

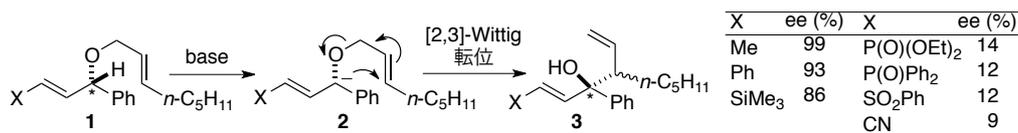
共役性電子求引基に隣接するキラルカルバニオンの立体化学的安定性の評価法の開発とその炭素求電子剤による捕捉

広島大院医歯薬 ○池本陽峰, 佐々木道子, 藤原美智, 竹川 友, 武田 敬

近年キラルカルバニオンを有機合成において活用する試みは注目を浴びつつあり, これまで立体化学的に不安定で発生が困難と考えられてきたキラルな置換ベンジルアニオンでも, スパルテインのような外部不斉配位子を用いれば, ラセミ化を伴わずに炭素-炭素結合を形成することが可能になってきた. しかし, この手法でもベンジルアニオンが適用の限界であり, 合成反応で汎用されるケトン, エステル, ニトリル基などの共役性電子求引基の隣接位におけるエナンチオ選択的な不斉点の構築には全く歯が立たない. これらの共役性電子求引基が炭素-炭素結合に用いられるのは, 脱プロトン化により生成するカルバニオンがエノレートやケテンイミネートとなって安定化されるためであり, 逆にそれによりキラリティは失われてしまう. 実際, 計算で求められた α -ニトリルカルバニオンの反転障壁は 0.45 kcal/mol^1 であり事実上寿命は無いに等しい. われわれは, このような共役性電子求引基に隣接するキラルカルバニオンでも, (1) キラルカルバニオンの発生と求電子剤との反応を協奏的に行う, (2) ラセミ化の速度を, キレーション, 溶媒和などにより抑制する, (3) ラセミ化よりも速い求電子置換反応を使用する, などの工夫を施すことによって, キラル合成素子として利用できるのではないかという着想のもと研究を行ってきた. その結果, (1) エステル基やシアノ基に隣接するキラルカルバニオンでも, その立体化学的安定性 (ラセミ化のしにくさ) を定量的に評価できる方法の開発, そして (2) 脱プロトン化によりシアノ基の隣接位にキラルカルバニオンを発生させた後求電子剤と反応させることにより, 最大 80% ee で 4 級不斉炭素中心を構築可能な方法論の開発に成功したので報告する.

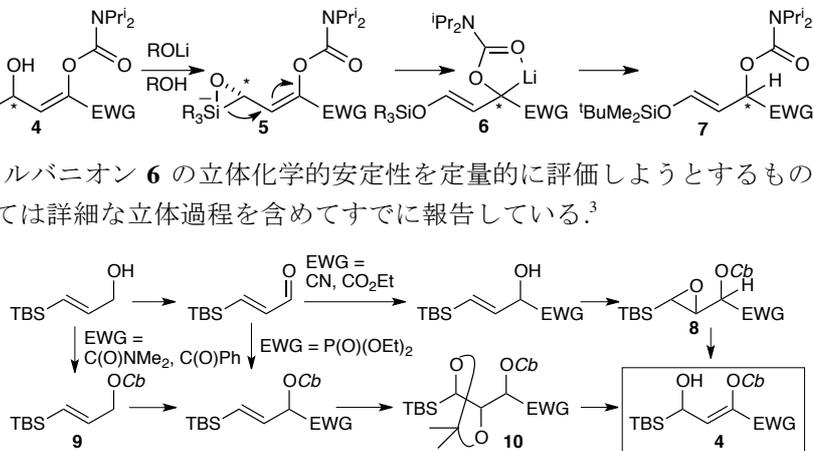
共役性電子求引基に隣接するキラルカルバニオンの立体化学的安定性を評価する方法の開発

われわれは既に, アリルエーテル誘導体 **1** の [2,3]-Wittig 転位における不斉誘起の度合いに基づき, 置換基 X に隣接するキラルカルバニオン **2** の立体化学的安定性を定量的に評価する方法の開発に成功している.² この方法を用いることで, Hoffmann テストなどの従来法では不可能であったシアノ基やヘテロ原子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に関する知見を得ることができた. しかし, この方法でも, シアノ基, リン, イオウなどのヘテロ原子置換基については, 生成物 **3** の鏡像体過剰率が 10%程度であるため, 明確に評価することは困難であった.



そこで, 分子内反応である [2,3]-Wittig 転位と比較しても格段に速いプロトン性溶媒によるプロトン化反応に着目した. すなわち, 光学活性な α -シリルアルコール **4** を, プロトン性溶媒中塩基で処理し, 生成するシリケート中間体 **5** の Brook 転位成績体であるエノールシリルエーテル **7** における不斉転写の度合いに基づき, 共役性電子求引基 (EWG) に隣接するキラルカルバニオン **6** の立体化学的安定性を定量的に評価しようとするものである. EWG がシアノ基の基質に関しては詳細な立体過程を含めてすでに報告している.³

原料であるホモキラルな **4** の合成は, ホモキラルなエポキシシラン **8** (EWG = CN, CO₂Et) もしくは β, γ -ジヒドロキシ誘導体 **10** の塩基による開環反応 (EWG = C(O)Ph), そして **9** から導いたアリルカルバメート誘導体 *rac*-**4** のキラルカラムによる分取 (EWG = C(O)NMe₂, P(O)(OEt)₂) により行った.

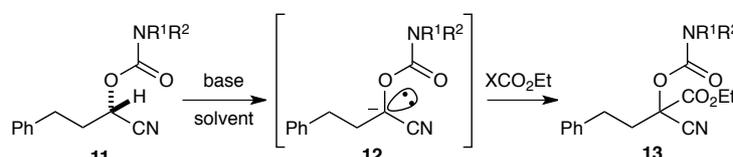


得られたホモキラルな α -シリアルアルコール **4** を *t*-BuOH 中、25 °C で 0.05 当量の *t*-BuOLi で 15 分間処理したところ、**7** が 0~96% ee で得られた。この結果に基づくと、これまで発生させること自体不可能と考えられていた上記共役性電子求引基に隣接するキラルカルバニオンの立体化学的安定性は、 $P(O)(OEt)_2 > CN > C(O)NMe_2, CO_2Et > C(O)Ph$ の順に減少することが明らかになった。本手法は、上記の [2,3]-Wittig 転位を用いる方法と、評価対象となる置換基に関して相補的な関係にあり、かなり広範囲の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ことが可能となった。

4 $\xrightarrow[t-BuOH, 25^\circ C, 15 \text{ min}]{t-BuOLi}$ 7		
EWG	yield (%)	ee (%)
$P(O)(OEt)_2$	97	96
CN	86	75
$C(O)NMe_2$	85	34
CO_2Et	92	32
$C(O)Ph$	57	0

脱プロトン化により発生させたシアノ基に隣接するキラルカルバニオンの求電子剤による捕捉

上記の結果は、シアノ基に隣接するキラルカルバニオンが、プロトンのような反応性の高い求電子剤が大過剰に存在すれば、カルバモイルオキシ基によるキレーションの助けによりラセミ化せずに捕捉される可能性を示唆している。そこで、入手容易なホモキラルな *O*-カルバモイルシアノヒドリン誘導体 **11** を基質として、塩基による脱プロトン化の後、求電子剤との反応により多官能性の 4 級炭素中心を構築することを検討した。求電子剤として、立体的障害が小さなシアノおよびクロロギ酸エチル、塩基として大きさの異なる LDA, lithium tetramethylpiperidide (LTMP), 溶媒として THF, Et₂O, toluene, 反応温度 -111 °C ~ -50 °C という条件で行った。その結果の一部を右下表に示す。



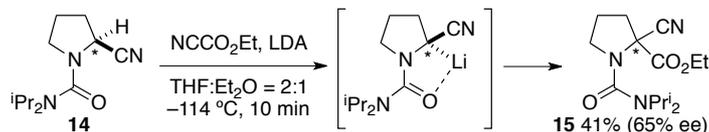
これらから、(1) カルバメートの窒素上の置換基としてはジメチル基、(2) 塩基は LDA、

求電子剤はシアノギ酸エチル、それらの当量数は両方とも 3.0 当量、(3) 溶媒は Et₂O/THF = 1:1、(4) 温度は -111 °C、という条件が最も良く、80% ee で多官能性の **13** が得られることがわかった。本反応の成否は、(1) キラルカルバニオン **12** のラセミ化、(2) 塩基と求電子剤との反応、(3) 塩基による脱プロトン化、の相対的な速度に依存している。例えば、塩基に対して求電子剤の当量数が多いと塩基と求電子剤との反応が主となり、また求電

R ¹ , R ²	base (equiv)	electrophile (equiv)	T (°C)	solvent	yield (SM) (%)	ee (%)
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	ClCO ₂ Et (5.0)	-80	Et ₂ O	86 (0)	2
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-80	Et ₂ O	31 (56)	42
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-80	toluene	26 (69)	10
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-80	THF	19 (77)	36
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-80	Et ₂ O	76 (0)	26
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-50	Et ₂ O	32 (66)	34
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LDA (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-98	Et ₂ O	46 (44)	50
<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	LTMP (1.1)	NCCO ₂ Et (5.0)	-80	Et ₂ O	29 (65)	50
-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	LDA (3.0)	NCCO ₂ Et (3.0)	-98	Et ₂ O	72 (23)	51
-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	LDA (3.0)	NCCO ₂ Et (3.0)	-98	Et ₂ O	85 (0)	59
Me, Me	LDA (3.0)	NCCO ₂ Et (3.0)	-98	THF:Et ₂ O = 1:1	91 (0)	72
Me, Me	LDA (3.0)	NCCO ₂ Et (3.0)	-111	THF:Et ₂ O = 1:1	72 (0)	80

子剤が少ないとラセミ化が優先する。これらの結果は、(1)~(3) の反応速度は同程度であり、したがって、シアノ基のような共役性電子求引基に隣接するキラルカルバニオンでもカルバメートのキレーション能によって立体化学的安定化される場合、シアノギ酸エチルのようなコンパクトな求電子剤と組み合わせることにより、合成反応として実用可能なレベルの不斉反応になり得るということを示している。

本反応は、アミノ酸から入手容易な α -アミノニトリル **14** にも適用可能であり、最大 65% ee でアシル化体 **15** が得られた。



キラル α -ニトリルカルバニオンは、その極めて小さな反転障壁から、炭素求電子剤で捕捉することはおろか、発生させることも不可能と考えられてきたが、以上の結果はこれまでの常識を覆す新たな不斉合成の概念を提供するものである。

- (1) Carlier, P. R. *Chirality* **2003**, *15*, 340-347.
- (2) Sasaki, M.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4663-4666.
- (3) Sasaki, M.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Takeda, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3363-3366.