

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460015

研究課題名(和文)[1,n]-双極子活性種の発生法の開発と合成反応への展開

研究課題名(英文)Generation of [1,n]-dipolar intermediates and their reactions

研究代表者

佐々木 道子 (Sasaki, Michiko)

広島大学・医歯薬保健学研究院(薬)・准教授

研究者番号：30379888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：小員環の 位にカルバニオンを発生させ、開環させることで1,n-双極子として機能させることを目的に検討を行った。その結果、2-(p-tosylmethyl)cyclopanecarboxylateをアルキリデンもしくはベンジリデンマロネート存在下、アミド塩基であるLiHMDSで処理すると、三員環の開環/マロネート誘導体の付加/分子内マイケル反応/トシルアセテートの脱離がワンポットで進行し、高収率で多官能性のシクロペンテン誘導体が生成するという新規環化反応を見いだした。

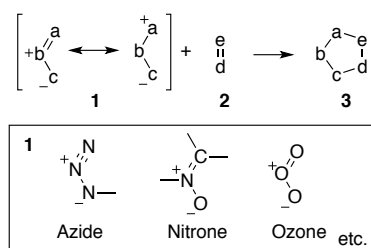
研究成果の概要(英文)：With the aim of developing a method that allows the generation of [1,n]-dipolar intermediates, we focused on base-induced ring-opening reactions of 2-(p-tosylmethyl)cyclopanecarboxylate. When the cyclopropane derivative was treated with LiN(SiMe₃)₂ in the presence of alkylidenemalonate, a cyclopentenecarboxylate derivative, which lacks a tosyl and a methoxycarbonyl groups, was obtained in high yields. We propose a mechanism for a newly developed reaction that involves (1) a Michael addition of a 1,3-dipolar intermediate generated by a base-induced ring opening to the malonate, (2) the formation of a five-membered ring bearing a p-tosylmethylcarbanion moiety via an intramolecular Michael reaction of the generated malonate anion to an α,β -unsaturated sulfone moiety, (3) the formation a four-membered ring by intramolecular attack of the carbanion to an ester carbonyl group, and (4) the formation of cyclopentenecarboxylate by liberation of p-tosylacetate via a formal cycloreversion.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 合成化学 三員環 1,n-双極子 環化反応

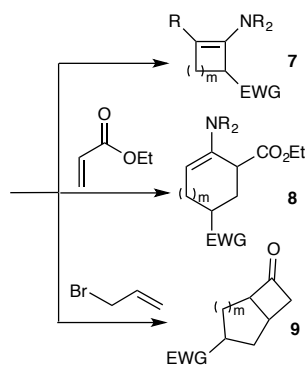
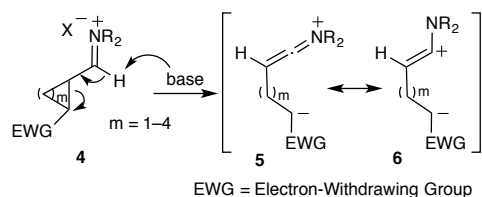
1. 研究開始当初の背景

1,n-双極子とは、両末端に正電荷と負電荷を有するような共鳴構造を有する n 個の原子からなる化学種を指す。1,3-双極子 **1** はアルケンなどの親双極子 **2** と環化付加反応 (1,3-双極子付加反応) を起こすため、ヘテロ五員環化合物の合成において汎用されており、アジド、ナイトロンなど数多くの化学種が報告されている。一方、1,4-双極子を用いれば六員環化合物が生成することになるが、その報告例は 1,3 双極子と比較して少ない。それは正電荷と負電荷が共役していないために不安定で、発生法が限られているためと考えられる。

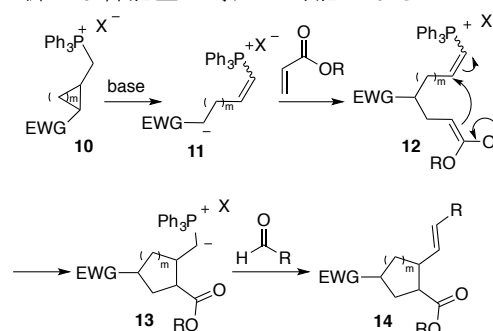


2. 研究の目的

新規 1,n-双極子発生法を開発し、その合成化学的有用性を確立することを目的に、歪みの大きな三員環の塩基による開環反応を利用することを考えた。例えば、三員環を持つイミニウム塩 **4** を塩基で処理することにより脱プロトン化/三員環の開環が連続的に進行すれば、ケテンイミニウム **5** が生成する。この際、ケテンイミニウムの生成に伴い遠隔位にアニオンが発生するため、共鳴構造 **6** は「1,4-双極子」とみなすことができる。また、三員環を四員環 ($m=2$) や五員環 ($m=3$) とすることで、1,5-双極子、1,6-双極子などに拡大することも可能である。生成した双極子は、分子内で反応、もしくは不飽和エステル、ハロゲン化アリルなどで捕捉することで、**7-9** のような環状化合物として単離することができる考えた。



さらに、イミニウムのかわりにホスホニウムを導入した基質を用いても原理的には同様の反応が進行するはずである。この時、生成した 1,n-双極子 **11** に不飽和エステルなどを反応させると環化がおこった後にイリドが再生するため、これをアルデヒド、ケトンと反応させることによって、Wittig 反応を経て多官能性の環化体 **14** が得られることになる。すなわち、アニオンを発生させるために導入したホスホニウム基を除去すると同時に新たな官能基の導入が可能となる。



三員環に電子供与基であるドナーと電子求引基であるアクセプターを導入した Donor-Acceptor (D-A) cyclopropane は環形成反応のビルディングブロックとして古くから利用されてきたが、最近、再び注目を集めるようになり多くのバリエーションが報告されている。しかし、それらの多くはエステル基のようなアクセプターにルイス酸が配位することによって進行するものであり、カルバニオンをトリガーとして用いた例はほとんど無く、特に、それを利用する環化反応についての報告例はない。これは、カルバニオンの発生に必要な電子求引基を除去することが困難なこと、また、複雑なアニオン移動を制御する必要があり、ポリマー化などが起こりやすいことに起因すると考えられる。本反応の場合、ホスホニウム基は Wittig 反応によって除去することが可能であるので、反応条件を精査すれば新規環化反応となると考えた。ホスホニウム塩以外にも、ホスホニオ基、ホスホノ基、スルホニル基などを有する基質も同様の反応を起こす可能性があり、またそれぞれに対応するオレフィン化反応によって除去することができるので、併せて検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 1,n-双極子前駆体の合成法の確立

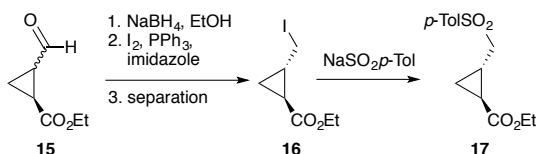
1,n-双極子前駆体として三員環化合物を用いる際には、電子求引基 (EWG) の性質が大きな影響を及ぼすと考えられる。すなわち、電子求引基の α -アニオン安定化能が高い程開環は起こりやすいが、その後の反応は起こりにくくなる。そこで、それらの関係性を明らかにするために、種々の置換基を有する三員環化合物の合成法を確立する。

(2) 1,n-双極子の発生とその反応の検討

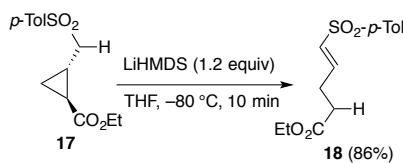
(1)で得られた種々の三員環化合物の塩基による開環を検討する．効率良く開環が起こる条件を見いだした後，不飽和エステルなどによる捕捉を検討する．その後の環化反応も複雑なアニオンの移動を伴うので，反応条件のチューニングを詳細に行う．

4. 研究成果

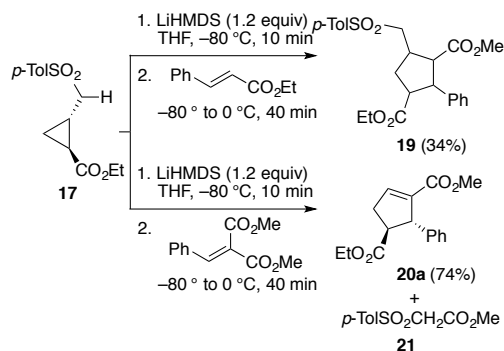
イミニウム塩，ホスホニウム塩を有する三員環化合物はその単離精製に困難を伴うことも多いため，まずは，文献既知のアルデヒド **15** から，容易に合成することが可能なスルホニル誘導体 **17** を用いて反応を検討した．



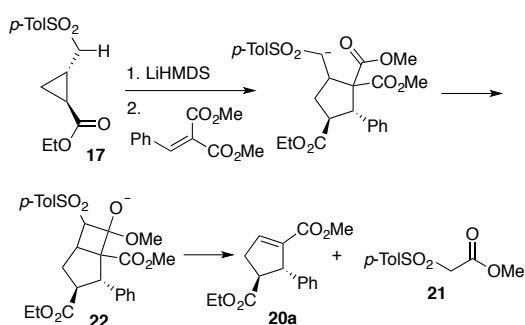
17 の開環反応を検討したところ，塩基として LiHMDS を用い， -80°C で 10 分間処理することで，開環体 **18** が高収率で *E* 選択的に得られることが明らかになった．



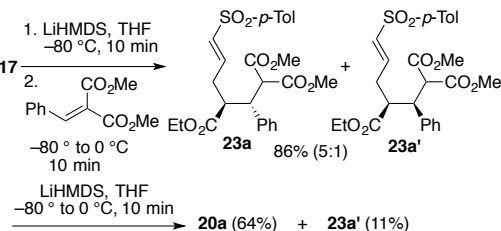
そこで，塩基を加えた後に桂皮酸エチルを加え昇温させると，目的どおり環化反応が進行し，**19** が 34% の収率で得られた．さらに興味深いことに，ベンジリデンマロネートと反応を用いると，トシル基とメトキシカルボニル基を欠く **20a** が 74% の収率で生成した．この時，メチル *p*-トシルアセテート **21** も単離された．



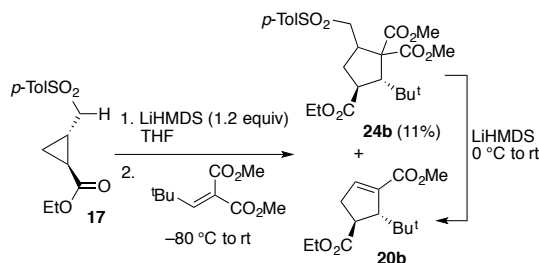
20a は環化反応が進行した後に，四員環中間体 **22** を経由して生成したと考えれば説明可能であるが，このような形式の反応はほとんど知られていないため，中間体の単離を検討することにした．



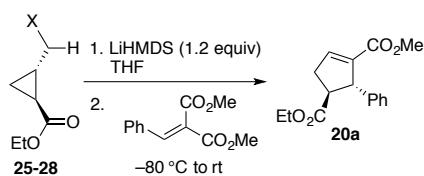
ベンジリデンマロネートを用い，低温で反応を停止すると，開環した後に付加が起こった **23a**, **23a'** が単離された．これらを LiHMDS で処理した場合，**23a** は環化体 **20a** に変換されたが，**23a'** は回収された．



しかし，ベンジリデンマロネートのかわりに 2-(2,2-ジメチルプロピリデン)マロネートを用いたところ，スルホニル基が脱離する前の環化体 **24b** が単離され，これを LiHMDS で処理すると，**20b** に変換された．このことから四員環中間体 **22** を経由する反応機構が支持された．

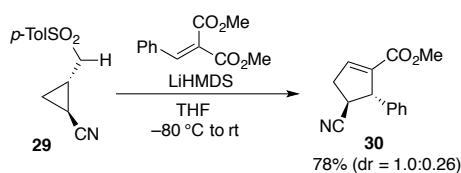


Julia タイプの反応などに付すことなく電子求引基であるスルホニル基の脱離が可能ということが明らかになったため，スルホニル基のかわりにエステル基，シアノ基，ホスホノ基，ホスホニオ基を有する基質 **25-28** を合成し，同様の反応に付したところ，同一の成績体 **20a** が得られることがわかった．しかし，収率はスルホニル誘導体 **17** の場合が最も高かった．



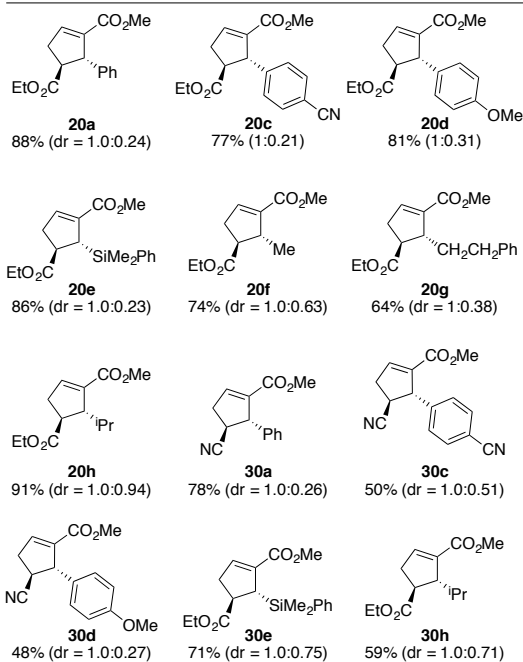
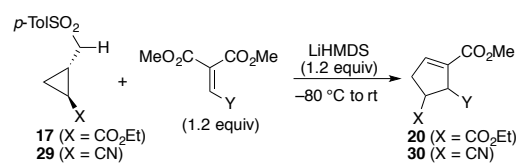
s.m.	X	yield (%)
25	CO ₂ Et	12
26	CN	19
27	P(O)(OMe) ₂	37
28	P(O)Ph ₂	26

次に電子求引基としてエステル基のかわりにシアノ基を有する基質 **29** を用いて反応を検討した。**29**は塩基で処理すると分解するが、ベンジリデンマロネート存在下、塩基を加えるという条件で反応を行うことにより、対応する環化体 **30a** が 78%の収率で得られた。



基質 **17**, **29** について、種々のマロネート誘導体を用いて反応を行った。**17**の場合もマロネート誘導体をあらかじめ系内に入れておくことで収率が向上し、最大 88%で目的の環化体を得られた。ただし、エチリデンマロネートの場合は、エチリデンマロネートの LiHMDS による脱プロトン化が競合するため、基質を塩基で処理した後に加えた。完全な反応の最適化は終了していないが、フェニル誘導体、アルキル誘導体、シリル誘導体すべての場合において満足ゆく収率で環化体を得られることがわかった。また、生成物の相対配置は成績体の NOE 相関により決定した。

以上、カルバニオンをトリガーとして、三員環を開環させることで 1,3-双極子として機能させ、高い収率でジアステレオ選択的に多官能性シクロペンテノン誘導体を得ることに成功した。また本反応では、カルバニオンを発生させるために導入した電子求引基を反応中に除去することが可能であり、機構的にも四員環を経由する興味深いものである。今後、さらに反応の適用範囲を明らかにするとともに三員環を四員環に拡張するなど、1,*n*-双極子への展開が今後の課題である。



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 8 件)

- ① Michiko Sasaki, Masafumi Ando, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Spontaneous Oxygenation of Silyloxy-*N*-Silylketenimines to α -Ketoamide, *Org. Lett.* 査読有, 18, **2016**, 1598–1601. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00455
- ② Looniva Shrestha, Shizuo Kayama, Michiko Sasaki, Fuminori Kato, Junzo Hisatune, Keiko Tsuruda, Kazuhisa Koizumi, Nobuyuki Tatsukawa, Liansheng Yu, Kei Takeda, Motoyuki Sugai, Inhibitory Effects of Antibiofilm Compound 1 in *Staphylococcus Aureus* Biofilms, *Microbiol. Immunol.* 査読有, 60, **2016**, 148–159. DOI: 10.1111/1348-0421.12359
- 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, *J. Org. Chem.* 査読有, 80, **2015**, 11013–11020. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02178
- ④ Michiko Sasaki, Yasuhiro Kondo, Ta-ichi Moto-ishi, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Enantioselective Synthesis of Allenylenol Silyl Ethers via

Chiral Lithium Amide-Mediated Reduction of Ynenoyl Silanes and Their Diels-Alder Reactions, *Org. Lett.* 査読有, 17, **2015**, 1280–1283.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00261

- ⑤ Masafumi Ando, Michiko Sasaki, Izumi Miyashita, Kei Takeda, Formation of 2-Cyano-2-siloxyvinylallenes via Cyanide-Induced Brook Rearrangement in γ -Bromo- $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ -unsaturated Acylsilanes, *J. Org. Chem.* 査読有, 80, **2015**, 247–255.
DOI: 10.1021/jo502323v
- ⑥ Yasuhiro Kondo, Michiko Sasaki, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Enantioselective Synthesis of α -Silylamines by Meerwein - Ponndorf - Verley-Type Reduction of α -Silylimines by a Chiral Lithium Amide, *J. Org. Chem.* 査読有, 79, **2014**, 3601–3609.
DOI: 10.1021/jo500441a
- ⑦ Michiko Sasaki, Tomo Takegawa, Kunihiro Sakamoto, Yuri Kotomori, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Base-Dependent Enantioselective Deprotonation/Acylation of α -Amino Nitriles, *Synfacts*, 査読有, 10, **2014**, 198–198.
DOI: 10.1055/s-0033-1340569
- ⑧ Michiko Sasaki, Tomo Takegawa, Kunihiro Sakamoto, Yuri Kotomori, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda, Enantioselective Deprotonation - Acylation of α -Amino Nitriles, *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, 52, **2013**, 12956–12960.
DOI: 10.1002/anie.201306443

[学会発表] (計 40 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*, 20-22 Apr 2016, Osaka.
- ② 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, 9-13 Nov 2015, Kyoto.
- ③ Michiko Sasaki, Yuri Kotomori, Kei Takeda, Enantioselective Deprotonation-Substitution of α -Chelating Group-Substituted Nitriles, 44th National Organic Symposium, Jun 28-Jul 2 2015, College Park, USA.
- ④ Michiko Sasaki, Masafumi Ando, Kei Takeda, Formation of α -Keto Amides from α -Siloxy-*N*-Silylketenimines via Air Oxidation, 44th National Organic

Symposium, Jun 28-Jul 2 2015, College Park, MD, USA.

- ⑤ Michiko Sasaki, Yuri Kotomori, Tomo Takegawa, Kunihiro Sakamoto, Rumiko Shimabara, Kei Takeda, Reactivity and Configurational Stability of α -Nitrile Carbanions, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry, 23-26 Sep 2013, Kyoto.
- ⑥ Michiko Sasaki, Yuri Kotomori, Tomo Takegawa, Kunihiro Sakamoto, Rumiko Shimabara, Kei Takeda, Enantioselective Deprotonation - Benzoylation of α -Amino Nitriles, 43rd National Organic Chemistry Symposium, 23-27 Jun 2013, Seattle, USA.
- ⑦ Masafumi Ando, Michiko Sasaki, Kei Takeda, Generation and Trapping of *N*-Silyl Ketenimins at Low Temperature, 43rd National Organic Chemistry Symposium, 23-27 Jun 2013, Seattle, USA.
- ⑧ Yasuhiro Kondo, Michiko Sasaki, Kei Takeda, Synthesis of α -Silylamines by Enantioselective Reduction of α -Silylimine, 43rd National Organic Chemistry Symposium, 23-27 Jun 2013, Seattle, USA.

[図書] (計 1 件)

- ① Michiko Sasaki, Kei Takeda, Wiley, Brook Rearrangement in Molecular Rearrangements in Organic Synthesis (Ch. 6), **2015**, 151-182.

[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

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 : 3037988