

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890151

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Development of evaluation method for configurational stability of chiral carbanions

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：

キラルカルバニオンの立体化学的安定性の評価法の確立を目的として研究を行った結果、種々のキラルカルバニオンを分子内反応である[2,3]-Wittig 転位反応で捕捉し、得られる転位成績体の不斉収率に基づき、キラルカルバニオンの立体化学的安定性を評価する、という新規方法論を開発することに成功した。本法により、従来困難であった共役性電子求引性置換基に隣接するキラルカルバニオンの立体化学的安定性の比較が可能となった。また、種々の溶媒や添加剤を用いて反応を行うことで、キラルカルバニオンの立体化学的安定性に対する溶媒及び添加剤の効果についても検討した。

研究成果の概要（英文）：

We have developed a new method for quantitatively assessing the configurational stability of organolithiums next to conjugative electron-withdrawing group in which the stability can be estimated from the stereochemical analysis of the products in the reaction. We have also examined the effects of solvents on the configurational stability of chiral carbanions using a variety of solvents and additives.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,040,000	612,000	2,652,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：合成化学，不斉反応，キラルカルバニオン，立体化学的安定性，Wittig 転位

1. 研究開始当初の背景

現在、キラルカルバニオンの立体化学的安定性の評価法として最も汎用されているのは、Hoffmann テストと呼ばれるものである。本手法はキラルカルバニオンを発生させる必要がない点で極めて有用だが、カルバニオンとアルデヒドの分子間反応を用いるため、シアノ基のような共役性電子求引基に隣接する不安定カルバニオンには適応できず、ま

た定量的評価が難しいなどの問題点もある。われわれは最近、[2,3]-Wittig 転位反応を利用すれば、共役性電子求引基に隣接するキラルカルバニオンでもラセミ化する前に捕捉可能であることを見出した。そこで本反応を用いて種々の置換基を有するキラルカルバニオンを捕捉し、得られる生成物の不斉収率を比較すれば、その立体化学的安定性を評価することができるのではないかと考えた。

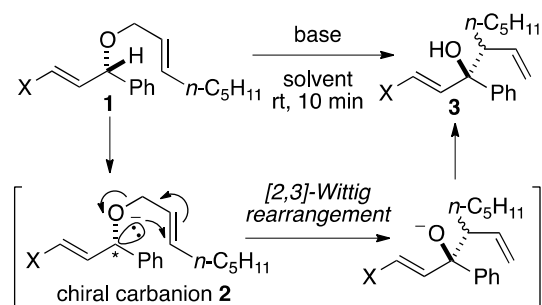
また予備実験として、ジアリルエーテル 1 の [2,3]-Wittig 転位反応を 1,4-dioxane, Et₂O, THF の 3 種のエーテル系溶媒を用いて行ったところ、1,4-dioxane 中で生成物のラセミ化が強力に抑制されるということが判明した。キラルカルバニオンの立体化学的安定性に対する溶媒効果はほとんど研究されていないため、検討することにした。

2. 研究の目的

- (1) 上記したような Hoffmann テストの問題点を克服し得る、キラルカルバニオンの立体化学的安定性の新規評価法を開発する。
- (2) キラルカルバニオンの立体化学的安定性に影響を与える溶媒及び添加剤の効果を解明する。

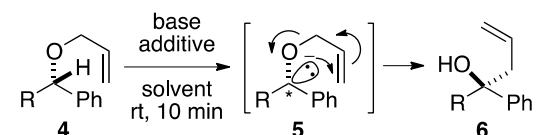
3. 研究の方法

- (1) ビニロガス位に評価の対象とする種々の置換基 X を有するホモキラルな基質 1 から発生させたベンジルカルバニオン 2 を [2,3]-Wittig 転位反応で捕捉し、得られた生成物 3 の不斉収率を測定し比較した。
- (2) 1,4-dioxane と類似の構造を有する



X = Me, Ph, SiMe₃, P(O)(OEt)₂, P(O)Ph₂, SO₂Ph, CN
N-methylmorpholine, そして Et₂O とは側鎖の高さが異なる cyclopentyl methyl ether (CPME), methyl *t*-butyl ether (MTBE), THF と環の員数が異なる tetrahydropyran などの他のエーテル系溶媒及び toluene, hexane などの低極性溶媒を用いて [2,3]-Wittig 転位反応(4→5→6)を行い、溶媒効果を調べた。また、HMPA などの添加物の不斉収率に対する影響も併せて検討した。

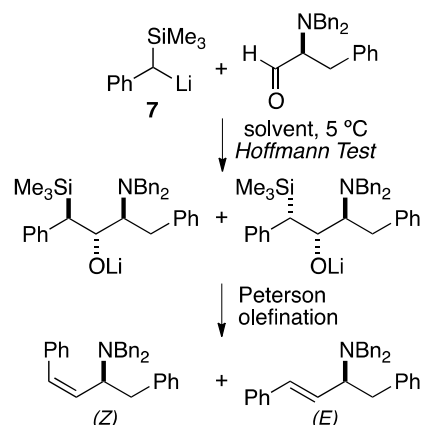
- (3) THF 中で立体化学的に不安定とされている



R = (*E*)-CH=CHPh
 solvent: *N*-methylmorpholine, dimethoxyethane, cyclopentyl methyl ether (CPME), methyl *t*-butyl ether (MTBE), tetrahydropyran, toluene, hexane
 additive: HMPA, TMEDA, Me₂NEt

る α -シリルカルバニオン 7 を用いて種々の溶媒中、キラルカルバニオンの立体化学的安

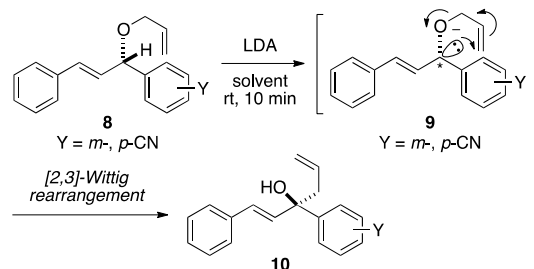
定性の定性的評価法である Hoffmann テストを行った。



(Z):(E) = 50:50 → 立体化学的に安定

(Z):(E) ≠ 50:50 → 立体化学的に不安定

- (4) 置換基 X にフェニル基を有する基質 (1, X = Ph) に対する溶媒効果が顕著なので、フェニル基上に電子求引性基を有する基質 8 を用い、キラルカルバニオンの立体化学的安定性に対するフェニル基上の置換基の電子的影響を明らかにすることとし、種々の溶媒中で発生させた、フェニル基のメタおよびパラ位にシアノ基を有するホモキラルなベンジルカルバニオンを [2,3]-Wittig 転位反応で捕捉し、その際の不斉誘起の程度を比較した。



4. 研究成果

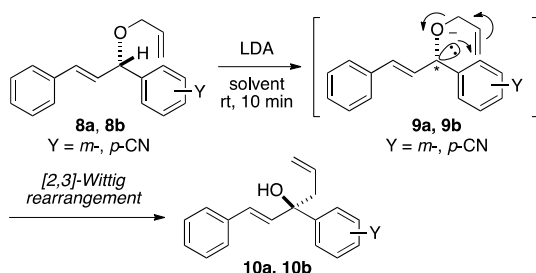
- (1) 室温下、塩基で処理して発生させた種々のキラルカルバニオン 2 を分子内反応である [2,3]-Wittig 転位反応で捕捉し、得られる転位生成物 3 の不斉収率に基づき、キラルカルバニオン 2 の立体化学的安定性を評価するという新規方法論(1→2→3)を開発することに成功した。X がメチル基、フェニル基、トリメチルシリル基、ジエチルホスホリル基、ジフェニルホスフィノイル基、スルホニル基、シアノ基の場合、それぞれ 99, 93, 86, 14, 12, 12, 9% ee で 3 が得られた。したがって立体化学的安定性はこの順に低下することが明らかになった。本法により、従来困難であったシアノ基などの共役性電子求引基を有するキラルカルバニオンの立体化学的安定性の比較が可能となった。

- (2) NMM, CPME, MTBE などのエーテル系溶媒及び toluene などの低極性溶媒中で発生

させた α -アリロキシベンジルカルバニオン **5** を [2,3]-Wittig 転位反応で捕捉したところ、それぞれの溶媒で生成物 **6** の不斉収率が大きく異なる結果が得られた。これは、溶媒の構造やカルバニオンへの配位能の違いによってキラルカルバニオンの立体化学的安定性が大きく変化することを示唆する結果である。また、添加剤 (HMPA, TMEDA, Me₂NEt) の有無によって生成物 **6** の不斉収率が大きく異なっていることからキラルカルバニオンの立体化学的安定性にキレーションが介在していることが示唆された。

(3) α -シリルカルバニオン **7** を用いて Hoffmann テストを行ったところ、1,4-dioxane などの環状エーテル系溶媒を用いた場合、 α -シリルカルバニオン **7** は立体化学的に安定であるのに対して、Et₂O などの鎖状エーテル系溶媒、toluene などの低極性溶媒中では立体化学的に不安定であることが明らかになった。

(4) 種々の溶媒中で発生させた、フェニル基のメタおよびパラ位にシアノ基を有するホモキラルなベンジルカルバニオン **9a**, **9b** を [2,3]-Wittig 転位反応で捕捉し、その際の不斉誘起の程度を比較した。*n*-hexane 以外の溶媒中では、*m*-CN 基 (**8a**) と比較して、*p*-CN 基 (**8b**) を有する基質の方が共鳴効果によって不斉収率が低下し、その低下の割合は 1,4-dioxane (29%→11% ee) と NMM (19%→6% ee) 中で大きく、Et₂O, CPME, MTBE 中では小さい。この違いは 1,4-dioxane などの環状エーテルと Et₂O のような鎖状エーテルでは、リチオカルバニオンに対する溶媒和の機構が異なることを示唆している。一方、*n*-hexane 中では *p*-CN 誘導体で若干ではあるが ee が上昇した。

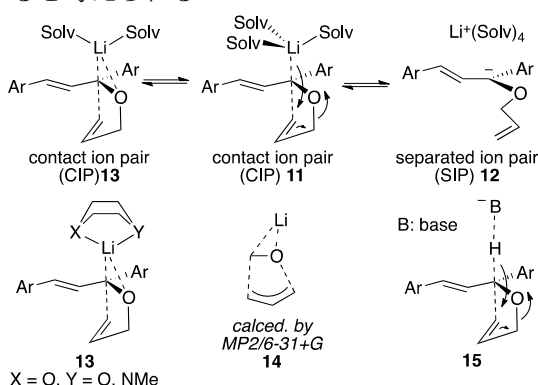


Y	Et ₂ O		CPME		MTBE	
	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
<i>m</i> -CN	30	34	41	49	40	73
<i>p</i> -CN	14	31	32	40	40	52

Y	1,4-dioxane		NMM		hexane	
	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
<i>m</i> -CN	41	29	48	19	13	62
<i>p</i> -CN	37	11	38	6	33	65

以上(2)~(4)の結果を合わせて考えると、キラルカルバニオンに対する溶媒効果の違いは、そのカウンターカチオンである Li イオンに対する溶媒和の割合の違いにより説明することができる。すなわち、カルバニオンが Li イオンと共有結合を形成し、立体化

学を保持した CIP (contact ion pair) **11**, **13** と完全に溶媒和されて平面化した SIP (separated ion pair) **12** の割合が、溶媒に依存して異なるというものである。MTBE のような嵩高い鎖状エーテル中では、溶媒間の立体反発により平衡が **11** さらには **13** へとシフトする結果、また 1,4-dioxane と NMM 中では二座配位子として関与した CIP **13** の割合が高くなる結果、ee が高くなると解釈できる。遷移状態においてアリルエーテルの酸素原子が Li イオンに配位していることは計算に基づき報告されている (**14**)。一方、*n*-hexane 中では反応が協奏的機構 (**15**) で進行していると考えられる。



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) Solvent Effects on the Steric Course of [2,3]-Wittig Rearrangement of (S,E)-(3-(allyloxy)prop-1-ene-1,3-diy) dibenzene and Its Derivatives. H. Ikemoto, M. Sasaki, K. Takeda. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6643-6650 (査読有り) 巻無し.

(2) キラルカルバニオンの化学 –“オモテ”と“ウラ”の話– 佐々木道子, 池本陽峰, 武田敬月刊『化学』, 6月号, 最新のトピックス, pp.66-67, **2010**, 化学同人 (査読有り).

(3) Development of Epoxysilane Rearrangement and its Application to Chirality Transfer. M. Sasaki, H. Ikemoto, K. Takeda. *Heterocycles*, **2009**, *78*, 2919-2941 (査読有り).

(4) [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. M. Sasaki, H. Ikemoto, M. Kawahata, K. Yamaguchi, K. Takeda. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *15*, 4663-4666 (査読有り).

〔学会発表〕(計9件)

(1) 2011年3月31日, 日本薬学会第131年会(静岡), キラルカルハ・ニオンの立体特異的な求電子反応を利用する L-アミノ酸誘導体の不斉アルキル化, 池本陽峰, 佐々木道子, 武田敬

(2) 2010年11月6日, 第49回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会(鳥取), 共役性電子求引基に隣接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, 佐々木道子, 藤原美智, 池本陽峰, 武田敬

(3) 2010年11月6日, 第49回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会(鳥取), キラル α -ニトリルカルバニオンの発生と求電子剤による捕捉, 佐々木道子, 竹川友, 池本陽峰, 武田敬

(4) 2010年11月2日, 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋), キラルカルバニオンの立体化学的安定性と求電子剤との反応における立体化学, 池本陽峰, 佐々木道子, 藤原美智, 竹川友, 武田敬

(5) 2010年7月14日, 22nd International Symposium on Chirality [Chirality 2010; ISCD-22] (Sapporo, Japan), Solvent Effects on the Configurational Stability of Chiral Carbanions, Hidaka Ikemoto, Michiko Sasaki, Kei Takeda

(6) 2010年3月29日, 日本薬学会第130年会(岡山), キラルカルバニオンの立体化学的安定性に対する溶媒効果, 池本陽峰, 佐々木道子, 武田敬

(7) 2009年11月10日, 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry [IKCOC-11] (Kyoto, Japan), Effects of Solvents on the Trapping of Chiral Carbanions by [2,3]-Wittig Rearrangement, Hidaka Ikemoto, Michiko Sasaki, Kei Takeda

(8) 2010年7月23日, 第7回次世代を担う有機化学シンポジウム(大阪), [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, 池本陽峰, 佐々木道子, 武田敬

(9) 2009年6月8日, 41st National Organic Chemistry Symposium, the University of Colorado (Boulder, CO, USA), Trapping of Chiral Carbanions by [2,3]-Wittig Rearrangement: Effect of Heteroatoms and Conjugating Groups, Hidaka Ikemoto, Michiko Sasaki, Kei Takeda

〔その他〕

ホームページ等

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

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

x-e.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：