

# キラルシラシクロペンタン類の立体分岐合成

黒尾 明弘<sup>\*1</sup>・吉廣 大佑<sup>\*1</sup>・井川 和宣<sup>\*2</sup>・友岡 克彦<sup>\*2,†</sup>

(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

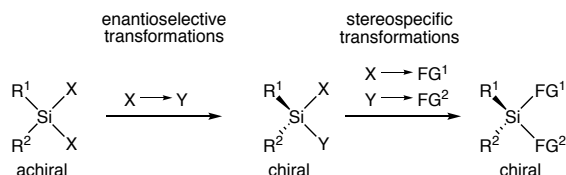
<sup>†</sup>E-mail of corresponding author: ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp

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*

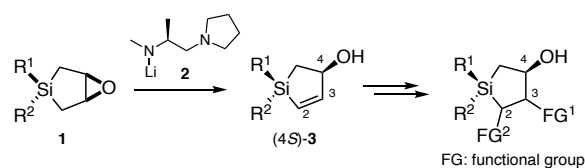
### 1. 緒 言

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化合物としての応用が期待されている<sup>1,2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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」<sup>3)</sup>と「ケイ素の特性を考慮した立体選択的官能基変換」<sup>4)</sup>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 $\mathbf{2}$ を用いたシラシクロペンテンオキシド $\mathbf{1}$ の不斉 $\beta$ -脱離反応によって、多様なシラシクロペンテノール $\mathbf{3}$ 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)<sup>5,6)</sup>。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 (FG<sup>1</sup>, FG<sup>2</sup> = 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 $\mathbf{3}$ 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)<sup>6)</sup>。以下にその詳細を述べる。

\*1 物質理工学専攻博士課程

\*2 先端物質化学研究所分子集積化学部門

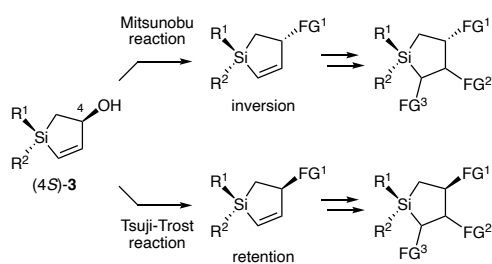
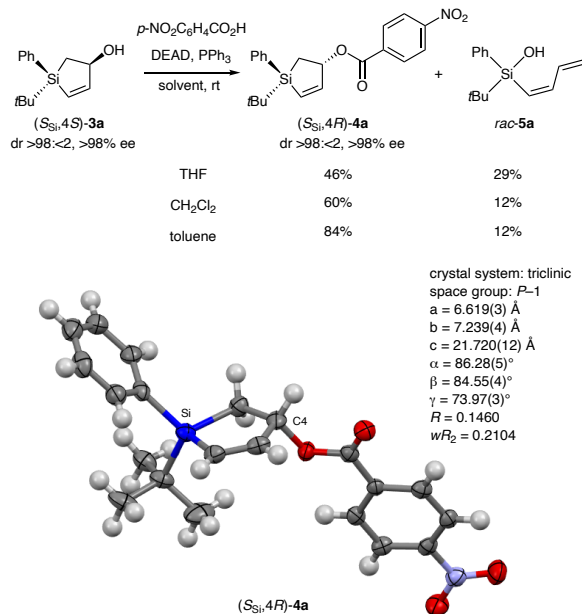


Fig. 3 Concept of this work.

## 2. 結果と考察

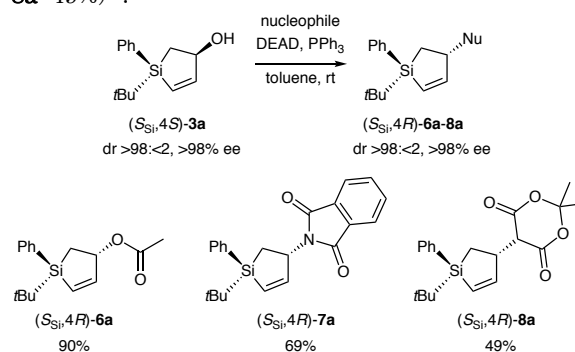
### 2.1 光延反応

$(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$ に対してテトラヒドロフラン (THF) 中、ア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 $(S_{Si}, 4R)\text{-4a}$ が単一のジアステレオマーとして得られた (図4) <sup>7)</sup>. 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、 $(S_{Si}, 4R)\text{-4a}$ 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、 $(S_{Si}^*, 4R^*)\text{-4a}$ 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<sup>8)</sup>.

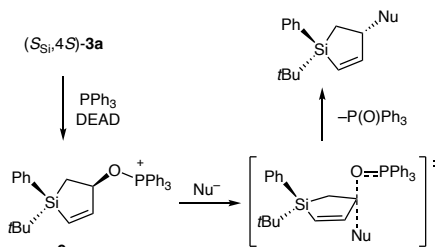
Fig. 4 Mitsunobu reaction of  $(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$  and X-ray crystallographic analysis of  $(S_{Si}^*, 4R^*)\text{-4a}$ .

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、 $(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$ 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

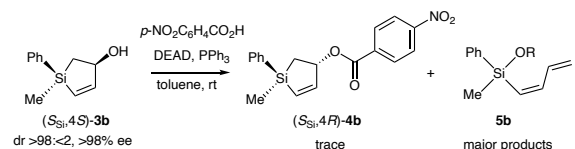
ド、炭素求核剤としてメルドラム酸をそれぞれ作用させた (図5). その結果、いずれの反応においてもC4位の立体化学が反転した求核置換反応生成物**6a-8a**が単一の立体異性体として得られた (**6a**: 90%, **7a**: 69%, **8a**: 49%) .

Fig. 5 Mitsunobu reaction of  $(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$  with various types of nucleophiles.

$(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$ 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 ( $\text{Nu}^-$ ) と $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構で反応していると理解できる (図6) .

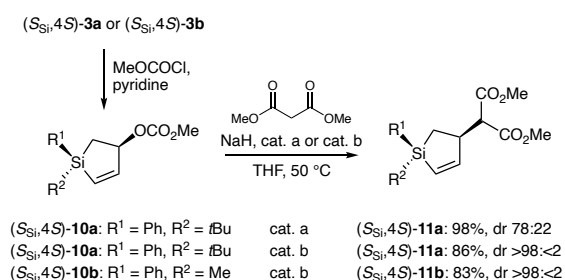
Fig. 6 Stereochemical course of Mitsunobu reaction of  $(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$ .

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 $(S_{Si}, 4S)\text{-3b}$ 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つ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、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、 $(S_{Si}, 4S)\text{-3b}$ のケイ素上の立体障害が小さく、嵩高い $t\text{Bu}$ 基を有する $(S_{Si}, 4S)\text{-3a}$ 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.

Fig. 7 Mitsunobu reaction of  $(S_{Si}, 4S)\text{-3b}$  with  $p$ -nitrobenzoic acid.

## 2.2 辻-Trost 反応

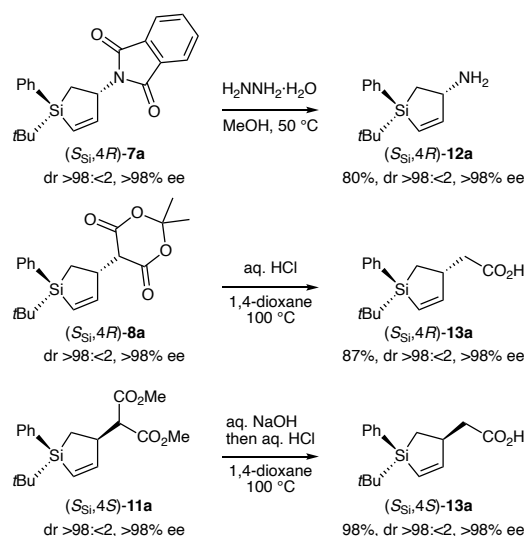
(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**3a**をメチル炭酸エステル(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**10a**に誘導して、その辻-Trost反応を検討した(図8)<sup>9)</sup>。THF中、5 mol%のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム存在下、マロン酸ジメチルと水素化ナトリウムを作用させた結果、求核置換反応生成物**11a**が(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**11a**/*S*<sub>Si</sub>,4*R*)-**11a** = 78:22のジアステレオマー混合物として得られた。そこで次に、ジアステレオ選択性の向上を期待して、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(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**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、(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**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(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**3b**から調製した(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**10b**の反応も円滑に進行して(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**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。



**Fig. 8** Tsuji-Trost reaction of enantioenriched **10**  
[cat. a: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, cat. b: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>/P(*o*-tol)<sub>3</sub>].

## 2.3 求核置換反応生成物の変換

(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**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*<sub>Si</sub>,4*R*)-**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*<sub>Si</sub>,4*R*)-**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<sup>10)</sup>。また、光延反応で得られた(*S*<sub>Si</sub>,4*R*)-**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*<sub>Si</sub>,4*R*)-**13a**を、一方、辻-Trost反応で得られた(*S*<sub>Si</sub>,4*S*)-**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*<sub>Si</sub>,4*S*)-**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<sup>11,12)</sup>。



**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

- 1) M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*; John Wiley and Sons: New York **2000**.
- 2) 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**.
- 3) (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.
- 4) (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.
- 5) K. Igawa, D. Yoshihiro, Y. Abe, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5814.

- 6) 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 ( $S_{Si}^*$ ,  $4R^*$ )-**4a**: Triclinic,  $P-1$  (No. 2),  $a = 6.619(3)$  Å,  $b = 7.239(4)$  Å,  $c = 21.720(12)$  Å,  $\alpha = 86.28(5)^\circ$ ,  $\beta = 84.55(4)^\circ$ ,  $\gamma = 73.97(3)^\circ$ ,  $V = 994.9(9)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $R_1 = 0.1460$ ,  $wR_2 = 0.2104$ , CCDC 154693.
- 9) 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 ( $S_{Si}$ ,  $4R$ )-**12a**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.2, 136.0, 134.8, 129.0, 127.6, 126.7, 56.5, 27.0, 18.0, 16.9. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2854, 1563, 1469, 1361, 1110, 822, 733, 700, 614. HRMS (EI, positive): Exact mass calc. for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NSi [M]<sup>+</sup>, requires  $m/z$ : 231.1443, found  $m/z$ : 231.1442.  $[\alpha]_D^{23} -89.9$  ( $c$  0.54, CHCl<sub>3</sub>) for >98% ee.
- 11) Compound data of ( $S_{Si}$ ,  $4R$ )-**13a**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 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). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 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<sup>-1</sup>): 2926, 2855, 1708, 1469, 1427, 1110, 822, 733, 699. HRMS (EI, positive): Exact mass calc. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Si [M-*t*Bu]<sup>+</sup>, requires  $m/z$ : 217.0685, found  $m/z$ : 217.0685.  $[\alpha]_D^{26} -71.0$  ( $c$  0.66, CHCl<sub>3</sub>) for >98% ee.
- 12) Compound data of ( $S_{Si}$ ,  $4S$ )-**13a**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>-1</sup>): 2926, 1707, 1427, 1285, 1111, 822, 728, 699, 522. HRMS (EI, positive): Exact mass calc. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Si [M-*t*Bu]<sup>+</sup>, requires  $m/z$ : 217.0685, found  $m/z$ : 217.0685.  $[\alpha]_D^{26} -16.7$  ( $c$  1.33, CHCl<sub>3</sub>) for >98% ee.