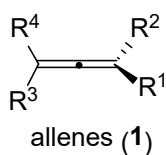


問題 13. アレン

アレン(1)は、求電子付加・求核付加・ラジカル付加・カルボメタル化・求核メタル化といった多くの重要な変換を受けることができるため、有機合成において非常に重要な化学種である。さらに、アレン構造は多くの天然物や医薬品に含まれている。

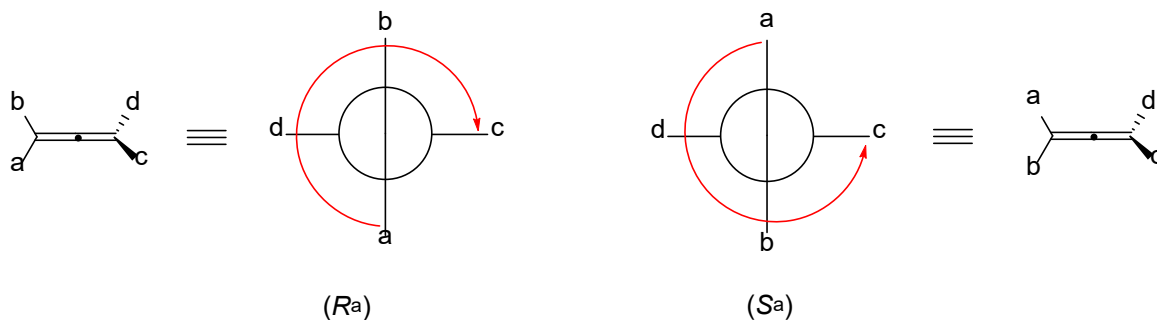
(訳注：求核メタル化：nucleometalation。炭素-炭素多重結合に金属が配位し、活性化された化学種が求核攻撃を受け、有機金属化合物を生じる反応のことを指している。)



*allenes : アレン

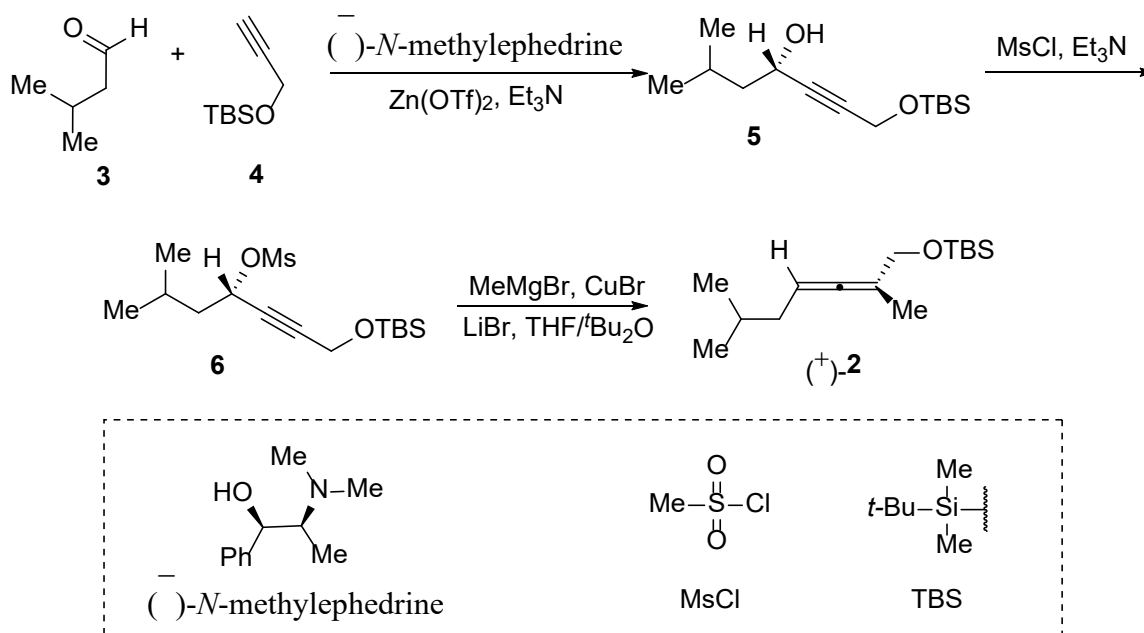
アレンは直交した2つの炭素-炭素二重結合を持つ。そのため、適切に置換されたアレンはキラル軸を持つ。下図に示したように、アレンのキラリティは (R_a) / (S_a) という表示記号を用いて区別される。いくつかの種類の種類置換基が結合している場合、その定義は Cahn-Ingold-Prelog 順位則に従って付けられる。 ($a > b, c > d$)

(訳注： R_a/S_a の帰属方法について、より詳しく紹介する。不斉軸に結合する4つの原子団の順位則は、不斉中心に結合した原子団の順位則に「不斉軸に沿って分子を見たとき（どちら側から見てもよい）、手前側に来る2つの原子団には、奥側にいく2つの原子団よりも高い優先順位をつける」という規則を付け加えたものである。追加した規則は他のどの規則よりも優先される。不斉軸に結合する4つの原子団は四面体の頂点に位置するため、不斉中心の場合と同様の方法で絶対配置を決定できる。下付き文字 a は軸 (axis) を示している。)



13-1 プロパルギル基を持つ求電子剤と有機金属試薬の反応は、アレンを合成する古典的な方法の一つである。プロパルギル基を持つ求電子剤はプロパルギルアルコールから誘導される。プロパルギルアルコールは、末端アルキンと、アルデヒドもしくはケトンとの反応によって容易に合成できる。キラルなアレンはキラルなプロパルギルアルコールから合成できる。例えば、(-)-*N*-メチルエフェドリン/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を触媒として用いた、イソ吉草酸アルデヒド **3** と末端アルキン **4** による不斉アルキニル化では、光学的に純粋なプロパルギルアルコール **5** が得られる。このアルコールは、メシラート(メチルスルホン酸エステル)を経て、エナンチオ過剰率を損なうことなく化合物 (+)-**2** へと変換される。

(訳注：エナンチオ過剰率：キラルな化合物の光学純度を表す数値。多い方の光学異性体の存在比から少ない方の光学異性体の存在比を引いた値である。)



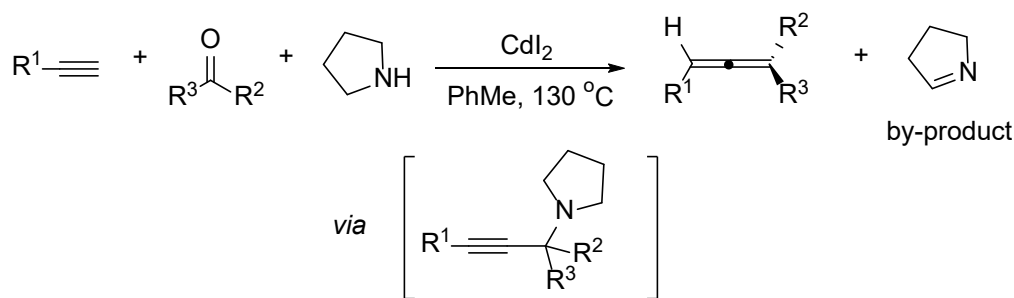
* (-)-*N*-methylephedrine : (-)-*N*-メチルエフェドリン

13-1-1 R_a/S_a 表記法を用いて、化合物 (+)-**2** の絶対配置を示せ。

13-1-2 最後のステップで用いられている Grignard 試薬 MeMgBr について正しい記述を一つ選べ。

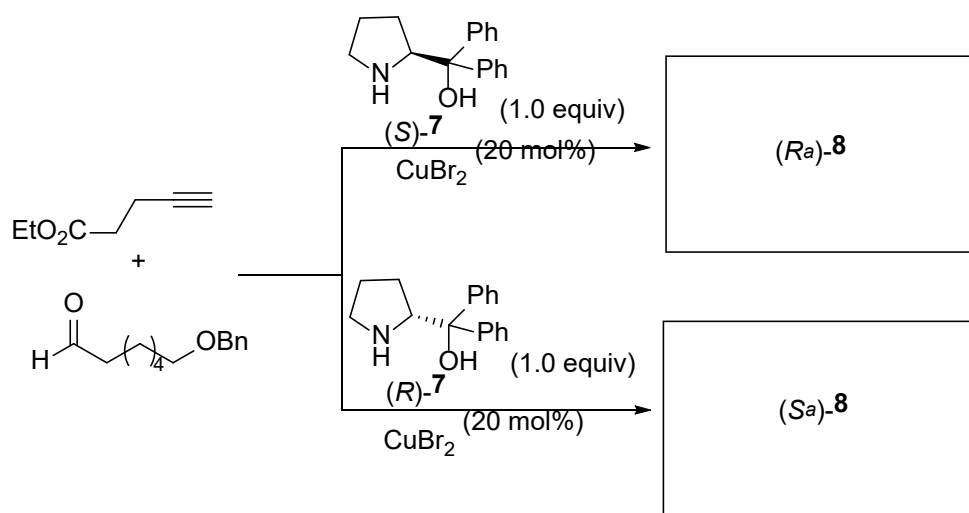
- (a) この反応において MeMgBr は求核剤として働いている。
- (b) この反応において MeMgBr は塩基として働いている。
- (c) この反応において MeMgBr は求電子剤として働いている。
- (d) MeMgBr はエタノール中で安定に存在する。

13-2 第二級アミン存在下での、アルデヒドもしくはケトンによる末端アルキンのアレン化反応 (以下、末端アルキンのアレン化反応を ATA 反応と略記する) により、直接、アレンを合成することができる。CdI₂・ZnI₂・Cu(I)塩・Cu(II)塩は、この変換反応の有効な触媒である。反応容器中でアルデヒドとアミンが反応して生じるイミニウムイオンに、アルキニル金属化合物が求核攻撃をしてプロパルギルアミン中間体が生成されることでこの反応は進行する。この反応ではイミンが副生成物として得られる。



* by-product : 副生成物

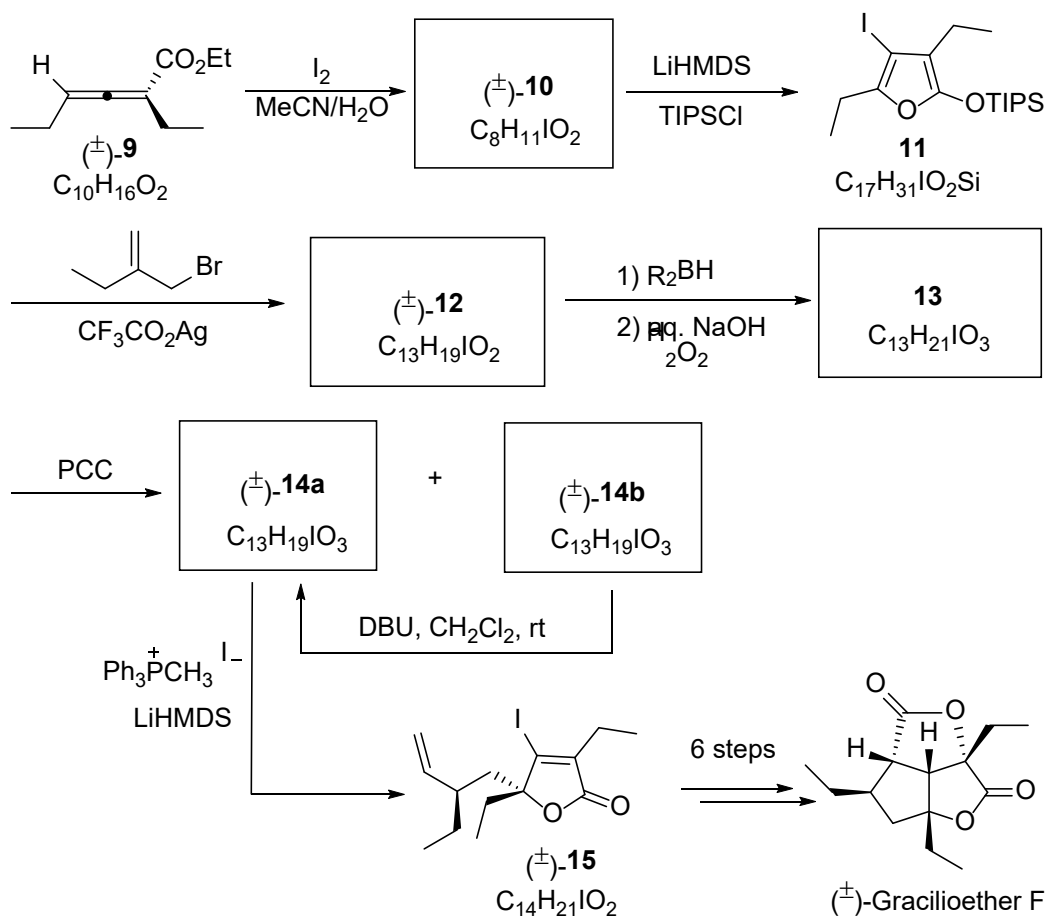
ATA 反応において光学活性なアミンを用いることで、キラルなアレンが得られる。この反応は、エナンチオ選択的な末端アルキンのアレン化反応 (以下、EATA 反応と略記する) として知られている。以下のスキームに示した EATA 反応では、(S)-ジフェニルプロリノール((S)-7)が光学活性なアレンカルボン酸エステル (R_a)-8 を与え、化合物 (R)-7 は化合物 (S_a)-8 を与える。



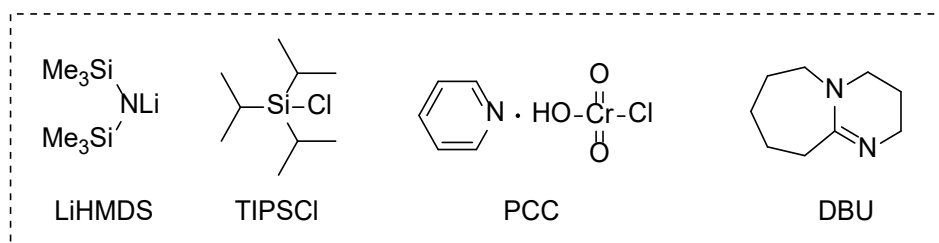
* equiv : 当量

化合物 (Ra)-8 および (Sa)-8 の構造式をそれぞれ描け。

13-3 2,3-アレンカルボン酸および、そのエステル求電子環化反応は、β-置換ブテノライド合成の有力な手段の一つである。下記の合成経路に示したように、ラセミ体の 2,3-アレンカルボン酸エステル **9** が溶媒 MeCN/H₂O 中で I₂ と反応することで、化合物 **10** が得られる。化合物 **10** を LiHMDS と TIPSCl で処理をすることで、化合物 **11** が得られる。化合物 **11** は直接、2-(ブロモメチル)-1-ブテンとの銀媒介アルキル化反応によって、化合物 **12** に変換される。その後、化合物 **12** のヒドロホウ素化と、続く酸化処理によって、分離不可能な 2 種のジアステレオマーの混合物として **13** が得られる。しかし、混合物 **13** をクロロクロム酸ピリジウム(PCC)で酸化すれば、得られた 2 つのジアステレオマー **14a** と **14b** は、シリカゲルを充填剤として用いるカラムクロマトグラフィーで分離することができた。化合物 **14b** に対して触媒量の塩基 (DBU など) を作用させる操作を複数回行ったところ、エピメリ化が進行し、最終的に化合物 **14a** が収率 45% で得られた。続けて、化合物 **14a** に Ph₃PCH₃I と LiHMDS を作用させたところ化合物 **15** が得られた。化合物 **15** は (±)-グラシリオエーテル F 合成における鍵中間体である。

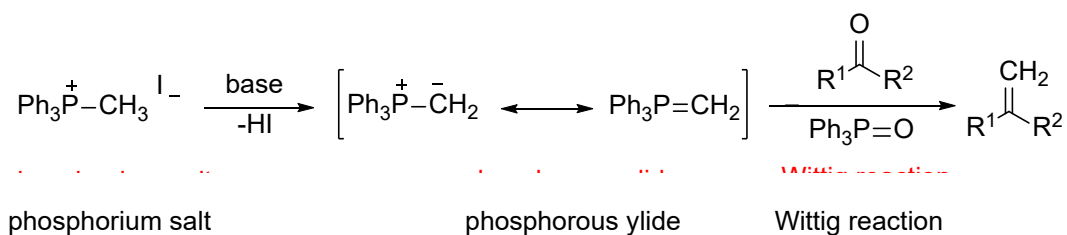


* Gracilioether F : グラシリオエーテル F



Hint: Treating phosphonium salt with a suitable base (e.g., LiHMDS, RLi, NaH) leads to the generation of a phosphorane (phosphorous ylide), which can react with carbonyl compounds to form carbon-carbon double bonds. This type of reaction is known as the Wittig reaction, one of the most important and most effective method for the synthesis of alkenes.

ヒント : ホスホニウム塩を、適切な塩基 (LiHMDS, RLi, NaH など) で処理することで、ホスホラン(ホスホラスイリド) が得られる。ホスホラスイリドはカルボニル化合物と反応し、炭素-炭素二重結合を形成する。この種の反応は、Wittig 反応として知られており、最も重要かつ効果的なアルケン合成法の一つである。



phosphonium salt

phosphorous ylide

Wittig reaction

phosphonium salt : ホスホニウム塩

phosphorous ylide : ホスホラスイリド

Wittig reaction : Wittig 反応

base : 塩基

13-3-1 化合物 **10** および **12** の構造式を描け。

13-3-2 化合物 **9** と I₂ が反応して化合物 **10** を生成する過程における、主要な活性中間体の構造を描け。

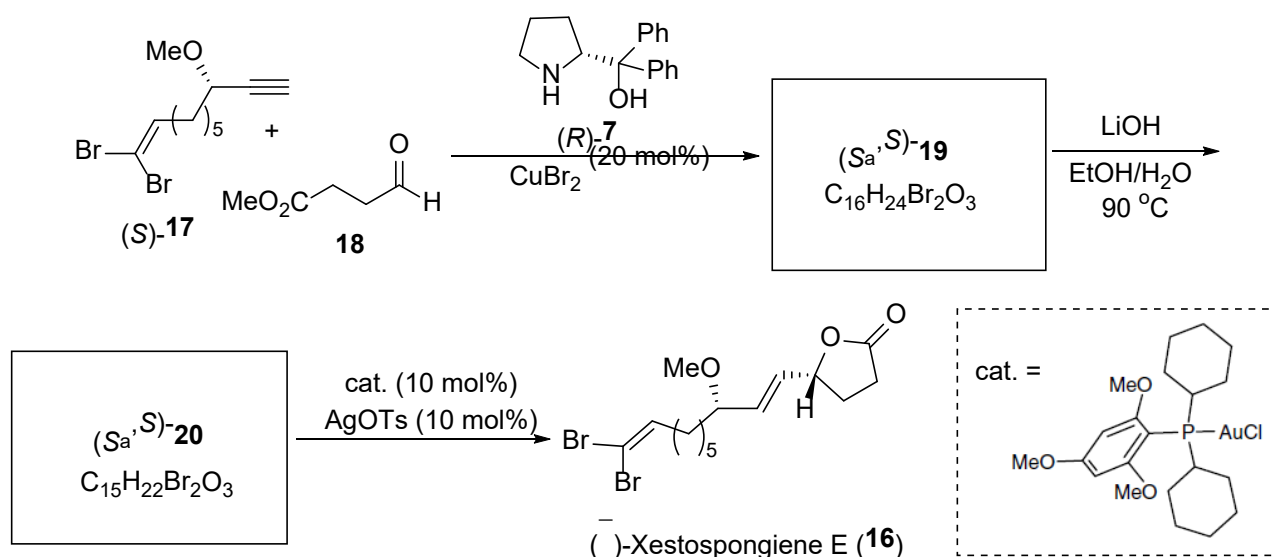
13-3-3 立体化学を明示して、化合物 **13** の全ての立体異性体の構造式を描け。

13-3-4 立体化学を明示して、化合物 **14a** と化合物 **14b** の構造式を描け。

13-3-5 化合物 **14b** から化合物 **14a** への変換反応における主要な中間体の構造式を描け。

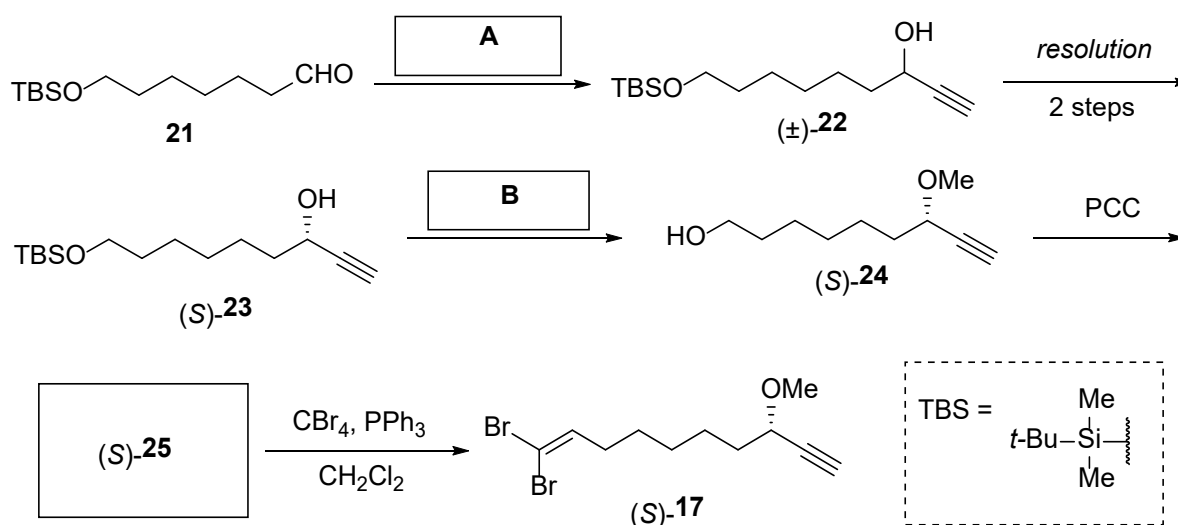
13-3-6 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU) は共役酸の pK_a が約 12.5 の有機強塩基である。DBU の共役酸の構造式を描け。

13-4 化合物 (*S*)-**17** と 4-オキソブタン酸メチル **18** および化合物 (*R*)-**7** との、CuBr₂ 触媒を用いた EATA 反応によって、アレン (*S_a,S*)-**19** が得られる。このアレンは 2 ステップで、天然物 (-)-キセストスポンギエン E (**16**) に変換される。



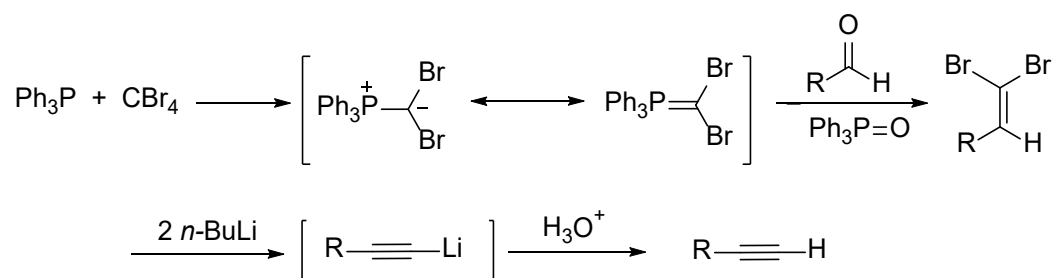
(-)-Xestospongine E : (-)-キセストスポンギエン E

以下の合成経路により、化合物 (S)-17 はアルデヒド **21** から合成される。



ヒント : 化合物 **25** から化合物 **17** への変換で用いられている PPh₃ と CBr₄ は、ホスホラスイリドを生成する。生成したホスホラスイリドは、アルデヒドと Wittig 型反応を起こして 1,1-ジブロモオレフィンを生じる。さらに生成したジブロモオレフィンを、-78°C の条件で 2 当量の *n*-ブチルリチウムで処理し (リチウム-ハロゲン交換反応および脱離反応が起きる)、水和させると末端アルキンが得られる。この 2 段階アルキン合成法は Corey-Fuchs 反

応として知られる。



13-4-1 立体化学を明示して、キラルなアレン (S_a,S)-**19** および (S_a,S)-**20** の構造を描け。

13-4-2 以下に示す反応条件の中から、空欄 **A** に入る最も適切なものを1つ選べ。

- (a) i) エチニルマグネシウムブロミド, THF; ii) NH_4Cl 水溶液
 (b) i) アセチレン, Na_2CO_3 , H_2O ; ii) NH_4Cl 水溶液
 (c) i) アセチレン, NaH , THF; ii) NH_4Cl 水溶液
 (d) i) CBr_4 , PPh_3 ; ii) BuLi ; iii) NH_4Cl 水溶液

13-4-3 以下に示す反応条件の中から、空欄 **B** に入る最も適切なものを1つ選べ。

- (a) i) MeI ; ii) 3 M HCl
 (b) i) MeONa , MeOH ; ii) MeI ; iii) 3 M HCl
 (c) i) NaH , THF; ii) MeI ; iii) 3 M HCl
 (d) i) 3 M HCl ; ii) NaH , THF; iii) MeI

13-4-4 化合物 **21** から化合物 (\pm)-**22** への変換反応はどの種類の反応に属するか、以下の選択肢の中から1つ選べ。

- (a) E_2 反応
 (b) $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応
 (c) $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応
 (d) 求核付加反応

13-4-5 立体化学を明示して、化合物 (S)-**25** の構造式を描け。