

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550118

研究課題名(和文) ケイ素の転位によるビニル銅の生成を鍵とするエノールシリルエーテルの立体選択的合成

研究課題名(英文) Stereoselective Preparation of Enol Silyl Ethers via Formation of Vinylcopper Species by Silyl Migration

研究代表者

坪内 彰 (TSUBOUCHI, Akira)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40272637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、エノラート酸素へのケイ素原子のBrook転位によるアルケニル銅の生成を鍵反応として利用し、立体制御法に環状シリカートの形成を用いる新しい方法論を導入することで、多成分連結反応による立体選択的合成法の開発を行った。その結果、 α 、 β -不飽和アシルシラン、Gilman試薬(あるいはGrignard試薬 / t-BuOCu)、有機ハロゲン化物の三成分連結反応によって、立体選択的に二置換エノールシリルエーテルが合成法できることを明らかにした。これにより、カルボニル化合物のエノラート化に基づく従来法とは根本的に異なる新合成手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In the present research, a new synthetic methodology using multi-component coupling has been developed for stereoselective preparation of enol silyl ethers. The process is based on the formation of vinyl copper species by the Brook-type silyl migration from sp^2 carbon to enolate oxygen as a key reaction. The stereochemistry of the enol silyl ethers thus formed is controlled by the formation of the cyclic silicate intermediates. Thus, it was found that the three-component coupling of α , β -unsaturated acylsilanes, the Gilman reagents (or the Grignard reagents / t-BuOCu), and organic halides produced disubstituted enol silyl ethers stereoselectively. The present method is different in concept to conventional methods which rely on stereoselective formation of enolates by deprotonation of ketones.

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：ケイ素転位 エノールシリルエーテル アルケニル銅 シリカート 三成分連結反応 銅エノラート 共役付加

1. 研究開始当初の背景

有機合成において有用な中間体であるエノールシリルエーテルは、一般的には強塩基によるアルデヒドあるいはケトンの直接脱プロトン化によるエノラート生成を経て合成される。しかし、この方法では、交差アルドール反応でカルボニル基の α 位で四級炭素を立体選択的に構築するために必要な三置換シリルエノールエーテルを、完全にその立体化学を制御して合成することは原理的に困難である。また、合成可能なエノールシリルエーテルの構造は、入手可能なケトンの構造によって制約を受ける。従って、カルボニル化合物のエノール化によらない新しい型式の、実用性の高い立体選択的合成法の開発が必要である。その1つは、全ての置換基を個別の連結成分から任意の位置に導入可能な、多成分連結反応を開発することである。

我々はこれまでに、 sp^3 炭素原子上のケイ素原子がアルコキシ酸素へ転位する従来の Brook 転位を sp^2 炭素からの転位へ拡張することによって、アルケニル銅(I)を調製するための独自の方法を開発してきた。これまでアルカリ金属アルコキシドへの転位に限定されおり、そのため転位によって生成するビニルアニオンを炭素-炭素結合形成へ利用することは実現されてこなかったが、我々は従来不可能とされたこのプロセスを、銅アルコキシドを利用することにより実現し、入手容易で安定なケイ素化合物から、炭素-炭素結合反応に利用可能なアルケニル銅(I)を調製するための新手法を開発してきた。最近、ケイ素原子を sp^2 炭素から銅エノラートの酸素へ転位させることに成功し、官能基化されたアルケニル銅(I)を利用するエノールシリルエーテル類の立体選択的合成法への展開を行っている。その過程で、我々はケイ素転位を鍵とする α -シリル- α - β -不飽和ケトン、有機銅試薬、有機ハロゲン化物の三成分連結反応によるエノールシリルエーテルの立体選択的合成を報告した。この反応でのエノラートの立体化学の制御は、転位の中間体である環状シリカートの生成、あるいは嵩高い5配位シリカートの立体因子に基づいて発現すると考えられる。しかし、この反応では、予めケイ素原子を反応基質へ導入しておく必要があり、さらに反応に利用可能な基質には制限があった。転位に必要なケイ素原子の導入と転位を同時に行うことが出来れば、多様な基質からワンポット多成分連結反応を利用し、全ての置換基を自在に任意の位置へ立体選択的に導入可能な、カルボニル化合物のエノール化によらない全く新しい形式のエノールシリルエーテル合成法を開発できると考えた。

2. 研究の目的

多置換エノールシリルエーテルは立体選択的な炭素-炭素結合形成にとって有用な合成素子である。しかしその立体化学を厳密に制御して合成することは、特に三置換体では困難であった。本研究では、エノラート酸素へのケイ素原子の Brook 転位によるアルケニル銅の生成を鍵反応として利用し、立体制御法に環状シリカートの形成を用いる新しい方法論を導入することで、多成分連結反応による立体選択的合成法を開発する。これにより、カルボニル化合物のエノラート化に基づく従来法とは根本的に異なる合成手法を実現し、各カップリング成分から全置換基を任意の位置に厳密に導入可能な革新的な合成法を確立する。

本研究過程で、アルコキシドの分子内配位による環状シリカートの形成に基づいたケイ素-炭素結合の活性化により、シラン類の銅(I)塩による触媒的クロスカップリングが進行することを新たに見出した。この反応の中間体も当該研究課題における鍵反応であるケイ素転位の中間体と類似の環状シリカートである点に着目し、フッ素活性化剤を必要としない新しい檜山タイプのクロスカップリング反応の開発を行った。

3. 研究の方法

<ケイ素の[1,2]転位を利用した完全なレジオおよびジアステレオ選択的合成>

初めに、エノールシリルエーテル構造を構築するための基本連結ユニットとして、エノン構造と Brook 転位に必要なケイ素置換基を併せ持つ、 α - β -不飽和アシルシランを用い、これに Gilman 試薬あるいは Grignard 試薬を作用させた後 t-BuOCu を作用させ銅エノラートを調製する。極性溶媒として DMF を添加することでケイ素原子のエノラート酸素への転位を誘起し、エノールシリルエーテル構造をもつアルケニル銅へ変換する。この様にして調製した有機銅化合物と有機ハロゲン化物との反応を行い、立体選択的にエノールシリルエーテルを合成できる新規な三成分連結反応を開発する。

<[1,n]転位への拡張>

上述の研究で得られた結果を基に、鍵となるケイ素転位を [1,3] 及び [1,5] 転位へ拡張する。具体的には、 α -シリルアルキル銅と酸塩化物を反応させ α -シリルケトンとを調製した後、t-BuOCu との反応により調製した銅エノラートの [1,3] 転位を行う。引き続くアルキル化までをワンポットで行い、三置換エノールシリルエーテルの立体選択的合成法を開発する。アルキル化では、パラジウム触媒によるハロゲン化アルケニルおよびアリールとのクロスカップリングについても検討する。上述の三成分カップリングを、酸塩化物の代わりに共役エノンを用いて行うことで、[1,5] 転位を鍵反応とするエノールシリルエーテルの立体選択的合成法を開発する。

また、[1,3]転位に関しては、シリル金属、共役エノン類、有機ハロゲン化物の三成分連結反応についても検討する。

＜銅アルコキシドの分子内配位により促進されるケイ素化合物と有機ハロゲン化物との触媒的クロスカップリング＞

配位性の官能基として 3-(ヒドロキシプロピル)あるいは 2-(ヒドロキシメチル)フェニル基をもつアルケニルおよびアリールシリル類を準備した。初めに塩化メタリルトとの反応をモデル反応として、触媒、配位子、塩基および反応条件の検討を行い、銅(I)触媒によるクロスカップリング反応の最適条件を探索した。有機ハロゲン化物を 1 級ハロゲン化アルキルへ拡張し、従来困難であった sp^2 炭素- sp^3 炭素間の檜山形のカップリング反応の開発を行った。

4. 研究成果

(1) 不飽和アシルシランにグリニャール試薬を共役付加させ、続いて銅(I) t -ブトキシドを反応させ銅(I) エノラートを調製した。そこへ DMF を添加すると、ケイ素原子のエノラート酸素原子への 1,2-転位が進行しエノールシリルエーテル部位をもつアルケニル銅が生成した。これに種々の有機ハロゲン化物を作用させると、不飽和アシルシラン、グリニャール試薬、有機ハロゲン化物の三成分が一挙に連結したエノールシリルエーテルが立体選択的に得られた(図1)。ケイ素の転位を促進するために添加する共溶媒に DMSO を用いると、共役付加にマグネシウムクプラートも利用出来る。また、マグネシウムクプラートをを用いた反応では低収率でしか得られなかったエノールシリルエーテルも、Gilman 試薬を共役付加に用いる方法では収率良く立体選択的に得られた。

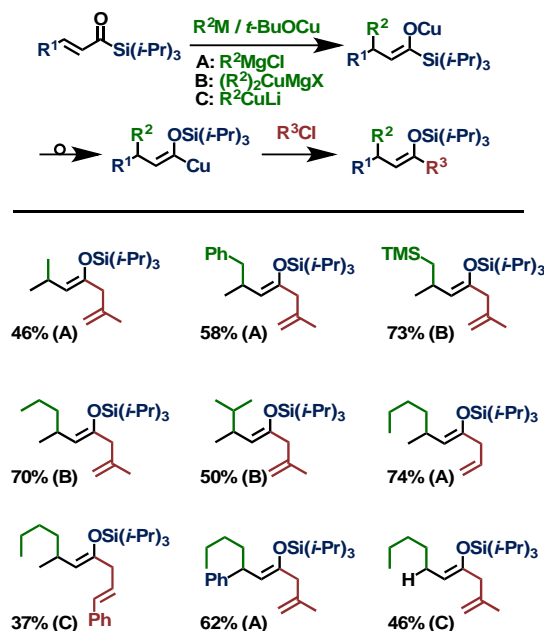


図1 三成分連結反応による二置換エノールシリルエーテルの立体選択的合成

上述の三成分連結反応を触媒量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)存在下行うことで、ヨウドベンゼンとのクロスカップリングも進行し(図2)、ハロゲン化アリールを連結成分とするエノールシリルエーテルの立体選択的合成が可能となった。

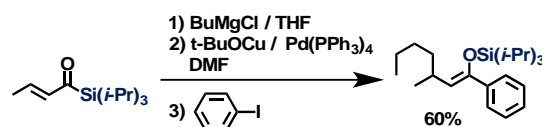


図2 パラジウム触媒によるハロゲン化アリールを連結成分とするエノールシリルエーテルの合成

本反応では、有機金属試薬にグリニャール試薬を利用することが可能であるためエノールシリルエーテルの γ -位に様々な置換基を導入することが可能となった。これにより、連結成分を適切に選択することで、従来のケトンの脱プロトン化/シリル化では合成困難な様々な置換基をもつエノールシリルエーテルを立体選択的に自在に合成出来るようになった。

以上の結果を基に、含ケイ素有機金属、 α -不飽和ケトン(或いは酸塩化物)、有機ハロゲン化物の三成分連結反応によるエノールシリルエーテルの立体選択的合成法について検討した。具体的には、含ケイ素有機金属試薬として、シリル銅および α -トリメチルシリルアルキル金属を用いた連結反応を試みた。その結果、第一段階の共役付加までは問題なく進行することを確認し、三成分連結反応を[1,3]及び[1,5]転位へ拡張するための足がかりを確立できたが、共役付加により生成したケイ素置換エノラートの転位が進行するまでには至らなかった。また、シリル銅、酸塩化物、有機ハロゲン化物の三成分連結反応では、第一、第二成分のカップリングにより α -シリルケトンは得られたものの、その後のケイ素の転位は進行しなかった。今後さらなる反応条件の検討によって、ケイ素の転位を起こすことが出来れば、新しい連結成分の組み合わせによるエノールシリルエーテルの合成法が確立できる。

(2) 3-ヒドロキシプロピル基をもつ Z 体のアルケニルシランに 2 当量の塩化メタリルを DMF 中で反応させると、二重結合の立体化学を保持してカップリングが進行し、Z 体のアルケンが良好な収率で得られた(図3)。

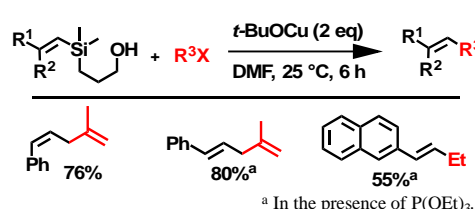


図3 銅(I)アルコキシドにより促進されるアルケニルシランと有機ハロゲン化物との反応

一方、E 体のアルケニルシランの反応では配位子として亜リン酸トリエチルを添加することで収率よくカップリング体が得られた。また、1級ハロゲン化アルキルとのカップリングも進行することが明らかになったが、銅(I) *t*-ブトキドを触媒量に減らすとクロスカップリング体は得られなかった。

触媒反応を実現するため、種々の銅(I)塩を検討した。その結果、3-ヒドロキシプロピル部位を予めブチルリチウムによってリチウムアルコキッドに変換した後、触媒量の塩化銅(I)の IPr 錯体 [IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] 存在下、塩化アリルおよびベンジルを反応させるとクロスカップリング体が良好な収率で得られた(図4)。アルケニルシランのみならずアリールシランとのカップリングも進行した。しかし、反応性の低い1級ハロゲン化アルキルとのカップリングは進行しなかった。

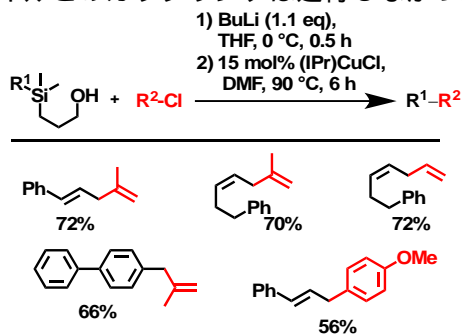


図4 銅(I)塩によるシラン類と有機ハロゲン化物の触媒的クロスカップリング

次に、これまで困難とされて来たシラン類と1級ハロゲン化アルキルとの触媒的クロスカップリングを研究した。有機ケイ素試薬として、環状シリカートの形成が有利な2-ヒドロキシメチルフェニル基をもつアリールシランを用い、銅(I)触媒や反応条件を検討した。その結果、触媒量のヨウ化銅(I)-亜リン酸トリエチル錯体存在下、予め調製したケイ素試薬のリチウムアルコキッドにDMF中50で1級ハロゲン化アルキルを作用させると収率良くクロスカップリングが進行することが明らかとなった(図5)。また、無保護の水酸基をもつヨウ化3-ヒドロキシプロピルとのクロスカップリングも問題なく進行することから、本反応は有機合成上極めて有用な反応と言える。

以上述べたように、環状シリカートの形成を経るエノラート酸素へのケイ素原子の転位によるアルケニル銅の生成を鍵反応とする、多成分連結反応によるエノールシリルエーテルの立体選択的合成法を開発した。この合成手法は、カルボニル化合物のエノラート化に基づく従来法とは根本的に異なり、各カップリング成分を適切に選択することで、置換基を任意の位置に厳密に導入可能な革新的な方法と言える。このような概念に基づく

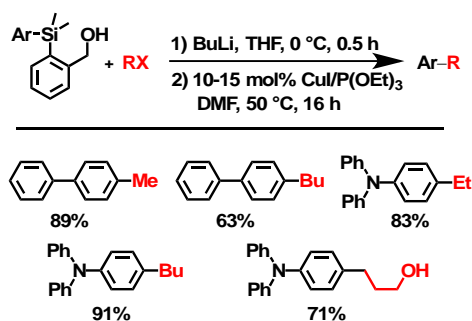


図5 銅(I)触媒によるアリールシランとハロゲン化アルキルのクロスカップリング

エノールシリルエーテルの合成手法は、国内外において殆ど報告例がなく、本研究の成果は、天然物の全合成や創薬・機能性材料など有機合成化学に大きく貢献できる。特に、2種類の官能基をエノールシリルエーテル構造で結合する本反応は、天然物など複雑な構造の分子の集約的合成において、炭素-炭素結合形成可能な官能基化を伴った新しい連結法を提供すると共に、逆合成ルートの選択肢を大幅に拡大し、この分野に大きな進展をもたらすことが期待される。

また、本研究過程で、環状シリカートの新たな反応性が明らかになり、従来実現困難であった、有機ケイ素化合物とハロゲン化アルキルの触媒的 sp^2 - sp^3 炭素間クロスカップリング反応も開発できた。この反応ではアルコキッドが分子内配位した環状シリカートの生成によってケイ素-炭素結合を活性化しているが、この活性化を分子間での配位に拡張できれば、基質適応範囲が一挙に拡大され、汎用性の高い檜山タイプのクロスカップリング反応の実現が期待される。

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)

[雑誌論文](計 2件)

Akira Tsubouchi, Daisuke Muramatsu, Takeshi Takeda, Copper(II)-Catalyzed Alkylation of Aryl- and Alkenylsilanes Activated by Intramolecular Coordination of an Alkoxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 12719-12722, 査読有り

DOI:10.1002/anie.201306882

Akira Tsubouchi, Natsuki Sasaki, Shouko Enatsu, Takeshi Takeda, Regio- and Stereoselective Preparation of (Z)-Silyl Enol Ethers by Three-Component Coupling Using α,β -Unsaturated Acylsilanes as Core Building Blocks, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1264-1267, 査読有り

DOI:10.1016/j.tetlet.2012.12.089

〔学会発表〕(計 5件)

武田 猛、村松大輔、小幡亮介、坪内 彰、銅(I)塩により促進されるアリールおよびアルケニルジメチルシランのアルコキシド化を經由するクロスカップリング、日本化学会第94春季年会、2014年3月29日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県)

松村 遼、餘目草太、和佐英樹、関岡一平、坪内 彰、武田 猛、ケイ素置換アリルチタノセンを用いた第三級ホモアリルアルコールの合成、第60回有機金属化学討論会、2013年9月13日、学習院大学(東京都豊島区)

村松大輔、坪内 彰、武田 猛、環状シリカートを經由するアルケニルおよびアリールシランの銅(I)塩による触媒的アルキル化、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県)

村松大輔、坪内 彰、武田 猛、銅(I)アルコキシドの分子内配位により促進されるアルケニルシランとハロゲン化アルキルとのクロスカップリング、日本化学会第92春季年会、2012年、3月26日、慶応大学日吉・矢上キャンパス(神奈川県)

佐々木なつき、江夏晶子、坪内 彰、武田 猛、ケイ素転位を鍵とする α,β -不飽和アシルシラン、有機金属試薬、有機ハロゲン化物の三成分連結反応によるエノールシリルエーテルの立体選択的合成、第58回有機金属化学討論会、2011年9月8日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県)

6. 研究組織

(1)研究代表者

坪内 彰(TSUBOUCHI, Akira)

東京農工大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：40272637