

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月14日現在

機関番号：15401
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390001
 研究課題名（和文）アレン類のエナンチオ選択的合成法の開発とその合成反応としての展開
 研究課題名（英文）Enantioselective Synthesis of Allenes by Reduction and a Brook Rearrangement
 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

研究成果の概要（和文）：アルキノイルシランをキラルリチウムアミドで処理すると、Meerwin-Ponndorf-Varley タイプの還元がおこった後、Brook 転位/ S_E2' 型の求電子置換反応が進行し、光学活性シロキシアレンがワンポットで得られることを見いだした。さらに、エニノイルシランを原料として用いた場合、得られたビニルアレンを系内で[4 + 2] 環化付加反応によって捕捉することで、多官能性の縮環化合物を高い選択性で得ることに成功した。また、環化反応における面選択性は立体的要因から推測されるものと逆であるという興味深い知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：Enantioselective Meerwein-Ponndorf-Verley type reduction of alkynoylsilanes by a chiral lithium amide followed by a Brook rearrangement and S_E2' electrophilic substitution leads to the formation of enantiomerically enriched functionalized siloxyallenes in a one-pot process. In the case of enynoylsilanes, generated vinylallenes undergo in situ [4 + 2] cycloaddition to afford highly functionalized polycyclic compounds in excellent er's, which show unusual facial selectivity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2011年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2012年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

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：有機合成，合成化学，アレン，不斉還元

1. 研究開始当初の背景

アレンは、見かけに反し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が、最近ではその軸不斉を利用した不斉合成への展開が注目を集めている。しかし、エナンチオ選択的なアレ

ン誘導体の効率的な合成法が限られているため、いまだ汎用される域には達していないのが現状である。最も一般的な光学活性アレン誘導体の合成法は、 α -アセトキシもしくは α -メシロキシ-アルキン誘導体に対し、 S_E2' 型で銅試薬などの求核剤を反応させるものである（例えば Bientz ら, *Organometallics* **23**, 4944, (2004)）。本法

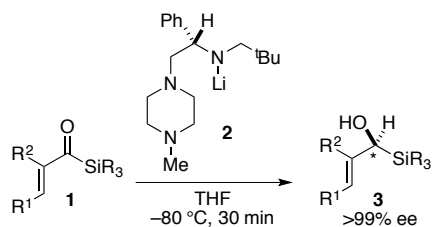
は光学活性な原料が比較的入手容易であることなどの利点を有するが、得られるアレン誘導体に制限がある。一方、桑嶋ら (*Tetrahedron Lett.* **21**, 623 (1980)) および Reich ら (*J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1423 (1980)) はアシルシランに対しリチウムアセチリドを付加させ、生成する α -シリルアルコキシドにおける Brook 転位を利用して、ラセミ体ではあるが、シロキシアレン誘導体の合成を報告している。これらの研究から、(1) エナンチオ過剰な α -シリルアルコキシドの発生、(2) シリケート中間体におけるタンデム Brook 転位/ S_E2' 反応の立体制御 (*syn/anti*)、が可能となれば全く新しい形式の光学活性アレン誘導体の合成法になるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

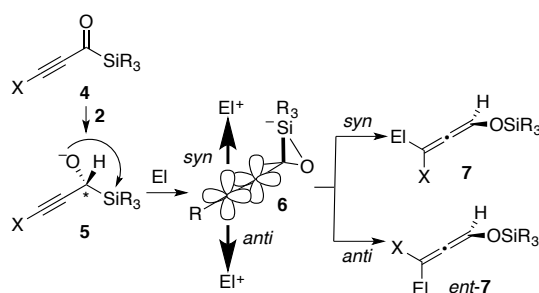
本研究では、われわれが開発したキラルリチウムアミドからのヒドリド移動を経るアルキニルアシルシランの不斉還元を引き金とする、新しい光学活性アレン誘導体の合成法の開発を目的とする。アシルシランの還元によって生成する α -シリルアルコキシドがシリケート中間体となった後、Brook 転位を経由する S_E2' 型の反応が立体選択的に起こればシロキシ基を末端に持つアレン誘導体が生成することが期待される。

3. 研究の方法

われわれが以前報告した、アクリロイルシラン **1** のキラルリチウム **2** による不斉還元をアルキノイルアシルシラン **4** に適用する。

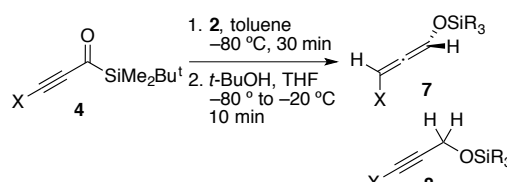


4 を還元することによって生成するシリケート中間体 **6** において、Brook 転位、求電子剤との S_E2' 反応が立体制御下進行すれば、光学活性アレン誘導体 **7** もしくは *ent-7* が得られると考えられる。本反応の反応条件を精査するとともに、得られた光学活性アレンの活用 (Diels Alder 反応の基質としてなど) を検討し、合成反応として展開する。



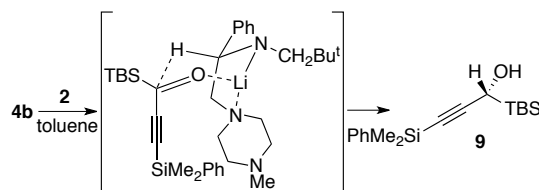
4. 研究成果

種々の置換基を有する **4** を toluene 中 -80°C においてキラルリチウムアミド **2** で処理した後、*t*-BuOH の THF 溶液を加えると、目的のアレンが高いエナンチオ選択性で得られることが明らかになった。副生するアルキン **8** の割合は、置換基 X が立体的に嵩高いほど大きく、X がシクロペンチル基である **4d** からはアレン **7** のみが定量的に生成した。

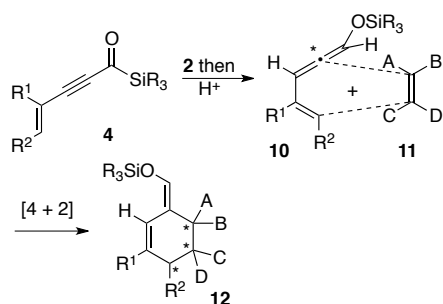


4	X	7		8	
		yield (%)	er	yield (%)	
4a	<i>t</i> BuPh ₂ Si	37	92:8	54	
4b	PhMe ₂ Si	52	95:5	32	
4c	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	86	98:2	3	
4d	cyclopentyl	quant	97:3	-	

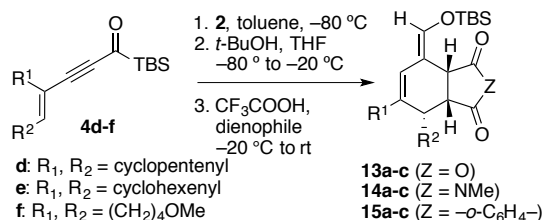
なお、*t*-BuOH/THF を加えない場合、シリルアルコール (*R*)-**9** が単離されたことから、シリケート中間体からのプロトン化は *anti* 選択的に進行していることが明らかになった。



4d のようなアルキノイルシランを用いた場合ビニルアレンが高収率で得られることに着目し、これを [4 + 2] 環化付加反応で捕捉すれば、光学活性な多官能性六員環化合物をワンポットで合成できるのではないかと考えた (**10** + **11** → **12**)。



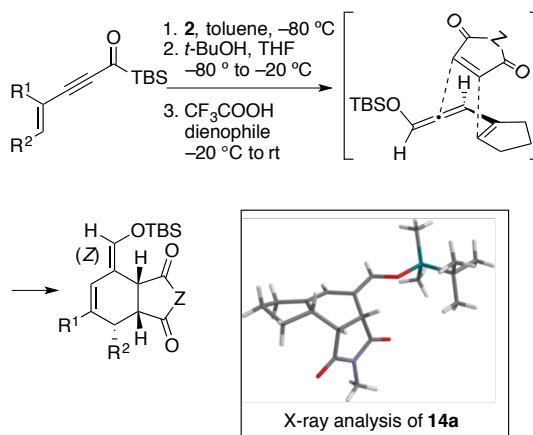
4d を **2** ついで *t*-BuOH で処理してビニルアレンに変換した後、無水マレイン酸と反応させると、目的の **13a** が単一の異性体として、66%, 97:3 の鏡像体比で得られた。求ジエン体として *N*-メチルマレイミド、ナフトキノン、アルキノイルシランとして **4e**, **4f** を用いた場合も同形式の反応が進行し、対応する環化体が高エナンチオ選択的に得られた。



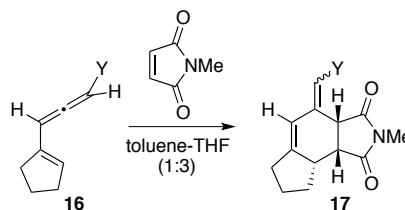
14	dienophile	product	yield (%)	E:Z	er
d	MA	13a	66	Z	97:3
d	NMM	14a	73	Z	98:2
d	NQ	15a	51	1:3.7	95:5
e	MA	13b	54	Z	99:1
e	NMM	14b	60	Z	98:2
e	NQ	15b	54	1:4.4	98:2
f	MA	13c	56	Z	97:3
f	NMM	14c	52	Z	95:5
f	NQ	15c	57	Z	88:12

MA: maleic anhydride,
 NMM: *N*-methylmaleimide,
 NQ: naphthoquinone

生成物の相対配置および絶対配置は **14a** の X 線結晶構造解析により決定した。これにより、主成績体のエキソ二重結合は (*Z*)-配置であり、したがって、求ジエン体は立体的により混み合った面、すなわちシロキシ基の側から反応していることが明らかになった。

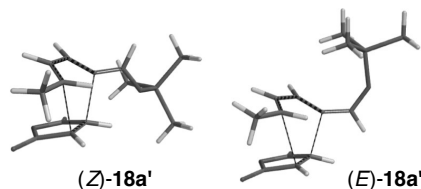


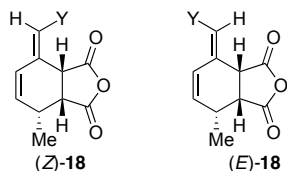
ビニルアレン末端の置換基に依存する面選択性の逆転に関する情報を得るために、種々の置換基 **Y** を有するビニルアレン **16a-c** を合成し、*N*-メチルマレイミドと反応させたところ、シロキシ誘導体 **16a** からは *Z* 体のみが、メトキシ誘導体 **16b** からは *Z* 体 (31%) と *E* 体 (41%) の混合物が生成した。さらに、アルキル誘導体 **16c** を用いると選択性が完全に逆転し、*E* 体のみが得られた。



16	Y	<i>t</i> (°C)	<i>T</i> (h)	Z (%)	<i>E</i> (%)
16a	OSiMe ₂ Bu ^t	0	14	42	0
16b	OMe	5	48	31	41
16c	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	20	23	0	30

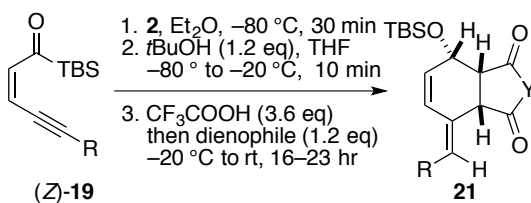
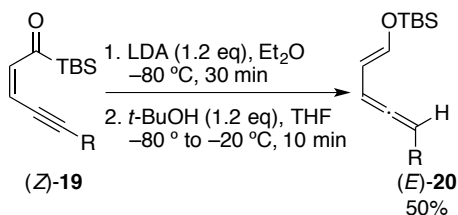
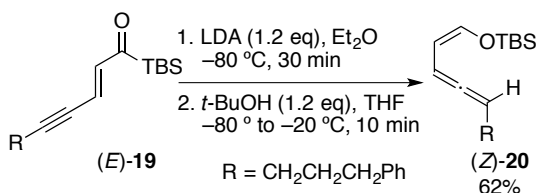
そこで、モデル化合物 (*Z*)-**18a-c** および (*E*)-**18a-c** が生成する際の遷移状態 (*E,Z*)-**18'** のエネルギーを計算したところ (B3LYP/6-311+G^{**}, SPARTAN 08), **Y** がシロキシ基、メトキシ基の場合は *Z* 体を導く遷移状態の方がそれぞれ 3.2 kcal/mol, 1.5 kcal/mol 安定であったのに対し、メチル基の場合は *E* 体の方が 2.1 kcal/mol 安定であり、実験結果と傾向が一致した。





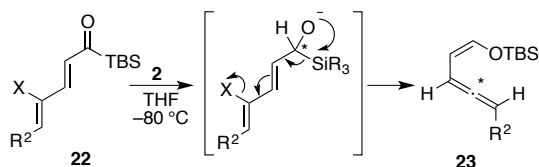
18	Y	$\Delta G_{298} ((E)-18' - (Z)-18')$
18a	OSiMe ₃	3.23 kcal mol ⁻¹
18b	OMe	1.47 kcal mol ⁻¹
18c	Me	-2.11 kcal mol ⁻¹

次に、**19** のような β 位にアルキニル基を有するアクリロイルシランを上記反応と同様に処理すれば、異なった置換様式のビニルアレン **20** が得られるのではないかと考えた。LDA を還元剤として反応を行ったところ、*(E)*-**19** からは *(Z)*-**20** が、*(Z)*-**19** からは *(E)*-**20** が生成した。そこで、*(Z)*-**19** をキラルリチウムアミド **2** で処理した後にジエノフィルを加えると化学収率は低いものの、目的の環化体が得られた。



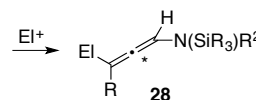
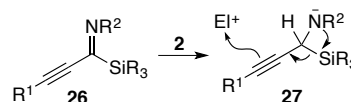
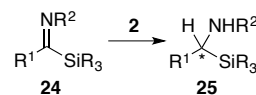
dienophile	R	yield (%)	er
NMM	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	31	93:7
MA	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	20	89:11
NMM	Ph	26	79:21

さらに、脱離基 X を導入した基質 **22** を用いれば、還元がおこった後に X が脱離し、プロトン化を経ることなくアレン **23** が得られると考えた。実際に目的の反応は進行し、**23** が *Z* 選択的に、中程度の不斉収率で得られた。

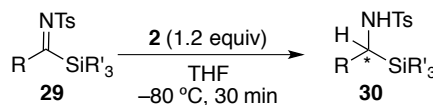


R ²	X	yield (%)	er
Ph	Br	75	70:30
Ph	OTs	62	67:33
Ph	I	66	67:33
Ph(CH ₂) ₃	Br	41	71:29
Ph(CH ₂) ₃	I	38	80:20

本還元反応をシリルイミンに適用できれば、キラル α -シリルアミン **19** やイミノアレン **22** が得られる可能性があると考えた。



α -シリルアミンは、生理活性を持つ化合物として、また合成中間体として有用な化合物であるが、光学活性体を合成した例はわれわれが知る限り、Scheidtらによる一例 (Org. Lett. **2005**, *7*, 1403-1406) .しかない。彼らは入手容易な光学活性なスルフィニミンにシリルリチウムを付加させることによってキラル α -シリルイミンを合成している。還元により生じたアニオンが安定化されることを期待して窒素原子上にトシル基を導入した種々のシリルイミン **22** を THF 中キラルリチウムアミド **2** で処理すると、目的の α -シリルアミンが良い化学収率およびエナンチオマー比で得られた (Table 4)。現在、反応の適用範囲の拡大及び、aza-Brook 転位を経由するイミノアレンの合成などについて検討中である。



R	SiR' ₃	yield (%)	er
Ph	SiMe ₂ Ph	71	75:25
Ph	SiMe ₃	67	93:7
Ph	SiMe ₂ tBu	68	92:8
TMSCH=CH	SiMe ₂ tBu	90	99:1
tBuCH=CH	SiMe ₂ tBu	77	99:1
TMSCC	SiMe ₂ tBu	91	88:12
PhCC	SiMe ₂ tBu	84	91:9
Ph(CH ₂) ₃ C	SiMe ₂ tBu	58	97:3

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 13 件)

1. Michiko Sasaki, Misato Fujiwara, Yuri Kotomori, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Chirality Transfer in Brook Rearrangement-Mediated SE2' Solvolytic Protonation and Its Use in Estimation of the Propensity for Racemization of the α -Lithiocarbanions of the Substituents, *Tetrahedron*, 査読有, 69, **2013**, 5823–5828.
2. 佐々木道子, 武田 敬, 立体化学的に不安定なキラルカルバニオンの合成化学への展開, 有機合成化学協会誌, 査読有, 71, **2013**, 136-148.
3. Michiko Sasaki, Kei Takeda, Synthetic Potential of Configurationally Unstable Chiral Carbanions, *SYNLETT* (ACCOUNT, invited), 査読有, 23, **2012**, 2153-2164.
4. Michiko Sasaki, Tomo Takegawa, Hidaka Ikemoto, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Enantioselective Trapping of an α -Chiral Carbanion of Acyclic Nitrile by a Carbon Electrophile, *Chem. Commun.*, 査読有, 48, **2012**, 2897–2899.
5. Kei Takeda, Michiko Sasaki, DISCUSSION ADDENDUM FOR: [3 + 4] Annulation Using a [β -(Trimethylsilyl)acryloyl]silane and the Lithium Enolate of an α,β -Unsaturated Methyl Ketone: (1*R*,6*S*,7*S*)-4-(tert-Butyldimethylsiloxy)-6-(trimethylsilyl)bicyclo[5.4.0]undec-4-en-2-one, *Org. Synth.* 査読有, 89, **2012**, 267–273.
6. Noriko Okamoto, Yoshihisa Miwa, Hideki Minami, Kei Takeda, Reiko Yanada, Regio- and Stereoselective Multisubstituted Enol Ester Synthesis, *J. Org. Chem.* 査読有, 76, **2011**, 9133-9138.
7. Noriko Okamoto, Kei Takeda, Minoru Ishikura, Reiko Yanada, One-Pot Approach to 2,3-Disubstituted-2,3-dihydro-4-quinolones from 2-Alkynylbenzamides, *J. Org. Chem.* 査読有, 76, **2011**, 9139-9143.
8. Hidaka Ikemoto, Michiko Sasaki, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Steric Course of the Electrophilic Substitution of a Lithiocarbanion Generated from (*S,E*)-1-Phenylbut-2-en-1-yl Diisopropylcarbamate and Solvent Effects, *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, **2011**, 6553-6557.
9. Michiko Sasaki, Yasuhiro Kondo, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Enantioselective Synthesis of Siloxyallenes from Alkynoyl Silanes by Reduction and a Brook Rearrangement and Their Subsequent Trapping in a [4+2] Cycloaddition, *Angew. Chem. Int. Ed.*,

査読有, 50, **2011**, 6375–6378.

10. Noriko Okamoto, Kei Takeda, Reiko Yanada, Platinum-Catalyzed One-Pot Tandem Synthesis of Indoles and Isoquinolines via Sequential Rearrangement of Amides and Aminocyclization, *J. Org. Chem.* 査読有, 75, **2010**, 7615-7625.
11. Hidaka Ikemoto, Michiko Sasaki, Kei Takeda, Solvent Effects on the Steric Course of [2,3]-Wittig Rearrangement of (*S,E*)-(3-(allyloxy)prop-1-ene-1,3-diyl)dibenzene and Its Derivatives, *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, **2010**, 6643-6650.
12. Noriko Okamoto, Yoshihisa Miwa, Hideki Minami, Kei Takeda, Reiko Yanada, Platinum-Catalyzed Synthesis of Indoles and Isoquinolines from 2-Alkynylarylamides, *Synfacts*, 査読有, 2010, 283.
13. Michiko Sasaki, Kazuhisa Oyamada, Kei Takeda, Formal Total Syntheses of (+)-Prelaureatin and (+)-Laurallene by Diastereoselective Brook Rearrangement-Mediated [3 + 4] Annulation, *J. Org. Chem.* 査読有, 75, 2010, 3941-3943.

[学会発表] (計 53 件)

1. Kei Takeda, Evaluation of the configurational stability of carbanions next to conjugating electron-withdrawing groups, 19th International Conference on Organic Synthesis, 1-6, Sep, 2013, Melbourne, Australia
2. Kei Takeda, Enantioselective trapping of an α -chiral carbanion of acyclic nitrile by a carbon electrophile, 19th International Conference on Organic Synthesis, 1-6, Sep, 2013, Melbourne, Australia
3. Kei Takeda, Enantioselective Synthesis of Allenes via Tandem Enantioselective Reduction/Brook Rearrangement, 10th International Symposium on Organic Reactions, 21-24, Nov., 2011, Yokohama
4. Kei Takeda, Chiral Organolithiums Next to a Conjugative Electron-Withdrawing Group: Their Configurational Stability and Enantioselective Trapping by an Electrophile, The 242nd National Meeting of the American Chemical Society, 28 Aug. – 1. Sep. 2011, Denver, Colorado, USA.
5. Kei Takeda, Enantioselective Synthesis of Siloxyallenes from Alkynoylsilanes Via Tandem Enantioselective Reduction/Brook Rearrangement and Their Subsequent Trapping by [4 + 2] Cycloaddition, 42nd National Organic Chemistry Symposium, 5-9, Jun., 2011, Princeton, NJ, USA
6. Kei Takeda, Enantioselective Generation of Mesomerically-Stabilized Lithiocarbanions and Evaluation of Their Configurational Stability, 42nd National Organic Chemistry

Symposium, Princeton University, 5-9, Jun., 2011, Princeton, NJ, USA

7. Kei Takeda, Enantioselective Synthesis of Siloxyallenes from Alkynylacylsilanes via Tandem Enantioselective Reduction/Brook rearrangement, 22nd International Symposium on Chirality (Chirality 2010; ISCD-22), 12-15, Jul., 2010, Sapporo

8. Kei Takeda, Solvent Effects on the Configurational Stability of Chiral Carbanions, 22nd International Symposium on Chirality (Chirality 2010; ISCD-22), 12-15, Jul., 2010, Sapporo

[その他]

ホームページ等

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

<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

池本 陽峰 (IKEMOTO HIDAKA)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科
・助手

研究者番号：60549004

(H22～H23)