

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15日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790011

研究課題名（和文） 多官能性求核的カルベンの創生と不斉反応への展開

研究課題名（英文） Generation of multifunctionalized nucleophilic carbenes

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：エポキシシランの α 位にイミニウム塩を導入した基質を用いて、求核的カルベンを低温下瞬時に発生させることを目的として研究を行った。まず、原料であるエポキシシランを有するイミニウム塩の合成法を確立した。反応に関しては、基質の脱プロトン化をおこしカルベンを発生させるためには、二重結合の導入などの工夫が必要であることが明らかになった。本反応の開発は1, n-双極子の創出という概念に結びついた。

研究成果の概要（英文）：With the aim of developing a method that allows the generation of nucleophilic carbenes at a cryogenic temperature, we focused on an iminium salt derived from β -silyl- α,β -epoxyaldehydes, which can potentially generate a nucleophilic carbene via deprotonation of a proton on an iminium carbon atom, ring-opening of epoxide and Brook rearrangement of the resulting α -silyl alkoxide. We devised a method for the preparation of the substrates and found that some structural modification of the substrates is required to successfully generate a nucleophilic carbene. During the attempt, we also found that 1, n-dipole ($n \neq 3$), a new class of synthons, can serve important intermediates in the synthesis of complex molecules.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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，エポキシシラン，カルベン

1. 研究開始当初の背景

求核的カルベン種を用いた合成反応の数は少ないが、その歴史は古く、1943年の鶴飼らによるチアゾリウム塩がベンゾイン縮合の触媒となることの発見に遡る。そしてその反応機構は、1958年にR. Breslowらによって提唱された。さらに、1991年A. J. Arduengo,

IIIによる安定な結晶性求核的カルベンの発見に至って、多くの合成化学者の関心を引くようになった(A. J. Arduengo, III *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913-921).

チアゾリウム塩を触媒とするベンゾイン縮合の機構で鍵となるのは、脱プロトン化されたチアゾリウム塩がアルデヒドに求核的

に攻撃することによって、アルデヒド炭素が極性転換され求核的になる点、および反応によってカルベンが再生される点である。この特長のためチアゾリウム塩のようないわゆる複素環求核カルベンは、Stetter 反応などに応用され、特に最近では、アゾリウム塩に不斉補助基を導入することによる触媒的不斉合成への展開が注目を集めるようになってきた (D. Enders and T. Balensiefer *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534-541).

一方、われわれは最近エポキシシラン転位と名付けた新しいタイプのタンデム型反応の開発に成功している。すなわち、 γ 位に EWG (電子求引基) を持つ α, β -エポキシシランの γ 位にアニオンを発生させると、エポキシドの開環に続く Brook 転位を経て β -シロキシアリルアニオンが発生するというもので、EWG としてはニトリル基の外に、ホスホノ基、ホスホニオ基、アリール基などが有効であることを明らかにしている。またエポキシシランは種々の求電子剤と反応するため、合成反応としての実用性も具備している。本転位の反応機構の検討の過程で、エポキシドの環歪みにより比較的酸性度の低いプロトンでも低温下瞬時の脱プロトン化が可能なことが判明したことから、イミニウムイオンのオレフィニックプロトンでも脱プロトン化されてケテンイミニウムが生成し、全く新しいタイプの求核的カルベンの創生に結びつくのではないかと考えた。

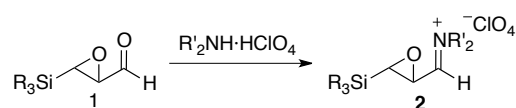
2. 研究の目的

カルベンは、金属カルベン錯体は別として、カルボカチオン、カルバニオン、ラジカルなどの活性種と比較して合成反応において充分活用されてきたとは言いがたい。その理由として、使用可能な基質がかなり限定されるため一般的な合成反応とはなり得なかったことが挙げられる。本研究では、われわれが開発したエポキシシラン転位における電子求引基として、イミニウムイオンを用いることで求核的カルベンを低温下瞬時に発生させ、それを汎用性の高い合成反応に展開することを第一の目的とした。

3. 研究の方法

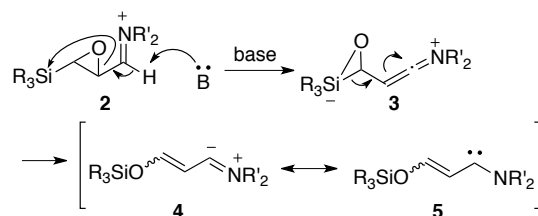
(1) エポキシシランを有するイミニウムイオンの合成の検討

イミニウムイオン生成条件下でのエポキシドの安定性などの点で懸念があるが、これまでの予備実験からエポキシシランのエポキシドが種々の条件下比較的安定であることが明らかになっているので、対応するアルデヒドと 2 級アミンの過塩素酸塩との反応 (*J. Org. Chem.* **28**, 3021) によるイミニウムイオンの合成を第一選択肢として合成を検討する。



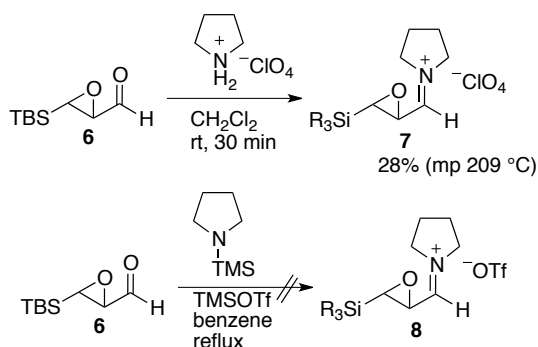
(2) 求核的カルベン発生法および発生の確認法の検討

本研究の成否は、**2** を塩基で処理することにより、**3** のようなケテンイミニウム誘導体が発生させることができるかどうかにかかっているため、種々の塩基、対カチオン、溶媒、温度などの検討を行う。求核的カルベン **4, 5** の発生を確認する方法としては、分子内求電子求核剤との反応を検討する。その後不斉補助基の導入なども検討する。



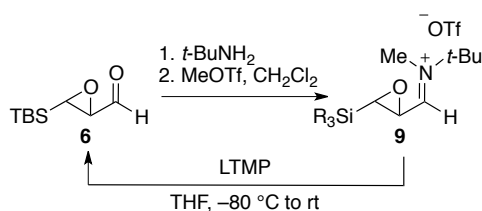
4. 研究成果

まず、反応の原料となるエポキシシランを有するイミニウム塩の合成を検討した。既知化合物であるエポキシアルデヒド **6** とピロリジンの過塩素酸塩の反応を検討した結果、ジクロロメタン中、室温において 30 分間反応させることで目的のイミニウム塩 **7** が得られることが分かった。トリメチルシリルピロリジンの反応によるイミニウム塩 **8** の合成も検討したが、目的の生成物は得られなかった。



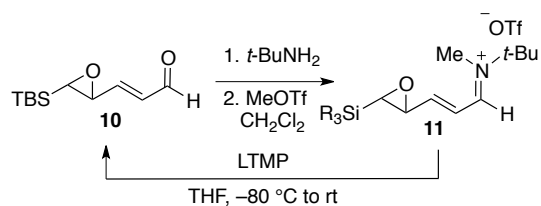
本基質を種々の塩基 (LDA, LTMP, *t*-BuLi) で処理したところ、ほとんどの場合、エポキシアルデヒドが生成するのみであった。しかし、ジエチルエーテルとジクロロメタンの混合溶媒中、嵩高い強塩基である LTMP (リチウムテトラメチルピペリジド) で処理した場合に、目的の脱プロトン化/エポキシシラン転位が進行した成績体であるエノールシリルエーテルを含む化合物が確認された。LTMP よりも立体的に小さな LDA (リチウムジイソプロピルアミド) などを用いるとアルデヒドが主成績体となるため、ある程度立体的に嵩高い塩基を用いなければ、塩基がイミニウムイオンに付加すると考えられる。

そこで、より嵩高い置換基を持つイミニウム塩の合成を行った。まずエポキシアルデヒドと *t*-ブチルアミンを反応させた後、メチルトリフレートで処理することにより、窒素上に *t*-ブチル基とメチル基を有するイミニウム塩 **9** を合成することができた。これと種々の塩基との反応を検討したが、同様にエポキシアルデヒドのみが生成した。これらの結果は、このような基質のイミニウム塩の脱プロトン化によりカルベンを発生させることは困難であることを示唆している。

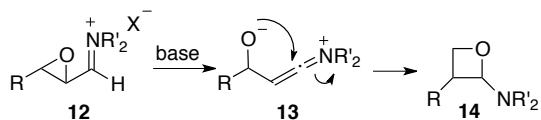


次に、より脱プロトン化を容易にするため、エポキシド **10** とイミニウム塩の間に二重結合を導入した基質の合成を検討した結果、窒素上に *t*-ブチル基とメチル基を有するイミニウム塩 **11** を合成することができた。これ

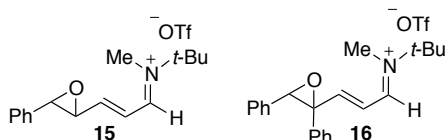
を THF 中、LTMP で処理すると一部エポキシシラン転位をおこした化合物が得られたが、主成績体はアルデヒドであった。種々の捕捉剤を検討したが、カルベンが捕捉された成績体を得ることは不可能であった。現在さらに条件を検討中であるが、脱プロトン化ではなく、スズ・リチウム交換によりアニオンを発生させることを計画し、プロトンのかわりにスズ置換基を有する基質の合成の検討も行っている。



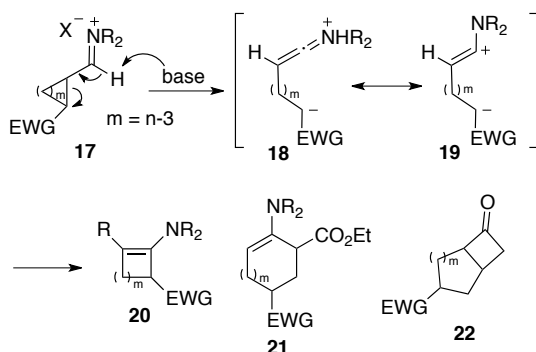
そこで、イミニウムイオンのビニルプロトンの脱プロトン化の最適条件を探索する目的で、シリル基をアルキル基などに置換した化合物 **12** の反応を検討することにした。この基質の場合、エポキシドの開環によって生成するアルコキシド **13** がケテンイミニウム部を攻撃するなどの新しい形式の反応が進行する可能性もあると考えた。



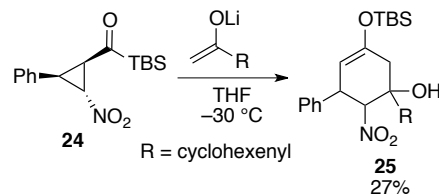
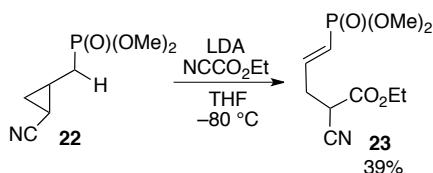
フェニル基を有する基質 **15** は合成することができたが、非常に不安定であり、室温下 30 分以内に分解した。次に、エポキシドのイミニウム側の炭素にシアノ基やフェニル基などの電子求引基を導入することを考えた。シアノ基を有する基質としては、二重結合を含むものと含まないものの双方の前駆体であるアルデヒドの合成は可能であったものの、イミニウム塩への変換が不可能であった。フェニル基を有する基質の場合、二重結合を含む **16** は合成可能であり、これを反応に付したところ、新規化合物が得られた。しかし、この化合物は非常に不安定であり構造決定には至らなかった。現在種々の捕捉剤を検討している。



次に、新しいタイプの反応として、エポキシドのかわりに炭素 n 員環を有する基質を用いることを考えた。すなわち、イミニウム塩 **17** を塩基で処理すると小員環の歪みが駆動力となって脱プロトン化がおこり、ケテンイミニウム **18** が生成するのではないかというものである。この時、ケテンイミニウムの生成に付随して遠隔位にアニオンが発生するため、共鳴構造 **19** は「 $1, n$ -双極子」とみなすことができる。その後、分子内にカチオン部とアニオン部を有するという構造的特徴を利用して種々の反応剤と反応させることにより **20**, **21**, **22** に示すような多官能性の環状化合物が得られると考えた。



このような形式の反応の成否を探る目的で、合成が容易な基質 **22** を合成し、シアノギ酸エチル存在下 LDA で処理したところ、開環が起こった後にエステル化された **23** が得られた。EWG の α -アニオン安定化能が高い程開環はおこりやすいが、逆にその後の反応はおこりにくくなるので、詳細なチューニングが必要である。カルバニオンを発生させる手段としてアシルシランへのエノレートの付加を用いると環化成績体 **25** が得られ、新しい形式の反応に結びつくことが示唆された。



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 9 件)

- 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, 査読有, 69, **2013**, 5823–5828.
- 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.
- Michiko Sasaki, Kei Takeda, Synthetic Potential of Configurationally Unstable Chiral Carbanions, *SYNLETT* (ACCOUNT, invited), 査読有, 23, **2012**, 2153-2164.
- 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.
- Kei Takeda, Michiko Sasaki, DISCUSSION ADDENDUM FOR: [3 + 4] Annulation Using a $[\beta$ -(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. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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 34 件)

1. Michiko Sasaki, 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. Michiko Sasaki, 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. Michiko Sasaki, Enantioselective Synthesis of Allenes via Tandem Enantioselective Reduction/Brook Rearrangement, 10th International Symposium on Organic Reactions, 21-24, Nov., 2011, Yokohama

4. Michiko Sasaki, 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. Michiko Sasaki, 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. Michiko Sasaki, 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. Michiko Sasaki, 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. Michiko Sasaki, 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

<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

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

(2) 分担研究者

研究者番号 :

(3) 連携研究者

研究者番号 :

