

シクロプロパノール系の開裂反応

Fragmentation of Cyclopropanol Systems

桐原 正之*、野口 拓也**、幡野明彦*

Masayuki KIRIHARA, Takuya NOGUCHI and Akihiko HATANO

Abstract: This review summarizes the synthetic reactions using the fragmentation of cyclopropanol systems developed by author's group.

1. はじめに

シクロプロパノールやその誘導体 (1) は、シクロプロパン環の開裂を伴う様々な合成化学反応の原料として、広く用いられている。シクロプロパノールの合成法は様々なものが開発されてきているが、メタルエノレートをシクロプロパン化する方法や、エステルとアルケンで低原子価チタンを用いて反応させる方法が一般的である (Fig. 1)。¹⁾

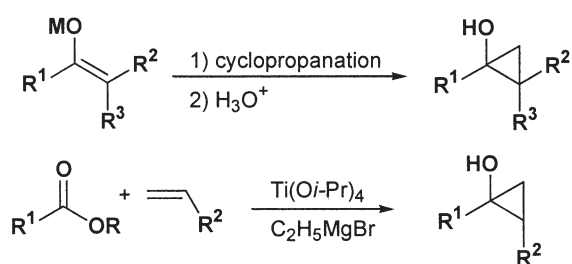


Fig. 1. シクロプロパノールの合成法

シクロプロパノール誘導体 (1) の中でも、シクロプロパン環が別の環と縮環している化合物は、有機合成化学上利用価値が高く、その反応性が詳しく研究されている。これまでにこれの C₁-C₃ 結合 (結合 a)、C₁-C₂ 結合 (結合 b)、C₂-C₃ 結合 (結合 c)、をそれぞれ選択的に切断する反応が開発されている (Fig. 2)。¹⁾

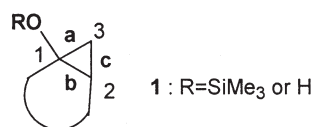


Fig. 2. シクロプロパン環が別の環と縮環している化合物

我々の研究グループでも 1 の開裂反応の研究を行っており、既に新たな反応をいくつか見出すことに成功している。本総説ではこれらの我々が見出した反応について紹介していく。なお、他の研究グループによって見出された反応に関しては、既に詳細な総説が報告されているので、¹⁾ それを参照していただきたい。

2. 超原子価ヨウ素試薬によるシクロプロピルシリルエーテルの開裂反応²⁾2-1. Phenyliodine(III) Diacetate によるシクロプロピルシリルエーテルの開裂反応^{3,4)}

Rubottom らは、1 に対して酢酸中で四酢酸鉛を反応させると、結合 a と結合 b が両方とも切断されて、アルケン部位を持つカルボン酸 (2) が生成するという反応を報告していた (Fig. 3)。⁵⁾

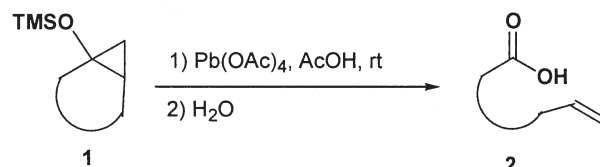


Fig. 3. 四酢酸鉛によるシクロプロパノール系の開裂反応

本反応は有機合成化学上有用な反応であると考えられるが、毒性の強い四酢酸鉛を化学量論以上用いなければならぬという問題点があった。また我々がこの反応を用いて、窒素官能基を持つ 1 の誘導体やエポキシドを持つ 1 の誘導体の開裂を試みたところ、低収率でしか目的の 2 が得られなかった。

我々は、四酢酸鉛と類似の化学反応性を示し、毒性が低いという特徴を持つ超原子価ヨウ素試薬⁶⁾ に着目して、1 との反応を検討することにした。

我々は 1 に対して、酢酸のようなプロトン性溶媒中で超原子価ヨウ素試薬を反応させれば、結合 a と結合 b を一挙に開裂できるのではないかと考え検討を開始した。

超原子価ヨウ素試薬としては phenyliodine(III) diacetate (PIDA) を用いて、酢酸溶媒中室温で 1 と 8 時間反応させた。また比較のため、四酢酸鉛を用いて同条件下で反応も行ってみた。その結果、いずれの場合も結合 a と結合 b が切断されて、収率良く目的化合物 (2) を得ることができた (Table 1)。

全ての場合において PIDA を用いた方が、四酢酸鉛を用いた場合よりも 2 の収率が良かった。また、PIDA を用いた場合はほとんど副生成物が生成しなかったのに対して、四酢酸鉛を用いた場合は複数の副生成物が生成した。

2007年3月1日受理

* 理工学部 物質生命科学科

** 総合技術研究所 特別主幹研究員

Table 1 酢酸溶媒中でのPIDAまたはPb(OAc)₄を用いたシクロプロパノール系の開裂反応

Entry	Starting Material	Product	Yield (%)	
			PhI(OAc) ₂	Pb(OAc) ₄
1			(n=1) 92 (n=2) 96 (n=3) 84	83 92 70
2			(n=1) 64 (n=2) 73 (n=3) 65	. ^a . ^a . ^a
3			84	36
4			63	44
5			91 ^b	67 ^b
6			85	51
7			80 ^b	38 ^b
8			82	65
9			74	73

a) Not examined.

b) The yields of the corresponding methyl esters that were obtained from diazomethane treatment of **3**.

特に窒素官能基、酸素官能基、シクロプロパン環、オキシラン環を持つ化合物の場合、これらの傾向が顕著であった (entries 3-7)。またこの反応では、酸素官能基を持たないシクロプロパン環やオキシラン環は反応しないことが明らかとなった (entries 6-7)。

さらにシクロプロパン環上に置換基を1つ持つ化合物の場合、*endo*体からは(*Z*)-アルケンが (entry 8)、*exo*体からは(*E*)-アルケンが (entry 9) が立体特異的に生成

することが認められた。

次に我々は、酢酸以外の溶媒を用いて、**1** と PIDA の反応を検討してみた (Fig. 4)。

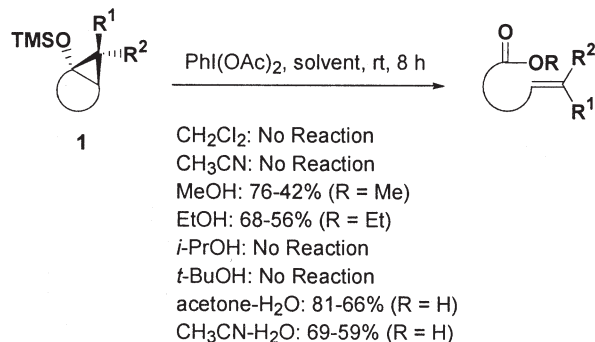


Fig. 4. 各種溶媒中でのPIDAを用いたシクロプロパノール系の開裂反応

その結果、ジクロロメタンやアセトニトリルのような非プロトン性溶媒中では反応は進行しないが、メタノールやエタノールのようなアルコール中では反応が進行し、対応するエステル基とアルケニル基を持つ化合物が得られた。収率は酢酸中での反応に比べて低かった。またアルコールでも、2-プロパノールや *t*-ブタノール中では全く反応が進行しなかった。

さらに水を溶媒として用いる事も検討した。水単独では **1** が溶解しないので、全く反応はおこらなかったが、含水アセトンや含水アセトニトリル中では反応し、酢酸中での場合と同様に **2** が得られた。この場合も収率は、酢酸を溶媒として用いた場合に比べて、若干低かった。

2-2. 反応機構^{3,4)}

Table 1 の entry 8 および 9 において、いずれも立体特異的に反応が進行したことから、本反応の反応機構は **Fig. 5** に示したようなものではないかと推定した。

まず PIDA が結合(a) (C₁-C₇結合) もしくは結合(b) (C₁-C₆結合) と反応して、シクロプロパン環が開裂してオキソニウムイオン中間体 (**A**, **B**) となる。非プロトン性溶媒や酸性度の弱いプロトン性溶媒である 2-プロパノールや *t*-ブタノール中では反応が進行しなかったため、この段階で溶媒からのプロトネーションによる PIDA の活性化が必要であると考えられる。

次に、オキソニウムイオン中間体 (**A**, **B**) に対して、プロトン性溶媒が付加してアセタール中間体 (**C**, **D**) となる。続いてヨードベンゼンが脱離するとともに、**C** の場合は C₁-C₆結合が、**D** の場合は C₁-C₇結合が切断され、酸無水物 (R = Ac)、エステル (R = Me, Et)、またはカルボン酸 (R = H) になる (なお、酸無水物は反応の後処理の際に水を加えたためにカルボン酸になったと考えられる)。

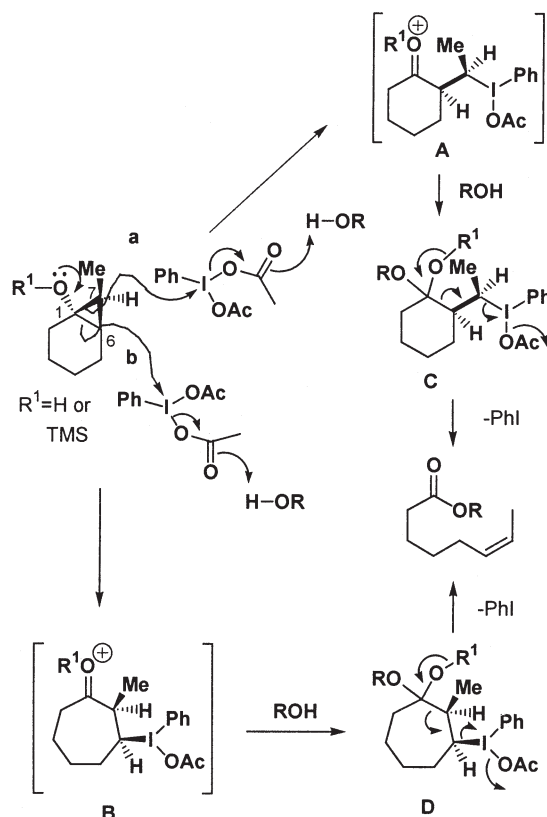


Fig. 5 推定される反応機構

2 本目の結合が切断される際に C の場合は C₁-C₆ 結合と C₇-I 結合がアンチペリプラナー型になって反応するため、立体特異的に反応が進行し、単一のアルケンの幾何異性体を与える。また D の場合も C₁-C₇ 結合と C₆-I 結合がアンチペリプラナー型になって反応するため、立体特異的に反応が進行する。

Moriarty らは 1 に PhIO と tetrabutylammonium fluoride を作用させると、結合 a で切断がおこった化合物と結合 b で切断がおこった化合物の混合物が得られてくることを報告している (Fig. 7)。⁷⁾

この結果から PIDA による開裂反応も A を通るルートと、B を通るルートの両方で進行していると考えられる。

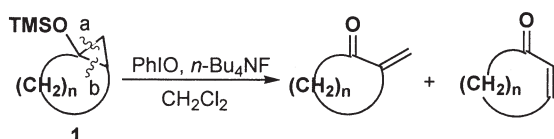


Fig. 6. PhIOと*n*-Bu₄NFによる1の開裂

2-3. 酸触媒による PIDA のシクロプロパノール系開裂反応の活性化^{4,8)}

推定した反応機構により、PIDA による 1 の開裂反応ではプロトン性溶媒による PIDA の活性化が必要であると考えられる。そこで反応系内に酸触媒を加えれば反応が進行しやすくなるのではないかと考え、検討を行った。その結果、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を

触媒として加えると反応が著しく促進されることが判明した (Fig. 7)。

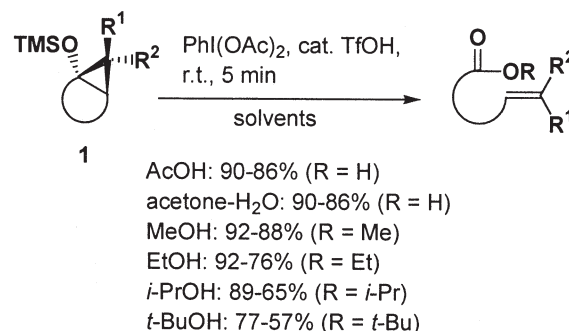


Fig. 7. TfOH触媒存在下におけるシクロプロパノール系のPIDAとの反応

プロトン性溶媒を用いた場合は、いずれも短時間 (5 分) で収率良く反応が進行した。含水アセトン、メタノール、エタノールなどを溶媒とした場合は、TfOH 触媒が存在すると、無触媒の場合に比べて収率が大幅に向上した。さらに、無触媒の時は全く反応がおこらなかった、2-プロパノールや *t*-ブタノール中でも反応が進行し、対応するエステルを与えた。

2-4. PIDA 以外の超原子価ヨウ素試薬とシクロプロパノール系の反応⁴⁾

PIDA 以外の超原子価ヨウ素試薬として、phenyl-iodine(III) bistrifluoroacetate (PIFA)、PhIO ならびに iodylbenzene (PhIO₂)を用いて、1 の開裂反応を検討した (Table 2)。

Table 2 各種超原子価ヨウ素試薬との反応

	AcOH (R = H)	MeOH (R = Me)	<i>i</i> -PrOH (R = <i>i</i> -Pr)	<i>t</i> -BuOH (R = <i>t</i> -Bu)
PhI(OCOCF ₃) ₂	92% (5 min)	64% ^{a)} (5 min)	81% (5 min)	67% (5 min)
PhIO	96% (8 h)	N. R.	N. R.	N. R.
PhIO + cat. TfOH	97% (5 min)	90% (5 min)	67% (5 min)	33% (5 min)
PhIO ₂ ^{b)}	90% (8 h)	N. R.	N. R.	N. R.
PhIO ₂ ^{b)} + cat. TfOH	95% (5 min)	90% (5 min)	77% (5 min)	46% (5 min)

a) With a catalytic amount of TfOH, the ester was obtained in 79% yield.
 b) 55 mol% of reagent was used.

酢酸を溶媒にした場合は、全ての場合で反応は円滑に進行し、高収率で目的化合物を与えた。アルコール系溶

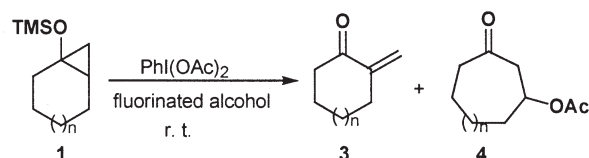
媒中では、PhIO や PhIO₂ を用いた場合は反応は進行しなかった。しかしながら TfOH 触媒を加えると反応が進行した。PhIO₂ は 5 価のヨウ素化合物なので、**1** に対して 55 mmol の試薬を加えるだけで反応は完結した。

2-5. 含フッ素アルコール中での PIDA または PIFA とシクロプロパノール系との反応⁹⁾

反応機構の項でも述べたように、本反応が進行するためには、まず第一段階でプロトンによる PIDA の活性化が必要であると考えられる。これは TfOH 触媒を用いると、酸性度の弱いイソプロパノールや *t*-ブタノールを溶媒として用いても反応が進行することからも支持される。

ここで、酸性度は高いが求核性が低い含フッ素アルコール中で反応を行うと、一段階目の反応は進行するが、二段階目のアシルカチオンへの求核攻撃がおこりにくくなるため、他のプロトン性溶媒を使用した場合は異なる化合物が生成するのではないかと考えた。そこで、2,2,2-torifluoroethanol 中や 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol 中での **1** と PIDA や PIFA の反応を検討した (Table 3)。

Table 3 含フッ素アルコール中での**1**とPIDAの反応



1	reaction condition	yield of 3	yield of 4
n=1	CF ₃ CH ₂ OH, 8 h	8%	55%
n=2	CF ₃ CH ₂ OH, 8 h	9%	64%
n=3	CF ₃ CH ₂ OH, 8 h	60%	33%
n=3	CF ₃ CH ₂ OH, cat. TfOH, 5 min	57%	21%
n=3	(CF ₃) ₂ CHOH, 8 h	21%	63%
n=3	(CF ₃) ₂ CHOH, cat. TfOH, 5 min	29%	45%

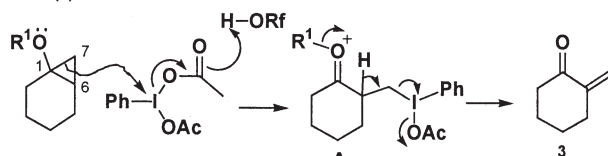
その結果、含フッ素アルコール中での **1** と PIDA との反応ではシクロプロパン環の結合切断が一箇所ではおこらず、エキソエノン体 (**3**) と β -アセトキシケトン体 (**4**) が得られることがわかった。また興味深いことに、TfOH 触媒を加えると、反応時間は大幅に短縮されたが (5 分以内)、無触媒の時と同じ化合物 (**3**, **4**) が得られ、シクロプロパン環の結合切断が二箇所でも切断された化合物 (アルケニルエステル体) は全く生成しなかった。

本反応の機構は次のように考えている (Fig. 9)。

まずエキソエノン体 (**3**) が得られる場合は、PIDA が C₇ を攻撃して C₁-C₇ 結合 (結合 a) を切断し、オキソニウム

中間体 (**A**) が生成する。ここで含フッ素アルコールは求核性に乏しいため **A** を求核攻撃することができない。そのためヨードベンゼンが **A** から脱離して **3** が得られる。

Path (a)



Path (b)

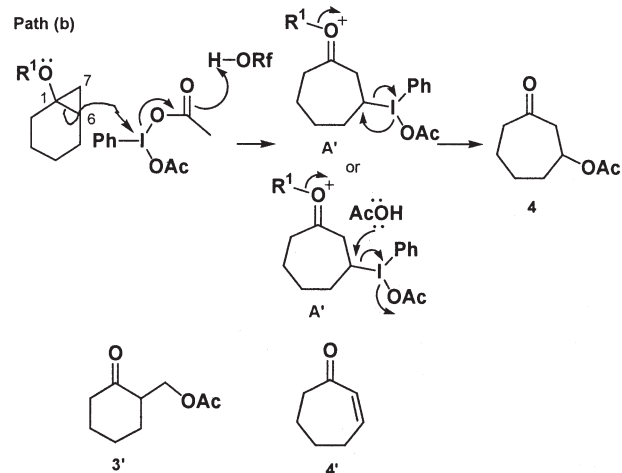
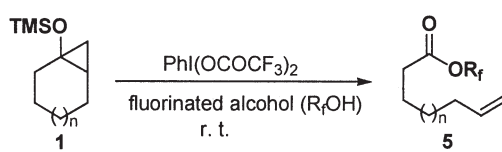


Fig. 8. 含フッ素アルコール中での**1**とPIDAの反応の機構

一方 β -アセトキシケトン体 (**4**) が得られる場合は PIDA が C₆ を攻撃して C₁-C₆ 結合 (結合 b) を切断し、オキソニウム中間体 (**A'**) が生成する。この場合も含フッ素アルコールは **A'** を攻撃しないためヨードベンゼンの脱離とともにアセトキシ基が置換して **4** が生成する。 β -アセトキシケトン体 (**3'**) やエンドエノン体 (**4'**) がなぜ得られてこないのかは今のところ良く解っていない。

次に含フッ素アルコール中、室温で **1** と PIFA との反応を検討した。

Table 4 含フッ素アルコール中での**1**とPIFAの反応



1	reaction condition	yield of 5
n=1	CF ₃ CH ₂ OH, 5 min	27% (R _f =CH ₂ CF ₃)
n=2	CF ₃ CH ₂ OH, 5 min	69% (R _f =CH ₂ CF ₃)
n=3	CF ₃ CH ₂ OH, 5 min	68% (R _f =CH ₂ CF ₃)
n=3	(CF ₃) ₂ CHOH, 5 min	37% [R _f =CH(CF ₃) ₂]

この場合は通常のプロトン性溶媒中での場合と同様の反応が進行し、シクロプロパン環の結合が二箇所も切断されて、エステル体 (**5**) が単一の化合物として得られてきた (単離収率があまり良くないが、これは生成物の揮発性、

不安定性によるものである) (Table 4)。

PIFAと1との反応の機構は次のように考えられる (Fig. 9)。まずPIFAと1が反応して、C₁-C₇結合(結合a)またはC₁-C₆結合(結合b)が切断されてオキソニウムイオン中間体(A, A')が生成する。

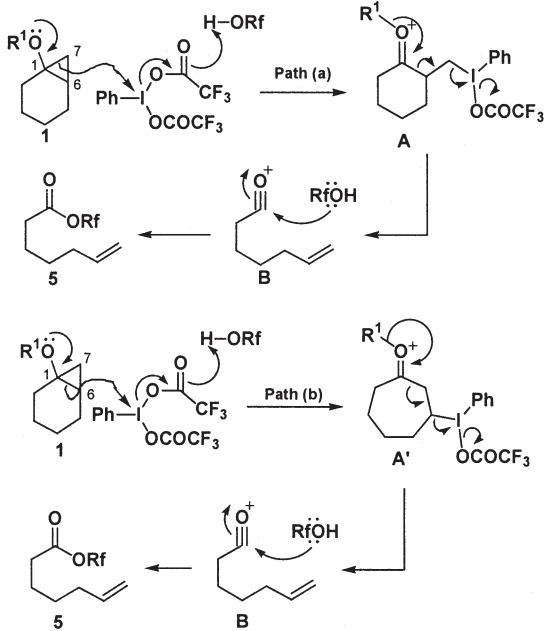


Fig. 9. 含フッ素アルコール中での1とPIFAの反応の機構

次にヨードベンゼンとトリフロロアセトキシアニオンの脱離とともに、C₁-C₆結合またはC₁-C₇結合が切断されてアシリニウムイオン中間体(B)になる。これに対して含フッ素アルコールが攻撃することによりエステル体(5)が生じると考えられる。

2-6. 天然物合成への応用^{10,11)}

超原子価ヨウ素試薬によるシクロプロパノール系の開裂反応を応用して、ピペリジナルカロイドであるピニジン^{12,13)}の両対掌体の不斉合成を行なうことに成功した (Fig. 10)。

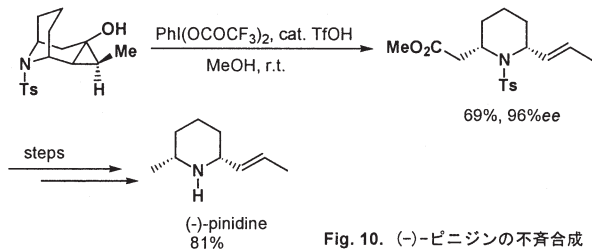


Fig. 10. (-)-ピニジンの不斉合成

さらに我々は(+)-インドリチジン 223AB(37)¹⁴⁾の形式不斉合成にも成功した。

3. フッ化硫黄試薬とシクロプロピルシリルエーテルの反応

3-1. Diethylaminosulfur trifluorideによるシクロプロピルシリルエーテルのフッ素化反応¹⁵⁾

我々が1を用いる有機合成化学反応の研究を開始した時点(1994年)の時点では、1のC₁-C₃結合(結合a)やC₁-C₂結合(結合b)を選択的に開裂する反応は幾つか報告されており、有機合成化学への応用もなされていたが、1のC₂-C₃結合(結合c)を開裂する反応は、シクロプロパン環の開裂反応の機構研究に関するものが若干検討されていただけで、有機合成化学反応への適用を目指した研究は全く行われていなかった。¹⁾

我々は、1に対してフッ化硫黄試薬であるdiethylaminosulfur trifluoride (DAST)¹⁶⁾を作用させると、1のC₂-C₃

Table 5 DASTによるシクロプロパノール系の環開裂フッ素化反応

entry	starting material	products
1		 96% (R=TMS) 71% (R=H)
2		 45%
3		 80%
4		 95%
5		 73%
6		 85% (1:6)
7		 57% (1:1)
8		 82% (1:2)
9		 85% (7:2)
10		 63% trace

結合 (結合 c) が選択的に開裂してフッ素原子の導入され、アリルフロライド類(6, 6')が収率良く得られることを見いだした (Table 5)。一級フッ化物 (6) と二級フッ化物 (6') が生成する場合は、二級フッ化物(6')の方が優先した(entry 6, 8, 9)。本反応はアリルフロライド類の良い合成法になると考えられる。またアリルフロライド類は、さらに変換可能なアルケン部位を持つため、含フッ素合成素子としての活用も期待できる。

興味深いことに、ほとんど全ての場合は環開裂フッ素化反応が進行したが、シクロプロパン環上の置換基が α -ナフチル基である場合は、環開裂フッ素化がほとんど進行せず、シリロキシ基がそのままフッ素で置換された、フロロシクロプロパン体が得られてきた (Entry 10)。

本反応の反応機構は次のように考えている (Fig. 11)。まず trimethylsilyl fluoride の脱離とともに DAST の付加がおこる。次に diethylaminosulfino fluoride の脱離とシクロプロパン環の開裂がおこりアリルカチオンが生成し、このアリルカチオンに対してフッ化物イオンが攻撃してアリル位フッ素化体が生成する。しかしながら例えば1位に α -ナフチル基のような強力な電子供与基が存在するような場合は、シクロプロピルカチオンが安定化されるため環開裂はおこらず、これに対してフッ化物イオンが攻撃してフロロシクロプロパン体が生成する。

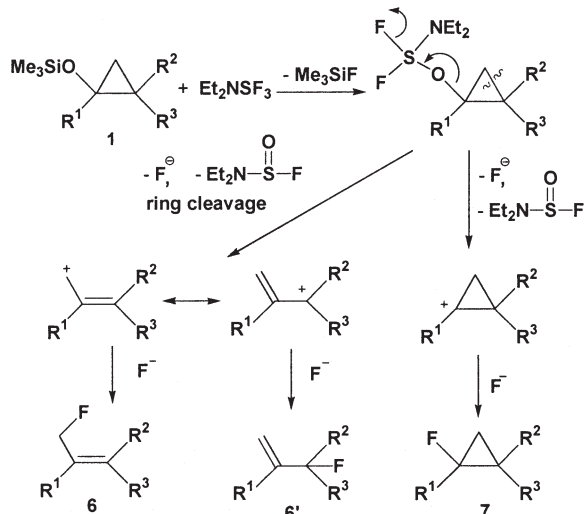


Fig. 11. DASTによるシクロプロパノール系の環開裂フッ素化反応の機構

一級フッ化物 (6) と二級フッ化物 (6') では、二級フッ化物 (6') の方が優先した事は、本反応がカルボカチオン経路で進行している事を良く支持している。

一般に DAST によるアルコールのフッ素化反応は、 S_N2 もしくは S_Ni で進行するとされているので、¹⁶⁾ カルボカチオンを経由 (S_N1) する本反応は大変ユニークである。

3-2. Diethylaminosulfur trifluoride によるシクロプロピルシリルエーテルのフッ素化反応における置換基の電子的効果¹⁷⁾

前節でも述べたように、DAST と 1 との反応においてアリルフロライド (6, 6') が生成するかフロロシクロプロパン (7) が生成するかは、1 のシクロプロパン環上置換基の電子的性質に大きく左右されると考えられる。そこで、これらについてさらに詳細に検討することにした。

まず1位に置換基を有する 1 に関して、DAST との反応を検討した (Table 6)。その結果当初の予想どおり、置換基の電子供与性が小さいと環開裂フッ素化が進行しアリルフロライド (6) が生成するが、置換基の電子供与性が大きくなるに従い、環開裂が抑制されてフロロシクロプロパン (7) が生成するようになった。

Table 6. DASTと1との反応 (1位置換基の影響)

entry	starting material	products ^a
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

例えば1位置換基がフェニル基の場合には、環開裂が進行してアリルフロライドが生成するが (entry 2)、ベンゼン環の *o*-位にメトキシ基が存在すると、アリルフロライドとフロロシクロプロパンが両方生成してくる (entry 3)。さらに *p*-位にメトキシ基が存在したり、*o*-位と *p*-位

の両方にメトキシ基がある場合は、フロロシクロプロパン体のみが生成する (entry 4, 5)。また1位置換基が α -ナフチル基だとフロロシクロプロパン体のみが生成するが、電子供与性が若干弱い β -ナフチル基の場合は、アリルフロライドとフロロシクロプロパンの混合物になる。

次に2位置換基の影響を検討した。2位に電子求引基であるエトキシカルボニル基を持つ1に対してDASTを反応させると、いずれの場合もフロロシクロプロパン体のみが生成した (Table 7)。したがって、2位に電子求引基が存在すると、シクロプロパン環の開裂が抑制されることがわかった。

なお、単一の立体異性体を反応させても得られたフロロシクロプロパン体は立体異性体の混合物になった (entry 6)。このことは本反応がカルボカチオン経路で進行していることを良く支持している。

Table 7. DASTと1との反応 (2位電子求引性置換基の影響)

entry	starting material	products
1		
2		
3		
4		
5		
6		

次に、2位に電子供与性置換基 (Me, Ph) を持つ1とDASTとの反応を検討した (Table 8)。

この場合は、ほとんど全ての場所で、環開裂フッ素化が進行したので、2位に電子供与基が存在するとシクロプロパン環の開裂が促進されるということがわかった。例えば、1位置換基が

メトキシフェニル

の場合、2位が無置換の場合はフロロシクロプロパン体を得られるが (Table 6 entry 4) 2位にメチル基 (Table 8 entry 2) やフェニル基 (Table 8 entry 3) が存在する場合は環開裂が進

行し、アリルフロライドが得られてきた。

また二級アリルフロライド (6) と一級アリルフロライド (6') では、二級のものが優先して生成した。

Table 8. DASTと1との反応 (2位電子供与性置換基の影響)

entry	starting material	products
1		
2		
3		
4		
5		
6		

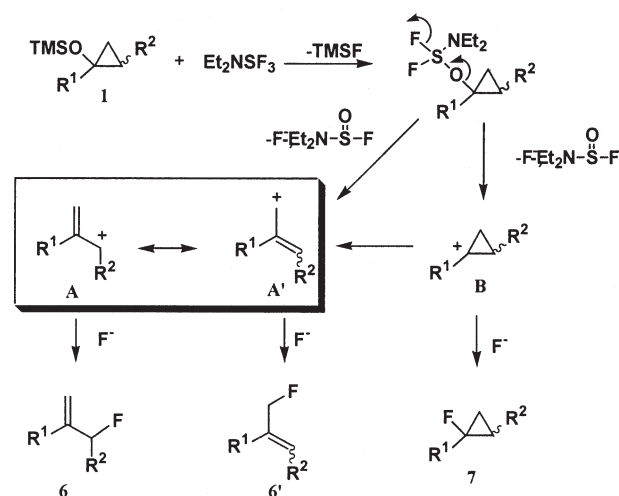


Fig. 12. 反応機構

1位ならびに2位置換基の影響に関しては、次のように考えている (Fig. 12)。まず1位の置換基であるが、ここに強力な電子供与基があるとシクロプロピルカチオン (B) が安定化されるため、環開裂は進行せずフロロシクロプロパン (7) が生成する。次に2位置換基であるが、ここに電子求引基が存在するとアリルカチオン (A, A') が不安定化されるために環開裂が抑制されてフロロシクロプロパン (7) が生成する。一方、2位に電子供与基が存在すると、アリルカチオン (A, A') が安定化されるために環開裂が促進されて、アリルフロライド (6, 6') が生成する。

3-3. Diethylaminosulfur trifluoride とシクロプロピルシリルエーテルの電子豊富芳香族化合物溶媒中での反応: Freidel-Crafts 型アリル化反応およびシクロプロピル化反応

Table 9 芳香族化合物溶媒中での1とDASTとの反応

entry	1	ArH	products
1			
2	同上		
3	同上		
4	同上		
5	同上		
6	同上		
7			
8			
9			

これまで述べてきたように、1とDASTを反応させると、アリルカチオンもしくはシクロプロピルカチオンが生成する。通常はこれらのカチオンにフッ化物イオンが攻撃して、フッ素化体が得られるのであるが、もしここに他の求核種が存在すれば、それらをフッ素原子のかわりに導入できるのではないかと考え検討を行った。その結果、本反応を電子豊富な芳香族化合物溶媒中で行うと、Freidel-Crafts 型アリル化反応もしくはシクロプロピル化反応がおこることを見出した (Table 9)。

ベンゼンやトルエン中ではフッ素化体が得られただけであったが (entries 1,2)、アニソール、フラン、チオフェン、*N,N*-ジメチルアニリンなどの電子豊富な芳香族化合物を用いると、Freidel-Crafts 型の反応が進行した (entries 3-9)。

本反応の反応機構は次のように推定している (Fig. 13)。まず、1がDASTと反応してアリルカチオン (A) またはシクロプロピルカチオン (C) が生成する。これに芳香族化合物が攻撃して生成物を与える。

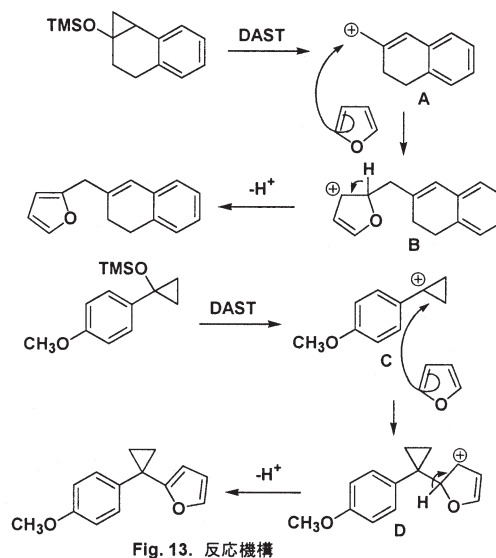


Fig. 13. 反応機構

前述したように、DASTによるアルコールのフッ素化反応は、 S_N2 もしくは S_Ni で進行するとされている。¹⁶⁾ 実際、コレステロールのような通常のアルコールとDASTとの反応をフラン中で行っても、Freidel-Crafts 型の反応は全く進行せず、フッ素置換体得られるだけである (Fig. 14)。

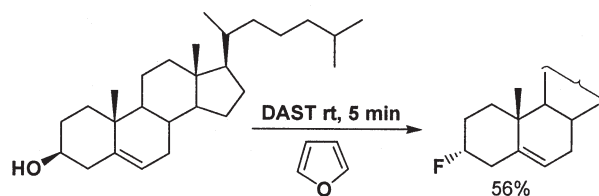


Fig. 14. フラン中でのコレステロールとDASTとの反応

今回我々が見出した反応は、DAST を用いるカルボカチオン経由の反応であり、大変ユニークなものである。

4. バナジウム錯体触媒と酸素を用いたシクロプロパノール系の開裂反応^{19,20)}

我々は、**1** に対して酸素雰囲気下で0.1当量のVO(acac)₂を反応させると、C₁-C₂結合(結合b)が選択的に切断されて、β-ヒドロキシケトン(**8**)とβ-ジケトン(**9**)が生成することを見出した(Table 10)。シクロプロパン環が存在していても、環上に酸素官能基をもたないものは反応しないことも明らかになった(entry 6)。

Table 10 VO(acac)₂触媒と酸素によるシクロプロパノール系開裂反応

entry	starting material	products
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

興味深いことに、5-(but-3-enyl)-1-trimethylsilyloxy-bicyclo[4.1.0]heptane を用いて、酸素雰囲気下で0.1当量のVO(acac)₂を反応させてもタンデム環化したような化合物は全く生成せず、β-ヒドロキシケトンとβ-ジケトンが得られた。この結果は、5-(but-3-enyl)-1-trimethylsilyloxy-bicyclo[4.1.0]heptane を不活性ガス下で塩化鉄(III)と反応させると、タンデム環化した化合物が得られるという報告とは対照的である (Fig. 15)。²¹⁾

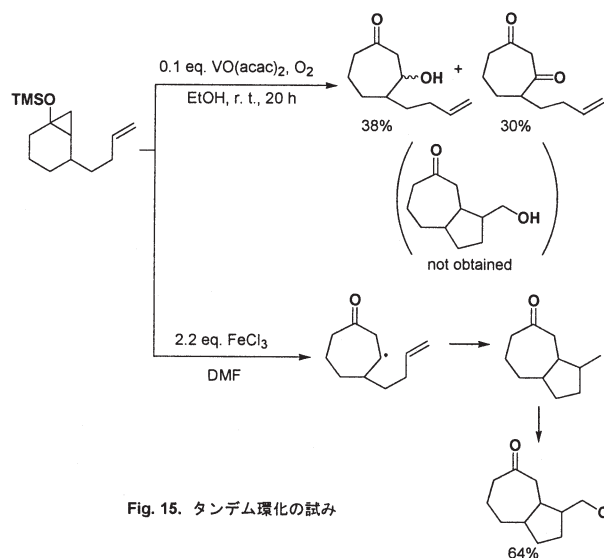


Fig. 15. タンデム環化の試み

本反応はラジカル反応で進行するが、シクロプロパン環の開裂によって生じたラジカルが、分子内のアルケンと反応する前に酸素と反応するのではないかと考えられる。実際、Fe(III)やMn(II)触媒を用いる反応でも、酸素雰囲気下で反応させると、タンデム環化したような化合物は全く生成せず、β-ヒドロキシケトンとβ-ジケトンが生成した (Fig. 16)。

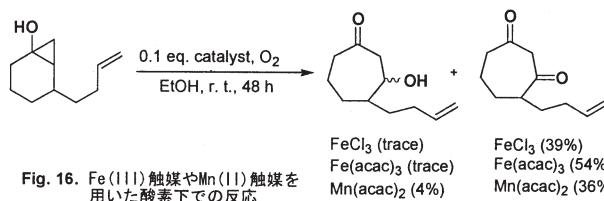


Fig. 16. Fe(III)触媒やMn(II)触媒を用いた酸素下での反応

β-ヒドロキシケトンを酸素雰囲気下でVO(acac)₂と反応させてもβ-ジケトンは全く生成しなかったため、β-ヒドロキシケトンはシクロプロパノールから直接生成しているということがわかった (Fig. 17)。

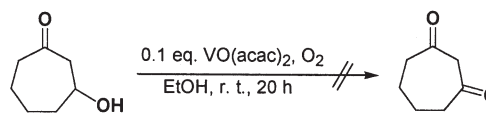


Fig. 17. β-ヒドロキシケトンとバナジウム触媒-酸素の反応

近年、Blanco らは 3-alkylbicyclo[*n*.1.0]alkanol に対して、酸素雰囲気下で $\text{Fe}(\text{acac})_3$ とシリカゲル存在下に照射を行うと、過酸化物が得られることを報告している (Fig. 18)。²²⁾

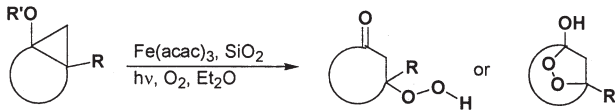


Fig. 18. $\text{Fe}(\text{acac})_3$, シリカゲル、酸素存在下での照射

我々も、3-alky-1-trimethylsilyloxybicyclo[*n*.1.0]alkane に対して、0.1 当量の $\text{VO}(\text{acac})_2$ を酸素雰囲気下で反応させると、 β -ヒドロキシケトンとともに過酸化物が生成することを見出した (Table 11)。

Table 11 過酸化物生成反応

entry	starting material	solvent	products
1		EtOH	 45% 53%
2		$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	 86% 10%
3		$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	 43% trace
4		$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	 43% 26%

特に、反応溶媒として 2,2,2-トリフロロエタノールを用いると過酸化物の収率が向上した (entry 2-4)。

過酸化物に対して 0.1 当量の $\text{VO}(\text{acac})_2$ を酸素雰囲気下で反応させると、 β -ヒドロキシケトンへと変化することから、 β -ヒドロキシケトンや β -ジケトンは過酸化物を經由して生成していると考えられる (Fig. 19)。

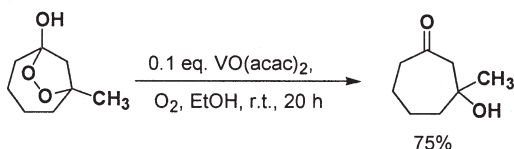


Fig. 19. 過酸化物から β -ヒドロキシケトンへの反応

本反応の反応機構は次のように考えている。まずバナジウム触媒とエタノールにより脱シリル化がおり、シクロプロパノール体になる。これがさらにバナジウム触媒により酸化されて、環開裂をおこしラジカルが生成する。このラジカルと酸素が反応して、 β -ペルヒドロキシケトンになる。これが分子内ヘミアセタール形成をおこない、過酸化物体となる。また β -ペルヒドロキシケトンはエタノールと反応し、 β -ヒドロキシケトンとなり、またバナジウム触媒と酸素によって脱水し、 β -ジケトンになる。高原子価バナジウム化合物が、シクロプロパノールを酸化開裂することによって生ずる低原子価バナジウム化合物は酸素によって元の高酸化状態に酸化される (Fig. 20)。

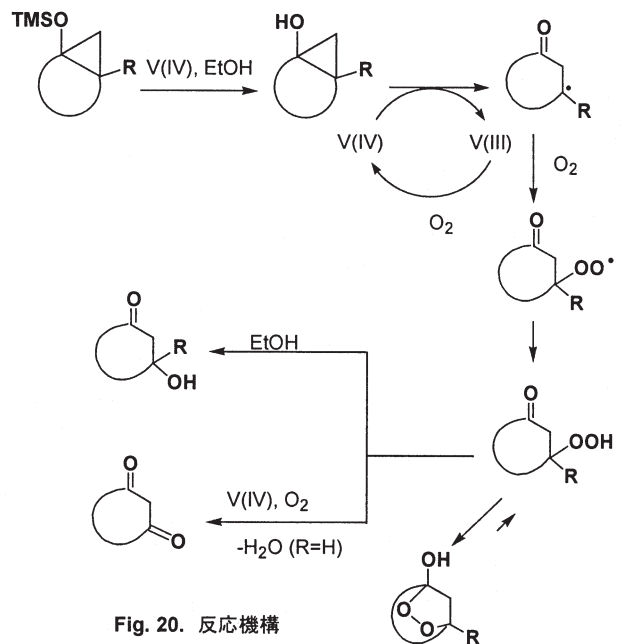


Fig. 20. 反応機構

次に、シクロプロパン環上にエトキシカルボニル基を持つ **1** を用いて、エタノール中酸素雰囲気下で検討を行った (Table 12)。

Table 12. シクロプロパン環上にエトキシカルボニル基を持つシクロプロパノール系の反応

entry	starting material	products
1		 84%
2		 82%

Table 12. シクロプロパン環上にエトキシカルボニル基を持つシクロプロパノール系の反応

entry	starting material	products
3		
4		
5		
6		

この場合は C₁-C₃ 結合 (結合 a) が選択的に切断され、酸素原子は導入されなかった。本反応では VO(acac)₂ は単なるルイス酸として働き、酸素は反応には関与していないと考えられる。実際、無酸素条件下で反応を行っても同様の反応が進行した (Fig. 21)。

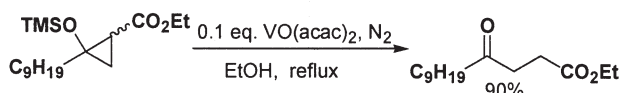


Fig. 21. シクロプロパン環上にエトキシカルボニル基を持つシクロプロパノール系の無酸素状態の反応

参考文献

- O. G. Kulinkovich, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597.
- 総合論文: 桐原正之, 角田広子, *有機合成化学協会誌* **2004**, *62*, 919.
- M. Kirihara, S. Yokoyama, H. Kakuda, T. Momose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6907.
- M. Kirihara, S. Yokoyama, H. Kakuda, T. Momose, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13943.
- G. M. Rubottom, R. Marrero, D. S. Krueger, J. L. Schreiner, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4013; G. M. Rubottom, E. C. Beedle, C.-W. Kim, R. C. Mott, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4230.
- V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523; *Hypervalent Iodine Chemistry (Top. Curr. Chem.* **224**); T. Wirth, ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2003**.
- R. M. Moriarty, R. K. Vaid, T. E. Hopkins, B. K. Vaid, O. Prakash, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 197.
- M. Kirihara, S. Yokoyama, T. Momose, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1947.
- M. Kirihara, M. Shimizu, S. Yokoyama, H. Kakuda, *ITE Lett.* **2003**, *4*, 215.
- T. Momose, T. Nishio, M. Kirihara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4987.
- M. Kirihara, T. Nishio, S. Yokoyama, H. Kakuda, T. Momose, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2911.
- W. H. Tallent, V. L. Stormberg, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6361; W. H. Tallent, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4467; R. K. Hill, T. H. Chan, J. A. Joule, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 147.
- ピニジンの最初の不斉合成: N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1396.
- T. Momose, N. Toyooka, S. Seki, Y. Hirai, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2072; T. Momose, N. Toyooka, Y. Hirai, *Chem. Lett.* **1990**, 1319; T. Momose, M. Toshima, N. Toyooka, Y. Hirai, C. H. Eugster, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1307; T. Momose, M. Toshima, S. Seki, Y. Koike, N. Toyooka, Y. Hirai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1315.
- M. Kirihara, T. Kambayashi, T. Momose, *Chem. Commun.* **1996**, 1103.
- Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578; Hudlicky, M. *Org. React. (N. Y.)* **1988**, *35*, 513-637; Rock, M. H. in *Methods of Organic Chemistry, Workbench Edition, Vol. E 10a, Organo-Fluorine Compounds*, ed. Baasner, B.; Hagemann, H.; Tatlow, J. C., Thieme, Stuttgart, **2000**, p. 406-431.
- M. Kirihara, H. Kakuda, M. Tsunooka, A. Shimajiri, T. Takuwa, A. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8513.
- M. Kirihara, T. Noguchi, H. Kakuda, T. Akimoto, A. Shimajiri, M. Morishita, A. Hatano, Y. Hirai, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3777.
- M. Kirihara, M. Ichinose, S. Takizawa, T. Momose, *Chem. Commun.* **1998**, 1691.
- M. Kirihara, H. Kakuda, M. Ichinose, Y. Ochiai, S. Takizawa, A. Mokuya, K. Okubo, A. Hatano, M. Shiro, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4831.
- L. Blanco, A. Mansouri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3239; K. I. Booker-Milburn, *Synlett*, **1992**, 809.
- V. Morisson, J.-P. Barnier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4045.