

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14929

研究課題名(和文)キラルカルバニオンからの不斉転写によるアレン誘導体のエナンチオ選択的合成法の開発

研究課題名(英文)Development of Enantioselective Synthesis of Allenes Using Chirality Transfer from a Chiral Carbanion

研究代表者

武田 敬 (Takeda, Kei)

広島大学・医歯薬保健学研究院(薬)・教授

研究者番号：30135032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：-プロモ-、-不飽和アシルシランに、相間移動触媒としてシンコナルカロイド由来の四級アンモニウム塩存在下、二層系溶媒中KCNを反応させると、2-シアノ-2-シロキシビニルアレンが最大エナンチオマー比79:21で得られた。本反応は、カルボニル基へのシアニドイオンの求核付加/Brook転位/プロモ基の1,4-脱離を経て進行しているが、脱離の際にC-Si結合とC-Br結合がsyn配置を取っていることも明らかになった。キラルな臭化アンモニウム誘導体とKCNの組合せが、キラルなシアニドイオン源になり得るといふ知見は興味深く、今後の更なる展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Reactions of -bromo-, -unsaturated acylsilanes with KCN and quaternary ammonium bromide derived from cinchona alkaloids afforded nonracemic 2-cyano-2-siloxyvinylallenes via a tandem process that involves a nucleophilic attack of a cyanide ion and a Brook rearrangement-induced conjugate vinylic 1,4-elimination. Based on this result and on the stereochemical outcome of the reaction using hydride ion as a chiral source, we propose a reaction pathway in which a Brook rearrangement-mediated vinylic conjugate 1,4-elimination occurs in a syn alignment between the C-Br bond and C-Si bond in the silicate intermediate. The finding that reactions using a chiral cyanide ion source provided nonracemic allene derivatives opens a new perspective in the enantioselective synthesis of highly functionalized allene derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉反応 アレン シアニドイオン キラルカルバニオン 相間移動触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

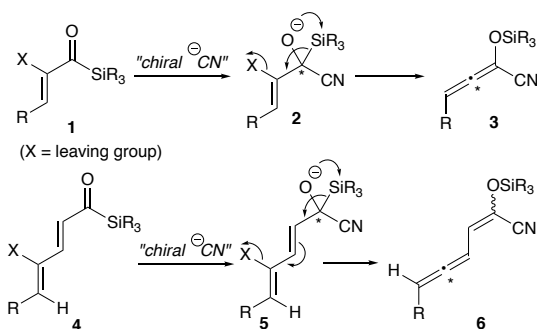
1. 研究開始当初の背景

集積二重結合を持つアレン誘導体は、天然にも多く見出される比較的安定な構造単位であり、古くから Diels-Alder 反応などの立体選択的な炭素-炭素結合形成反応における building block として利用されてきた。アレンの最もユニークな構造的長長の一つは、アレン末端の二つの炭素上の置換基がそれぞれ異なる場合に軸不斉を生ずることで、最近不斉合成素子としても注目を集めつつある。最も一般的なアレンのエナンチオ選択的な合成法は、非ラセミ体のプロパルギルアルコールから誘導されるスルホン酸エステルもしくはハロゲン誘導体に対する銅試薬による S_N2' 型の置換反応であるが、(1) 得られるアレン誘導体が限定されること、(2) 合成化学的に有用な反応性の高いアレンの合成には適さない、などの問題点がある。このように、エナンチオ選択的なアレン誘導体の合成法は限られており、汎用性の高い方法論の開発が求められていた。

2. 研究の目的

α 位もしくは γ 位に脱離基を持つ α, β -不飽和および $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アシルシラン **1, 4** に対して、KCN とシニコナルカロイドから誘導した四級アンモニウムから発生させたキラルなシアニドイオン源を反応させることにより、エナンチオ選択的に多官能性アレン誘導体を合成する方法論を確立する (Scheme 1)。反応の成否は、(1) シアニドイオンの攻撃のエナンチオ面選択性、(2) Brook 転位によって発生する形式的なキラルカルバニオンのラセミ化のしやすさ、(3) キラルカルバニオンによって引き起こされる vinylic 1,2-elimination もしくは vinylic conjugate 1,4-elimination の立体過程 (*syn, anti*) に依存するが、いずれの反応過程も報告例はない。生成するアレン誘導体は、不斉合成における有用な building block となる。

Scheme 1



3. 研究の方法

対応する構造を有する不飽和アシルシランに対して、二相系溶媒中シニコナルカロイドから誘導した四級アンモニウム塩を相間移動触媒として利用し、KCN を反応させて、目的のアレンがエナンチオ選択的に得られるかを検討し、合成法として確立させる。

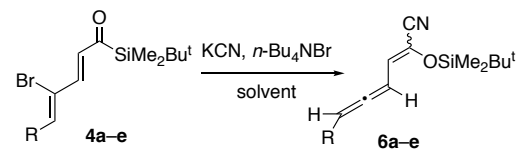
その後、得られたアレンおよび中間体であるシリルアルコールを単離して絶対構造を決定することで、シリケートからの vinylic 1,2-elimination もしくは vinylic conjugate 1,4-elimination の立体過程 (*syn, anti*) を明らかにする。

4. 研究成果

まず、 α 位にプロモ基を有する α, β -不飽和アシルシラン **1** を種々の条件下、1.1 当量の KCN と反応させたが、原料回収もしくは複雑な混合物が生成するのみであった。これは、 δ -脱離の際に立体障害があること、及び生成物の構造が不安定であることに起因すると考えられる。そこで、アシルシランと 1-プロモビニル基の間に二重結合を導入した **4** を用いて反応を検討することにした。

4a (R = Me) を二相系溶媒 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{H}_2\text{O} = 1:1$) 中、 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ 存在下 KCN で処理すると、71%の収率で目的のアレン **6a** が得られた (Table 1)。さらに反応条件を検討したところ、2 当量の KCN を用い toluene : $\text{CHCl}_3 : \text{H}_2\text{O} = 3:7:10$ の混合溶媒中で反応させることで、**6a** が 92% (Z:E = 88:12) と、高収率で得られることが明らかになった。種々の置換基を有する基質 **4b-4e** を用いて反応を行ったところ、Ph 基を有する **6e** はカラムクロマトグラフィーによる精製中に分解したため収率が中程度に低下したが、その他の基質では高い収率でアレンが得られた。

Table 1

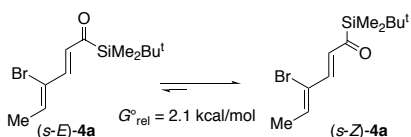
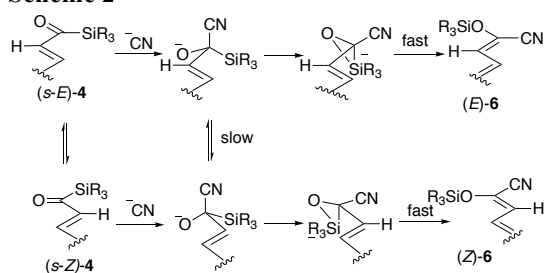


4	R	KCN (equiv)	solvent	time (h)	yield (%)	Z:E
4a	Me	1.1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (1:1)	3	71	88:12
4a	Me	1.1	$\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (1:1)	7	86	85:15
4a	Me	1.1	Tol: H_2O (1:1)	24	79	83:17
4a	Me	1.1	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (7:3:10)	24	81	84:16
4a	Me	1.1	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (3:7:10)	11	93	85:15
4a	Me	2.0	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (3:7:10)	3	92	88:12
4b	Et	2.0	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (3:7:10)	2.5	82	85:15
4c	<i>n</i> -Bu	2.0	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (3:7:10)	3.5	86	86:14
4d	<i>t</i> -Bu	2.0	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (3:7:10)	4	93	86:14
4e	Ph	2.0	Tol: $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (3:7:10)	2	47	89:11

すべての場合に Z 体の成績体が優先するのは、Brook 転位によって生成するカルバニオンがシアノ基と二重結合によって安定化されているため、シリケートもしくはシリルアルコールの寿命が短く、炭素-炭素結合が自由に回転することができないと考えれば説明可能である (Scheme 2)。原料である不飽和アシルシラン **4a** は *s-E* 配座に比較して *s-Z* 配座が 2.1 kcal/mol 安定であることが DFT 計算 (B3LYP/6-311++G(d,p) level) により明らかになったので、*s-Z* 配座に対してシアニドイオンが付加した後、炭素-炭素結合が自由に

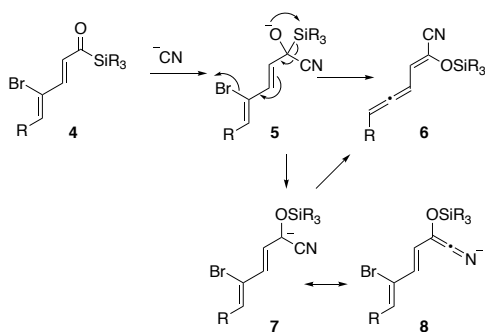
回転する前に Brook 転位が起これば Z 体が生成することになる。

Scheme 2



これらの反応において、水存在下で反応を行っているにもかかわらず、**7** がプロトン化された *O*-シリルシアノヒドリン誘導体が生成していないことから、シリケート中間体から協奏的に 1,4-脱離が起こっており、**7** (**8**) を経由していない可能性が高いと考えた (Scheme 3). この場合、シアニドイオンの付加がエナンチオ選択的に起これば、不斉をアレンの軸不斉に転写できる可能性が高い。

Scheme 3

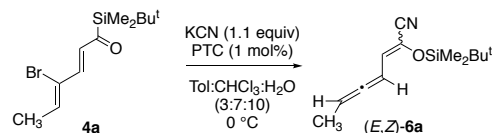


そこで、相間移動触媒として入手容易なシンコナルカロイド由来の四級アンモニウム塩を用いて反応を行うことにした。シンコナルカロイド由来の触媒は、エナンチオ選択的なアルキル化やマイケル付加などに汎用されているが、KCN と組み合わせるとシアニドイオン源として用いた例はわれわれが知る限り、ほとんど存在しない。

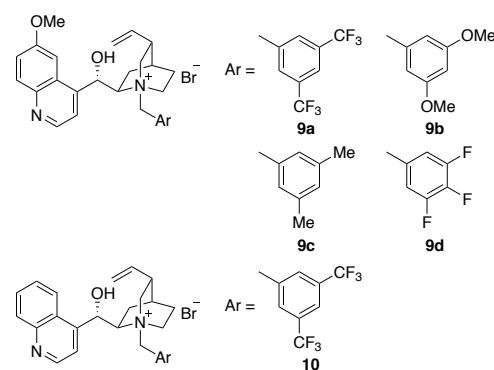
触媒 **9a-d**, **10** 存在下、**4a** を KCN と反応させたところ、目的のアレン **6a** が高収率で得られ、エナンチオマー比は最大 79:21 であった (Table 2). 主成績体の絶対構造は *R* であることを、既知化合物 **12** に導くことで確認した (Scheme 4).

本反応における成績体の絶対構造は、シアニドイオンがアシルシランに付加する際の面選択性および vinylic conjugate 1,4-elimination の立体過程 (*syn*, *anti*) に依存する。 *R* 体が生成する場合、中間体 (*R*)-**13** から *anti*-脱離が起こっているか、(*S*)-**13** から *syn*-脱離が起こっているかのいずれかである (Scheme 5).

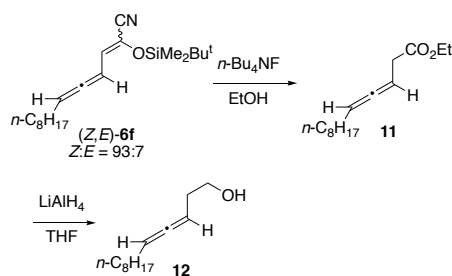
Table 2



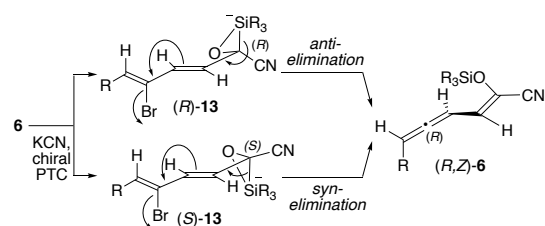
PTC	time (h)	yield (%)	Z:E	er (Z-6a)	er (E-6a)
9a	1	90	81:19	79:21	76:24
9b	2	85	83:17	75:25	68:32
9c	0.75	84	88:12	72:28	68:32
9d	1.5	90	81:19	67:33	64:36
10	24	85	81:19	69:31	70:30



Scheme 4

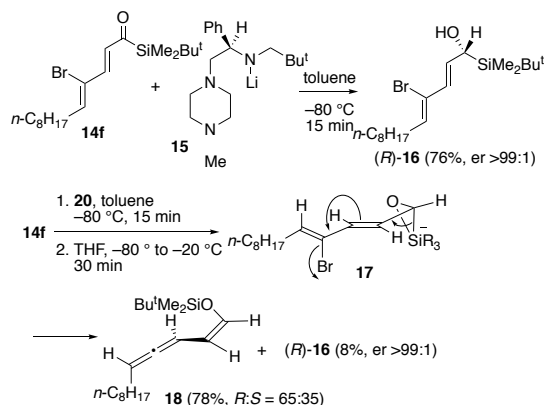


Scheme 5



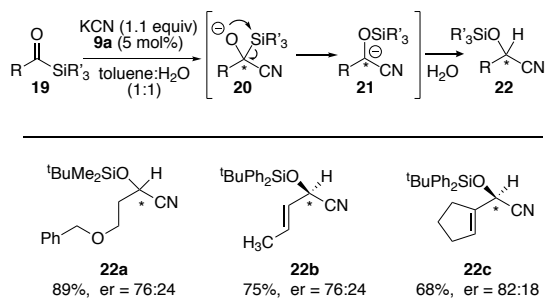
anti-脱離と *syn*-脱離のどちらが起こっているかを明らかにするためには、 α -シリルアルコールの単離が必要であるが、Brook 転位が非常に速いため、単離することが不可能であった。そこでシアニドイオンの代わりにキラルリチウムアミドからのヒドリドイオンの付加反応を検討したところ、*syn*-脱離が起こっていることを明らかにすることができた (Scheme 6). 求核剤がシアニドイオンからヒドリドイオンに変わることによって脱離の様式が変化することは考えにくいので、(*S*)-**13** から *syn*-脱離が起こっている可能性が高い。

Scheme 6



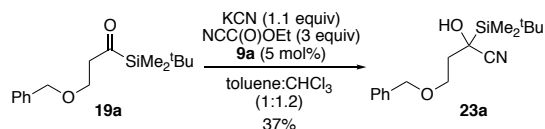
中間体であるシリルアルコールを単離する目的で、相対的に Brook 転位を起こしにくいと考えられる二重結合や脱離基を持たない種々のアシルシランに対し、シンコナルカロイド由来の四級アンモニウム塩存在下、二相系溶媒中でシアニドイオンの付加を検討した。しかし、すべての場合で Brook 転位後にプロトン化された *O*-シリルシアノヒドリン誘導体が生成した。注目すべきことは、室温でニトリルカルバニオンがプロトン化されているにもかかわらず、生成体が完全にラセミ化していないことであり、アレシ 6 と同程度のエナンチオ選択性が観察された。この結果は α -ニトリルカルバニオンの立体化学的安定性の観点からも興味深い (Scheme 7)。

Scheme 7



また、無水条件において、**19a** をシアノギ酸エチル存在下、KCN と反応させると、中間体であるシリルアルコール **23a** を単離できることが明らかになった (Scheme 8)。さらにこのシリルアルコールを水酸化ナトリウム水溶液で処理すると *O*-シリルシアノヒドリン誘導体に変換されたため、今後、キラルカラムによってシリルアルコールの片方のエナンチオマーを単離して反応を行えば、反応の立体過程を明らかにすることができる。

Scheme 8



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Michiko Sasaki, Yasuhiro Kondo, Takuya Nishio, Kei Takeda, Carbanion-Induced [3 + 2] Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes, *Organic Letters*, 査読有, **18**, 2016, 3858-3861. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01865
- ② Michiko Sasaki, Masafumi Ando, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Spontaneous Oxygenation of Siloxy-*N*-Silylketenimines to α -Ketoamides, *Organic Letters*, 査読有, **18**, 2016, 1598-1601. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00455
- ③ Yuri Kotomori, Michiko Sasaki, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Stereochemical Course of Deprotonation-Acylation of *N*-Boc- and *N*-Carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidines, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **80**, 2015, 11013-11020. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02178
- ④ Masafumi Ando, Michiko Sasaki, Izumi Miyashita, Kei Takeda, Formation of 2-Cyano-2-siloxyvinylallenes via Cyanide-Induced Brook Rearrangement in γ -Bromo- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -unsaturated Acylsilanes, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **80**, 2015, 247-255. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02178

[学会発表] (計 20 件)

- ① Michiko Sasaki, Yusuke Kunisada, Masafumi Ando, Kei Takeda, Reactions of Acylsilanes with Potassium Cyanide under Chiral Phase-Transfer Catalytic Conditions, *Molecular Chirality Asia* 2016, 4.20-4.22, 2016, Knowledge Capital Congress Convention Center, Osaka, Japan
- ② 佐々木 道子, 國貞 雄介, 武田 敬, アシルシランに対するシアニドイオンのエナンチオ選択的付加を利用するキラル *O*-シリルシアノヒドリンの合成, 日本薬学会 136 年会, 3.26-3.29, 2016, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市
- ③ Michiko Sasaki, Yuri Kotomori, Kei Takeda, Stereochemical Course of Deprotonation/Acylation of α -Amino Nitriles, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 11.9-11.13, 2015, RIHGA Royal Hotel Kyoto, Kyoto, Japan
- ④ Michiko Sasaki, Yuri Kotomori, Kei Takeda, Enantioselective Deprotonation-Substitution of α -Chelating Group-Substituted Nitriles, 44th National Organic Symposium, 6.28-7.2, 2015, University of Maryland, College Park, MD, USA

- ⑤ Michiko Sasaki, Masafumi Ando, Kei Takeda,
Formation of α -Keto Amides from alpha-
Siloxy-N-Silylketenimines via Air Oxidation,
44th National Organic Symposium, 6.28-7.2,
2015, University of Maryland, College Park,
MD, USA
- ⑥ 武田 敬, 立体化学的に不安定なキラルカ
ルバニオンの化学 —キラル α -ニトリル
カルバニオンを中心に—, 東京理科大学理
学部化学科(大学院総合化学研究科)特別
講義, 5.13, 2015, 東京理科大学, 東京都
新宿区

[図書] (計1件)

- ① Michiko Sasaki, Kei Takeda, John Wiley &
Sons, *Molecular Rearrangements in Organic
Synthesis*, Ed. Christian Rojas (Ch. 6, Brook,
rearrangement), 2015, 776

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 敬 (TAKEDA KEI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
・教授
研究者番号：30135032

(2) 研究分担者

佐々木 道子 (SASAKI MICHIKO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
・准教授
研究者番号：30379888