

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790008

研究課題名(和文) Brook転位を基盤とするカスケード型反応の開発とその応用

研究課題名(英文) Development of cascade type reactions based on Brook rearrangement

研究代表者

湊 大志郎 (Minato, Daishiro)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・助教

研究者番号：80610914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、分子内シリル基転位反応を鍵とする有機分子の構造変換のための新たな方法論の確立である。検討を行うことで、シリル基を含む基質にホスフィン求核剤を用いる際に、分子内シリル基転位反応によるホスホニウムイリドの形成が進行することがわかった。さらに、イリドとアルデヒドとのWittig反応が連続的に進行し、シリルジエノールエーテルを高効率的に得る方法を見出した。また、この連続反応を応用した方法論の探索により、アシルシランを基質とした新しい反応へ展開できた。

研究成果の概要(英文)：The target of this study is to develop new methodologies for the molecular transformation based on the intramolecular silyl group rearrangement reaction, so-called Brook rearrangement. In searching for various conditions, the reaction of silylated conjugated olefins with phosphine nucleophiles which afforded phosphonium ylides through 1,4-Brook rearrangement was found. A Wittig reaction of the resulting phosphonium ylides and aldehydes proceeded successively and afforded silyl dienol ethers in high efficiency. Furthermore, this sequential reaction methodology could be applied to the reaction of an acyl silane.

研究分野：有機合成化学、創薬化学

科研費の分科・細目：薬学 化学系薬学 有機化学

キーワード：Brook転位 Wittig反応 ホスフィン ルイス塩基 炭素間結合形成反応

1. 研究開始当初の背景

(1) シリル基は、分子内において炭素上から酸素上へ容易にアニオン性転位を起こすという特徴を有しており、このような反応は一般に Brook 転位として知られている。Brook 転位は 1950 年代に報告されて以降、反応機構的な研究は盛んになされていたものの、シリル基移動が平衡であることが要因となり反応応用については発展が遅い研究分野であった。

(2) 近年、シリル基転位の平衡を生成系に偏らせる事で環化反応など様々な分子変換に成功した例がいくつか報告されるようになってきており、この分野にまだまだ有用な未知の反応が眠っている事が期待される。

(3) 予備検討において、 β -シリル共役オレフィン化合物にルイス塩基を作用させることで 1,4-Brook 転位が起こるという知見が得られた。これにより発生するカルバニオンをうまく活用することができれば、新規な分子変換法の開発に繋がると考えられる。

2. 研究の目的

(1) シリル基転位を鍵とする有機分子の構造変換のための新たな方法論確立を目指す。予備検討により、シリルジエノールエーテルを与える立体選択的な新規反応の端緒を掴んでおり、反応条件の精査により立体選択性や基質一般性などの情報を収集し、反応の一般性を確立する。

(2) シリルジエノールエーテルは、Diels-Alder 反応や Vinylogous Mukaiyama Aldol 反応などの有望な基質であり、医薬品や機能性材料等の Building Blocks 供給法として活用できるような種々の分子変換を目指す。

(3) シリル移動を鍵とする反応をそれに続く反応が連続的に進行する様な方法論の開発を目指す。

(4) シリル移動を鍵とする新規反応の検討を行うことで、(1) とは異なった新たな方法論の開拓を目指す。

3. 研究の方法

(1) 予備検討の中で見出した β -シリル共役オレフィンを基質としホスフィン求核剤とアルデヒドを用いることでシリルジエノールエーテルが得られる新規反応を見出している。この反応に用いるアルデヒドやホスフィン、溶媒反応や温度等の条件を精査することで、化学収率や立体選択性の高い方法論の確立に取り組む。

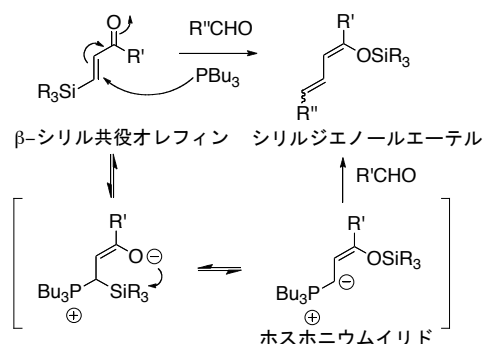
(2) 反応機構についての考察を行うために、シリル基の種類による転位の反応性の違いについて検討する。シリル基転位が分子内で起こるのか分子間で起こるのかについて検討する。

(3) (1) の反応で生成するシリルエノールエーテルを用いて Diels Alder 反応や Vinylogous Mukaiyama Aldol 反応など反応条件の最適化を行う。また、(1) の反応の後、反応容器内で生成したシリルエノールエーテルから連続的に続く反応が進行する 1 ポット型の手法を検討する。

(4) シリル基転位を鍵とする新規反応を探索するため、様々な基質を合成して条件検討する。

4. 研究成果

(1) ① β -シリル共役オレフィン化合物にホスフィン求核剤としてトリブチルホスフィンを用いることで 1,4-Brook 転位が進行し、塩基を用いない条件でホスホニウムイリドを反応容器内で発生させることに成功した。このホスホニウムイリドと反応する求電子剤としてアルデヒドを用いた場合、Wittig 反応が進行し、シリルジエノールエーテルが効率良く得られた。



② 溶媒と反応温度を最適化することで、一般に非常に高い収率でシリルジエノールエーテルを与える条件を見出すことができた。もっとも良い場合完全な収率 (quant.) であった。

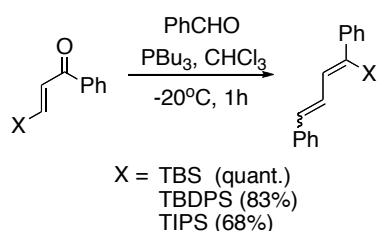
③ この反応により得られるシリルジエノールエーテルの一方の二重結合の立体化学は 1,4-Brook 転位の段階で完全に制御されていることがわかった。このことは、分子内でシリル基転位が進行していることを示唆する結果であった。

④ この反応に用いることのできるアルデヒドはアリールアルデヒドだけでなくアルキルアルデヒドでも問題が無く、対応するシリルジエノールエーテルを高収率で与える事が分かり、広い基質一般性を有することが示された。一方で、ケトンを用いた場合では反応が全く進行しなかった。

⑤ 連続反応の二段階目に当たる Wittig 反応における立体化学の制御に取り組んだところ、用いるアルデヒドの嵩高さが選択性にわずかながら影響することがわかった。その一方で、嵩高くすると収率が低下してしまった。今後、更なる条件検討が必要と考える。

⑥ このように、ホスホニウム塩を経由せず 1 ポットでホスホニウムイリドを与える報告はこれまで前例がなく、新規な方法論である。

(2) 様々なシリル基を有する β -シリル共役オレフィン化合物を用いて (1) の反応を行ったところ、*tert*-ブチルジメチルシリル基ではほぼ完全な収率 (quant.) となったが、*tert*-ブチルジフェニルシリル基やさらに嵩高いトリイソプロピルシリル基と大きくなるにつれて収率が低下する様子が観察された。この様な収率の低下にもかかわらず、得られた成績体はいずれも一方の二重結合の立体化学が単一のもののみであったことは、想定していた分子内でシリル基転位が進行する反応機構を支持する結果であると考えている。



(3) 単離精製したシリルジエノールエーテルを用いて、Diels Alder 反応または Vinylogous Mukaiyama Aldol 反応が進行するか様々な試薬を用いて検討を行ったものの、目的とする反応成績体は得られず、全くの未変化であるか原料が壊れてしまうかのいずれかでしかなかった。また、1 ポットでの反応の検討も行ったものの、この場合も同様の結果であった。今後、更なる条件の精査を行う必要がある。

(4) (1) と異なる基質を用いた新規な反応系の開発を目指し、種々の検討を行った。その中で、アシルシラン化合物にホスフィンを求核剤として作用させた場合に、1,2-Brook 転位が進行することを見出した。この場合にもホスホニウムイリドを経由した Wittig 反応が進行し、シリルエノールエーテルが高効率かつ高立体選択的に得られた。さらに、イミンとの反応によりアルデヒドを用いた場合と逆の立体化学のシリルエノールエーテルが得られることも見出した。これらの詳細な検討は、今後進めていく予定である。

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 1 件)

- ① Matsuya Y, Koiwai A, Minato D, Sugimoto K, Toyooka N. Novel Sequential 1,4-Brook Rearrangement-Wittig Reaction: New One-pot Approach for Silyl Dienol Ethers. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5955-5957. (査読有)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.114>

[学会発表] (計 6 件)

- ① 湊大志郎, 和田健太郎, 杉本健士, 松谷裕二. 1,2-Brook 転位/Wittig 反応による立体選択的炭素間二重結合形成法の開発. 薬学会; 2014 May 27-30; 熊本
- ② Matsuya Y, Koiwai A, Minato D, Sugimoto K, Toyooka N. Useful Synthetic Blocks for Bioactive Compounds: Novel Preparation of Silyl Dienol Ethers. 44th World Chemistry Congress (IUPAC 2013); 2013 Aug 11-16; Istanbul (Turkey).
- ③ 湊大志郎, 和田健太郎, 杉本健士, 松谷裕二. 1,2-Brook 転位/Wittig カスケード反応による新規炭素間結合形成法の開発. 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2013 Nov 5-6; 福岡.
- ④ 和田健太郎, 湊大志郎, 杉本健士, 松谷裕二: 1,2-Brook 転位/Wittig 反応による高立体選択的シリルエノールエーテル合成. 平成 25 年度有機合成化学北陸セミナー; 2013 Oct 4-5; 金沢.
- ⑤ Minato D, Koiwai A, Sugimoto K, Toyooka N, Matsuya Y. Novel One-pot Synthesis of Silyl Dienol Ethers via Sequential 1,4-Brook Rearrangement-Wittig Reaction. 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS 2013); 2013 May 12-15; Nagasaki (Japan).
- ⑥ Minato D, Koiwai A, Sugimoto K, Toyooka N, Matsuya Y. Novel Sequential 1,4-Brook Rearrangement-Wittig Reaction: New One-pot Approach for Silyl Dienol Ethers. The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012, 11, 12-16, Kyoto.

[その他]
ホームページ等

http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/seizou_jp/Home.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湊 大志郎 (MINATO, Daishiro)

富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) ·
助教

研究者番号：80610914