エナミン誘導体の極性転換による炭素-炭素結合構築法

谷本 裕樹

Carbon-Carbon Bond Formation by Way of Umpolung Strategy of Enamine Derivatives

Hiroki Tanimoto

Umpolung chemistry has been the focus of research on organic synthesis due to its usefulness and unusual reactivity. Above all, umpolung of enamine property enables the formation of highly substituted carbon-carbon bonds and installation of aryl groups on sp^3 carbon atoms, which are difficult to realize by normal enolate chemistry. This short review describes recent reports of the carbon-carbon bond formation by umpolung reactions of enamine derivatives.

はじめに

官能基の極性を逆転させる極性転換(umpolung)は、通常の化学的性質による反応では達成できないような化学変換を可能にする手法であり、これまでにベンゾイン縮合などにみられるシアノヒドリン法や、ジチアン法、Stetter 反応などに代表される極性転換反応により、複雑な分子の合成が行われてきた¹⁾。

一方、近年、アミノ基の極性転換を利用した反応が注目を集めており²⁾、なかでも窒素原子上の置換反応ではなく、エナミン誘導体を利用した炭素原子上での極性転換的置換反応の報告がみられるようになってきた。エナミンはエノール等価体であり、窒素原子の β 位炭素(イミン・ケトンの α 位に相当)上にて求核的な置換反応が起こる(式2)。これを極性転換させた場合、エナミンは求電子種として β 位での反応を起こすことになる(式3)。結果的にイミン(カルボニル)の α 位が修飾されることに変わりはないが、後者の場合では求核種の求核性の調整やアリール基、3級炭素アニオン種とのカップリングが容易であるため、より幅広い修飾が可能となる。

本稿では、これらエナミン誘導体の極性転換を利用した最近の炭素-炭素結合構築法を紹介する。

1. 銅触媒を用いたヒドラゾン α 位への求核置換反応³⁾

Coltart らは、 α -ハロヒドラゾンに Grignard 試薬と

銅触媒によるクプラートを作用させることで、ヒドラゾン α 位のアルキル化反応が進行することを報告している(式4)。見た目上はヒドラゾン α 位での S_N2 反応であるが、実際の反応機構は、系内でハロゲン化水素の脱離により生じたアゾアルケンへの共役付加である。以前に同様の極性転換的求核付加反応が報告されているが⁴⁾、本手法は銅試薬の触媒化、幅広い基質および求核剤への適応性の向上、ハロヒドラゾンを出発物質として一挙に置換ヒドラゾンへと変換できるなどの改良がなされている。また、非ハロゲン化ヒドラゾンの α -ハロゲン化に、続くアルキル化を one-pot 操作で行うこともできる(6 反応例あり)。

さらに、 α -ジクロロ体を用いることにより、一挙に2つのアルキルユニットを導入し、4級炭素を構築することにも成功している。この手法は、*t*-Bu や neopentyl などの嵩高い求核種にも適応できるだけでなく、それぞれ別の求核剤で置換することも可能である(式5)。Coltart らはこの強力な手法を用い、trichodiene 様骨格における2連続4級炭素中心を良好な収率にて一挙に構築することに成功している(式6)。

2. *N*-アルコキシエナミンを用いたケトン α 位の求電子的アルキル化およびアリール化反応⁵⁾

宮田らは、イソキサゾリジンを用いて調製されるエナミンに対しアルキルアルミニウム試薬を作用させると、酸素原子へのアルミニウム試薬の配位の後、窒素-酸素結合の開裂を伴って、アルミニウム上の置換基が炭素上へと移動することを見出した(式7)。Coltart らの手法ではアルキル化の例がほとんどであったが、この宮田らの手法はアルキル化だけでなく、様々な芳香族置換基に対しても適用が可能であり、遷移金属を用いない穏和なカルボニル α -アリール化の手法として利用できる。置換反応後に生じたイミン中間体は workup にて容易にカルボニルへと加水分解できるほか、さらに求核剤を作用させることで3級アミンへ変換することも可能である。

また、one-pot 操作による変換にも対応できる(式8)。

3. *N*-カルバモイルエナミン(ビニルウレア)を用いたカスケード β -アルキル化- α -アリール化反応⁶⁾

Clayden らは、*N*-カルバモイルエナミンに対し有機リチウム試薬を作用させると、エナミンの炭素-炭素二重結合へのカルボメタリ化が起こるだけでなく、窒素原子 α 位のカルバニオンによって、遠隔位窒素原子上の芳香族置換基が Meisenheimer 錯体を経て炭素原子上へと移動し、連続した2度の置換反応が起こることを明らかにした(式9)^{6a)}。この反応は、エナミン β 位を求電子部位、 α 位を求核部位とした2カ所での極性転換の増炭反応を一挙に達成しており、興味深い。反応中間体であ

るカルバニオンの立体化学が保持されたまま migration が起こるので、エナミンの *E/Z* を問わず主生成物は2つの置換基が *syn* 付加した形となる。そのため、*E/Z* を変えることで容易にジアステレオマーの作り分けができる。また、化合物 A ($\text{R}^1 = \text{Me}$) に対し嵩高い塩基を作用させることで、エナミン γ 位の脱プロトン化を経て、窒素原子 α 位にアリアル基を転位させることが可能であり^{6b)}、併せて嵩高い3級アルキルアミン合成法としての利用が期待される。

以上紹介したように、エナミン誘導体の極性転換反応は、従来の手法では困難であった多置換炭素中心の構築や、置換基導入を可能にする実用性の高い合成戦略であり、今後のさらなる発展が強く望まれる。

文 献

- (a) D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 239 (1979);
 (b) A. B. Smith, III, M. Xian, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 66 (2006);
 (c) NHC 触媒によるホモエノラート極性転換については過去に本コーナーでも紹介されているので参照されたい: A. Adachi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **65**, 1009 (2007)
- (a) B. Shen, D. M. Makley, J. N. Johnston, *Nature*, **465**, 1027 (2010); (b) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, S. K. Ghorai, M. Nakamura, *Org. Lett.*, **12**, 1516 (2010); (c) J. M. Janey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4292 (2005); (d) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.*, **6**, 1281 (2000)
- J. M. Hatcher, D. M. Coltart, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 4546 (2010)
- C. E. Sacks, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7372 (1975)
- T. Miyoshi, T. Miyakawa, M. Ueda, O. Miyata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 928 (2011)
- (a) J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, A. Minassi, D. J. Tetlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 6624 (2010); (b) D. J. Tetlow, U. Hennecke, J. Raftery, M. J. Waring, D. S. Clarke, J. Clayden, *Org. Lett.*, **12**, 5442 (2010)

(2011年4月12日受理)

谷本裕樹 奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科反応制御科学研究室助教、博士(理学)〔指導教官〕垣内喜代三
 〔経歴〕2006年慶應義塾大学大学院理工学研究科修士課程修了、2009年3月慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程修了(千田憲孝教授)、同年4月よりVanderbilt大学博士研究員(G. A. Sulikowski教授)、2010年4月より現職。〔受賞等〕有機合成化学協会大塚製薬研究企画賞〔研究テーマ〕窒素原子団を利用した反応開発と天然物合成への応用〔連絡先〕e-mail: tanimoto@ms.naist.jp