

有機銅アート試薬を用いるチオエステルからケトンへの変換反応

(阪大院基礎工¹・(株)トクヤマ²) ○村瀬 智哉¹・加藤 大樹¹・長江 春樹¹・劔 隼人¹・関 雅彦²・真島 和志¹

Transformation of Thioesters to Ketone Using Organocuprates (¹Graduate School of Engineering Science, Osaka University, ²Tokuyama Corporation) ○Tomoya Murase,¹ Daiki Kato,¹ Haruki Nagae,¹ Hayato Tsurugi,¹ Masahiko Seki,² Kazushi Mashima¹

Development of efficient and chemo-selective ketonization reactions is one of the challenging topics in organic synthesis. Herein, we focused our attention on the ketonization of thioesters by organocuprates. It is well-known that organocuprates are not one species in solution and often shifted into the most stable species upon changing the conditions including not only temperature and solvents but also balance of copper precursors and organolithium or Grignard reagents. In this context, we started to examine the reaction of thioesters with mononuclear organocuprates derived from treating copper(I) salts with a slight excess of Grignard reagents, and we found that copper(I) thiophene-2-carboxylate (CuTC) was the best copper(I) source: a mixture of CuTC with 1.3 equivalents of Grignard reagents in THF was optimal to achieve high yields of ketones at 30 °C. In this protocol, various functional groups such as esters and amides as well as cyanides and halogens were well tolerated to afford the corresponding ketones. Moreover, the copper(I)-mediated ketonization method was successfully applied to the synthesis of β-C-aryl glycoside without racemization of the stereogenic centers in the glucose-derived side chain.

Keywords : Organocuprates; Thioesters; Ketone; Functional group tolerance

多様な官能基の共存下で選択的かつ効率的にケトンを合成する反応の開発は、有機合成上継続的な研究課題の一つである。今回、我々はチオエステルからケトンを合成する反応に着目し、有機銅アート試薬との反応を検討した。有機銅アート試薬は、調整法により多様な化学種となることが知られている。このような研究背景において、我々は、一価の銅塩 (CuTC = (2-Thiophenecarboxylato)copper(I)) と小過剰量の Grignard 試薬から調整した単核の有機銅アート試薬を用いることにより、従来極低温が必須であるとされていた反応条件を改善し、30 °C で反応が進行することを見出した。また、エステルやアミドなどのカルボン酸誘導体や、ニトリル、ハロゲンなど他の官能基を損なうことなく高収率で対応するケトンが得られることを明らかにした。さらに、この有機銅アート試薬を用いるケトン合成法は官能基許容性に優れ、D-グルコノラクトンから誘導したチオエステルに適用することで、SGLT2 阻害薬の基本骨格であるβ-C-アリアルグリコシドの合成中間体を高収率で得ることに成功した。

