

(E)- α -ハロエナミドの位置及び立体特異的な簡便合成法開発

龍谷大学大学院理工学研究科 物質化学専攻
佐藤明広・○大橋和弘・岩澤哲郎

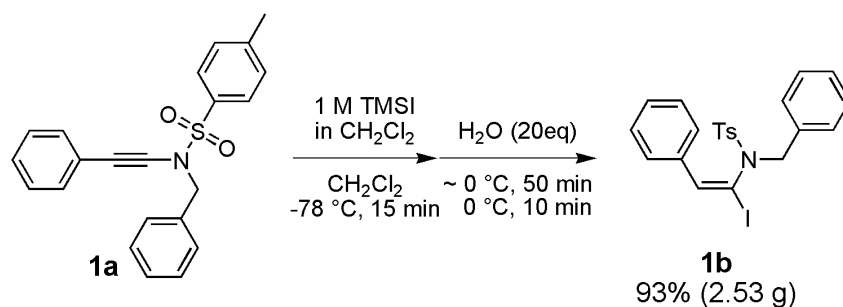
Facile synthesis of (E)- α -haloenamides via regio- and stereospecific hydrohalogenation

Akihiro H. Sato, Kazuhiro Ohashi*, Tetsuo Iwasawa
Department of Materials Chemistry, Ryukoku University
Seta, Otsu 520- 2194, Japan
iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

Enamides and Haloenamides are basic building blocks in organic synthesis. They are frequently found in natural products, and recently have emerged as a novel type of nucleophiles in C-C and C-N bond formations. Despite the utility of haloenamides, their synthetic availability still remains a challenge, because of the inherent difficulty in regio- and stereoselective hydrohalogenation. Herein we report a completely regio- and stereospecific synthesis of (E)- α -haloenamides from ynamides using *in situ* generated HX. The *in situ* HX was generated from TMSX and H₂O, and quickly added to ynamide in nearly quantitative yields, exclusively giving single isomer.

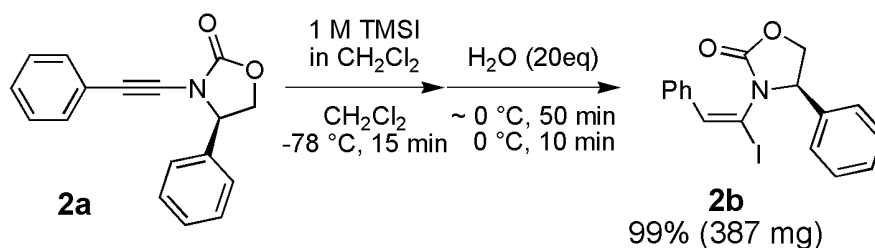
エナミド構造は有機合成化学において基本的な官能基である¹。天然物の部分構造としてもよく見られ、近年では立体選択的な炭素-炭素結合や炭素-窒素結合形成を行う新しいタイプの求核剤として利用する例も報告されている²。エナミドのビニル位にハロゲンを有する「ハロエナミド」は、合成化学的な視点に立つと、エナミドそのものよりも一層反応性の高い化学構造となり、複雑な分子を作る際に大変役に立つ出発原料や反応中間体になり得ると期待される。しかしながら、ハロエナミドの効率合成は未だ困難な課題として残されている。これは、位置および立体選択的なヒドロハロゲン化が難しいからである³。今回我々はこの問題に取り組み、ハロエナミドを単一異性体として与える手法を見出した (Scheme 1)⁴。

Scheme 1 Synthesis of **1b** from **1a** via TMSI-mediated hydroiodation



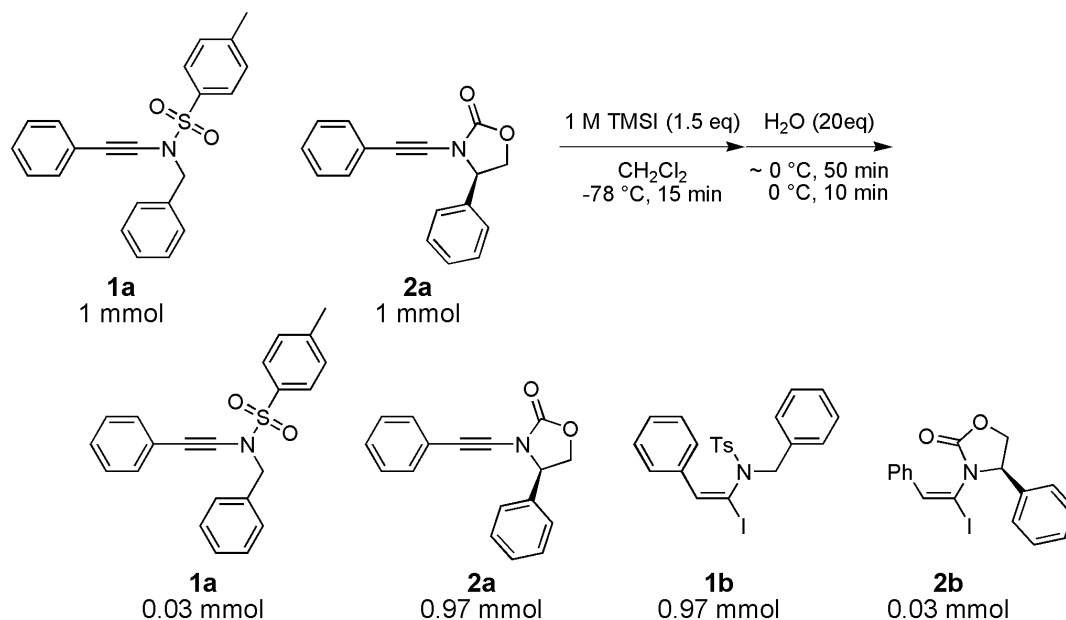
例えば、従来の方法で Evans の不斉補助基を有するエナミド **2b** を調製すると、異性体がどうしても生じてしまう (*E:Z* = 88:12)。これに対して我々の方法は、異性体混合物を一切与えることなく目的物を 99% 収率で与える (Scheme 2)。この方法は様々なイナミド原料に対して有効であり、単一異性体のハロエナミドをグラムスケールで合成することができた。

Scheme 2 Synthesis of **2b** from **2a** s



本法の反応機構を理解するため、イナミド体 **1a** と **2a** の競争実験を行った。1 mmol の **1a** と 1 mmol の **2a** の混合溶液に対して 1 M TMSI を加えた後に、水と反応させた。結果、**1a** はほぼ全量反応したのに対して、**2a** はほとんど反応しなかった (Scheme 3)。このことから、TMSI のケイ素が電子求引性基の酸素原子もしくは窒素原子と配位を通じた相互作用をしている可能性が示唆される。

Scheme 3 Competitive experiments of hydroiodation between **1a** and **2a**



References

- For example, see: Sun, C.; Camp, J. E.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1779-1781 and references therein.
- Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- (a) Mulder, J. A.; Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Coverdale, H.; Frederick, M. O.; Shen, L.; Zifcsak, C. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1547-1550. (b) Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evans, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933-7947.
- (a) Sato, A. H.; Mihara, S.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3585-3589. (b) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1309-1311.