

平成 26 年 4 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655078

研究課題名(和文)キラルケイ素中心の触媒的構築

研究課題名(英文)Catalytic Synthesis of a Chiral Silicon Center

研究代表者

鷹巢 守 (TOBISU, Mamoru)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60403143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：キラル炭素中心の化学に比べ、キラルケイ素中心の化学はほとんど未開拓である。これは、ひとえによい不斉合成法がないためである。本研究では、われわれが見出したロジウム触媒によるベンゾシロール合成反応を基盤として、キラルケイ素中心の新しい触媒的不斉合成法の開発を目指した。ジメチルイソプロピル基の2つのエナンチオトピックなメチル基の選択的な切断反応を触媒的に達成するために、種々の含窒素、リンあるいはそのハイブリッド型のキラル配位子を添加して反応を検討した。その結果、リン系のキラル2座配位子が良好な選択性で進行することがわかった。

研究成果の概要(英文)：Chemistry of chiral silicon centers remain unexplored, when compared to that of chiral carbon centers, mainly due to the lack of methods for the construction of chiral silicon centers. The purpose of this study is to develop a catalytic method for the generation of chiral silicon centers on the basis of rhodium-catalyzed synthesis of benzosiloles, which we reported previously. We found that the substrate containing an isopropyl dimethylsilyl group was employed, a less bulky methyl group is cleaved exclusively, and enantioselective cleavage of two enantiotopic methyl groups was possible by adding a chiral phosphine ligand to form a benzosilole bearing a chiral silicon center.

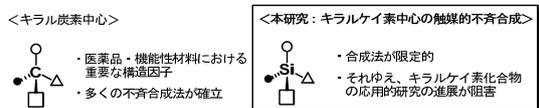
研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：キラルケイ素 触媒反応

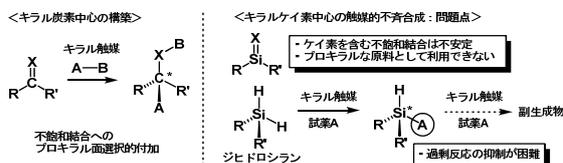
1. 研究開始当初の背景

分子の持つキラリティは、生命現象の特異性や高効率性と深く関わっており、医薬品や液晶などの機能性分子設計の際の重要な構造因子である。分子にキラリティを発現させる代表的な構造単位は不斉炭素原子である。これまでに、数々の不斉炭素中心の合成法が確立されており、特に2001年のノーベル化学賞の対象となった野依らにより創始された触媒的不斉合成法は20世紀最も進展した分野の一つである。一方、炭素の同族元素であるケイ素も、4つの異なる置換基を導入した場合、原理的にはキラル中心となる。しかしながら、キラルケイ素中心の化学は、キラル炭素中心の化学に比べ、これまでほとんど注目されることがなかった。この主たる要因は、その合成法がなかったからである。ケイ素の持つ構造的特性（不飽和結合を作りにくい）がキラルケイ素化合物の合成法開発を極めて困難にしていたからである。

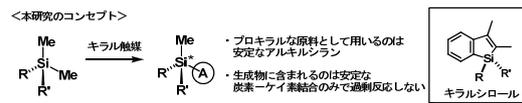


2. 研究の目的

キラル炭素中心の最も一般性の高い構築法は、オレフィンやカルボニル化合物の面選択的付加反応である（下図左）。不斉水素化反応もこの範疇に入る。キラルケイ素中心の構築が困難な要因は、この強力な方法論が利用できないという点にある。すなわち、ケイ素を含む不飽和結合は反応性が高く、炭素不飽和結合のように安定に取扱うことができないので、プロキラルな原料とはなりえないからである。従って、異なる戦略を考える必要がある。これまでに唯一報告例があるのは、ジヒドロシランのエナンチオトピックな2つの水素を選択的に反応させるという反応である（下図右：Takaya, H. *et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 2525; Leighton, J. L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1190.）。しかし、選択性良く進行する基質は限られており、合成できるのはキラルなヒドロシランのみである。このようなケイ素上のエナンチオトピックな2つの官能基を選択的に変換するというアプローチは、魅力的ではある。しかし、不斉識別に利用できるケイ素上の官能基はヒドリドやハロゲンに限定されるうえ、生成物にもそれらの高反応性官能基が一つ残されるために過剰反応の抑制が困難という本質的な問題を孕んでいる。

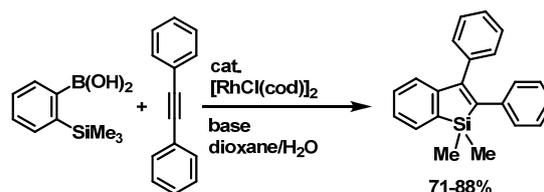


本研究はケイ素上の、通常反応することのないエナンチオトピックな2つの炭素-ケイ素結合の切断を触媒的にかつエナンチオ選択的に行うことにより、キラルケイ素中心の構築を目指すものである。この特異な炭素-ケイ素切断反応はわれわれ自身が見出した独自の反応であり (M. Tobisu, N. Chatani *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2009, 7506.）、この不斉反応はわれわれにしか実現できないアプローチである。さらに、従来のヒドロシランやハロシランを用いる反応とは異なり、生成物の炭素-ケイ素結合はさらに反応することはないので、反応の制御が容易である。



3. 研究の方法

われわれの見出したロジウム触媒による炭素-ケイ素結合の切断（下図）をともなったベンゾシロール合成反応を種々のキラル配位子の存在下行うことにより、不斉触媒反応としての確立を目指す。配位子構造の最適化により、高いエナンチオ選択性の実現を目指した。



4. 研究成果

まず、上述の反応において、4級不斉ケイ素中心の構築が可能かどうか確認するために、ケイ素上の置換基を検討した。本反応ではトリメチルシリル基のケイ素とメチル基の間の結合が切断され、シロール誘導体が生成する。反応機構に関する知見を得るために、置換基効果について検討した。その結果、よりかさ高いエチル基も切断可能であることがわかった (Table 1, entry 1). しかし、エチル基よりも大きなアルキル基になると立体障害のため反応が進行しなかった。この立体障害の影響を受けやすいという特徴を生かすことで、ケイ素上にメチル基と他のアルキル基を持つようなシリル基上で、メチル基のみを選択的に切断することができた。例えば、ジメチルイソプロピルシリル基を持つ基質を用いれば、メチル基が選択的に脱離し、ケイ素上にメチル基とイソプロピル基を持つベンゾシロールが単一生成物として得られる (Table 1, entry 2). さらに、ケイ素上にメチル基とベンジル基が存在する場合にも、メチル基が切断された生成物が選択的に得られた (Table 1, entry 4). 一般に、高配位化したシリケート中間体からの有機基の移動は、メチル基よりもベンジル基で選択的に進行することが知られている。したがって、

本ロジウム触媒反応における炭素-ケイ素結合活性化は、従来のシリケート中間体を経由する経路ではなく、新規なメカニズムの関与が示唆される。

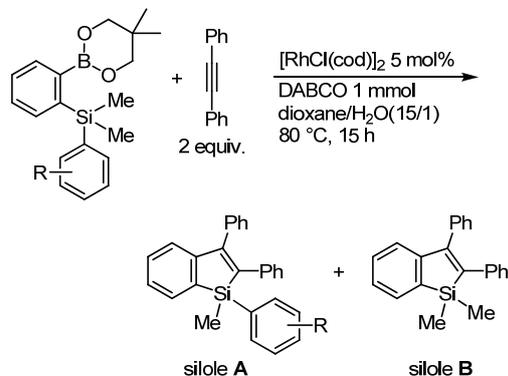
Table 1

Entry	Starting material	Product	Yield
1			68%
2			88%
3			75%
4			97%
5			83%
			6%

さらに詳細な置換基効果を検討するために、ジメチルフェニルシリル基のフェニル基上に置換基を導入した基質を用い、ベンゾシロール合成を試みた。その結果、いずれの基質を用いた場合も、メチル基が切断された結果生成するシロール **A** と、アリール基が切断されたシロール **B** の混合物が得られることがわかった (Table 2)。シリケート中間体を経由する機構では、フェニル基とメチル基ではフェニル基が選択的に脱離するという報告があり、Table 2 で得られた結果もまたシリケートを経由する場合とは対照的である。置換基によるシロール **A/B** の生成比は、本触媒反応の鍵過程である炭素-ケイ素結合活性化におけるメチル基とアリール基の相対的な切断速度を反映するため、置換基の電子的要因との相関が得られることを期待した。得られた結果をもとに、アリール-ケイ素結合が切断される選択性を表す指標 $[B/(A/2+B)]$ の σ_p に対する Hammett プロットを行った結果、正の ρ 値を持つ直線と、負の ρ 値を持つ直線とからなるグラフが得られた (Figure 1)。一般的に、上に凸の Hammett プロットは、置換基の電子的効果によって律

速段階が変化していることを意味する。この結果から、ロジウムによるアリール炭素-ケイ素結合の切断反応は協奏的な機構ではなく二段階の芳香族求電子置換型の反応で進行していると考えている。

Table 2



R	Yield (%)			Selectivity	
	A	B	A+B	A/B	
1 4-NMe ₂	58	38	96	1.53/1	
2 4-OMe	47	47	94	1.00/1	
3 3,5-Me ₂	60	31	91	1.94/1	
4 H	52	36	88	1.44/1	
5 4-CF ₃	55	20	75	2.75/1	
6 3,5-(CF ₃) ₂	20	60	80	0.33/1	

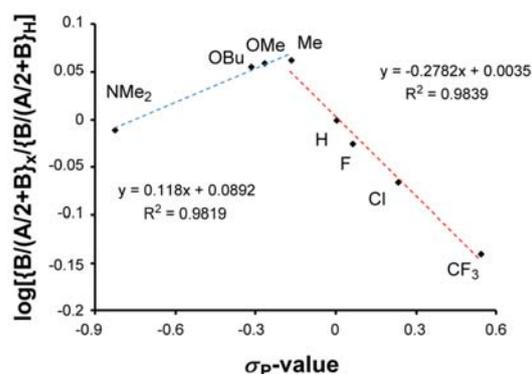


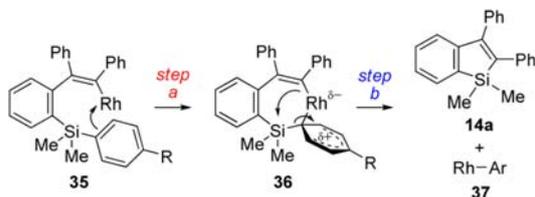
Figure 1. Hammett plot for selectivity of Ar-Si bond cleavage.

すなわち、Figure 2 に示したように、ビニルロジウム種 **35** のアリール基への求電子攻撃によって、アレーニウム様の中間体 **36** が生成し (step a)、続いてアリール炭素-ケイ素結合の切断を伴う環化反応が起こることによって、ベンゾシロールおよびアリールロジウムが得られるというものである (step b)。Figure 1 に示した Hammett プロットの結果は、ケイ素上のアリール基によって式 11 における律速段階が変化すると考えることで説明できる。

負の ρ 値を示す領域 ($\sigma_p > 0$) では、ロジウムの求電子攻撃 (step a) が律速段階であり、より電子供与性のアリール基の反応が速いと考えられる。一方、正の ρ 値を示す領域 ($\sigma_p < 0$) では、非常に電子豊富なアリール基は

step a を加速し可逆的にする一方で、部分的な正電荷を持つ中間体 **36** が置換基からの強い電子供与のために安定化されることで step b は減速される。その結果 step b が律速段階になると考えている。

Figure 2



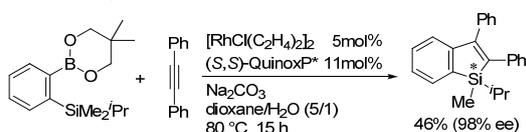
最後に、本反応の最大の特徴である炭素-ケイ素結合の触媒的な切断を生かしたキラルベンゾシロール合成反応に取り組んだ。Scheme 11 に示したように、 SiMe_2Pr 基を持った基質を用いるとメチル基が選択的に切断された生成物を与える。この結果から、 SiMe_2Pr 基上の二つのエナンチオトピックなメチル基を立体選択的に切断して反応を行うことで不斉ケイ素中心を有するキラルベンゾシロールが得られるのではないかと考えた。種々のキラル配位子を添加して反応を試みた (Table 3)。林らによって報告されている、キラルジエン配位子を用いた場合、反応そのものが全く進行しなかった。一方で、いくつかの2座キラルホスフィン配位子を用いた場合に、エナンチオ選択性が観測された。

Table 3

entry	chiral ligand	yield (%)	ee (%) ^d
1	(R,R)-Ph-bod*	trace	n.d.
2	(R,R)-DIPAMP	3	5 ^b
3	(S,S)-Me-DUPHOS	22	51
4	(S,S)-Pr-DUPHOS	0	-
5	(S,S)-Me-BPE	23	57
6	(S,S)-QuinoxP*	18	97
7 ^c	(S,S)-QuinoxP*	trace	n.d.
8 ^c	(S,S)-QuinoxP*	62 ^e (45) ^f	98
9 ^c	(R,R)-QuinoxP*	58 ^e (45) ^f	98 ^g
10 ^c	L1	trace	n.d.
11 ^c	(S,S)-BenzP*	ca. 20 ^g	n.d.

^a Determined by HPLC analysis. ^b The major product is an opposite enantiomer of the others. ^c DABCO is used as a base in place of Na_2CO_3 . ^d Diphenylacetylene (1.5 mmol) and dioxane/ H_2O (5/1) is used. ^e NMR yield. ^f The value in parenthesis refers to the yield after GPC. ^g Estimated by GC. The product was obtained as an inseparable mixture with unidentified byproducts.

スクリーニングの結果、今本らによって開発された QuinoxP*配位子を用いることで、高いエナンチオ選択性で目的とするキラルベンゾシロールを得ることができることがわかった。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

Rhodium-Catalyzed Carbon-Silicon Bond Activation for Synthesis of Benzosilole Derivatives

Masahiro Onoe, Katsuaki Baba, Yoonjoo Kim, Yusuke Kita, Mamoru Tobisu, and Naoto Chatani
J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 19477-19488.

[雑誌論文] (計 1件)

[学会発表] (計 0件)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鷹巢守 (大阪大学)

研究者番号: 6 2 3 1 2 3 3 8

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者: なし