

分子内シリル基移動を利用した共役アルキン類の新規連続的活性化法の開発

松谷 裕二

Development of a New Method for Consecutive Activation of Conjugated Alkynes Based on Intramolecular Silyl Migration

Yuji MATSUYA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama City 930-0194, Japan

(Received March 19, 2007)

A new method for consecutive α - and β -activation of propiolates toward electrophiles has been developed, which is mediated by suitable tertiary amines (*e.g.*, DABCO) involving intramolecular silyl migration as a key step. Methyl 3-trimethylsilylpropiolate was reacted with aromatic aldehyde in the presence of DABCO in refluxing benzene to give a highly functionalized olefin product, in which new carbon-carbon bonds were formed at both α - and β -positions of the starting propiolate. On the other hand, when using aliphatic aldehyde the reaction course was dramatically changed to afford a propargyl TMS ether as a sole product. However, we suppose that these reactions have a common reaction pathway partly, including ammonium ylide-alkylidene carbene equilibrium, and that the former products arise from the ylide form and the latter from the carbene form. These domino reactions were successfully applied for an intramolecular version by use of substrates having both formyl group and TMS-propiolate structure derived from salicylaldehyde, leading to a new formylcoumarin-forming reaction.

Key words—propiolate; domino-reaction; migration; ylide; carbene

1. はじめに

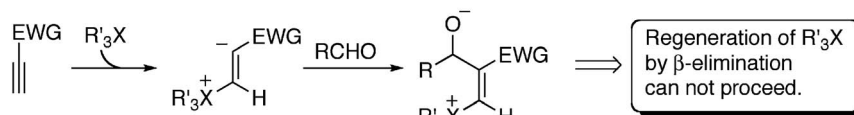
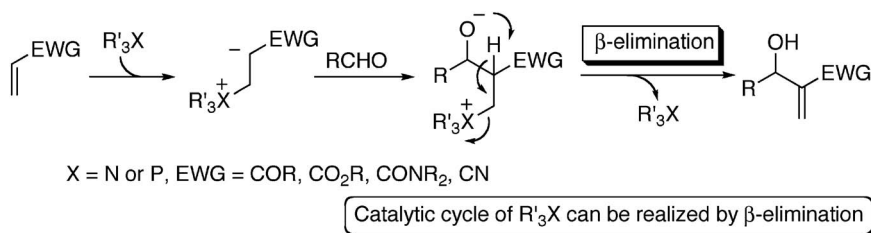
医薬品等に含まれる生理活性有機化合物や機能性有機分子を合成していく上で、効率的かつ選択性の高い炭素-炭素結合形成反応の開発は必要不可欠な研究課題である。中でも連続的多結合形成、いわゆるドミノ型反応は、効率や atom economy などの観点から複雑な多官能型化合物合成のための重要な手法となっている。筆者はこれまで、プロピオレート類を始めとする共役アルキン類の化学的特性に着目し、その機能を活用した新規反応の開発研究に取り組んできた。電子求引基と共役したアルキン類は、様々な活性化法が適用可能なことから、有機合成上非常に有用な合成素子として利用されてきている。^{1,2)} 例えばその β 位は、Michael 受容体として様々な求核剤に対して活性を示し、また α 位においては、求核剤の 1,4 付加に引き続く求電子剤との反

応などが知られている。^{3,4)} このような性質とほぼ同等の反応性を示す共役アルケン類においては、有用な炭素-炭素結合形成反応として、3級アミン又はホスフィンをも有機触媒とした森田-Baylis-Hillman 反応に関する研究が、これまで精力的に展開されてきている。⁵⁻⁷⁾ 本反応は、3級アミン（又はホスフィン）の 1,4-付加、求電子剤（主にアルデヒド）との aldol 型付加、そして触媒の β 脱離という一連のプロセスにより、ヒドロキシアルキル化成績体を与えるというものである (Scheme 1)。本反応は、 β 脱離による触媒の再生がその進行に欠くことのできないステップとなっており、それゆえ共役アルケン類に特有の反応であり、 α 位にプロトンを持たない共役アルケン類には原理的に適用できない。しかしながら、求核剤（3級アミン類）の 1,4-付加と引き続く求電子剤との aldol 型付加までは、共役アルケン類と同様に進行することが期待される。そこで、共役アルケン類の β 位に相当する末端部に、移動し易い置換基であるシリル基 (migrating group) を導入しておくことにより、 β 脱離ではなく α 脱離によって求核剤を再生する新しい反応系を設計した

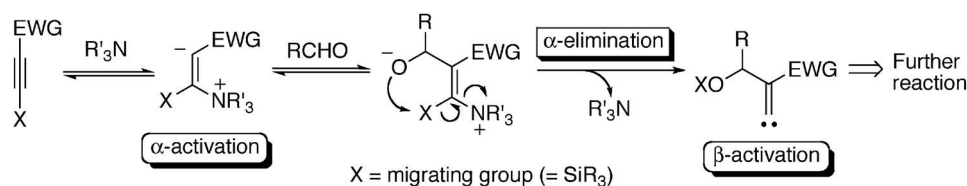
富山大学大学院医学薬学研究部 (〒930-0194 富山市杉谷 2630)

e-mail: matsuya@pha.u-toyama.ac.jp

本総説は、平成 18 年度日本薬学会北陸支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1.



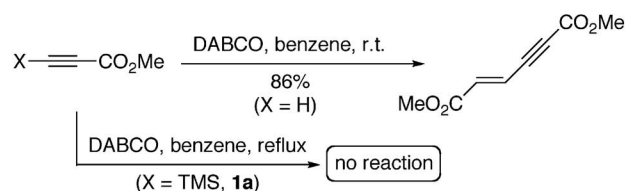
Scheme 2.

(Scheme 2). これは、求核剤の 1,4- 付加による共役アルキン類の α 位の求電子剤に対する活性化と、分子内シリル転位に伴う α 脱離によるアルキリデンカルベン（又はその等価体）の生成（ β 位の活性化）が連続して起こる、ドミノ型炭素-炭素結合形成反応の新しい概念となるものである。^{8,9)}

2. シリル置換プロピオレート類とアルデヒド類との DABCO 共存下での反応⁸⁾

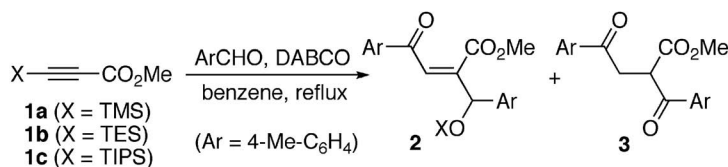
まず最初に比較実験として、シリル基を導入していない methyl propiolate と TMS 基を導入した methyl 3-trimethylsilylpropiolate (**1a**) のそれぞれを、1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) とベンゼン溶媒中反応させたところ、前者は室温にて二量化生成物を高収率で与えたのに対し、後者は加熱条件においても全く反応は進行せず、原料を回収するのみであった (Scheme 3)。この二量化反応は、methyl propiolate と 3 級アミンとの反応として既に報告されているものであり、比較的酸性度が高い末端アセチレンプロトンの DABCO による間接的な脱プロトン化により進行するものとされている。¹⁰⁻¹²⁾ したがって TMS 基の導入が、本研究の目的には好ましくない二量化副反応を完全に抑制していることを示している。

一方同条件下、プロピオレート (**1a**) を用いて芳



Scheme 3.

香族アルデヒド共存下にて反応を行ったところ、アルデヒドの速やかな消失とともに、新たな 2 つの生成物が認められた。これらを分離、構造解析を行ったところ、主生成物はオレフィン体 (**2**)、副生成物はジケトエステル体 (**3**) であることが明らかとなった (Scheme 4, Table 1)。化合物 **2** は、プロピオレートの α 位及び β 位に新たな炭素-炭素結合が形成された多官能性オレフィンであり、有用な合成素子となることが期待される。また本化合物の生成は、本研究の目的である共役アルキンの α, β 連続的活性化がもくろみ通りに進行していることを示唆している。プロピオレートのシリル基を TMS 基からよりかさ高い triethylsilyl (TES) 基、及び triisopropylsilyl (TIPS) 基としたもの (**1b**, **1c**) について同様に検討したところ、顕著な反応速度の減少が認められ、**1b** においては化合物 **3** が主生成体となった (Table 1, entries 2,3)。また、単離した化

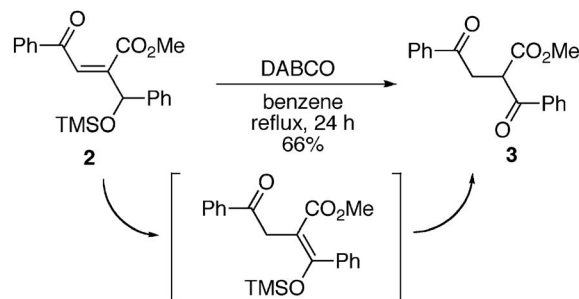


Scheme 4.

Table 1. Reaction of Silylated Propiolates with Aromatic Aldehyde in the Presence of DABCO

| Entry | Substrate | Time | Yield (%) ^{a)} | Ratio (2 : 3) |
|-------|-----------|--------|-------------------------|---------------|
| 1 | 1a | 40 min | 78 | 78 : 22 |
| 2 | 1b | 18 h | 41 | 37 : 63 |
| 3 | 1c | 24 h | No reaction | — |

a) Isolated yields (2+3) based on aldehyde.



Scheme 5.

化合物 **2** を DABCO 共存下ベンゼン中加熱したところ、徐々に化合物 **3** へと変換されることが明らかとなった (Scheme 5)。これは、本条件下において二重結合の異性化が起こり、生じたシリルエノールエーテルが加水分解を受けたものと考えられる。したがって、オレフィン成績体 (**2**) を効率よく得るためには、立体的に小さな TMS 基を migrating group とするプロピオレート (**1a**) を用い、異性化を抑えるためには反応時間をなるべく短くすることが必要である。

ベンズアルデヒドと **1a** を基質として用いた反応条件最適化の検討結果を Scheme 6, Table 2 にまとめた。求核剤となる 3 級アミンについては、DABCO 以外のものではいずれも反応速度の減少がみられ、収率の低下や化合物 **2** の生成比の減少という結果を与えた (entries 1–4)。また、溶媒に関しては、ベンゼンが最も良好な結果を与え、室温では反応はほとんど進行しないことが明らかとなった (entries 5–9)。

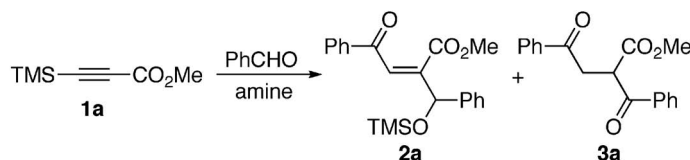
続いて最適条件下にて、種々の芳香族アルデヒド類を用いて本反応の一般性について検討した (Scheme 7, Table 3)。比較的電子豊富なアルデヒド類やナフチルアルデヒド類について、いずれも同様の反応が進行し、オレフィン成績体 (**2**) を生成することが確認された。一方、電子不足なアルデヒドの場合は、反応系が複雑化し、化合物 **2** や **3** を得ることができなかった (entries 12, 13)。注目すべき点は、オルト位に置換基を有するアルデヒド類について、化合物 **3** が全く副生しなかった点である

(例えば entries 2, 5 など)。これは、オルト置換基の立体障害により、生成物 **2** の二重結合異性化が阻害された結果と考えることができる。

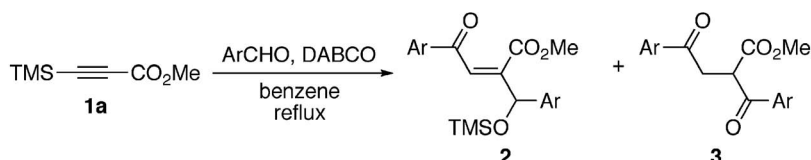
一方、脂肪族アルデヒドを用いた場合には反応の様式が大きく変化し、アルキン体 (**4**) を生成することが明らかとなった (Scheme 8)。ここでは、化合物 **2** 又は **3** に対応する成績体は全く検出されていない (逆に Table 3 のすべての場合において、化合物 **4** は検出されなかった)。これらの対照的な結果は、反応機構を考察する上で興味深いものである。

置換基 R が脂肪族と芳香族であるアルキン体 (**4**) を調製し、それぞれの反応性を比較検討した (Scheme 9)。脂肪族のもの (R = *t*-Bu) は、ベンゼン溶媒中アルデヒドと DABCO 共存下加熱しても安定であり変化は見られなかったのに対し、芳香族のもの (R = *p*-Tol) は同条件下、素早い分解反応が起こり、複雑な混合物を与えた。また、ここには化合物 **2** (及び **3**) は全く検出されなかった。この結果は、芳香族アルデヒドを用いた反応 (すなわち Table 3) において成績体 **2** (及び **3**) の生成に当たり、アルキン型化合物 (**4**) はそれらの前駆体ではないことを示している。また、重水素化ベンズアルデヒドを基質として用いた実験では、重水素が 2 つ組み込まれた成績体 **2** (および **3**) が得られることが確認できた (Scheme 10)。

以上の結果を踏まえ、本反応のメカニズムを以下のように推定した (Scheme 11)。



Scheme 6.



Scheme 7.

Table 2. Investigation of Optimal Reaction Conditions

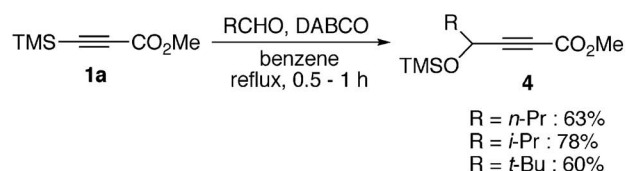
| Entry | Amine | Solvent | Condition | Yield (%) | Ratio (2a : 3a) |
|-------|-------------------|-------------------|----------------|-----------|-----------------|
| 1 | Et ₃ N | Benzene | Reflux, 2 h | 0 | — |
| 2 | DBU | Benzene | Reflux, 2 h | 11 | 100 : 0 |
| 3 | Quinuclidine | Benzene | Reflux, 3 h | 68 | 21 : 79 |
| 4 | 3-Quinuclidinol | Benzene | Reflux, 2 h | 43 | 37 : 63 |
| 5 | DABCO | Benzene | Reflux, 40 min | 73 | 74 : 26 |
| 6 | DABCO | Benzene | r.t., 24 h | 0 | — |
| 7 | DABCO | THF | Reflux, 40 min | 24 | 100 : 0 |
| 8 | DABCO | DCE ^{a)} | Reflux, 40 min | 4 | 100 : 0 |
| 9 | DABCO | DMF | r.t., 2 h | 10 | 100 : 0 |

a) 1,2-Dichloroethane.

Table 3. Reaction of Propiolate (1a) with Various Aromatic Aldehydes

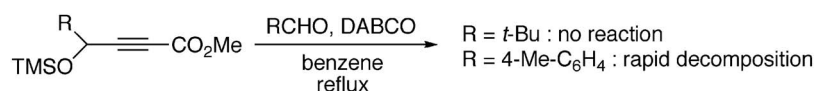
| Entry | Ar | Time (min) | Yield (%) ^{a)} | Ratio (2 : 3) |
|-------|--|------------|-------------------------|---------------|
| 1 | Ph | 40 | 73 | 74 : 26 |
| 2 | 2-Me-C ₆ H ₄ | 40 | 56 | 100 : 0 |
| 3 | 3-Me-C ₆ H ₄ | 50 | 64 | 78 : 22 |
| 4 | 4-Me-C ₆ H ₄ | 40 | 78 | 78 : 22 |
| 5 | 2-MeO-C ₆ H ₄ | 40 | Quant. ^{b)} | 100 : 0 |
| 6 | 3-MeO-C ₆ H ₄ | 45 | 50 | 76 : 24 |
| 7 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 50 | 83 | 83 : 17 |
| 8 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 40 | 43 | 37 : 63 |
| 9 | 1-Naphthyl | 120 | 44 | 100 : 0 |
| 10 | 2-Naphthyl | 30 | 72 | 63 : 37 |
| 11 | 2-Br-4,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₂ | 30 | 51 | 100 : 0 |
| 12 | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 120 | 0 | — |
| 13 | Pentafluorophenyl | 120 | 0 | — |

a) Isolated yields (2+3) based on aldehyde. b) Isolated in a desilylated form.

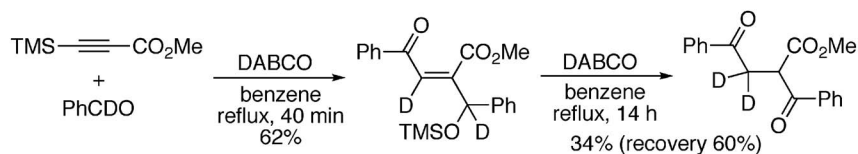


Scheme 8.

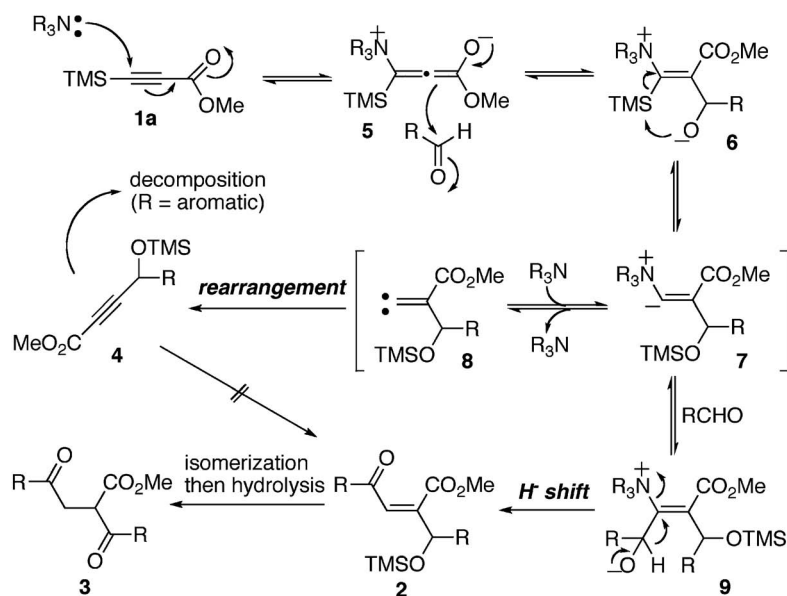
DABCO の 1,4-付加により活性化されたプロピオレートの α 位にアルデヒドが反応し、付加体 **6** が生成する。このアルコキシド上に TMS 基が分子内転位し、アンモニウムイリド **7** 及びアルキリデンカルベン **8** の平衡混合物が生じる。この平衡は、より単純なモデル系でイリド型に大きく片寄ることが報告されており、¹³⁾ イリド **7** のアニオンの活性化された β 位にもう一分子のアルデヒドが反応して化合物 **9** が生成する。ここまでは、すべて可逆過程であると考えられる。この化合物 **9** が分子内で 1,2-ヒドリド移動に伴って DABCO が脱離すれば、オレフィン生成物 (**2**) を与えることになる。したがって、このヒドリド移動の起こり易さが **2** を生成する鍵となる。電子豊富な芳香族アルデヒドの場合、ベンゼン環上 π -電子の供与効果によって本過程が進行し易くなり、高収率にて **2** (及び **3**) を生成したと考えられる。一方、電子不足な芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドの場合、本ヒドリド移動が起こり難く、その結果系内に微量存在するアルキリデンカルベン (**8**) からの 1,2-転位によるアルキン体 (**4**) への変換が優先するものと考えられる。¹⁴⁻¹⁶⁾ Scheme 9 に示した通り、置換基 R が芳香族である場合アルキン **4** の分解により、複雑な混合物を与え



Scheme 9.



Scheme 10.

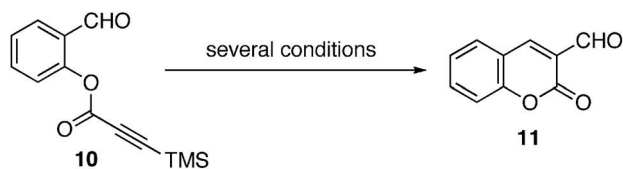


Scheme 11.

ることとなる。

3. 分子内反応への展開, クマリン骨格の形成⁹⁾

これまで述べてきた共役アルキンの新規活性化法を, 分子内反応として基質デザインすれば, すなわち TMS 置換プロピオレート構造とホルミル基を併せ持つ基質に適用すれば, 環化反応が進行することが期待される. そこで, サリチルアルデヒドと TMS プロピオール酸との脱水縮合により容易に調製できる化合物 (**10**) を合成し, その 3 級アミンとの反応について検討した (Scheme 12, Table 4). その結果, 期待通り環化反応が進行し, 3-ホルミルクマリン (**11**) を生成することが明らかとなった. 分子間反応の場合と同様に室温では進行せず加熱の必要があるが, DABCO の共存下にていくつかの溶媒中 60%程度の収率で **11** を与えた. またこの場合,



Scheme 12.

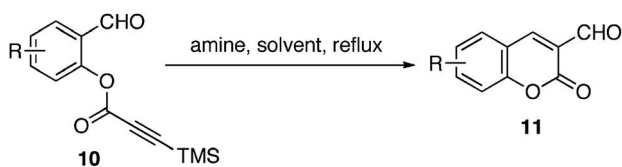
Table 4. Coumarin-Forming Reaction of the Substrate (**10**) Under Various Conditions

| Amine | Solvent | Condition | Yield (%) |
|--------------|-------------------|----------------|-----------|
| DABCO | Benzene | r.t., 24 h | 0 |
| DABCO | Benzene | Reflux, 8 h | 63 |
| DABCO | DCE ^{a)} | Reflux, 5 h | 62 |
| DABCO | DMF | 80°C, 0.5 h | 39 |
| DABCO | THF | Reflux, 3 h | 64 |
| Quinuclidine | THF | Reflux, 40 min | 64 |

^{a)} 1,2-Dichloroethane.

3級アミンとして quinuclidine を用いると、反応時間の大幅な短縮がみられた (Table 4). 種々の置換誘導体について検討したところ (Scheme 13, Table 5), 基質により反応条件は異なるものの、おおむね良好な結果を与えた. クロロ置換体については基質のエステル結合の開裂が競合するためか、収率が低下した.

本クマリン環形成反応のメカニズムは、以下のように考えられる (Scheme 14). 分子間反応の場合と同様に、3級アミンの 1,4-付加により生成するエノラート **12** が分子内に存在するホルミル基に付加して環化し、ついでシリル基移動でイリド **14** (又はアルキリデンカルベン **15**) が生成する. ここで分子間反応のときのようにもう 1 分子のアルデヒドが



Scheme 13.

Table 5. Formation of Various Substituted Formylcoumarins

| R | Amine | Solvent | Time | Yield (%) |
|-----------|--------------|---------|--------|-----------|
| H | Quinuclidine | THF | 40 min | 64 |
| 5-Me | DABCO | THF | 2.5 h | 81 |
| 5-MeO | DABCO | Benzene | 7 h | 47 |
| 4-MeO | DABCO | THF | 1 h | 46 |
| 5,6-Benzo | Quinuclidine | THF | 20 min | 50 |
| 5-Cl | DABCO | THF | 1 h | 28 |

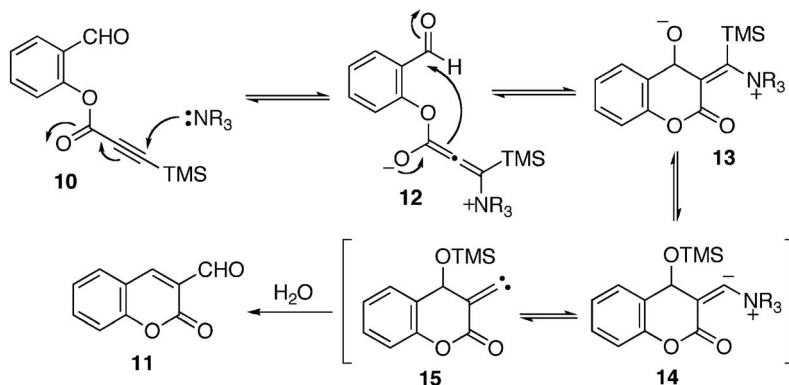
反応に関与するのではなく、系内の H_2O による分解を受けてシラノールの脱離を伴いながらホルミルクマリン誘導体 **11** を与えるものと考えている. この水の関与は、系内に積極的に H_2O を添加することで反応速度が向上すること、モレキュラーシーブズを共存させると収率が大幅に低下すること、及び D_2O を添加すると生成物である **11** のホルミルプロトンが完全に D 化されて単離されるという事実により支持される.

本反応は 2 次活性種 (**14** 又は **15**) が H_2O でトラップされた形となっているが、ここで H_2O よりも優先して反応する求核剤又は求電子剤を共存させれば、さらにバリエーションのある連続的結合形成反応が開発できる. 現在、高度に官能基化されたクマリン誘導体の合成を目指した研究を展開している.

4. おわりに

以上、3級アミンを用いた共役アルキン類の新規連続的活性化法について概説してきた. 本法は、シリル基を migrating group として活用することにより森田-Baylis-Hillman 反応のアルキン基質への適用を可能としたものと捉えることができ、さらにアルケン類の場合にはみられないドミノ型結合形成反応を生起させるものである. 共役アルキン類の合成要素としての新しい機能を引き出すため、さらなる応用展開に期待したい.

謝辞 本研究は、富山大学大学院医学薬学研究部 (旧富山医科薬科大学薬学部) 薬品製造学研究室にてとり行われたものであり、当研究室の根本英雄教授より絶え間ない御指導と御助言を頂いて参りました. この場をお借りして、厚く御礼を申し上げます.



Scheme 14.

す。また、本研究成果は実際に日夜実験に励んでくれた学生諸氏の努力の賜物であり、ここに深く感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) "The Chemistry of Functional Group, The Chemistry of Carbon-Carbon Triple Bond," ed. by Patai S., Wiley, Chichester, 1978.
- 2) "Modern Acetylene Chemistry," eds. by Stang P. J., Diederich F., VCH, Weinheim, 1995.
- 3) Perlmutter P., "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis," Pergamon Press, Oxford, 1992.
- 4) Jung M. E., "Comprehensive Organic Synthesis," eds. by Trost B. M., Fleming I., Semmelhack M. F., Pergamon Press, Oxford, 1991.
- 5) Morita K., Suzuki Z., Hirose H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2815 (1968).
- 6) Baylis A. B., Hillman M. E. D., German Patent 2155113 (1972) [Chem. Abstr., **77**, 34179q (1972)] .
- 7) Ciganek E., *Org. React.*, **51**, 201 (1997).
- 8) Matsuya Y., Hayashi K., Nemoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 646 (2003).
- 9) Matsuya Y., Hayashi K., Nemoto H., *Chem. Eur. J.*, **11**, 5408 (2005).
- 10) Winterfeldt E., *Chem. Ber.*, **97**, 1952 (1964).
- 11) Acheson R. M., Ansell P. J., Murray J. R., *J. Chem. Res. (S)*, **1986**, 378.
- 12) Medion-Simon M., Pindur U., *Helv. Chim. Acta*, **74**, 430 (1991).
- 13) Sueda T., Nagaoka T., Goto S., Ochiai M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10141 (1996).
- 14) Ochiai M., Kunishima M., Tani S., Nagao Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3135 (1991).
- 15) Tobe Y., Iwasa N., Umeda R., Sonoda M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5485 (2001).
- 16) Chernick E. T., Eisler S., Tykwinski R. R., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8575 (2001).