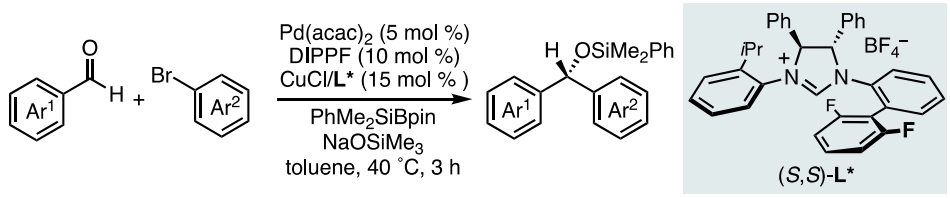
97　極性転換型不斉Csp³-Csp²クロスカップリング反応の開発	大宮　寛久

【目的】キラルα-アルコキシアルキルアニオンは、不斉合成反応における魅力的なsp³炭素求核剤の一つであり、医薬品や生理活性天然物に見られるキラルアルコール骨格を構築できる。従来のキラルα-アルコキシアルキルアニオンは、有機リチウム、有機亜鉛、有機ホウ素、有機ケイ素などの化学量論量の有機金属反応剤として事前調整する必要があった。今回、我々は、アルデヒドからキラルα-アルコキシアルキルアニオンを触媒的に形成させ，これを利用した不斉クロスカップリング反応の開発に成功した。

【方法】アルデヒドへのケイ素の不斉付加、続く 1,2-Brook 転位を経で“キラルα-アルコキシアルキル銅種”を触媒的に形成させ、これをパラジウム触媒存在下でハロゲン化アリールと反応させる手法を用いた。

【結果】キラル銅／*N*-ヘテロ環カルベン錯体触媒とパラジウム/ビスホスフィン錯体触媒を協働的に用いることにより、芳香族アルデヒド、ハロゲン化アリール、シリルボランの三成分不斉クロスカップリングが進行し、キラルなジアリールメチルシリルエーテルを与えた。

不斉クロスカップリング



97. 極性転換型不斉 Csp^3–Csp^2 クロスカップリング反応の開発

大宮　寛久

金沢大学 医薬保健研究域 薬学系

Key words：銅，不斉反応，アルデヒド，クロスカップリング

緒　言

キラルα-アルコキシアルキルアニオンは、不斉合成反応における魅力的な sp^3 炭素求核剤の一つであり、医薬品や生理活性天然物に見られるキラルアルコール骨格を構築できる。従来のキラルα-アルコキシアルキルアニオンは、有機リチウム、有機亜鉛、有機ホウ素、有機ケイ素などの化学量論量の有機金属反応剤として事前調整する必要があった［1〜4］。我々は、アルデヒドからキラルα-アルコキシアルキルアニオンを触媒的に形成させ、これを利用した不斉クロスカップリング反応の開発に成功した［5］（図 1）。

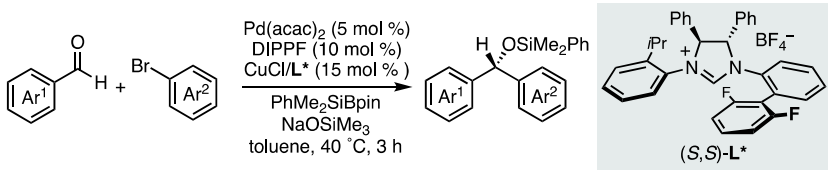


図 1. 不斉クロスカップリング

方　法

以前、我々は、アルデヒドからα-アルコキシアルキルアニオンを触媒的に形成させ、これを利用したクロスカップリング反応を開発した。本反応では、*N*-ヘテロ環カルベン／銅触媒とビスホスフィン／パラジウム触媒からなる協働触媒存在下、アルデヒドと臭化アリール、シリルボランによる三成分クロスカップリングが進行し、ジアリールメチルシリルエーテルを与えた［6］。本研究では、銅触媒に対してキラル配位子を用いることで、アルデヒドからキラルα-アルコキシアルキルアニオンを触媒的に形成させ、これを利用した不斉クロスカップリング反応の開発を検討した。本反応系では、アルデヒドへのシリル銅種の不斉付加、続く 1, 2-Brook 転位を経て“キラルα-アルコキシアルキル銅種”を触媒的に形成する。このキラル銅種がパラジウム触媒存在下で求電子剤と反応する（図 2）。



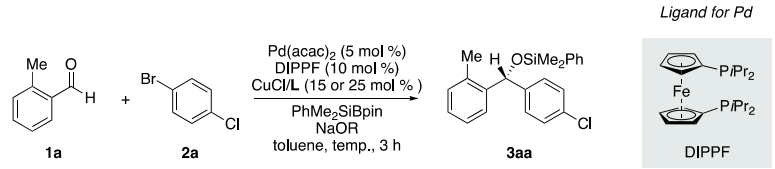
図 2. 反応戦略

結果および考察

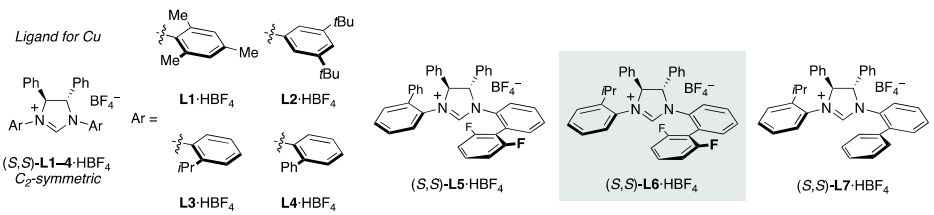
1. 配位子スクリーニング

これまでに報告しているアキラルな反応の条件に基づき、銅触媒に対するキラル N-ヘテロ環カルベン（NHC）配位子の検討を行った（表 1）。*p*-ブロモクロロベンゼン（0.2 mmol）、*o*-トルアルデヒド（0.3 mmol）、$PhMe_2SiBpin$（0.3 mmol）を Pd（acac）$_2$（5 mol%）、DIPPF（10 mol%）、CuCl（25 mol%）、キラルイミダゾリニウム塩（25 mol%）存在下、塩基として $NaOSiMe_3$（0.25 mmol）を用いて、トルエン中 60°C で 3 時間加熱する条件において、反応条件の最適化を行った。なお、キラル NHC/銅錯体は、系中で塩化銅とイミダゾリニウム塩、$NaOSiMe_3$ より調製している。まず、C2 対称型で窒素上にメシチル基を有するイミダゾリジン構造の NHC 配位子（**L1**）を用いたところ、収率 20%、エナンチオ過剰率 21% ee で目的の化合物が得られた（entry 1）。続いて、同じく C2 対称型で窒素上をメシチル基から 3、5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基（**L2**）、2-イソプロピルフェニル基（**L3**）、2-ビフェニル基（**L4**）にそれぞれ変更して検討を行った（entries 2〜4）。その結果、**L4** を用いた際、60%収率、86% ee と最も良好な結果を与えた。次に、銅中心をより嵩高くするため、**L4** の片側のオルト位にフッ素を有する NHC 配位子（**L5**）を新たに合成し、反応に用いた（entry 5）。エナンチオ選択性は、87% ee とフッ素を有していない NHC 配位子（**L4**）に比べ、わずかに選択性の向上が見られた。**L5** における 2-ビフェニル基を 2-イソプロピル基（**L6**）へと変換することで収率 72%、エナンチオ選択性 89% ee とさらに良好な結果が得られた（entry 6）。また、銅触媒を 15 mol%に減量しても、高い選択性は保持された （entry 8）。反応温度を 40℃に下げたところ、90% ee までエナンチオ選択性は向上した（entry 9）。フッ素を有さないリガンド（**L7**）を用いたところ、エナンチオ選択性が大きく低下したことから、フッ素原子の重要性が示唆された（entry 7）。

表 1 .条件検討



entry	Cu cat. (mol%)	NHC	Base	temp.	yield (%)	ee (%)
1	25	**L1**	$NaOSiMe_3$	60	20	21
2	25	**L2**	$NaOSiMe_3$	60	20	44
3	25	**L3**	$NaOSiMe_3$	60	51	74
4	25	**L4**	$NaOSiMe_3$	60	60	86
5	25	**L5**	$NaOSiMe_3$	60	54	87
6	25	**L6**	$NaOSiMe_3$	60	72	89
7	25	**L7**	$NaOSiMe_3$	60	73	74
8	15	**L6**	$NaOSiMe_3$	60	78	89
9	15	**L6**	$NaOSiMe_3$	40	52	90
10	25	**L6**	NaO*t*Bu	60	13	57
11	25	**L6**	NaOMe	60	0	–



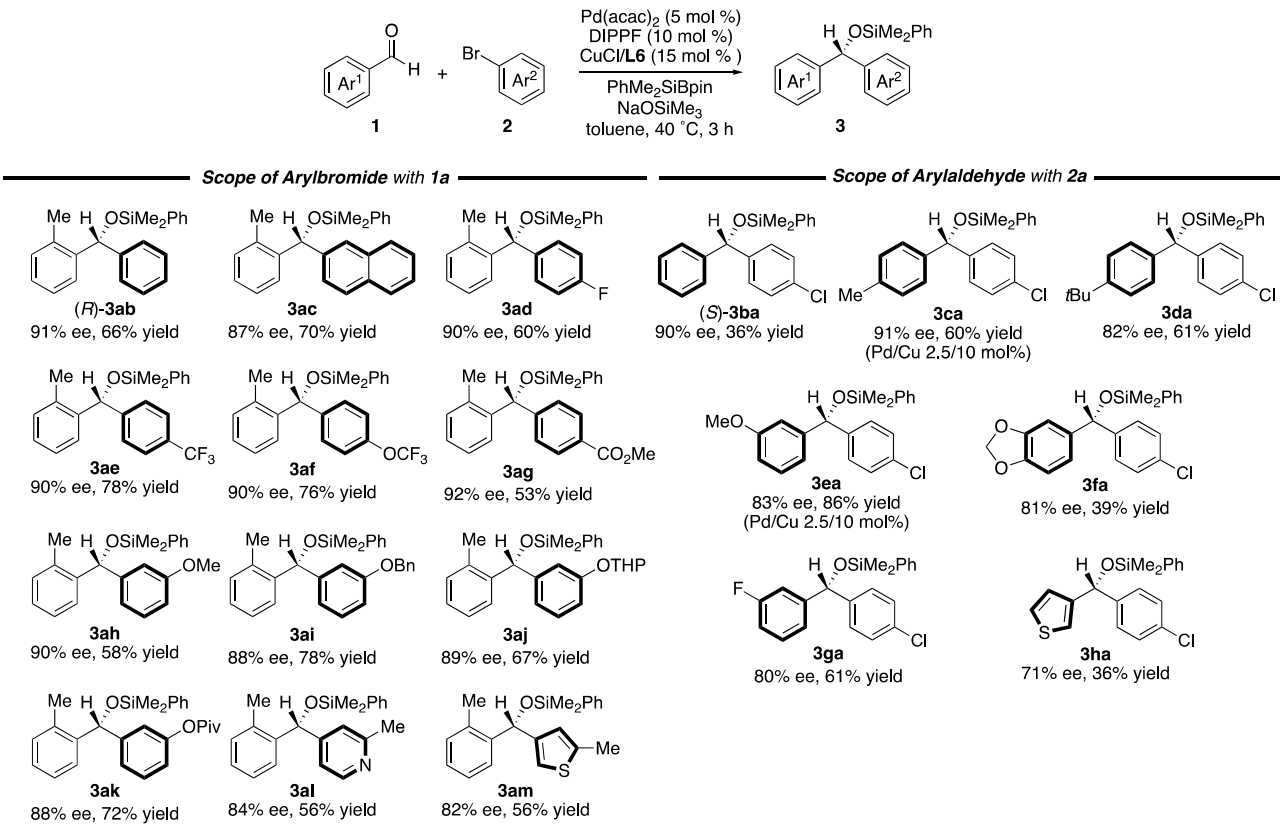
アルコキシド塩基の立体的、電子的性質も重要である。$NaOSiMe_3$に比べ、より一般的な$NaO\mathit{t}Bu$を用いたところ収率及びエナンチオ選択性は低下した（entry 10）。この結果は、一部NHC配位子が銅から解離し、アキラルなシリル（*tert*-ブトキシ）クプラートが生成していたことが原因であると考えられる。実際に、NHC配位子を加えない条件において反応を行ったところ、低収率ではあったものの目的の化合物が得られた。また、より立体的に小さく、弱いアルコキシド塩基であるNaOMeを用いたところ、反応は全く進行しなかった（entry 11）。

2. 基質適用範囲

最適な配位子である**L6**を用いて基質適用範囲の検討を行った（表2）。ブロモベンゼン、2-ブロモナフタレンにおいて高いエナンチオ選択性で目的の化合物が得られた。芳香環上にフルオロ基、トリフルオロメチル基、メトキシカルボニル基、メトキシ基、エーテル構造を有する様々な臭化アリール誘導体において88～92% eeと良好な選択性で目的のジアリールメチルシリルエーテル誘導体が得られた。また、ブロモピリジンやブロモチオフェンのようなヘテロ臭化アリールに対しても適用可能であることが明らかとなった。

アルデヒドの適用範囲について検討を行った。ベンズアルデヒド、*p*-トルアルデヒド、*p*-*tert*-ブチルベンズアルデヒドにおいてエナンチオ選択的に目的の化合物が得られた。*m*-アニスアルデヒド、ピペロナール、3-フルオロベンズアルデヒドのような官能基化されたアルデヒドにおいても高い選択性で反応は進行した。3-チオフェンカルボキシアルデヒドに関しても、良好な選択性で目的の化合物を与えた。

表2. 基質適用範囲



3. 反応機構

推定される本反応の反応機構について示す(図 3a)。シリルボランと銅錯体 **B** の反応によって得られるシリル銅(Ⅰ)触媒種 **B** がアルデヒド **1** に対してエナンチオ選択的に付加することで、α-シリル銅アルコキシド **C** を与える。続いて、立体反転を伴う 1,2-Brook 転位によりキラルα-アルコキシアルキル銅種 **D** が形成する。一方で、臭化アリール **2** とパラジウム錯体触媒 **E** の酸化的付加により、アリールパラジウム(Ⅱ)種 **F** が生成する。これら **D** と **F** の立体保持型トランスメタル化により **A** と **G** が形成される。最後に、**G** からの還元的脱離により **3** が生成し、**E** が再生する。

本反応における立体化学について調べるために、アルデヒドとシリルボランを用いた二成分反応を検討した。なお、量論反応を行った際、**L6** をもつ化学量論量の有機銅種は不安定であったため、**L4** を代わりに用いた。まず、銅触媒によるアルデヒドへのシリル付加反応を行った(図 3b)。プロトン源としてトリメチルシラノールを加える条件において、(*S*)-α-シリルベンジルアルコールが収率 52%、エナンチオ過剰率 82% ee で得られた。次に、キラルシリル銅種を量論量用いた反応を行った(図 3c)。基質として、重水素化されたベンズアルデヒドを用いて反応を行い、反応後、酢酸でプロトン化したところ、*S* 体のベンジルシリルエーテルが得られた。これらの結果より、本反応における銅触媒による[1, 2]-ブルック転位は立体反転を伴って進行することが明らかとなった。また、本反応のクロスカップリング生成物の立体配置と比較することにより、ベンジル銅種とアリールパラジウム種とのトランスメタル化は立体を保持して進行していることがわかった(図 3d)。

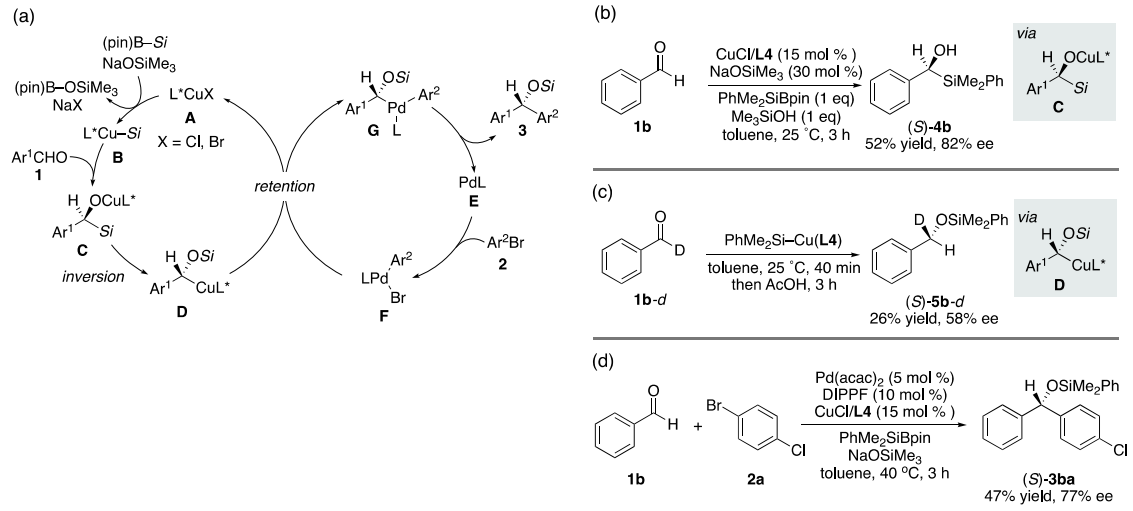


図 3. 反応機構

4. 結論

本研究では、アルデヒドを用いて触媒的に生成したキラルα-アルコキシアルキルアニオンを活用し、不斉クロスカップリング反応を開発した。本研究で見出されたキラルα-アルコキシアルキルアニオンは、さまざまな求電子剤によって捕捉できる汎用性の高いキラル種である。つまり、これまでに至難とされてきた数々の不斉合成反応に展開でき、多様なキラル分子の合成が可能となる。これにより、複雑な医薬品や医薬品候補化合物の迅速な合成につながると期待される。

文　献

1) Hoppe, D.; Hense, T. Enantioselective Synthesis with Lithium/(−)-Sparteine Carbanion Pairs. Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 2282. DOI: 10.1002/anie. 199722821

2) Arai, N.; Suzuki, K.; Sugizaki, S.; Sorimachi, H.; Ohkuma, T. Asymmetric Hydrogenation of Aromatic, Aliphatic, and α,β-Unsaturated Acyl Silanes Catalyzed by Tol-binap/Pica Ruthenium(II) Complexes: Practical Synthesis of Optically Active α-Hydroxysilanes. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1770. DOI: 10.1002/anie.200704696

3) Cirriez, V.; Rasson, C.; Hermant, T.; Petrignet, J.; Díaz Álvarez, J.; Robeyns, K.; Riant, O. Copper-Catalyzed Addition of Nucleophilic Silicon to Aldehydes. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1785. doi: 10.1002/anie.201209020

4) Kubota, K.; Yamamoto, E.; Ito, H. Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Nucleophilic Borylation of Aldehydes: An Efficient Route to Enantiomerically Enriched α-Alkoxyorganoboronate Esters. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 420. DOI: 10.1021/ja511247z

5) Takeda, M.; Yabushita, K.; Yasuda, S.; Ohmiya, H. Synergistic palladium/copper-catalyzed Csp^3–Csp^2 cross-couplings using aldehydes as latent α-alkoxyalkyl anion equivalents. Chem. Commum. 2018, 54, 6776. DOI: 10.1039/c8cc01055b

6) Yabushita, K.; Yuasa, A.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Asymmetric Catalysis Using Aromatic Aldehydes as Chiral α-Alkoxyalkyl Anions. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 113 DOI: 10.1021/jacs.8b11495