キラルシラシクロペンタン類の立体分岐合成

黒尾,明弘 九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻:博士課程

吉廣,大佑 九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻:博士課程

井川, 和宣 九州大学先導物質化学研究所分子集積化学部門

友岡, 克彦 九州大学先導物質化学研究所分子集積化学部門

https://doi.org/10.15017/4479148

出版情報:九州大学大学院総合理工学報告.42(2), pp.18-21, 2021-02.九州大学大学院総合理工学府 バージョン: 権利関係:

キラルシラシクロペンタン類の立体分岐合成

黒尾 明弘*1•吉廣 大佑*1•井川 和宣*2•友岡 克彦*2,[†]

(令和3年1月18日 受理, 令和3年1月25日 掲載決定)

Stereodivergent Synthesis of Chiral Silacyclopentanes

Akihiro KUROO, Daisuke YOSHIHIRO, Kazunobu IGAWA and Katsuhiko TOMOOKA

[†]E-mail of corresponding author: ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp

A variety of chiral silacyclopentanes having asymmetric silicon were synthesized based on the stereospecific substitution at C4 carbon of silacyclopentenols. Mitsunobu reaction and Tsuji-Trost reaction of silacyclopentenols provided substitution products with inversion and retention of C4 stereochemistry, respectively. The thus obtained substitution products can be converted into novel silacyclopentane amine, and carboxylic acids in stereospecific manner.

Key words: chiral silicon molecule, silacyclopentanes, Mitsunobu reaction, Tsuji-Trost reaction

1. 緒 言

不斉ケイ素を有する光学活性キラルケイ素分子は, 炭素とは異なるケイ素の構造的,電気的特性を示すこ とから,新しい機能性材料や生理活性化合物としての 応用が期待されている^{1,2)}.しかしながら,その不斉合 成法がほぼ未開拓であったために入手可能な光学活性 体はごく少なく,その応用研究も極めて限られていた ²⁾.これに対して我々は,「アキラルシランの不斉非 対称化を伴うエナンチオ選択的な変換反応」³⁾と「ケ イ素の特性を考慮した立体選択的官能基変換」⁴⁾を組 み合わせることで多様なキラルケイ素分子を不斉合成 することに成功している(図1).



Fig. 1 Our strategy for asymmetric synthesis of chiral silicon molecules.

その研究の一環として,最近,我々はキラルリチウ ムアミド2を用いたシラシクロペンテンオキシド1の 不斉β・脱離反応によって,多様なシラシクロペンテノ ール3を高エナンチオ選択的に不斉合成することに、さ らに、そのC2,C3位アルケンに対するジアステレオ選 択的な付加反応によって多様なシラシクロペンタノー ル誘導体を不斉合成することに成功している(図2)^{5,6)}. また、その誘導体の一つであるシラシクロペンタント リオール(FG¹, FG² = OH)がセロトニン受容体タン パク質に対して顕著な結合活性を示すことを、また、 その活性がケイ素不斉の立体化学に大きく影響される ことを明らかにした.



Fig. 2 Outline of previous work.

このような研究背景のもと、今回我々は、光学活性 体が潤沢に得られるシラシクロペンテノール3をキラ ルプールとして用い、より多様な官能基を立体化学分 岐的に導入することを検討した.具体的には、C4位炭 素への官能基導入について、立体化学反転を伴って進 行すると予想される光延反応もしくは、立体化学保持 を伴って進行すると予想される辻-Trost反応を用いて 様々なシラシクロペンタン類の不斉合成を試みた(図3) ⁶⁾.以下にその詳細を述べる.

^{*1}物質理工学専攻博士課程

^{*2}先導物質化学研究所分子集積化学部門



2. 結果と考察

2.1 光延反応

(Ssi,4S)・3aに対してテトラヒドロフラン(THF)中, アゾジカルボン酸ジエチルエステル(DEAD)とトリ フェニルホスフィンの共存下にパラニトロ安息香酸を 作用させた結果,期待したようにC4位の立体化学が反 転したエステル(Ssi,4R)・4aが単一のジアステレオマー として得られた(図4)⁷⁾.しかしながら,3aの5員環 が開環したジエン5aのラセミ体が相当量副生し, (Ssi,4R)・4aの収率は中程度(46%)に留まった.これ に対して,用いる溶媒をより低極性な塩化メチレンや トルエンに変えて同様の反応を検討した結果,5aの副 生が抑制され,かつ,4aの収率が改善された.特にト ルエンを用いた場合に4aを収率84%で得ることに成功 した.なお,(Ssi*,4R*)・4aの立体化学はラセミ体の単 結晶X線構造解析によって決定した⁸⁾.



Fig. 4 Mitsunobu reaction of $(S_{\rm Si}, 4S)$ -3a and X-ray crystallographic analysis of $(S_{\rm Si}^*, 4R^*)$ -4a.

他の求核剤を用いても同様な光延反応を行うことが できる.具体的には、トルエン中、室温下、(*S*si,4*S*)-3a に対してDEADとトリフェニルホスフィンの共存下に、 酸素求核剤として酢酸、窒素求核剤としてフタルイミ ド、炭素求核剤としてメルドラム酸をそれぞれ作用させた(図5).その結果、いずれの反応においてもC4 位の立体化学が反転した求核置換反応生成物6a-8aが 単一の立体異性体として得られた(6a:90%,7a:69%, 8a:49%).



(*S*si,4*S*)-3aの光延反応はC4位立体化学の完璧な反転を伴って進行していることから,一般的な光延反応と同様にホスホニウム塩9aが生じ,これが求核剤(Nu-)とS_N2機構で反応していると理解できる(図6).



Fig. 6 Stereochemical course of Mitsunobu reaction of $(S_{Si}, 4S)$ -3a.

一方,基質としてケイ素上にフェニル基とメチル基 が置換した(*S*si,4*S*)-3bを用いてパラニトロ安息香酸と の光延反応を検討した結果,トルエン溶媒中であって も目的とする求核置換反応生成物4bは痕跡量しか得 られずに,開環したジエン誘導体5bが混合物として得 られた(図7).これは,(*S*si,4*S*)-3bのケイ素上の立体 障害が小く,嵩高い*t*Bu基を有する(*S*si,4*S*)-3aと比べて ケイ素上での求核攻撃を受けやすいためと考えられる.



2.2 辻-Trost 反応

(Ssi,4S)-3aをメチル炭酸エステル(Ssi,4S)-10aに誘 導して、その辻-Trost反応を検討した(図8)⁹⁾. THF 中,5mol%のテトラキストリフェニルホスフィンパラ ジウム存在下, マロン酸ジメチルと水素化ナトリウム を作用させた結果, 求核置換反応生成物11aが (S_{Si},4S)-11a/(S_{Si},4R)-11a = 78:22のジアステレオマー 混合物として得られた. そこで次に、ジアステレオ選 択性の向上を期待して, リン配位子について種々検討 した結果、トリフェニルホスフィンよりも嵩高いトリ オルトトリルホスフィンを0価パラジウム種と組み合 わせて用いた場合に(Ssi,4S)-11aを単一のジアステレ オマーとして得ることに成功した. 前述のように、光 延反応では3のケイ素上の置換基の嵩高さが大きな影 響を及ぼし、(Ssi,4S)-3bの反応では目的物が得られな かったのに対して, 辻-Trost 反応の検討では (Ssi,4S)-3bから調製した(Ssi,4S)-10bの反応も円滑に 進行して(Ssi,4S)-11bを高収率(83%)で単一のジアス テレオマーとして得ることに成功した.



2.3 求核置換反応生成物の変換

($S_{si},4S$)-3aの光延反応と辻-Trost反応で得られた生 成物の変換を検討した(図9).光延反応でフタルイミ ドを導入した($S_{si},4R$)-7aにヒドラジンを作用させてフ タロイル基を除去することで,アミノシラシクロペン テン($S_{si},4R$)-12aを単一の立体異性体として収率80% で得ることに成功した¹⁰⁾.また,光延反応で得られた ($S_{si},4R$)-8aのアセタール酸加水分解とそれに続く脱炭 酸によってカルボキシメチルシラシクロペンテン ($S_{si},4R$)-13aを,一方,辻-Trost反応で得られた ($S_{si},4S$)-11aのエステル塩基加水分解とそれに続く脱 炭酸によって($S_{si},4S$)-11aのエステル塩基加水分解とそれに続く脱 炭酸によって($S_{si},4S$)-13aを,それぞれ単一のジアステ レオマーとして,収率よく得ることに成功した^{11,12}.



Fig. 9 Transformation of Mitsunobu reaction products and a Tsuji-Trost reaction product.

3. 結 言

以上,本研究では,光延反応と辻-Trost反応を相補 的に用いることで,シラシクロペンテノール**3a**の一つ の立体異性体からC4位に官能基を導入したエピマー を立体化学分岐的に合成することに成功した.

謝 辞

本研究は科学研究費補助金(20H05677, 20H02743), 日本学術振興会特別研究員研究奨励金(20J12492)の 支援のもとで実施されました.また,文部科学省先端 研究基盤共用促進事業(JPMXS0422300120)で共用 された機器を利用した成果です.ここに感謝の意を表 します.

参考文献

- M. A. Brook, Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry; John Wiley and Sons: New York 2000.
- K. Igawa, K. Tomooka, Chiral Silicon Molecules in Organosilicon Chemistry: Novel Approaches and Reactions (Eds: Hiyama, T., Oestreich, M.), Chap. 14, Wiley, Weinheim, Germany, 2019.
- (a) K. Tomooka, A. Nakazaki, T. Nakai, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 408. (b) K. Igawa, J. Takada, T. Shimono, K. Tomooka, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16132. (c) K. Igawa, D. Yoshihiro, N. Ichikawa, N. Kokan, K. Tomooka, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 12745.
- (a) A. Nakazaki, T. Nakai, K. Tomooka, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2235. (b) A. Nakazaki, J. Usuki, K. Tomooka, Synlett 2008, 2064. (c) K. Igawa, N. Kokan, K. Tomooka, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 728.
- K. Igawa, D. Yoshihiro, Y. Abe, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 5814.

- K. Igawa, A. Kuroo, D. Yoshihiro, Y. Yamanaka, K. Tomooka, Synlett 2017, 28, 2445.
- 7) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- 8) Selected Crystal Data for (S_{8i}*,4R*)-4a: Triclinic, P-1 (No. 2), a = 6.619(3) Å, b = 7.239(4) Å, c = 21.720(12) Å, α = 86.28(5)°, β = 84.55(4)°, γ = 73.97(3)°, V = 994.9(9) Å³, Z = 2, R₁ = 0.1460, wR₂ = 0.2104, CCDC 154693.
- Study on stereoselectivity of Tsuji-Trost reaction, see:

 (a) T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada,
 J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 7767.
 (b) S.-I. Murahashi, Y. Taniguchi, Y. Imada, Y. Tanigawa, J. Org. Chem. 1989, 54, 3292.
 (c) K. L. Granberg, J.-E. Bäckvall, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 6858.
- 10) Compound data of (S₈, 4*R*)-12a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.79(brs, 1H), 1.63 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.66 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.2, 136.0, 134.8, 129.0, 127.6, 126.7, 56.5, 27.0, 18.0, 16.9. IR (neat, cm⁻¹): 2926, 2854, 1563, 1469, 1361, 1110, 822, 733, 700, 614. HRMS (EI, positive): Exact mass calc. for Cl₄H₂₁NSi [M]⁺, requires *m/z*: 231.1443, found *m/z*: 231.1442. [a]_D²³-89.9 (*c* 0.54, CHCl₃) for >98% ee.
- 11) Compound data of (S₈, 4*R*)-13a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6 7.52 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 6.24 (dd *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 14.7, 9.0 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.62 (dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 6 178.2, 157.2, 136.3, 134.8, 129.0, 127.7, 127.3, 42.1, 41.0, 27.1, 17.0, 11.9. IR (neat, cm⁻¹): 2926, 2855, 1708, 1469, 1427, 1110, 822, 733, 699. HRMS (EI, positive): Exact mass calc. for C₁₂H₁₃O₂Si [M−*t*Bu]⁺, requires *m/z*: 217.0685, found *m/z*: 217.0685. [a]_D²⁶−71.0 (*c* 0.66, CHCl₃) for >98% ee.
- 12) Compound data of (S₈,4S)-13a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 15.0, 6.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.62 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.6, 157.1, 136.8, 134.6, 129.0, 127.7, 127.4, 42.3, 41.7, 26.7, 15.7, 12.8. IR (neat, cm⁻¹): 2926, 1707, 1427, 1285, 1111, 822, 728, 699, 522. HRMS (EI, positive): Exact mass calc. for C₁₂H₁₃O₂Si [M−tBu]⁺, requires m/z: 217.0685, found m/z: 217.0685. [a]p²⁶−16.7 (c 1.33, CHCl₃) for >98% ee.