

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410037

研究課題名(和文) 非フッ素系活性化剤を用いる銅触媒による有機ケイ素化合物のクロスカップリングの開発

研究課題名(英文) Copper(I)-Catalyzed Cross-Coupling of Organosilicon Compounds Utilizing Fluoride Ion Free Activators

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、銅(I)アルコキシドが分子内配位した環状シリカートによって銅(I)へのトランスメタル化を促進する独自の手法に加えて、ケイ素原子上へのヘテロ原子の導入による活性化を一挙に行う新しい結合活性化法を開発した。この二重活性化により、従来クロスカップリングには利用できないと考えられていたアリルおよびアルケニルジメチルヒドロシランが利用可能となった。アルケニルあるいはアリール銅化合物が鍵中間体であるため、パラジウム触媒では困難であったsp<sup>3</sup>炭素求電子剤とのクロスカップリングが容易に達成できた。

研究成果の概要(英文)：A fluoride-ion-free activation for the Si-C bond has been developed to achieve the copper(I) promoted cross-coupling of aryl- and alkenyldimethylsilanes with organic halides using a double activation of the silicon atom. In this activation, the formation of cyclic silicates by intramolecular coordination of copper alkoxide facilitates the transmetalation with copper(I) and simultaneously the coordination of the oxygen atom to the silicon atom activates the Si-C bond. Thus, we have found that fluoride-free cross-coupling of aryl- and alkenyldimethylsilanes with organic halides proceeded in the presence of monocopper(I) alkoxide of ethylene glycol. In addition, we have developed a copper(I) iodide/sodium hydride/ethylene glycol system as a new activator, which promoted the reaction of aryl- and alkenyldimethylsilanes with C(sp<sup>3</sup>)-X electrophiles bearing a beta-hydrogen to produce the cross-coupling products at ambient temperature within a short period of time.

研究分野：有機合成化学

キーワード：クロスカップリング ケイ素化合物 有機銅化合物 環状シリカート 環状シリカート 銅(I)アルコキシド 環状シリカート

### 1. 研究開始当初の背景

化学的に安定な結合を活性化し、高反応性化学種を調製する方法の開発は有機合成化学において重要な課題となっている。有機ケイ素化合物は低毒性、低環境負荷性、安定性、入手の容易さなどの特徴を有している。そのため遷移金属化合物による有機ケイ素化合物のトランスメタル化は官能基化された反応性有機金属化合物を調製するための重要な手法の1つとして期待される。これまでに、パラジウムへのトランスメタル化については、檜山カップリングとして広く研究が行われている。しかし、安定な炭素-ケイ素結合を活性化するために、通常、量論量以上のフッ化物イオンの添加が必要とされてきた。同時にケイ素上の置換基にはヘテロ原子やアリール基が通常必須であり、カップリングに使用できるケイ素化合物には構造上の制限があった。また、アルコキシドの分子内配位による活性化を利用した反応や、配位性のピリジル基をケイ素原子上にもつ化合物のカップリングなどがあるが、これらのケイ素化合物の合成は必ずしも容易ではない。

一方、銅(I)錯体とのトランスメタル化で有機銅化合物を調製し、触媒反応へ適用した例は極めて少なく、炭素-ケイ素結合の活性化には一般にフッ素イオンが用いられている。また、銅への直接トランスメタル化でアリール銅を合成・単離した Ball らの報告があるが、用いるフッ化銅(I)錯体の入手が容易とはいえない。安価で入手容易な非フッ素系活性化剤を用いた有機ヒドロシラン類、あるいはモノアルコキシシラン類等の安定な有機ケイ素化合物を求核剤とする、銅(I)錯体による触媒的クロスカップリングは未だ実現されていない。

我々は、14族元素が置換したアルケン類を銅(I)塩でトランスメタル化することで、アルケニル銅(I)を調製し、有機合成へ利用する研究を行ってきた。その過程で、 $sp^2$ 炭素-ケイ素結合がピリジ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、アルケニル銅(あるいはその等価体)が生成することを明らかにした。更に、Brook 転位の中間体もアルコキシドがケイ素原子上に分子内配位した環状シリカートであることに着目し、銅(I)アルコキシドを利用することにより、従来は不可能とされてきた Brook 転位を利用したアルケニル銅(I)の調製法を独自に開発した。近年はこの転位反応を銅(I)エノラート酸素への転位に拡張することに成功し、シロキシ基をもつアルケニル銅の生成を多成分連結反応に組み込んだ、エノールシリルエーテルの立体選択的合成法の開発も行っている。

上述の研究を行う過程で、本研究課題の中心概念である、炭素-ケイ素結合の活性化に環状シリカートの形成と、ケイ素原子へのヘテロ原子の導入を同時に行う二重活性化を着想した(図1)。具体的には、アルケニル

およびアリールジメチルシラン 1 の  $C(sp^2)$ - $SiMe_2H$  活性化では、配位性官能基を分子内にもつアルコール 2 を活性化剤として用いる。第一段階として、銅(I)触媒存在下、ヒドロシランをアルコキシシラン 3 へ変換する。このアルコキシ基の導入と共に分子内配位による環状シリカートが形成し、ケイ素-炭素結合が 2 重に活性化されれば、引き続く銅(I)へのトランスメタル化によりアルケニルおよびアリール銅 4 が生成すると考えた。これが有機ハロゲン化物 5 と反応すれば、再び 1 価の銅が再生するので触媒反応が構築できると考えた。

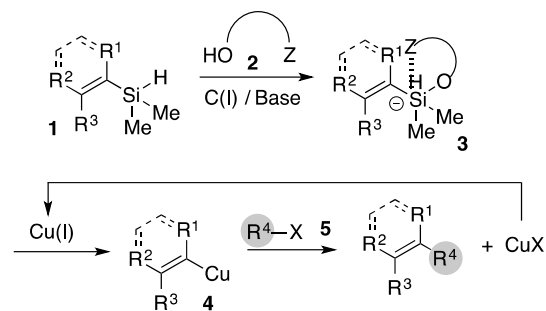


図1 ケイ素原子の二重活性化による有機銅化合物の調製と有機ハロゲン化物との反応

### 2. 研究の目的

入手が容易かつ安定で様々な官能基化が可能な有機ケイ素化合物を炭素求核剤の前駆体として着目し、非フッ素系試薬を用いた炭素-ケイ素結合活性化と銅(I)錯体によるトランスメタル化によって反応性の有機銅化合物を調製する新手法を開発し、触媒反応へ応用する。この不活性化結合活性化のために、ケイ素原子上へのヘテロ原子の導入と分子内配位による環状シリカート形成に基づく活性化を一挙に行う、ジオール類を活性化剤とする新しい二重活性化法を開発する。これにより、従来利用できなかったアルケニルジメチルシランを求核剤として用いた、銅(I)塩による触媒的クロスカップリング反応を実現する。

### 3. 研究の方法

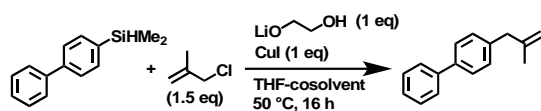
**<In situ 二重活性化法を利用した銅触媒によるシラン類とハロゲン化アルキル( $sp^3$ 炭素求電子剤)のクロスカップリング反応の開発>** 初めに、アルケニルジメチルシランの触媒的アルキル化の反応条件を検討する。有機ハロゲン化物として、まず反応性の高いハロゲン化アリルを用いる。活性化剤として水酸基、アミノ基、スルフィド等の配位性官能基を分子内にもつアルコールを検討し、配位官能基の種類と反応性の相関を調べ、最も効率の良い活性化剤をスクリーニングする。銅(I)触媒については、まず第一段階のシランの  $Si-H$  結合にアルコキシ基を導入する際に利用されている Stryker 試薬を検討する。本反応で用いる触媒は、ケイ素原子へのアル

コキシ基の導入段階と、ひきつづく環状シリカートのトランスメタル化-アルキル化段階を同時に触媒する必要がある。そのため、我々によって後の段階に有効であることが明らかになっている  $\text{Cu/P}(\text{OEt})_3$  や  $[(\text{IPr})\text{CuCl}]$  ( $\text{IPr} = 1,3\text{-bis}(2,6\text{-diisopropylphenyl})\text{imidazol-2-ylidene}$ ) の利用も合わせて検討し、単一の銅(I)触媒が二段階を同時に促進できる触媒系を探索する。アルコキシドの導入過程あるいは活性化剤としてジオールを用いた場合は環状シリカートの形成過程で塩基の添加が必要となる。そこで、種々の有機塩基、無基塩基、アルキルリチウム、Grignard 試薬の利用を検討する。溶媒、反応温度についても最適化を行い、アルケニルシランの *in situ* 二重活性化法に基づくカップリング反応を確立する。これらの検討結果をもとに、反応性の低い第1級ハロゲン化物が利用可能な官能基許容性の高いカップリングへと展開する。

#### 4. 研究成果

##### (1) $\text{CuI} / \text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$ 系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と有機ハロゲン化物のクロスカップリング

予めエチレングリコールをブチルリチウムによりモノリチオ化した後、ヨウ化銅(I)、アリールジメチルシラン、塩化メタリルを順次加え、DMF 中 50 で 16 時間反応させると収率良くクロスカップリング体が得られた(表1)。このカップリング反応は、HMPA や DMSO 中でも進行するが、アセトンやアセトニトリル中では相当するクロスカップリング体は殆ど生成しなかった。

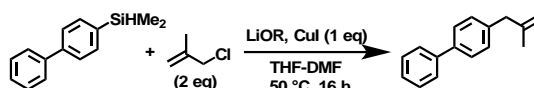


Entry	Solvent	Yield / %
1	$\text{CH}_3\text{CN}$	trace
2	Acetone	trace
3	HMPA	66
4	DMSO	69
5	DMF	72
6 <sup>a</sup>	DMF	83

<sup>a</sup>2 equiv of the chloride were used.

表1 銅(I)2-ヒドロキシエトキシドにより促進される(4-ピフェニル)ジメチルシランと塩化メタリルとのクロスカップリング

一方、エチレングリコールの代わりにアミノエタノールあるいはリチウムメトキシドを活性化剤として用いても、クロスカップリング体は得られなかったことから、ジオール構造がケイ素原子の二重活性化にとって重要であることが判った。そこで、ピナコール、*trans*-1,2-シクロヘキサジオール、カテコールなどのジオール類を検討した結果、エチレングリコールが最も効果的であった(表2)。



Entry	Lithium alkoxide	Yield / %
1	$\text{LiOMe}$	-
2	$\text{LiO(CH}_2\text{)}_2\text{OH}$	83
3	$\text{LiO(CH}_2\text{)}_3\text{OH}$	74
4	$\text{LiO(CH}_2\text{)}_6\text{OH}$	50
5	$\text{LiO(CH}_2\text{)}_8\text{OH}$	18

表2 諸種のリチウムアルコキシドを用いた(4-ピフェニル)ジメチルシランと塩化メタリルとのクロスカップリング

反応の第一段階では、銅(I)塩の存在下、アルケニルシランがモノリチウムアルコキシドによりアルコキシシランへ変換される(図2)。続いて、もう一方のアルコキシ基の分子内配位による環状シリカートの形成がケイ素-炭素結合を2重活性化することで銅(I)へのトランスメタル化を促進しているものと推定される。

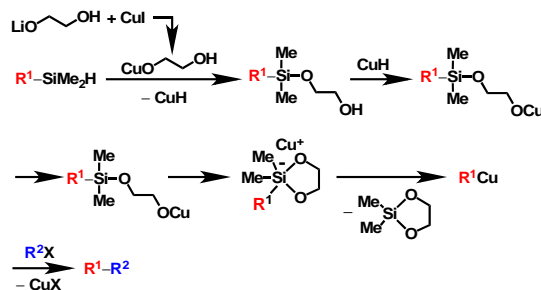


図2 銅(I)2-ヒドロキシエトキシドにより促進される有機シランと有機ハロゲン化物とのクロスカップリングの推定機構

種々のアリールジメチルシランと有機ハロゲン化物のクロスカップリングの結果を図3に示した。ハロゲン化アリールおよびベンジルとの反応では収率よくカップリング生成物が得られた。ヨウ化銅(I)を触媒量に減らしても問題なく反応は進行した。一方、反応性の低いハロゲン化アルキルとの反応では、ヨウ化メチルとのカップリング体が低収率ながら得られたが、その他のヨウ化アルキルとの反応は殆ど進行しなかった。

この活性化剤はアルケニルシランに対しても有効であり、この場合、炭素-炭素二重結合の立体化学を保持してカップリングが進行した(図4)。以上のように、 $\text{sp}^3$ 炭素求電子剤として、ハロゲン化アリールのみならずハロゲン化ベンジル、更にはヨウ化メチルとのクロスカップリングが行えることを明らかにし、 $\text{CuI} / \text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$  系が有機シラン類と  $\text{sp}^3$ 炭素求電子剤とのクロスカップリング

を効率よく促進できることを明らかにした。

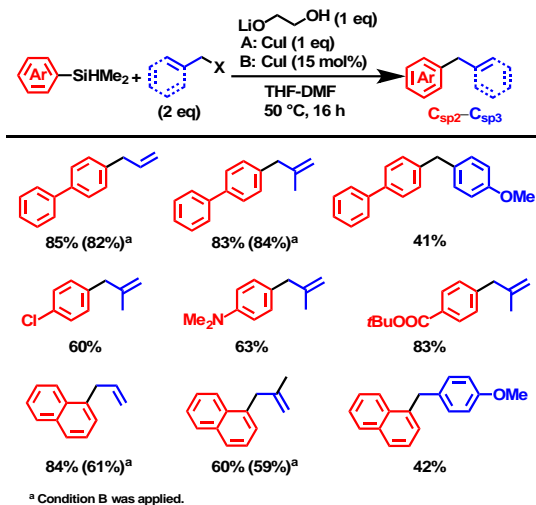


図3 銅(I)2-ヒドロキシエトキシドにより促進されるアリールジメチルシランとハロゲン化アリールおよびベンジルとのクロスカップリング

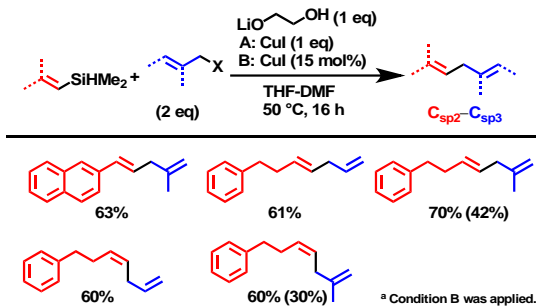


図4 銅(I)2-ヒドロキシエトキシドにより促進されるアルケニルジメチルシランとハロゲン化アリールとのクロスカップリング

## (2) CuI / NaH / エチレングリコール系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と有機ハロゲン化物のクロスカップリング

アリールおよびアルケニルジメチルシランのクロスカップリング反応に於いて、エチレングリコールのモノリチウムアルコキシドを活性化剤に利用した場合は、 $sp^3$ 炭素求電子剤としてはハロゲン化アリールやベンジルなど活性な有機ハロゲン化物しか利用できないといった制約があった。そこで、パラジウム触媒では一般に困難であった低反応性の一級ハロゲン化アルキル ( $sp^3$ 炭素求電子剤)とのクロスカップリング反応の開発を行った。

非フッ素系活性化剤として、様々な配位性官能基を分子内にもつアルコールの中からエチレングリコールに候補を絞った。諸種の金属アルコキシドに変換した後、銅(I)塩存在下、クロスカップリングを検討した。その結果、エチレングリコールのモノナトリウムアルコキシドが最も効率の良い活性化剤で

あることを明らかにした。

予めエチレングリコール(2当量)、水素化ナトリウム(2当量)、ヨウ化銅(I)(1当量)から調製した有機銅試薬の存在下、アリールジメチルシランとヨウ化ブチルをDMF中25°Cで2時間反応させると温和な条件で収率良くクロスカップリング体が得られた(図5)。反応条件を種々検討した結果、DMA中で塩基として水素化ナトリウムを用いた時、最も収率よくカップリングが進行することが明らかになった。ジメチルシラン類にハロゲン、アミノ基、エステル、エーテル等の官能基が存在しても反応は問題なく進行し、若干の収率の低下が見られるものの、相応するカップリング体が得られた。この様に、エチレングリコールのモノナトリウム化体とヨウ化銅(I)を組み合わせることで、アルケニル及びアリールジメチルシランと種々のハロゲン化アルキルとのカップリングを達成した。

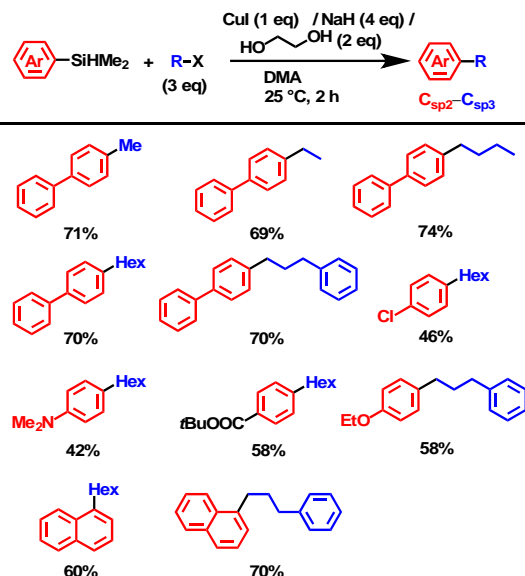


図5 CuI / NaH / エチレングリコール系により促進されるアリールジメチルシランとハロゲン化アルキルのクロスカップリング

エチレングリコールのモノナトリウム化体とヨウ化銅(I)の組み合わせは、アルケニルジメチルシランの活性化にも適用できる(図6)。この場合、クロスカップリングは二重結合の立体化学を保持して進行し、(E)体のアルケニルシランからは(E)体のアルケンが立体選択的に得られた。また、塩化4-メトキシベンジルとのカップリングも収率よく進行した。

銅(I)塩の触媒化までには至らなかったものの、目的の主要部分であるフッ素イオン活性化に変わるIn situ二重活性化法による有機ケイ素化合物のクロスカップリング反応を実現でき、今後の反応の触媒化や反応基質の拡張への重要な足がかりを確立できた。

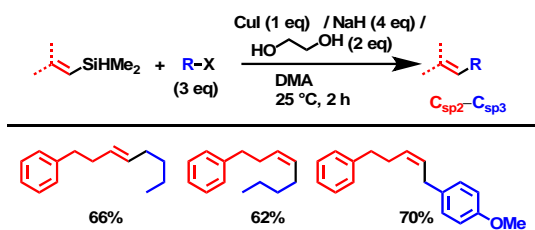


図6 CuI / NaH / エチレングリコール系により促進されるアルケニルジメチルシランとハロゲン化アルキルのクロスカップリング

銅(I)アルコキシドが分子内配位した環状シリケートによって銅(I)へのトランスメタル化を促進する独自の手法に加えて、ケイ素原子上へのヘテロ原子の導入による活性化を一挙に行う新しい結合活性化法を開発することができた。この二重活性化により、従来クロスカップリングには利用できないと考えられていたアルケニル(アリル)ジメチルヒドロシランが利用可能となった。アルケニルあるいはアリール銅化合物が鍵中間体であるため、パラジウム触媒では困難であった $\text{sp}^3$ 炭素求電子剤とのクロスカップリングが容易に達成できた。

従来不活性で利用できなかったケイ素化合物を、入手容易で安価なジオール類で活性化する方法が確立できるため、Stille、根岸、熊田、鈴木-宮浦カップリングを凌駕するクロスカップリング反応となることが期待され、学術の面だけではなく有機工業化学の実用面での意義も大きい。これにより、複雑な構造をもつ分子を迅速かつ効率的に合成する新しいプロセスが開発でき、創薬や機能性材料の開発、天然物の全合成などの多くの分野に貢献できる。パラジウムやロジウムなどの希少金属に代わって存在量が比較的多い銅を利用する新しいプロセスの開発は、希少金属の枯渇と代替金属の探索の観点から社会的にも大きな貢献が期待できる。

#### 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 5件)

Takeshi Takeda, Yuichiro Takeda, Akira Tsubouchi, Cross-coupling between Aryl- and Alkenyldimethylsilanes and Organic Halides Promoted by a Copper(I) Iodide/Sodium Hydride/Ethylene Glycol System, *Chem. Lett.*, **2015**, *44*, 809-811, 査読有り  
DOI:10.1246/cl.150171

Takeshi Takeda, Ayako Mori, Tomoya Fujii, Akira Tsubouchi, Diversity Oriented Synthesis of Conjugated Dienes and Alkenylcyclopropanes Utilizing Silyl Group-substituted Titanium

Carbene Complexes as Bimetallic Synthetic Reagents, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5776-5786, 査読有り

DOI:10.1016/j.tet.2014.06.043

Takeshi Takeda, Ryo Matsumura, Akira Tsubouchi, Copper(I)-Promoted Alkylation of Alkenylbenzyl dimethylsilanes, *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, *3*, 838-841, 査読有り

DOI:10.1002/ajoc.2014.02060

Takeshi Takeda, Ryosuke Obata, Daisuke Muramatsu, Yuichiro Takeda, Akira Tsubouchi, Copper(I) 2-Hydroxyethoxide-promoted Cross-coupling of Aryl- and Alkenyldimethylsilanes with Organic Halides, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 15156-15158, 査読有り

DOI:10.1039/c4cc07371a

Takeshi Takeda, Sota Amarume, Ipei Sekioka, Akira Tsubouchi, Diversity-oriented Stereoselective Synthesis of  $\beta,\gamma$ -Disubstituted *tert*-Homoallylic Alcohols, *Org. Lett.*, **2014**, *17*, 1150-1153, 査読有り

DOI:10.1021/acs.orglett.ob00084

[学会発表](計 2件)

武田 猛、寺元佑蔵、井上雄太、坪内 彰、不飽和チタン-カルベン錯体とビニルボランおよびビニルシランの反応、日本化学会第95春季年会、2015年3月26-29日、日本大学船橋キャンパス(千葉)

武田 猛、武田有一郎、坪内 彰、ヨウ化銅(I)-水酸化ナトリウム-エチレングリコール系により促進されるアリールおよびアルケニルシランのクロスカップリング、日本化学会第95春季年会、2015年3月26-29日、日本大学船橋キャンパス(千葉)

#### 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