

α, β -エポキシシランと求核剤との反応 を利用する新しい反応の開発

課題番号 (10671986)

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金 (基盤研究C(2)) 研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 武田 敬
(広島大学医学部教授)

α, β -エポキシシランと求核剤との反応 を利用する新しい反応の開発

課題番号 (10671986)

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金 (基盤研究C(2)) 研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 武田 敬
(広島大学医学部教授)

研究組織

研究代表者： 武田 敬 (広島大学医学部総合薬学科教授)

研究経費

平成10年度 1,200千円

平成11年度 1,000千円

平成12年度 1,100千円

計 3,300千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Kei Takeda, Yasuhiro Ohtani, Emi Ando, Ken-ichi Fujimoto, Eiichi Yoshii, Toru Koizumi
Synthesis of 4-Hydroxy-2-cyclopentenone Derivatives by [3 + 2] Annulation of β -Heteroatom-Substituted Acryloylsilanes and Lithium Enolate of Methyl Ketones
Chem. Lett. **1998** (11), 1157-1158.
2. Kei Takeda, Tadashi Tanaka
Formation of Four- to Six-Membered Carbocycles by Tandem Brook Rearrangement-Intramolecular Michael Reaction.
Synlett **1999** (5), 705-708.
3. Kei Takeda, Yuji Ohnishi, Toru Koizumi
Enantioselective Reduction of α,β -Unsaturated Acylsilanes by Chiral Lithium Amides.
Organic Letters **1** (2), 237-239 (1999)
4. Kei Takeda, Yasuhiro Ohtani
Facile Construction of a Tricyclo[5.3.0.0^{1,4}]decenone Ring System by the Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation.
Organic Letters **1** (4), 677-679 (1999).
5. Kei Takeda, Daisuke Nakane, Mika Takeda
Synthesis of the Tricyclic Skeleton of Cyathins Using Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation
Organic Letters **2** (13), 1903-1905 (2000).

(2) 口頭発表

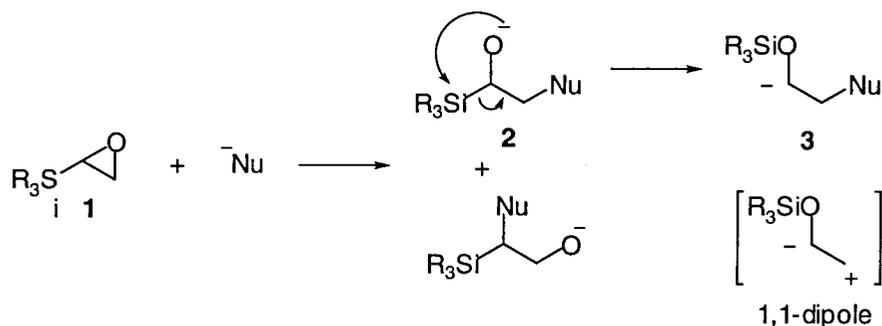
1. 武田 敬, 大谷泰弘, 安藤恵美, 小泉 徹: 2-chloroacryloylsilane を用いる [3 + 2] および [3 + 4] アニユレーション. 第 24 回反応と合成の進歩シンポジウム, 1998, 11, 千葉.
2. 武田 敬, 田中 正: タンデム Brook 転位-分子内 Michael 反応を用いる六員環形成反応の開発. 有機合成化学北陸セミナー, 1998, 9, 金沢.
3. 武田 敬, 大西裕司, 小泉 徹: キラルリチウムアミドによるカルボニル基の不斉還元. 有機合成化学北陸セミナー, 1998, 9, 金沢.
4. 武田 敬: Brook 転位を利用する環形成反応の開発 — 三~八員炭素環の形成 —, シンポジウム「先導的有機化学と医薬品化学の未来を拓く」(招待講演), 日本薬学会第 119 年会, 1999, 3, 徳島.
5. 武田 敬: ヘテロ原子の特性を利用する新反応の開発, 日本薬学会東海支部特別講演会(招待講演), 1999, 5, 名古屋.
6. 武田 敬, 山脇健二, 畠山規明: ヘテロ原子置換オキシアニオン加速ビニルシクロプロパン転位の立体化学. 第 25 回反応合成の進歩シンポジウム, 1999, 11, 富山.
7. 岡本康志, 武田 敬: ケトアシルシランとビニルリチウムとの反応による八員環の形成, 日本薬学会第 119 年会, 1999, 3, 徳島.
8. 田中 正, 武田 敬: タンデム Brook 転位/分子内 Michael 反応による炭素環の形成, 日本薬学会第 119 年会, 1999, 3, 徳島.
9. 大谷泰弘, 武田 敬: β -ハロアクリロイルシランとケトンエノレートとの反応を用いる tricyclo- [5.3.0.0^{1,4}] decenone の合成, 日本薬学会第 119 年会, 1999, 3, 徳島.
10. 大西裕司, 武田 敬: キラルリチウムアミドを用いるカルボニル基の不斉還元, 日本薬学会第 119
11. 武田 敬, 大西裕司: アシルシランとシアニドイオンとの反応を用いた新規合成反応の開発, 有機合成化学北陸セミナー, 1999, 10, 福井.
12. 武田 敬, 中根 大介: [3 + 4] アニユレーションを用いる Allocyathin B₂ の合成研究, 有機合成化学北陸セミナー, 1999, 10, 福井.
13. 武田 敬, 山脇健二: ヘテロ原子置換オキシアニオン加速ビニルシクロプロパン転位の立体化学, 有機合成化学北陸セミナー, 1999, 10, 福井.
14. 武田 敬, 中根 大介: [3 + 4] アニユレーションを用いる Allocyathin B₂ の合成研究, 日本薬学会第 120 年会, 2000, 3, 岐阜.
15. 武田 敬, 大西裕司: アシルシランとシアニドイオンとの反応を用いた新規合成反応の開発, 日本薬学会第 120 年会, 2000, 3, 岐阜.
16. 武田 敬, 山脇健二: ケイ素原子の特性を利用する [3 + 2] アニユレーションの反応機構, 日本薬学会第 120 年会, 2000, 3, 岐阜.
17. 武田 敬, 鷺見浩一, 岡本康志, 泉 恵美: 連続的炭素-炭素結合形成反応を利用する八員炭素環形成反応の開発, 第 26 回反応合成の進歩シンポジウム, 2000, 11, 大阪.

目次

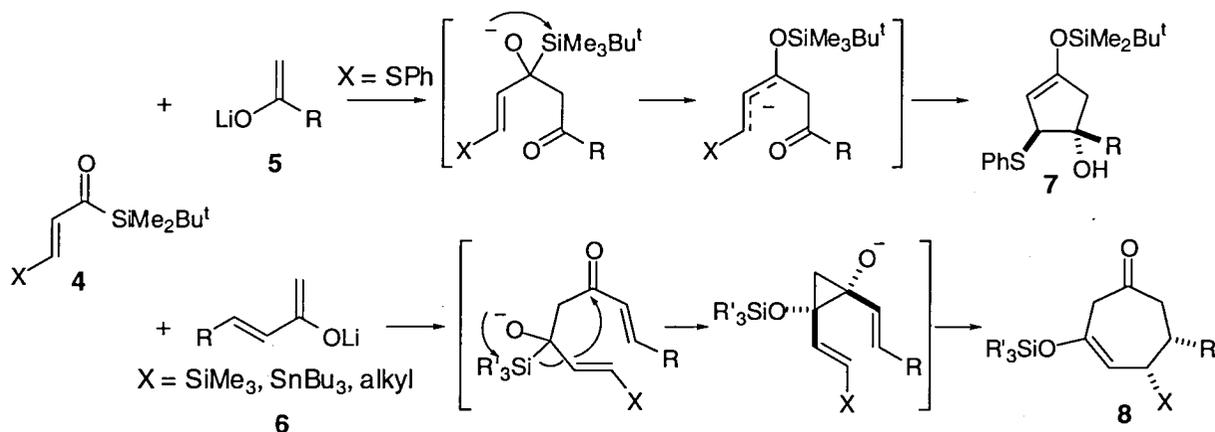
・ はじめに -----	1
・ 連続的炭素-炭素結合形成反応を利用する八員炭素環形成反応の開発 -----	4
・ Synthesis of 4-Hydroxy-2-cyclopentenone Derivatives by [3 + 2] Annulation of β -Heteroatom-Substituted Acryloylsilanes and Lithium Enolate of Methyl Ketones -----	6
・ Formation of Four- to Six-Membered Carbocycles by Tandem Brook Rearrangement- Intramolecular Michael Reaction -----	1 1
・ Enantioselective Reduction of α,β -Unsaturated Acylsilanes by Chiral Lithium Amides --	2 0
・ Facile Construction of a Tricyclo[5.3.0.0 ^{1,4}]decenone Ring System by the Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation -----	3 5
・ Synthesis of the Tricyclic Skeleton of Cyathins Using Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation -----	5 1

はじめに

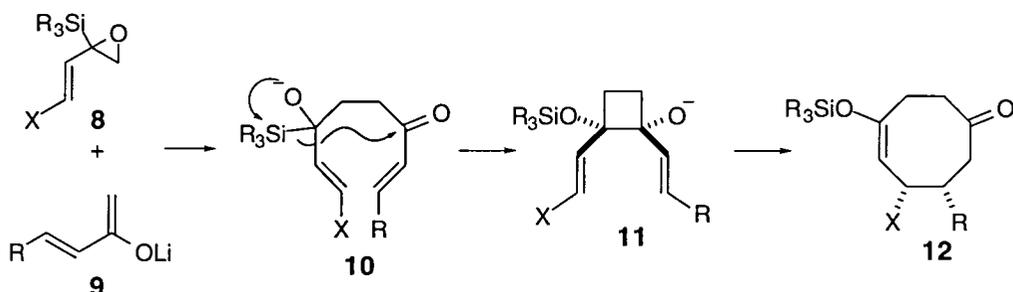
α, β -エポキシシラン **1** と求核剤との反応における反応点は二つあるが、シリル基の逆側の結合が開裂した場合、生成する α -シリルアルコキサイド **2** においてケイ素の 1,2-アニオニック転位が起これば **3** のような α -シロキシカルバニオンが発生し、1,2-dipole 等価体として機能することが期待される。著者は、 α, β -エポキシシランと求核剤との反応が、求核剤を工夫することによって種々の有用な新規合成反応の開発につながるのではないかとこの着想を持った。



著者は、本研究を開始する以前に、ケイ素の 1,2-アニオニック転位いわゆる Brook 転位を利用した新規合成反応の開発研究を行っており、この転位の有用性を明らかにしつつあった。すなわち、以下に示すように、 β -(フェニルチオ)アクリロイルシラン **4** ($X = \text{SPh}$) とアルキルメチルケトン[†]のエノレート **5** を反応させると、シクロペンテノール誘導体 **7** が高収率で得られ、 β -シリル、 β -スタンニル、あるいは β アルキル-アクリロイルシラン **4** とアルケニルメチルケトン **6** との反応ではシクロヘプテノン **8** が立体特異的に生成するというものである。

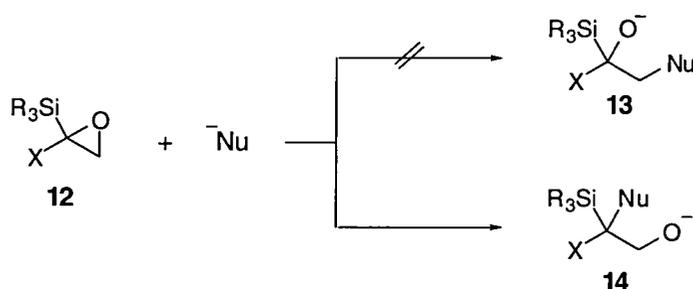


上記の [3 + 4] アニユレーションにおいて、アクリロイルシランの代わりに β -アルケニル- α, β -エポキシシラン **8** を用いれば、アルケニルメチルケトン[†]のエノレート **9** との反応で、エポキシの開環 (**8** + **9** → **10**)/Brook 転位-分子内アルドール反応 (**10** → **11**)/anionic oxy-Cope 転位 (**11** → **12**) が連続的に起こり、八員環が生成するのではないかと考えた。

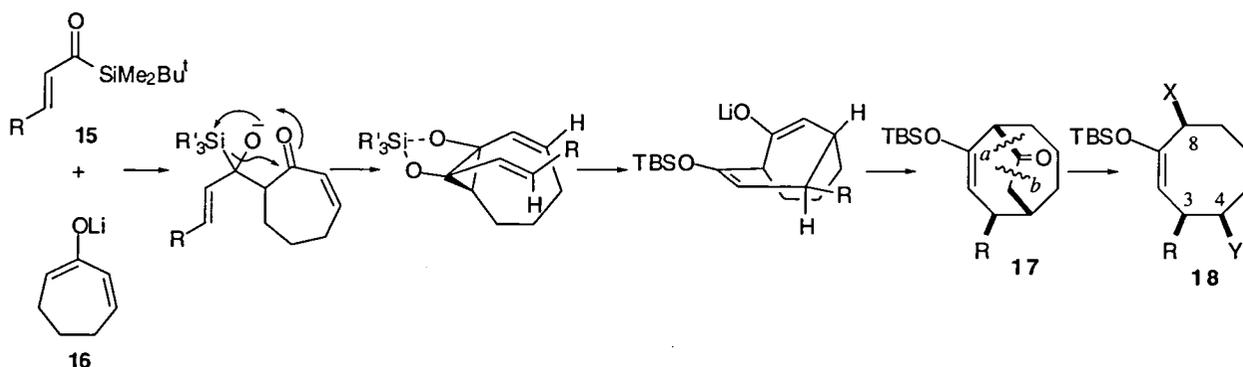


八員炭素環には、渡環相互作用などの八員環固有の高度の環歪みが存在するため、その環形成反応は六員環などと比較してかなり限定されており、特に立体選択的な置換基の導入が可能な方法は少ない。一方、タキサン類などの有用な天然物が八員炭素環を含むことから、立体選択的で効率的な八員炭素環形成反応の開発が求められている。

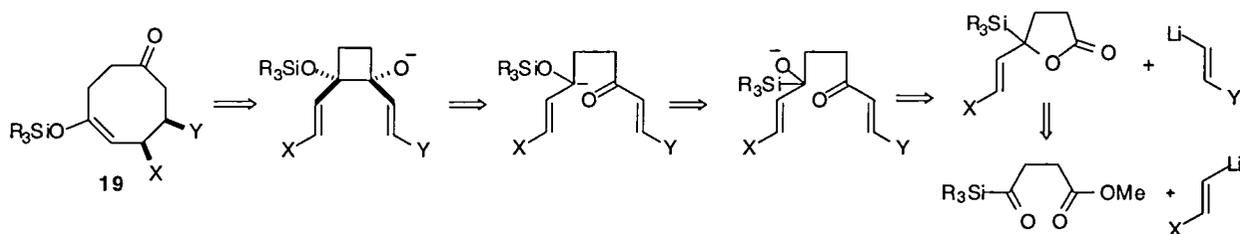
α, β -エポキシシランと求核剤との反応の報告例はそれほど多くはないが、多くの場合 α 位で反応が起っている。そこで、予備実験として、ビニル基を持たない α, β -エポキシシラン **12** と種々の求核剤との反応を検討した。しかし、ほとんどの場合求核剤の攻撃は α 位で起こり、また X として嵩高い置換基を導入すると原料回収に終わった。



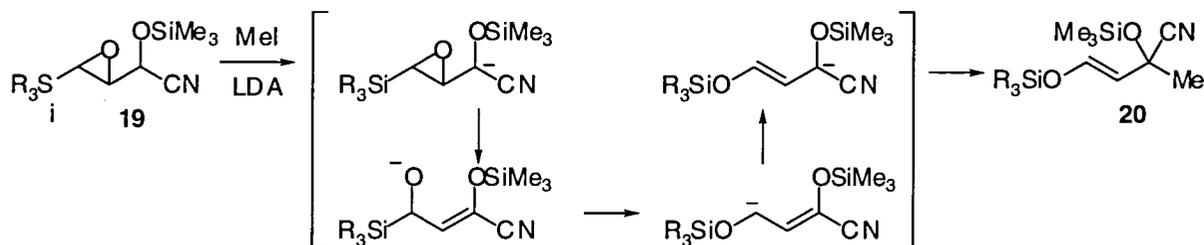
ここで、当初の計画は若干の変更を余儀なくされた。すなわち、 α, β -エポキシシランの反応から、新しい八員環形成反応へ研究の比重を移すこととし、以下に示す二つのルートを出した。1 番目の経路は、[3 + 4] アニユレーションにおける四炭素単位として、シクロヘプテノンのエノレート **16** を用いるもので、生成するビシクロ体 **17** の架橋部分 *a, b* のいずれかを切断すれば、3, 4, 8 位の置換基がすべてシスである八員環 **18** が選択的に生成するのではないかと考えた。



2番目のルートは、1,2-ジビニルシクロブタノレートのアニオン性オキシ Cope 転位を利用するもので、以下に示すように、Brook 転位/分子内アルドール反応/Cope 転位のタンデム過程に特徴がある。



これら二つの経路は以下の章で述べるように、ほぼ所期の目的を達成しつつあるが、本研究の期間の終了間近になって、当初の課題であった α, β -エポキシシランを用いる新しい反応の開発研究において、新しい発見があった。すなわち、 α, β -エポキシシラン **19** の γ 位に求電子剤の存在下カルボアニオンを発生させると、エポキシ環の開環/Brook 転位/アリル転位/求電子剤との反応、が低温下瞬時に起こり、合成化学的に有用な官能基を備えたエノールシリルエーテル **20** が生成するというものである。



求電子剤が存在しているにもかかわらず、*O*-メチル化体や中間体のメチル化成績体が全く生成しないという結果は、一連の過程が協奏的に進行していることを示唆している。したがって、不斉エポキシドを用いた反応では、キラリティーが保持される可能性が極めて高いと予想される。今後新たに研究費を得て、さらに不斉反応へと展開する予定である。