

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

小笠原 正道 [北海道大学触媒化学研究センター／助教授]

背景・目的

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。

本研究ではこのアレン合成反応を応用し、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は求電子剤と 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。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」されるので、この研究の反応は、有用な不斉試薬の新規触媒的不斉合成法となる。

内容・方法

研究代表者により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。一方、本研究で用いる1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類は同様の方法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。

本研究で達成された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。

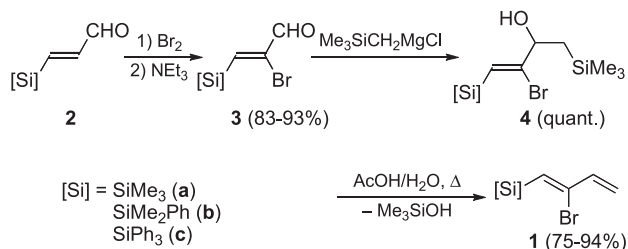
1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエンより得られる軸不斉アレニルシランを不斉試薬として用いるためには、パラジウム触媒不斉反応においてより高いエナンチオ選択性が要求される。そのため、不斉配位子として、近年その有効性が報告されている様々なビアリール骨格を有する不斉ホスフィンを検討した。

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

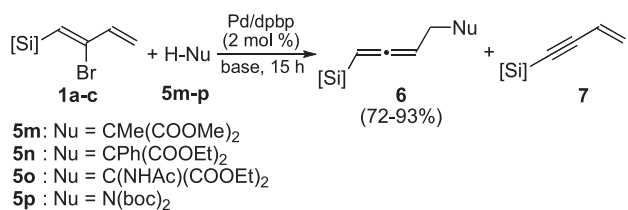
る1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類**1**は報告例のない化合物であり、まずはこれらの化合物の効率的な合成ルートを開発した(Scheme 1)。市販の試薬より容易に得られる β -シリルアクロレイン**2**に臭素、トリエチルアミンを順に作用させると、 α -ブロモ- β -シリルアクロレイン**3**が高収率で得られる。化合物**3**をPeterson条件により2段階でメチレン化すると、**4**を経由して化合物**1**が容易に得られる。



Scheme 1

2) パラジウム触媒によるアレニルシランの合成

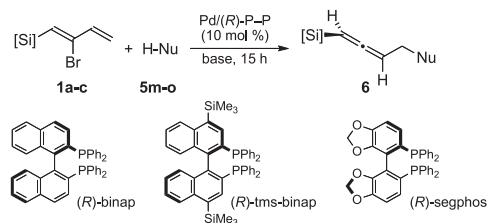
得られた1-シリル-2-ブロモ-1,3-ブタジエン類**1**は、パラジウム触媒存在下で求核剤**5**と速やかに反応し、対応するアレニルシラン**6**を高収率で与えることが見出された。求核剤としては、マロン酸エステル誘導体、イミドなど様々なソフトな求核剤が適用可能であり、シリル基とは反対のアレン末端に様々な官能基を有するアレニルシラン**6**が得られる。なお、この反応においては基質**1**は完全に消費されており、アレニルシラン以外の主な副生成物は**1**から臭化水素が脱離することにより生じるエンイン**7**である(Scheme 2)。



Scheme 2

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

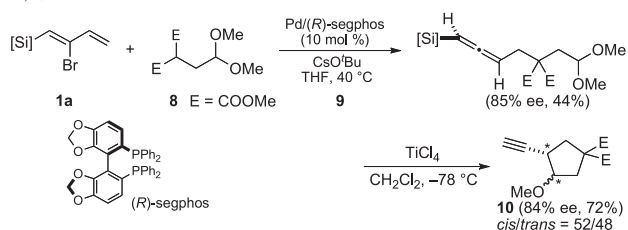
Scheme 2の反応に不斉パラジウム触媒を用いることにより、軸不斉アレニルシランを触媒的に不斉合成できることを見出した。結果を表1に示す。不斉配位子としては、ビアリール骨格を有するビスホスフィンが有効であり、binap、tms-binap、segphosの順にエナンチオ選択性が向上することが認められた。(R)-segphosを用いた場合において、最高89%eeの軸不斉アレニルシラン**6**が得られた。

表 1.^a

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				tms-binap	23	64 (6am)	75 (<i>R</i>)
3				segphos	23	62 (6am)	86 (<i>R</i>)
4	1a	5n	CsO ^t Bu	binap	40	46 (6an)	57 (<i>R</i>)
5				tms-binap	40	69 (6an)	75 (<i>R</i>)
6				segphos	40	68 (6an)	83 (<i>R</i>)
7	1a	5o	CsO ^t 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 ^t 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.

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。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**10**を軸不斉アレニルシランの光学純度を保持して与えた (Scheme 3)。



Scheme 3

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。アレン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、軸不斉アレン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、軸不斉アレン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。