炭素-金属結合の開裂制御による 高選択的有機合成反応の開拓

大嶋幸一郎*

*Highly Selective Organic Synthesis Based on Controlled Cleavage of
Carbon-Metal Bond*

Koichiro Oshima*

Two types of reactions with organometallic reagents are described. The first is a radical reaction derived from homolytic cleavage of organometallic species such as triethylborane. Generation of ethyl radical from triethylborane and its synthetic use were developed. The new method was applied to the radical reactions in water. The second is a reaction based on heterolytic cleavage of ate complexes such as R_3MnMgX and R_3MgLi . The reactions were initiated by halogen-metal exchange reaction or single electron transfer from ate complexes to the substrate. Cobalt catalyzed new reactions are also disclosed.

Key words: homolysis, heterolysis, selective synthesis, carbon-metal bond, radical reaction, ate complex, triethylborane

有機合成において炭素-炭素結合生成反応は官能基変換反応とともに重要な位置を占めている(縦糸と横糸)。この炭素-炭素結合生成反応はイオンの反応とラジカル的な反応に大別される。我々は炭素-金属結合をもつ有機金属化合物を用いるこれら2つのタイプの反応について精力的に研究を進めてきた。中心となる反応はトリエチルボランからのエチルラジカルの発生に見られるホモリシス開裂と、アート錯体からの炭素陰イオンによる反応に見られるヘテロリシス開裂に基づくものである。本稿ではこれら2つの話題について詳しく紹介したい。

1. トリエチルボランをラジカル開始剤とするラジカル反応の開発

1.1 低温でのラジカル反応の開始による立体選択的合成への利用

有機合成においてラジカル反応はイオン反応ほど利用されていない。それは一般にラジカル反応は制御しにくく、目的とする化合物だけを選択的に得ることが難しいと考えられていたためである。これに対し、我々は1987年にトリエチルボランが微量の酸素の存在下に有効なラジカル開始剤となることを見出し¹⁾、ラジカル反応に新展開をもたらした。このラジカル発生法は

-78℃といった低温においてもラジカルを発生させることができる点が大きな特徴である。式1に示したのはアルキンに対するヒドロスタニル化反応である。

トリエチルボランが反応容器内に存在する微量の酸素と反応し、炭素-ホウ素結合が切断されエチルラジカルが発生する。これがラジカル開始反応となる。生成したエチルラジカルがトリフェニルスタナンから水素を引き抜きスズラジカルが発生する。スズラジカルは三重結合に付加しアルケニルラジカルを与える。このラジカルがスタナンから水素を引き抜き生成物であるアルケニルスタナンが生成する。と同時にスズラジカルが再生しラジカル連鎖反応が進行するというものである(式2)。

従来のラジカル反応ではAIBNのような開始剤を用いるのが一般的であるが、この場合は100℃付近まで加熱する必要がある。これに対し、トリエチルボランを用いる本法は低温で反応が行えるということが大きなメリットであり、立体化学の制御につながる例が数多く報告された。

温度制御によって立体選択性が発現する例としてアル

2004年度有機合成化学協会賞受賞

* 京都大学大学院工学研究科

* Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University ()

キンに対するヒドロゲルミル化反応を挙げることができる(式3)²⁾。−78℃でトリエチルボランを開始剤としてトリフェニルゲルマンを付加させると、Z体のアルケニルゲルマンが単一生成物として得られる。一方、この反応を小過剰のトリフェニルゲルマン存在下に60℃で行うと、E体の異性体のみが得られる。60℃では2つ目のトリフェニルゲルミルラジカルの付加脱離によって、Z体からE体へ異性化する。このように反応温度を変えることによってE体、Z体の両異性体をつくり分けることが可能となった。

次に、アセチレン結合に対するヒドロスタニル化反応の有機合成への利用として、エンインの環化反応について述べる。エンインにスズラジカルが攻撃すると、まずアセチレン結合に付加しビニルラジカルが生成する。分子内のちょうどよい位置に二重結合があると、このビニルラジカルは環化反応を起こしアルキルラジカルとなる。最後に、このアルキルラジカルがPh₃SnHから水素を引き抜き環化体が生成すると同時に、スズラジカルが再生される。従来のように溶媒なしにエンインとPh₃SnHを反応させると、途中に生成するビニルラジカルが環化してアルキルラジカルになる反応と、ビニルラジカルがPh₃SnHから水素を引き抜いてジエンになる反応が競争する。そのため、目的とする環化体の他に三重結合が単にヒドロスタニル化されただけのジエンが副生する。これに対しEt₃Bを開始剤にすると、大量の溶媒中で反応を行うことができ、ビニルラジカルのまわりのPh₃SnHの濃度が低いので、分子内環化反応を優先的に起こさせることができる(式4)。プロパルギルエーテルあるいはプロパルギルアルコールも同様に収率よく環化体を与える(式5, 6)。

炭素-ハロゲン結合を炭素-水素結合に還元する反応は有機合成上重要な反応の1つである。AIBNや過酸化化物などのラジカル開始剤の共存下に発生させたスズラジカルを用いるのが一般的である。ここではハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、芳香族ハロゲン化物のⁿBu₃SnH-Et₃B系による還元反応について述べる³⁾。

1-ブロモドデカンのトルエン溶液に、触媒量のEt₃B存在下に−78℃でⁿBu₃SnHを加える。反応は30分で完結しドデカンを定量的に与える。このような条件下ではEt₃Bなしには反応は全く進行しない。1-ブロモドデカンを、−78℃でⁿBu₃SnHとともに攪拌しただけでは原料のハライドが100%回収される。種々のハロゲン化アルキルをⁿBu₃SnH-Et₃B系で還元した結果を表1に示す。一級、二級、三級ハライドいずれもが容易に還元される。ヨウ化物ならびに臭化物が容易に還元されるのに対し塩化物は反応せず回収される。この反応性の差を利用すれば表1のrun 10のように官能基選択的な還元を行うことができる。種々の官能基を保護することなく、そのまま反応に用いることができるというラジカル反応の大きな利点は、この新しい系ⁿBu₃SnH-Et₃Bにおいてもそこなわれることはない。エーテル、カルボニル、水酸基などの官能基をもつハロゲン化物を容易に還元することができる。

次にハロゲン化アルケニルの還元について検討した。ヨウ化物は−78℃という低温でも容易に還元されるのに対し、臭化物は室温で数時間攪拌しないと反応が終了しない。このハロゲン化アルケニルの還元においてもEt₃Bの効果は明らかである。例えば、1-ブロモ-1-ドデセンをトルエン中ⁿBu₃SnHだけで処理した場合には、室温で15時間攪拌した後にも原料のビニルブロミドが定量的に回収された。表2に結果をまとめる。Run 3, 4にみられるように反応は立体特異性を示さない。いずれの異性体から出発しても、ほぼ同じ異性体比をもつ還元体を与える。

芳香族ハロゲン化物のⁿBu₃SnH-Et₃B系による還元は非常に遅い。1-ヨードナフタレンは室温で還元されるが1-ブロモ体は全く還元を受けない。ⁿBu₃SnHよりも還元力の強いPh₃SnHを用い、しかも80℃に加熱してはじめて還元することができる(式7)。

Table 1 Reaction of alkyl halides with $n\text{-Bu}_3\text{SnH-Et}_3\text{B}$.

Run	Substrate	Reaction conditions		Yields of alkene/ %
		Temp (°C)	Time (h)	
1	1-iodododecane	-78	0.5	dodecane 95
2	2-iodododecane	-78	0.5	dodecane 90
3	1-bromododecane	-78	0.5	dodecane 100
4	2-bromododecane	-78	0.5	dodecane 98
5	1-bromoadamantane	-78	0.5	adamantane 75
6	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$	-78	0.5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$ 77
7	$\text{PhCOCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	25	10	$\text{PhCOCH}_2\text{CH}_3$ 87
8	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{Br}$	0	0.5	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 94
9	$\text{MeOOC}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{Br}$	-78	0.5	$\text{MeOOC}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 95
10	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	-78	0.5	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 87
11		-78	0.5	90

Table 2 Reduction of alkenyl halides with $n\text{-Bu}_3\text{SnH-Et}_3\text{B}$.

Run	Substrate	Reaction conditions		Yields of alkene/ %
		Temp (°C)	Time (h)	
1	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{I}$	20	0.5	1-dodecene 77
2	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{Br}$	20	12	1-dodecene 98
3	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{D})\text{I}$	-78, 2 ; 20, 0.5		$\text{R}^1\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{D})\text{H}$ 83 (63 : 37)
4	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{D})\text{I}$	-78, 2 ; 20, 0.5		$\text{R}^1\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{D})\text{H}$ 87 (61 : 39)
5	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{Me})\text{I}$	-78	0.5	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{Me})\text{H}$ 84

トリエチルボランを開始剤として用いることが有効である。いま1つの反応は、ヨードアセタールのヨウ素原子の移動を伴う分子内環化反応である(式8)⁴⁾。この反応は従来のラジカル開始剤であるAIBNでは加熱条件下でも進行しない。トリエチルボランを開始剤として用いると、強力な活性種であるエチルラジカルの発生により室温でも達成することができた。高反応性エチルラジカルの室温での発生は他の開始剤にはない特筆すべき特性である。

トリエチルボランを開始剤とするこのラジカル反応は

多くの研究者によって利用されている。そのうち代表的な例をいくつか紹介する。PorterならびにSibiは -78°C でラジカル反応を行うことにより、高エナンチオあるいは高ジアステレオ選択的な反応を達成している(式9, 10)^{5,6)}。

さらに、数多くの高立体選択的ラジカル反応にトリエチルボランが開始剤として利用されている。それらの中から複雑な天然物の合成に用いられた例を3つ挙げる(式11, 12, 13)⁷⁻⁹⁾。

1.2 水を溶媒とするラジカル反応への展開¹⁰⁾

トリエチルボランをラジカル開始剤とする反応の特徴として、低温で反応が行えることともう1つ種々の溶媒中でラジカル開始剤として使えることが挙げられる。多くの溶媒を検討する中で、水も有効な溶媒であることが明らかになった。そこでラジカル反応を積極的に水中で行うことを検討した。

水分子をイオンの H^+ と OH^- に解離させることは容易だが、水素ラジカルと水酸化ラジカルとにホモリティックに開裂させることはエネルギー的に不利であ

る。実際エタンの C-H 結合の解離エネルギーが 98 kcal/mol であるのに対し、水の H-O 結合の解離エネルギーは 119 kcal/mol であり、このことからエチルラジカルが水分子から水素を引き抜くことは、非常に不利で起こりにくいことがわかる(式 14)。いいかえると、エチルラジカルのような炭素ラジカルは、トルエンやヘキサン、ジクロロメタンといった有機溶媒中よりも水中の方がより安定に存在するのではないかと考えられる。この考えのもとに水中でのラジカル反応による C-C 結合生成反応の開発にとりくんだ。

まず、アセチレンやオレフィンに対する α -ヨードエステル類のラジカル付加反応について検討した¹¹⁾。 α -ヨード γ -ブチロラクトン 1 とフェニルアセチレンの水懸濁液に触媒量のトリエチルボランのメタノール溶液を加え、室温で数時間攪拌すると対応する付加体 2 が 94% の収率で得られた。出発原料のラクトンやアセチレンはほとんど水には溶けず、二相となるにもかかわらず

反応は効率よく進行した。ヨード酢酸エチル 3 とアリルアルコールやジアリルエーテルの反応においても、それぞれ対応する付加体 4, 5 が収率よく得られた。ジアリルエーテルを基質とした場合には、まずヨード酢酸エチルから生成したラジカルが一方のオレフィンに付加し、続いて生成したラジカルが分子内で 5-exo 環化した後、ヨウ素を引き抜いた化合物 5 が 61% の収率で得られた(式 15, 16, 17)。

この反応を無溶媒中で行い水中での反応と比較した。 α -ヨード γ -ブチロラクトン 1 (1.0 mmol) とアリルアルコール (5.0 mmol) の混合物に触媒量のトリエチルボランのメタノール溶液、あるいはヘキサン溶液 (1.0 M, 0.1 あるいは 0.2 mL) をラジカル開始剤として加え室温で攪拌した。この場合には水中反応に比べ反応が遅く、5 時間後では付加体 6 が 2% しか生成しない。さらに 3 日間攪拌しても付加体は 32% しか得られず、原料が 61% 回収される。これに対し、水中では 5 時間後には 45%, さらに 12 時間後には 92% の収率で付加体 6 が生成した。このように水溶媒中では反応が著しく促進されることが明らかになった (式 18)。

次にヨードアセタールのラジカル環化反応について検討した。ヨードアセタール 7 (1 mmol) に水 30 mL を加え、よく攪拌し懸濁させる。ここに 1.0 M のトリエチルボランのメタノール溶液を 0.1 mL 加える。すると不均一な反応系であるにもかかわらず、室温 3 時間で原子移動型のラジカル環化体である二環式アセタール 8 が収率 86% で得られた (式 19)。

化合物 7 から 8 への変換は Curran によって提案された原子移動型反応の一例である。反応は次のように進行する (式 20)。まずトリエチルボランに酸素が作用して生成するエチルラジカルが、ヨードアセタール 7 からヨウ素を引き抜き第二級の炭素ラジカル 9 が生成する。このものがただちにラジカル環化を起こし第一級の炭素ラジカル 10 となる。これが基質 7 のヨウ素を引き抜き、生成物 8 を与えるとともに炭素ラジカル 9 が再生される。こうしてラジカル連鎖反応が継続する。基質 7 と生成物 8 を見比べると、環化とともにヨウ素が移動しているので原子移動型反応と呼ぶ¹²⁾。

上で述べたハロアセタールのラジカル環化反応は、ラクトン合成の手法として、上野ら¹³⁾や Stork ら¹⁴⁾によって開発されたものである (式 21)。すなわち、ビニルエーテルをまずプロモエーテル化し、プロモアセタール 13 に変換する。これをラジカル開始剤 AIBN 共存下にトリプチルスズヒドريدとともに、ベンゼン還流下に加熱すると、環状アセタール 14 が生成する。こうして得られたアセタールを酸化することにより、目的とするラクトン 12 を得るというものである。この間接的なラクトン合成法は、直接的な手法として考えられる α -ハロ酢酸アリル 11 のラジカル環化反応が非常に困難であるために、その解決策として考案されたものである。実際 α -ヨード酢酸アリルや α -ブromo酢酸アリル 11 を、ベンゼン中において AIBN 共存下にスズヒドريدを用いて反応させても、 γ -ブチロラクトン 12 を得ることはできない。分子間反応によるオリゴマーの生成および環化せずに直接還元された酢酸アリルの生成が認められるだけである。AIBN/Bu₃SnH の代わりにトリエチルボランをラジカル開始剤として用い、ベンゼン中で α -ヨード酢酸アリルを反応させても、やはり γ -ブチロラクトンは全く生成しない。

ところがこの反応を水中で行うと、11a からラクトン 15a が収率よく得られることを見出した (式 22)。ヨード酢酸アリル (1.0 mmol) を水 30 mL 中に懸濁させ、ここに 10 mol% のトリエチルボランのメタノール溶液を加える。すると室温 3 時間で目的とする γ -ラクトンを 67% の収率で合成することができた。さらに水の量を 100 mL とすると収率は 78% に向上した¹⁵⁾。

有機溶媒中では環化の難しい α -ヨード酢酸アリルが水を溶媒とすると容易に環化することが明らかとなったが、この溶媒効果については以下のように考えている (式 23)。一般にエステルのカルボニル基とその隣の酸素原子との結合には二重結合性がある。そのためエステルには Z 体と E 体¹⁶⁾の 2 つの安定な配座異性体が考えられるが、Z 体の方が一般に安定である。これは 2 つの

要因, すなわちカルボニル基の双極子と2つの炭素-酸素結合(C-O-C)による双極子の間の相互作用という電子的要因, ならびにヨードメチル基とアリル基との間の反発という立体的要因によるものである。通常の有機溶媒中においてはエステルはほとんどZ体として存在している。また, 2つの異性体間の変換に要するエネルギー障壁は10数kcalと大きく, Z体からE体への異性化も遅い。Z体ではラジカル中心と二重結合とが離れていて, このため有機溶媒中ではラジカル環化反応は進行しにくい。

一方, 水中ではE体およびそれに至るまでの配座異性体が水の高い誘電率により安定化される。よってZ体からE体への異性化のエネルギー障壁が下がり, 異性化の速度が上がる。このため, E体からのラジカル環化が進行し, γ -ラクトンが直接に生成すると考えられる¹⁷⁾。

5員環ラクトンの合成法は中員環ならびに大員環の合成にも応用できる(式24)¹⁸⁾。この反応はベンゼン中でも進行するが, 明らかにベンゼン中よりも収率の向上が見られる。次亜リン酸を用いたラジカル還元反応についても室温という穏和な条件で反応が進行することを見出した(式25)¹⁹⁾。

2. 金属アート錯体を用いた有機合成反応

2.1 14族元素と典型金属間に結合を有する新規反応剤の開発

植物の生長促進ホルモンであるブラシノリドのステロイド骨格の側鎖の立体選択的合成を目標として研究を進める中, アセチレンに対する位置ならびに立体選択的シリルメタル化反応を開発する必要に迫られた。種々検討した結果, シリルマグネシウム反応剤を白金触媒存在下に末端アセチレンに作用させると, 良好な収率ならびに高い選択性でシリルメタル化が進行し, シリル基が末端炭素に結合したシリルアルケンが得られることを見出した(式26)²⁰⁾。これに対し, 目的とする逆の位置選択性を得るには, ジ-tert-ブチル亜鉛とシリルリチウムから得られるアート錯体を銅触媒共存下に用いればよいことが明らかとなった。この反応条件下では2-シリル-1-アルケンが100%の位置選択性で得られることが明らかになった(式27)²¹⁾。

この種の反応はケイ素だけにとどまらずスズやゲルマニウムにも展開することができた。すなわちスズ-アルミニウム, スズ-マグネシウム, さらにゲルマニウム-マグネシウムのような14族元素と典型金属元素との結合を有する反応剤の一般的な調製法, ならびにそれらの炭素-炭素三重結合との反応をいくつか報告した²²⁾。本反応は, 現在飛躍的に展開されている異種元素間結合を有する化合物の化学につながる先駆的な研究といえることができる。

2.2 マンガンアート錯体の反応²³⁾

現在の有機合成化学において有機金属反応剤の果たす役割は非常に大きなものとなっている。典型金属ならび

我々はアルキンのシリルメタル化、スタニルメタル化の際、マンガン反応剤を用いると、他の金属を用いた場合には見られない興味深い反応が進行することを見出した(式28)²⁷⁾。この反応ではシリルメタル化による予期されたモノシリル化生成物ではなく、ジシリル化生成物が主生成物として得られた。この反応を端緒として有機マンガニ化合物を用いる有機合成反応の開拓に取り組んだ。

この反応では途中にビニルマグネシウム中間体 **18** が生成していると考えられる。そこで種々の求電子剤を作用させたところ対応する付加体が高収率、高立体選択的に得られた(式 31)。またホモプロパルギルアルケニルエーテルに対して、この反応を行うと途中に生じたアルケニルマンガン種 **19** が環化した後、酸素とマンガンが脱離することにより 4 置換オレフィン **20** が立体選択的に生成した(式 32)。

どを中心金属とするものが代表的である。これに対しマンガンでも同じような1,2-転位反応が起こるかどうか検討したところ、期待どおり反応が進行することを見出した。

先に述べた方法と同様に、二価の塩化マンガンと3当量のアルキルマグネシウムから調製したマンガンのアート錯体を *gem*-ジブロモ化合物と反応させると、まずハロゲン-メタル交換が起こり、続いてマンガンのアルキル基が隣接する炭素上へ転位しながらもう1つの臭素を追い出す。最後にβ-水素脱離によってアルケンが生成する。基質としてジブロモメチルシランを用いると、E体のビニルシランが選択的に得られる(式35)。

2.3 マグネシウムアート錯体による高効率ハロゲン-マグネシウム交換反応³²⁾

アルキルマグネシウム化合物はGrignard反応剤として、最も古くから有機合成に利用されている有機金属化合物である。しかしながら、そのアート錯体についてはほとんど研究されていなかった。我々は、ハロゲン化アリールやハロゲン化アルケニルにマグネシウムのアート錯体を作用させると、ハロゲン-マグネシウム交換が穏和な条件下に効率よく進行することを見出した。種々のヨウ化アリールに対しTHF中ⁿBu₃MgLiを作用させ30分攪拌したところ、ヨウ素-マグネシウム交換が効率よく進行し、生成したマグネシウム種は種々の求電子剤で捕捉することができた(表3)。この反応は-78℃でも0℃でも行うことができるが、電子豊富なヨウ化アリールの場合は、THFとのカップリング反応が副反応として起こるため低温で行う方が好ましい。反応剤としてⁱPrMgBrを用いるとこのような低温では反応は完結せず、このアート錯体反応剤がハロゲン-マグネシウム交換に対して高い活性を示していることは明らかである。また、用いる反応剤の量は0.5当量まで減じることが可能である。このことは反応剤に含まれる3個のブチル基

Table 3 Iodine-magnesium exchange of aryl iodides.

Entry	Substrate	Temp.	Electrophile	Product	Yield (%)
1		0 °C	ⁿ HexCHO		80
2 ^a		-78 °C	EtCHO		75
3		-78 °C	PhCHO		93
4		0 °C	CH ₂ =CHCH ₂ Br		87

^a ⁿBu₃MgLi (0.5 eq.) was used.

のうち少なくとも2個は反応に利用されることを示唆している。

この方法は大量合成にも利用できることが他の研究者によって明らかにされており工業的にも有用である³³⁾。

マグネシウムアート錯体を用いたハロゲン-マグネシウム交換反応は、ハロゲン化アリールだけでなくハロゲン化アルケニルにも適用可能である。ヨウ化アルケニルのヨウ素-マグネシウム交換反応は0℃もしくは-78℃で速やかに進行し、二重結合の立体配置を保持したまま対応するアルケニルマグネシウム化合物を与えた。種々の求電子剤によって捕捉した結果を表4に示す。分子内にエステル官能基を有するヨウ化アルケニルを用いても、エステル部位を損なうことなく対応するアルケニルマグネシウム化合物へと変換できた(式36)。

gem-ジブロモシクロプロパンに対し、THF中-78℃でⁿBu₃MgLiを作用させ徐々に-30℃まで昇温させたところ、期待どおりブチル基が導入されたシクロプロピルマグネシウム化合物が生成した。ここに様々な求電子剤を加えマグネシウム種を捕捉すると、対応する生成物が得られた(式37)。この反応においては、まず立体障害の少ない側の臭素が優先的にマグネシウムと交換する。その後、立体反転を伴ってアルキル基の転位が起こり、シクロプロピルマグネシウム種が生成すると考えられる。

Table 4 Iodine-magnesium exchange of alkenyl halides.

Entry	Substrate	Electrophile	Product	Yield (%)
1		Me_3SiCl		93 (95) ^a (88) ^b
2	$(\text{R} = {}^n\text{C}_{10}\text{H}_{21})$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$		70
3		${}^n\text{BuI}$ cat. $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$		76 ^b
4	$(\text{R} = {}^n\text{C}_{10}\text{H}_{21})$	PhCHO		78
5		CH_3COCH_3		66
6	$(\text{R} = {}^n\text{C}_5\text{H}_{11})$	D_2O		87
7		EtCHO		65
8	$(\text{R} = {}^n\text{C}_5\text{H}_{11})$	PhSSPh		77
9		PhCHO		70

^a The exchange reaction was performed at -78°C .^b ${}^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ was used.

次にジブロモメチルシランとマグネシウムのアート錯体を反応させると、先に2.2で述べたマンガニアート錯体の場合とは異なり、 β -水素脱離は起こらず、途中生成する α -シリルアルキルマグネシウム化合物を求電子剤により捕捉することができるのではないかと考えた。 α -シリルアルキル金属化合物は有用な合成中間体としてオレフィン合成などに用いられるが、その合成法は限

られており出発原料の合成にも困難が伴う。入手容易なジブロモメチルシランから α -シリルアルキルマグネシウム化合物を調製できれば合成上有用な反応になる。

そこで実際、(ジブロモメチル)メチルジフェニルシランにTHF中 -78°C で ${}^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ を作用させたところ、臭素-マグネシウム交換が速やかに進行した。反応溶液を室温まで徐々に昇温させたところ、一部アルキル基が転位した生成物を与えたが転位は完全には進行しなかった。そこで、触媒量のシアン化銅を加えてから昇温させたところ転位が促進され、収率よく目的生成物を与えた(式38)。マグネシウムカルベノイド種とブチル基が銅にトランスメタル化し、銅の上で1,2-転位が進行しているものと思われる。

α -シリルケトン是有用な合成中間体である。そこで今回新しく開発したこの方法を用いて α -シリルケトンの合成を試みた。 α -シリルアルキルマグネシウム化合物を調製し、ここに酸塩化物を加えたところ、対応する α -シリルケトンが得られた(式39)。添加剤としてDMI(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン)を加えると収率の向上が見られた。

2.4 コバルト触媒を用いる炭素ラジカルを鍵中間体とする反応

コバルト触媒に注目し、パラジウムやニッケル触媒では達成できない形式のカップリング反応の開発を目標として検討した。その結果、パラジウムやニッケル触媒反応では、利用が困難であったハロゲン化アルキルを基質とした交差カップリング反応^{34,35)}ならびに溝呂木-Heck

型反応³⁶⁾を見出した。

まず、最初にコバルト触媒存在下におけるヨードアルケンと PhMgBr の反応について述べる。2.2 のマンガンのアート錯体によるヨードアセタールの環化反応において、マンガン塩の代わりにコバルト塩を用い、さらにその量を触媒量に減じ PhMgBr と組合せると、環化のあとでフェニル基が導入された化合物が収率よく得られることが明らかとなった(式 40)。

この反応の収率は用いる触媒に大きく依存する。CoCl₂(dppe)を用いると、環化後フェニル基が導入された生成物が 71% の収率で得られるが、配位子として PPh₃ や DPPM, DPPP を用いるとその収率は 20–30% に低下し、フェニル基が導入されずにマンガン触媒を用いた場合に生成するメチル体やメチレン体が副生する。

反応機構について知見を得るために化学量論量の反応剤を用いて反応を検討した。CoCl₂(dppe)に対して 2 当量の PhMgBr を加えて調製した反応剤では、ビフェニルが生成するだけで目的の環化-フェニル化体はほとんど生成しなかった。3 当量の PhMgBr を用いた場合にも目的生成物はおおよそ 10% の収率でしか生成せず、4 当量の PhMgBr と CoCl₂(dppe) から調製した反応剤を用いるとやっと 31% の収率で目的物を得た。こうした実験結果から次のような反応機構(スキーム 1)を考えて

Scheme 1

いる。

フェニルマグネシウムブロミド以外の Grignard 反応剤について検討したところ、アリルマグネシウムクロリドを用いた場合にも環化-アリル化反応が進行した生成物が得られることが明らかとなった。そこでこの反応の環化の部分省き、単純なハロゲン化アルキルを基質としてとりあげ、そのアリル化反応について検討した。第三級ハロゲン化アルキルである 2-ブロモ-2-メチルデカンのアリル化をモデル反応として、種々のコバルト触媒を試したところ、DPPP 配位子をもつ CoCl₂ が最もよい結果を与えた(式 41)。なお、コバルト触媒なしでアリルマグネシウムクロリドを作用させると、E2 反応が進行し 2-メチル-1-デセンだけが生成する。

第三級のハロゲン化アルキルだけでなく、第二級ならびに第一級のハロゲン化アルキルにおいてもアリル化は進行する。臭化物とヨウ化物は容易に反応するが塩化物では低収率となる。第一級ヨウ化アルキルの場合には -40 °C といった低温で反応を行うことで収率よくアリル化体を得ることができる(式 42)。

次に溝呂木-ヘック型の反応について述べる。この反応は有機合成上有用な反応の 1 つであるが、パラジウムを用いる従来の反応では使用できるハロゲン化物がアリール型やアルケニル型に限られ、ハロゲン化アルキルの場合には β-水素脱離のために反応がうまく進行しな

いという弱点があった。これに対し、我々はコバルト触媒と $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ を組合せると、ハロゲン化アルキルとスチレンの間で溝呂木-ヘック型の反応が進行することを見出した(式43)。

種々の配位子を検討したところ、 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_6\text{PPh}_2$ が最も良好な結果を与え、 β 位にシクロヘキシル基の置換したスチレンを 91% の収率で得た。ハロゲン化アルキルとして、第一級、第二級だけでなく、第三級ハライドも用いることができる。例えば、第三級ブチルブロミドとスチレンの反応では、エーテル中加熱還流という条件で反応を行うことによって 67% で目的物を得ることができる。ハライドとして臭化シクロプロピルメチル用いるとジエンが、またヨウ化アリルアセタールを出発物質とすると環化体が得られる。こうした結果はラジカル中間体を経由して反応が進行することを示唆している(式44)。

ここで紹介した3つの反応はいずれもコバルト触媒からの一電子移動によるラジカル生成、これに続く環化あるいは付加反応、そして生成した炭素ラジカルとコバルト錯体の再結合、最後に還元的脱離あるいは β 脱離によって反応が完結している。

謝辞 本研究の成果は文献に記載された多くの共同研究者の叡智と献身的な努力のたまものであり、ここに深謝いたします。

(2005年8月8日受理)

文 献

- K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2547 (1987)
- Y. Ichinose, K. Nozaki, K. Wakamatsu, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3709 (1987)
- K. Miura, Y. Ichinose, K. Nozaki, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 143 (1989)
- Y. Ichinose, S. Matsunaga, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3155 (1989)
- N. A. Porter, J. H. Wu, G. Zhang, A. D. Reed, *J. Org. Chem.*, **62**, 6702 (1997)
- M. P. Sibi, P. Liu, J. Ji, S. Hajra, J. -X. Chen, *J. Org. Chem.*, **67**, 1738 (2002)
- M. Inoue, T. Sato, M. Hiramata, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10772 (2003)
- A. G. Myers, M. E. Fraley, N. J. Tom, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11556 (1994)
- J. B. Shotwell, E. S. Krygowski, J. Hines, B. Koh, E. W. D. Huntsman, H. W. Choi, J. S. Schneekloth, Jr., J. L. Wood, C. M. Crews, *Org. Lett.*, **4**, 3087 (2002)
- H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Synlett*, **2002**, 674
- T. Nakamura, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Synlett*, **1998**, 1351
- D. P. Curran, M. -H. Chen, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2486 (1986); D. P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 417, 489
- Y. Ueno, K. Chino, M. Watanabe, O. Moriya, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5564 (1982); Y. Ueno, O. Moriya, K. Chino, M. Watanabe, M. Okawara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **108**, 1351 (1986)
- G. Stork, R. Jr. Mock, S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3741 (1983); G. Stork, P. M. Sher, H. -L. Chen, *ibid.*, **108**, 6384 (1986)
- H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **63**, 8604 (1998)
- K. B. Wiberg, M. W. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1078 (1993); H. Yorimitsu, K. Wakabayashi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 519 (1999)
- H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11041 (2000)
- H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **63**, 8604 (1998)
- H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 225 (2001)
- H. Hayami, M. Sato, S. Kanemoto, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4491 (1983)
- Y. Okuda, K. Wakamatsu, W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4629 (1985)
- J. Hibino, S. Matsubara, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2151 (1984); H. Oda, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *ibid.*, **25**, 3217 (1984); S. Matsubara, J. Hibino, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *J. Organomet. Chem.*, **285**, 163 (1985)
- K. Oshima, *J. Organomet. Chem.*, **575**, 1 (1999); 忍久保洋, 大馬幸一郎, 有合化, **57**, 13 (1999)
- (a) R. J. K. Taylor, "Organocopper Reagents A Practical Approach", Oxford University Press, 1994; (b) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.*, **41**, 135 (1992); (c) B. H. Lipshutz, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.1, ed. by B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford, 1991, Chap 1.4, p 107; (d) 中村栄一, 伊坂雅彦, 有合化, **49**, 902 (1991)
- T. C. Flood, "Comprehensive Organometallic Chemistry II", ed. by G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 1995, p 22
- (a) G. Cahiez, *Anales de Chimie*, **91**, 561 (1995); (b) J. F. Normant, G. Cahiez, "Modern Synthetic Methods", Vol.3, ed. by R. Scheffold, Otto Salle Verlag GmbH & Co., Frankfurt am Main, 1983, p 173; (c) G. Cahiez, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", ed. by L. Paquette, Wiley: Chichester, 1995, p 925; (d) M. Alami, S. Marquais, G. Cahiez, *Org. Synth.*, **72**, 135 (1993)
- J. Hibino, S. Nakatsukasa, K. Fugami, S. Matsubara, K. Oshima, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6416 (1985); K. Fugami, J. Hibino, S. Nakatsukasa, S. Matsubara, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron*, **44**, 4277 (1988)
- (a) J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis*, **1981**, 841; (b) F. W. von Rein, H. G. Richey, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3777; (c) B. Jousseau, J. -G. Duboudin, *J. Organomet. Chem.*, **91**, C 1 (1975)
- (a) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, "Borane Reagents", Academic Press, London, 1988; (b) D. S. Matteson, R. W. H. Mah, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2599 (1963); (c) R. L. Danheiser, A. C. Savoca, *J. Org. Chem.*, **50**, 2401 (1985); (d) D. S. Matteson, *Chem. Rev.*, **89**, 1535 (1989); (e) D. J. Pasto, J. L. Miesel, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2118 (1963); (f) A. Suzuki, *Top. Curr. Chem.*, **112**, 67 (1983)
- (a) K. Kitatani, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2362 (1976); (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1600 (1977); (c) *idem*, *ibid.*, **50**, 3288 (1977); (d) K. Kitatani, H. Yamamoto, T. Hiyama, H. Nozaki, *ibid.*, **50**, 2158 (1977); (e) E. J. Corey, G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 315; (f) P. Kocienski, S.

- Wadman, K. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 2363 (1989)
- 31) (a) T. Harada, T. Katsuhira, D. Hara, Y. Kotani, K. Maejima, R. Kaji, A. Oku, *J. Org. Chem.*, 58, 4897 (1993); (b) T. Harada, K. Hattori, T. Katsuhira, A. Oku, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6035, 6039 (1989); (c) T. Harada, Y. Kotani, T. Katsuhira, A. Oku, *ibid.*, 32, 1573 (1991); (d) T. Harada, T. Katsuhira, K. Hattori, A. Oku, *J. Org. Chem.*, 58, 2958 (1993); (e) T. Katsuhira, T. Harada, A. Osada, K. Maejima, A. Oku, *ibid.*, 58, 6166 (1993); (f) 奥杉, 有合化, 53, 2 (1995); (g) T. Harada, T. Kaneko, T. Fujiwara, A. Oku, *J. Org. Chem.*, 62, 8966 (1997)
- 32) 井上淳, 忍久保洋, 大瀧幸一郎, 有合化, 61, 331 (2003)
- 33) T. Iida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, 42, 4841 (2001)
- 34) K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 5374 (2001)
- 35) T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 4137 (2002)
- 36) Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 6514 (2002)

PROFILE

大瀧幸一郎 京都大学大学院工学研究科・教授

〔経歴〕1970年京都大学工学部工業化学科卒業、1975年京都大学大学院工学研究科博士課程修了(工学博士)、1975-77年米国MIT博士研究員(Sharpless教授)、1977年京都大学工学部助手、1984年京都大学工学部講師、1986年京都大学工学部助教授、1993年より現職。〔受賞歴〕1982年度有機合成化学奨励賞受賞、2004年度有機合成化学協会賞受賞。〔専門〕有機合成化学、有機反応化学。〔連絡先〕Tel.: [REDACTED]

書 評

改良型新薬創製のための薬科学 1 神経伝達系・中枢神経系に作用する薬物

David A. Williams, Thomas L. Lemke 編著, 長瀬博 監訳
テクノミック B5判・556頁 定価8,925円(税込)

本書はアメリカでメディシナルケミストリーの教科書として使われている「Foye's Principles of Medicinal Chemistry」のパートII 薬物概論の日本語版です。第1巻では神経系に関する薬物を取り上げています。本書の特長は薬物とりわけ既存薬の解説が詳しいことです。監訳者が「既存薬の何を改良すれば良いかが手に取るようにわかる」と序文で述べているように、改良型新薬の研究に最適な参考書になっています。

目次を見ると1章で薬物受容体の概説を論じた後は、2～12章でコリン、アドレナリン、セロトニン、抗精神病薬と抗不安薬、オピオイド系鎮痛薬などを詳述しています。具体的には発見からの歴史的経緯、生合成、詳

細な薬理作用、受容体ファミリーと構造活性相関、副作用、薬物動態、安定性、毒性、臨床的な意義などを解説しています。章末にはケーススタディとして症状を挙げて、処方を考えさせるコーナーがあり、楽しく知識を確かめることができます。また監訳者の方針で難解な用語は丁寧な訳注を付けてあり、他書を参照しないで読み進められます。

本書は創薬に関わる研究者、創薬を目指す学生、臨床に関わる薬剤師の役に立つと思います。なお、本書は創薬化学全般を扱っていないので、必要ならば訳者序文で紹介している別の教科書などを併読することをお勧めします。
(須山和晴)