総 合 論 文

有機スズヒドリドの機能制御に基づく官能基，立体および位置選択的還元反応

芝 田 育 也*・馬 場 章 夫*

Modification of Organotin Hydrides for Chemo-, Stereo- and Regiocontrolled Reductions

Ikuya SHIBATA* and Akio BABA*

Novel types of tin hydrides were developed by the introduction of a halogen substituent or a ligand on the tin atom. These modified tin hydrides achieved chemoselective reduction between carbonyl groups and other functionalities such as organic halides, epoxides, imines and enones. In the reaction with epoxy ketones, two types of tin hydrides; $\text{Bu}_3\text{SnH}-\text{Bu}_4\text{NF}$ and $\text{Bu}_2\text{SnFH}-\text{HMPA}$ systems reduced only the carbonyl moieties with high *syn*- and *anti*-selectivities, respectively. Whereas, when $\text{Bu}_2\text{SnIH}-\text{HMPA}$ was used, the reduction of epoxide groups took place to give 3-hydroxy ketone, where the carbonyl groups were tolerated. The high nucleophilicity of Sn-I bond toward epoxides is responsible for the selectivity. Tin chloride hydride complex, $\text{Bu}_2\text{SnClH}-\text{HMPA}$ was revealed to reduce imines over carbonyl groups. In the reduction of conjugated enone, Bu_2SnFH afforded 1,2-reduction predominantly to give allylic alcohol. On the other hand, Bu_2SnIH promoted the selective 1,4-reduction of enones even in the presence of aldehydes. When a mixture of an enone and PhCHO was treated with Bu_2SnIH , the first resulting tin enolate subsequently reacted with co-existent PhCHO to give an aldol product.

Key words: Tin hydride, Tin halide, Highly coordination, Reduction

1. はじめに

多官能性基質の選択的な還元は合成反応の重要な課題の1つであり，官能基，立体，反応位置を制御する目的で様々な複合還元剤の設計が試みられている¹⁾。その中で，有機スズヒドリドは中程度の活性をもつ還元剤として古くから知られているが，合成化学的な利用法としてはトリアルキルスズヒドリドのラジカル試薬としての性質を生かした例が大半である²⁾。ハロゲン化アルキルの還元による効率的なラジカル発生手段が確立し，環化³⁾，カルボニル化⁴⁾などに展開されている。一方，スズヒドリド還元をイオンの条件下で行う試みもいくつか

報告されており，高圧⁵⁾，メタノール溶媒⁶⁾，ルイス酸⁷⁾，遷移金属触媒⁸⁾などを利用する手法により主にカルボニル化合物の還元が行われている。これらのイオン反応は合成手段として広く確立されたものではないが，ラジカル反応とは異なる官能基選択性が期待される。スズと同族である水素化ケイ素では，最も代表的な遷移金属触媒による方法に加えて高配位化や極性置換基導入により，還元能力および選択性のコントロールが広く試みられている⁹⁾。しかしながら，スズヒドリド自身の構造の変革に基づく反応制御法の開発はほとんどなされていない。ケイ素化合物よりも有機スズ化合物の方が安定で多様な錯体の合成が容易であることから¹⁰⁾，多様な選択性を有するイオンのスズヒドリドの設計が期待される。

我々はすでに，スズ化合物の合成化学的な利用として高配位化方法を適用し，スズ-酸素¹¹⁾，スズ-窒素¹²⁾，スズ-硫黄¹³⁾，スズ-ハロゲン¹⁴⁾，そしてスズ-炭素結合¹⁵⁾の活性化方法を報告してきた。これは配位によりスズに結合

* 大阪大学大学院工学研究科分子化学専攻

* Department of Molecular Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka University ()

する元素の求核性が増大したことに起因している。また、スズ化合物は置換基の再分配反応による官能基導入が比較的容易である¹⁶⁾。

このような経過からスズ-水素結合の活性化に注目し、高配位化や置換基交換、およびそれらの組み合わせにより、種々の官能基化された有機スズヒドリドを設計し、その構造変化に伴う反応特性の制御法について検討した。本論文で取り上げるスズヒドリドを分類すると、トリアルキルスズヒドリドを高配位化し強いヒドリド供与を示す **A**、ハロゲン(X)を置換基として導入しスズ上の酸性度を高めキレーション能力を持たせた **B**、さらに **B** を高配位化しアピカル位のハロゲンの求核性が高められた **C**、そしてスズがアニオン性を持ち対カチオンの役割が加わるアート型錯体 **D** となる(スキーム 1)。これらの

Scheme 1

スズヒドリドから引きだされる還元特性について、特に一般のヒドリド試薬にみられる官能基選択性を抑えエポキシド、イミン、エノンの官能基選択性へと変換した例を含めて述べる。

2. スズの高配位化を用いた還元能力のコントロール

筆者らが、スズヒドリドの構造変化に注目した最初の例は、本来還元能力の非常に低い Bu_3SnH に対して配位子を添加することにより還元力が増大する事実である。たとえば、通常アルデヒド **1** の還元は Bu_3SnH 単独では全く進行しないが、HMPA を共存させることにより定量的に還元体 **2** が得られた¹⁷⁾(スキーム 2)。 Bu_3SnH -

Scheme 2

HMPA はケトンには影響しない。しかしながら、HMPA に代えて 4 級アンモニウム塩を用いるとケトン **3** も収率よく還元され **4** が生成した¹⁸⁾。

α -クロロケトン **5** の還元ではスズを高配位化することにより特徴ある選択性が認められた。ラジカル条件下で Bu_3SnH による還元を行うとハロゲン部位が還元されケトン **6** が生成したのに対して、HMPA 添加系では正反対のカルボニル選択性を示し、クロロヒドリン **7** が

Scheme 3

選択的に得られた¹⁹⁾。同様にヨウ化アルデヒド **8** の還元ではラジカル還元系ではアルデヒド、ハロゲンの還元がともに起こり **9-11** の混合物が得られたが、 Bu_3SnH -HMPA ではアルデヒドのみの還元体 **9** が選択的に生成した¹⁷⁾。これらの実験事実は、ヒドリド性が増大したことを示しており、スズヒドリドの反応性が配位により容易にコントロールできることを強く示唆している。

3. α -アルコキシケトンの立体選択的還元における化学修飾スズヒドリドの開発

一般に、配位能力を示す置換基を α 位に持つカルボニル化合物の還元反応における立体化学は還元剤とのキレーションの程度に大きく左右される²⁰⁾。まず、スズヒドリドの配位子受容能力を変化させることによる α -アルコキシケトン **12** のシン-およびアンチ選択的カルボニル還元反応の制御について検討した(表 1)。

シン-およびアンチ選択的カルボニル還元を達成するためには、スキーム 4 に示すように Felkin-Anh²¹⁾ およびキレーション²²⁾のモデルを経る必要がある。従って、還元力を高めるだけでなく、配位子受容能力を変化させ、全く性質の異なるスズヒドリド還元剤の開発がそれぞれ必要となる。

まず、さらなる配位を受けにくいと考えられる高配位

Table 1 *syn*-Selective reduction of alkoxy ketone.

run	reducing system	temp (°C)	yield (%)	13 : 14
1	Bu ₃ SnH	60	16	43 : 57
2	Bu ₃ SnH-HMPA	60	30	54 : 46
3	Bu ₃ SnH-Bu ₄ NF	0	81	100 : 0
4	Bu ₂ SnClH	0	72	10 : 90

化 Bu₃SnH を用いて分子内配位受容能力の抑制によるシン体の合成を試みた。Bu₃SnH を単独や HMPA を添加した系では、還元収率、立体選択性ともに低い結果となった(表 1, run 1, 2)。これに対して Bu₄NF を配位子とした場合は、収率が大幅に向上し、さらに Felkin-Anh モデルで説明される選択性が観察され、立体選択的にシンアルコール 13 を与えた(表 1, run 3)²³⁾。

図 1 に Bu₃SnH-Bu₄NF の ¹¹⁹Sn NMR を示す。昇温することにより徐々にガスの発生を伴い、Bu₃SnH(-90.3 ppm)が減少し、-86 ppm 付近のブロードなピークの増

Fig. 1 ¹H-decoupled ¹¹⁹Sn NMR spectra of a mixture of Bu₃SnH and Bu₄NF.

大が観測された。このピークは Bu₃SnSnBu₃ に相当し、スズヒドリドの脱水素反応が進行したと推定される。Bu₃SnH 単独での測定や Bu₃SnH-HMPA では、このような反応は全く起こらない。Bu₄NF は HMPA に比べてより強く Bu₃SnH に配位し Sn-H 結合が大きく分極した結果、水素ガスの発生に至ったものと推定される。錯体形成に関する直接的な証拠は得られなかったが、Bu₃SnH-Bu₄NF は反応段階においてスキーム 5 左図のような三角両錐型構造を形成しているものと予想される。

次に電気陰性度の高いハロゲンを導入することによりスズ上のルイス酸性度を高め、配位子受容能力を増大させることを試みた。そこで Bu₂SnH₂ と Bu₂SnCl₂ との再分配により合成した¹⁶⁾、Bu₂SnClH を用いて 12 の還元を行ったところ、予想通りキレーションモデルで説明される選択的反応が進行して、アンチアルコール 14 が優先的に得られた(表 1, run 4)²³⁾。Bu₂SnClH の調製の様子は ¹¹⁹Sn NMR において確認できる。Bu₂SnH₂ と Bu₂SnCl₂ とを混合することによりそれぞれのピークが消失し、新たに Bu₂SnClH に相当するピークが出現する様子が観測された。Bu₂SnClH は Bu₂SnH₂ と同じ 4 配位領域にピークが観測されることから、スキーム 5 右図

Fig. 2 ¹H-coupled ¹¹⁹Sn NMR spectra: (a) Bu₂SnCl₂, (b) Bu₂SnH₂, (c) Bu₂SnClH.

Table 2 Spectral data for Bu₂SnClH.

FT-IR (neat)		
ν (Sn-H) (cm ⁻¹)	1867	
¹¹⁹ Sn NMR		
δ (¹¹⁹ Sn) (ppm)	-18	
¹ H NMR		
δ (Sn- ¹ H) (ppm)	7.2	
¹ J (¹¹⁹ Sn- ¹ H) (Hz)	2178	
¹ J (¹¹⁹ Sn- ¹³ C) (Hz)	451	

のような四面体構造を取っているものと考えられ、塩素の導入によりスズ上の電子密度が減少していることは、Bu₂SnH₂ とのシフト値の比較から明らかであり、配位子受容能力が増加していることを示している(図2, 表2)。

4. α, β -エポキシケトンの立体選択的なカルボニル基の還元

前述のように、スズヒドリドは化学修飾することにより官能基選択性や立体選択性を制御できることが明らかとなった。そこで次に α, β -エポキシケトン **15** を基質に用いて官能基と立体選択性の同時制御を試みた。はじめにカルボニル基の還元におけるシン-およびアンチ-エポキシアルコール(**16** および **17**)の作り分けを検討した。金属のキレーション能力を利用したアンチ選択的な還元を試みはなされているが²⁴⁾、シン選択的還元の場合は少ない^{9, 25)}。

基質 **12** の還元において良好なシン選択性を与えた Bu₃SnH-Bu₄NF は、**15** の還元においてもエポキシドに全く影響を与えることなく、シン体 **16** を優先的に与えた(表3, run 2)²⁶⁾。さらにスズに対して CN⁻ が配位子となる Bu₄NCN は最も高いシン選択性を示した。この立体選択性は **12** の場合と同様に、Felkin-Anh モデルを経て反応が進行したためである。

Bu₂SnClH は **12** の還元で優れたアンチ選択性を示したが、**15** との反応では Sn-Cl 結合によるエポキシドの開環が進行し、クロロヒドリンを与えてしまうためにアンチアルコール **17** の生成試薬には至らなかった。この開環は、Sn-Cl 結合からの塩素イオンの求核攻撃が原因であり²⁷⁾、より求核性が低くかつ電子求引性の高い置換基をスズ上に導入する必要がある。このような観点から、フッ素を導入した Bu₂SnFH の合成を企画した。塩化スズと同様に再分配に Bu₂SnF₂ と Bu₂SnH₂ を用いたところ不溶性の Bu₂SnF₂ が残存し Bu₂SnFH の生成は不可能であった。しかしながら、HMPA の添加により速やかに透明な液体となり、再分配反応が進行することを見いだした。再分配のためには HMPA が必須であり、Bu₂SnFH は系中では高配位化された状態で存在していると考えられる(図3, 表4)²⁸⁾。

¹¹⁹Sn NMR において、上記のフッ化スズヒドリド活性種は、電子求引性のフッ素置換基によりスズ上の電子密度が減少しているにもかかわらず、Bu₂SnH₂ および Bu₂SnH₂-HMPA とは異なる高磁場領域にそのピークが

Fig. 3 ¹H-coupled ¹¹⁹Sn NMR of Bu₂SnFH-HMPA.

Table 3 *syn*-Selective reduction of epoxy ketone.

R^1 $\xrightarrow{\text{THF}}$ R^1 R^2 + R^1 R^2

15 **16 (syn)** **17 (anti)**

run	R ¹	R ²	15	reducing system	conditions	yield (%)	16 : 17
1	Ph	Ph	15a	Bu ₃ SnH-HMPA	rt, 8h	25	52 : 48
2				Bu ₃ SnH-Bu ₄ NF	0 °C, 10 min	80	83 : 17
3				Bu ₃ SnH-Bu ₄ NCN	-15 °C, 10 min	85	87 : 13
4	Ph	Me	15b	"	-78~-15 °C, 10 min	90	95 : 5
5		-(CH ₂) ₂ -	15c	"	"	99	>99 : <1

Table 4 Spectral data for Bu₂SnFH-HMPA.

FT-IR (neat) ν (Sn-H) (cm ⁻¹)	1869
¹¹⁹ Sn NMR δ (¹¹⁹ Sn) (ppm)	-123
¹⁹ F NMR δ (¹⁹ F) (ppm)	-164
¹ H NMR δ (Sn- ¹ H) (ppm)	7.4
¹ J (¹¹⁹ Sn- ¹ H) (Hz)	2428
¹ J (¹¹⁹ Sn- ¹³ C) (Hz)	547

認められた。4 配位スズ化合物が配位を受けると高磁場シフトすることが知られていることから¹⁰⁾、ここでは 5 配位錯体の生成が示唆される。また、¹⁹F NMR では 1 個の Sn-H 結合を有する活性種であることを示した。配位を受けていない Bu₂SnFH は測定不可能であるため、4 配位状態との比較はできないが、Bu₂SnFH-HMPA は、通常の 5 配位スズ錯体で見られるような極性置換基、配位子がアピカル位を占める構造であると予想される。なお、Bu₂SnIH や Bu₂SnClH からの 5 配位錯体に関してはその生成の様子が NMR において観測できたので後述する。

Bu₂SnFH-HMPA により、Bu₂SnClH では不可能であった 15 のカルボニル基のみの還元が可能となった(表 5)。Bu₂SnFH は高配位化されているのでキレーションを形成しうだけの配位子受容能力を有しているかが問題であると予想されたが、種々の 15 の還元でアンチアルコール 17 を選択性良く与えた。表 5 の結果は、高配位化にも拘わらず右図のようなキレーション中間体を経た反応を示しており、置換基であるフッ素の電子求引性により、スズが配位子受容能力を有しているためであると考えられる。

Table 5 anti-Selective reduction of epoxy ketone.

run	R ¹	R ²		yield (%)	16 : 17
1	Ph	Ph	15a	90	13 : 87
2	Ph	Me	15b	100	18 : 82
3	-(CH ₂) ₂ -		15c	99	2 : 98
4	Me	Ph	15d	96	31 : 69

5. 多官能エポキシドのエポキシド選択的還元

立体選択的なエポキシドの合成が容易であることから、多様なエポキシ化合物を効率よく化学変換することは重要である。金属ヒドリドによるエポキシド還元的開環は、エポキシドから直接アルコールを得る簡便な方法であるが²⁹⁾、還元されやすい官能基が他に共存する場合には開環位置の選択性に加え官能基選択性の制御が課題となる。アピカル位に水素が位置しヒドリド求核性の高い Bu₃SnH-Bu₄NX (X=F, CN) や、アピカル位に求核性の極めて弱い F を持つ Bu₂SnFH-HMPA はエポキシドに優先してカルボニル基に攻撃が進行した。しかし、Bu₂SnClH はヒドリドによるカルボニル基への攻撃に加え Cl⁻ によるエポキシドの開環も見られた。これらの事実より、エポキシドに対して求核的な開環能力をもつヨウ素をアピカル位にヒドリドをエクアトリアル位に導入できればエポキシドの選択的な還元が可能になると予想される¹⁴⁾(スキーム 6)。

Scheme 6

ヨウ化スズヒドリド Bu₂SnIH は Bu₂SnI₂ と Bu₂SnH₂ の再分配反応により容易に生成した。さらに、HMPA を配位させることにより、¹¹⁹Sn NMR において 94 ppm の大幅な高磁場シフトが観測された(図 4)。4 配位状態スズ化合物が配位を受けると高磁場シフトすることが知られていることから^{10,30)}、ここでも、5 配位状態に変化したものと考えられる。また、¹J(Sn-¹H) や ¹J(Sn-¹³C)

値の大きな増加は高配位化による sp³ から sp² へのスズの混成変化に伴う Sn-H や Sn-C 結合の s 性の増加を意味している(表 6)³¹⁾。Bu₂SnIH-HMPA は図 4 のようにアピカル位をヨウ素と配位子が占め、s 性の増大したエクアトリアル位を Sn-H と Sn-C 結合が占める構造であると確認された³²⁾。

Bu₂SnIH-HMPA を用いて 15 b, 15e の還元を行ったところ、カルボニル基には全く影響を与えることなくエ

Table 6 Spectral data for Bu₂SnH system.

	Bu ₂ SnIH	Bu ₂ SnIH-HMPA
FT-IR (neat)		
ν (Sn-H) (cm ⁻¹)	1846	1858
¹¹⁹ Sn NMR		
δ (¹¹⁹ Sn) (ppm)	-76	-170
¹ H NMR		
δ (Sn- ¹ H) (ppm)	6.4	7.2
¹ J (¹¹⁹ Sn- ¹ H) (Hz)	2060	2349
¹ J (Sn- ¹³ C) (Hz)	399	513

Fig. 4 ¹H-coupled ¹¹⁹Sn NMR spectra: (a) Bu₂SnIH, (b) Bu₂SnIH-HMPA.

Scheme 7

ポキシドのみの還元が進行した。また、生成物はエポキシドがカルボニル基側で開環した **18b**, **18e** のみであった³²⁾(スキーム 7)。

ハロエポキシドにおいて、ハロゲンを残してエポキシドのみを還元することは困難である。たとえばスズヒドリドを用いた、ラジカル条件下におけるエピクロロヒドリン **19** の還元では、脱ハロゲン化が最初に起こり、発生したラジカルの転位によりアリルアルコール **20** が得られる³³⁾(スキーム 8)。これに対して、Bu₂SnIH-HMPA ではエポキシドのみの還元が可能で、**19** からはクロロヒドリン **21** のみが得られた³⁴⁾。本反応は、まず配位により求核性の高められたアピカル位のヨウ素がエポキシドを攻撃し、中間体(I)を与える。中間体(I)には塩素とヨウ素の2つのハロゲンが存在するが、スズヒドリドはより

Scheme 8

還元されやすいヨウ素にのみ反応し塩素は還元されずに残り、結果としてエポキシドの選択的な還元が起こる。本方法は多官能性の基質 **22**–**24** の還元にも適応可能で、エポキシド以外の官能基は全く影響されない。また、非対称エポキシドの反応は完全に置換基の立体障害に支配され、位置選択的に進行し2級アルコール **26**–**29** を与えた(表 7)。

Table 7 Chemoselective reduction of epoxides by Bu₂SnIH-HMPA.

epoxide	conditions	product	yield (%)
	60 °C, 1 h		40
	40 °C, 1 h		64 ^{a)}
	60 °C, 1 h		50
	60 °C, 1 h		85

^{a)}Ph₃PO was used instead of HMPA

前述の α , β -エポキシケトン の還元に戻り総括すると、Bu₃SnH-Bu₄NCN, Bu₂SnFH-HMPA, Bu₂SnIH-HMPA を使い分け、スズ試薬のヒドリド性、配位子受容能力を変化させたり、求核置換基を導入することで官能基および立体選択性を制御でき、シン-, アンチ-アルコールおよび β -ヒドロキシケトン をそれぞれ作り分けることが可能となった(スキーム 9)。金属種を使い分け各種選択性を制御することはなされているが、スズとい

Scheme 9

う1つの金属種のみで制御できたことはスズの構造変化の多様性がもたらした結果である。この3種の全く異なる選択性を示すスズヒドリドを使い分けることにより、エポキシケトンを出発としてジオールの立体選択的合成を行った(スキーム10)³²⁾。まず、15aから16aと17aを

Scheme 10

作り分け、エポキシド選択性の高い $\text{Bu}_2\text{SnIH-HMPA}$ を用いて還元すると **30** および **31** がそれぞれ得られた。エポキシドの還元において、 LiAlH_4 や DIBAL を用いた場合には1,2-および1,3-ジオールの混合物となり、位置選択性は認められない³⁵⁾。

6. イミノ基の選択的還元

イミノ基の還元はアミン類を直接与える有効な方法である¹⁾。しかしながら、イミノ基は求電子性が低いため、カルボニル基に優先して官能基選択的に還元することは困難である。イミノ基に対して有効な還元剤としては NaBH_3CN が知られているが³⁶⁾、カルボニル基還元に比べて使用できる還元剤の種類は極端に少ない。より選択的にイミノ基還元を行うためには中性条件下で作用する還元剤の開発が必要となる。各種スズヒドリドによるアルジミン **32** の還元結果を表8に示す³⁷⁾。高配位型 $\text{Bu}_3\text{SnH-Bu}_4\text{NF}$ や電子求引基導入型の Bu_2SnClH もある程度の還元力を示したが、 $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ はさらに活性が高く、アルジミン **32** はほぼ定量的に還元され **33** が得られた(表8, run 4)。また、ケチミン **34** に対し

Table 8 Reduction of aldimine.

run	reducing system	conditions	yield (%)
1	$\text{Bu}_3\text{SnH-HMPA}$	rt, 4d	30
2	$\text{Bu}_3\text{SnH-Bu}_4\text{NF}$	rt, 1h	82
3	Bu_2SnClH	rt, 1h	71
4	$\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$	rt, 1h	97
5	$\text{Bu}_2\text{SnClH-Bu}_4\text{NF}$	rt, 1h	41
6	$\text{Bu}_2\text{SnFH-HMPA}$	rt, 2h	87

Scheme 11

でも優れた還元力を示した(スキーム11)。

$\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ の錯体化の様子はスペクトル的に確認された(図5, 表9)。図2に示した Bu_2SnClH と比較して $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ の還元力が高められているのは、アピカル位に存在し、求核性の向上したスズ-塩素結合がイミニウム塩の形成に有利に働き、イミンの活性化に寄与している可能性が考えられる。

$\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ 還元の大きな特徴は、カルボニル

Fig. 5 ^1H -coupled ^{119}Sn NMR of $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$.

Table 9 Spectral data for $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$.

FT-IR (neat)	
ν (Sn-H) (cm^{-1})	1862
^{119}Sn NMR	
δ (^{119}Sn) (ppm)	-139
^1H NMR	
δ (Sn- ^1H) (ppm)	7.2
1J ($^{119}\text{Sn}-^1\text{H}$) (Hz)	2389
1J ($^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}$) (Hz)	547

基の還元優先して高いイミノ基選択性を示すことである³⁸⁾。ケトン **37** 共存下でのケチミン **36** の反応を表 10 に示す。一般的な金属ヒドリド LiAlH_4 や DIBAL などでは予想どおりカルボニル還元が進行し 2 級アルコール **39** の生成が優先した(表 10, run 5–8)。しかしながら

Table 10 Competitive reduction between ketimine and ketone^a.

run	reducing system	conditions	yield (%)	
			38	39
1	Bu_2SnClH	rt, 2h	60	9
2	$\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$	rt, 2h	85	0
3	$\text{Bu}_2\text{SnIH-HMPA}$	rt, 2h	68	0
4	$\text{Bu}_2\text{SnFH-HMPA}$	rt, 2h	4	69
5	LiAlH_4^b	$0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 2h	43	49
6	DIBAL ^c	$0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 2h	0	42
7	NaBH_4^b	$0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 2h	21	70
8	$\text{NaBH}_3\text{CN}^{b,d}$	$0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 2h	9	77

^a Ketimine **36** / ketone **37** / reducing system = 1 / 1 / 2 mmol, THF 2 mL. ^b 1 mmol. ^c 5 mmol.

^d Reaction was performed in acidic media (HCl/MeOH pH~3)

$\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ を用いると **36** のみが還元され, 2 級アミン **38** を選択的に与えるとともに **37** は定量的に回収された。 Bu_2SnClH を単独で用いた場合や $\text{Bu}_2\text{SnIH-HMPA}$ でもイミノ基選択性は認められるものの $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ が最も良い選択性を示した(表 10, run 2, 3)。対照的に, 塩化スズにかえてフッ化スズ誘導体 $\text{Bu}_2\text{SnFH-HMPA}$ を用いた還元ではイミニウム塩の生成が困難となるためにカルボニル還元が優先した(表 10, run 4)。

Table 11 Chemoselective reduction of α -iminoketones.

Iminoketone		Conditions	Yield (%)
X= H	40a	rt, 20h	73
Cl	40b	rt, 21h	54
Br	40c	rt, 23h	57
OMe	40d	$0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 20h	78

イミノ基の選択的還元は同一分子内でも可能であり, α -ケトイミン **40** の還元では α -アミノケトン **41** のみが得られた(表 11)。一方, LiAlH_4 の還元ではイミノ基とカルボニル基の両方が還元されアミノアルコールが生成することは良く知られている³⁹⁾。

7. α, β -不飽和カルボニル化合物の位置選択的還元

金属ヒドリドによる α, β -不飽和カルボニル化合物の 1,2-および 1,4-還元は, アリールアルコールおよび飽和ケトンそれぞれを与える有用な変換方法であるが, 位置選択性は用いる還元剤, 特に金属上のルイス酸性度に大きく支配される¹⁾。ここでは, 置換基の変換によりスズ中心のルイス酸性度を調節し, スズヒドリド還元における位置選択性の完全制御法について述べる。

Bu_2SnH_2 を用いて α, β -不飽和ケトン **42b** を還元した場合には位置選択性は乏しく, 1,2-および 1,4-還元体が等量混合物として得られた。一方, フッ素の導入がスズ上のルイス酸性度を大きく向上させることは, 先にキレーションモデルで説明される選択的反応が進行したことから明らかであるので, $\text{Bu}_2\text{SnFH-HMPA}$ を用いて **42b** の還元を行うと 1,2-還元のみが進行し, **43** が得られた⁴⁰⁾。不飽和アルデヒド **44** でも位置選択的 1,2-還元が進行し **45** を定量的に与えた(スキーム 12)。

Scheme 12

一方, フッ化スズヒドリドとは異なりヨウ化スズヒドリド(Bu_2SnIH)は 1,4-選択性を示し **42a–42d** の還元において, 1,4-還元のみが進行し, 飽和ケトン **46a–46d** を与えた(表 12)。この際, Bu_2SnIH は Bu_2SnH_2 を出発物質に用いるより表 12 の脚注に示すように Bu_3SnH と Bu_2SnI_2 から調製したものが良い結果を与えた⁴⁰⁾。これは, 副生する Bu_3SnI がルイス酸として働き, 基質の活性化に寄与している可能性が考えられる。

Bu_2SnIH が示す大きな特徴は α, β -不飽和ケトンに対して非常に高い官能基選択性を示すことである。すなわち, メタノール溶媒中, **42b** とベンズアルデヒド **47** 両者の存在下で競争的な還元反応を行ったところ, 選択的に **42b** が還元され **46b** を与えるとともに, アルデヒドの還

$$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^2 \xrightarrow{\text{THF}} \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^2$$

42 **46**

$$^* \text{Bu}_2\text{SnI}_2 + \text{Bu}_3\text{SnH} \longrightarrow \text{Bu}_2\text{SnIH} + \text{Bu}_3\text{SnI}$$

R	yield (%) 50	syn : anti
Ph	74	89 : 11
Pr ⁱ	67	92 : 8
Hex ^c	74	>98 : 21

Scheme 14

分子内反応における官能基選択性の操作による生成物の作り分けの例をスキーム 15 に示す。 α, β -不飽和ケト

Scheme 15

ンとアルデヒドが共存する 51 を用いた反応では $\text{Bu}_3\text{SnH}-\text{Bu}_4\text{NBr}$ を還元剤とした場合、アルデヒドの還元が α, β -不飽和ケトンの還元に優先する。生成した $\text{Sn}-\text{O}$ 結合が α, β -不飽和ケトンに 1,4-付加を起こし環状

エーテル 52 を選択的に与えた。一方, Bu_2SnIH では α, β -不飽和ケトンの 1,4-還元のもの, 続く分子内アルドール反応より 53 が選択的に得られた⁴⁴⁾。

8. おわりに

新規な化学修飾スズヒドリドの構築を基軸とし選択的還元について検討したものを最近の成果まで示した。

本研究では, 高配位化や置換基導入といった化学修飾により, 従来のラジカル試薬としての Bu_3SnH には見られなかった特異な選択性を有するスズヒドリドを多種合成し, 種々の選択的還元反応に適用できることを明らかにした。現在はスキーム 1 に示した D のタイプのスズヒドリドを用いた特徴ある選択的還元を展開中である。本手法の開発は, スズヒドリドを用いる還元反応に多様性を持たせたばかりでなく, ヒドリド以外の有機スズ試薬へも応用の可能な手法を提案するもので, 今後の展開が期待できるところである。

本研究を行うにあたって文部省科学研究費および(財)ゼネラル石油研究奨励財団からご援助をいただいた。また, 本研究は, 文献中に引用した共同研究者諸氏の献身的な努力によって遂行されたものであり, ここに深く感謝の意を表します。

(平成 9 年 10 月 2 日受理)

文 献

- 1) (a) B.M. Trost, I. Fleming, "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, 1991, 8; (b) L.A. Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" John Wiley & Sons Ltd., England, 1995, 3, p.1908; L.A. Paquette, *ibid.*, p.3172; (c) L.A. Paquette, *ibid.*, p.5536
- 2) (a) M. Pereyre, P.J. Quintard, A. Rahm, "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, London, 1987; (b) W.P. Neumann, *Angew. Chem.*, **1963**, 225; (c) H.G. Kuivila, *Adv. Organomet. Chem.*, **1**, 47 (1964); (d) *idem*, *Synthesis*, **1970**, 499; (e) M.H. Fisch, J.J. Dannenberg, M. Pereyre, W.G. Anderson, J. Rens, W.E.L. Grossman, *Tetrahedron*, **40**, 293 (1984); (f) D.P. Curran, *Synthesis*, **1988**, 417
- 3) (a) M. Ramaiah, *Tetrahedron*, **43**, 3541 (1987); (b) C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *ibid.*, **46**, 1385 (1990); (c) Neumann, W.P. *Synthesis*, **1987**, 665
- 4) (a) I. Ryu, N. Sonoda, D.P. Curran, *Chem. Rev.*, **96**, 177 (1995); (b) 柳日馨, 有合化, **50**, 737 (1992)
- 5) M.D. Castaing, A. Rahm, *J. Org. Chem.*, **51**, 665 (1986)
- 6) M. Pereyre, J.Y. Godet, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 3653 (1970)
- 7) (a) N.Y.M. Fung, P. Mayo, J.H. Schauble, A.C. Weedon, *J. Org. Chem.*, **43**, 3977 (1978); (b) W.P. Neumann, E. Heymann, *Liebigs Ann. Chem.*, **683**, 11 (1965)
- 8) (a) H.X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 619 (1988); (b) K. Kikukawa, H. Umekawa, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1988**, 881; (c) J.C. Cochran, B.S. Bronk, K.M. Terrence, H.K. Phillips, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6621 (1990); (d) H.X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.*, **55**, 1857 (1990)
- 9) (a) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **53**, 5405 (1988); (b) *idem*, *ibid.*, **53**, 5415 (1988); (c) M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, *ibid.*, **52**, 948 (1987); (d) 細見彰, 高良真也, 富永義則, 有合化, **47**, 831 (1989)
- 10) (a) A.K. Sawyer, "Organotin Compounds Vol. 2", Marcel Dekker, New York (1971), p.297; (b) A.G. Davies, P.J. Smith, "Comprehensive Organometallic Chemistry Vol.2", Pergamon Press (1982), p.519; (c) P.G. Harrison, "Chemistry of Tin", Blackie, London
- 11) I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 4000 (1986)
- 12) (a) A. Baba, H. Kishiki, I. Shibata, H. Matsuda, *Organometallics*, **4**, 1329 (1985); (b) I. Shibata, H. Yamasaki, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **57**, 6909 (1992); (c) I. Shibata, Y. Mori, A. Baba, H. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6567 (1993)
- 13) I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 341 (1986)
- 14) (a) I. Shibata, A. Baba, H. Iwasaki, H. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **51**, 2177 (1986); (b) I. Shibata, T. Imoto, A. Baba, H. Matsuda, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 361 (1987); (c) I. Shibata, T. Yamaguchi, A. Baba, H. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1993**, 97; (d) 馬場章夫, 松田治和, 有合化, **47**, 102 (1989)
- 15) (a) A. Baba, M. Yasuda, K. Yano, H. Matsuda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 3205; (b) I. Shibata, M. Nishio, A. Baba, H. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1993**, 1219; (c) *idem*, *ibid.*, **1993**, 1953; (d) M. Yasuda, T. Oh-hata, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 859; (e) I. Shibata, A. Baba, *Org. Prep. Proc. Int.*, **26**, 85 (1994)
- 16) W.P. Neumann, J. Pedain, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2461 (1964)

- 17) I. Shibata, T. Yoshida, A. Baba, H. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1989**, 662
- 18) I. Shibata, T. Yoshida, A. Baba, H. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1991**, 307
- 19) I. Shibata, T. Suzuki, A. Baba, H. Matsuda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 882
- 20) M. Nogradi, "Stereoselective Synthesis", VCH, Weinheim; p.131 (1987)
- 21) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2199 (1968)
- 22) D.J. Cram, F.A.A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952)
- 23) I. Shibata, T. Yoshida, T. Kawakami, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **57**, 4049 (1992)
- 24) (a) J.L. Pierre, P. Chautemps, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4371 (1972); (b) P. Chautemps, J.L. Pierre, *Tetrahedron*, **32**, 549 (1976); (c) M. Weissenberg, E. Glotter, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1978**, 568; (d) G. Rücker, H. Hörster, W. Gajewski, *Syn. Commun.*, **1980**, 623; (e) T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4723 (1981); (f) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, *Syn. Commun.*, **1983**, 901; (g) M. D. Castaing, A. Rahm, *J. Org. Chem.*, **51**, 1672 (1986); (h) H. Fujii, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.*, **1992**, 967
- 25) (a) Y. Aoyama, H. Urabe, F. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6731 (1991); (b) M. Hojo, H. Harada, C. Murakami, A. Hosomi, *ibid.*, **36**, 571 (1995)
- 26) T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8625 (1994)
- 27) (a) I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3021 (1986); (b) I. Shibata, N. Yoshimura, A. Baba, H. Matsuda, *ibid.*, **33**, 7149 (1992)
- 28) T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **58**, 7608 (1993)
- 29) S. Murai, T. Murai, S. Kato, "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **8**, p.871 (1991)
- 30) (a) J. Otera, *J. Organomet. Chem.*, **221**, 57 (1981); (b) M. Nádvorník, J. Holecek, K. Handlír, *ibid.*, **275**, 43 (1984); (c) M.M. McGardy, R.S. Tobias, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1909 (1965); (d) G. Barbieri, F. Taddei, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1972**, 1327
- 31) (a) J. Holecek, M. Nádvorník, K. Handlír, A. Lycka, *J. Organomet. Chem.*, **241**, 177 (1983); (b) T. Birchall, V. Manivannan, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1985**, 2671; (c) U. Edlund, M. Arshadi, D. Johnels, *J. Organomet. Chem.*, **456**, 57 (1993)
- 32) T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.*, **61**, 82 (1996)
- 33) K.W. Krosley, G.J. Gleicher, G.E. Clapp, *J. Org. Chem.*, **57**, 840 (1992)
- 34) T. Kawakami, D. Tanizawa, I. Shibata, A. Baba, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9357 (1995)
- 35) M. Takeshita, M. Miura, Y. Unuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 2901
- 36) R.F. Borch, M.D. Bernstein, H.D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2897 (1971)
- 37) T. Kawakami, T. Sugimoto, I. Shibata, A. Baba, H. Matsuda, N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, **60**, 2677 (1995)
- 38) I. Shibata, T. Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.*, **63**, 383 (1998)
- 39) (a) R.H. Ramos, A.J. Tebar, R.P. Ossorio, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 1355 (1979); (b) B. Alcaide, R.F. Pradilla, C.L. Mardomingo, R.P. Ossorio, J. Plumet, *J. Org. Chem.*, **46**, 3234 (1981); (c) B. Alcaide, G. Dominguez, C. L. Mardomingo, R.P. Ossorio, J. Plumet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1986**, 99; (d) B. Alcaide, O. Arjona, R. F. Pradilla, J. Plumet, *J. Chem. Res., Synop.*, **1988**, 98; (e) S. W. Garry, D. G. Neilson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 601
- 40) T. Kawakami, M. Miyatake, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.*, **61**, 376 (1996)
- 41) (a) C. Adams, *Synth. Commun.*, **14**, 1349 (1984); (b) D.E. Ward, C.K. Rhee, *Can. J. Chem.*, **67**, 1206 (1989)
- 42) A.L. Gemal, J.L. Lucche, *J. Org. Chem.*, **44**, 4187 (1979)
- 43) (a) J.M. Lefout, *Tetrahedron*, **34**, 2597 (1978); (b) E. Keinan, P.A. Gleize, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 477 (1982); (c) P. Four, F. Guibe, *ibid.*, **23**, 1825 (1982); (d) J.K. Stille, S. Shenvi, *ibid.*, **23**, 627 (1982); (e) K. Kobayashi, M. Kawanisi, T. Hitomi, S. Kozima, *Chem. Lett.*, **1983**, 851
- 44) 日本化学会第72春季年会(1997年, 東京)で報告: 芝田育也, 宮武正人, 川上隆代, 松田治和, 馬場章夫, 1F239