

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 12 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550123

研究課題名(和文)脱水素シリル化反応による有用有機ケイ素化合物の効率的な実用的合成法の開発

研究課題名(英文)Development of Efficient and Practical Synthetic Method of Organosilicon Compounds by Dehydrogenative Coupling

研究代表者

土本 晃久(Tsuchimoto, Teruhisa)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：80313716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：3年の研究期間を通して、以下の研究成果を挙げる事ができた。なお、項目1)と3)については、国際学術雑誌に速報論文が掲載済みである。1)亜鉛ルイス酸触媒によるN-未置換インドールの脱水素N-シリル化反応、2)亜鉛ルイス酸触媒によるN-置換インドールの脱水素C3-シリル化反応、3)亜鉛ルイス酸触媒による末端アルキンの脱水素シリル化反応、4)亜鉛ルイス酸触媒によるインデン誘導体の脱水素シリル化反応。

研究成果の概要(英文)：During the research period of three years, I developed the following four types of dehydrogenative couplings for synthesizing useful organosilicon compounds: 1) zinc Lewis acid-catalyzed dehydrogenative N-silylation of N-unsubstituted indoles; 2) zinc Lewis acid-catalyzed dehydrogenative C3-silylation of N-substituted indoles; 3) zinc Lewis acid-catalyzed dehydrogenative silylation of terminal alkynes; 4) zinc Lewis acid-catalyzed dehydrogenative silylation of indenenes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒設計・反応 ルイス酸 脱水素シリル化 インドール アルキン アルケン

1. 研究開始当初の背景

ケイ素官能基は、容易に着脱可能な使い勝手の良さから、生理活性天然物等の多段階合成プロセスにおける反応性官能基の保護基として合成化学上重要な役割を担っている。この合成中間体としての有用性に加えて、有機ケイ素化合物は、檜山カップリング・細見-櫻井反応等に代表される、数多くの有機変換反応の反応剤として重要な位置付けにあるほか、ケイ素原子特有の σ - π 共役効果の発現により、光電子材料としても注目されている肝要な化合物である。本申請課題では、脱水素シリル化による *N*-シリルインドール、C3-シリルインドール、アルキニルシランおよびアリルシランの合成法の確立を目指したが、これらの化合物をターゲットとしたのは、合成中間体・反応剤・光電子材料としての需要が多い一方で、既存の合成法は特に、原子効率・官能基許容性・反応操作性の面で問題を抱えていたからである。例えば、前出の有機ケイ素化合物は、化学量論量の金属塩基 (base-met) を用いたメタル化と、これに続くハロシラン (X-Si) との反応による 2 段階で合成されるのが最も一般的である。ここでは、良好な反応効率を利点とする反面、実は、以下の三つの根本的問題点を抱えている：(1) プロトンを捕捉した塩基部位 (H-base) と金属ハロゲン化物 (met-X) が何れも量論量副生するため、原子効率が悪い。(2) 求電子的で耐塩基性の低い官能基は金属塩基と反応してしまうため、官能基許容性の観点で制限がある。(3) 金属塩基・ハロシラン共に容易に加水分解を受けるため、厳密な無水条件が必要であり、反応剤の取り扱いに起因する反応操作性の面で難がある。これに対し、上記の問題点を克服した合成法が提供できれば、これまでは対応不可能であった状況下での有機ケイ素化合物の合成が可能となり、入手可能な骨格の拡大に伴って、有機ケイ素化合物の適用・応用範囲は飛躍的に拡大できる。このための方法論の開発を目指して取り組んだのが本申請課題である。

2. 研究の目的

本研究の研究開始当初の目的は、原子効率・反応効率・官能基許容性・基質一般性・反応操作性の全ての面で優れた、有機ケイ素化合物の新しい実用的な合成反応を開発することであった。この目的を達成するために、ルイス酸触媒存在下での、ヒドロシラン (H-Si) による前出の有機化合物の脱水素シリル化反応の実現を目指した。

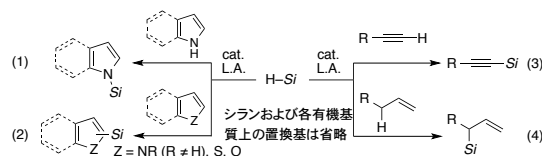
3. 研究の方法

以下に、研究開始当初に計画した、各年次の研究計画・方法を示す。

【平成 24 年度】式 (1) と (3) の反応に関しての、基質適用範囲の検討および速報論文としての研究成果の取りまとめ。

【平成 25 年度】式 (2) と (4) の反応に関しての、反応条件・基質適用範囲の検討。

【平成 26 年度】式 (2) と (4) の反応への継続的な取り組みと、式 (4) の反応に関しての研究成果の取りまとめ。さらに、式 (1)-(3) の反応の σ - π 共役効果を有する化合物合成へと応用と、式 (1) と (2) の反応の結果と、式 (3) の反応の結果のフルペーパーとしての研究成果の取りまとめ。



4. 研究成果

(1) *N*-未置換インドールの脱水素 *N*-シリル化反応

当初の研究計画に基づき、*N*-未置換インドールの脱水素シリル化反応から検討した。まず、インドールとメチルジフェニルシランの反応を利用して、優れた反応条件の探索をおこなった。結果を Table 1 にまとめたが、種々検討した結果、ルイス酸に亜鉛トリフラート、溶媒にプロピオニトリル、添加剤としての有機塩基にピリジンを用いた 80 °C、15 時間の反応条件において (entry 21)、目的生成物の **3a** が定量的に得られることがわかった。

上記で定めた反応条件を基本とし、引き続いて基質の適用範囲について調べた (Table 2)。本反応には、インドール以外に、メチル基やイソプロピル基といったアルキル基の

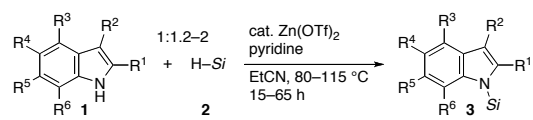
Table 1. Lewis Acid-Catalyzed Dehydrogenative *N*-Silylation of Indole with Methylphenylsilane^a

entry	Lewis acid	solvent	organic base (pKa value)	yield (%) ^b	3a	4a
1	In(OTf) ₃	EtCN	none	4	13	
2	Bi(OTf) ₃	EtCN	none	<1	14	
3	Cu(OTf) ₂	EtCN	none	<1	1	
4	AgOTf	EtCN	none	5	2	
5	Sc(OTf) ₃	EtCN	none	<1	3	
6	Zn(OTf) ₂	EtCN	none	99	1	
7	Zn(ONf) ₂	EtCN	none	84	<1	
8	ZnCl ₂	EtCN	none	<1	<1	
9	ZnBr ₂	EtCN	none	<1	<1	
10	Zn(OTf) ₂	MeCN	none	70	<1	
11	Zn(OTf) ₂	DMF ^c	none	<1	<1	
12	Zn(OTf) ₂	MeNO ₂	none	<1	<1	
13	Zn(OTf) ₂	(CH ₂ Cl) ₂	none	<1	<1	
14	Zn(OTf) ₂	toluene	none	<1	<1	
15	Zn(OTf) ₂	Bu ₂ O	none	<1	<1	
16	Zn(OTf) ₂	EtCN	none	52	3	
17	Zn(OTf) ₂	EtCN	Et ₃ N (10.8)	<1	<1	
18	Zn(OTf) ₂	EtCN	DMAP ^d (9.7)	23	<1	
19	Zn(OTf) ₂	EtCN	2,6-lutidine (6.7)	46	<1	
20	Zn(OTf) ₂	EtCN	4- <i>t</i> -Bupyrindine (6.0)	81	<1	
21	Zn(OTf) ₂	EtCN	pyridine (5.3)	>99	<1	

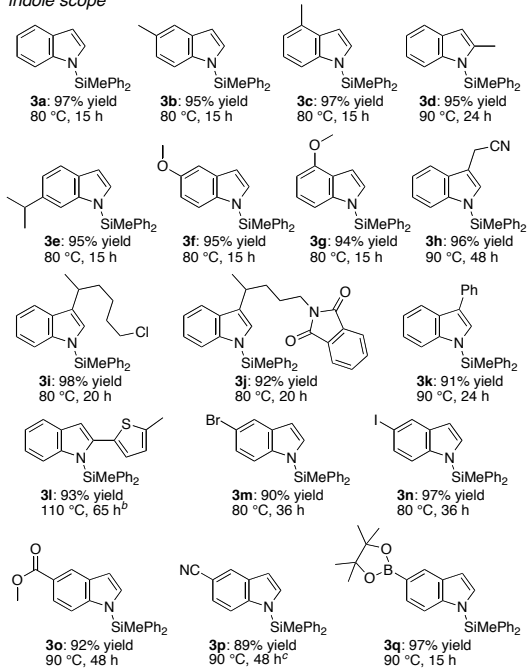
^a Reagents: **1a** (0.40 mmol), **2a** (0.48 mmol), Lewis acid (40 μmol for entries 1–15 or 20 μmol for entries 16–21), organic base (0.40 mmol), solvent (0.40 mL). ^b Determined by GC. ^c DMF = *N,N*-dimethylformamide. ^d DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine.

ほか、様々な置換基を持つ多様なインドールの利用が可能であり、何れの場合も対応する *N*-シリルインドールが高収率で得られた。ジフェニルメチルシラン以外のヒドロシランもインドール誘導体の窒素原子上に導入することができる。具体的には、ジメチルフェニルシランに加えて、トリエチルシランやペンジルジメチルシランのようなトリアルキルシランが利用可能であり、いずれの場合も、高収率で対応する *N*-シリル体を与えた。

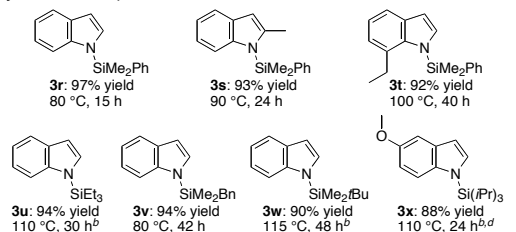
Table 2. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative *N*-Silylation of Indoles with Hydrosilanes^a



indole scope



hydrosilane scope



^a Reagents (unless otherwise specified): **1** (0.40 mmol), **2** (0.48–0.80 mmol), Zn(OTf)₂ (20–60 μmol), pyridine (0.20–0.40 mmol), EtCN (0.40 mL). Yields of isolated **3** based on **1** are shown here. See Supporting Information for further details. ^b PrCN instead of EtCN was used as a solvent. ^c Performed with a 2 M solution of the indole (0.80 mmol) in EtCN (0.40 mL), containing **2a** (1.2 mmol), Zn(OTf)₂ (40 μmol) and pyridine (0.80 mmol). ^d Performed with a 2 M solution of the indole (0.80 mmol) in PrCN (0.40 mL), containing HSi(*i*Pr)₃ (1.6 mmol), Zn(OTf)₂ (0.12 mmol) and pyridine (0.40 mmol).

(2) *N*-置換インドールの脱水素 C3-シリル化反応

上記反応については、反応機構の考察についてもおこなったが、推定反応機構に基づけ

ば、窒素原子上に置換基を持つインドールを利用することで、インドールの C3-位もシリル化できるだろう、と考えた。幾つかの実験を行い、C3-シリル化に適した反応条件の探索を行ったところ、Table 3 に示した最下段の反応条件において、目的とする C3-シリルインドールを、収率 85% で得ることに成功した。

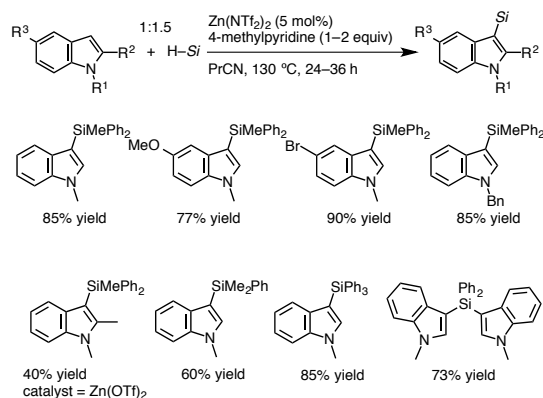
Table 3. Lewis Acid-Catalyzed Dehydrogenative *N*-Silylation of Indole with Dimethyldiphenylsilane

catalyst	organic base	solvent	1 : 2	temp. (°C)	time (h)	yield (%) of 3 ^a
Zn(OTf) ₂	pyridine	EtCN	1 : 1.2	80	15	1
Zn(OTf) ₂	pyridine	EtCN	1 : 1.2	100	15	15
Zn(OTf) ₂	pyridine	PrCN	1 : 1.2	130	15	45
Zn(OTf) ₂	pyridine	PrCN	1 : 1.5	130	24	63
Zn(NTf ₂) ₂	pyridine	PrCN	1 : 1.5	130	24	67
Zn(NTf ₂) ₂	4-Me-pyridine	PrCN	1 : 1.5	130	24	85

^a Determined by ¹H NMR.

上記で見つけた反応条件を基本とし、基質の適用範囲について調べた (Table 4)。現在のところ、Table 4 に示したインドール基質とヒドロシランが利用できることがわかっており、対応する C3-シリルインドールが中程度から高収率で得られた。

Table 4. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative C3-Silylation of Indoles with Hydrosilanes



(3) 末端アルキンの脱水素シリル化反応

インドール基質の代わりに、末端アルキンを用いての脱水素シリル化反応についても検討をおこなった。まず、1-オクチンとメチルジフェニルシランの反応を利用して、優れた反応条件の探索をおこなった。結果を Table 5 にまとめたが、種々検討した結果、ルイス酸に亜鉛トリフラート、溶媒にプロピオニトリル、添加剤としての有機塩基にピリジンを用いた 100 °C、30 時間の反応条件において (entry 2)、目的生成物の **3a** が定量的に得られることがわかった。この条件は、実は、反応温度と反応時間が異なるだけで、*N*-

Table 5. Lewis Acid-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of 1-Octyne with Methylphenylsilane^a

entry	Lewis acid	solvent	organic base	yield (%) of	
				3a ^b	4a-6a ^c
1	Zn(OTf) ₂	EtCN	none	48	3
2	Zn(OTf) ₂	EtCN	pyridine	>99	<1
3	Cu(OTf) ₂	EtCN	pyridine	<1	<1
4	AgOTf	EtCN	pyridine	<1	<1
5	In(OTf) ₃	EtCN	pyridine	<1	<1
6	Bi(OTf) ₃	EtCN	pyridine	<1	<1
7	Sc(OTf) ₃	EtCN	pyridine	<1	<1
8	ZnF ₂	EtCN	pyridine	<1	<1
9	ZnCl ₂	EtCN	pyridine	<1	<1
10	Zn(OTf) ₂	EtCN	DMAP ^d	36	2
11	Zn(OTf) ₂	EtCN	Et ₃ N	91	5
12	Zn(OTf) ₂	EtCN	DBU ^e	<1	<1
13	Zn(OTf) ₂	MeCN	pyridine	73	<1
14	Zn(OTf) ₂	DMF ^f	pyridine	<1	<1
15	Zn(OTf) ₂	1,4-dioxane	pyridine	41	<1
16	Zn(OTf) ₂	Bu ₂ O	pyridine	<1	<1
17	Zn(OTf) ₂	MeNO ₂	pyridine	<1	<1
18	Zn(OTf) ₂	PhMe	pyridine	18	1

^a Reagents: **1a** (0.40 mmol), **2a** (0.60 mmol), Lewis acid (20 μmol), organic base (80 μmol), solvent (0.40 mL). ^b Determined by ¹H NMR. ^c Determined by GC. ^d DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine. ^e DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. ^f DMF = *N,N*-dimethylformamide.

未置換インドールの脱水素シリル化反応の条件と同じである。このことは、我々が見つけた方法論が、幅広い基質に適用可能な一般性を備えていることを示しており、今後も、他の有機基質への展開が大いに期待できる。

上記で定めた反応条件を基本とし、基質の適用範囲について調べた (Table 6)。本反応には、1-オクチンのような単純な脂肪族末端アルキン以外に、枝分かれ構造をもつシクロヘキシルアセチレンや、アルキル鎖末端にフェニル基・クロロ基・アセトキシ基・フタルイミド基などを持つ脂肪族末端アルキンの利用が可能であり、いずれの場合も対応するアルキニルシランが収率よく得られた。脂肪族末端アルキンだけでなく、芳香族末端アルキンも利用できる。具体的には、芳香環の電子的環境に左右されることなく反応が首尾よく進行したほか、エチニルフェロセンや共役エンイン構造のシクロヘキセニルアセチレンも本反応に利用することができる。ジフェニルメチルシラン以外のヒドロシランの反応も収率よく進行することがわかっている。

(4) インデン誘導体の脱水素シリル化反応

当初の研究計画に従って、アルケン基質においても検討をおこなった。基質の選択に至っては、研究の開始に先立って、以下のような作業仮説を立てた (Scheme 1)。注目したのは、求核剤となる有機基質の酸性度、すなわち酸解離定数 *pK_a* である。既の実現済みの反応で活性化対象となってきた末端アルキンや

Table 6. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of Terminal Alkynes with Hydrosilanes^a

Hex-1-yn-1-yltrimethylsilane 3a : 98% yield (30 h)	Cyclohexylacetylene-trimethylsilane 3b : 91% yield (30 h)
Phenylacetylene-trimethylsilane 3c : 95% yield (30 h)	Chloroethylacetylene-trimethylsilane 3d : 93% yield (30 h)
Allyltrimethylsilane 3e : 88% yield (30 h)	Indolylacetylene-trimethylsilane 3f : 92% yield (30 h)
Hexylacetylene-trimethylsilane 3g : 90% yield (30 h)	Nonylacetylene-trimethylsilane 3h : 93% yield (48 h)
tert-butylsilyloxyethylacetylene-trimethylsilane 3i : 94% yield (30 h)	Et ₃ Si-acetylene-trimethylsilane 3j : 92% yield (48 h)
Cyclohexylacetylene-trimethylsilane 3k : 91% yield (30 h)	Substituted phenylacetylene-trimethylsilane 3l (X = 4-MeO): 96% yield (12 h) 3m (X = H): 96% yield (20 h) 3n (X = 4-CF ₃): 93% yield (30 h) 3o (X = 2-Me): 95% yield (20 h)
Thienylacetylene-trimethylsilane 3p : 98% yield (48 h)	Ferrocenylacetylene-trimethylsilane 3q : 96% yield (48 h)
Hexylacetylene-trimethylsilane 3r : 90% yield (30 h)	Hexylacetylene-trimethylsilylbenzene 3s : 82% yield (30 h)
Phenylacetylene-trimethylsilylbenzene 3t : 90% yield (48 h)	Phenylacetylene-trimethylsilyl(cyclohexyl)benzene 3u : 84% yield (30 h)

^a Reagents: **1** (0.40 mmol), **2** (0.60–1.6 mmol), Zn(OTf)₂ (20–40 μmol), pyridine (0.080–0.20 mmol), EtCN (0.40 mL). Yields of isolated **3** based on **1** are shown here. See Supporting Information for further details. ^b Bn = benzyl. ^c *c*-Hex = cyclohexyl.

インドールは、以下に示した *pK_a* 値を持つが、これらの化合物と同程度以下の *pK_a* 値を持つ化合物を活性化対象の基質として選択すれば、我々のシステムによって脱水素シリル化が可能になるのではなかと期待した。その候補になったのが、20.1 の *pK_a* 値を持つ、末端アルキンやインドールよりも酸性度の高いアリル位水素を持つインデンである。

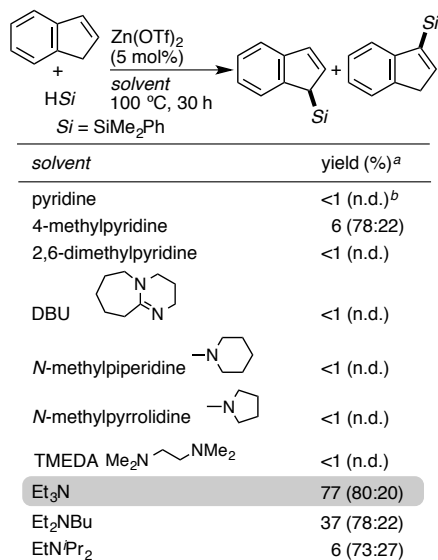
まず、反応条件の検討から始めた。ここでは、これまでの、プロピオニトリル溶媒中で有機塩基としてのピリジンを用いる条件は無効であったが、試行錯誤の末に、トリエチ

<i>pK_a</i>	Nu-H	Nu-Si	hybridized orbital
28.8	R-C≡C-H	R-C≡C-Si	[(sp) ³ C-Si]
21.0			[(sp ²)N-Si]
20.1			[(sp ³)C-Si]

Scheme 1. A Working Hypothesis for Dehydrogenative Silylation of Indenes

ルアミンを有機塩基兼溶媒として用いる条件が、対応するシリル体を二重結合の位置異性体混合物として与えることがわかった (Table 7)。現在は、基質の適用範囲について調べるとともに、アリルシランタイプの生成物を炭素-炭素結合形成反応に応用する検討をおこなっている。

Table 7. Zinc-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of Indene with Methylphenylsilane



^a Determined by ¹H NMR. ^b n.d. = not determined.

以上のように、ルイス酸触媒を用いることによる、幾つかの有機基質に対する脱水素シリル化反応の開発に成功したが、これらは、ルイス酸触媒を用いることで有機基質を脱水素シリル化することに成功した世界で初めての例である。この種の反応がこれまで、高価でかつ、合成に手間を要する後周期遷移金属触媒に依存していたことから判断すると、我々の反応は極めて画期的であり、実用的であるといえる。各反応に対する反応条件の共通性から判断しても、極めて一般性に優れていると言える。今後、他の有機基質への展開も十分に期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- (1) “Zinc-catalyzed dehydrogenative N-silylation of indoles with hydrosilanes” Tsuchimoto, T.; Iketani, Y.; Sekine, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9500–9504 (DOI: 10.1002/chem.201200651). (査読有)
- (2) “Dehydrogenative silylation of terminal alkynes with hydrosilanes under zinc-pyridine catalysis” Tsuchimoto, T.; Fujii, M.; Iketani, Y.; Sekine, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2959–2964 (DOI: 10.1002/adsc.201200310). (査読有)

[学会発表] (計 7 件)

- (1) “亜鉛触媒によるヒドロシランを用いたインドール類の脱水素シリル化反応” 関根大・池谷慶彦・土本晃久, 第 102 回有機合成シンポジウム講演予稿集, P-3, pp. 124–125 [早稲田大学 (東京), 2012 年 11 月 8 日~11 月 9 日]
- (2) “Zinc-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of Indoles with Hydrosilanes” Masaru Sekine, Yoshihiko Iketani and Teruhisa Tsuchimoto, 第 7 回創造機能化学国際フォーラム (IFOC-7) [東京大学 (東京), 2012 年 11 月 18 日~11 月 19 日]
- (3) “亜鉛触媒によるインドール類とヒドロシランの脱水素 N-シリル化反応に対する機構的考察と脱水素 C-シリル化反応への応用” 関根大・池谷慶彦・土本晃久, 日本化学会第 93 春季年会 [立命館大学 (滋賀), 2013 年 3 月 22 日~3 月 25 日]
- (4) “亜鉛触媒によるヒドロシランを用いたインドール類の脱水素シリル化反応” 鎌倉大貴・関根大・池谷慶彦・土本晃久, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013 [タワーホール船堀 (東京), 2013 年 10 月 21 日~10 月 23 日]
- (5) “亜鉛触媒によるヒドロシランを用いたインドール類の脱水素シリル化反応” 鎌倉大貴・池谷慶彦・関根大・土本晃久, 第 3 回 JACI/GSC シンポジウム [東京国際フォーラム (東京), 2014 年 5 月 22 日~5 月 23 日]
- (6) “Zinc-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of Indoles with Hydrosilanes” Daiki KAMAKURA, Yoshihiko IKETANI, Masaru SEKINE, and Teruhisa TSUCHIMOTO, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), [ロイトン札幌 (札幌), 2014 年 7 月 13 日~7 月 18 日]
- (7) “亜鉛触媒によるヒドロシランを用いたインデン類の脱水素シリル化反応” 柴田大輔・土本晃久, 日本化学会第 95 春季年会 [日本大学 (千葉), 2015 年 3 月 26 日~3 月 29 日]

[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]

ホームページ等

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~tsuchi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土本 晃久 (TSUCHIMOTO, Teruhisa)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号： 80313716