

平成 22 年 4 月 9 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19390006
 研究課題名（和文） 連続反応におけるキラルカルバニオンの立体制御
 研究課題名（英文） Stereocontrol of Chiral Carbanions in Tandem Reactions

研究代表者
 武田 敬（TAKEDA KEI）
 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：30135032

研究成果の概要（和文）：

- (1) 光学活性な 3 位置換 1-propenyloxy-1-phenyl-2-propene-1-yl カルバニオンの [2,3]-Wittig 転位における不斉転写の程度に基づき，共役性電子求引性基および α -アニオンを安定化するヘテロ原子置換基 X のカルバニオンの立体化学的安定性に対する効果を評価できることを見出した。
- (2) 光学活性な 3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-cyano-3-hydroxyprop-1-enyl carbamate を触媒量の塩基で処理すると，アリルシリケートの形成/ S_E2' 型プロトン化がおり，ニトリルの α 位に最大 77% ee で不斉が転写されることを見いだした。また，生成物の立体化学から，アリルシリケートの S_E2' 型プロトン化は *anti* モードで進行することが判明した。

研究成果の概要（英文）：

- (1) We have found that the extent of chirality transfer in [2,3]-Wittig rearrangement employing a chiral β -substituted allyl benzyl carbanion can be used as a tool for evaluation of the effect of substituents on the configurational stability of a chiral carbanion through a double bond.
- (2) Treatment of (*R,Z*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-cyano-3-hydroxyprop-1-enyl carbamate with a catalytic amount of a base afforded (*S,E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-cyanoallyl diisopropylcarbamate, showing that S_E2' -type reaction of allylsilicates proceeds in an *anti*-mode fashion. The overall process is equivalent to trapping of an enantioenriched *C*-chiral carbanion at α -position of nitrile group in up to 77% ee.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉転写，キラルカルバニオン，[2,3]-Wittig 転位，不斉反応，転位反応

1. 研究開始当初の背景

片方のエナンチオマーのみを選択的に合成することを可能とする不斉合成が現代有機合成化学における最重要課題であることは、不斉合成、特に触媒的反応の開発が世界中の極めて多くの研究室における主要研究課題となっていることから、論を俟たない。しかしながら、触媒的・量論的、あるいは遷移金属触媒・有機触媒にかかわらず、多くの不斉反応においてその基盤とするところは、不斉誘起に係る遷移状態における配座の固定によって生ずるジアステレオ面での選択性である。われわれのグループでは、これらとは一線を画する全く新しいタイプの不斉反応の概念を創出することに興味を抱いた。

2. 研究の目的

本研究では、キラルカルバニオンの立体化学的安定性は、アニオン中心に結合する置換基の電子的・立体的性質の違いにより連続的に変化するものであるとの認識を基盤として、ラセミ化と求電子剤との反応の相対的な速度を制御することにより、ラセミ化させることなく不斉中心を構築する方法論の開発を目的とする。すなわち、(1) 極めて速い分子内過程をデザインすることにより、ケトン、ニトリルなどの共役性電子求引性基に隣接するキラルカルバニオンの立体化学的安定性を定量的に評価する手法を開発し、その結果に基づき (2) 遠隔位からの不斉転写を利用して、上記共役性電子求引性基の隣接位にキラルカルバニオンを発生させ、ラセミ化させることなく求電子剤との反応を行う。

3. 研究の方法

寿命の短いキラルカルバニオンの立体化学的安定性 (ラセミ化のしにくさ) を評価する最も一般的な方法は、アニオンとアルデヒドとの反応における生成物のジアステレオマー比に基づく Hoffmann テストだが、定量性に乏しく、また分子間反応を利用しているため、共役性電子求引性基に隣接するカルバニオンの評価は困難である。本研究では、より速い分子内過程でカルバニオンを捕捉する系を設計し、それをを用いてケトン、エステル、アミド、シアノ基などに隣接するキラルカルバニオンの立体化学的安定性を定量的に評価できるシステムを開発する。具体的には、極めて速い分子内反応であることをわれわれが見出した [2,3]-Wittig 転位によってキラルカルバニオンを捕捉し、得られたアルコールの鏡像体過剰率に基づき電子求引性置換基のキラルカルバニオンの立体化学的安定性に対する影響を定量的に評価する。

アリルシリケートの S_E' 反応がアンチ型かつ比較的高い鏡像体過剰率で進行するというわれわれが得た知見に基づき、この方法を種々の共役性電子求引性置換基を持つ基質に拡張することにより、合成反応としての一般性を明らかにする。また、この知見を、光学活性アレン誘導体の合成に適用する。

4. 研究成果

(1) [2,3]-Wittig 転位を利用するキラルカルバニオンの立体化学的安定性の評価法の開発

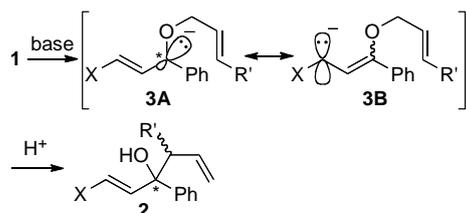
種々の置換基 X を有する **1** を [2,3]-Wittig 転位に付し、得られるアルコール体の不斉収率を求めたところ以下のような結果が得られた。

X	solvent	base	yield (%)	2:2'	ee (%) 2 2'
Me	1,4-dioxane	A	77	32:68	94 98
Me	Et ₂ O	A	79	38:62	95 100
Me	THF	A	87	31:69	93 96
Ph	1,4-dioxane	A	70	45:55	84 92
Ph	Et ₂ O	A	64	51:49	60 71
Ph	THF	B	61	43:57	3 4
SiMe ₃	1,4-dioxane	B	80	47:53	85 86
SiMe ₃	Et ₂ O	B	78	51:49	82 79
SiMe ₃	THF	B	79	47:53	56 62
CN	1,4-dioxane	B	31	50:50	8 9
CN	Et ₂ O	B	31	44:56	8 6
CN	THF	B	40	50:50	2 3
SO ₂ Ph	1,4-dioxane	B	49	63:37	5 12
SO ₂ Ph	Et ₂ O	B	71	49:51	7 17
SO ₂ Ph	THF	B	75	60:40	0 7
P(O)(OE)	1,4-dioxane	B	18	76:24	2 14
P(O)(OE)	Et ₂ O	B	27	49:51	1 18
P(O)(OE)	THF	B	8	75:25	12 7
P(O)Ph ₂	1,4-dioxane	B	58	57:43	5 12
P(O)Ph ₂	Et ₂ O	B	52	33:67	10 4
P(O)Ph ₂	THF	B	50	65:35	14 22

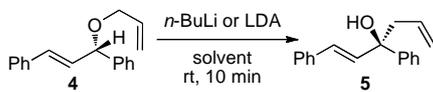
A: *n*-BuLi, B: LDA

以上の結果は次のように要約できる。① X が Me 基の場合、いずれの溶媒中でもラセミ化はほとんどおこらない。② 共役性電子求引性基である Ph 基や CN 基の場合、その電子求引性の大きさに依存してラセミ化が起きるが、CN 基を有する基質でも完全にはラセミ化しない。③ X が Ph 基や SiMe₃ 基の場合、不斉収率は溶媒に大きく依存し、1,4-dioxane > Et₂O > THF の順に不斉収率が低下するが、他の置換基ではそのような傾向は観察されない。④ SiMe₃ 基以外のヘテロ原子置換基はかなりのラセミ化を引き起こす。

SO₂Ph 基の隣接カルバニオンが立体化学的に不安定で、SiMe₃ 基のそれは安定という結果は、 α -スルホニルカルバニオンは安定で、 α -シリルカルバニオンは不安定であるという Hoffmann らの報告と対照的である。この結果は、アリルカルバニオン **3** における共鳴構造 **3B** の寄与が、シリル誘導体よりスルホン誘導体の方が大きく、**3B** においてカルバニオンはかなり平面化している、すなわち、**3A** において保持していたピラミッド構造が共鳴により失われていると考えれば説明可能である。



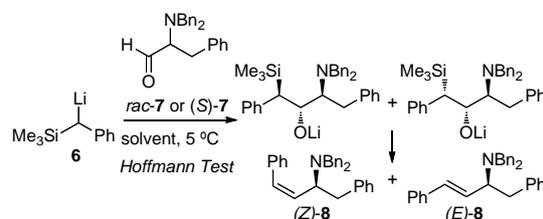
さらに注目すべき点は、成績体の不斉収率が溶媒によって大きく異なることである。1,4-dioxane や Et₂O を溶媒として用いた場合に高い不斉収率で転位体が得られる原因としては、これらの溶媒がカルバニオンのラセミ化速度を低下させている、あるいは [2,3]-Wittig 転位を加速している、という2つの可能性が考えられる。1,4-dioxane の場合、ボート型配座をとるキレーション構造によりラセミ化速度が低下しているのではないかと考え、これを検証することにした。まず、基質 **4** を 1,4-dioxane のようなキレーション構造を形成できない 1,3-dioxane 中 *n*-BuLi で処理したところ、得られた転位体 **5** はラセミ体だった。また 1,4-dioxane にキレーションを阻害する HMPA を添加して反応を行なっても、転位体 **5** は完全にラセミ化した。これらの結果は上記の仮説を支持するものである。鎖状のエーテルの場合、Et₂O < CPME < MTBE の順に不斉収率が向上し、側鎖が立体的にかさ高い程、不斉収率が高いという結果が得られた。この結果はキレーションによる安定化では説明できない。



solvent	yield	ee	s.m.
1,4-dioxane	70	71	-
1,3-dioxane	96	0	-
1,4-dioxane/HMPA	50	0	40
Et ₂ O	71	42	-
CPME	67	63	-
MTBE	74	83	-

従って Et₂O, CPME, MTBE 中ではカルバニオンが安定化されるのではなく、[2,3]-Wittig 転位が加速されている可能性があると考え、これらの溶媒中で Hoffmann テストを行い、カルバニオンを立体化学的に安定化する効

果を有するか検討することにした。Hoffmann テストを THF 以外の溶媒中で行っている例はわれわれが知る限り存在しない。Hoffmann テストを行った結果、1,4-dioxane を溶媒として用いた場合のみ、光学活性アルデヒド (*S*)-**7** からの成績体のほうが、ラセミ体 *rac*-**7** からのものよりも *E:Z* = 1:1 に近づく、すなわち立体化学的に安定であるという結果が得られた。



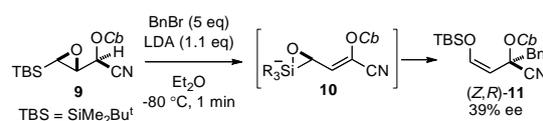
solvent ^a	from <i>rac</i> - 7	from (<i>S</i>)- 7
	<i>E:Z</i>	<i>E:Z</i> (yield %)
1,4-dioxane	42:58 (91)	48:52 (88)
Et ₂ O	56:44 (83)	55:45 (85)
CPME	56:44 (79)	56:44 (78)
MTBE	57:43 (69)	56:44 (71)
THF	53:47 (91)	52:48 (94)

^a 10%の THF を含む

したがって、**4** の反応における 1,4-dioxane の溶媒効果は [2,3]-Wittig 転位ではなくキラルカルバニオンの立体化学的安定性に働いていると結論づけられる。

(2) アリルシリケートの S_E2' 型反応を利用する遠隔位不斉転写とその立体化学

遠隔位に導入した不斉中心のキラリティを、電子求引性置換基の隣接位に形式的なキラルカルバニオンとして転写し、競合する共役によって平面化するよりも速く求電子剤で捕捉することによって、電子求引性置換基の隣接位に不斉中心を構築することを目的として以下の反応を行った。

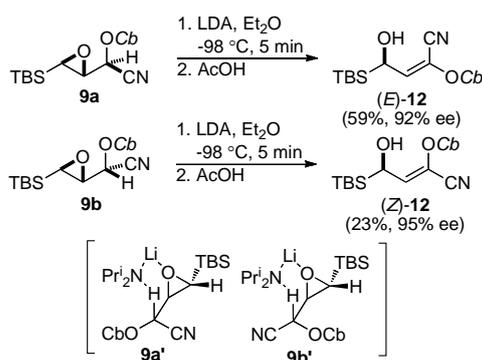


光学活性 *o*-カルバモイルシアノヒドリン誘導体 **9** をベジルブロマイド存在下 LDA で処理すると、アリルシリケート **10** を経由して、最大 39% ee でベンジル化体 **11** が得られることが明らかとなった。この結果は、従来困難と考えられていた、シアノ基の α 位にキラルカルバニオンを発生させ、完全にラセミ化させることなく求電子剤を導入することが可能であることを示している。

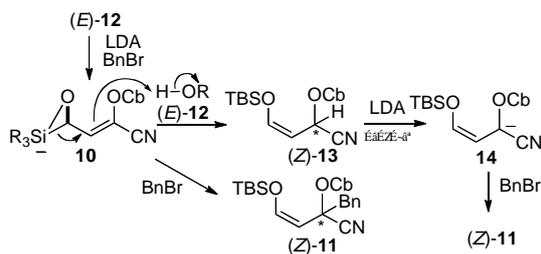
そこで、**10** から **11** への S_E2' 反応の立体化学 (*syn*, *anti*) 等の反応機構を明らかにする目的で、シリケート中間体 **10** の前駆体と考えられる **12** を別経路で合成し、塩基処理による **11** への変換反応の立体化学を精査する

ことにした。

12 を得るためには、アリルシリケート **10** を、Brook 転位が起こる前にプロトン化すればよいと考え、**9** を THF と比較して Brook 転位の速度が遅い Et₂O 中 -98 °C で LDA ついで酢酸で処理したところ、目的の **12** を得ることができた。**9a** からは *E* 体、**9b** からは *Z* 体が単一の異性体として得られたことから、本反応はエポキシドの酸素原子に LDA が配位した六員環遷移状態 **11a'**、**11b'** を經由して進行していることが示唆される。



(*E*)-**12** を Et₂O 中ベンジルブロマイド存在下、-80 °C において LDA で 1 時間処理したところ、(*Z*)-**11** が 85%、7% ee で得られた。**9** を同様の条件で処理した場合、39%の不斉収率で (*Z*)-**11** が得られるのに比較して、不斉収率が著しく低い理由を以下のように考えた。LDA 滴加開始直後はアリルシリケート **10** と (*E*)-**12** が共存するため、**10** がベンジル化される前に (*E*)-**12** によってプロトン化される。加えた LDA の量が量論量に近づくにつれて生成した (*Z*)-**13** が脱プロトン化され、 α -ニトリルカルバニオン **14** となった後ベンジルブロマイドと反応して (*Z*)-**11** が生成する。この時、 α -ニトリルカルバニオン **14** はケテンイミネート構造をとるためキラリティが失われる。



もし **10** → (*Z*)-**13** の過程が協奏的に進行しているのであれば、プロトン化体 **13** の段階では光学活性を保持している可能性がある。また、**10** → **13** におけるプロトン源 **12** は脱プロトン化され **10** となるため、触媒量の塩基で反応が進行すると考えられる。さらに、触媒量の塩基を用いると、**13** の脱プロトン化が抑えられるため **11** の不斉収率が向上することが期待される。そこで、触媒量の塩

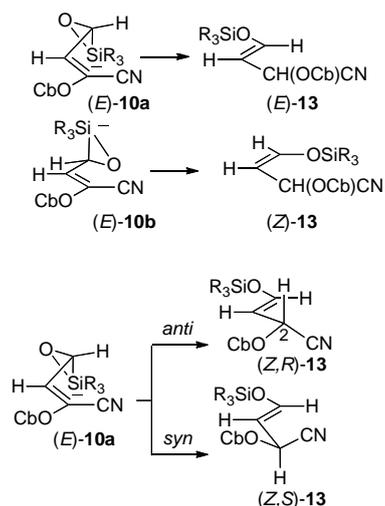
基を用いて反応を行ったところ、LDA の量が減少するに伴い不斉収率が向上し、0.1 当量の LDA を用いた場合、(*Z,S*)-**13** が 35%、(*E,R*)-**13** が 69%の不斉収率で得られた。(*Z*)-**12** についても同様の傾向が観察された。**13** の絶対配置は、誘導化後 Mosher 法により決定した。

(E)- 12 $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{LDA}}$ (-80 °C, 15 min)				(Z)- 12 $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{LDA}}$ (-80 °C, 15 min)			
LDA (equiv)	(Z,S)- 13 yield (%)	(E,R)- 13 ee (%)	(E,R)- 13 yield (%)	(E,S)- 13 ee (%)	LDA (equiv)	(E,S)- 13 yield (%)	(E,S)- 13 ee (%)
1.0	38	0	7	0	1.0	18	4
0.6	32	8	13	25	0.6	78	38
0.3	34	9	20	29	0.3	77	55
0.1	4	35	5	69	0.1	54	68

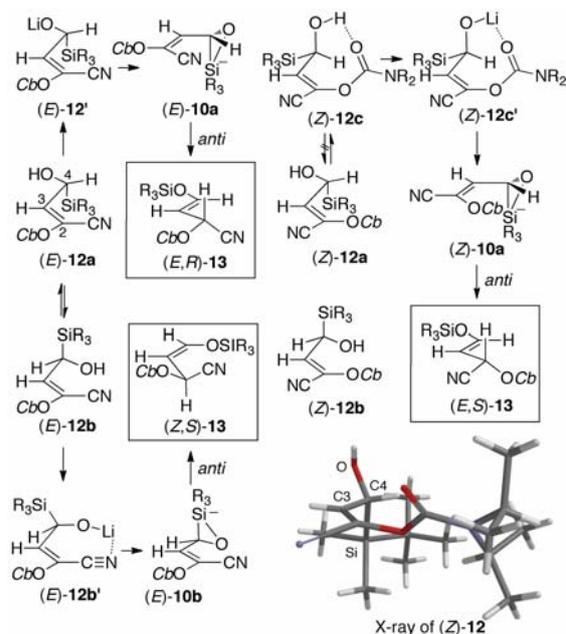
次に *E* 体を選択的に得られる (*Z*)-**12** を用い、溶媒、塩基などの検討を行った。溶媒として Et₂O-hexane を用いると、収率は 20%であるが不斉収率は 77% ee に向上した。塩基として *t*-BuOLi を用いると化学収率が向上し、驚くべきことに室温で反応を行っても 52% ee で得られた。さらに、プロトン移動の速度の加速を意図し、塩基として *t*-BuOLi、溶媒として *t*-BuOH を用い、室温で反応を行ったところ最も良い結果が得られ、86%、75% ee で (*E,S*)-**13** が得られた。

base (equiv)	solvent	temp.	(E,S)- 13 yield (%) ee (%)	
LDA (0.1)	Et ₂ O-hexane (1:1)	-80 °C	20	77
<i>t</i> -BuOLi (0.1)	Et ₂ O-hexane (1:1)	-80 °C	36	76
<i>t</i> -BuOLi (0.1)	Et ₂ O-hexane (1:1)	rt	85	52
<i>t</i> -BuOLi (0.05)	<i>t</i> -BuOH	rt	86	75

次に、上記不斉転写の立体過程について考察する。**13** の *E/Z* ジオメトリーは、シリケート中間体 **10** における C-Si 結合と π 結合の相対配座によって決定される。すなわち、シリケートからの Brook 転位/プロトン化が、C-Si 結合と π 結合が平行になった配座から協奏的に進行し、反応条件下 *E-Z* の異性化が起こらないと仮定すると、ロータマー (*E*)-**10a** からは (*E*)-**13** が、ロータマー (*Z*)-**10b** からは (*Z*)-**13** が生成する。一方、C2 の立体化学はシリケート **10** の *E/Z* ジオメトリーと C-Si 結合に対するプロトン化の方向、すなわち *syn/anti* のモード、の二つの要因で決定される。したがって、(*E*)-および (*Z*)-**12** の安定配座を明らかにする必要がある。すなわち、(*E,Z*)-**12** が、どの配座で反応してどのシリケートを与えるのか、を知ることが不斉転写の立体過程を解明する上で重要な鍵を握ると考えられる。



そこで *ab initio* 法を用い (*E*, *Z*)-**12** とそのリチウムアルコキシド (*E*, *Z*)-**12'** の安定配座を求めた. その結果, (*E*)-**12** については二つの配座 (*E*)-**12a** および (*E*)-**12b** が安定配座として見出され, 前者がより安定であった. しかし, アルコキシドでは安定性は逆転し, 分子内キレート構造を有する (*E*)-**12b'** が最安定配座となった. 一方, (*Z*)-**12** の場合, (*Z*)-**12c** および (*Z*)-**12c'** が, 見出されたそれぞれ唯一の安定配座であり, X線構造解析で得られた構造である (*Z*)-**12a** や (*Z*)-**12b** に対応する配座は見出せなかった. 以上の計算結果は, (*E*)-**12** からは (*E*)-および (*Z*)-**13** が, (*Z*)-**12** からは (*E*)-**13** のみが生成するという実験事実を矛盾なく説明する. また, **12** の *E*, *Z* ジオメトリーと C2 の絶対構造との関係から, アリルシリケート **10a, b** の S_E2' 型プロトン化は *anti* モードで進行することが判明した.



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 21 件)

- ① Michiko Sasaki, Hidaka Ikemoto, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, [2,3]-Wittig Rearrangement of Enantiomerically Enriched 3-Substituted 1-Propenyloxy-1-phenyl-2-propen-1-yl Carbanions: Effect of Heteroatoms and Conjugating Groups on Planarization of an α -Oxy-Benzylcarbanion Through a Double Bond, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **2009**, *15*, 4663-4666.
- ② Michiko Sasaki, Yuri Shirakawa, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Stereoselective Brook Rearrangement-Mediated S_E2' Protonation of α -Hydroxy Allyl Silanes, *Chem. Eur. J.* 査読有, **2009**, *15*, 3363-3366.
- ③ Michiko Sasaki, Eiji Kawanishi, Yuri Shirakawa, Masatoshi Kawahata, Hyuma Masu, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of O-Carbamoyl Cyanohydrins of β -Silyl- α,β -epoxyaldehyde, *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, **2008**, 3061-3064.

[学会発表] (計 48 件)

- ① Hidaka Ikemoto, Michiko Sasaki, Kei Takeda, Trapping of Chiral Carbanions by [2,3]-Wittig Rearrangement: Effect of Heteroatoms and Conjugating Groups, 41st National Organic Chemistry Symposium, June 8, 2009, Boulder, CO, USA.
- ② Michiko Sasaki, Hidaka Ikemoto, Mariko Higashi, Kei Takeda, Trapping of Chiral Carbanions by [2,3]-Wittig Rearrangement, The 236th National Meeting of the American Chemical Society (Sci-Mix), August 18, 2008, Philadelphia, PA, USA.

[その他]

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/takedake/>
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/takedake/index-e.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 敬 (TAKEDA KEI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・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・大学院医歯薬学総合研究科・
助教

研究者番号：30379888