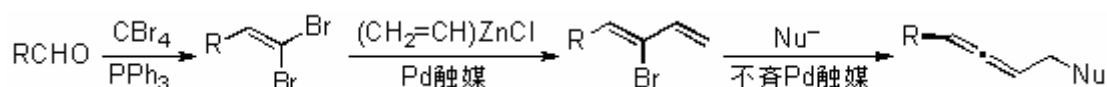


研究成果報告書

事業名（補助金名）： 基盤的研究開発育成事業（若手研究補助金）
研究開発テーマ名： パラジウム触媒による軸不斉アレニルシランの不斉合成法の開発
研究代表者名： 小笠原 正道 【 北海道大学触媒化学研究センター／助教授 】

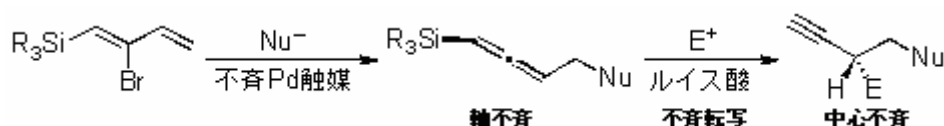
1. 背景・目的

立体選択的有機合成手法、とりわけエナンチオ選択的不斉合成手法の開発は、現代の有機合成化学における主要なテーマの一つである。そのほとんどは不斉炭素を有する中心不斉化合物の合成であり、軸不斉化合物の触媒的不斉合成反応の例はごく少数である。研究代表者は近年、パラジウム錯体触媒を用いる新規アレン合成反応を開発し、その反応を軸不斉アレンの触媒的不斉合成へと展開することに成功している (Scheme 1)。



Scheme 1

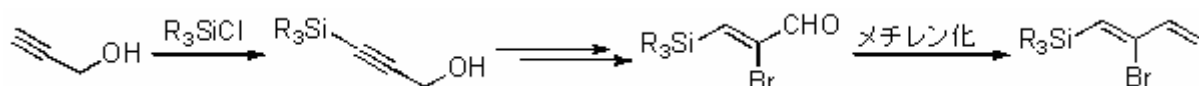
本研究ではこのアレン合成反応をシリル置換基を有する基質へと応用し、軸不斉アレニルシラン類の触媒的不斉合成を検討した。ここで得られた軸不斉アレニルシラン類を適当な求電子剤と反応させると S_{E} 経路で反応し、不斉炭素を有するアルキニル化合物を生じることになる。求電子剤との反応においては、アレンの軸不斉が不斉炭素へと「不斉転写」され得るので、この研究の反応は有機合成へ応用可能な「有用な不斉試薬の新規触媒的不斉合成法」となる (Scheme 2)。



Scheme 2

2. 内容・方法

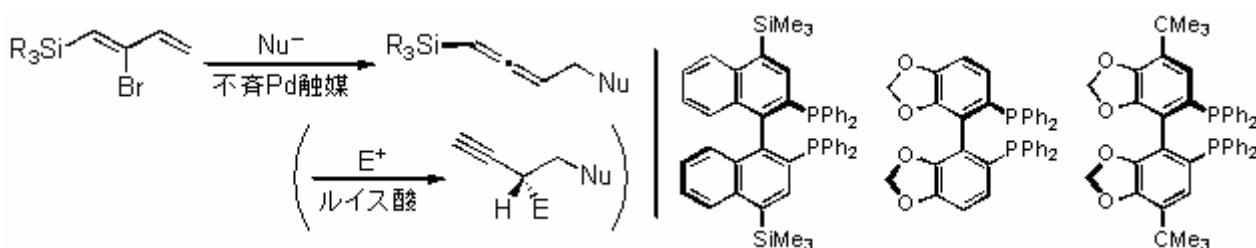
研究代表者によりすでに報告されているアレン合成に関する論文においては、パラジウム触媒反応の基質となる2-ブロモ-1,3-ブタジエン類は、種々のアルデヒドより2段階の反応により得られている (上項、Scheme 1参照)。一方、本研究で用いる1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類は新規の化合物であり、またScheme 1と同様のルートで得ることはできないため、新たな合成法の確立が必要であった (Scheme 3)。



Scheme 3

ここで提案する1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエンの合成法の特徴は、様々なシリル基を導入できる点である。パラジウム触媒不斉アレン合成反応においては、2-ブロモ-1,3-ブタジエンの1位の置換基の立体的な嵩高さが高いエナンチオ選択性を達成するために重要であるので、多様な立体特性を持つシリル基を基質中に導入可能であることは、不斉アレン合成において高いエナンチオ選択性を達成する上での利点となる。

1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエンより得られる軸不斉アレニルシランを不斉試薬として用いるためには、パラジウム触媒不斉反応においてより高いエナンチオ選択性が要求される。そのため、不斉配位子として、近年その有効性が報告されている Scheme 4 に示す様々なビアリール骨格を有する不斉ホスフィン類を検討した。



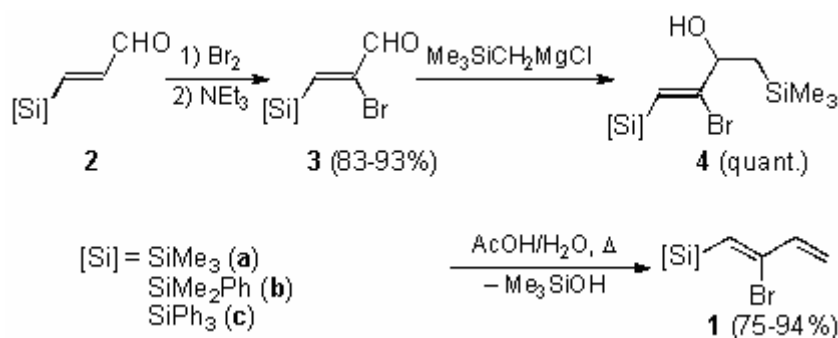
Scheme 4

3. 結果・成果

1) 1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエンの合成

本研究におけるパラジウム触媒アレン合成反応の基質となる1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類 **1** は報告例のない化合物であり、まずはこれらの化合物の効率的な合成ルートを開発する必要があった (Scheme 5)。研究代表者はすでに、アルデヒド、あるいはアリルシランから2-ブロモ-1,3-ブタジエン類を合成する手法を開発しているが、いずれの手法も適当な出発原料が得られないことから1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類 **1** の合成に適用することはできなかった。

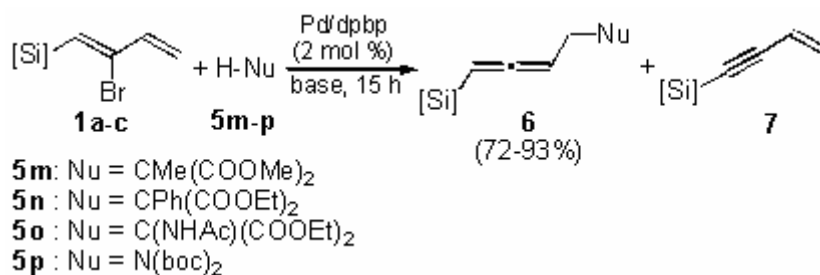
本研究の鍵化合物である1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類 **1** は、Scheme 5 に示す合成ルートにより合成できることを見出した。市販の試薬より容易に得られるβ-シリルアクロレイン **2** に臭素付加させた後、トリエチルアミンを作用させると位置選択的に脱臭化水素が進行し、α-ブロモ-β-シリルアクロレイン **3** が高収率で得られる。ブロモシリルアクロレイン **3** は、*E/Z*-の2種の幾何異性体の混合物として得られるが、無溶媒条件で加熱することにより熱力学的に安定な *E*-異性体へと選択的に異性化することができた。化合物 **3** を Peterson 条件により2段階でメチレン化すると、**4** を経由して化合物 **1** が容易に得られる。メチレン化の条件としてより一般的な Wittig 反応も検討したが、Wittig 条件では化合物 **1** は低収率でしか得られず、また生成物の純度も低いものであった。なお、Peterson 反応によりアルデヒドのメチレン化において、内部オレフィン部位の異性化は観察されなかった。



Scheme 5

2) パラジウム触媒によるアレニルシランの合成

得られた 1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類 **1** は、パラジウム触媒存在下で求核剤 **5** と速やかに反応し、対応するアレニルシラン **6** を高収率で与えることが見出された。求核剤としては、マロン酸エステル誘導体、イミドなど様々なソフトな求核剤が適用可能であり、シリル基とは反対のアレン末端に様々な官能基を有するアレニルシラン **6** が得られる。アレンの収率には、シリル置換基の影響はほとんど認められなかった。すなわち、立体的に嵩高いシリル基を有する **1c** を用いた反応においてもシリルアレンは良好な収率で得られた。なお、この反応においては基質 **1** は完全に消費されており、アレニルシラン以外の主な副生成物として、**1** から臭化水素が脱離することによりエンイン **7** の生成が認められた (Scheme 6)。エンイン **7** の生成は、より塩基性の強い求核剤を用いた場合においてより顕著であった。なお、類似の反応系において、エンインの生成にパラジウム触媒が関与しているという報告があるが、本反応系における脱臭化水素においてパラジウム触媒が関与しているかどうかは確認するに至らなかった。



Scheme 6

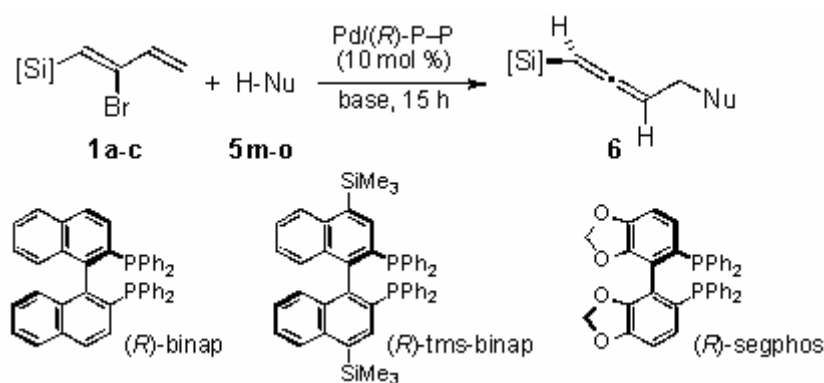
表 1.^a パラジウム触媒アレニルシラン合成

entry	diene 1	H-Nu 5 + base	yield (%) ^b	6/7
1	1a	5m + NaH	88 (6am)	100/0
2	1a	5n + NaO ^t Bu	73 (6an)	100/0
3	1a	5o + KH	72 (6ao)	100/0
4	1a	5p + KH	messy	---
5	1b	5m + NaH	79 (6bm)	95/5
6	1b	5n + NaO ^t Bu	82 (6bn)	93/7
7	1c	5m + NaH	78 (6cm)	81/19

^a The reactions were carried out at 40 °C with **1** (0.20 mmol), **5** (0.26 mmol), and base (0.24 mmol) in THF (3 mL) for 15 h in the presence of a Pd catalyst (10 mol %) generated from [PdCl(π -allyl)]₂ and dpbp. ^b Isolated yield by chromatography on silica gel.

3) パラジウム触媒による軸不斉アレニルシランの不斉合成

Scheme 6 に示した反応において、不斉ホスフィン配位子を有するパラジウム触媒を用いることにより、軸不斉アレニルシランを触媒的に不斉合成できることを見出した (Scheme 7)。不斉反応の結果を表 2 に示す。不斉配位子としては、ビアリール骨格を有するビスホスフィンが有効であった。代表的なビアリール不斉ホスフィンである binap に対して、近年有用性が報告されている tms-binap を用いるとエナンチオ選択性の向上が認められた。また、segphos を用いることによりさらに高い立体選択性が達成された。ブロモシリルジエン **1b** と求核剤 **5n** との反応において、Pd/(*R*)-segphos 触媒を用いることにより、89%ee という高い光学純度を有する軸不斉アレニルシラ **6bn** が収率 77% で得られた。



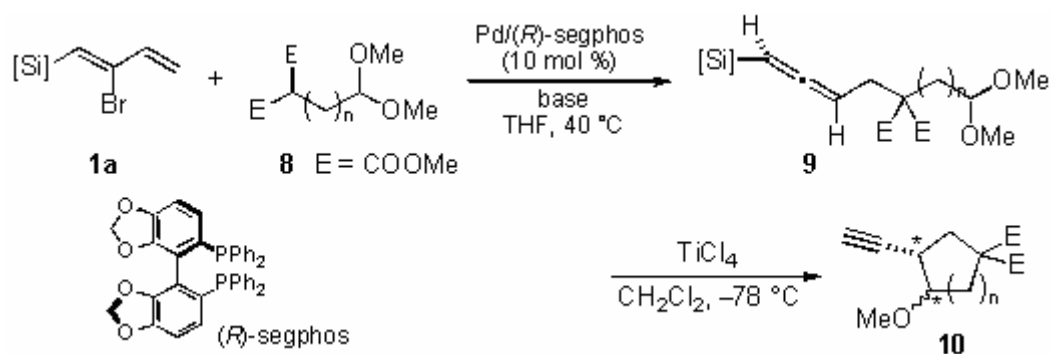
Scheme 7

表 2.^a パラジウム触媒不斉アレニルシラン合成

entry	diene 1	H-Nu 5	base	(<i>R</i>)-P-P	temp. (°C)	yield (%) ^b	%e.e. ^c (config) ^d
1	1a	5m	NaH	binap	23	61 (6am)	54 (<i>R</i>)
2	1a	5m		tms-binap	23	64 (6am)	75 (<i>R</i>)
3	1a	5m		segphos	23	62 (6am)	86 (<i>R</i>)
4	1a	5n	CsO ^{<i>t</i>} Bu	binap	40	46 (6an)	57 (<i>R</i>)
5	1a	5n		tms-binap	40	69 (6an)	75 (<i>R</i>)
6	1a	5n		segphos	40	68 (6an)	83 (<i>R</i>)
7	1a	5o	CsO ^{<i>t</i>} Bu	segphos	50	46 (6ao)	85 (<i>R</i>)
8	1b	5m	NaH	segphos	23	36 (6bm)	82 (<i>R</i>)
9	1b	5n	CsO ^{<i>t</i>} Bu	segphos	40	77 (6bn)	89 (<i>R</i>)
10	1c	5m	NaH	binap	40	63 (6cm)	35 (<i>R</i>)

^a The reactions were carried out with **1** (0.20 mmol), **5** (0.26 mmol), and base (0.24 mmol) in THF (3 mL) for 15 h in the presence of a Pd catalyst (10 mol %) generated from Pd(dba)₂ and the chiral phosphine. ^b Isolated yield by chromatography on alumina. ^c Determined by chiral HPLC. ^d The absolute configurations were deduced by the Lowe-Brewster rule.

ここで開発したパラジウム触媒不斉アレニルシラン合成の求核剤としてアセタール部を有するマロン酸エステル誘導体 **8** を用いると、分子内に求電子剤前駆体を有する軸不斉アレニルシラ **9** が得られる(表3)。このアレニルシランをルイス酸で処理すると、分子内 S_{E'} 反応による不斉転写環化反応により、中心不斉を有するエチニルシクロペンタン (n = 1)、あるいはエチニルシクロヘキサン (n = 2) **10** を軸不斉アレニルシランの光学純度を保持して与えることが見出された(Scheme 8)。なお、このシクロアルカン生成においては、ジアステレオ選択性はほとんどなく、化合物 **10** は2つの異性体の混合物として得られる。



Scheme 8

表 3.^a パラジウム触媒不斉アセタール・アレニルシラン合成

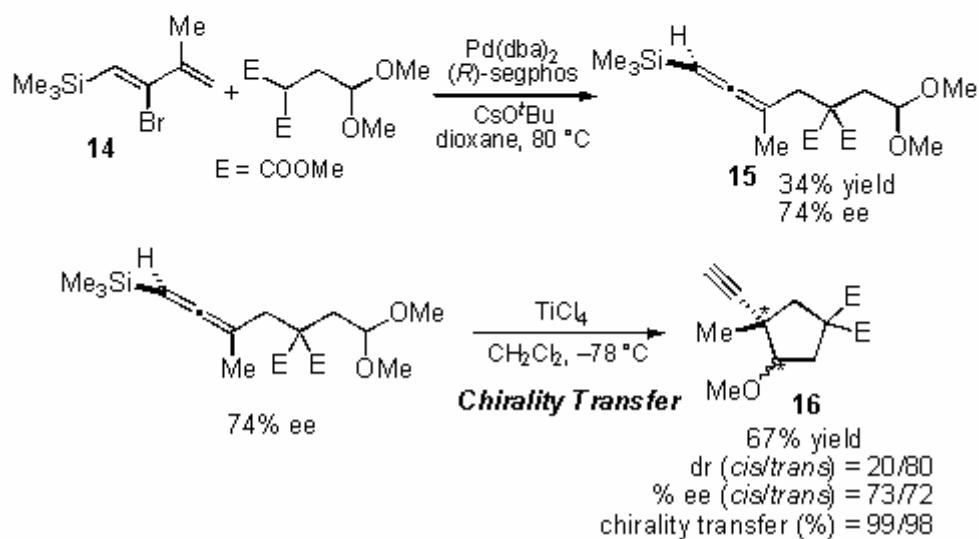
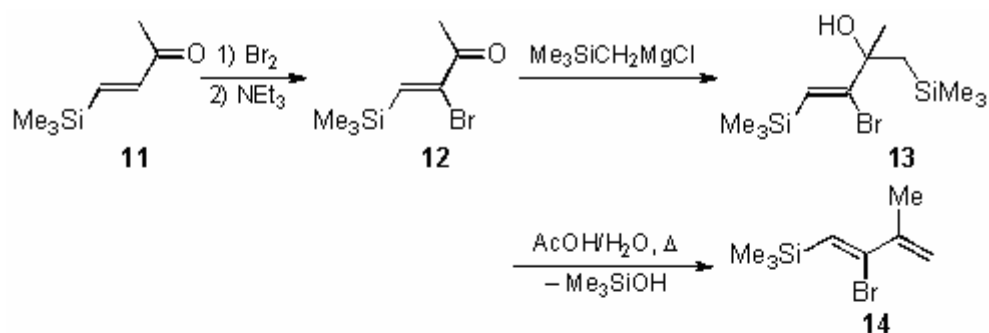
entry	diene 1	n	base	(<i>R</i>)-P-P	yield (%) ^b	%e.e. ^c (config) ^d
1	1a	1	NaH	binap	17	52 (<i>R</i>)
2	1a	1	CsO ^t Bu	binap	48	61 (<i>R</i>)
3	1a	1	CsO ^t Bu	tms-binap	46	69 (<i>R</i>)
4	1a	1	CsO ^t Bu	segphos	44	85 (<i>R</i>)
5	1b	1	CsO ^t Bu	binap	58	58 (<i>R</i>)
6	1b	1	CsO ^t Bu	tms-binap	14	68 (<i>R</i>)
7	1b	1	CsO ^t Bu	segphos	27	85 (<i>R</i>)
8	1a	2	CsO ^t Bu	segphos	47	81 (<i>R</i>)
9	1b	2	CsO ^t Bu	segphos	41	66 (<i>R</i>)

^a The reactions were carried out with **1** (0.20 mmol), **8** (0.26 mmol), and base (0.24 mmol) in THF (3 mL) for 15 h in the presence of a Pd catalyst (10 mol %) generated from Pd(dba)₂ and the chiral phosphine. ^b Isolated yield by chromatography on alumina. ^c Determined by chiral HPLC. ^d The absolute configurations were deduced by the Lowe-Brewster rule.

4) 軸不斉アレニルシランの不斉合成および不斉転写反応による四級不斉炭素の構築

上に示した本研究で開発した不斉反応を発展させると、4つの炭素置換基を有する四級不斉炭素を構築できることを見出した。 β -シリルビニルケトン **11** を原料として、Scheme 9に示す合成ルートにより **12**, **13** を経由して得られる 1-シリル-2-ブromo-3-メチル-1,3-ブタジエン **14** に対して、Pd/(*R*)-segphos 触媒を用いてアセタール部位を有する求核剤 **8** を反応させると、3置換アレニル基を有するアレニルシラン **15** が 74%ee で得られる。

このアレニルシラン **15** をルイス酸で処理すると、分子内で求電子置換反応が進行し、エチニルシクロペンタン **16** が生じる。ここでもまた、化合物 **15** から化合物 **16** への変換はほぼ完璧な不斉転写を伴って進行する。ここで、化合物 **16** 中に新たに生じる不斉炭素は4つの炭素置換基を有する四級不斉炭素である。四級不斉炭素の不斉合成は、現代の有機合成化学における大きなターゲットの一つであり、ここで示す手法は、いままでにない全く新しい四級不斉炭素の構築法である。



Scheme 9

4. 今後の展望

本研究により、有用な不斉試薬として応用可能な軸不斉アレニルシラン類を、遷移金属錯体触媒を利用した触媒的不斉合成の手法により効率よく光学活性体として得ることが可能となった。アレニルはその特徴ある構造と反応性より多くの興味を集めているものの、軸不斉アレニルを不斉源とする不斉反応はまだまだ限られており、今後の発展が望まれる研究分野である。本研究は、軸不斉アレニルの有機試薬としての潜在的な有用性を示すものであり、今後の発展が期待できる。