

平成 21 年 6 月 11 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19550032
 研究課題名（和文） 遷移金属エノラート配位型シリカートの反応制御に基づく官能基化有機金属化合物の調製
 研究課題名（英文） Generation of Functionalized Organometallic Compounds by Controlling the Reactivity of Silicates Coordinated with Transition Metal Enolates
 研究代表者
 坪内 彰 (TSUBOUCHI AKIRA)
 東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・助教
 研究者番号：40272637

研究成果の概要：本研究では、銅(I)エノラートが分子内配位した高配位シリカートの特異な反応性を利用し、アルカリ金属アルコキッドでは不可能な sp^2 炭素からエノラート酸素へのケイ素原子の転位を実現し、有要な有機合成中間体であるエノールシリルエーテルで官能基化されたアルケニルあるいはアリール銅(I)の簡便で適用範囲の広い新規調製法を確立した。これにより、炭素-炭素結合生成を伴うエノールシリルエーテルの高立体選択的な新規合成法を開発した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：シリル転位・シリカート・銅エノラート・アリール銅・アルケニル銅・エノールシリルエーテル・炭素 炭素結合形成

1. 研究開始当初の背景

ビニル金属化合物は、オレフィン類を合成するための極めて有用な合成素子であり、複雑な構造の天然物や医薬品などの精密合成における重要なステップに広く利用されている。ビニル金属化合物は、通常ハロゲン化ビニルやアルキンなどの限られた前駆体から調製される。入手容易で様々な分子変換が可能な有機ケイ素化合物を前駆体とするこれまでにない新しい調製法が開発できれば、

オレフィン類の革新的な合成手法となる。

我々はこれまで、ハロゲン化銅(I)により促進される 14 族有機金属化合物の反応について研究してきた。その過程で、 sp^2 炭素に結合したケイ素原子がシリルチオ基などの隣接置換基の分子内配位により活性化され、銅(I)とのトランスメタル化が進行し、ビニル銅あるいはその等価体が生成することを明らかにした。

一方、 sp^2 炭素上のケイ素の転位を利用して

ビニル金属化合物を調製するアプローチは、ケイ素原子のアルカリ金属アルコキシドへの分子内転位に限定されており、しかも転位によって生成するビニルアニオンの有機合成への利用は実現していない。

この転位の中間体もアルコキシドがケイ素原子に分子内配位したシリカートであることに着目し、銅(I)など遷移金属アルコキシドを用いることで合成的に有用なビニル金属の温和な調製法を確立できると考えた。これまでに銅(I)アルコキシドと様々な不飽和シリルアルコールとの反応で、予想通りケイ素原子の転位が進行し、生成したビニル銅化合物が種々の有機ハロゲン化物と反応することを見出している。これらの結果を踏まえて、本研究課題を着想した。

2. 研究の目的

sp²炭素原子上のケイ素原子がアルコキシド酸素原子へ転位する反応は、入手が容易で安定なケイ素化合物から高反応性有機金属種を温和な条件で調製する方法として興味もたれている。本研究では、この反応をこれまでに検討されていない遷移金属エノラートへの転位に拡張する。反応中間体である遷移金属エノラートが配位した高配位シリカートの特異な反応性を利用し、シリカート形成による炭素-ケイ素結合の活性化と、転位による新たなケイ素官能基の形成を同時に行い、アルカリ金属アルコキシドでは実現不可能な sp²炭素からの転位による官能基化されたビニルあるいはアリール金属種の簡便かつ適用範囲の広い調製法を確立する。

3. 研究の方法

(1) sp²炭素からのエノラート酸素へのケイ素転位を利用する官能基化アリール銅の調製：オルトシリルアリールケトンに銅(I) *t*-ブトキシドを作用させ銅(I)エノラートへ変換し、エノラートアニオンへのケイ素原子の[1,4]転位を行う。転位で生成するアリール銅化合物をプロトン化し、有用な合成素子であるエノールシリルエーテルへ変換し、その立体化学を調べると共に、アリール金属化合物の生成を確認する。これにより、エノールシリルエーテル部位をもつアリール銅化合物の立体選択的調製法を開発する。

(2) エノールシリルエーテルの立体選択的合成法の開発：上述の転位反応を利用し、転位で生成する銅活性種と様々な親電子試薬(ハロゲン化アルキル・アルケニル・アリル・アリール、塩化トリアルキルスズ等)との反応を検討し、二置換エノールシリルエーテルの高立体選択的合成法を開発する。

(3) ケイ素原子の転位を鍵とする三成分連結反応による高立体選択的エノールシリルエーテル合成：有機銅試薬の共役付加を利用し、

シリル、不飽和ケトンを経由して銅エノラートへ変換する。環状シリカートの形成を経るケイ素原子の1,3-転位を行い、立体化学が厳密に制御されたエノールシリルエーテル部位をもつアルケニル銅化合物を調製する。引き続き求電子剤との反応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高立体選択的な三成分連結合成法を開発する。

4. 研究成果

(1) オルト(*t*-ブチルジメチルシリル)フェニルケトンに銅(I) *t*-ブトキシドをDMF中で作用させ、引き続き有機ハロゲン化物を反応させるとクロスカップリングが進行し、エノラート酸素への1,4-転位により生成するアリール銅がアルキル化されたエノールシリルエーテルが(Z)-選択的に得られた(図1)。有機ハロゲン化物の代わりに水を加えて反応を停止すると、転位によって生成するアリール銅のプロトン化体が生成した。カップリングパートナーとしては、ハロゲン化アリールのみならず、塩化ベンジル、塩化メキシメチル、ヨウ化エチル、塩化トリブリスズなどの様々な有機ハロゲン化物が利用可能であることが判った。同様の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)存在下行うと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も進行し、立体選択的にZ体のエノールシリルエーテルが得られた。

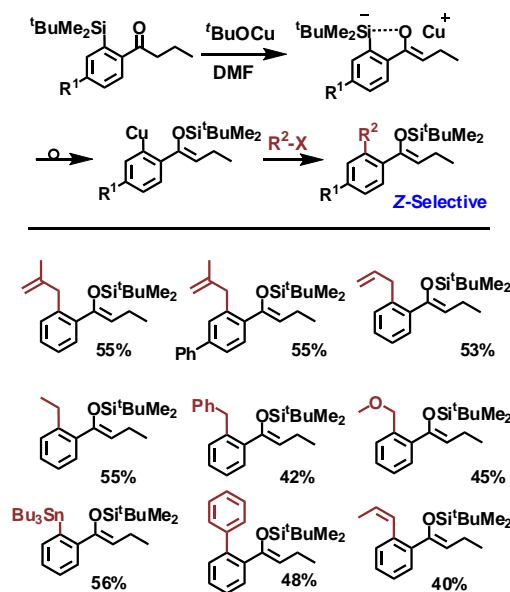


図1 シリルケトンと有機ハロゲン化物とのクロスカップリングによるエノールシリルエーテルの立体選択的合成

(2) オルトシリルフェニルケトンのケイ素置換基がジフェニルメチルシリル基の場合は

転位と共に *t*-ブトキシドによるケイ素原子上のメチル基とフェニル基の二回の置換反応が進行し、ジ *t*-ブトキシメチルシリルエノールエーテル構造をもつアリール銅化合物が生成した。この有機銅化合物も有機ハロゲン化物と反応し *Z*-選択的にカップリング生成物のエノールシリルエーテルを与えた (図2)。生成物の ^{29}Si NMR は -58 ppm 付近にトリアルコキシシラン由来の 1 本のシグナルを示した。さらに、TBAF を用いて加水分解を行うと対応するケトンが生成することから生成物の構造を確認した。アルコキシ基がケイ素上に置換したエノールシリルエーテルは特異な反応性を示す活性種であり、今後有機合成に活用されることが期待される。

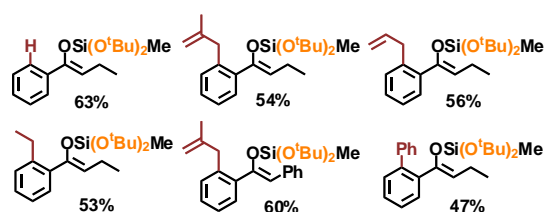
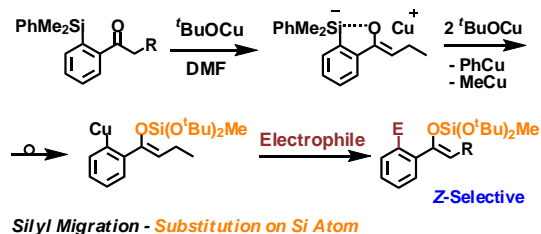


図2 置換反応を伴ったケイ素の転位を利用するジアルコキシ置換シリルエノールエーテルの合成

上述の反応ではケイ素上での置換反応に伴いフェニル銅が生成すると考えられる。そこで、塩化ベンジルによるトラップを試みたところ相当するジフェニルメタンの生成を確認した。

この様に、エノラート酸素の分子内配位によるシリカートの生成を経る適応範囲の広いアリール銅化合物の調製法を確立した。

(3) シリル 不飽和ケトンにジアルキル銅リチウム (Gilman 試薬) を共役付加させた後ヨウ化銅と DMF を添加すると、生成した銅エノラートの酸素原子へケイ素原子が 1,3-転位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、Gilman 試薬、不飽和ケトン、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3)。共役付加に Gilman 試薬を用いる方法では、フェニルケトン以外の不飽和シリルケトンを用いた場合には収率が低下した。また、有機銅試薬に関しても、立体的に嵩高い *t*-ブチル

リチウムから調製した Gilman 試薬を用いた反応では良好な収率で生成物を与えるものの、*s*-あるいは *n*-ブチルリチウムから調製した試薬を反応させた場合、著しく収率が低下するなどの問題が明らかとなった。

一方、*t*-ブタノールとヨウ化銅の混合物にアルキルリチウムを滴下し、モノアルキル銅 (I) と銅 (I) *t*-ブトキシドの組成比が 1:1 となるよう予め調製した有機銅試薬を共役付加に用いる改良法では、Gilman 試薬を用いた方法では収率良く得られなかったエノールシリルエーテルも高収率かつ立体選択的に得られ、基質適用範囲が拡張できた。また、1,3-ジチアンのリチオ化体を用いて調製した有機銅試薬を反応させると 1,3-ジチアン部位をもつ *Z* 体のエノールシリルエーテルが得られた。さらに、この有機銅試薬の調製に Grignard 試薬を用いても同様の反応が進行し、多様な置換基をもつ三置換エノールシリルエーテルが好収率で得られた。これにより、従来、立体選択的な合成が困難であった三置換エノールシリルエーテルの高立体選択的な新規合成法を開発できた。

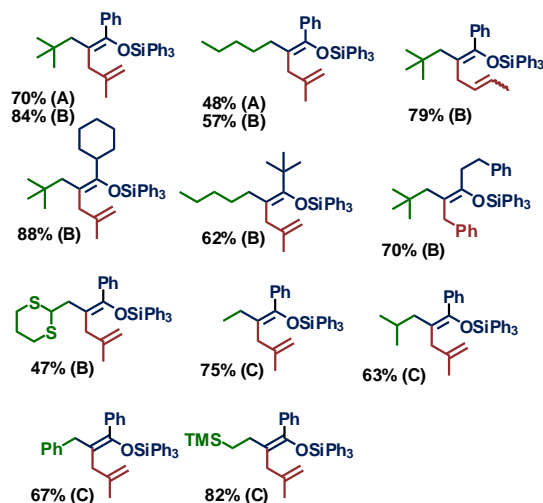
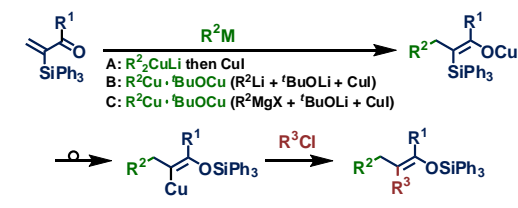


図3 三成分連結反応によるエノールシリルエーテルの立体選択的合成

上述の三成分連結反応は不飽和アシルシランを基質に用いても同様に進行し、立体選択的に二置換エノールシリルエーテルが得られた (図4)。

これまで、アリールシランやアルケニルシランと有機ハロゲン化物のクロスカップリ

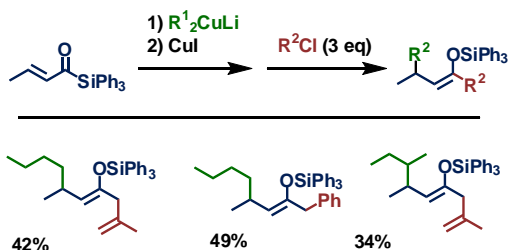


図4 アシルシランを連結成分とするエノールシリルエーテルの三成分連結合成反応

リングには遷移金属化合物を触媒として用いる檜山カップリングが用いられてきた。しかし、この反応では炭素-ケイ素結合の活性化に量論量以上のフッ素イオンの添加が必要であったり、ケイ素原子上にアルコキシ基やフッ素などの電気吸引性置換基の導入が必要である。本研究で開発した反応は分子内エノラート酸素の配位によるシリカート形成に基づく Si-C 結合の活性化と転位によるエノールシリルエーテル構造の立体選択的な構築を一挙に行う新しいクロスカップリング反応である。エノールシリルエーテルは極めて重要な有機合成中間体であり、その立体選択的合成法については多くの研究が行われている。本研究の結果は、エノールシリルエーテルの立体選択的合成に対して新しい方法論を提起するものである。

以上述べた様に、適切な位置にケイ素基が置換したカルボニル化合物を銅(I)エノラートへ変換すると、ケイ素原子への分子内配位による環状シリカートの形成を経てシリル基の Brook 転位が進行し、有機合成に利用可能なエノールシリルエーテルによって官能基化されたアルケニルおよびアリール銅が調製できることを明らかにした。しかし、転位の機構については不明な点が多い。また、転位で生成する有機銅の、有機ハロゲン化物以外の求電子剤に対する反応性は必ずしも高いとはいえず、更なる活性化法の開発が必要である。特に、 α,β -不飽和カルボニル化合物への 1,4-付加が収率よく進行しないことなどから、反応活性種の構造についても、分光学的な手法も含めて様々な方法で解明していく必要がある。本研究で開発した反応がさらに拡張されれば、官能基化されたビニル銅化合物など様々な有機遷移金属化合物の調製が実現し、有機金属化学に新たな研究分野が開かれることが期待される。

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)

[学会発表](計 2件)

坪内 彰、ケイ素置換不飽和ケトン・有機銅試薬・有機ハロゲン化物の三成分連結反応による立体選択的エノールシリルエーテル合成、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 30 日、千葉県船橋市
坪内 彰、マイケル付加で生成するエノラートへのケイ素転位を利用する三成分連結反応、第 55 回有機金属化学討論会、2008 年 9 月 30 日、大阪府堺市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪内 彰 (TSUBOUCHI AKIRA)

東京農工大学・大学院共生科学技術
 研究院・助教

研究者番号：40272637

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし