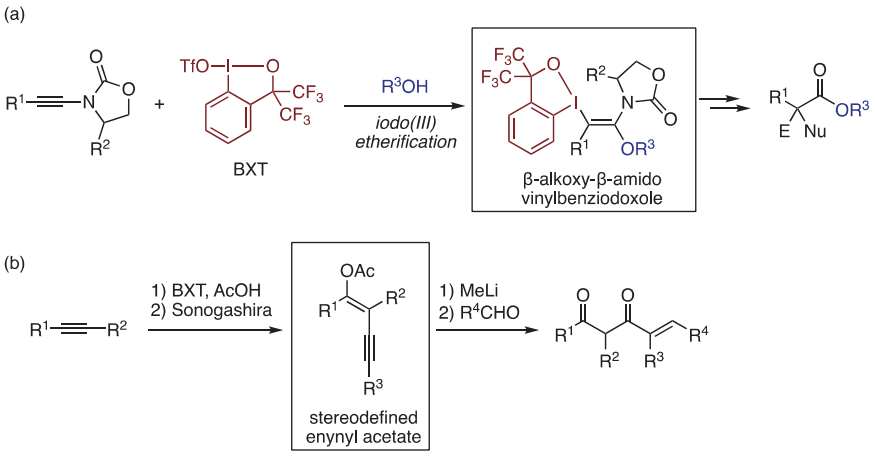
88　アルキンを起点とする高難度エノラート反応の開拓	吉戒　直彦

【目的】エノラートは有機合成化学における最も有用な反応活性種のひとつであり、生物活性天然物や医薬品分子の合成に不可欠な炭素骨格形成反応において、基礎研究・応用研究を問わず数多く利用されている。エノラート類は、最も一般的には、カルボニル化合物の脱プロトンにより事前にあるいは反応系中で調製される。しかし、この方法は、例えば非対称カルボニル化合物の脱プロトンの位置の制御や、エノラート C=C 結合の幾何異性の制御は必ずしも容易ではない。本研究では、アルキンを出発物質とする新規エノラート等価体・前駆体の創出と、その反応制御による高難度のエノラート変換反応の開発を目的として検討を行った。

【方法】筆者らのグループは以前、三価ヨウ素化合物ベンズヨードキソールトリフラート（BXT）を求電子剤として用いるアルキンの *trans*–二官能基化反応を開発した。例えば、アルキンに対して BXT とアルコールを作用させるとヨード（Ⅲ）エーテル化反応が位置および立体選択的に進行し、既存の手法では得難い多置換ビニルエーテル化合物が得られた。この反応様式を、電子豊富なアルキンとして有用なイナミド類へと展開し、多置換エステル・アミド由来のエノラートの等価体合成とその合成的応用に取り組んだ。さらに、カルボン酸を求核剤とするアルキンの *trans*-ヨード（Ⅲ）アシロキシ化と引き続くクロスカップリングによって得られる多置換ビニルエステルを、高度に立体の制御されたエノラートの前駆体として利用する試みも行った。

【結果】オキサゾリジノンを窒素置換基としてもつイナミドに対して、BXT（1.2 当量）とアルコール（5 当量）を室温下、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール（HFIP）またはジクロロメタン中で作用させることにより、*trans*-ヨード（Ⅲ）エーテル化反応が円滑に進行し、対応するβ-アルコキシ-β-アミドビニルベンズヨードキソール（VBX）が中程度から良好な収率で得られた。反応は完全な位置および立体選択性を伴って進行し、種々の第一級および第二級アルコールに加え、脂肪族および芳香族置換基をもつイナミドへと適用可能であった。本生成物は、ヨウ素（Ⅲ）部位を利用したクロスカップリング反応と、それによって得られるα-アルコキシエナミドへの求電子的臭素化を施すことにより、高度に官能基化されたエステル類へと導くことができた。一方、BXT とカルボン酸を用いたアルキンの *trans*-ヨード（Ⅲ）アシロキシ化反応と、引き続く薗頭カップリングによって、種々の多置換エニニルアセテートを位置および立体選択的に得ることができた。これらのエニニルアセテートのメチルリチウムによる脱アセチル化によって発生させた多置換α-アルキニルエノラートが種々のアルデヒドと反応し、γ,δ-不飽和-β-ジカルボニル化合物を高収率で与えることを見出した。DFT 計算の結果、本反応は、アルデヒドに対するエノラートγ位での付加（アルキニロガスアルドール反応）および分子内環化によるオキセテン中間体の生成と開裂を伴うカスケードプロセスを経て進行することが示唆された。

アルキンを起点とするエノラートの等価体および前駆体の合成と反応



88. アルキンを起点とする高難度エノラート反応の開拓

吉戒　直彦

東北大学 大学院薬学研究科 分子設計化学分野

Key words：有機合成，炭素炭素結合生成，エノラート，アルキン，立体選択的合成

緒　言

エノラートは有機合成化学における最も有用な反応活性種のひとつであり、生物活性天然物や医薬品分子の合成において不可欠な炭素骨格形成反応において、基礎研究・応用研究を問わず幅広く利用されている。エノラート類は、最も一般的には、カルボニル化合物の脱プロトンによって事前にあるいは反応系中で調製される。しかしながら、この方法では、反応の立体選択性の重要な因子であるエノラートの C=C 結合の幾何異性を制御することは必ずしも容易ではない。また、非対称なカルボニル化合物については、脱プロトンの位置の制御という困難も伴う。特に、様々な置換基をもつ非環状のカルボニル化合物から、単一の幾何異性をもつ三置換エノラートを調製する一般的方法は存在せず、このことがエノラート反応によって官能基の密集した炭素骨格を立体選択的に構築する上での障壁となっている。この問題について一般性の高い解決策を提供することを目的として、本研究ではアルキンを出発物質とする新規エノラート等価体・前駆体の創出と、その反応制御による高難度のエノラート変換反応の開発を試みた。具体的には、電子豊富アルキンとして有用なイナミドに対して、三価ヨウ素置換基とアルコキシ基を *trans* 付加させるヨード（Ⅲ）エーテル化反応の開発に成功した。本反応は、三価ヨウ素化合物であるベンズヨードキソールトリフラート（BXT）を求電子剤、種々のアルコールを求核剤として用いることで進行し、β-アルコキシ-β-アミドビニルベンズヨードキソールを立体選択的に与える。本生成物は、その後の分子変換によって官能基の密集したエステルへと変換可能な、エステルエノラート等価体として機能することを明らかにした。また、アルキンに対する BXT とカルボン酸による *trans*-ヨード（Ⅲ）アシロキシ化反応を起点として多置換エニニルアセテートを合成し、それから生じる立体化学の規定されたα-アルキニルエノラートのアルデヒドに対する付加を検討した。その結果、反応はアルキニルエノラートのγ位におけるアルドール付加から始まるカスケードプロセスを経て、γ,δ-不飽和β-ジケトンを選択的に与えることを見出した［1］。

方　法

1. イナミドのヨード（Ⅲ）エーテル化

筆者らは以前、三価ヨウ素化合物ベンズヨードキソールトリフラート（BXT）を求電子剤として用いるアルキンの *trans*-二官能基化反応を開発した。例えば、アルキンに対して BXT とアルコールを作用させるとヨード（Ⅲ）エーテル化反応が位置および立体選択的に進行し、既存の手法では得難い多置換ビニルエーテル化合物が得られた［2，3］。この反応様式を、電子豊富なアルキンとして有用なイナミド類へと展開すべく検討を行った。オキサゾジリジノン置換基を有する種々のイナミドと BXT は文献既知の方法によって合成し、アルコールについては市販のものをそのまま用いて反応を実施した。

2. アルキニルエノラート前駆体の合成と反応

上記のアルキンのヨード（Ⅲ）エーテル化反応について、アルコールの代わりに酢酸を求核剤として用いることによりヨード（Ⅲ）アシロキシ化反応を実施した。得られたβ-アシロキシビニルベンズヨードキソールを薗頭

カップリングに付すことで、エニニルアセテートを合成した。一連のエニニルアセテートについて、脱アセチル化によるエノラートの発生と引き続く求電子剤（アルデヒド）による捕捉を試みた。種々のアルキンをはじめ、一連の合成に用いた原料は市販品を用いるか、文献既知の方法によって合成した。

結果および考察

1. イナミドのヨードエーテル化

まず、ブチル基およびフェニル基をもつイナミドについて、BXT とメタノールを用いたヨード（Ⅲ）エーテル化反応の反応条件の最適化を行った。その結果、前者のイナミドについてはヘキサフルオロイソプロピルアルコール（HFIP）溶媒中、1.2 当量の BXT と 5 当量のメタノールを作用させることで反応が円滑に進行し、望みの β-アルコキシ-β-アミドビニルベンズヨードキソールが良好な収率および完全な立体選択性で得られることがわかった。なお、溶媒としてメタノール、アセトニトリル、あるいはジクロロメタンを用いた場合は、望みの生成物に付随してイナミドの水和体としてアミドが得られたが、HFIP 溶媒中ではこの副生成物を完全に抑制することができた。一方、後者のイナミドについては、ジクロロメタンを溶媒として反応を実施することで、望みの生成物が選択的に得られた。

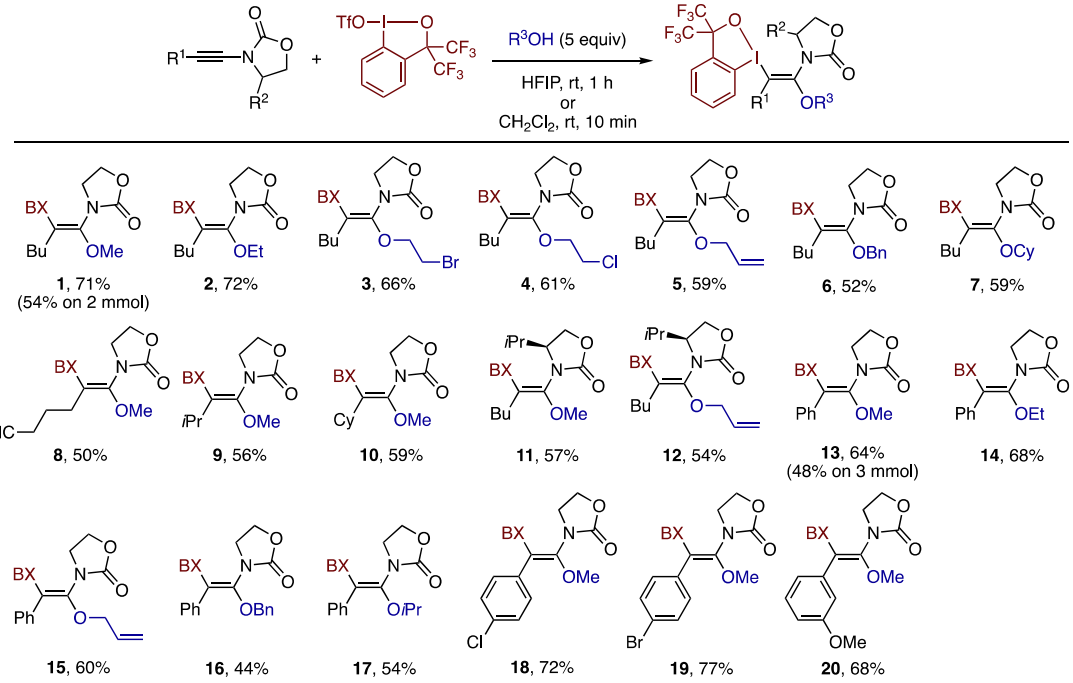


図 1. イナミドのヨード(III)エーテル化

BXT とアルコールを用いたイナミドのヨードエーテル化反応の適用範囲を、生成物の構造式に収率を添えて示す。構造式中の BX はベンズヨードキソール部位を示す。収率は、特に記載のない限り 0.1 mmol スケールで実施した反応についてのものである。

イナミドのヨード（Ⅲ）エーテル化反応の基質適用範囲を図 1 に示す。ブチル基置換イナミドの反応は種々の第一級アルコールおよび第二級アルコールに適用することができ、対応する生成物 1～7 を中程度から良好な収率で与えた。モデル基質の反応については 2 mmol スケールでも実施可能であり、収率の低下は見られたものの、生成物 1 を得ることができた。イナミドのアルキル置換基としては第一級および第二級アルキル基が許容可能であり、生成物 8～10 が得られた。また、L-バリン由来のキラルオキサゾリジノン部位をもつイナミドの反応も円

滑に進行し、生成物 11 および 12 を得ることができた。これらの生成物は、キラルオキサゾリジノン部位を利用したその後の立体選択的変換への応用も期待される。フェニル基置換イナミドについても、種々の第一級および第二級アルコールを用いた反応が可能であり、生成物 13〜17 が得られた。3 mmol スケールで実施した反応についても、生成物 13 が収率の低下を伴いながらも得られた。さらに、置換アリール基をもつイナミドも基質として利用可能であり、生成物 18〜20 を良好な収率で与えた。

本反応の生成物は、ヨウ素置換基とオレフィン部位を利用した種々の分子変換に適用できることがわかった（図 2)。例えば、フェニルボロン酸との鈴木–宮浦カップリングによって得られる 21 に対してアセトニトリル中 N-ブロモスクシンイミド（NBS）と水を作用させる条件［4］を適用することで、α-三置換エステル 22 へと導くことができた。シアン化銅によるヨウ素置換基のシアノ基への変換の後、生成物 23 を同様の NBS 条件に付すことにより、多置換シアノ酢酸エステル 24 が良好な収率で得られた。さらに、薗頭カップリングによって得られるエンイン型生成物 25 についても同様の条件を適用すると、アルキン炭素の臭素化を伴って多置換アレニルエステル 26 が得られた。以上の結果より、イナミドのヨード（Ⅲ）エーテル化によって得られる β-アルコキシ-β-アミドビニルベンズヨードキソールは、エステルのα位に求核剤と求電子剤の導入を可能とする、エステルエノラートに機能的に類似した合成中間体として利用できることを明らかにした。

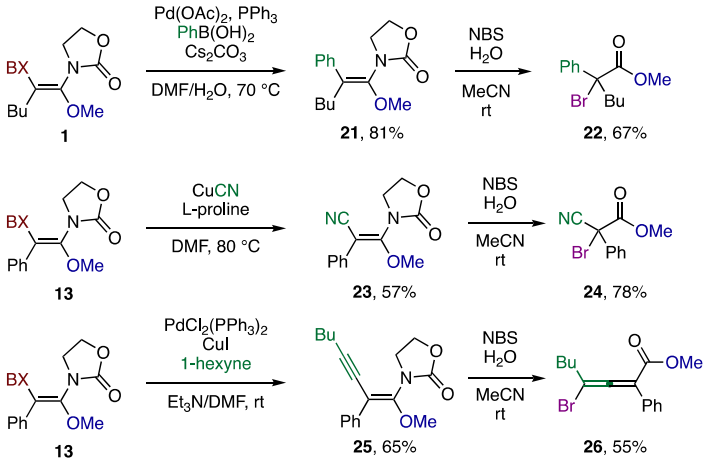


図 2. イナミドのヨード（Ⅲ）エーテル化生成物の変換

イナミドのヨード（Ⅲ）エーテル化の生成物であるβ-アルコキシ-β-アミドビニルベンズヨードキソールの、ヨウ素部位でのクロスカップリングに引き続く臭素化による多置換エステル誘導体への変換。BX はベンズヨードキソール部位を示す（図 1 参照）。

2. アルキニルエノラート前駆体の合成と反応

アルキンに対する BXT と酢酸を用いたヨード（Ⅲ）アシロキシ化と、引き続く薗頭カップリングにより、一連のエニニルアセテートを合成した（図 3a)。1-フェニル-1-プロピンとフェニルアセチレンから誘導したエニニルアセテートについてメチルリチウムを THF 中 0℃で作用させた後に、ベンズアルデヒドを添加して室温で反応を行ったところ、γ,δ-不飽和β-ジケトン 27 が良好な収率で、単一のアルケン異性体として得られた（図 3b)。この変換は、アルキニルエノラートの炭素－炭素三重結合に対する「オキシアルキリデン化」とみなすことができる。本反応は他の種々の芳香族および脂肪族アルデヒドに適用可能であり、生成物 28〜31 を中程度から高い収率で与えた。さらに、アルキニルアルデヒドとの反応も円滑に進行し、対応する共役エンイン型の生成物 32 が良好な収率で得られた。また、他のアリール（アルキル）アルキンやジアルキルアルキンから合成したエニニルアセテートを用いて反応を実施した場合も、望みの生成物 33 および 34 を得ることができた。また、脂肪族アルキンを導入したエニニルアセテートの反応は非常に効率的に進行し、生成物 35 および 36 を高収率で与えた。本

反応の反応機構について知見を得るために、DFT 計算を行った。その結果、本反応は（1）アルキニルエノラートのγ位でのアルデヒドへの付加、いわゆるアルキニロガスアルドール反応、(2) 生成した中間体のアルコキシド部位のアレノン部位への分子内共役付加、および (3) 引き続くオキセテン環の開裂を経て進行することが示唆された。オキセテン環の開環においては異なるオレフィンの立体異性体へと至る二つの遷移状態が特定されたが、E 体を与える経路が約 5 kcal/mol 有利となり、実験的に得られる異性体と一致した。以上の結果より、アルキンのヨード（Ⅲ）アシロキシ化とクロスカップリングによって立体選択的に得られるアルケニルアセテートが、立体化学の制御されたエノラートの発生と変換において有用な前駆体となることを明らかにした。

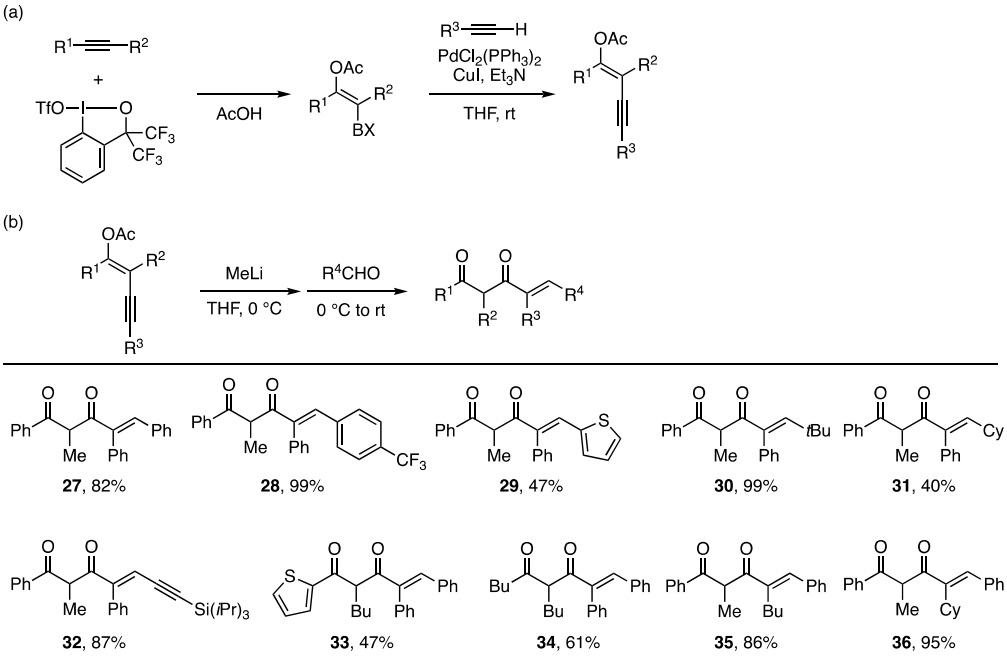


図 3. アルキニルエノラート前駆体の合成とアルデヒドとのカスケード型反応

a）アルキンのヨード（Ⅲ）アシロキシ化反応と薗頭カップリングによるエニニルアセテートの立体選択的合成。構造式の BX はベンズヨードキソール部位を示す。

b）エニニルアセテートの脱アセチル化によって生成するアルキニルエノラートとアルデヒドとのカスケード型反応を経るγ, δ-不飽和β-ジケトンの合成。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東北大学大学院薬学研究科分子設計化学分野の菊池隼助教および南洋理工大学理学院化学　生物化学科の伊藤慎庫助教授である。

文　献

1） Kikuchi J, Maesaki K, Sasaki S, Wang W, Ito S, Yoshikai N. Stereoselective synthesis of ß-alkoxy-ß-amido vinylbenziodoxoles via iodo(III)etherification of ynamides. Org Lett. 2022 Sep 30;24(38):6914-6918. Epub 2022 Sep 20. PMID 36125122 DOI: 10.1021/acs.orglett.2c02570

2） Ding W, Chai J, Wang C, Wu J, Yoshikai N. Stereoselective access to highly substituted vinyl ethers via *trans*-difunctionalization of alkynes with alcohols and iodine(III) electrophile. J Am Chem Soc. 2020 May 13;142(19):8619-8624. Epub 2020 May 5. PMID: 32362119 DOI: 10.1021/jacs.0c04140

3) Chai J, Ding W, Wang C, Ito S, Wu J, Yoshikai N. Ritter-type iodo(III)amidation of unactivated alkynes for the stereoselective synthesis of multisubstituted enamides. Chem Sci. 2021 Nov 4;12(45):15128-15133. eCollection 2021 Nov 24. PMID: 34909154 DOI: 10.1039/d1sc05240c
4) Thilmany P, Evano G. Efficient and divergent synthesis of α-halogenated amides and esters by double electrophilic activation. Angew Chem Int Ed Engl. 2020 Jan 2;59(1):242-246. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31637817 DOI: 10.1002/anie.201911722