

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 28 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460015

研究課題名(和文) シリルアセタールの選択的な活性化を引き金とするカスケード反応の開発

研究課題名(英文) Novel cascade reactions triggered by silyl acetal activation

研究代表者

矢内 光 (Yanai, Hikaru)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10408685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者は、独自に開発した酸触媒を用いることで、研究例の少ないシリルアセタールが容易に得られることを報告した。本研究では、シリルアセタールがフッ化物イオン処理によって特異的に活性化できることに着目し、これを引き金とする新しいカスケード反応(連続的な化学変換プロセス)の開発を行った。モデル化合物を用いた検討から、幾つかの異なるタイプの反応が進行することを見だし、中でも有望なカスケード反応を駆使することで、従来法では合成が難しいとされてきた1,2,3,4-四置換ナフタレンや多環式芳香族化合物の合成に成功した。また、同時に代表者の酸触媒が極めて高い官能基選択性をもつことも明らかにした。

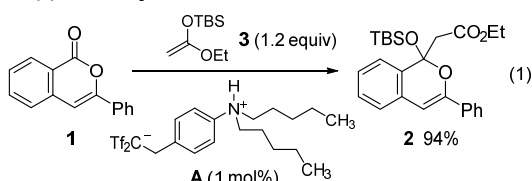
研究成果の概要(英文)：By using our own acid catalysts, we recently found that some silyl acetals were easily formed. On the basis of this finding, we developed some novel cascade reactions induced by treatment of the silyl acetals with fluoride sources. In particular, silyl acetals derived from 4-alkynylisocoumarine derivatives produced 1,2,3,4-tetrasubstituted naphthalenes in a highly regioselective manner. Our naphthalene synthesis is the two-step reaction; 1) acidic zwitterion-induced addition of ketene silyl acetal to lactonic carbonyl group, and 2) fluoride-triggered ring-rearrangement reaction. In the first step, a notably high level of chemoselectivity was observed. This is an important advantage to realize a wide range of application scope for the present methodology.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 シリルアセタール プレンステッド酸 多環式芳香族化合物 カスケード反応

1. 研究開始当初の背景

シリルアセタールは、よく見られるジアルキルアセタールとは異なった反応性を示すことが期待される。しかし、その合成法は極めて限定されており、この官能基の特異性に立脚した有機合成反応は、ほとんど知られていない。研究代表者は、独自の触媒技術を活用することで、ラクトンから対応するシリルアセタール(ラクトールシリルエーテル)が得られることを見いだした(式1)。また、このシリルアセタール合成で用いられた酸性双性イオン触媒 A は、酸でありながらも酸に敏感な各種官能基を損なわない可能性が考えられた。これらの背景を踏まえて、本研究を着想した。



2. 研究の目的

研究の背景を踏まえ、本研究ではシリルアセタールの特異的な活性化を開始段階とする新しいカスケード反応(連続反応)の開発を第一目標とした。特に、従来法では合成が困難な多置換、多環式芳香族化合物を位置選択的に得る手法に繋がると考えられ、これを中心に検討することとした。

また、前述の目的を達成するためには、酸性アンモニウム触媒反応における化学選択性の明確化が不可欠である。すなわち、本研究では、カスケード反応を偶然の中で見つけていくのではなく、十分な化学選択性の理解の下に、合理的性をもって設計・開発していくこととした。

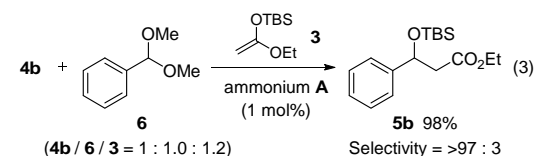
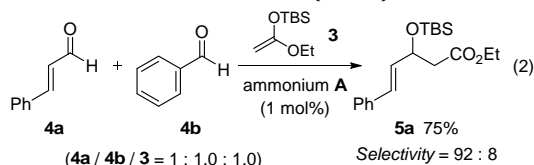
3. 研究の方法

前述の通り、研究代表者は酸性アンモニウム触媒 A を用いることでラクトンからシリルアセタールを簡便に合成できることを見いだしていた。一般的なジアルキルアセタールとは異なり、シリルアセタールはフッ化物イオン処理によってシリル基が特異的に除去され、その結果としてアニオン性中間体が生じると考えられる。酸性アンモニウム触媒反応において想定される高い官能基許容性を鑑みると、ラクトンに様々な官能基が備えられていたとしてもシリルアセタールを得ることができると考えた。この検討は、同時に酸性アンモニウム触媒 A の官能基許容性を明らかにする検討でもある。仮に、種々の官能基があってもシリルアセタールが得られるならば、引き続きフッ化物イオン処理で生じるアニオン性中間体と反応しうる構造を置くことで、合理的に新たなカスケード反応が開発できるのではないかと考えられた。特に、従来法では合成が難しいとされている多置換、多環式芳香族化合物を合成標的とし

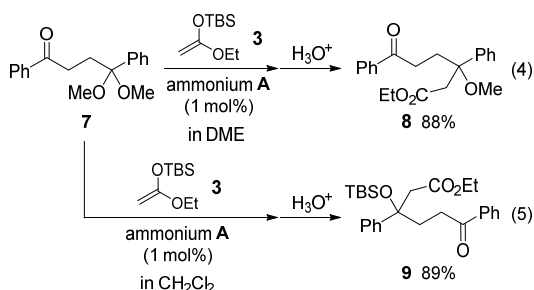
て設定し、カスケード反応の基質設計と適用の可否を検討することとした。なお、双性イオン触媒反応の官能基許容性は、別途、より単純な反応基質をもちいても行う必要があると考えた。

4. 研究成果

本研究では、まず、酸性双性イオン A により触媒される反応において、どのような官能基が許容されるのかを明確に設定しなければならない。そこで、幾つかのモデル基質を用いて、酸性双性イオン触媒存在下での Mukaiyama アルドール型反応を検討した。検討の結果、二種のカルボニル化合物の当モル混合物を用いた検討から、アルデヒドやケトン間で高度に化学選択的なアルドール型反応が進行することを明らかにした(式2)。また、アセタールとカルボニル化合物の当モル混合物を用いた検討から、酸性双性イオン触媒反応では、アセタール構造が全く損なわれないことを明らかにした(式3)。

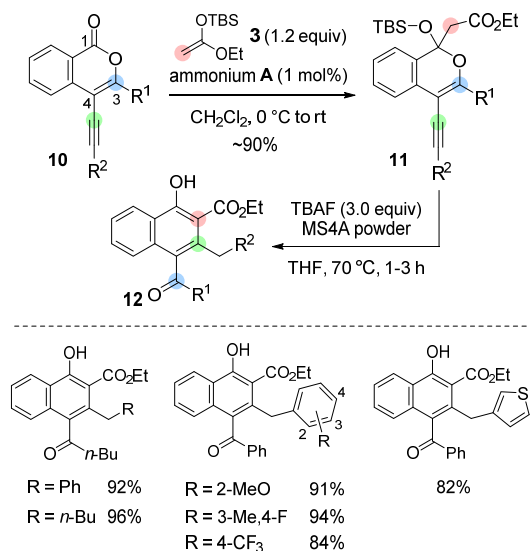


この成果を受けて、二種の官能基が分子内に共存する系についての検討を進めた。中でも、 γ,γ -および δ,δ -ジアルコキシケトン類を用いた反応では顕著な成果を得ることができた。すなわち、こうした基質の反応では、溶媒を中心とした反応条件の適切な選択によって、ケトン側とアセタール側のいずれかにケイ素エノラート反応させることができた(式4,5)。例えば、ジメトキシケトン7とケトンシリルアセタール3のジクロロメタンを溶媒として、低温下で反応を行うとケトンが選択的に化学変換された。一方で、ジエチルエーテルや1,2-ジメトキシエタン中で反応を行うと、アセタール部で反応が起こった生成物を選択的に得ることができた。さらに、基質一般性に関する検討結果から、こうした溶媒効果に基づく化学選択性のスイッチングが、カチオン性中間体の安定性に起因することを明らかにした。反応溶媒を変更することで、反応結果が異なることは日常的に経験するところであるものの、本成果のように位置選択性がスイッチングした例は少なく、種々のカチオン中間体を經由する反応への展開も期待できる。



一連の検討と平行して、種々の置換基をもつラク톤の Mukaiyama アルドール型反応についても検討を加えた。その結果、ビニルエーテルやジアルキルアセタールをはじめとする酸に鋭敏な官能基があったとしても、問題なく目的とするシリルアセタールが得られることを明らかにした。これらの知見に立脚して、本研究の第一目的である新規カスケード反応の開発に取り組んだ。その結果、合成容易な 4-アルキニルイソクマリン **10** から導いたシリルアセタール **11** をフッ化物イオン源であるフッ化テトラブチルアンモニウムで処理したところ、極めて速やかに反応が進行して、1-4 位に全く異なる置換基をもったナフタレン **12** が得られることを見いだした (図 1)。

図 1. シリルアセタールの特異的活性化を引き金とする 1,2,3,4-四置換ナフタレン合成反応



多置換ナフタレンは、位置化学を制御した形で得ることが極めて難しいが、本研究で見いだされた方法では、ただ一つの構造異性体のみが得られる。詳細な検討から、この反応では脱シリル化反応により生じたアニオン中間体から開環が起こり、アレニルケトン中間体が生じ、これが引き続く分子内 Michael 反応と脱水反応を経てナフタレンを与えることを明らかにした。

この反応を含め、多くの異なった形式の力

スケード反応が見いだされており、更なる検討を加えつつ、成果を提示していく予定である。

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 3 件) 全て査読有

Hikaru Yanai, Chemoselective two-directional reaction of bi-functionalized substrates: formal ketal-selective Mukaiyama aldol type reaction, *Synlett*, **2015**, 2457-2461.

DOI: 10.1055/s-0035-1560478

Hikaru Yanai, Sequential Mukaiyama-Michael reaction induced by carbon acids, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 3280-3283.

DOI: 10.1039/C5CC10115H

Hikaru Yanai, Synthesis of 1,2,3,4-tetrasubstituted naphthalenes through a cascade reaction triggered by silyl acetal activation, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 7974-7977.

DOI: 10.1039/C6CC03510H

〔学会発表〕(計 10 件)

矢内 光, シリルアセタールの活性化を引き金とする 1,2,3,4-四置換ナフタレンの選択的な合成, 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 2015 年 3 月 25 日-28 日

矢内 光, フッ素の特異性に着目した有機フッ素化合物の新しい合成法とその利用, 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 2015 年 3 月 25-28 日 (招待講演)

矢内 光, 溶媒効果に基づく Mukaiyama アルドール型反応の化学選択性のスイッチング, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日

Hikaru Yanai, Chemoselective two-directional reaction induced by acidic zwitterions bearing highly stabilized carbanion moiety, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Honolulu, USA, Dec. 15th, 2015-Dec. 20th, 2015

矢内 光, 新しい有機酸触媒の開発: 有機フッ素化学からのアプローチ, フルオラス科学研究会 第 8 回 シンポジウム, 静岡, 2015 年 10 月 2 日 (招待講演)

矢内 光, カルボアニオン構造をもつピリジニウム型双性イオンの合成と利用法, 第 109 回 有機合成シンポジウム, 東京, 2016 年 6 月 8-9 日

矢内 光, ビス(ペルフルオロアルキル)アルカン類の合成と有機溶媒中での酸性度評価, 第 39 回 フッ素化学討論会, 佐賀, 2016 年 9 月 29-30 日

矢内 光, 強酸性炭素酸誘導体を用いたイソクマリン類とケテンシリルアセタールの反応, 第 42 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 静岡, 2016 年 11 月 7-8 日

矢内 光, 温和な酸触媒を用いた二種のケトン間における化学選択性, 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24-27 日

Hikaru Yanai, Highly Selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrasubstituted Naphthalenes Through Fluoride-induced Cascade Reaction, Tokyo, Japan, May 15, 2016-May 18, 2016.

〔図書〕(計 1 件)

Hikaru Yanai, *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Elsevier, 2014, pp.257-289.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
http://www.ps.toyaku.ac.jp/wp/Org_Synth/?p=574

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢内 光 (YANAI, Hikaru)
東京薬科大学薬学部・准教授
研究者番号: 10408685

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者
なし