

論文内容要旨

キラリリチウムアミドによる不斉還元を利用した 新規合成反応の開発

主指導教員：武田 敬 教授

(基礎生命科学部門 創薬合成化学)

副指導教員：松浪 勝義 教授

(基礎生命科学部門 生薬学)

副指導教員：佐々木 道子 准教授

(基礎生命科学部門 創薬合成化学)

近藤 泰博

(医歯薬保健学研究科 薬科学専攻)

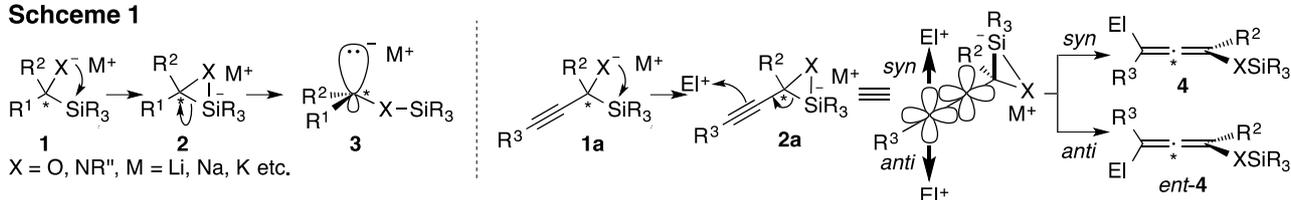
キラルリチウムアミドによる不斉還元を利用した新規合成反応の開発

平成24年度入学 近藤 泰博
主 指 導 教 員 武 田 敬

【序論】

われわれは、化学反応のトリガーとなる炭素陰イオン（以下カルバニオン）の発生法として Brook 転位に着目し、それを利用した新規合成反応の開発を行っている。 Brook (aza-Brook) 転位は 1 のようにケイ素原子の隣接位にアルコキシド（アミド）を有する化学種がシリケート 2 を形成した後、炭素-ケイ素結合が切断されることでカルバニオン 3 を生じる反応である (Scheme 1)。この際、1 の単一のエナンチオマーを用いれば原理的にはキラルカルバニオン 3 が発生するはずだが、一般にカルバニオンは立体化学的に不安定なため、1 由来の不斉が失われる前にこれを捕捉することは困難である。¹そこで著者らは置換基の 1 つとして三重結合を有する 1a を用いれば、シリケート 2a と求電子剤 (E⁺) との反応が γ 位で位置選択的かつ立体選択的に進行し、1a の中心性不斉をアレン 4 の軸性不斉に転写できるのではないかと考え、合成化学的に有用なアレン誘導体の合成方法論を確立するとともに、一連の反応の立体過程を明らかにすることを目的として研究に着手した。

Scheme 1

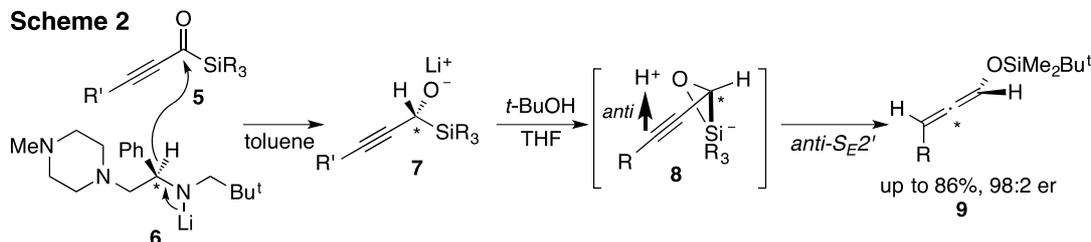


【実験・結果】

1. アルキノイルシランを用いたシロキシアレンの合成

1a を発生させるためにはアルキノイルシラン 5 に対し、求核剤をエナンチオ選択的に 1, 2-付加させれば良い (Scheme 2)。そこで著者らは、以前当研究室で開発したアシルシランのキラルリチウムアミド 6 による不斉還元反応を利用することを考えた。²すなわち、6 からのヒドリド移動によってリチウムシリルアルコキシド 7 がエナンチオ選択的に生成すれば、その後のシリケートの形成 (1a/7 → 2a/8)、Brook 転位/アレン位での求電子剤との反応 (2a → 4) をワンポットで行うことができるのではないかとこのものである。反応条件を精査した結果、toluene 中で還元を行った後、THF と求電子剤となる *t*-BuOH を添加すると予想通り連続的に反応が進行し、シロキシアレン 9 が高い鏡像体比 (er) で得られた。³また、中間体 7 と生成物 9 の絶対構造から、シリケート 8 における S_E2' 反応が切断される炭素-ケイ素結合に対し逆方向 (*anti*) からおこることが明らかになった。

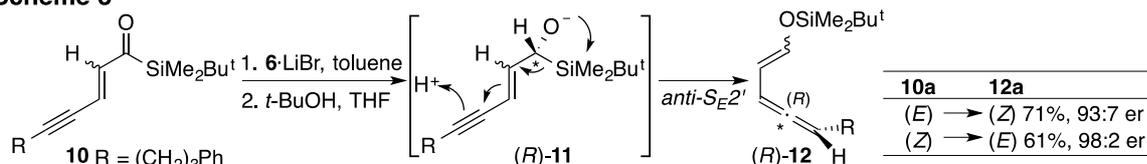
Scheme 2



2. イネノイルシランを用いたシロキシビニルアレンの合成とその応用

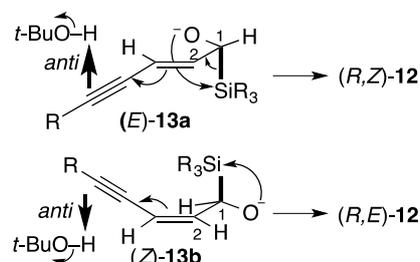
アルキニルシリケート 8 からの S_E2' 反応が *anti* 選択的に進行することが明らかになったので、次にシリケートとアルキニル基の間に二重結合を挿入した場合、Brook 転位後の求電子剤との反応が位置選択的に進行しアレンが生成するかどうかが (10 → 12)、また、アレンが生成する際の立体過程はどのようになるかということに興味を持ち、イネノイルシラン 10 を基質として検討することにした。条件検討の結果、10 を toluene 中で不斉還元した後、求電子剤との反応を行うことで高エナンチオ選択的にアレン 12 が生成することが明らかになった。この際、(E)-10 からは (Z)-12 が、(Z)-10 からは (E)-12 がそれぞれ選択的に生成した (Scheme 3)。

Scheme 3



12の*E/Z* geometryは還元により生成するシリルアルコキシド11のC1-C2結合に関するコンフォメーションによって決定され、基質のアルケンが*E*配置である(*E*-13a)からは*Z*配置のビニルアレン12が、*Z*配置である(*Z*-13b)からは*E*配置のビニルアレン12が生成する (Figure 1)。また、アレン12の絶対配置はどちらも*R*であった。単離したシリルアルコール11'の絶対配置が*R*であったことから、(*E*-10)の反応では(*E*-13a)から、(*Z*-10)の反応では(*Z*-13b)から*anti*選択的なプロトン化反応を経てビニルアレンが生成していると考えられる。この推定反応機構はDFT計算の結果からも支持される。

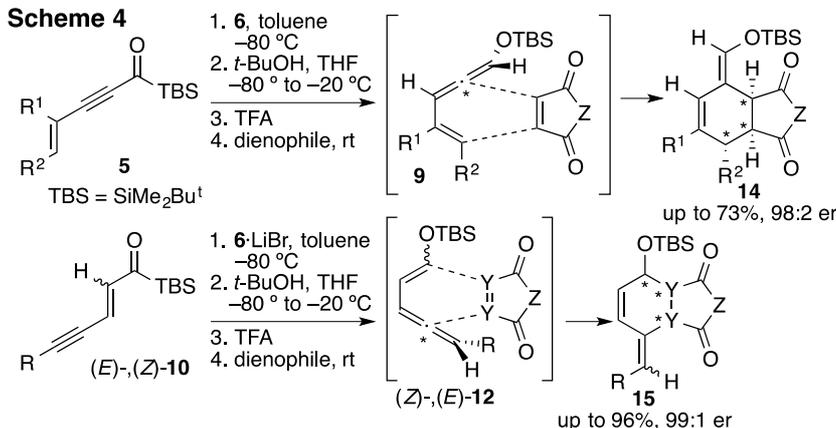
Figure 1



3. ビニルアレンを四炭素単位とする [4 + 2] 型環化付加反応

前述のようにビニル基を有するアルキノイルシラン5 ($R' = \text{vinyl}$) あるいはイネノイルシラン10から高エナンチオ選択的にビニルアレン9, 12が生成することが明らかになったので、これらを四炭素単位とする[4 + 2]型環化付加反応の検討を行った。その結果、原料を6で処理することでビニルアレン9, 12に変換した後、TFAとジエノフィルを順次添加するとワンポットで環化反応が進行し、環化生成体14, 15が高エナンチオ選択的に得られた (Scheme 4)。

Scheme 4

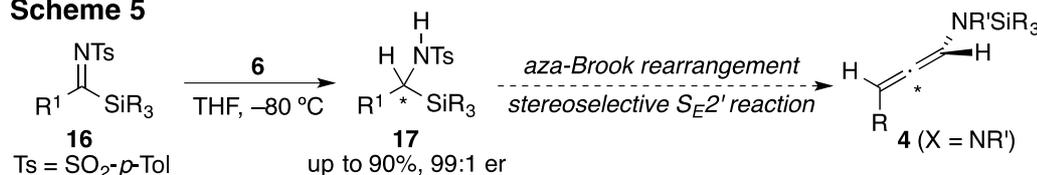


4. シリルイミンの不斉還元反応

次にアレン合成反応の基質として三重結合を有するイミンを用いれば不斉還元の後 *aza*-Brook 転位が進行し、アミノアレン誘導体4 ($X = \text{NR}'$) を合成できるのではないかと考え、まずはイミンを6で不斉還元してシリルアミンを合成する反応の検討を行うことにした (Scheme 5)。シリルアミンはそれ自体が生理活性を持つことから、光学活性シリルアミンの合成法の開発研究が注目を集めており、これまでにいくつか報告がなされているものの、未だに一般性の高い方法は確立されていない。

イミンは対応するケトン類と比較して求電子性が低く、ヒドリドによる攻撃を受けにくいことが予想されたので、窒素原子上に強力な電子求引性基であるトシル (Ts) 基を導入したイミン16を用いて反応条件を検討した。その結果、THF中、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行うと高エナンチオ選択的に還元体17が得られることが明らかになった。⁴

Scheme 5



- (1) Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3061–3064.
- (2) Takeda, K.; Ohnisi, Y.; Koizumi, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 237–240.
- (3) Sasaki, M.; Kondo, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6375–6378.
- (4) Kondo, Y.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3601–3609.