イノラートアニオンの新規合成法の開発とその機能開拓

新 藤 充

徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター, 〒770-8505 徳島市庄町 1-78

Development of New Synthetic Method and Function of Ynolate Anions

Mitsuru SHINDO

Institute for Medicinal Resources, University of Tokushima, 1-78, Shomachi, Tokushima 770-8505, Japan

(Received July 26, 2000)

Ynolates are carbanions having a triple bond in place of the double bond in enolate anions. Ynolates are ketene anion equivalents, thus ynolates introduce a ketene unit into substrates and the resulting products possess high reactivity. This allows ynolates to undergo unique reaction sequences. For the past 20 years, several methods for the generation of ynolates and their reactions have been developed. Recently, we have developed a novel efficient method for their generation *via* cleavage of ester dianions. Starting from this success, we have found new reactions of ynolate anions. Ynolate anions react with carbonyl compounds to give β -lactone enolates, which are converted into olefins with high *E*-selectivity. It is noteworthy that high *E*-selectivity was achieved in the synthesis of tetrasubstituted olefins. Utilizing the strong nucleophilicity of the β -lactone enolates, we have succeeded in the first tandem [2+2] cycloaddition-Dieckmann condensation to lead synthetically useful 2,3-disubstituted-2-cycloalkenones in good yields. Ynolate anions were found to react with *N*-sulfonyl aldimines to give β -lactams. *N*-2-methoxyphenyl aldimines efficiently activate their cycloaddition of lithium ynolates *via* chelation to give β -lactams and α,β -unsaturated amides. We have demonstrated the high functionality of ynolate anions. Ynolate chemistry has begun and much remains to be discovered.

Key words—ynolate; carbanion; cycloaddition; β -lactone; olefination; β -lactam; tandem reaction; ketene; dianion

1. はじめに

医薬品や機能性物質の開発、供給に主たる役割を担っている現代有機合成化学には高い効率性、精密性が求められている。高効率性の実現には既存の反応の改良もさることながら、新反応の開発が重要である。とりわけ新しい反応活性種の開拓は、抜本的革新をもたらすゆえ、極めて効果的である。

炭素陰イオン種 (カルバニオン) は有機合成上基本的な反応活性種である。特にエノラートアニオン (enolate anion) は汎用され、その化学はほぼ確立されている。その二重結合を三重結合に置き換えたものがイノラートアニオン (ynolate anion)(1) である。これはケテンアニオン等価体でもある (Fig. 1)。したがって、カルバニオンとして結合形成反応を行ってもなお、ケテンという形で高い反応性が維持されている。ところが、イノラートアニオン (1) はこうした魅力的な反応種でありながら、これまで研究対象として注目され、実践的有機合成に活用されたことはほとんどなかった。未開拓のまま放置されていたのである。その最大の要因は合成の難しさにある。我々はこの3年間、イノラート合成の新規方法論の開拓とそれを利用した新反応の開発に努

ynolate anion (1)

ketene anion (2)

Fig. 1. Ynolate Anions are Equivalent with Ketene Anions

め、新しい可能性を切り拓いてきた。本稿では最近の我々のイノラートに関する研究成果をその経緯も含めて紹介する。なお、イノラートの化学に関して筆者が著した総説¹⁾も参照されたい。

1. イノラートアニオン (1) の合成

イノラートアニオン (1) の合成は、リチオイソキサゾールの開裂による合成 (1975 年 Schöllkopf ら^{2,3)}) で幕を開け、続いてシリルケテンのリチオ化 (Rathke,⁴⁾ 北ら⁵⁾)、 α -ケトジアニオンの転位 (Kowalski,^{6,7)} 佐藤ら⁸⁾)、トシルイノラートの生成 (Stang ら^{9,10)})、アセチリドの酸化 (Julia ら¹¹⁾)、アシルリチウムの転位 (村井ら¹²⁾) 等と数々の方法が報告されてきた (Fig. 2)。いずれも独創性に富む優れた方法論であるが一長一短あり、一般的合成法としては決め手に欠いていた。

こういった現状を鑑み、我々は 1996 年から、よ

Fig. 2. Synthesis of Ynolate Anions

り簡便で汎用性の高いイノラートアニオン (1) の合成法の開発に着手した。我々はイノラートアニオン (1) がケテンアニオン (2) (メタル化ケテン (4)) と等価である点に着眼した。しかし一置換ケテン (3) の直接的なメタル化は一般に困難である。そもそも一置換ケテンそのものが不安定で取り扱いが難しい。これに対して安定な何らかのケテン前駆体をまずメタル化した後に、これをケテンに変換することができれば、メタル化ケテン (4) すなわちイノラートアニオン (1) が容易に合成できるのではないかと考えた (Fig. 3)。

それではメタル化可能なケテン前駆体としてどのような化合物が適切であろうか。エステルエノラートは低温 (-40°C — -78°C) では安定であるが 0°C 付近ではアルコキッドが可逆的に脱離してケテンが生成する事実は昔から知られており¹³⁾ Seebach¹⁴⁾ や我々¹⁵⁾ もかつてこの性質を有機合成に応用している (Fig. 4)。エステルエノラートがケテン前駆体として機能しているのである。

そこで、エステルエノラート (6) のビニル位をメタル化してエステルジアニオン (7) (メタル化されたケテン前駆体に対応する) を生成させることが

Fig. 3. How to Generate Ketene Anions?

Tomioka, Shindo, Koga (1990)

Fig. 4. Conversion of Lithium Ester Enolates into Ketenes

Fig. 5. Concept for Synthesis of Ynolate Anions via Cleavage of Ester Dianions

できれば、ここからアルコキシドが脱離してイノラートアニオン (8) が合成できるのではないかと考えた。エステルジアニオンの生成のためにはエステルの α 位にハロゲンなどメタル交換可能なヘテロ原子を組み込んでおけばよからう (Fig. 5)。

以上の着想を基に検討を始めた。当初、アルコキシドの脱離がより容易になるように BHA エステルを原料としてイノラートの生成を試みたが、ビニル位のメタル化、すなわちエステルジアニオンの生成が進行しなかった (Fig. 6(1))。 α 位によりリチオ化されやすい二価テルルを用いたところ 9% とわずかながらイノラートの生成が確認された (β -ラクトン (9) として単離：後述) (Fig. 6(2))。

我々はこのコンセプトの妥当性に自信を持ち、更なる検討を行った。BHA の嵩高さがかえって低収率の要因となったのではないかと考えて、フェニルエステルを用いることにした。 α -プロモフェニル

エステル (10a) を -78°C 冷却下 LDA でエステルエノラート (11) へ変換し、これに *t*-BuLi を 3 当量加えてエステルジアニオン (12) を生成させ、2—3 時間後 0°C に昇温することでリチウムイノラート (13) へ導いた。そしてこれをベンズアルデヒドで捕捉したところ、収率が劇的に向上していることがわかった (Fig. 7)。その収率に関しては、アルデヒドとの付加反応による β -ラクトン (14) の生成を目安にした。フェニルチオエステル (10b) でも同様の結果が得られた。当初はアルコキシドの脱離能がイノラートの収率に反映されると思っていたが、脱離能のより低いエチルエステルで更により結果が得られたことから、入手及び合成容易なエチルエステル (10c) をもっぱら原料とすることとした。至極単純なエチルエステルが最高の結果を与えたことは幸いであった。このように、我々はエステルジアニオンの開裂を鍵反応とするイノラートアニオン合成

Fig. 6. Attempt of Synthesis of Ynolate Anions Using BHA Esters

Fig. 7. New Synthetic Method for Lithium Ynolate

の新しい方法論の開発に成功した。¹⁶⁾

さて、この合成法における副生成物をまとめたのが Fig. 8 である。リチウム-ハロゲン交換で副生した *t*-BuBr をもう 1 当量の *t*-BuLi で分解すると臭化リチウムが 1 当量生成する。またエステルジアニオン (12) の開裂で 1 当量のリチウムエトキシドが生成してくる。diisopropylamine は更にもう 1 当量の *t*-BuLi により LDA へ再変換されている。これが *t*-BuLi が 3 当量必要であった理由である。ここで問題となるのは再生する 1 当量の LDA である。この強塩基が反応に全く影響を与えない保証はない。リチウムアミドを用いないイノラートの合成法の開発が次の課題となった。

LDA を用いずにエステルエノラートを生成するにはリチウム-ハロゲン交換を利用すればよい。 α,α -ジブromoエステル (15) に -78°C で *t*-BuLi を 4 当量加えてリチウム-ハロゲン交換を 2 回行わせることにより、一気にエステルジアニオン (16) を生成させ、3 時間後 0°C に昇温することでイノラートアニオン (17) を高収率で得ることに成功した

(Fig. 9).¹⁷⁾ 本改良法は操作も極めて単純で初心者 (学部 4 年生) でもシリンジテクニックさえ習得すれば 1—2 回の練習でほぼ満足できる水準の実験ができる。現在のところアルキル置換のイノラート ($\text{R}=\text{methyl, butyl, 2-phenylethyl, cyclohexyl, } t\text{-butyl}$) は高収率で生成することが確認されている。なお芳香族 (17, $\text{R}=\text{Ph}$) や無置換 (17, $\text{R}=\text{H}$) では反応液が濃紫色となり複雑な混合物を与えた。これは α -脱離によるカルベノイドの生成等により分解したためと考えている。更なる汎用性の拡大が今後の課題である。

α,α -ジブromoエステル (15) は α -ブromoエステル (19) を LDA でエノラートに変換し、ついで 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroethane を 1 当量一気に加えることで 80% 以上の収率で合成可能である (Fig. 10).¹⁸⁾ 当初、このジブromoエステルの安定性が懸念されたが、意外に安定な化合物であり蒸留やシリカゲルカラムで精製でき、また長期間の保存も可能であることがわかった。

以上の結果から、アルキル基が置換したイノラー

Fig. 8. Stoichiometry of Lithium Species

Fig. 9. Synthesis of Ynolate Anions Starting from α,α -Dibromo Esters Fig. 10. Preparation of α,α -Dibromo Esters

トアニオンの合成法としては、本法は原料の入手容易さ、汎用性、操作性、効率の点で最も優れた方法の一つであろう。

エステルジアニオン (16) の生成は、16 とベンズアルデヒドとの反応によりダブル付加体 (18) が得られたことで確認した (Fig. 9)。これまで、高井、大塚らにより亜鉛を対カチオンとして酢酸エステル

のジアニオンの報告がなされているが¹⁹⁾リチウムを対カチオンとするジアニオンに関しては筆者の知る限りこれまでに報告されていない。高い求核性が期待されるだけにこの反応性に関しても興味を持たれる。

2. イノラートアニオンの反応

イノラートアニオンはケテンアニオンと等価である (Fig. 11) のでケテン化 (ketenylation¹²⁾) 試薬と見なせる。ケテン²⁰⁾は有機合成上有用な反応活性種であるが、一般に不安定なため *in situ* で発生させて用いられる。これまで様々なケテン前駆体やケテン等価体²¹⁾が開発されている。イノラートアニオンもケテン前駆体であるので炭素-炭素結合形成反応により二置換ケテン (21) を生成し、そのままケテンの反応へ展開できる。すなわち、数工程を一つのフラスコの中で連続的に進行させるカスケード反

Fig. 11. Nucleophilic Reactions of Ynolate Anions

応に適用されうるのである。一方、イノラートの酸素原子上で結合形成が生じれば、アルキニルエーテル (**20**) が生成する。これもまた、電子豊富な三重結合化学種として有用である。このようにイノラートアニオンはケテンの化学とアルキンの化学に大きく寄与することが期待できる。またイオン性反応のみならずケテンや三重結合に特有の非イオン性反応も興味深い。

2.1 アルデヒド、ケトンとの反応

(1) β -ラク톤の合成 イノラートはアルデヒドやケトンに付加して β -ラクトンエノラートを与える。この反応機構が段階的か協奏的かは定かでない。ここでは便宜上「環化付加」と記すことにする。Schöllkopf はフェニル基置換イノラート (**22**) とアルデヒドとの反応で生成したラクトンエノラート (**23**) をプロトン化することで β -ラクトン (**24**) を、アルキル化することで **25** を合成した (Fig. 12(1)).^{2,3} 我々はアルキル置換イノラート (**26**) とアルデヒドとの環化付加反応を試みたが、もう一分子のアルデヒドが付加した β -ラクトン (2 対 1 付加体) (**28**) しか得られなかった (Fig. 12(2)).^{16,17} R がアルキルの場合、 β -ラクトンエノラートの求核性がイノラートの求核性より高くなってしまうためであり、アルデヒドの当量を 1 以下にしても結果は変わらない。嵩高いピバルアルデヒドを用いることで初めて **29** を得ることができた。

(2) 高立体選択的オレフィン化反応への展開
さて、アルキル置換イノラートとアルデヒドとの反

(1) Schöllkopf

(2) Ours

Fig. 12. β -Lactone Formation via Cycloaddition of Ynolate Anions with Aldehydes and Ketones

応で生成した2対1付加体 (**28**) はこのままでは合成的に活用できそうにもない. そこで何らかの変換反応を期待して, **30** を *t*-BuLi で処理してアルコキシドとしたが -78°C では変化がなかった. ところが室温まで昇温したところ原料が消失し α,β -不飽和カルボン酸 (**34**) が55%の収率で得られた. それも *E* 体のみ得られた (Fig. 13). 文献を調べてみると β -ラクトンエノラートは -78°C では安定だが昇温すると開環して α,β -不飽和カルボン酸を与えることを Mulzer らが報告している.²²⁾ また Kowalski らはイノラート (**35**) とベンズアルデヒドとを -78°C で反応させたのち室温に昇温することで β,β -不飽和カルボン酸 (**37**) を *E* 体のみ得たことを2例報告している (Fig. 14).⁶⁾ 中間体の β -ラクトンエノラート (**36**) が開環した結果である. 以上から我々の結果は, アルコキシド (**31**) が室温でレトロアルドール反応によってエノラート (**32**) に変換され, これが速やかに開環して (*E*)- α,β -不飽和カルボン酸 (**34**) を与えたというように説明することができる. 我々は, この反応をイノラートを用いたカルボニルの立体選択的オレフィン化反応へと展開させるべく条件検討を行った. その結果, 室温でイノラート (意外にもこの温度で安定である) にアルデヒドを加えるだけで速やかに所望の (*E*)-カルボン酸が高収率で得られることがわかった (Fig. 15).

次に各種アルデヒドとの反応を試みたところ, いずれも高い *E* 選択性で三置換オレフィンを得ることができた (Table 1).²³⁾

次にケトンを経とした四置換オレフィンの合成を試みた. これまで立体選択的三置換オレフィンの合成例はほとんどない. Table 2 に示したように, アセトフェノンなどのアルキルアリールケトンを基質とすることで4:1から8:1という従来にない高い *E* 選択性で四置換オレフィンを得た. またピナコロンでは逆に *Z* 選択的にオレフィンが得られた.

カルボキシラートにヨウ化メチルと HMPA を加えて室温で一晩攪拌するだけで, 選択性を損なうことなくメチルエステルへワンポットで導くことも可能である (Fig. 16).

最近, このオレフィン化反応に関して興味深い立体電子効果を見出した. パラ位に様々な置換基を有するアセトフェノンを基質としてオレフィン化を行ったところ, Table 3 に示したように電子求引性基を有するアセトフェノンでは *E* 選択性が低下し, 電子供与性基では *E* 選択性が飛躍的に向上した. 立体効果と立体電子効果の両者が作用してこのような立体選択性が発揮されたのである. 基質は限定されているものの, 完璧な選択性で四置換オレフィン合成した希有な例であろう.²⁴⁾

次に立体効果を排除して立体電子効果のみが選択

Fig. 13. The 2 to 1 Adducts were Converted into α,β -Unsaturated Carboxylic Acid

Fig. 14. Ring-Opening of β -Lactone Enolates

Fig. 15. Synthesis of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids *via* Ring-Opening of β -Lactone Enolates Derived from Ynolate Anions

Fig. 16. One-Pot Esterification in the Olefination

Table 1. Synthesis of Trisubstituted Olefins *via* Ynolate Anions

$\text{R}-\text{C}(\text{Br})_2-\text{CO}_2\text{Et} \rightarrow \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{OLi} \xrightarrow[\text{rt}]{\text{R}'\text{CHO}} \text{R}-\text{C}(\text{R}')=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{H}^+}$				
Entry	R	R'	E : Z	Yield (%)
1	Me	Ph	>99 : 1	40
2	Bu	Ph	>99 : 1	73
3	Bu	(E)-CH ₃ CH=CH-	>99 : 1	71
4	Bu	(E)-PhCH=CH-	>99 : 1	74
5	Bu	Et	>99 : 1	24
6	Bu	<i>t</i> -Bu	>99 : 1	51
7	cyclohexyl	Ph	>99 : 1	62
8	cyclohexyl	<i>t</i> -Bu	20 : 1	59
9	<i>t</i> -Bu	Ph	20 : 1	58

Table 2. Synthesis of Tetrasubstituted Olefins *via* Ynolate Anions

$\text{Bu}-\text{C}(\text{Br})_2-\text{CO}_2\text{Et} \rightarrow \text{Bu}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{OLi} \xrightarrow[\text{rt}]{\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'} \text{Bu}-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R}')-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow{\text{H}^+}$				
Entry	Ketone	Olefin (major isomer)	E : Z	Yield (%)
1			6 : 1	82
2			4 : 1	71
3			8 : 1	64
4			7 : 1	77
5			(1.3 : 1) ^{a)}	64
6			1 : 8	62

^{a)} The stereochemistry has not been determined.

性に影響するパラ置換ベンゾフェノンを基質としてオレフィン化反応を行った (Table 4). すると予想通り, 電子求引性基を導入したベンゾフェノンでは *Z* 体が, 電子供与性基を導入したものでは *E* 体が選択的に得られた.

これらアセトフェノン, ベンゾフェノン誘導体のオレフィン化の異性体生成比の対数 (すなわち速度論支配の反応と仮定した場合の遷移状態のエネルギー差 $\Delta\Delta G^\ddagger$) を縦軸, パラ位置置換基の σ 値を横軸にグラフを描くと見事に直線関係が得られた (Fig. 17). 明らかに, 置換基の電子供与性と立体選択性に相関がある. このような立体電子効果のみでオレ

Table 3. Stereoelectronic Effect of the Substituents on Acetophenones

Entry	X	Yield (%)	E/Z	$\Delta\Delta G^\ddagger$ ¹⁾	σ
1	NO ₂	61	0.67	0.24	0.78
2	Cl	68	2.45	-0.53	0.23
3	F	88	4.0	-0.82	0.062
4	H	82	6.0	-1.07	0
5	CH ₃	89	10	-1.36	-0.17
6	CH ₃ O	80	20	-1.77	-0.268
7	(CH ₃) ₂ N	64	>99	<-2.7	-0.83

1) $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_E - \Delta G^\ddagger_Z$ (kcal/mol) at 298 K.

Table 4. Stereoelectronic Effect of the Substituents on Benzophenones

Entry	X	Yield (%)	E/Z	$\Delta\Delta G^\ddagger$ ¹⁾	σ
1	NO ₂	92	0.34	0.64	0.78
2	Cl	92	0.67	0.24	0.23
3	F	99	1.0	0.0	0.062
4	H	82	1.0	0	0
5	CH ₃	90	1.5	-0.24	-0.17
6	CH ₃ O	99	2.0	-0.41	-0.268
7	(CH ₃) ₂ N	90	5.0	-0.95	-0.83

1) $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_E - \Delta G^\ddagger_Z$ (kcal/mol) at 298 K. Fig. 17. Plots of σ -Value vs. $\Delta\Delta G^\ddagger$ for the Olefination

フィン化の選択性を制御した例は初めてであろう。

この反応機構については、Mulzer ら²²⁾は「禁制の β 脱離」であると述べていたが、それよりもオキセテンの開環反応（電子環状反応）と考える方が理解しやすい。Houk らはシクロブテンの開環反応の理論計算において我々の結果と関連した立体電子効果を述べている。²⁵⁾ 現在、反応機構及びこの立体電子効果について理論計算も含めて詳細を検討中である。

以上、本反応は Wittig 反応、Horner-Emmons 反応を始めとする従来のオレフィン化反応に匹敵、若しくは凌駕する選択性を与えた。従来法による四置換オレフィンの合成では高い選択性を達成するのが困難であると同時にカルボニルの立体障害によって反応が著しく阻害される。以上の観点から本反応は新しいタイプのオレフィン化反応として、特に中程度以上のかさ高さの置換基を持つ三、四置換オレフィンの合成に威力を発揮すると考えられる。

(3) β -ラクトンエノラートを利用したタンデム反応 イノラートとアルデヒド、ケトンとの環化付加によって生成する β -ラクトンエノラートは高い求核性を有しているのものでそのまま求核反応に付することができる。すなわちタンデム反応へ展開することができるということである。またこの β -ラクトンエノラートは、一般法（ β -ラクトンの LDA 処理²²⁾）とは別ルートで生成されるため、 β -ラクトン²⁶⁾の合成法や安定性に問題がある場合、若しくは LDA 処理では生成不能の場合に、イノラートによるこの生成法は俄然有効となる。

我々はこの特性を生かした新規タンデム反応の開発に成功した。²⁷⁾ δ -ケトエステル (43) とイノラート (38) とを反応させると、まずケトンがイノラートとの環化付加により β -ラクトンエノラート (44) に変換され、続いてこのエノラートとエステルとの Dieckmann 縮合により閉環し二環性ラクトン (45) が生成した。タンデム型 [2+2] 環化付加-Dieckmann 縮合の最初の例である。45 はシリカゲルを触媒としてベンゼン溶媒中加熱することで容易に脱炭酸し 2,3-二置換シクロアルケノン (46) を高収率で与えた (Fig. 18, Table 5, entry 1-4)。また、脱炭酸の過程は、5% 塩酸-エタノール溶液での加熱還流でも可能であり、この方法ならば二環性ラクトン (45) の後処理をすることなく、イノラートからワンポットで一気にシクロアルケノン (46) へ導くことができる (Table 5, 脱炭酸法 B)。

基質に γ -ケトエステルを用いれば、2,3-二置換シクロペンテノンも高収率で合成できる (Table 5, entry 6-9)。この方法で dihydrojasnone 及び α -cuparenone²⁸⁾の前駆体を高収率で合成した (Fig. 19)。

このタンデム反応を短時間で止めると未閉環の β -ラクトン (47) が生成した。明らかに律速段階は

Fig. 18. Tandem [2+2] Cycloaddition-Dieckmann Condensation

Table 5. Synthesis of 2,3-Disubstituted-2-Cycloalkenones via Tandem Reaction of Ynolate Anions

Entry	<i>n</i>	R	R'	Time (h) ^{a)}	Decarboxylation ^{b)}	Yield (%)
1	1	Me	Ph	1.5	A	89
2	1	Me	Me	1.5	A	54
3	1	Bu	Ph	5.0	A	74
4	1	Bu	Me	1.5	A	83
5	1	cyclohexyl	Ph	48	A	— ^{c)}
6	0	Me	Ph	1.5	B	84
7	0	Me	EtO ₂ CCH ₂ CH ₂ ⁻	1.5	B	60
8	0	Bu	Ph	1.5	B	89
9	0	Bu	Me	1.5	A	83

a) Tandem reaction steps. b) Method A: silica gel, benzene, reflux, method B: EtOH-HCl (5%), reflux. c) Not cyclized.

Dieckmann 縮合である。またこの **47** を LDA で処理しても所望の生成物 (**45**) は全く得られず、分解に終わった (Fig. 18)。これはイノラートを用いて初めて β -ラクトンエノラート (**44**) が生成可能となったことを意味しており、イノラートの特性が発揮されたタンデム反応と評価できよう。

このタンデム反応を応用して β -ナフトール (**51**) の合成を行った (Fig. 20).²⁹⁾ すなわち ethyl (2-acylphenyl)acetate (**49**) に対してイノラートアニオン (**48**) を反応させると、タンデム型 [2+2] 環化付加—Dieckmann 縮合反応により (**50**) が生成した。後処理中に二酸化炭素が **50** から脱離し、3,4-二置換

-2-ナフトール (**51**) がワンポットで得られた。多置換ナフタレンの新合成法である。

以上の結果は β -ラクトンの化学とも言えるもので、今後、イノラートアニオンは β -ラクトンの化学に大きく貢献できるであろう。

2.2 イミンとの反応 イミンはアルデヒドと同様、汎用される求電子剤である。イミンはイノラートアニオンに環化付加することにより β -ラクタムエノラートを与えるものと期待される。しかし、アルドイミンはアルデヒドよりも求電子性に劣るため、何らかの活性化が必要とされることがある。Barrett らは Schöllkopf 法で生成したイノラートアニオン (**22**) とアルドイミン (**52**) の環化付加反応を、イミンに求電子官能基を導入することで成功した。得られた生成物はイミンが 2 分子付加した β -ラクタム (**53**) であった。³⁰⁾ 村井らは TMS 置換イノラートアニオン (**54**) が *N*-トシルイミン (**55**) と室温で環化付加し、生成した β -ラクタムエノラート (**56**) が開環して α,β -不飽和アミド (**57**) を与えることを報告した (Fig. 21).¹²⁾ 強い電子求引性基であるトシル基によってイミンが活性化されたため、比較的求核性の低いシリル置換イノラートでも環化付加したものと考えられる。ただし、室温付近での反応であるため β -ラクタムでは単離されていない。

我々はアルキル置換イノラート (**26**, R = alkyl) を用いてイミンとの環化付加を試みた。*N*-benzyl や *N*-4-methoxyphenyl のアルドイミンではほとんど反応が進行しなかったが、*N*-sulfonyl aldimine を用いることで初めて反応が進行し、所望の二置換 β -ラクタム (**59**) を主生成物として得ることに初めて成功した (Table 6, entry 1—8).³¹⁾

次に電子求引性基を有しないイミンを用いた環化付加を検討したところ、*N*-2-methoxyphenyl aldi-

Fig. 19. Synthetic Application of the Tandem Reaction

Fig. 20. One-Pot Synthesis of 3,4-Disubstituted-2-Naphthols via Ynolate Anions

mine がイノラートアニオンと -78°C で速やかに環化付加し、高収率で β -ラクタム (60) を与えることを見出した (Table 6, entry 9—12).³²⁾ *N*-4-methoxyphenyl aldimine ではほとんど反応が進行しないことから、キレーションによるイミンの活性化 (Fig. 22, 61) が機能したものと考えられる。小林らはルイス酸触媒の Mannich 型反応をキレーションにより立体及び反応性を見事に制御している。³³⁾ カルバニオンの付加反応に関してはキレーションによる立体制御は多くの例があるが、著しい反応性の向上は例が少ない。今後、このイミンを用いたキレーション制御がリチウムイノラート特有の現象なのか、一般性があるのか検討する必要がある。

さて、この環化付加反応を室温で行うと、最初に 2 対 1 付加体 (63) が生成するが、徐々に retro-Mannich 型の反応が進行し、生成したラクタムエ

ノラート (64) が即座に開環して、高収率、高 *E* 選択的に α,β -不飽和アミド (65) を与えた (Table 7).³⁴⁾ この反応も高立体選択的オレフィン化反応である。

ルイス酸による反応活性化を狙い、リチウムイノラートと 4-*N*-methoxyphenyl aldimine との環化付加を検討したが、現時点で満足できる結果は得られていない。そこでシリルイノールエーテル (66) とアルドイミンの環化付加反応を検討したところ、ランタノイド系トリフラート触媒存在下、4-*N*-methoxyphenyl aldimine (67) を用いることで α,β -不飽和アミド (68) が得られた (Fig. 23).³⁵⁾ ランタノイドトリフラートがアルドイミンの活性化に有効である³⁶⁾ ことを利用した結果である。

おわりに

イノラートアニオンの化学に関する最近の我々の

Fig. 21. Cycloaddition of Ynolate Anions with Aldimines

Fig. 22. Cycloaddition of Ynolate Anions with Aldimines Provided β -Lactams

R = Ph: 62% (*E* : *Z* = 100: 0)
 R = cinnamyl: 56% (*E* : *Z* = 86: 14)
 R = 1-naphthyl: 62% (*E* : *Z* = 75: 25)
 R = 2-naphthyl: 58% (*E* : *Z* = 75: 25)

Fig. 23. Cycloaddition of Silyl Ynol Ethers with Aldimines Catalyzed by Gd(OTf)_3

Table 6. Cycloaddition of Ynolate Anions with Aldimines

Entry	R	R ¹	R ²	59 Yield (%)	60 Yield (%)
1	Bu	Ph	PhSO ₂	64	18
2	Bu	Ph	TolSO ₂	68	11
3	Bu	1-naphthyl	TolSO ₂	46	
4	Bu	cinnamyl	TolSO ₂	47	
5	Bu	<i>t</i> -Bu	TolSO ₂	68	
6	Me	Ph	TolSO ₂	30	
7	cyclo-hexyl	Ph	TolSO ₂	62	
8	<i>t</i> -Bu	Ph	TolSO ₂	40	
9	Me	Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	0	96
10	Me	1-naphthyl	2-MeO-C ₆ H ₄	0	88
11	Bu	Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	0	79
12	cyclo-hexyl	Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	45	52

Table 7. Synthesis of α,β -Unsaturated Amide via Ynolate Anions with Aldimines

Entry	R	R'	Time (h)	Yield (%)	E : Z
1	Me	Ph	12	88	>99 : 1
2	Me	1-naphthyl	12	92	95 : 5
2	Me	2-naphthyl	12	99	97 : 3
3	Me	<i>t</i> -Bu	12	52	>99 : 1
4	Bu	Ph	1	96	94 : 6
5	Bu	1-naphthyl	1.5	92	91 : 9
5	Bu	2-naphthyl	0.5	91	94 : 6
6	cyclo-hexyl	Ph	1	83	85 : 15
7	cyclo-hexyl	1-naphthyl	1.5	93	(66 : 34)

成果を述べた。研究の最大のネックとなっていたイノラートの合成法も我々の新合成法の開発でかなり改善された。万能法はまだないが、基質に応じて使い分ければ、一通りのイノレートアニオンは合成できそうである。今後、更に簡便で一般性の高い合成法の開発の努力は続けられるべきであろう。

我々は今までのところ、リチウムイノレートによ

る [2+2] 環化付加、それに伴う小員環エノラートの化学に焦点を絞っていたが、[2+3] 型、[2+4] 型などの環化反応、ケテンの特性を生かした反応、金属の効果、イノラートの活性化、不斉場の構築などなど多くの未開拓分野が残されている。すなわち、ここで述べたイノラートの反応はこの化学のほんの氷山の一角なのである。反応に関しては、これだけの反応例をみてもその多様性はエノラートを凌ぐことが容易に想像できる。イノレートはカルバニオンとしてだけでなく、ケテンや電子豊富な三重結合の性質も兼ね備えていることも特性の1つだが、この構造化学についてはある特殊な錯体の結晶構造³⁷⁾以外知られていない。結晶構造、溶液構造及び理論計算等、多くの化学が手つかずである。

今や遷移金属化学及びルイス酸の化学が全盛であり、アニオンの化学はやや古典的と見なす向きもあるが、こういった機能性カルバニオンは古典的カルバニオンから脱却した新世代カルバニオンとして新たな化学を展開していくであろう。イノレートが有機合成で汎用される化学種として活躍する日も遠くないと信じている。

謝辞 本研究はすべて、徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センターで行われたものであり、全面的に協力して下さり多くのご助言を賜りました矢野宏造教授 (徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター) にこの場を借りてお礼申し上げます。またこれらの結果は佐藤祐介修士、大宅聡一郎学士、村上涼香学士の努力の賜であります。科研費特定領域研究 (A) 「有機化学新現象」では資金面のみならず代表の村井真二阪大院教授を始めとする多くの先生方にお世話になりました。さらに、薬学奨励財団、有機合成化学協会エーザイ研究企画賞、科研費奨励研究 (A) の援助にも感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) Shindo M., *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 367-374 (1998).
- 2) Schöllkopf U., Hoppe I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 765 (1975).
- 3) Hoppe I., Schöllkopf U., *Liebigs Ann. Chem.*, 219-226 (1979).
- 4) Woodbury R. P., Long N. R., Rathke M. W., *J. Org. Chem.*, **43**, 376 (1978).
- 5) Akai S., Kitagaki S., Naka T., Yamamoto K., Tsuzuki Y., Matsumoto K., Kita Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1705-1709 (1996).
- 6) Kowalski C. J., Fields K. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 321-323 (1982).
- 7) Kowalski C. J., Haque M. S., Fields K. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1429-1430 (1985); Kowalski C. J., Reddy R. E., *J. Org. Chem.*,

- 57, 7194–7208 (1992).
- 8) Satoh T., Mizu Y., Hayashi Y., Yamakawa K., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 133–134 (1994); Sato T., Unno H., Mizu Y., Hayashi Y., *Tetrahedron*, **53**, 7843–7854 (1997).
- 9) Stang P. J., Boehshar M., Lin J., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7832–7834 (1986); Stang P., Surber B. W., Chen Z.-C., Roberts K. A., Anderson A. G., *ibid.*, **109**, 228–235 (1987).
- 10) Stang P. J., Roberts K. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7125–7127 (1986).
- 11) Julia M., Saint-Jalmes V. P., Verpeaux J. M., *Synlett.*, 233–234 (1993).
- 12) Kai H., Iwamoto K., Chatani N., Murai S., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7634–7635 (1996).
- 13) Vaughan W. R., Bernstein S. C., Lorber M. E., *J. Org. Chem.*, **30**, 1790–1795 (1965); Sullivan D. F., Woodbury R. P., Rathke M. W., *ibid.*, **42**, 2038–2039 (1977).
- 14) Häner R., Laube T., Seebach D., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5396–5403 (1985).
- 15) Tomioka K., Shindo M., Koga K., *J. Org. Chem.*, **55**, 2276–2277 (1990).
- 16) Shindo M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4433–4436 (1997).
- 17) Shindo M., Sato Y., Shishido K., *Tetrahedron*, **54**, 2411–2422 (1998).
- 18) Shindo M., Sato Y., Shishido K., unpublished.
- 19) Takai K., Hotta Y., Oshima K., Nozaki H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1698–1702 (1980).
- 20) Recent reviews: Sato M., Iwamoto K., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **57**, 76–83 (1999); Tidwell T. T., *Acc. Chem. Res.*, **23**, 273–279 (1990).
- 21) Recent review: Aggarwal V. K., Ali A., Coogan M. P., *Tetrahedron*, **55**, 293–312 (1999).
- 22) Mulzer J., Kerkmann T., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3620–3622 (1980).
- 23) Shindo M., Sato Y., Shishido K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4857–4860 (1998).
- 24) Shindo M., Sato Y., Shishido K., *J. Org. Chem.*, **65**, 5443–5445 (2000).
- 25) Kirmse W., Rondan N. G., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7989–7991 (1984); Rondan N. G., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2099–2111 (1985).
- 26) Review: Pommier A., Pons J.-M., *Synthesis*, 441–459 (1993).
- 27) Shindo M., Sato Y., Shishido K., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6507–6508 (1999).
- 28) Cossy J., Gille B., Bouzbouz S., Bellosta V., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4069–4070 (1997).
- 29) Shindo M., Sato Y., Shishido K., Abstracts of papers, the 120th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Gifu, March 2000, No. 2, p. 169.
- 30) Adlington R. M., Barrett A. G. M., Quayle P., Walker A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 404–405 (1981); Barrett A. G. M., Quayle P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2193–2196 (1982).
- 31) Shindo M., Oya S., Sato Y., Shishido K., *Heterocycles*, **49**, 113–116 (1998).
- 32) Shindo M., Oya S., Murakami R., Sato Y., Shishido K., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5943–5946 (2000).
- 33) For example: Ishitani H., Komiyama S., Hasegawa Y., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 762–766 (2000). Recently, Yamamoto reported the similar chelation effect of aldimines using lithium ester enolate: Saito S., Hatanaka K., Yamamoto H., *Org. Lett.*, **2**, 1891–1894 (2000).
- 34) Shindo M., Oya S., Murakami R., Sato Y., Shishido K., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5947–5950 (2000).
- 35) Shindo M., Oya S., Sato Y., Shishido K., *Heterocycles*, **52**, 545–548 (2000).
- 36) Kobayashi S., Nagayama S., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10049–10053 (1997); Kobayashi S., Nagayama S., *J. Org. Chem.*, **62**, 232–233 (1997).
- 37) Jubbe J., Gambarotta S., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10410–10411 (1993).