総合論文

sec-プロパルギルアルコール誘導体を用いる共役不飽和化合物の立体選択的合成

坪 井 貞 夫*

Stereoselective Synthesis of Conjugated Unsaturated Compounds from sec-Propargylic Alcohols.

Sadao TSUBOI*

Stereoselective routes to conjugated unsaturated compounds from sec-propargylic alcohols (1) are described. Thermal treatments of β -allenic esters, prepared by the reaction of 1 with trialkyl orthoacetates, with alumina gave (2*E*,4*Z*)-alkadienoic esters with high stereoselectivity. β -Allenic amides also rearranged with alumina to give (2*E*,4*Z*)-alkadienoic amides. Direct oxidation of 2,4-alkadienoates with SeO_2 afforded furans and selenophenes. Iodolactonization of β -allenic acids gave γ -alkylidene butenolide in one step. Stereoselective rearrangements of 2,4-alkadienoates to 3,5-alkadienoates with lithium diisopropylamide are described. Application of (2*E*,4*Z*)-dienoates to the synthesis of natural products such as insect pheromones, flavors, octadecapolyenoic acids and leukotriene A_4 methyl ester are described. Base-catalyzed condensation of sec-propargylic alcohols with 1-cyanopyrrolidine gave imidates, which undergo thermal rearrangement to give pyridones or dienyl-ureas. Reaction of 1-alkyn-3-ol with benzonitrile gave 4-methylene-4,5-dihydrooxazoles, which serve as useful intermediates for the synthesis of highly functionalized oxazoles.

1. はじめに

近年、石油資源の有限性に関連して、より埋蔵量の多い石炭を用いる化学が見直されている。その代表的なものが、アセチレンの化学であろう。周知のように、アセチレンを原料とする合成化学は古くからよく研究されており、成書、総説も数多くかかれている¹⁾。最近でも、アセチレン化合物を用いて、有機合成上有用な反応が次々と開発されている^{2,3)}。本稿では、アセチリドとアルデヒドとの反応によって容易に得られる sec-プロパルギルアルコール誘導体 1 を出発原料にした共役不飽和化合物の立体選択的な合成反応について、著者らの研究を

中心に記述する。

アセチレン誘導体は三重結合の異性化により、一挙に二つの共役した二重結合を有する化合物に誘導できるので、共役ポリエン化合物の合成原料として有用である。そうした観点から著者らは近年、sec-プロパルギルアルコール誘導体を用いて、[3,3]-シグマトロピー転位を経由する共役オレフィン類の合成を行ってきた。それらの概要を図1に示した。

2. sec-プロパルギルアルコール 1 の合成

sec-プロパルギルアルコール 1 はアセチレンと各種塩基とから調製された金属アセチリドとアルデヒドとの反応によって容易に得られる^{1c,1d,4)}。用いる塩基としては

* 岡山大学工学部精密応用化学科 ()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Okayama University ()

Fig. 1

経済的には Grignard 反応剤の方がより安価であり、実験室的にはブチリチウムの使用が便利である。さらに安価な水酸化カリウムを粉末にして、1,2-ジメトキシエタン中で行う簡便な方法も報告されている⁵⁾。この場合、 α -位に置換基を有するアルデヒドでは高収率で *sec*-プロパルギルアルコールが得られるが、アルドール縮合しやすい直鎖状アルデヒドや重合しやすい不飽和アルデヒドでは収率が低下する。

3. (2E,4Z)-ジエン酸エステルの合成

アルコール 1 を触媒量のプロピオン酸存在下、過剰のオルト酢酸エステルとともに加熱すると、 β -アレン酸エステル 2 が収率よく得られる⁷⁻¹⁰⁾。著者らはアレン 2 をベンゼン中、クロマト用アルミナとともに加熱すると、1,3-プロトン転位により (2E,4Z)-ジエン酸エステル 3 が高立体選択的に生成することを見いだした (図 1)⁶⁾。それらの結果を表 1 に示した。実験操作は簡単である。アレン 2 を窒素ガス雰囲気下、4-7 当量のアルミナとともにベンゼンまたはキシレン中で還流した後、濾過によりアルミナを除き、溶媒を留去すれば、ほぼ純粋なジエン 3 が得られる。 β -アレン酸エステル 2 の 2,

4-ジエン酸エステルへの異性化反応はアルコキシド、水酸化カリウムなどにより促進されることが知られているが、(2E,4Z)-体の立体選択率は 60 % 程度と低かった^{10,11)}。しかし、アルミナを用いた場合、驚くべきことに 90 % 以上の立体選択率で (2E,4Z)-体が生成した。この理由は正確には判らないが、図 2 に示すような反応

Fig. 2

中間体を仮定することにより説明できる。まずアレン 2 がエノラートとしてアルミナ表面上に吸着され、3-位のアレン炭素に対してアルミナ表面からのプロトン化がおこる。このとき置換基 R は立体障害のため、アルミナ表面より遠い側に位置するため 4,5-位はシスとなる。エノラートがアルミナ表面から脱離する際、2,3-位の立体化学は熱力学的に安定なトランスになると考えられる。

用いるアルミナはよく乾燥しておく必要があり、乾燥不十分だと異性化に時間がかかる。製造元が異なってもたいいていのクロマト用アルミナはこの異性化反応をよく

Table 1 Rearrangement of β -allenic esters 2 to (2*E*,4*Z*)-dienoic esters 3 with alumina.

Starting material 2	Product 3	Yield (%) ^{a)}	Purity (%) ^{b)}
		57	90
		82	96
		80	96
		69	93
		87	93
		82	99
		87	91
		70	96

^{a)} Isolated yield. ^{b)} Determined by GLC analysis.

促進する。形態の異なる数種のアルミナについて、この異性化反応の促進能力を調べ、表 2 に示した。 α -アルミナには促進能力がなく、 γ -および η -アルミナはほぼ同様の促進能力を示した。しかしクロマト用アルミナが収率、立体選択率ともやはり格段に優れていることが判明した。

従来 *E,Z*-共役ジエン化合物の合成法の主なものとしては、Wittig 反応¹²⁾、三重結合の水素添加¹³⁾、有機ホウ素化合物を用いる方法¹⁴⁾、有機銅化合物を用いる方法¹⁵⁾等が知られている。最近では有機ケイ素化合物を用いた新しい方法も報告されている¹⁶⁾。それらの合成法にはそ

れぞれ長所、短所があり、一概にどれが優れているとは言えないが、著者らの方法は安価な原料を用い、操作も簡単であるので *E,Z*-ジエン化合物の合成に有用であろう。

4. (*E,Z*)-ジエン酸エステルからの天然物合成

天然には *E,Z*-ジエン構造を有するものが数多く知られている。特に果実、野菜の香気成分、植物の種子油、昆虫フェロモンの中に多く見られる。生体内で重要な働きをしているアラキドン酸由来のロイコトリエン関連化合物も *E,Z*-ジエン構造を含んでいる。我々は上記

Table 2 Rearrangement of 2 to 3 with various alumina.

R ¹	R ³	Alumina	Reaction time (h)	Yield (%)	Stereo-selectivity ^{a)} (%)
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	α -	10	0	0
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	γ -	12	53	74
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	CH ₃	η -	12	62	75
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	CH ₃	for chromatography	5	81	93

^{a)} Determined by GLC analysis.

Fig. 3 Syntheses of ethyl (2*E*,4*Z*)-decadienoate (4).

Fig. 4

Fig. 6

Fig. 5

Fig. 7

(2*E*,4*Z*)-ジエン酸エステルを用いて以下に示すいくつかの天然物を合成してきた。

4.1. 果実、野菜の香気成分の合成 (2*E*,4*Z*)-デカジエン酸エチル(4)は西洋梨の香気成分である。今までに報告されている合成例を図3に示した。Wittig反応による方法では立体選択率が75-85%と低いものに対し^{12,17)}, 1-ヘプテニルリチウムのMichael付加反応による方法では高純度の4が高収率で得られている¹⁵⁾。著者らの方法によると, β-アレン酸エステルの異性化反応により93%の純度(5%は*E,E*-体, 2%は構造不明物)の4が常に75-88%の収率で得られる。

(2*E*,4*Z*)-ジエンール9および10はそれぞれ, トマトおよびナッツや人参の香気成分である。これらは(2*E*,4*Z*)-ジエン酸エステルからLiAlH₄による還元, 活性MnO₂による酸化により収率よく合成できた(図4)^{6b)}。

4.2. 昆虫フェロモンの合成 共役*E,Z*-ジエン構造を有する昆虫フェロモンを図5に示す。アレンから合成した(2*E*,4*Z*)-オクタジエン酸メチル(15)を還元して得られる(2*E*,4*Z*)-オクタジエンール(16)^{6b)}はアセテートにした後, Grignardカップリング反応によりカイコ

Fig. 8

の性フェロモン、ボンピコール11に変換できる(図6)²¹⁾。同様に、(2*E*,4*Z*)-ヘプタジエン酸メチルから *lobesia botorana* の性フェロモン13が得られた^{6b,20)}。

欧米ではヒメカツオブシムシは羊毛や毛皮のやっかいな害虫として恐れられている。その性フェロモンであるメガトモン酸12を図7のルートに従って合成した²²⁾。

4.3. (±)-ロイコトリエンA₄メチルエステルの合成²³⁾
ロイコトリエンA₄(LTA₄)はアラキドン酸カスケードの中でも極めて重要な物質であり、このものからLTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄などが生成する。これらの物質は生体内で白血球の活性化作用、気管支平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用など極めて重要な働きをすることが知られている²⁴⁾。生体内ではごく微量しか合成されず、医学生理学的研究には人工的大量合成が必要である。LTA₄の合成も数多く報告されている²⁵⁾。著者らは図8に示すように、アレンから(2*E*,4*Z*)-ジエン酸エステルへの高立体選択的異性化反応を鍵段階として(±)-LTA₄メチルエステルの合成を行った²³⁾。β-アレン酸エチル17にアルミナを作用させトリエン18を合成した。これをLiAlH₄で還元し、アルコール19を58%の収率で得た。19からホスホナート20を経てLTA₄メチルエステルへいたるルートはNorthら²⁶⁾により確立されている。

4.4. オクタデカポリエンカルボン酸誘導体の合成
ある種の植物中にはオレイン酸、リノール酸などと共に数多くの炭素数18個のオクタデカポリエンカルボン酸

誘導体かなりの量で含まれている。最近、稲イモチ病にかかりにくい品種の稲からヒドロキシオクタデカポリエンカルボン酸21-25が単離された(図9)²⁷⁾。これら

Fig. 9

の化合物は共役*E*、*Z*-ジエン構造を有しており、その合成に上記*E*、*Z*-ジエン合成法を適用できる格好のターゲットである。

図4で合成した(2*E*,4*Z*)-2,4-デカジエナール(10)にビス Grignard 反応剤26を反応させジオール27を得た。これをPDC酸化した後、NaBH₄-CeCl₃で還元してジモルフエコリン酸21を得た(図10)²⁸⁾。一方、10にビ

Fig. 10

ス Grignard 反応剤29を反応させた後、カーボネーション、ジアゾメタン処理により、一挙にジモルフエコリン酸メチル30を得た。

更に、入手容易なオレイン酸を出発物質に用い、コリオリン酸 *t*-ブチル(38)を合成した(図11)²⁹⁾。オレイン酸 *t*-ブチルをオゾン酸化し、アルデヒド32を得た。これらから *sec*-プロパルギルアルコール33を経て合成

Fig. 11

した β -アレン酸エステル 34 をアルミナで処理し、高立体選択的に (2*E*, 4*Z*)-ジエン酸エステル 35 を高収率で得た。35 のメチルエステルだけを選択的に還元し、36 とした後、活性 MnO_2 で酸化してアルデヒド 37 を得た。これにベンチルマグネシウムブロミドを作用させ、コリ

オリン酸 *t*-ブチル (38) を合成した。38 に Me_3SiCl - NaI を作用させたところ α -エリオステアリン酸 *t*-ブチル (39) が 54 % の収率で得られた (図 12)。このオレフィン生成反応を抗腫瘍性物質ゲイバーバリン関連化合物の合成に応用した³⁰⁾。

Fig. 12

また、アルデヒド 37 に Wittig 反応を行い、パニシン酸 *t*-ブチル 40 を得た。合成したエステル 30, 38, 40 は稲イモチ病に対しては活性を示さなかったが成虫のショウジョウバエに対して弱い殺虫活性を示した²⁹⁾。

5. (2*E*, 4*Z*)-ジエン酸アミドの合成³¹⁾

sec-プロパルギルアルコール 1 を過剰のアミドアセ

Table 3

Code	R	n	Yield of 42 ^{a)} (%)	Yield of 44 ^{a)} (%)	Purity ^{b)} (%)
a	H	4	65 (95) ^{b)}		
b	H	5	79 (87) ^{b)}		
c	CH ₃	5	77	99	74
d	<i>n</i> -C ₃ H ₇	4	54 ^{b, c)}	80	>95 ^{e)}
e	<i>n</i> -C ₃ H ₇	5	77	94	77
f	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	5	70	95	77
g	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	5	88 (100)	96	77
h	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	4	57 (74)	88	74
i	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	5	79	84	93
j		5	86	87	>95 ^{e)}

a) Isolated yield unless otherwise noted.

b) Based on ¹H NMR analysis.

c) Accompanied with (2*E*, 4*Z*)-dienamide (18%) and (2*E*, 4*E*)-dienamide (28%).

d) Percentage of the (2*E*, 4*Z*)-isomer, determined by ¹³C NMR analysis unless otherwise indicated.

e) No contamination was observed by ¹H NMR.

タール 41 とともに加熱すると、高収率で β -アレン酸アミド 42 が生成する^{31,32)}。この反応はオルト酢酸エステルの場合と同様、中間体 43 の [3,3]-シグマトロピー転位によるものである (図 13)。各種 sec-プロパルギルアルコール 1 とピロリジンおよびピペリジンアミドアセタールとの反応による β -アレン酸アミド 42 の合成結果

piperine (E,E) isochavicine (E,Z)
chavicine (Z,Z) isopiperine (Z,E)

42j を DMSO 中、カリウム *t*-ブトキシド存在下で加熱すると、主成分としてピペリンが生成するが、アルミナで処理するとイソカビシンのみが高立体選択的に得られる (図 14)。

6. フランおよびセレノフェンの新規合成^{34,35)}

3 項でその合成を述べた (2*E*,4*Z*)-ジエン酸エステル

Fig. 13

3 を二酸化セレンで酸化すると、2,5-ジ置換フランおよびセレノフェンが得られた。これは新規な 2,5-ジ置換フランおよびセレノフェンの合成法である。この反応を各種 2,4-ジエン酸エステルについて種々の反応条件下で行った結果を表 4 に示す。一般的にアルキル置換基 R が小さいとき、環化生成物の収率が良い。

オレフィンを二酸化セレンで酸化するとアリル位の酸

Fig. 14

Table 4 Oxidation of 2,4-dienoic esters with SeO₂

Run	3 or 3'			SeO ₂ (equiv)	Solvent	Reaction time h	Yield/% ^{a)} of products			
	No	R	R'				45		46	
(1)	3'a	CH ₃	CH ₃	1.1	Benzene	5	45 a	56	46 a	29
(2)	3 b	CH ₃	CH ₃	1.1	Benzene	0.5	45 b	46	46 b	48
(3)	3'c	CH ₃	C ₂ H ₅	1.5	Bromobenzene	2	45 c	37	46 c	5
(4)	3 d	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	1.0	Xylene	6	45 d	57	46 d	29
(5)	3 e	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	1.5	Xylene	2	45 e	58	46 e	15
(6)	3 e	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2.2	DME	6.5	45 e	22 ^{b)}	46 e	9 ^{b)}
(7)	3 f	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	1.1	Xylene	1.5	45 f	45	46 f	2
(8)	3 g	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	3.0	Xylene	26	45 g	17 ^{b)}	46 g	6 ^{b)}

a) Unless otherwise indicated, determined by ¹H NMR analysis after removal of polymerized products by short-path distillation or short column chromatography.

b) Isolated yield.

Fig. 15

化がおこることが知られているが³⁶⁾, 2,4-ジエン酸エステルからベンゼン還流温度という比較的温和な条件下でフランおよびセレンフェンが得られたことは反応機構的

にも興味深い。ジエン酸エステルと二酸化セレンが Diels-Alder 付加体 47 を形成し, これが分解して 45, 46 が生成する反応機構が考えられる (図 15)。

7. γ -アルキリデン- γ -ブテノリドの合成³⁷⁾

β -アレン酸エステル 2 を加水分解して得られる β -アレン酸 48 をアルカリ性条件下, ヨウ化カリウム-ヨウ素でラクトン化反応を行うと, 一挙に γ -アルキリデン- γ -ブテノリド 49 が 42-73 % の収率で生成した。それらの結果を表 5 に示す。ラクトンのアルキリデン基は *Z*-配置優勢であった。天然には protoanemonin³⁸⁾, tetrenolin³⁹⁾, bovolide⁴⁰⁾ などの γ -アルキリデン- γ -ブテノリドが知られている³⁸⁾。表 5 に示したように, 抗菌性物質 protoanemonin 49 a がプロパルギルアルコールから簡便に得られた³⁷⁾。

8. 2,4-ジエン酸エステルから 3,5-ジエン酸エステルへの立体選択的異性化反応^{41,42)}

2-アルケン酸エステルに -80°C でリチウムジイソプロピルアミド (LDA) のような強塩基を作用させると (2*E*)-体からは (3*Z*)-体が, (2*Z*)-体からは (3*E*)-体がそれぞれ高立体選択的に生成することが知られている⁴³⁾。著者らは (2*E*,4*Z*)-ジエン酸エステル 3 を LDA で処理すると (3*E*,5*E*)-体 50 が 81-98 % の立体選択率で得られることを見いだした (図 16, 表 6)^{41,42)}。

Fig. 16

Table 5 Synthesis of γ -alkylidene- α , β -unsaturated γ -lactones.

No	R	Reaction conditions		Yield/%	Z/E
		Time/d	Temperature/ $^\circ\text{C}$		
49 a	H	3	25	57	
49 b	CH_3	2	12	42	8/1
49 c	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1.7	25	48	5/1
49 d	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	4	25	51	6/1
49 e	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	1.7	40	59	6/1
49 f	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}$	1.5	40	73	5/1

$$\begin{array}{c} \text{R-CH}_2\text{CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{R}' \\ \begin{array}{c} \underline{3: (2\text{E}, 4\text{Z})} \\ \underline{51: (2\text{E}, 4\text{E})} \end{array} \end{array} \xrightarrow[\text{-80}^\circ]{\begin{array}{c} \text{LDA} \\ \text{HMPA/THF} \end{array}} \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{R}' \\ \underline{50} \end{array} + \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{R}' \\ \underline{52} \end{array}$$

2, 4-alkadienoates			Yields of products/%			Stereoselectivity ^{a)}
Compd	R	R'	3	50	52	
3 a	C ₂ H ₅	CH ₃	23	77	3	96
3 b	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃		56	1	98
3 c	<i>n</i> -C ₉ H ₇	C ₂ H ₅		87	10	90
3 d	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	C ₂ H ₅		68	12	85
3 e	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	CH ₃		62	15	81
51 a	<i>n</i> -C ₂ H ₅	CH ₃		13	51	80
51 b	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃		22	66	75
51 c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅		28	72	72
51 e	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	CH ₃	19	75	80	

(2*E*,4*E*)-体51をLDAで処理した場合、(3*E*,5*Z*)-体52が生成し、その立体選択率は72-80%と低下した(表6)。一方、山本ら⁴⁴⁾も(2*E*,4*E*)-体51をカリウムヘキサメチルジシラジドで処理し、立体選択率59-80%で(3*E*,5*Z*)-体52を得ている。

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4 & \xrightarrow{\text{N-CN}} & \text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4 \\
 | & & | \\
 \text{OH} & & \text{O}-\text{C}-\text{N} \\
 & & | \\
 & & \text{NH}
 \end{array}$$

$$\xrightarrow{\Delta} \text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{NHC-N})=\text{CR}^3\text{R}^4$$

54

R1-CH(OH)-CH2-C#C-R2 + N-ethylmaleimide >>[KH]> R1-CH(O-C(=NH)-N-ethylmaleimide)-CH2-C#C-R2 >85%
R1-CH(O-C(=NH)-N-ethylmaleimide)-CH2-C#C-R2 >>[xylene, 137 °C]> R1-CH(O-C(=O)-N-ethylmaleimide)-CH2-C#C-R2 + N-ethylmaleimide

9. *sec*-プロパルギルアルコールとシアノ化合物の反応

ピリドン 58 (59 %) のほか、ジェン 59 が 5.2 % の収率で単離された (図 20)。ジェン 59 を更にキシレン中で還流すると殆んど定量的にピリドン 58 が生成する。従って、この反応は図 21 に示す機構によって説明できる。即ち、55 からジェンが先ず生成し、ピロリジンが脱離してイソシアナートを与える。このイソシアナートが還元してピリドン 56 が生成する⁴⁶⁾。

従来のピリドンの合成法としてはイナミンを用いる方

Table 7 Synthesis of 2-pyridones 56 from imidates 55.

R ¹	R ²	Thermolysis condition(h)	2-Pyridone	
			Mp °C	Yield ^{a)}
(CH ₃) ₃ C	(CH ₃) ₃ C	12	273-274	68 (83)
CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	24	60-61	79
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	24	41-41.5	64
C ₆ H ₅	(CH ₃) ₃ C	12	217-218	63 (74)
H	(CH ₃) ₂ CH	72	129-131	58
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	24	258-260	29 (34)
C ₂ H ₅	H	24	120-121	12

a) Yields in parentheses are based on consumed alcohol.

Fig. 20

Fig. 21

法⁴⁸⁾, アミドアセタールを用いる方法⁴⁹⁾などいくつかの方法が知られている。本法は中性条件下、ただ加熱するだけでピリドンが収率よく得られるものであり、各種官能基を含む化合物にも幅広く適用できるものと思われる。例えば、ピリドン二量体の光環化反応の研究に応用されている⁵⁰⁾。

3-ブチン-2-オールとベンゾニトリルから得られるベンズイミダート 60 を 1,5-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク-5-エン (DBU) 存在下、ベンゼン中、48 時間還流するとオキサゾリン 61 が 45-50 % の収率で生成する⁵¹⁾。61 はクロマト用シリカゲルで処理するとオキサゾール

62 へ容易に異性化する。一方、61 に臭素を作用させるとプロモオキサゾール 63 が得られ、*m*-クロロ過安息香酸で酸化するとヒドロキシオキサゾール 64 が高収率で生成する。またアセチレンジカルボン酸メチルに共役付加してオキサゾール 65 を与える (図 22), このようにオキサゾリン 61 は各種オキサゾール誘導体の合成中間体として応用範囲が広い。

Fig. 22

10. おわりに

本稿では *sec*-プロパルギルアルコールの反応の中에서도とりわけ、オルトエステルあるいはアミドアセタールとの反応による [3,3]-シグマトロピー転位を経由する共役オレフィン類の合成についてまとめた。*sec*-プロパルギルアルコールを用いる有機合成のうちのほんのごく一部にすぎないが、読者諸氏の何かの参考になれば幸いである。

本研究にあたりご指導、ご鞭撻を賜った武田晃教授、および Larry E. Overman 教授 (カリフォルニア大学、アーヴィン校) に感謝します。また各種アルミナを供与していただき有益なご助言を賜った笠岡成光教授、阪田

祐作博士に感謝します。更にオルト酢酸エステルを供与していただいた株式会社クラレおよびナトリウムアセチリドを供与していただいた信越化学株式会社に感謝します。

(昭和 63 年 4 月 25 日受理)

文 献

- 1a) R.A. Raphael, "Acetylenic Compounds in Organic Synthesis," Butterworth (1955)
- b) T.F. Rutledge, "Acetylenic Compounds", Reinhold (1968)
- c) L. Brandsma, "Preparative Acetylenic Chemistry," Elsevier (1971)
- d) 三角 莊一, 新実験化学講座, 14, 253 (1977) 丸善
- e) S. Patai, "The Chemistry of the carbon-carbon triple bond," John Wiley & Son (1978)
- f) J.F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis*, 1981, 841
- 2a) N. Yanagihara, C. Lambert, K. Iritani, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2753 (1986)
- b) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *ibid.*, 109, 2547 (1987)
- 3a) K. Mikami, K. Kawamoto, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 5799; *Chem. Lett.*, 1985, 1719
- b) T. Chiba, M. Nagatsuma, T. Nakai, *ibid.*, 1985, 1343
- 4) P. Beak, M. Zeigler, *J. Org. Chem.*, 46, 619 (1981)
- 5) H. A. Stansbury, Jr., W. R. Proops, *J. Org. Chem.*, 27, 279 (1962)
- 6a) S. Tsuboi, T. Masuda, H. Makino, A. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, 23, 209 (1982)
- b) S. Tsuboi, T. Masuda, A. Takeda, *J. Org. Chem.*, 47, 4478 (1982)
- c) S. Tsuboi, T. Masuda, S. Mimura, A. Takeda, *Org. Synthesis*, 66, 22 (1987)
- 7) J.K. Crandall, G.L. Tindell, *J. Chem. Soc. (D)*, 1970, 1411
- 8) M. Morisaki, K. Bloch, *Biochemistry*, 11, 309 (1972)
- 9a) C.A. Henrick, J.B. Siddall, *USP* 3,770,783, (1973)
- b) H.J. Monteiro, J.B. Siddall, *ibid.*, 3,737,452, (1973)
- c) C.A. Henrick, W.E. Willy, D.R. McKean, E. Baggolini, J.B. Siddall, *J. Org. Chem.*, 40, 8 (1975)
- 10) Y. Fujita, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *USP* 3,978,100, (1976)
- 11) R.A. Amos, J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 43, 555 (1978)
- 12) M. Baumann, W. Hoffmann, *Synthesis*, 1977, 681
- 13) A. Tai, F. Matsumura, H.C. Coppel, *J. Org. Chem.*, 34, 2180 (1969)
- 14) E. Negishi, G. Lew, T. Yoshida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 874
- 15) F. Näf, P. Degen, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1939 (1971)
- 16) Y. Ikeda, J. Ukai, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 43, 723 (1987)
- 17) G. Ohloff, M. Pawlak, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1177 (1973)
- 18) A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp, W. Koch, *Liebigs Ann. Chem.*, 658, 39 (1962)
- 19) J.O. Rodin, M.A. Leaffer, R.M. Silverstein, *J. Org. Chem.*, 35, 3152 (1970)
- 20) G. Cassani, P. Massardo, P. Piccardi, *Tetrahedron Lett.*, 21, 3497 (1980)
- 21a) J.F. Normant, A. Commercon, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1465
- b) A. Commercon, J. F. Normant, J. Villieras, *Tetrahedron*, 36, 1215 (1980)
- 22) S. Tsuboi, T. Masuda, A. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 3521 (1983)
- 23) S. Tsuboi, T. Masuda, A. Takeda, *Chem. Lett.*, 1983, 1829
- 24) 室田誠逸, "プロスタグランジンと病態", 現代化学増刊 I, 室田誠逸編, p.3 (1984) 東京化学同人
- 25a) 橋本俊一, 戸田正明, 有合化, 41, 221 (1983)
- b) R.H. Green, P.F. Lambeth, *Tetrahedron*, 39, 1687 (1983)
- 26) J.C. Buck, F. Ellis, P.C. North, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4161 (1982)
- 27a) T. Kato, Y. Yamaguchi, T. Uyehara, T. Yokoyama, T. Namai, S. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4715 (1983)
- b) T. Kato, Y. Yamaguchi, T. Hirano, T. Yokoyama, T. Ueyahara, T. Namai, S. Yamanaka, N. Harada, *Chem. Lett.*, 1984, 409
- 28) S. Tsuboi, S. Maeda, A. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 2050 (1986)
- 29) S. Tsuboi, X.H. Wu, S. Maeda, S. Ono, A. Kuroda, K. Kawazu, A. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 1103 (1987)
- 30) T. Sakai, K. Kohda, S. Tsuboi, M. Utaka, A. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 2911 (1987)
- 31a) S. Tsuboi, A. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1043
- b) S. Tsuboi, Y. Nooda, A. Takeda, *J. Org. Chem.*, 49, 1204 (1984)
- 32) K.A. Parker, R.W. Kosley, Jr., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 3039
- 33) R.De Cleyne, M. Verzele, *Chromatographia*, 8, 342 (1975)
- 34) S. Tsuboi, K. Watanabe, S. Mimura, A. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2643 (1986)

- 35) S. Tsuboi, S. Mimura, S. Ono, K. Watanabe, A. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1807 (1987)
- 36) 目武雄, 新実験化学講座, **15**(1-1), 331 (1976) 丸善
- 37) S. Tsuboi, H. Wada, S. Mimura, A. Takeda, *Chem. Lett.*, 1987, 937
- 38) B. C. Seegal, M. Holden, *Science*, **101**, 413 (1945)
- 39) G. G. Gallo, C. Coronelli, A. Vigevani, G. C. Lancini, *Tetrahedron*, **25**, 5677 (1969)
- 40) G. Lardelli, G. Dijkstra, P. D. Harkes, J. Boldingh, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 43 (1966)
- 41) S. Tsuboi, A. Kuroda, T. Masuda, A. Takeda, *Chem. Lett.*, 1984, 1541
- 42) S. Tsuboi, J. Sakamoto, A. Kuroda, M. Utaka, A. Takada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1410 (1988)
- 43a) E.-P. Krebs, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1023 (1981)
- b) A. S. Kende, B. H. Toder, *J. Org. Chem.*, **47**, 163 (1982)
- 44) Y. Ikeda, J. Ukai, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **43**, 743 (1987)
- 45) S. Tsuboi, P. Stromquist, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1145
- 46) L. E. Overman, S. Tsuboi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2813 (1977)
- 47) L. E. Overman, S. Tsuboi, J. P. Roos, G. F. Taylor, *ibid.*, **102**, 747 (1980)
- 48) R. Fuks, *Tetrahedron*, **26**, 2161 (1970)
- 49) R. F. Borch, C. V. Grudzinskas, D. A. Petersen, L. D. Weber, *J. Org. Chem.*, **37**, 1141 (1972)
- 50) P. Beak, J. M. Zeigler, *ibid.*, **46**, 619 (1981)
- 51) L. E. Overman, S. Tsuboi, S. Angle, *ibid.*, **44**, 2323 (1979)

書 評

天然物化学の新しい展開

—その考え方と進め方—

磯部 稔・上野民夫・共編
海老塚豊・楠本正一
化学同人 発行
B5版, 166ページ
定価 3,200円

第16回天然物化学国際会議が今年の5月29日から6月3日まで、京都で開催されたので、天然物関連の特集が種々の化学系雑誌、学会誌で組まれている。この書物も『化学』の増刊号として発行されている。当有機合成化学協会誌でも5月号で『動的天然物化学』として特集号が組まれたことは会員の皆様にはご承知のことであろう。

当書に発表された論文を読んでいくと、天然物化学が古典的な分離、精製、構造同定から一歩も二歩も進んで、各種精密微量分析機器を駆使して、生成のメカニズム、代謝の研究にまで発展し、不斉合成を始めとした選択性の高い合成技術を使った合成化合物との比較による同定作業も、生理活性評価が必須事項として含まれており、それによって得られた知見から天然物およびその代謝物、誘導体の医薬分野を始めとした各方面への利用の可能性探索にまで、幅広く広がっている現状がその行間から滲み出ている。

当書は副題に『その考え方と進め方』とあり、これから天然物化学の研究を始める者、また、応用・利点を重

点的に考える企業の研究者にとって、バイブルになるかの期待を抱かせる。しかし、いわゆるハウツー物として、安易に明るい未来が開けるという軽薄な期待は裏切られ、やはり研究は地道な積み重ねであるという当然の真理を思い知らされる。なお、当書はⅠ生理活性物質と天然物化学、Ⅱ天然物化学と化学合成とに分けて、14の題目の論文が掲載されているが、この分類は現在の天然物化学ではあまり意味がないと評者は感じている。全体を一つのテーマでの編集として読まれればいだろう。

天然物化学は長期に渡る研究の継続が必要であり、その蓄積をベースとして洞察力によって発展していくものであろうが、近年分析技法の高度化によって簡単に構造が判定されるため、かえって奥深さが見失われる傾向も見られ、何人かの執筆者が危惧感を表明されているが、評者も同感である。

最後に、当協会誌の編集委員でもある志津里芳氏も執筆されていることを付け加えて頂く。

(稲葉伸一)