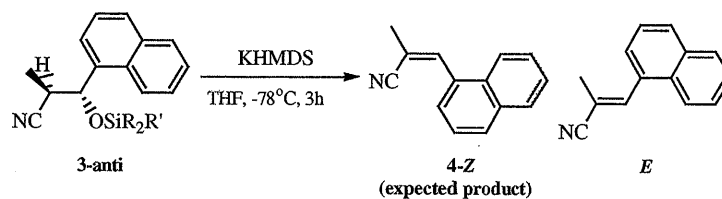
INT-3Z-CN のモデル化合物としては、プロピオニトリルとのアルドール型付加物のジアステレオマーが単離可能であると報告されている 1-ナフトアルデヒドを検討することとした。文献に従って LDA を用いてアルドール反応を行うと anti : syn = 38 : 62 で生成物が得られたのでそれを分離し、それぞれのジアステレオマーについてシリル基をつけた。アルドール付加物のジアステレオマーの立体化学については相反する報告がありましたので、トリフェニルシリル基で保護した生成物の X 線結晶構造解析を行うことにより明らかにした。(Scheme 13)

Scheme 13



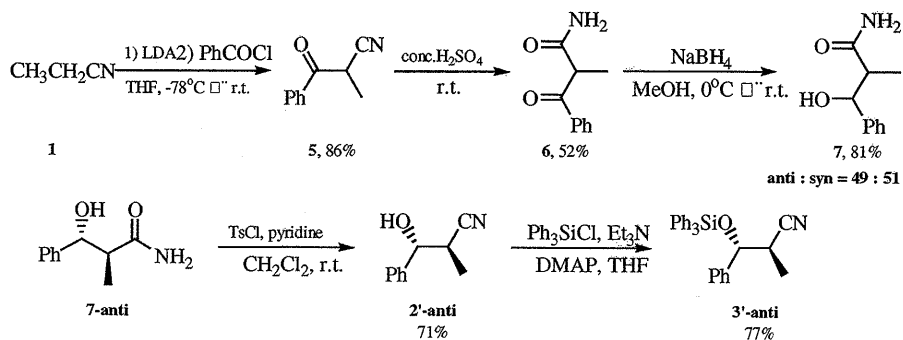
アンチ体について、KHMDS を塩基として脱プロトン化反応を検討したところ、3つのシリル基すべての場合に予想された Z-オレフィンがほぼ単一に得られた。(Table 27)

Table 27



| entry | R ₂ R'Si | Z:E | yield |
|-------|------------------------------------|----------|-------|
| 1 | Ph ₃ Si | >99 : <1 | 81% |
| 2 | (<i>t</i> -BuO)Ph ₂ Si | 99 : 1 | 94% |
| 3 | <i>t</i> -BuMe ₂ Si | 99 : 1 | 89% |

Scheme 14



この選択性が発現した理由が 1-ナフトアルデヒドのかさ高さにあるとの可能性があったので、フェニル誘導体を検討することにした (Scheme 14)。プロピオニトリルとベンズアルデヒドのアルドール型付加物のジアステレオマーが分離できないことが確認されたので

式の通りにプロピオニトリルと塩化ベンゾイルの縮合物をケトアミドに加水分解後還元することによって分離可能であるほぼ 1 : 1 のジアステレオマー混合物を得て、分離後に脱水によりニトリルに戻しシリル基保護することによって目的のモデル化合物を純粋に得た。

このアンチ体に対して KHMDS および LDA を反応させたところ、前者ではほぼ Z-オレフィンのみが得られたが、後者の場合はわずかに E-オレフィンが増加していた。しかし、いずれの場合にせよ Z-体の割合が非常に高いことから脱プロトン化によって形成するアニオン種が余り寿命をもたないことが示唆された。(Table 28)

Table 28

| R = | base | Z : E | yield ^a |
|------------------------------------|--------|--------|--------------------|
| Ph ₃ Si- | KHMDS | 99 : 1 | 68% |
| | LDA | 98 : 2 | 36% (quant.) |
| | LiHMDS | 99 : 1 | 77% |
| Me ₂ (<i>t</i> -Bu)Si- | KHMDS | 99 : 1 | 81% |
| | LDA | 98 : 2 | 45% (quant.) |
| | LiHMDS | 98 : 2 | 79% |

^aRemainder was mostly starting material or the desilylated compound.
No isomerization was observed in the unreacted material.

シン体も得られていたので、これらについても検討することにした。シン体からは立体電子効果を考慮すると E-体が優先すると予想されたが、1-ナフトアルデヒド誘導体からは、比にばらつきがあるものの Z-体が優先するという結果となってしまった。また、アンチ体の反応と比べて遅く収率は低いものであった。生成物以外は主に原料か脱シリル化された原料であり、Z : E 比に変化はなかった。(Table 29)

Table 29

| entry | R ₂ R'Si | base | Z : E | yield ^a |
|-------|------------------------------------|-------|---------|--------------------|
| 1 | Ph ₃ Si | KHMDS | 50 : 50 | 23% |
| 2 | | LDA | 67 : 33 | 25% |
| 3 | (<i>t</i> -BuO)Ph ₂ Si | KHMDS | 77 : 23 | 44% |
| 4 | | LDA | 84 : 16 | 43% |
| 5 | <i>t</i> -BuMe ₂ Si | KHMDS | 75 : 25 | 25% |

^aRemainder was mostly starting material or the desilylated compound.
No isomerization was observed in the unreacted material.

ベンズアルデヒド誘導のシン体については上記のルートで得ることが可能であったが、それに先立ち、アルドール型付加物の4-ニトロ安息香酸に誘導したところ、シン体が優先して結晶化してきたことから、これを加水分解後シリル化することでモデルシン化合物を得た。この場合もジアステレオマーの立体化学が文献では不明確であったため、シン体のトリフェニルシリル置換体を用いてX線結晶構造解析により決定した。(Scheme 15)

Scheme 15

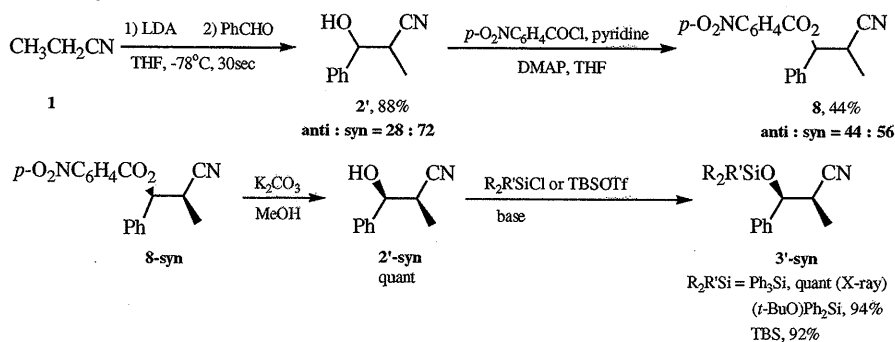
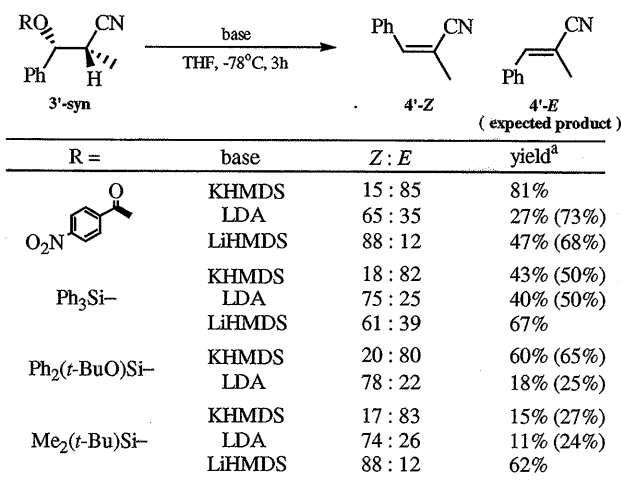


Table 30



^aRemainder was mostly starting material. No isomerization was observed in the unreacted material. Conversion yield in parentheses.

4-ニトロ安息香酸エステル体も含めて脱プロトン化反応を KHMDS および LDA を用いて検討したところ、前者の場合には Z-体が、後者の場合は E-体が優先して得られるという結果となった。この比の逆転の理由が塩基の反応性から来していると考え LDA よりもさらに反応性の低い塩基である LHMDS を用いたところ予想通りほとんどの場合において Z-選択性が向上した。(Table 30)

以上の結果が生成物オレフィンの熱力学安定性に起因していないことを確認するために、オレフィンの異性化実験を検討した。種々の Michael 付加型異性化試剤を検討したところ、最も不純物を生成させずに反応を進行させたのが PhSSPh - AIBN (キシレン中還流) の条件であり、1-ナフトアルデヒド誘導体の場合は Z : E = 1 : 1、ベンズアルデヒド誘導体の場合は Z : E = 3 : 1 であり、著しく Z-体の方が安定であるわけではないことが確認された。(Table

Table 31

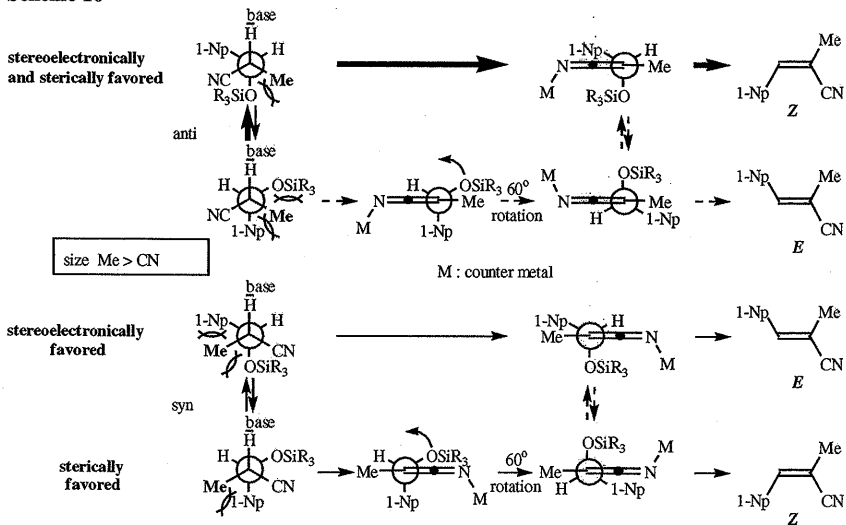
| entry | initial ratio | time | yield | thermodynamic ratio |
|-------|-----------------|--------|-------|---------------------|
| 1 | Z : E = 27 : 73 | 7 days | 56% | Z : E = 74 : 26 |
| 2 | Z : E = 92 : 8 | 7 days | 72% | Z : E = 74 : 26 |

Table 32

| entry | initial ratio | time | yield | thermodynamic ratio |
|-------|----------------|--------|-------|---------------------|
| 1 | Z : E = 2 : 98 | 10 day | 63% | Z : E = 50 : 50 |
| 2 | Z : E = 93 : 7 | 10 day | 70% | Z : E = 48 : 52 |

E1cb 反応の結果は次図のように説明することができる。置換基の大きさとして $\text{Me} > \text{CN}$ であることを考慮すると、まずアンチ体については、立体電子効果から脱プロトン化が有利であると考えられる配座が上側のものとなるが、この配座において 1-ナフチル基とメチル基がアンチの関係にあるため、立体障害の観点からも有利ということになる。(Scheme 16)

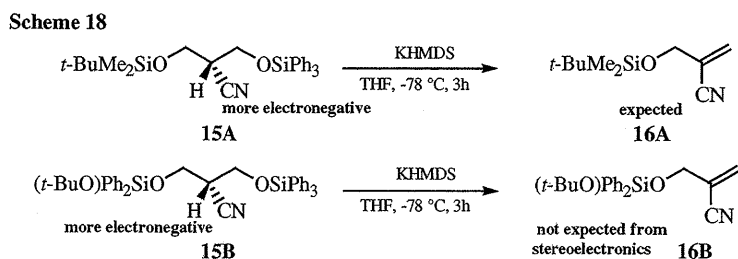
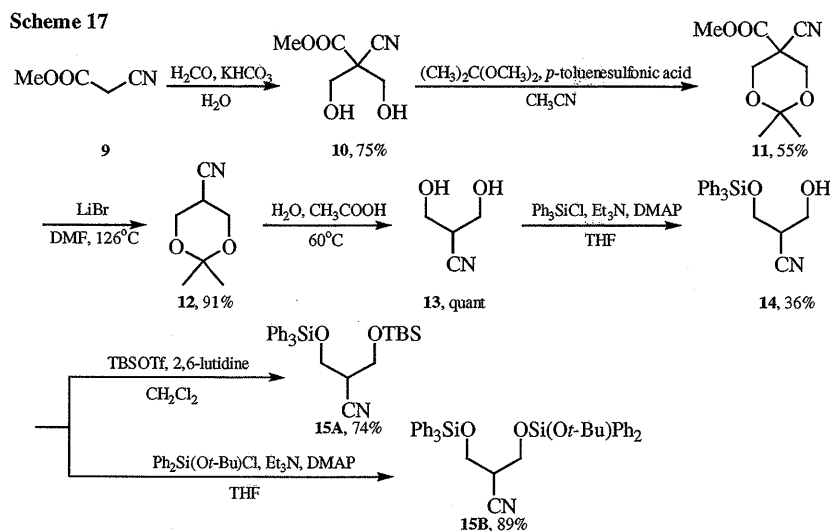
Scheme 16



よって、アンチ体の場合は 2つの観点から Z-オレフィン前駆体アニオン種の生成が有利となり、そのアニオン種が寿命をほとんど持たずにそのまま Z-オレフィンを与えると考えることができる。フェニル置換体の場合も同様である。その一方で、シン体については、同様に考えるとシリルオキシ基と脱離する水素がアンチペリプラナーの場合に立体電子効果の観点から有利となり、この配座から反応すれば E-オレフィン前駆体アニオン種が生成することになるが、立体障害を考えると 1-ナフチル基とメチル基およびシリル基とメチル

基がゴーシュの関係にあることから不利となる。ところが、下側の脱離する水素と1-ナフチル基がアンチペリプラナーにある配座では、シリル基とメチル基の間の立体障害が解消されているので立体障害の観点からは有利な配座ということになる。この配座でアニオン種が形成した後、最も有利な短い回転により炭素-酸素結合がエノラート部位と共役するように配座を変え、そこからシリルオキシ基の脱離が起こるとZ-オレフィンが生成することになる。シン体の場合にこの二つの経路が競争すると考えると実験結果が説明できることとなる。フェニル置換体で比の逆転があったことについては、KHMDSの場合は反応性が高いということでアーリー（早い）な遷移状態を想定することができ、アーリーであれば立体障害の影響が少なくなり、立体電子効果の効く上側の配座から反応が進行してE-体が有利となると考えることができる。その一方で、リチウム塩基の場合は反応性が低下することから、よりレイト（遅い）な遷移状態が想定され、そのために立体障害がより強く効くということになる。それ故、1-ナフチルの場合と同様に下の経路が有利になると考えることができる。

また、シリルオキシ基の脱離能を確認するために、シアノ基の付け根の炭素の脱プロトン化によって脱離が可能である2つのシリルオキシ基をもつ基質を図に従って合成し、検討した。(Scheme 17)



Ph₃SiO 基および *t*-BuMe₂SiO 基を有する基質について塩基として KHMDS を用いて脱離反

応を行ったところ、予想通りにより陰性であると思われる Ph_3SiO 基が脱離した生成物のみが得られた。 Ph_3SiO 基および $(t\text{-BuO})\text{Ph}_2\text{SiO}$ 基を有する基質について塩基として KHMDS を用いて脱離反応を行ったところ、予想に反し、より陽性であると思われる Ph_3SiO 基が脱離した生成物のみが得られるという興味深い結果が得られた。(Scheme 18)

Peterson 試薬へのアルデヒド付加体の反応性を検討するため、報告されている方法に従って $\text{PhMe}_2\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ に対して LDA, つづいて MgBr_2 を加え、そこにベンズアルデヒドを加えたところ、欲するアンチのジアステレオマーのみが低収率ながら付加物として得られた。同様の条件で $\text{PhMe}_2\text{SiCH}_2\text{CN}$ について付加反応を行ったところ、反応混合物には原料と Peterson 反応まで進行したために生成したオレフィンが見られたが、付加物が確認できなかった。また、より電気陰性な置換基をケイ素上にもつ $\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ についても付加物を得ようとしたが、この場合も、反応混合物には原料とオレフィンが見られたが、付加物が確認できなかった。この実験事実からも付加体の反応性が高いことが示唆された。(Scheme 19)

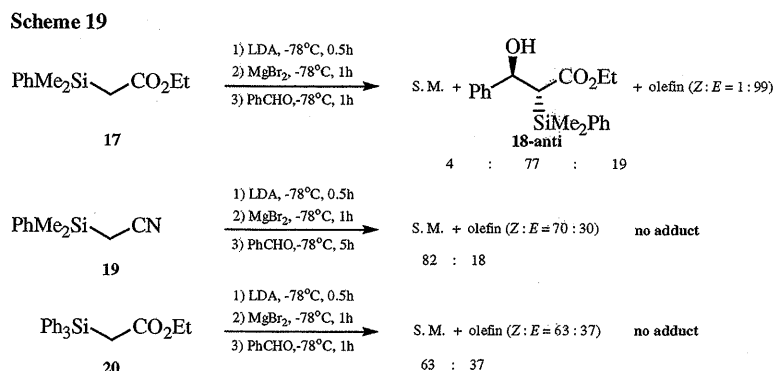


Table 33

$\text{Ph-CH(OH)-CH(SiMe}_2\text{Ph)-CO}_2\text{Et}$ (18-anti) $\xrightarrow[\text{conditions}]{\text{reagent}}$ Ph-CH=CH-CO₂Et (21-Z) + Ph-CH=CH-CO₂Et (21-E)

| entry | reagent | conditions | yield (%) | Z: E |
|-------|-----------------------------------|---|-----------|-------|
| 1 | $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ | $\text{CH}_2\text{Cl}_2, -20^\circ\text{C}$ | 90 | 1:99 |
| 2 | KHMDS | THF, -100°C | 99 | 12:88 |
| 3 | | THF, -78°C | 61 | 10:90 |
| 4 | | THF, -42°C | 80 | 18:82 |
| 5 | | THF, 0°C | 68 | 26:74 |
| 6 | <i>n</i> -BuLi | THF, -78°C | 89 | 44:56 |

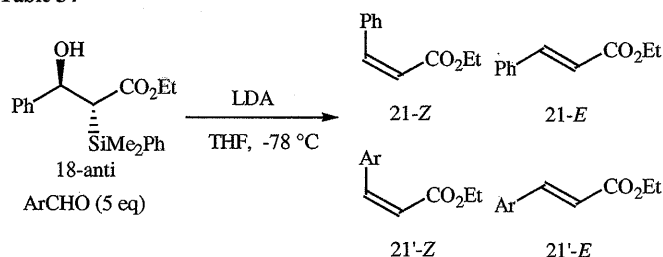
Evolution of the *E*-olefin occurs either via a retro-aldol process or the anion formed upon Si migration has a lifetime long enough to allow single bond rotation prior to elimination.

得られた唯一の付加体について、まずアンチ体であることを確認するためフッ化ホウ素を反応させたところアンチ体からのアンチ脱離で予想される *E*-オレフィンのみが生成した。そこで、塩基として KHMDS を用い温度を変えて選択性を検討したところ、*E*-オレフ

インの方が圧倒的に優先し、低温なほど E-オレフィンの割合が大きくなるという結果となった。また、n-BuLi の場合にはわずかに E-オレフィンが優先した。選択性の温度依存性については、HWE 反応のような逆反応が進行しなければ、Z-オレフィン前駆体アニオンにおけるオレフィン生成と結合回転の競争において、エントロピーを考慮すると前者が高温で有利であり後者に余り温度依存性がないと想定できるが、これと矛盾しない結果である。(Table 33)

実際に逆反応が起きないことを確認するため、ベンズアルデヒドよりも反応性の高い 4-クロロベンズアルデヒドおよび 4-ニトロベンズアルデヒド過剰量存在下において HWE 反応において逆反応が起こりやすいとされているカウンターカチオンがリチウムの塩基、具体的には LDA を用いてアニオンの挙動を検討したところ、生成したオレフィンがどちらの場合もベンズアルデヒド由来のもののみでこれら反応性の高いアルデヒド由来のものが観測されなかった。このことから、逆アルドール反応が進行しなかったと結論づけた。(Table 34)

Table 34



| entry | Ar | PhCH=CHCO ₂ Et | | ArCH=CHCO ₂ Et | |
|-------|---|---------------------------|-------|---------------------------|-----|
| | | yield (%) | Z:E | yield (%) | Z:E |
| 1 | 4-ClC ₆ H ₄ - | 88 | 76:24 | 0 | - |
| 2 | 4-O ₂ NC ₆ H ₄ - | 67 | 32:68 | 0 | - |

このように、Peterson 反応において想定される 2つのアニオン中間体のモデル化合物の検討結果より、シアノ基を有する Peterson 試薬の反応系においては、選択性を下げる要因となりうる逆アルドール反応および Z-オレフィン前駆体アニオンの単結合回転による E-オレフィン前駆体の介在のいずれも重要ではないと結論づけることができた。

また、E1cb 反応において立体障害の効果が立体電子効果に勝る場合があることが示された。

6-5. 結論

以上、本研究の検討の末、以下の結果が得られた。

(1) $(t\text{-BuO})\text{Ph}_2\text{SiCH}_2\text{CN}$ を試薬とする Peterson 反応では、脂肪族アルデヒドのみならず芳香族アルデヒドを用いても 92:8 から >99:1 の高い Z-選択性が発現した。

(2) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ を試薬とする Horner-Wadsworth-Emmons 反応では、 $\text{Ph}_3\text{SiCH}_2\text{CONR}_2$ に及ばないまでも Z-選択的にオレフィンが得られ、尚且つ、Peterson 反応では試薬として用いることができなかつた窒素上に水素をもつ試剤でも反応が進行することが見出された。

(3) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ または $(o\text{-TolylO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ の Weinreb アミド型 Horner-Wadsworth-Emmons 試薬から Z-選択的に合成したオレフィンに対して有機セリウム試薬を反応させるとオレフィンをほとんど異性化させることなく効率良く α,β -不飽和ケトンに変換できることがわかつた。また、不飽和 Weinreb アミドの合成の際には、芳香族アルデヒドでは Still 型、脂肪族アルデヒドでは改良 Ando 型試薬がそれぞれ有効であつた。

(4) Peterson 反応において高い選択性が発現する反応機構を探るべくして検討したモデル化合物より、選択性は主にははじめのアルデヒドへの Peterson 試薬の付加の段階で決定されている可能性が高いことが示唆された。また、E1cb 反応では、立体電子効果に加えて立体障害が選択性の大きな要因となっていることが示された。

6-6. 参考文献

- (1) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- (2) (a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105-4108. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416. (d) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406-8408. (e) Kokin, K.; Motoyoshiya, J.; Hayashi, S.; Aoyama, H. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2387-2392.
- (3) (a) Kojima, S.; Takagi, R.; Akiba, K.-y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5970-5971. (b) Kojima, S.; Kawaguchi, K.; Matsukawa, S.; Uchida, K.; Akiba, K.-y. *Chem. Lett.* **2002**, 170-171.
- (4) (a) Kojima, S.; Inai, H.; Hidaka, T.; Ohkata, K. *Chem. Commun.* **2000**, 1795-1796. (b) Kojima, S.; Inai, H.; Hidaka, T.; Fukuzaki, T.; Ohkata, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4093-4099.
- (5) (a) Yamakado, Y.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5568-5570. (b) Haruta, R.; Ishiguro, M.; Furuta, K.; Mori, A.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1982**, 1093-1096. (c) Furuta, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Mori, A.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2768-2776. (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Aurrekoetxea, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2209-2210.
- (6) Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725-6728.
- (7) Kojima, S.; Fukuzaki, T.; Yamakawa, A.; Murai, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3917-3920.
- (8) (a) Kojima, S.; Hidaka, T.; Ohba, Y.; Ohkata, K. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2002**, *177*, 729-732. (b) Kojima, S.; Hidaka, T.; Ohba, Y. *Heteroatom Chem.* **2004**, *15*, 515-523.
- (9) Kojima, S.; Hidaka, T.; Yamakawa, A. *Chem. Lett.* **2005**, 470-471.
- (10) Fortin, S.; Dupont, F.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5437-5439.

6 – 7. 別添論文

- 1) Highly *Z*-selective synthesis of β -monosubstituted- α,β -unsaturated cyanides using the Peterson reaction.
S. Kojima, T. Fukuzaki, A. Yamakawa and Y. Murai
Org. Lett. **2004**, *6*, 3917–3920.
- 2) Synthesis of β -monosubstituted α,β -unsaturated amides with *Z*-selectivity using diphenylphosphonoacetamides.
S. Kojima, T. Hidaka, and Y. Ohba
Heteroatom Chem. **2004**, *15*, 515–523.
- 3) Application of organocerium reagents for the efficient conversion of *Z*- α,β -unsaturated Weinreb amides to *Z*- α,β -unsaturated ketones.
S. Kojima, T. Hidaka, and A. Yamakawa
Chem. Lett. **2005**, 470–471.