

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26810059

研究課題名(和文) 絶妙なルイス酸性を活用したエノール誘導体を求電子剤とするカップリング反応の確立

研究課題名(英文) Development of Coupling Reaction of Enol Derivatives as Electrophiles Using Well-Controlled Lewis Acids

研究代表者

西本 能弘 (Nishimoto, Yoshihiro)

大阪大学・工学研究科 ・助教

研究者番号：30550115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：クロスカップリング反応は有機化学において、炭素-炭素結合を形成するためのもっとも重要な手法の一つである。一般的に、求電子的なカップリングパートナーは有機ハロゲン化物が用いられているが、有機ハロゲン化物は高価であり、潜在的な毒性も危惧されるために、アルコールやエノール誘導体の利用が望まれている。そのような背景の中、本研究では、臭化ガリウム触媒存在下、様々なエノール誘導体とシリルケテンアセタールとのカップリング反応が進行することを見出した。また、臭化インジウムを用いることで、シリルケテンイミンとエノールエーテルとのカップリングが進行することも見出した。

研究成果の概要(英文)：A cross-coupling reaction is one of the most important method for carbon-carbon bond formation. Generally, organic halides are used as electrophiles due to high reactivity, but they are expensive and potentially toxic. In contrast, oxygen-based electrophiles such as alcohol-, arenol-, enol-derivatives have attracted much attention. These compounds have several advantages over organic halides. However, this type of coupling reaction is very difficult because of the inert carbon-oxygen bond. I have established coupling reactions using enol ethers with ketene silyl acetals catalyzed by gallium bromide. And, the coupling with silyl ketene imines was also achieved. Both coupling reactions proceed via addition-elimination mechanism involving region- and stereoselective carbometalation. Various types of enol derivatives, ketene silyl acetals, and silyl ketene imines were applicable.

研究分野：有機化学

キーワード：カップリング反応 ルイス酸

### 1. 研究開始当初の背景

有機化学においてカップリング反応は重要な炭素-炭素結合形成手法であり、現在でも新規反応形式の開発が盛んである。特に、アルケニル求電子剤を用いた反応は直截的に高機能オレフィンを合成できるために、天然物、医薬品、機能性高分子などのファインケミカル合成において必須の手法である。近年、安価で入手容易であり、有害な副生物を排出しないエノール誘導体が環境調和型アルケニル化剤として注目されている。しかし、炭素-酸素結合が強いために利用困難であった。近年の精力的な研究により数例の報告があるものの、今なお大きな課題となっている。特に、利用できる有機金属試薬がアルキル・アリール金属種に限られており、より高機能なオレフィンを与える官能性有機金属試薬(金属エノラートなど)を使用できないことが問題である。

### 2. 研究の目的

本研究では絶妙なルイス酸性を有する典型金属触媒によるエノール誘導体と様々な官能性有機金属化合物とのクロスカップリング反応を目指す。中程度のルイス酸性と電子親和性を絶妙に調整した典型金属塩を活用することにより、課題である触媒と官能性有機金属試薬の共存を克服する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 反応の一般性の確認

反応の適用範囲を明らかにする。エノール誘導体として、エノールエーテルの他にエノールアセテートやシリルエノールエーテルの検討を予定している。また、有機金属試薬として、ケイ素エノラート以外のスズエノラートやホウ素エノラートなどの他の金属エノラートの検討も行う。さらにアリルやアリール求核剤などの様々な求核種を展開させる。現在、エノールアセテートとシリルエノールエーテルは適用可能なエノール誘導体であることと、有機金属化合物としてケテンシリルイミンも適した基質であることが準備実験により明らかになっている。

#### (2) 反応機構詳細の解明

中間体の単離や反応の経時変化を分光学的手法により観察することで反応機構の解明を目指す。反応機構の考察から得た情報をフィードバックすることにより基質適用範囲のさらなる展開や不斉反応への展開を迅速に行うことが可能となる。

### 4. 研究成果

最初にエノールエーテルとシリルケテンアセタールを用いたカップリング反応の検討を行ったところ、無触媒条件下では、全く反応が進行しなかったが、触媒量の  $\text{GaCl}_3$  を加えると、反応は円滑に進行し、目的のカップリング生成物を与えることを見出した。 $\text{GaBr}_3$  や  $\text{GaI}_3$  でもほぼ定量的に反応が進行した。 $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  では中程度の収率となった。一般的なルイス酸である  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  や  $\text{AlCl}_3$  などではほとんど反応は進行しなかったことから、本

反応はガリウム触媒に特有の反応であると言える。

続いて、 $\text{GaBr}_3$  触媒存在下、エノールエーテルと様々なシリルケテンアセタールとの反応を行ったところ、末端に2つもしくは1つの置換基を有するシリルケテンアセタールを用いた反応はどれも効率よく目的物を与えた。フェノキシ基やインドリル基を有するシリルケテンアセタールも本反応に適用可能であった。エステル由来のシリルケテンアセタールとは対照的に、ケトン由来のシリルエノールエーテルでは求核性が低いために、反応が全く進行しなかった。次に、シリルケテンアセタールに代えて、シリルケテンイミンを求核種としたカップリング反応の検討を行った。シリルケテンアセタールのときに有効であった  $\text{GaBr}_3$  および  $\text{InBr}_3$  を用いても低収率となった。そこで、添加剤を種々検討したところ、触媒量の  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  を加えることで目的の不飽和ニトリル 17 が高収率で得られた。特に、 $\text{InBr}_3$  と  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  の組み合わせが最適であった。シリルケテンイミンを用いたカップリング反応も幅広い基質適用範囲を有しており、様々な、 $\alpha$ -不飽和ニトリルの合成に成功した。

### 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7件)

- (1) Coupling Reaction of Enol Derivatives with Silyl Ketene Acetals Catalyzed by Gallium Trihalides; DOI:10.1002/chem.201602150; Yoshihiro Nishimoto, Yuji Kita, Hiroki Ueda, Hiroto Imaoka, Kouji Chiba, Makoto Yasuda, Akio Baba; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11837–11845.
- (2) Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds from Silyl Enol Ethers and Bromocarbonyls, Catalyzed by an Organic Dye under Visible-Light Irradiation with Perfect Selectivity for the Halide Moiety over the Carbonyl Group; DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02869; Naoto Esumi, Kensuke Suzuki, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5704–5707.
- (3) Synthesis of Thioethers by  $\text{InI}_3$ -Catalyzed Substitution of Siloxy Group Using Thiosilanes; DOI: 10.3390/molecules21101330; Yoshihiro Nishimoto, Aya Okita, Akio Baba, Makoto Yasuda; *Molecules* **2016**, *21*, 1330-1336.
- (4) Indium Tribromide Catalyzed Coupling Reaction of Enol Ethers with Silyl Ketene Imines toward Synthesis of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Nitriles; DOI:10.1002/chem.20150341; Yoshihiro Nishimoto, Takashi Nishimura, Makoto Yasuda; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18301–18308.

- (5) Indium Implantation onto Zeolite by Pulse Arc Plasma Process for the Development of Novel Catalysts; DOI: 10.1246/cl.150499; Satoru Yoshimura, Yoshihiro Nishimoto, Masato Kiuchi, Makoto Yasuda; *Chem. Lett.*, **2015**, 44, 1292-1294.
- (6) Gallium Trihalide Catalyzed Sequential Addition of Two Different Carbon Nucleophiles to Esters by Using Silyl Cyanide and Ketene Silyl Acetals; DOI: 10.1002/chem.201403734; Yoshihiro Inamoto, Yuta Kaga, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda, Akio Baba, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 37 (22), 11664-11668. 査読有
- (7) Indium Chloride Catalyzed Alkylative Rearrangement of Propargylic Acetates Using Alkyl Chlorides, Alcohols, and Acetates: Facile Synthesis of  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds; DOI: 10.1021/ol500046e; Yoshiharu Onishi, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda, Akio Baba, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1176-1179. 査読有
- 〔学会発表〕(計 27 件)
- (1) 西本能弘; 中程度のルイス酸性と高い電子親和性を兼ね備えた高周期典型金属を活用したカルボメタル化; 日本化学会代 97 春季年会; 2017 年 3 月 18 日; 慶應義塾大学 (神奈川県横浜市)
- (2) 喜多悠二、西本能弘、安田誠; Synthesis of Isocoumarin by Intramolecular Oxyindation of Alkynes with Indium Triiodide; 日本化学会代 97 春季年会; 2017 年 3 月 18 日; 慶應義塾大学 (神奈川県横浜市)
- (3) Nishimoto Yoshihiro; Kang Kyoungmin; Yasuda Makoto; Synthesis of  $\beta$ -aryloxyalkenylzincs via regio- and stereoselective carbozincation of ynol ethers; 日本化学会代 97 春季年会; 2017 年 3 月 18 日; 慶應義塾大学 (神奈川県横浜市)
- (4) 西本能弘、中尾秀一、安田誠; トリアリールピスマスを用いた 1,2-ジアミンの酸化的開裂反応; 日本化学会代 97 春季年会; 2017 年 3 月 17 日; 慶應義塾大学 (神奈川県横浜市)
- (5) 西本能弘、平瀬璃奈、安田誠; アルミニウム塩を直接用いたアルキンへのアンチ付加型カルボアルミニウム化; 日本化学会代 97 春季年会; 2017 年 3 月 16 日; 慶應義塾大学 (神奈川県横浜市)
- (6) 江住 直人、鈴木 健介、西本能弘、安田 誠; 有機色素光触媒を用いたシリルエノールエーテルと  $\beta$ -プロモカルボニル化合物の選択的ハライド置換反応による 1,4-ジカルボニル化合物の合成; 日本化学会代 97 春季年会; 2017 年 3 月 17 日; 慶應義塾大学 (神奈川県横浜市)
- (7) 西本能弘、姜 炯旻、安田 誠; 亜鉛塩とシリルケテンアセタールを直接用いたイノールエーテルのカルボジメーション; 日本化学会代 96 春季年会; 2016 年 3 月 25 日; 同志社大学 (京都府京田辺市)
- (8) 西本能弘、原淳貴、安田誠; イミダゾリニウム部位を有する超原子価ヨウ素の酸化反応における反応性の検討; 日本化学会代 96 春季年会; 2016 年 3 月 25 日; 同志社大学 (京都府京田辺市)
- (9) 西本能弘、喜多悠二、安田 誠; Development and Mechanistic Investigation of GaBr<sub>3</sub> Catalyzed Coupling Reaction Using Enol Derivatives Based on Theoretical Calculation; 日本化学会代 96 春季年会; 2016 年 3 月 24 日; 同志社大学 (京都府京田辺市)
- (10) 西本能弘、飛鷹 富美子、安田 誠; 炭化水素配位子上に不斉部位を有する 13 族有機金属錯体の合成; 日本化学会代 96 春季年会; 2016 年 3 月 26 日; 同志社大学 (京都府京田辺市)
- (11) 西本能弘、町中 翔太、安田 誠; 分子内配位により安定化された 13 族有機金属錯体の合成と触媒への応用; 日本化学会代 96 春季年会; 2016 年 3 月 26 日; 同志社大学 (京都府京田辺市)
- (12) 西本能弘・姜 炯旻・安田 誠; イノールエーテルへの位置・立体選択的カルボメタル化による  $\beta$ -アルコキシアルケニルジンの合成と根岸クロスカップリング反応への応用; 第 27 回基礎有機化学討論会 2016 年 9 月 1 日; 広島国際会議場 (広島県広島市)
- (13) 喜多悠二、西本能弘、安田誠; インジウム塩を用いた炭素炭素多重結合のオキシメタル化とその応用; 第 63 回有機金属化学討論会; 2016 年 9 月 15 日; 早稲田大学 (東京都)
- (14) 西本能弘・Kang Kyoungmin・安田 誠; 亜鉛塩によるイノールエーテルへのカルボジメーションを鍵とした  $\beta$ -アルコキシアルケニル亜鉛種の合成; 第 63 回有機金属化学討論会; 2016 年 9 月 16 日; 早稲田大学 (東京都)
- (15) 喜多悠二、西本能弘、安田誠; インジウム塩によるオキシメタル化を鍵とした炭素炭素多重結合の変換反応; 第 6 回 CSJ 化学フェスタ; 2016 年 11 月 14 日; タワーホール船堀 (東京都)
- (16) 西本能弘、町中翔太、安田 誠; 分子内配位により安定化された有機アルミニウム錯体の合成と触媒への応用; 第 6 回 CSJ 化学フェスタ; 2016 年 11 月 14 日; タワーホール船堀 (東京都)
- (17) 西本能弘、西村貴至、安田 誠、馬場章夫; Indium Tribromide Catalyzed Coupling Reaction of Enol Ethers with Silyl Ketene Imines Using Bromotrimethylsilane as

- Co-catalyst ; 第 62 回有機金属化学討論会 ; 2015 年 9 月 8 日 ; 関西大学 (大阪府吹田市)
- (18) Yoshihiro Nishimoto, Midori Takeuchi, Makoto Yasuda, Akio Baba; Synthesis of organobismuth compounds by carbobismuthination of alkynes and alkenes using bismuth trihalides and ketene silyl acetals; Pacificchem 2015 meeting; 2015 年 12 月 17 日; Honolulu, USA
- (19) Yoshihiro Nishimoto, Yuji Kita, Makoto Yasuda, Akio Baba; Development of cross-coupling reaction between enol derivatives and silyl ketene acetals catalyzed by gallium trihalides; Pacificchem 2015 meeting; 2015 年 12 月 17 日; Honolulu, USA
- (20) 西本能弘、喜多悠二、安田 誠、馬場章夫; エノール誘導体とシリルケテンアセタールの臭化ガリウム触媒カップリングの反応機構解明; 日本化学会代 95 春季年会; 2015 年 3 月 26 日; 日本大学(千葉県船橋市)
- (21) Yoshihiro Nishimoto, Yuji Kita, Makoto Yasuda, Akio Baba; GaBr<sub>3</sub>-Catalyzed Cross-Coupling Reaction between Enol Derivatives and Ketene Silyl Acetals via Carbogallation; ETH Zurich-Osaka Univ. Joint Symposium; 2014 年 10 月 10 日; 大阪大学 (大阪府豊中市)
- (22) Yoshihiro Nishimoto, Yuji Kita, Makoto Yasuda, Akio Baba; Development of GaBr<sub>3</sub>-Catalyzed Cross Coupling Using Enol Derivatives as Alkenyl Electrophiles; The 2nd International Conference on Organometallics and Catalysis ; 2014 年 10 月 27 日 ; 東大寺総合文化センター (奈良県奈良市)
- (23) 西本能弘、竹内 翠、安田 誠、馬場章夫; Carbobismuthination of Carbon-Carbon Multiple Bonds by Using Bismuth Trihalides and Ketene Silyl Acetals ; The XXXVI International Conference on Organometallic Chemistry ; 2014 年 7 月 14 日 ; ロイトン札幌 (北海道札幌市)
- (24) 西本能弘、喜多悠二、安田 誠、馬場章夫; 臭化ガリウム触媒を用いるエノール誘導体とケテンシリルアセタールのカップリング反応の展開と機構解明; 第 61 回有機金属化学討論会 ; 2014 年 9 月 25 日 ; 九州大学 (福岡県福岡市)
- (25) 丸山 輝、安永亮佑、西本能弘、安田 誠、馬場章夫; 配位子修飾によるかご型錯体の芳香族選択性制御 ; 第 25 回基礎有機化学討論会 ; 2014 年 9 月 8 日 ; 東北大学 (宮城県仙台市)
- (26) 安永亮佑、西本能弘、安田 誠、馬場章夫; 複素環導入によるかご型ホウ素錯体のルイス酸性の精密制御 ; 第 3 4 回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を

担う人のために ; 2014 年 8 月 5 日 ; 大阪大学 (大阪府豊中市)

- (27) Yoshihiro Inamoto, Yuta, Kaga, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda, Akio Baba ; Three-component Reaction of Esters with Silyl Cyanide and Ketene Silyl Acetals Catalyzed by Gallium Trihalides ; 日本化学会第 94 春季年会 ; 2014 年 3 月 30 日 ; 名古屋大学 (愛媛県名古屋市)

[ その他 ]

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~yasuda-lab/>

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

西本 能弘 (NISHIMOTO, Yoshihiro)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号 : 30550115