

【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、引き続く菌頭カップリングによって、種々の多置換エ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タ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

