

論文内容要旨

累積二重結合化合物のエナンチオ選択的合成
におけるシアノ基の活用

主指導教員：武田 敬教授
(基礎生命科学部門 創薬合成化学)

副指導教員：松浪 勝義教授
(基礎生命科学部門 生薬学)

副指導教員：佐々木 道子准教授
(基礎生命科学部門 創薬合成化学)

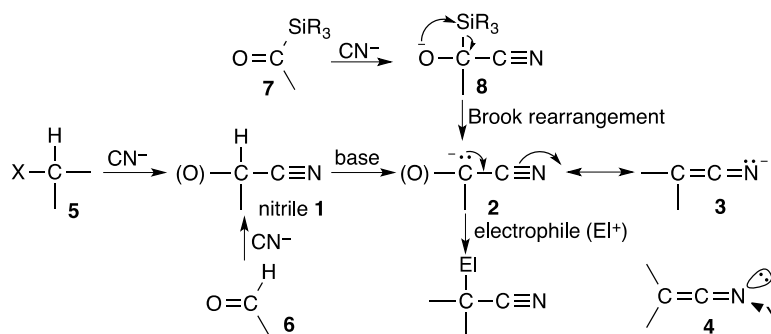
安藤 雅史

(医歯薬保健学研究科 薬科学専攻)

累積二重結合化合物のエナンチオ選択的合成におけるシアノ基の活用

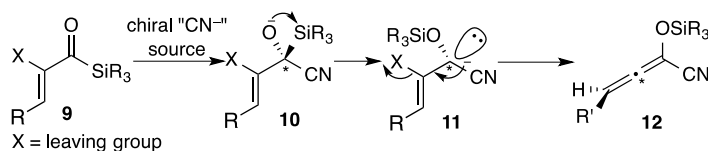
平成 24 年度入学 安藤 雅史
主 指 導 教 員 武田 敬

ニトリル誘導体 **1** は α -水素の脱プロトン化 (**1** \rightarrow **2**) によってケテンイミネート **3** となり、 α -位への置換基の導入が可能になるため、ケトンやエステルとともに炭素-炭素結合形成反応において中心的な位置を占めている。特に、直線構造に起因する低い立体要求性から、立体障害の大きな求電子剤との反応で威力を発揮する点で、ケトンエノレート等と比較して優れているため最近注目を集め始めている。ニトリル誘導体のユニークな点は、ハロアルカンに対するシアノイオンによる求核置換反応 (**5** \rightarrow **1**) やアルデヒドへの付加反応 (**6** \rightarrow **1**) などによって、シアノ基自体を直接炭素骨格に導入可能なことで、これによって合成手法における自由度が格段に高められる。われわれの研究室では、(1) シアノ基がカルボニル基に容易に付加反応を起こすこと、そして (2) α -水素の脱プロトン化後窒素原子で求電子剤 (Y) が反応すれば、累積二重結合を持つケテンイミン **4** になることに着目し、前者では、アシルシラン **7** との反応で生成する α -ニトリルカルバニオンの発生 (**8** \rightarrow **2**) を引き金とするアレン誘導体のエナンチオ選択的合成を検討した。そして後者では、中心性不斉をケテンイミン **4** の軸性不斉へ転写することを目的とする基礎的な研究を行い、その過程で *N*-シリルケテンイミンの空気酸化反応を見出した。



1. γ -ブromo- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アシルシランに対するシアノイオンの付加を引き金とするアレン誘導体のエナンチオ選択的合成

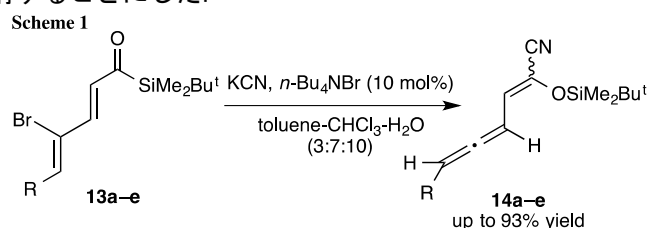
α 位に Br のような脱離基 X を有するアシルシラン **9** に対してキラルなシアノ源を反応させた場合、シアノイオンがエナンチオ面選択的に付加



すれば場合、付加体 **10** において Brook 転位が起こり、キラルカルバニオン **11** が発生する可能性がある。この時、脱離基が二重結合上にある場合、脱離後の成績体がアレン **12** となるので、そのキラリティが軸不斉として保持される可能性がある。すなわち **11** のラセミ化よりも速くもしくは C-Si 結合の開裂と脱離基 X の脱離が協奏的に進行すれば、エナンチオ面の選択性がアレンの軸性不斉に転写され C1 上にシアノ基とシロキシ基を有する多官能性のアレン **12** がエナンチオ選択的に生成することになる。

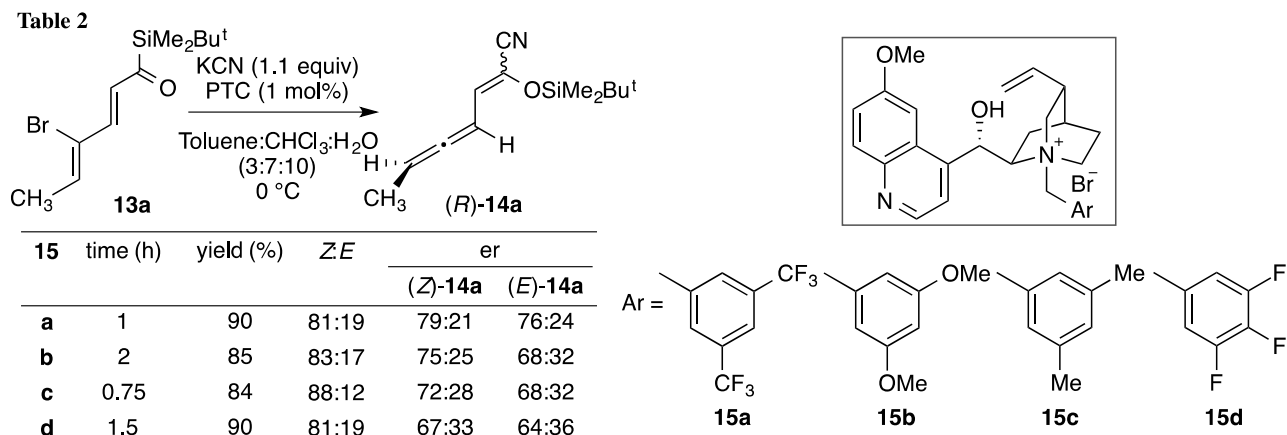
そこで KCN を、相間移動触媒 (PTC) として *n*-Bu₄NBr を用いて反応を行ったが、複雑な混合物が得られたのみで **12** に対応するアレン誘導体を得ることはできなかった。この結果は、シアノ基の α -位が立体的に混雑しているため脱離に適した配座をとりにくいことに起因すると考え、カルボニル基と脱離基の間に二重結合を挿入した基質 **13** について、ラセミ体のアレン生成反応から検討することにした。

種々条件を検討した結果、toluene-CHCl₃-H₂O (3:7:10) 中、PTC として *n*-Bu₄NBr (10 mol%) を用いた時に最も収率良くアレン誘導体 **14a-e** が生成することがわかった (Scheme 1)。



次に、本反応をエナンチオ選択的の反応に拡張することを目的として、キラルなシアノイオン源を検討した。われわれは、シアノイオンの対カチオンをキラルにすることによってキラルなシアノイオン源を発生させることを意図し、入手容易なシノコナルカロイドから

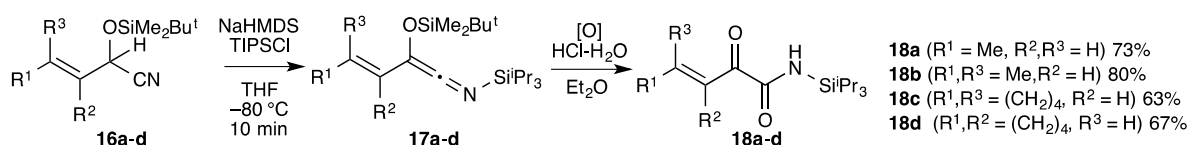
導かれる四級アンモニウム塩 **15a-d** に着目した。 *n*-Bu₄NBr で確立した条件下 **13a** について反応を行ったところ、最大エナンチオマー比 (79:21) で対応するアレン誘導体 **14a** が得られた。 また、更に詳細な検討を行い、反応の立体過程を明らかにした。



α -シロキシ-*M*-シリルケテンイミンの空気酸化による α -ケトアミドの生成

次に、キラル α -ニトリルカルバニオンの中心性不斉をケテンイミンの軸性不斉に転写することを究極の目的として、まずは α -ニトリルカルバニオンの *M*-シリル誘導体 (*M*-シリルケテンイミン) の発生条件を検討することにした。 *M*-シリルケテンイミンは文献既知の化合物だが、われわれの目的とする -100°C 程度の低温で生成可能か、またそれらをラセミ化させることなく捕捉可能かどうかはこれまでに明らかにされていない。

共役アルデヒドの *O*-シリルシアノヒドリン誘導体 **16a-d** を THF 中、¹Pr₃SiCl の存在下 NaN(SiMe₃)₂ (NaHMDS) で -80°C 、10 分間処理し水でクエンチしたところ、*M*-シリルケテンイミン **17a-d** が空気酸化されて生成したと考えられる α -ケトアミド誘導体 **18a-d** が好収率で得られた。シリル化がおこらず *M*-シリルケテンイミンが生成していない場合には、水を加えることによって原料である **16** が回収されることから、*M*-シリルケテンイミンが -80°C 、10 分という条件下で生成可能なことが明らかになった。



M-シリルケテンイミンの空気酸化反応は全く知られていないこと、また、 α -ケトアミド自体有用な合成中間体だが効率的な合成法が無いことから、反応機構を明らかにすることにした。脱気・遮光、一重項酸素発生、脱水・加水などの条件下での反応を行った結果、以下のような三重項酸素による 1,2-dioxetanimine **19** もしくは 1,2-dioxane **20** を経る反応機構を提出するに至った。

