

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410119

研究課題名(和文) ケイ素置換基により活性化された不飽和分子の新規変換手法の開発

研究課題名(英文) Development of New Transformation Reactions Using Unsaturated Molecules Activated by Silicon Substituents

研究代表者

岡本 和紘 (Okamoto, Kazuhiro)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：30552658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Lewis酸触媒を用いる含ケイ素不飽和分子を用いる選択的環化付加反応の開発を通してその反応機構や化学選択性、立体選択性を実験と理論計算の両面から解明することにより、含ケイ素不飽和分子の性質の理解に基づく新しい変換手法を確立することを目的として研究に取り組み、ケイ素置換基の特異な効果による新たな選択的合成反応を開発するなど、一定の成果を得た。本研究で得られたケイ素置換基がもたらす効果とその用途についての新たな知見を活用することで、ケイ素置換基を有する不飽和有機分子を用いる反応のさらなる発展および応用が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this research, we aimed at the establishment of the new transformation reactions based on understanding the specific features of silicon-containing unsaturated organic molecules by means of the mechanistic and experimental studies on the Lewis acid-catalyzed selective cycloaddition reactions using silicon-containing unsaturated organic molecules. As a result, we have developed some new selective synthetic methods using the effect of silicon substituents. The obtained insights on the effect of silicon substitution towards the synthetic utilities would cause further developments and applications of organic reactions using heteroatom-based unsaturated molecules.

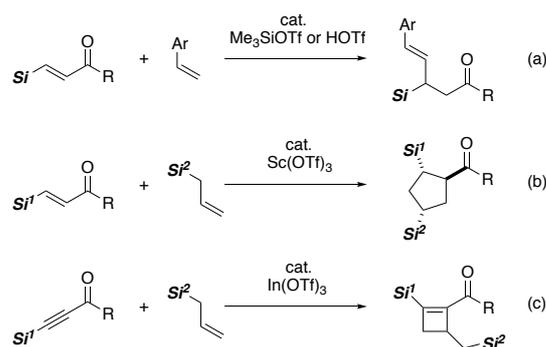
研究分野：有機金属化学・有機合成化学

キーワード：ケイ素置換基 環化付加 Lewis酸 超共役 選択的有機合成

## 1. 研究開始当初の背景

合成化学的見地から重要な有機ケイ素化合物として、アリルシランやビニルシラン、シリルエノールエーテルなどの含ケイ素不飽和分子が挙げられる。これらの分子はケイ素の置換基効果によってその求核性が高まっており、Lewis 酸によって活性化されたカルボニル化合物に求核攻撃することにより向山反応や細見-櫻井反応に代表される炭素-炭素結合形成反応が起こる。しかしながらケイ素置換基を求電子部位に導入することによる置換基効果はこれまでほとんど知られていなかった。申請者は、電子不足な不飽和分子にケイ素置換基を導入した化合物について研究を進めており、 $\beta$ 位にケイ素置換基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン ( $\beta$ -シリルエノン) が酸触媒の存在下、スチレン類と反応し、直接共役アルケニル化体を収率よく与えることを見出した (Scheme 1a)。これは遷移金属触媒を用いない直接共役アルケニル化反応の初めての例である。 (Schemes 1a; Okamoto, K.; Tamura, E.; Ohe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10639.)

## Scheme 1.



## 2. 研究の目的

本研究では、Lewis 酸触媒を用いる含ケイ素不飽和分子を用いる選択的環化付加反応の開発を通してその反応機構や化学選択性、立体選択性を実験と理論計算の両面から解明することにより、含ケイ素不飽和分子の性質の理解に基づく新しい変換手法を確立する。

## 3. 研究の方法

文献既知の方法に改良を加えた方法によって  $\beta$ 位にケイ素置換基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を合成し、これを適切な方法で脱水・脱酸素を行った有機溶媒中種々の Lewis 酸触媒を加え、室温もしくは低温条件下で攪拌した。生成物の解析は主として  $^1\text{H NMR}$  を用いて行い、単離精製はカラムクロマトグラフィーを用いて行った。生成物の相対配置は X 線結晶構造解析にて確認した。

## 4. 研究成果

A. スカンジウム触媒によるアリルシランと  $\beta$ -シリルエノンとの [3+2]環化付加反応

前述の研究の過程で、アルケンとしてアリルシランを用いた場合、Lewis 酸触媒存在下、ケイ素置換基の転位を伴う [3+2]環化付加反応が進行し、ジアステレオ選択的にシクロペンタン誘導体が得られることを見出した。先行研究として、化学量論量の  $\text{TiCl}_4$  を用いるアリルシランとエノンとの [3+2]環化付加反応がすでに報告されている。

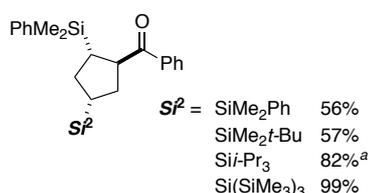
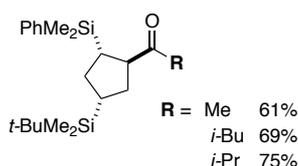
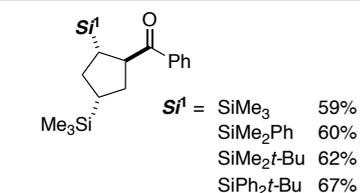
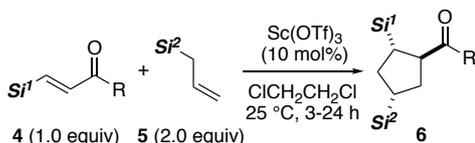
化学量論量の  $\text{TiCl}_4$  存在下、 $-78^\circ\text{C}$  で  $\beta$ -シリルエノンとアリルトリメチルシラン **5a** を反応させたところ、 $\beta$ -アリル化生成物 **7** が主生成物 (収率 76%) として得られた (Table 1, entry 1)。これに対し、種々の金属トリフラート塩を触媒として  $25^\circ\text{C}$  で反応を行ったところ、細見・櫻井共役アリル化反応は抑制され、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を用いたときに最も良い収率で [3+2]環化付加体 **6** が得られた (entry 4)。一方、ケイ素置換基を持たないエノンを用いた場合には、基質の転化率が低下し、対応する環化付加体の生成量は痕跡量であった (entry 5)。なお、[3+2]環化付加体の置換基の相対配置は、X 線結晶構造解析により決定した。

Table 1. [3+2] Cycloaddition reaction.

entry	R	Lewis acid	conv. (%) <sup>a</sup>	yield <b>6</b> (%) <sup>a</sup>	yield <b>7</b> (%) <sup>a</sup>
1 <sup>c</sup>	SiMe <sub>2</sub> Ph	TiCl <sub>4</sub> (1.0 equiv)	100	19 (12) <sup>b</sup>	81 (76) <sup>b</sup>
2	SiMe <sub>2</sub> Ph	Ga(OTf) <sub>3</sub>	100	38	32
3	SiMe <sub>2</sub> Ph	In(OTf) <sub>3</sub>	100	45	16
4	SiMe <sub>2</sub> Ph	Sc(OTf) <sub>3</sub>	100	74 (60) <sup>b</sup>	12 (8) <sup>b</sup>
5	Me	Sc(OTf) <sub>3</sub>	46	N. D.	12

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H NMR}$ . <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> In  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , at  $-78^\circ\text{C}$ , for 1 h.

Table 2. Scope of substrates for the [3+2] cycloaddition reaction.



<sup>a</sup> In(OTf)<sub>3</sub> was used instead of Sc(OTf)<sub>3</sub>.

反応の基質適用範囲を Table 2 に示した。シリルエノンのケイ素置換基  $Si^1$  には、様々な嵩高さを有するケイ素置換基が適用可能であり、ケトンの置換基 R にはフェニル基の他に種々のアルキル基が適用可能であった。また、アリルシランのケイ素置換基  $Si^2$  にも種々のケイ素置換基が適用可能であり、特に嵩高いトリス(トリメチルシリル)シリル基を有するアリルシランを用いた場合には、ほぼ定量的に対応する[3+2]環化付加体が得られた。

#### B. インジウム触媒によるアリルシランとβ-シリルイノンとの[2+2]環化付加反応

前述の反応において、β-シリルエノンに替えてアルキン部位を有するβ-シリルイノン **8** を用いたところ、β-シリルイノン **8** のアルキン部位とアリルシラン **5b** のアルケン部位との[2+2]環化付加反応<sup>4</sup>によってシクロブテン誘導体 **9** が得られることを見出した。本反応において、Lewis 酸触媒の選択が[3+2]環化付加体 **10** との生成物選択性に大きな影響を与えることがわかった (Table 3)。化学量論量の TiCl<sub>4</sub> を用いた場合、[3+2]環化付加体 **10** が優先的に得られた (entry 1)。これに対して、触媒量のトリフラート塩を用いることで、生成物選択性が向上し、In(OTf)<sub>3</sub> を用いた場合に最も収率良く対応する[2+2]環化付加体 **9** が得られた (entry 3)。種々のインジウム触媒を検討したが、生成物選択性のさらなる向上は見られなかった (entries 4-7)。また、活性の高いインジウム触媒を用いる系では、反応温度を下げるこ

で、[2+2]環化付加体 **9** の生成物選択性が向上することがわかった。

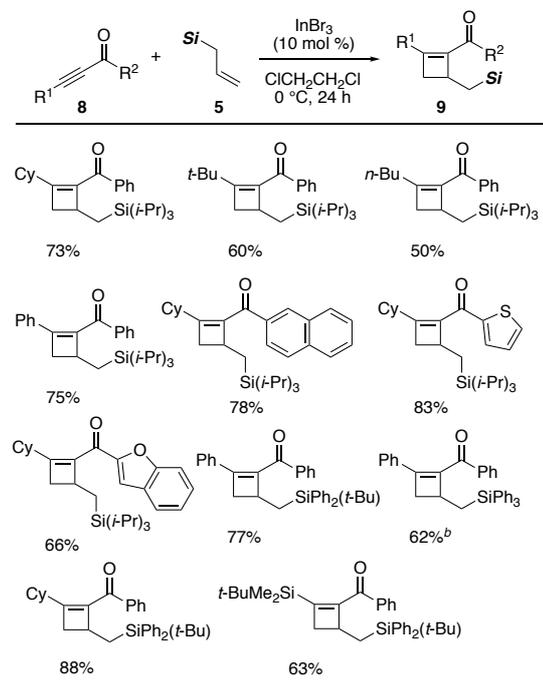
Table 3. Screening of Lewis acid catalysts.

entry	catalyst	conditions	conv. (%)	yield <b>9</b> (%) <sup>a</sup>	yield <b>10</b> (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	TiCl <sub>4</sub> (1.0 equiv)	-78 °C, 1 h	100	trace	67
2	Sc(OTf) <sub>3</sub>	25 °C, 24 h	50	37	13
3	In(OTf) <sub>3</sub>	25 °C, 6 h	94	60	34
4	InCl <sub>3</sub>	25 °C, 24 h	48	32	15
5	InBr <sub>3</sub>	0 °C, 2 h	100	63	32
6	InI <sub>3</sub>	0 °C, 2 h	100	49	36
7	In(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-30 °C, 2 h	100	56	39

<sup>a</sup> NMR yield. <sup>b</sup> In CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

ケイ素置換基を有する基質では[2+2]環化付加体と[3+2]環化付加体の混合物が得られたのに対し、末端にアルキル基などを有する内部アルキノンを用いた場合には、対照的に[2+2]環化付加体が選択的に得られる結果となった (Table 4)。この場合臭化インジウムを触媒として用いて 0 °C で反応を行うことにより効率よく[2+2]環化付加が進行した。

Table 4. Scope of substrates for the [2+2] cycloaddition reaction.

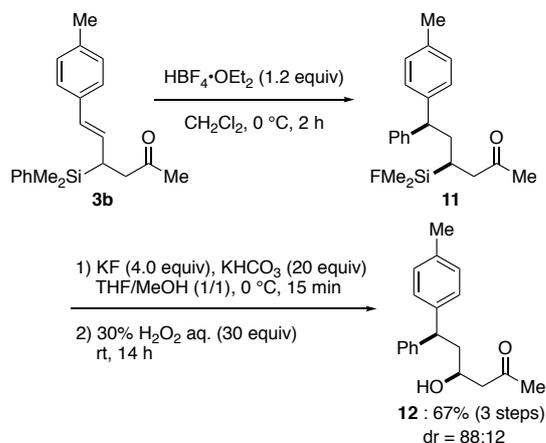


#### C. 反応生成物のケイ素置換基の変換反応

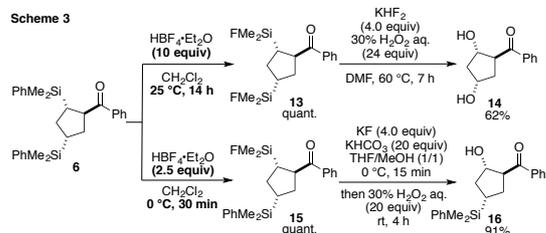
得られたアリルシラン型の  $\gamma,\delta$ -不飽和ケトン **3b** に対して 1.2 当量の HBF<sub>4</sub>•OEt<sub>2</sub> を反応させたところ、プロトン化と続くケイ素上のフェニル基の 1,4-移動により、生成物 **11** が選択的に生成した。これを Tamao—Fleming 酸化によってアルコールへと変換

することにより, ジアステレオ選択的に  $\delta,\delta$ -ジアリール- $\beta$ -ヒドロキシケトン **12** を合成できた(Scheme 2)<sup>2</sup>.

Scheme 2.

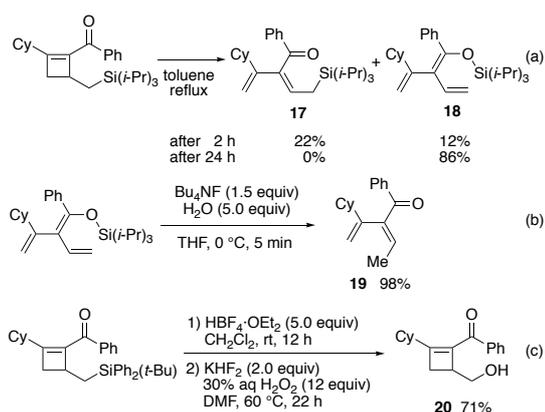


得られた[3+2]環化付加体 **6** に対して, HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> による処理と続く Tamao—Fleming 酸化を施すことで, 合成化学的に有用な構造である五員環の *syn*-1,3-ジオール **14** を収率 62% で立体特異的に得ることができた(Scheme 3, 上段). また, 酸処理の段階において酸の当量を減らし, 反応温度を 0 °C, 反応時間を 30 分とすることで, カルボニル基に近い側のケイ素置換基のみが選択的に酸化されたモノオール **16** を高収率で得ることができた(Scheme 3, 下段).



得られた[2+2]環化付加体に対していくつかの変換反応を行った (Scheme 4). まず得られたシクロブテン環はトルエン中で加熱することにより容易に熱的開環反応を起こし, 対応するブタジエン誘導体 **17** およびそのケイ素置換基が転位したトリエン **18** の混合物を与えた. 長時間の加熱により **18** が選択的に生成した. このケイ素置換基をフッ素アニオンを用いて除去したところ, 立体選択的にジエノン **19** がほぼ定量的に得られた. また, ケイ素置換基に玉尾-フレミング酸化を施すことも可能であり, シクロブテン環を損なうことなく対応するアルコール **20** を良好な収率で与えた,

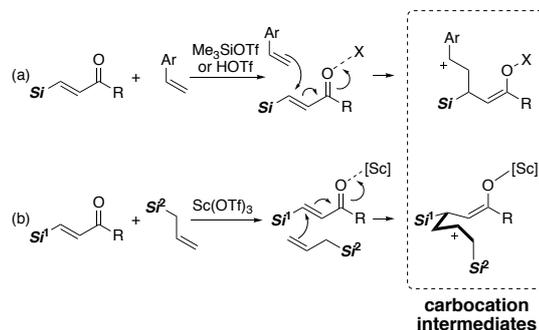
Scheme 4.



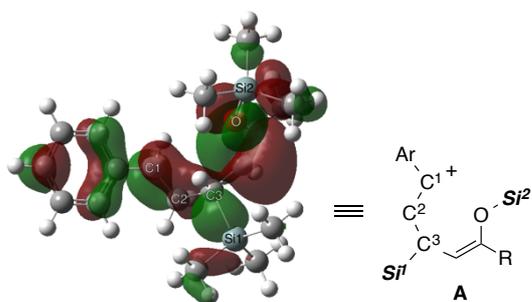
#### D. ケイ素置換基効果に関する理論的考察

先行研究も含めた 3 つの反応は, まず Lewis 酸によって基質のカルボニル基が活性化を受け, その  $\beta$ -炭素にアルケンが求核攻撃することによって, カルボカチオン中間体が生成すると考えられる(Schemes 5). 高選択的に生成物を得るためには, この鍵となるカルボカチオンを安定化することが重要であると考えられる. その上で, ケイ素置換基によるカルボカチオンの安定化効果の寄与が反応効率および選択性の向上に効いていると考えている.

Scheme 5.



また, DFT 計算を活用して反応中間体の解析に取組んだ. 結果として, 直接アルケニル化反応におけるカチオン中間体 **A** の構造最適化を行い, 炭素の空の p 軌道と  $\sigma(\text{C}^3-\text{Si}^1)$  軌道との結合性相互作用 ( $\gamma$ -ケイ素効果) の存在を見出した. このケイ素置換基の効果は反応の選択性に大きな影響を与えていると考えられるため, 今後より詳細な研究が期待される.



**Figure 1.** カチオン中間体の HOMO における  $\gamma$ -ケイ素効果 (Gaussian 09, B3LYP/6-31G(d) レベルでの計算)

## E. まとめ

以上のように本研究では  $\beta$  位にケイ素置換基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の反応性について研究し、3つの酸触媒によるアルケンの付加反応を見出した。いずれの反応においても、ケイ素置換基によるカルボカチオン中間体の安定化が鍵となっており、ケイ素置換基を持たない  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質として用いた場合と比べて収率および選択性に大きな差が見られた。本研究で得られたケイ素置換基がもたらす効果とその用途についての新たな知見を活用することで、ケイ素置換基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を用いる反応のさらなる発展および応用が可能になると考えられる。

## 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 4 件)

1. Stereoselective Construction of 1,3-Disilylcyclopentane Derivatives by Scandium-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Allylsilanes to  $\beta$ -Silylenones

Kazuhiro Okamoto, Eisuke Tamura, and Kouichi Ohe

*Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 10195-10199 (2014).

DOI: 10.1002/anie.201404218

2. Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl- and Alkenylboronic Reagents with Cyanogen Iodide

Kazuhiro Okamoto, Naoki Sakata, and Kouichi Ohe

*Org. Lett.*, **17**, 4670-4673 (2015).

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01924

3. Indium-Catalyzed [2 + 2] Cycloaddition of Allylsilanes to Internal Alkynes

Kazuhiro Okamoto, Takuya Shimbayashi, Eisuke Tamura, and Kouichi Ohe

*Org. Lett.*, **17**, 5843-5845 (2015).

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03065

4. Synthesis of 2*H*-Azirines by Iridium-Catalyzed Decarboxylative Ring Contraction of Isoxazol-5(4*H*)-ones

Kazuhiro Okamoto, Takuya Shimbayashi, Masato Yoshida, Atsushi Nanya, and Kouichi Ohe

*Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 7199-7202 (2016).

DOI: 10.1002/anie.201602241

[学会発表] (計 3 件)

1. Effect of Silicon Substituents in Acid-Catalyzed Addition of Alkenes to Conjugate Enones

Kazuhiro Okamoto, Eisuke Tamura, and Kouichi Ohe

SICC 8, Singapore (December 15, 2014)

2. 銅触媒によるヨウ化シアンを用いる有機ボロン酸のシアノ化反応

岡本和紘, 坂田尚紀, 大江浩一

ヨウ素学会シンポジウム, 2015年9月16日, 千葉大学

3. Transition Metal-catalyzed Decarboxylative Ring-reconstruction of Nitrogen-containing Heterocycles

Kazuhiro Okamoto, Atsushi Nanya, Takuya Shimbayashi, Masato Yoshida, and Kouichi Ohe

ICOMC 2016, Melbourne, Australia (July 19, 2016)

[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.ehcc.kyoto-](http://www.ehcc.kyoto-u.ac.jp/eh31/home/index-j.html)

[u.ac.jp/eh31/home/index-j.html](http://www.ehcc.kyoto-u.ac.jp/eh31/home/index-j.html)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

岡本 和紘 (OKAMOTO, Kazuhiro)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 30552658