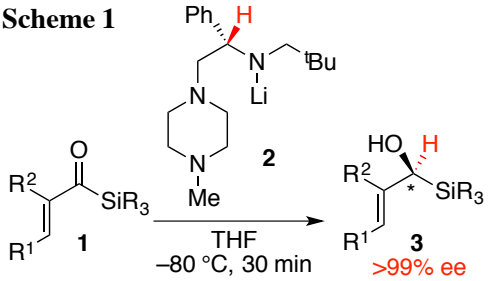
キラルリチウムアミドによる不斉還元を利用する合成反応の開発

広島大院医歯薬保　○近藤 泰博，佐々木 道子，武田　敬

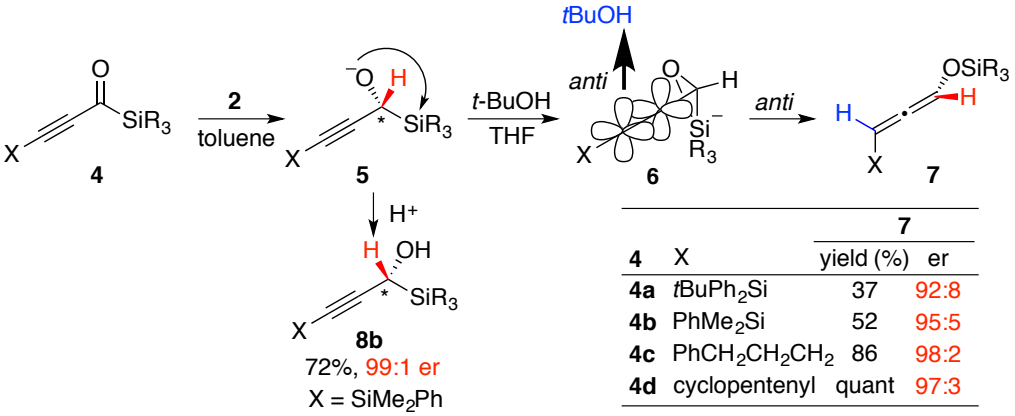
われわれは以前, アクリロイルシラン **1** をキラルリチウムアミド **2**[1]で処理すると，Meerwein-Ponndorf-Verley 型の還元が起こり，α-シリルアルコール **3** がほぼ完全なエナンチオ選択性で生成することを報告している (Scheme 1).[2]

Scheme 1



本反応を，アルキノイルシラン **4** を基質として用い toluene 中で行うと，シリルアルコキシド **5** が生成し，さらに *t*-BuOH/THF を加えることで，Brook 転位/S_E2'プロトン化反応が進行して光学活性シロキシアレン **7** が高いエナンチオ選択性で得られた (Table 1).[3] 置換基 X の立体的嵩高さが減少するに従って, 高い収率でアレンが得られた. また, **5** のプロトン化体 **8b** および **7** の絶対配置から，シリケート中間体 **6** におけるプロトン化は *anti* 選択的に進行することが明らかになった.

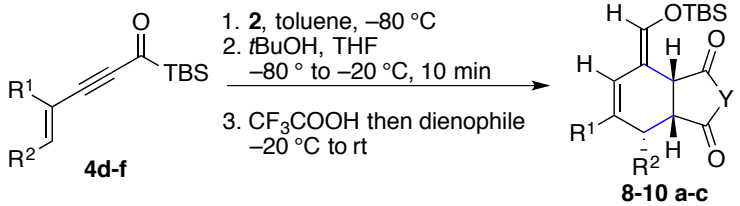
Table 1



		7	
4	X	yield (%)	er
4a	*t*BuPh$_2$Si	37	92:8
4b	PhMe$_2$Si	52	95:5
4c	PhCH$_2$CH$_2$CH$_2$	86	98:2
4d	cyclopentenyl	quant	97:3

β位に二重結合を有するアルキノイルシラン **4d-f** を用いた場合ビニルアレンが生成することに着目し，ワンポットで求ジエン体を加えたところ，多官能性六員環化合物が高い不斉収率で得られた．また，主成績体は (*Z*)-エキソ二重結合を有しており，これは求ジエン体が立体的により混み合った面，すなわちシロキシ基の側から反応していることを示している (Table 2).

Table 2



4d R^1, R^2 = –CH$_2$CH$_2$CH$_2$–
4e R^1, R^2 = –CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$–
4f R^1 = H, R^2 = CH$_2$(CH$_2$)$_2$CH$_2$OMe

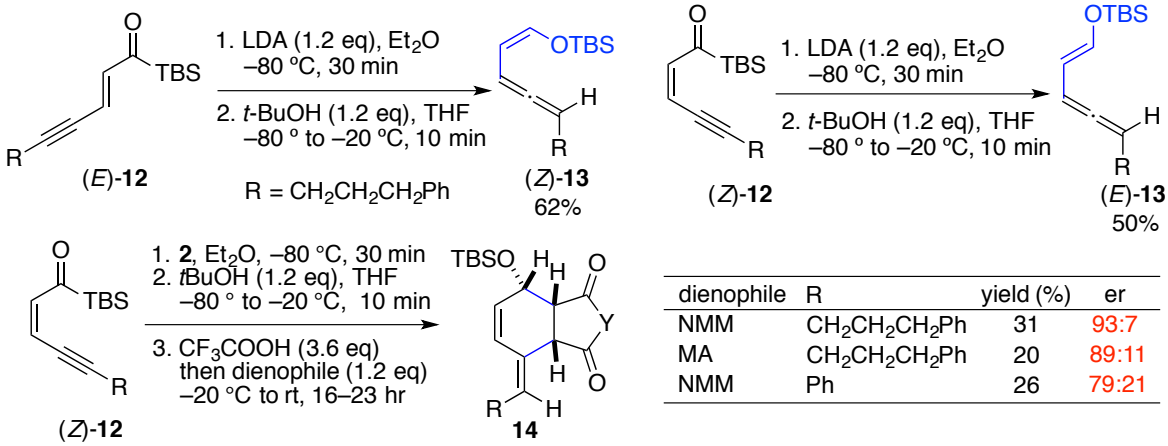
9 Y = O
10 Y = NMe
11 Y = –*o*-C$_6$H$_4$–

dienophile	product	yield (%)	er
MA	**9a**	66	97:3
NMM	**10a**	73	98:2
NQ	**11a**	51	95:5
MA	**9b**	54	99:1
NMM	**10b**	60	98:2
NQ	**11b**	54	98:2
MA	**9c**	56	97:3
NMM	**10c**	62	95:5
NQ	**11c**	57	88:12

MA: maleic anhydride, NMM: *N*-methylmaleimide, NQ: naphthoquinone

次に，**12** のようなβ位にアルキニル基を有するアクリロイルシランを上記反応と同様に処理すれば，異なった置換様式のビニルアレン **13** が得られるのではないかと考えた．LDA を還元剤として用いたところ，(*E*)-**12** からは(*Z*)-**13** が，(*Z*)-**12** からは(*E*)-**13** が生成した．そこで，(*Z*)-**12** をキラルリチウムアミド **2** で処理した後ジエノフィルを加えると化学収率は低いものの，目的の環化体 **14** が得られた (Scheme 2).

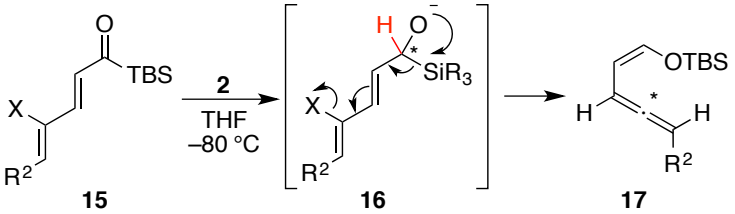
Scheme 2



dienophile	R	yield (%)	er
NMM	$CH_2CH_2CH_2Ph$	31	93:7
MA	$CH_2CH_2CH_2Ph$	20	89:11
NMM	Ph	26	79:21

さらに，脱離基 X を導入した基質 **15** を用いれば，還元の後に X が脱離し，プロトン化を経ることなくアレン **16** が得られるのではないかと考えた．実際に目的の反応は進行し，**17** が *Z* 選択的に得られたが，不斉収率は中程度であった (Table 3).

Table 3



R^2	X	yield (%)	er
Ph	Br	75	70:30
Ph	OTs	62	67:33
Ph	I	66	67:33
$Ph(CH_2)_3$	Br	41	71:29
$Ph(CH_2)_3$	I	38	80:20

本還元反応をシリルイミンに適用できれば，キラル α-シリルアミン **19** やイミノアレン **22** が得られる可能性がある (Scheme 3)．α-シリルアミンは合成中間体として有用なことに加えて，生物活性の面からも注目を浴びているが，高い鏡像体比での光学活性体の合成は光学活性スルフィンイミンにシリルリチウムを付加させる Scheidt らによる一例[4]のみである．還元により生じたアニオンが安定化されることを期待して窒素原子上にトシル基を導入した種々のシリルイミン **22** を THF 中キラルリチウムアミド **2** で処理したところ，目的の α-シリルアミンが良い化学収率およびエナンチオマー比で得られた (Table 4)．現在，反応の適用範囲の拡大及び，aza-Brook 転位を経由するイミノアレンの合成などについて検討中である．

Scheme 3

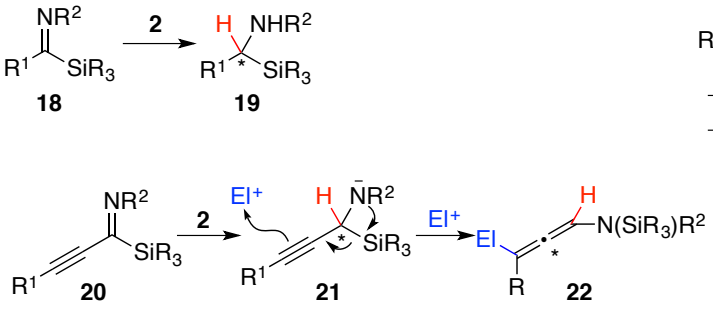
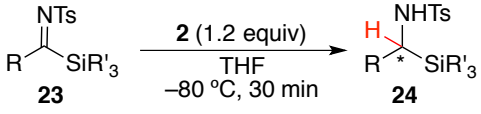


Table 4



R	SiR'_3	yield (%)	er
Ph	$SiMe_2Ph$	71	75:25
Ph	$SiMe_3$	67	93:7
Ph	$SiMe_2tBu$	68	92:8
TMSCH=CH	$SiMe_2tBu$	90	99:1
*t*BuCH=CH	$SiMe_2tBu$	77	99:1
TMSC≡C	$SiMe_2tBu$	91	88:12
PhC≡C	$SiMe_2tBu$	84	91:9
$Ph(CH_2)_3C≡C$	$SiMe_2tBu$	58	97:3

1) K. Koga, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1487 – 1492.
2) Takeda, K.; Ohnishi, Y.; Koizumi. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 237–239.
3) Sasaki, M.; Kondo, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6375-6378.
4) Bellweg, D. M.; Miller, R. C.; Gray, D. L. Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1403-1406.