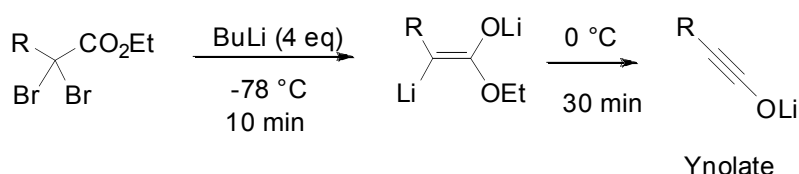


イノラートの有機合成反応—トルク選択的オレフィン化反応とその展開—

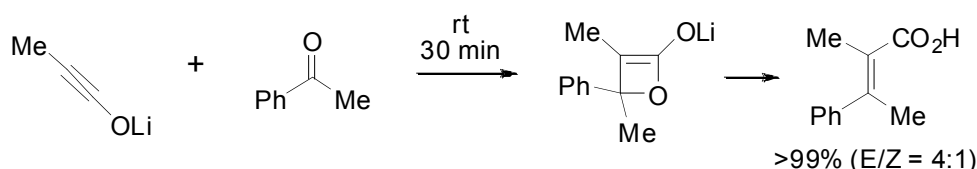
九州大学 先導物質化学研究所 新藤 充

イノラートは、古典的カルバニオンであるエノラートの親戚筋に当たるが、その機能はエノラートをはるかに凌駕している¹。イノラートはケテンアニオン等価体あるいはジアニオン等価体であり、ケテン前駆体とみなすこともできることから、多様な新規反応の発見が期待できる。しかしながらイノラートの合成法に難があり、長らく日の目を見ない状態が続いていた。我々は徳島大学で研究を始めた12年前にイノラートの簡便高効率な合成法を見出しこの化学の突破口を見出した。 α,α -ジブromoエステルに BuLi を加えるだけという極めてシンプルな操作である²。

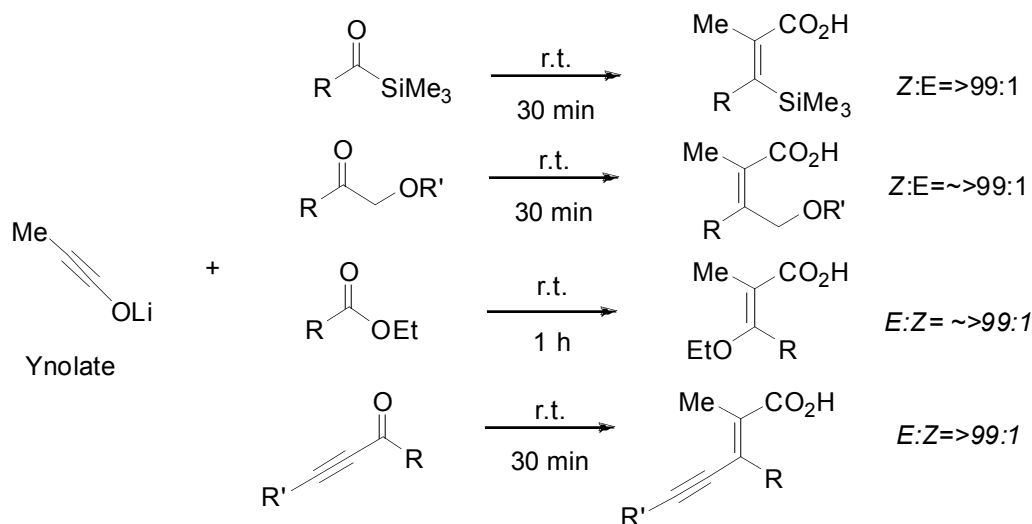


【イノラートによるオレフィン化反応】

これまでにイノラートの特性を生かした環化付加 - Dieckmann 反応³、環化付加 - Michael 反応⁴、極性転換型双極子環化付加反応⁵、ワンポット多置換複素環合成法⁶などを開発してきた。その研究過程で、イノラートのカルボニルへの求核付加反応で生成する β - ラクトンエノラートが室温で瞬時に開環し α 、 β - 不飽和カルボン酸を高収率で与えることを見出した⁷。この反応では、アルデヒドを基質とすると三置換オレフィンが、ケトンで基質とすると四置換オレフィンが得られることになる。多置換オレフィンは機能性分子の重要な構造ユニットとして頻出するが、その合成法はきわめて限られている。特に四置換オレフィンの立体化学を高度に制御した精密合成は難題である。近年、アルキンのカルボメタル化やビニルメタルのカップリング反応に基づく多置換オレフィンの合成研究が活発化してきたが、より直接的な合成法であるカルボニルのオレフィン化反応では成功例がない。Wittig 反応など古典的方法はアルデヒドのオレフィン化は得意だが、ケトンに対しては無効である。

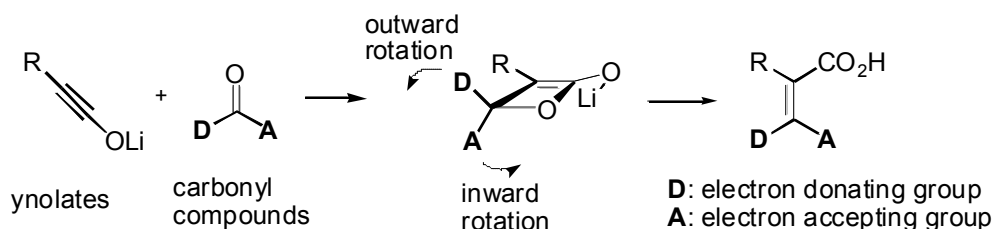


そこで本反応をカルボニルのオレフィン化反応と捉え詳細な検討を加えたところ、アシルシラン⁸、 α - オキシケトン⁹、アルキニルケトン¹⁰、エステル¹¹等のオレフィン化において高収率かつ高幾何異性選択的に四置換オレフィンが生成することを見出した。初めてかつ現時点で唯一の高選択的オレフィン化反応の成功例である。



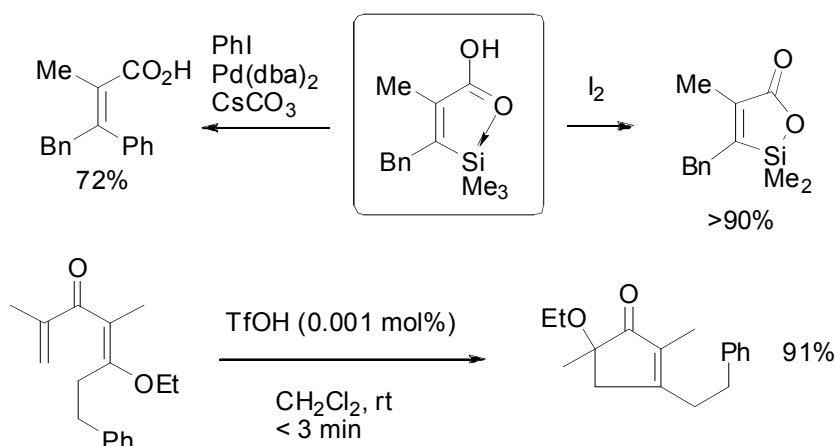
【torquoselectivity】

その反応機構について理論計算とあわせて精査したところ、この立体化学が β -ラクトンエノラート、すなわちオキセテンの電子環状開環反応の torquoselectivity (回転選択性)により決定され、それが置換基の軌道相互作用に強く支配されていることを明らかにした¹²。すなわち、オキセテンの電子環状反応の同旋的回転において、電子供与性置換基 (**D**) が outward、電子受容性置換基 (**A**) が inward に回転し、その torquoselectivity は定性的に予測可能である。従って、生成する四置換オレフィンの立体化学は下式に示したようになる。本反応は従来法とは反応様式、反応機構、立体制御機構いずれもまったく異なる新規オレフィン化反応である¹³。



【多置換オレフィンの合成化学的展開】

四置換オレフィンの立体選択的合成例は極めて稀であるため、これら生成物の合成化学的特性についても未知の分野が広がっている。例えば、(**Z**)- β -シリラクリル酸はカルボニルのケイ素に対する分子内高配位により超原子価ケイ素を形成していることを見出し、この異常活性化を利用してシララク톤の合成¹⁴や活性化剤の不要な檜山クロスカップリング反応¹⁵を開発した。エステルのおレフィン化により得られた官能基化エノールエーテルを起点とした触媒的高速ナザロフ反応も見出した¹⁶。



【結語】

現代精密有機合成の最先端では有機金属化学や分子触媒化学が権勢を振っているが、その屋台骨を支えている炭素反応剤も少しの工夫で負けず劣らず活躍することができる。本講演ではこの徳島で誕生した化学の一端についてご紹介したい。

【謝辞】

本研究は徳島大学および九州大学の学生諸君の努力の賜物である。理論計算は森聖治博士（茨城大学）との共同研究である。急逝された西井健博士（徳島文理大）はオレフィン化反応の開発の初期に多大なる貢献をした。この場を借りて深謝したい。

文献

- ¹ Review: M. Shindo, *Tetrahedron*, **63**, 10 (2007).
- ² M. Shindo, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Synth.* **84**, 11 (2007).
- ³ M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6507 (1999).
- ⁴ M. Shindo, K. Matsumoto, Y. Sato, K. Shishido, *Org. Lett.*, **3**, 2029 (2001).
- ⁵ M. Shindo, K. Itoh, C. Tsuchiya, K. Shishido, *Org. Lett.* **4**, 3119 (2002).
- ⁶ M. Shindo, Y. Yoshimura, M. Hayashi, H. Soejima, T. Yoshikawa, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Lett.* **9**, 1963 (2007).
- ⁷ M. Shindo, Y. Sato, T. Yoshikawa, R. Koretsune, K. Shishido, *J. Org. Chem.* **69**, 3912 (2004).
- ⁸ M. Shindo, K. Matsumoto, S. Mori, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 6840-6841 (2002).
- ⁹ M. Shindo, T. Yoshikawa, Y. Itou, S. Mori, T. Nishii, K. Shishido, *Chem. Eur. J.* **12**, 524 (2006).
- ¹⁰ T. Yoshikawa, S. Mori, M. Shindo, to be submitted.
- ¹¹ M. Shindo, T. Kita, T. Kumagai, K. Matsumoto, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1062 (2006).
- ¹² S. Mori, M. Shindo, *Org. Lett.* **6**, 3945 (2004).
- ¹³ Reviews: M. Shindo, S. Mori, *Synlett*, 2231 (2008). 新藤充、森聖治、*有機合成化学協会誌*, **66**, 28 (2008).
- ¹⁴ M. Shindo, K. Matsumoto, K. Shishido, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 104 (2004).
- ¹⁵ M. Shindo, K. Matsumoto, K. Shishido, *Synlett* 176 (2005).
- ¹⁶ M. Shindo, K. Yaji, T. e Kita, K. Shishido, *Synlett* 1096 (2007).