総 合 論 文

ケイ素の特性を利用する炭素環形成反応の開発

武 田 敬*

Development of Silicon-Mediated Ring-Forming Reactions for Carbocycles

Kei TAKEDA*

The development of methodologies for the construction of the odd-membered carbocycles such as five- and seven-membered ring systems has become a subject of great interest for synthetic chemists since the ring systems are found in a wide variety of natural products and theoretically interesting molecules. This review describes Brook rearrangement-mediated [3+2] and [3+4] annulation methodologies which permit highly efficient construction of five- and seven-membered carbocycles, respectively.

Key words: Annulation, Acylsilane, Carbocycles, Five-membered ring, Seven-membered ring, Brook rearrangement, Silicon atom, Cope rearrangement, Vinylcyclopropane rearrangement.

1. はじめに

炭素環形成反応の重要性は、炭素環構造が多くの生物活性天然物や医薬品そして理論的に興味をもたれる化合物に含まれていることから近年ますます高まっており、種々の新しい方法論が開発されてきている¹⁾。代表的な環形成法としては、1つの炭素-炭素結合形成反応により環を構築する分子内環化法(cyclization)法と、複数の結合の形成により環形成を行うアニュレーション法(annulation)があるが、立体選択的な置換基の導入や基質の合成の容易さを考えた場合、一般的にはアニュレーション法が優れていると考えられる。アニュレーション法では、用いるフラグメントおよびそれらを構成する原子の数に基づき[m+n+...]アニュレーションと呼称されており、環の員数に応じて様々な組み合わせが報告さ

れている。

5員環や7員環のような奇数の原子からなる炭素環の環形成反応は、Diels-Alder反応に代表される6員環形成反応と比較すると、基質の入手の容易さや立体制御の点でまだ同じレベルに達しているとは言い難い²⁾。その最も大きな理由は、1,3位や1,5位といった奇数位に双極子あるいはラジカルを発生させるのが困難なため、反応性の高い三炭素単位や五炭素単位をいかに発生させるかが奇数環の合成を行う場合の重要な鍵となる。

Fig.2

本総合論文では、従来の手法とは概念的に全く異なる、Brook転位を利用した[3+2]および[3+4]アニュレーション法の開発について詳述する。

2. Brook転位を利用する[3+2]アニュレーションの開発

2.1. Brook転位³⁾

Brook転位とは α -シリルアルコキシド2におけるケイ素の炭素原子から酸素原子への1,2-アニオン転

Fig.1

* 富山医科薬科大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University ()

位のこと(2→3), 今から40年程前に Brook によって発見されたものである。 α -シリルアルコキシド2の発見法としては数種の方法があるが, 最も一般的なのはアシルシラン1と求核剤との反応を用いるもので, アシルシランのカルボニル基が形式的な求電子・求核剤4として機能する点で極めてユニークなものである⁴⁾。Brook 転位はその発見以来, 主に反応機構的な観点から研究が展開されてきており, 合成反応としての有用性はかなり限定されたものであった。その最も大きな原因はこの転位が平衡反応であるという点にある。すなわち, 2と転位により生成する α -シロキシカルバニオン3との平衡は一般に2の側に偏っており, 3の側に平衡を移動させるためには生成するカルバニオンを安定化し得るような置換基を導入する必要がある。

我々が1990年にこのプロジェクトを開始した時点では, Brook^{3b)}, Reich ら⁵⁾による α -位に脱離基をもつアシルシランあるいは求核剤を用いる位置選択的なエノールシリルエーテルの合成などが, 合成化学への応用としては代表的なものであった。

2.2. β -カルボニル基による Brook 転位の加速

上述したように, Brook 転位を合成反応に取り込むためには何らかの方法により生成するカルバニオンを安定化させなければならない。合成反応としての柔軟性を考慮に入れ最初に着目したのは, アシルシランのカルボニル基に α -カルバニオンを安定化するヘテロ原子Xが直接結合した5のような化合物であった。5と求核剤との反応で Brook 転位が起これば α -位にヘテロ原子をもつカルバニオン7が生成し, 種々の官能基変換が可能と考えられた。しかしながら, それらの合成を種々の方法で検討したが, 文献既知の化合物5(X=SiMe₃, R=Me)⁶⁾は極めて不安定であり, また他の化合物の合成も不成功に終わった。

そこで次に, 求核剤としてケトンエノラートを用いれば転位により生成するカルバニオン8が, β -カルボニル

基によってシクロプロパノラート9として捕捉され, Brook 転位が加速されるのではないかと考えた。アシルシランとケトンエノラートの反応はほとんど報告がなく, 桑島らによる β 位に脱離基を持つアシルシランとの反応⁷⁾と, Soderquist らによる通常のアールドール反応⁸⁾のみであった。

まず, ヘプタノイルシラン10とケトンエノラート11との反応を行ったが, 付加体12のみが生成し, Brook 転位体は得られなかった。

しかし, ベンゾイルシラン13との反応では, Brook 転位で生成したカルバニオンが β -カルボニル基を攻撃して生じたシクロプロパンジオール誘導体14とそのシリル転位体15が得られた。同様の反応は, クロトノイルシラン16でも進行し, 1,4-付加体18が副生するものの

プロペニルシクロプロパノール 17 が得られた。一方、カルボニル基を持たない *n*-ブチルリチウムとの反応では、1,2-付加体 19 と転位体 20 の両方が生成するが、付加体 19 が主生成体であった。これらの結果は、Brook 転位を効率よく進行させるためには、 β -カルボニル基単独では不十分であり隣接する不飽和基の存在が不可欠だが、 β -カルボニル基による加速効果はかなりあるということを示している⁹⁾。

2.3. Brook 転位を利用する[3+2]アニュレーション¹⁰⁾

アニオン安定化能をもつヘテロ原子がアシルシランのカルボニル基に直接結合した化合物 5 の合成が不成功に終わったので、次にそのビニルガス誘導体である 21 と、Brook 転位を加速することが明らかになったケトンエノラート 11 との反応に着目した。エノラートの 1,2-付加体 22 において Brook 転位が起こればアリルカルバニオン 23 が生成し、23 がアリル転位を起こして 24 のようなヘテロ原子により安定化されたアリルアニオンとなった後、分子内でカルボニル基を攻撃すれば 5 員環 25 が

Scheme 6

生成するはずである。21 の β -ヘテロ原子としては、ケイ素およびイオウを用いることとし、27 および 28 は Reich らの方法¹¹⁾に従い allenoylsilane 26 を経て合成した。

Fig. 3

最初に、 β -トリメチルシリル体 27 を用いて反応を行った。LDA により調製したエノラート 11 を -80°C で 27 の THF 溶液に加えた後 -30°C まで昇温したところ、1 種類の環化体 29 と非環化体 30 (*E/Z* 混合物) が生成した。興味深いことには、*E* 体と *Z* 体でこれらの生成比が逆転し、*E* 体からは 30 が、*Z* 体からは 29 が主生成

Scheme 7

体として得られた。期待通りに反応が進行し 5 員環が生成することが明らかとなったが、合成反応として用いるためには収率の点で満足のゆくものではなかった。

一方、 β -フェニルチオ体 28 を用いて同様に反応を行ったところ、2 種類の 5 員環 31, 32 が高収率で生成し、これらの生成比は純粋な (*E*)-28, (*Z*)-28 を用いてもほとんど変化がなかった。アクリロイルシランの β -置換基やジオメトリーに依存して生成物分布や生成物が異なる結果を説明する反応機構については、次節で述べる。

Scheme 8

本アニュレーションで得られるシクロペンテノール 31 は、高度に官能基化されているため種々の官能基変換が考えられるが、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) で処理すると容易にシクロペンテノン 33 を与え、また、アセトニトリル中フッ化水素酸と反応させるとフェニルチオ基を保持したシクロペンタノン 34 が得られた¹⁰⁾。

Scheme 9

この環化反応の合成反応としての有用性は、4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン骨格を含む数種の天然物の合成を行うことにより実証した。詳細については原報を参照されたい^{10,12,13)}。

Fig. 4

2.4. Brook 転位を利用する[3+2]アニュレーションの反応機構

前節で述べたように、 β -フェニルチオ体 28 ではその E/Z 比に無関係に 2 種の 5 員環が生成するのに対し、 β -トリメチルシリル体 27 の場合 E 体、 Z 体いずれからも 1 種類の 5 員環と非環化体が得られるが、その生成比は E 体と Z 体で逆転している。また、 β -置換基がメチル基の場合は 5 員環は生成せずシクロプロパノール 17 が得られる(スキーム 5)。以上の結果を統一的に説明する機構として、アクリロイルシランの β -置換基の α -カルバニオン安定化能の違いに基づく次のような仮説をたてた。すなわち、1,2-付加体 34 における Brook 転位/カルバニオンのアリル転位により生成するアリルアニオン 37 が置換基 X により安定化される場合(X=SPh)，速やかに非局在化して 35 となる(path A)。二重結合のジオメトリーの違いは 35 で消失するので生成物には反映されず、 E 体、 Z 体いずれからも同じ比率で生成物を与える。一方、メチル基のように α -カルバニオンを不安定化する基の場合、カルバニオンの生成と β -カルボニル基への攻撃が協奏的に起こって、ビニルシクロプロパノラート 36 が生成するということのである(path B)。問題となるのはトリメチルシリル基の場合だが、仮にその α -カルバニオン安定化能がフェニルチオ基に比べてかなり劣ると考えれば説明が可能である。すなわち、メチル基の場合と同様にシクロプロパノラート 36 となった後、ビニルシクロプロパン-シクロペンテン転位(36 $\rightarrow$ 29)により 5 員環を生成するというもので、この場合アクリロイルシランのジオメトリーは 36 でも保持されているので、36 $\rightarrow$ 29 においてビニル基の E/Z でその反応性に差があれば異なる生成物分布 29/30 も理解できる。

この仮説を検証するためには、1) フェニルチオ基とト

Scheme 10

リメチルシリル基の α -カルバニオン安定化能の比較、2) -30°C 以下の低温で 36(X=SiMe₃) のオキシアニオン加速ビニルシクロプロパン-シクロペンテン転位が進行するかどうか、また進行するのならば E 体と Z 体でその反応性に差があるのかどうか、を明らかにする必要がある。

2.4.1. フェニルチオ基とトリメチルシリル基の α -カルバニオン安定化能の比較¹⁴⁾

イオウやケイ素等のヘテロ原子は超共役や d-軌道の関与により α -カルバニオンを安定化することはよく知られており、この性質は種々の合成反応に有効に利用されている。しかし、それらの溶液中での安定化能の比較についてはあまり研究がなされていない。我々は、Brook 転位を利用してヘテロ原子の α -カルバニオン安定化能を比較しようと考えた。すなわち、 β -置換アクリロイルシラン 27, 28 と求核剤 38 との反応における 1,2-付加体 40 と Brook 転位体 41, 42 の生成比に基づいて β -置換基の α -アニオン安定化能を比較しようとするものである。付加体の Brook 転位/カルバニオンのアリル転位により生成する 39 において X のアニオン安定化能が大きければ大きいほど、Brook 転位体 41 および 42 の生成比が 1,2-付加体 40 に比較して大きくなるはずである。

最初に、求核剤としてエステルエノラート 43 を用い

Scheme 11

て反応を行った(スキーム 12)。この結果はトリメチルシリル基よりフェニルチオ基の方が α -カルバニオンを安定化するというを示しているが、微妙な反応条件の違いに影響を受けるためか、収率に幅があり再現性は必ずしも良くはなかった。

Scheme 12

そこで次に、44を単離しその塩基触媒による45への転位の速度に基づいて、 α -カルバニオン安定化能を比較することにした。反応は、d₆-DMSO中塩基としてDBU(0.2当量)を用いて行い、室温下¹H-NMRで追跡した。その結果をスキーム 13に示す。予想したように、トリメチルシリル基の α -カルバニオン安定化能はフェニルチオ基よりかなり小さいことが明らかになった。

Scheme 13

2.4.2. 低温オキシアニオン加速ビニルシクロプロパン転位¹⁵⁾

フェニルチオ基とトリメチルシリル基の α -アニオン安定化能の違いがはっきりしたので、次にビニルシクロプロパン-シクロペンテン転位が低温で起こるかどうかの検討に移った。熱的ビニルシクロプロパン転位は有用な5員環形成反応の1つで天然物の合成などにも用いられているが、一般に250℃から600℃の高温を要するため(47→48)¹⁶⁾、共存できる官能基には制限があった¹⁷⁾。1980年にDanheiserはシクロプロパン環上にオキシアニオンを導入することにより劇的に反応が加速されるということを発見した(49→50)^{18,19)}。しかし、その

Scheme 14

場合でも室温以下では進行せず、また HMPA のような極性溶媒の使用が必須であった。

従って、36→29(スキーム 10)が-30℃以下の低温で進行するかどうかは疑問であり、この点を明らかにするためには36を別ルートで合成する必要があった。36は対応するシクロプロピルアセテート53, 54と2当量のメチルリチウムとの反応で発生させることとし、53, 54はReichらの方法⁵⁾により導いたジェノールシリルエテル(E/Z)-51とアセトキシ Fischer カルベン錯体52²⁰⁾との反応により合成した。

Scheme 15

4種のシクロプロピルアセテート53, 54とメチルリチウム(2.2当量)との反応は、THF中(0.02 M)反応温度および時間をかえて行った(表1)。

entry 1, 4(-80℃, 30分)以外は、[3+2]アニュレーションで得られたものと同じ立体配置をもつシクロペンテノール55および開環体56が生成した。表1の結果は次のようにまとめることができる。1)従来、室温以下では進行しないとされていたオキシアニオン加速ビニルシクロプロパン転位が-30℃以下の低温でも進行する。特にZ体54の場合-80℃でもかなり反応が進んでいる(entry 7, 10)。2)低温では開環体が、昇温すると環化

Table 1

The reaction scheme shows the reaction of two starting materials, 53 and 54, with MeLi (2.2 eq) in THF. The reaction proceeds via a common intermediate, a cyclopropanol derivative, which then yields two products: 55 (a cyclopropanol derivative) and 56 (a ketone derivative).

entry	53	conditions ^a	yield (%)		entry	54	conditions ^a	yield (%)	
			55	56				55	56

1	<i>syn</i>	A	0	81	7	<i>syn</i>	A	52	20
---	------------	---	---	----	---	------------	---	----	----

2	<i>syn</i>	B	45	40	8	<i>syn</i>	B	61	5
---	------------	---	----	----	---	------------	---	----	---

3	<i>syn</i>	C	54	31	9	<i>syn</i>	C	76	16
---	------------	---	----	----	---	------------	---	----	----

4	<i>anti</i>	A	0	89	10	<i>anti</i>	A	59	10
---	-------------	---	---	----	----	-------------	---	----	----

5	<i>anti</i>	B	45	39	11	<i>anti</i>	B	72	6
---	-------------	---	----	----	----	-------------	---	----	---

6	<i>anti</i>	C	63	34	12	<i>anti</i>	C	76	14
---	-------------	---	----	----	----	-------------	---	----	----

^a conditions A: -80 °C, 30 min; B: -80 ° to -50 °C; C: -80 ° to -30 °C

体が優先して生成し、この傾向は特に *E* 体で大きい。3) *Z* 体の方が *E* 体に比べて環化体の割合が高い。4) アセトキシ基とビニル基の間の立体化学は生成物分布にほとんど影響を及ぼさない(たとえば entry 9, 12)。

以上のように、ビニルシクロプロパンが **36** のような置換様式をもつ場合著しく反応が加速され、-30 °C 以下の低温でも短時間でシクロペンテンへ転位することが明らかになった。しかし、ビニルシクロプロパノラートの *E/Z* およびアセトキシ基とビニル基の立体化学(*syn/anti*)には依存せず同一の 5 員環を与えるという転位の立体過程は、単純な協奏的 1,3-シグマトロピー転位を経る経路では説明ができない。また、環化体 **55** が *Z* 体からより多く生成するという事実は、シクロプロパノラートの開環により生成する自由回転可能な非局在化アリルアニオン **59** の分子内アルドール反応を経由する機構とは矛盾する。この転位の反応機構についてはまだ不明確な部分が多いが、シクロペンテンラート **58** が *anti*-**57** の協奏的 1,3-シグマトロピー転位によってのみ生成すると考えれば説明が可能である。すなわち、**53**, **54** とメチルリチウムとの反応から生成する 4 種のシクロプロパノラートの間には低温で平衡が存在し、*anti*-**57** では、ケイ素とアルコキシドの分子内キレーションが可能のため、ビニル側鎖が転位に適したコンホメーションをとりやすく、その結果転位が速くなる、というものである。

この仮説を検証するためにはさらに検討が必要と考え

Scheme 16

られるが、 β -トリメチルシリル基が重要な役割を果たしていることは、 β -メチル体 *syn*-**60** とメチルリチウムとの反応では 5 員環は生成せず対応するシクロプロパノールが単離されることから明らかである。一方、*anti*-**60** とメチルリチウムとの反応ではシクロプロパノールではなく開環体 **61** を与えた。この結果は、*syn*-**60** では **62** のような五配位型ケイ素を含む分子内キレーションにより、シクロプロパノラートが安定化されているためと考えられる。従って *anti*-**57** におけるキレーション構造の妥当性も示唆される。

Fig. 5

2.4.3. [3+2]アニュレーションの反応機構

前 2 節の結果は、[3+2]アニュレーションの機構として我々が提出した経路を強く支持するものと考えられる。特に、*E* 体 **53**, *Z* 体 **54** のいずれから同一の環化体 **55** が生成し、*Z* 体から **55** が優先的に生成するという事実は、[3+2]アニュレーションの結果とよく一致する。従って、アクリロイルシランの β -置換基のアニオン安定化能の違いに依存して、非局在化アリルアニオン中間体あるいはビニルシクロプロパノラート中間体を経由するという推定反応機構は、大筋では正しいと思われる。しかし、生成物の立体化学、特に β -フェニルチオ体の場合、立体的に不利と考えられるジアステレオマー **31** が優先していることなど、不明な点もあり今後の検討課題と考えている。

3. Brook 転位を利用する [3+4]アニュレーションの開発

3.1. β -トリメチルシリルアクリロイルシランを用いる [3+4]アニュレーション²¹⁾

β -ヘテロ原子置換アクリロイルシランが [3+2]アニュレーションにおける三炭素単位として機能することがわかったので、次に四炭素単位との組み合わせを用いる [3+4]アニュレーションの可能性を探ることにした。スキーム 10 に示した反応機構において、メチルケトンのリチウムエノラートのかわりに、アルケニルメチルケトンのエノラート **63** を用いれば、 β -フェニルチオ体 **28** では 1,2-付加体の Brook 転位/アリル転位により生成する非局在化アリルアニオン **64** の分子内 Michael 反応により、また β -トリメチルシリル体 **27** の場合、Brook 転

位により生成したカルバニオンがカルボニル基を攻撃してできる *cis*-1,2-ジビニルシクロプロパノラート **65** においてアニオン性 oxy-Cope 転位がおきてシクロヘプテノン **66** が生成し、新しい[3+4]型の環化反応²²⁾の開発につながるのではないかと考えた。

Scheme 17

最初に、 β -フェニルチオ体 **28** と 3-ノネン-2-オンのエノラート **63a** との反応を[3+2]アニュレーションの場合と同条件で行ったところ、7員環は生成せず[3+2]型の反応が進行した **67**, **68** が得られた。

Scheme 18

一方、(*E*)- β -トリメチルシリル体 **27** との反応では同条件下、84%の高収率でシクロヘプテノン **69a** が得られた。ここで注目すべき点は、得られたのは5,6-シス体の

Scheme 19

みでトランス体の生成は認められないという結果である。

同形式の反応は、他のアルケニルメチルケトンあるいはシクロアルケニルメチルケトンでも好収率で進行した(表2)。

Table 2

ketone enolate	product (yield)	ketone enolate	product (yield)

また非常に興味深いことには、(*E*)-**27** はアセトフェノンのエノラートとは反応しなかったが、脱離基を導入した2'-プロモアセトフェノンのエノラート **70** とは反応し低収率ながらベンゾ縮合体 **71** を与えた。

Scheme 20

一方、(*Z*)-**27** との反応は *E* 体比べてかなり遅く多量の原料を回収するものの、得られた環化体は5,6-トランス体 **72** のみであった。この立体特異性を含めた反応機構については後で述べる。

ketone enolate	yield (%) 72 (recovery of 27)
	11 (59)
	31 (56)
	29 (56)
	18 (31)
	5 (24)
	0 (77)

Scheme 21

3.2. [3+4]アニュレーションの合成反応としての展開²³⁾

[3+4]アニュレーションで得られる **69** を合成中間体として活用するためには、シリル基を除去しなければならない。まず、炭素-ケイ素結合の最も一般的な官能基変換である酸化的脱シリル化²⁴⁾を検討することにした。**69** に準じて合成した 5-ジメチルフェニルシリル体 **73** をジケトン体 **74** に変換した後、Fleming の条件²⁵⁾で処理したところ 31%と低収率ではあるが、アルコール体 **75** とその環化体 **76** の平衡混合物が得られた。

Scheme 22

次に、**69** のアリルシリル部の二重結合がエノールシリルエーテルの二重結合を構成しているという点に着目し、NBS により α -ブromoketone 体 **77** とした後 TBAF 処理を行ったところ収率よくエノン体 **78** が生成した。

Scheme 23

なお、**78** は **69** と同様の方法で合成した 5-トリブチルスタンニル体 **79**²⁶⁾ を塩化メチレン中 *m*-クロロ過安息香酸 (mCPBA) で処理するだけで得ることができた。

ごく最近の研究では、アクリロイルシリルの β -置換基はケイ素やスズなどのヘテロ原子である必要はなく、

Scheme 24

β -アルキル体 **80** や **81**, **82** のようなシクロアルケニルカルボニルシリルでもアニュレーションが進行し、7員環を含む多環性化合物の合成にも適用可能であることが明らかになっている。

Fig. 6

3.3. [3+4]アニュレーションの反応機構

β -フェニルチオアクリロイルシリル **28** からは 7 員環が生成しないのに対し、 β -トリメチルシリル体 **27** では -30°C 以下の低温で速やかに反応が進行し立体特異的に 7 員環が得られるという結果は、このアニュレーションが非局在化アリルアニオン中間体の分子内 Michael 付加 (**64** $\rightarrow$ **66**) ではなく、*cis*-1,2-ジビニルシクロプロパノラート **65** のアニオニック oxy-Cope 転位 (**65** $\rightarrow$ **66**) を経て進行していることを示唆している (スキーム 17)。本 [3+4]アニュレーションの大きな特徴である立体特異性と極めて高い反応性は、この反応機構によって合理的に説明することができる。すなわち、立体特異性はボート型遷移状態 **65** を経る Cope 転位の協奏的過程により、また高い反応性は五配位型ケイ素の分子内キレーションにより *cis*-1,2-ジビニル体 **65** が選択的に生成し、その転位がオキシアニオンによって著しく加速される結果と考えられる²⁷⁾。

Scheme 25

この反応機構を検証するために、1,2-ジビニルシクロプロパノラート中間体 **65** の捕捉そして別ルートによる合成を検討した²⁸⁾。(E)-アクリロイルシリルの中では最も反応が遅いと予想された (E)-**83** と **70** との反応を、

-45℃で処理したところ24%の収率でシクロプロパノール **84** を単離することができた。これを-30℃で LDA と反応させるとシクロヘプテノン **85** が生成した。

Scheme 26

また、[3+2]アニユレーションの場合と同様に Fischer カルベン錯体を用いて合成した *trans*-1,2-ジビニルシクロプロピルアセテート **86**, **88** を 2.2 当量のメチルリチウムと反応させたところ、低温・短時間でトランス→シスの異性化そして Cope 転位が起きて立体特異的にシクロヘプテノン **87**, **89** を与えた。この結果は、従来知られていなかったジビニルシクロプロパンのアニオンック oxy-Cope 転位が極めて速い反応で、また熱的反応の場合と同様に立体特異的な反応であることを示しており、我々の提出した反応機構を強く支持するものである。なお、対応する *cis*-1,2-ジビニルシクロプロピルアセテートは、合成の段階で熱的 Cope 転位によりシクロヘプタンジオンを生成してしまうため、単離することができなかった。

Scheme 27

E 体と *Z* 体の反応性の違いの原因を明らかにするために、(*E,Z*)-**27** と **63a** との反応を低温で処理したところ、*E* 体の場合 1,2-付加体 (*E*)-**90** が 43%の収率で単離されたが、*Z* 体では 1,2-付加体は 4%しか得られず原料のアクリロイルシランが 77%の収率で回収された。ま

た、1,2-付加体 (*E,Z*)-**91** をそれぞれ LDA で処理したところ、*E* 体の場合 7 員環が主生成体であったのに対し、*Z* 体では 75%の収率で (*Z*)-**27** が得られた。従って、エノラートの付加の段階は平衡反応であり、*Z* 体の反応が遅いのはこの平衡が原料の側に傾いているためと思われる。詳細な反応機構については今後の検討に待たなければならないが、(*E*)-**83** の場合を除いて、Brook 転位の後プロトン化された **91** やシクロプロパノール体 **92** が検出されないことから、本アニユレーションの律速段階は、Brook 転位/シクロプロパン化の段階で、おそらくこの二段階の反応は協奏的に起こっているものと推定される。*Z* 体の場合、Brook 転位/シクロプロパン化の遷移状態 **93** が、トリメチルシリル基の立体反発によって *E* 体に比べて不利となり、さらに、1,2-付加体も *E* 体に比べて立体的に込み入っているために原料のアシルシランに戻り、反応の進行が遅く原料が回収されるものと考えられる。

Fig. 7

4. おわりに

以上、Brook 転位を利用した 5 および 7 員炭素環形成反応の開発について述べてきた。Brook 転位はその極めて特異な性質から、多くの新反応を生み出す可能性を秘めているように思える。この小文がそのきっかけとなることを期待したい。

本研究は富山医科薬科大学薬学部薬化学研究室において行われたものであり、日夜惜しみなく努力を払われた多くの研究協力者、佐孝幸一、中村 仁、牧野智子、藤澤正人、中島明美、中谷純子、中山伊知朗、竹田美香、櫻間啓基、北川貫次、佐野綾子、畠山規明、姥山はるか、岡本康志の諸氏に深く感謝の意を表します。また、ご指導、ご鞭撻を賜った吉井英一教授(現名誉教授)ならびに小泉 徹教授に厚くお礼申し上げます。なお、本研究の一部は文部省科学研究費(06672091, 08672416)および薬

学研究奨励財団(平成5年度)の援助を受けたものであり、ここに記して感謝いたします。

(平成9年5月23日受理)

文 献

- 1) T.-L. Ho, "Carbocycle Construction in Terpene Synthesis", VCH, New York, 1988
- 2) (a) R.D. Little, "Comprehensive Organic Synthesis" Vol.5, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p.239; (b) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, "Organic Synthesis Highlight", VCH, Weinheim, 1991, p.96; (c) D.L. Boger, C.E. Brotherton-Pleiss, "Advances in Cycloaddition" Vol.2, ed. by D.P. Curran, JAI Press, Greenwich, 1990, p.147; (d) T. Hudlicky, F. Rulin, T.C. Lovelace, J.W. Reed, "Studies in Natural Products Chemistry", ed. by T. Attaur-Rahman, Elsevier Science, Essex, U.K. 1989, p.3; (e) P. Binger, H.M. Büch, *Top. Curr. Chem.*, **135**, 77 (1987); (f) B.M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 1 (1986); (g) J. Mann, *Tetrahedron*, **42**, 4611 (1986); (h) H.M. R. Hoffman, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 1 (1984); (i) M. Ramaiah, *Synthesis*, **1984**, 529; (j) R. Noyori, Y. Hayakawa, "Organic Reactions", Vol.29, eds. by R. Bittman, G.A. Boswell, Jr., S. Danishefsky, W.G. Dauben, H. W. Gschwend, R.F. Heck, R.F. Hirschmann, L.A. Paquette, G.H. Posner, H.J. Reich, B. Weinstein, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1983, p.163
- 3) (a) A.G. Brook, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4373 (1957); (b) A.G. Brook, A.R. Bassindale, "Rearrangements in Ground and Excited States", ed. by P. de Mayo, Academic Press, New York, 1980, p.149; (c) A.G. Brook, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 77 (1974)
- 4) (a) H. Qi, D.P. Curran, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", eds. by A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W. Rees, C.J. Moody, Pergamon, Oxford, 1995, p.409; (b) P.F. Cirillo, J.S. Panek, *Org. Prep. Proc. Int.*, **24**, 553 (1992); (c) P.C. Bulman Page, S. S. Klair, S. Rosenthal, *Chem. Soc. Rev.*, **19**, 147 (1990); (d) A. Ricci, A. Degl'Innocenti, *Synthesis*, **1989**, 647
- 5) H.J. Reich, R.C. Holtan, C. Bolm, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5609 (1990) および引用文献
- 6) A. Ricci, A. Degl'Innocenti, M. Ancillotti, G. Seconi, P. Dembech, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5985 (1986)
- 7) I. Kuwajima, K. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4095 (1979)
- 8) J.A. Soderquist, E.I. Miranda, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10078 (1992)
- 9) K. Takeda, J. Nakatani, H. Nakamura, K. Sako, E. Yoshii, K. Yamaguchi, *Synlett*, **1993**, 841
- 10) K. Takeda, M. Fujisawa, T. Makino, E. Yoshii, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9351 (1993)
- 11) H.J. Reich, M.J. Kelly, R.E. Olson, R.C. Holtan, *Tetrahedron*, **39**, 949 (1983)
- 12) K. Takeda, I. Nakayama, E. Yoshii, *Synlett*, **1994**, 178
- 13) K. Takeda, K. Kitagawa, I. Nakayama, E. Yoshii, *Synlett*, **1997**, 255
- 14) 武田 敬, 姥山はるか, 小泉 徹, 日本薬学会第117年会, 1997年, 3月, 東京
- 15) K. Takeda, K. Sakurama, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3257 (1997)
- 16) C. Girard, P. Amice, J.P. Barnier, J.M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3329
- 17) (a) T. Hudlicky, J.W. Reed, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.5, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p.899; (b) T. Hudlicky, T.M. Kutchan, S.M. Naqvi, *Organic Reactions*, Vol.33, eds. by R. Bittman, E. Ciganek, S. Danishefsky, H.W. Gschwend, R.F. Heck, R.F. Hirschmann, A.S. Kende, L.A. Paquette, G.H. Posner, J.B. Press, H.J. Reich, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1985, p.247; (c) H.N.C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.*, **89**, 165 (1989)
- 18) (a) R.L. Danheiser, C. Martinez-Davila, J.M. Morin, Jr., *J. Org. Chem.*, **45**, 1340 (1980); (b) R.L. Danheiser, C. Martinez-Davila, R.J. Auchus, J.T. Kadonaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2443 (1981)
- 19) (a) J.J. Bronson, R.L. Danheiser, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.5, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p.999; (b) S.R. Wilson, *Organic Reactions*, Vol.43, eds. by P. Beak, E. Ciganek, D. Curran, L. Hegedus, R.M. Joyce, R.C. Kelly, L.E. Overman, L.A. Paquette, J.B. Press, W. Roush, C. Sih, A.B. Smith, III, M. Uskokovic, J.D. White, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1993, p.93
- 20) C.K. Murray, D.C. Yang, W.D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5660 (1990)
- 21) K. Takeda, M. Takeda, A. Nakajima, E. Yoshii, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6400 (1995)

- 22) A. Hosomi, Y. Tominaga, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.5, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p.593
- 23) 武田 敬, 中島明美, 吉井英一, 未発表データ
- 24) 玉尾皓平, 有合化, 46, 861 (1988)
- 25) I. Fleming, R. Henning, D.C. Parker, H.E. Plaut, P.E.J. Sanderson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1995, 317
- 26) K. Takeda, A. Nakajima, E. Yoshii, *Synlett*, 1996, 753
- 27) (a) T. Hudlicky, R. Fan, J.W. Reed, K.G. Gadamasetti, *Organic Reactions*, Vol.41, eds. by P. Beak, R. Bittman, E. Ciganek, D. Curran, L. Hegedus, R.M. Joyce, R.C. Kelly, L.E. Overman, L.A. Paquette, J.B. Press, W. Roush, C. Sih, A.B. Smith, III, M. Uskokovic, J.D. White, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1992, p.1; (b) E. Piers, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.5, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p.971; (c) R.K. Hill, *ibid* Vol.5, p.785

サイエンス・ボランティア募集について

文部省では平成7年度からサイエンス・ボランティア制度を設けることとし、「サイエンス・ボランティア登録名簿の作成および提供」業務を社団法人日本工学会に委託してまいりました。現在約700名の方がサイエンス・ボランティアとして登録しておられます。

そこで下記要領でサイエンス・ボランティアを公募いたします。

この制度は人材派遣ではなく、サイエンス・ボランティアを必要とする機関に情報を提供する事業です。

記

1. 応募の期日：いつでも受付ます。
2. 応募資格：とくにありませんが、ボランティアとしての青少年・社会人に科学技術の面白さを教えたり、一緒に楽しめる方
3. 応募申込：ハガキに氏名・年齢・性別・連絡先住所・同電話番号を明記して、日本工学会まで登録用紙を請求して下さい。
4. 資格審査：日本工学会内に設けた「サイエンス・ボランティア企画委員会」において資格審査を行い結果をお知らせします。
5. 登録用紙請求先および問い合わせ先：107 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 社団法人日本工学会「サイエンス・ボランティア係」(TEL03-3475-4621, FAX03-3403-1738)