

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2015
課題番号：26860011
研究課題名(和文) シリル基転位による無塩型イリド形成を鍵とする立体選択的シリルエノールエーテル合成

研究課題名(英文) Highly Selective Preparation of (E)- and (Z)- Silyl Enol Ethers from Wittig Reaction of Salt-Free Phosphonium Ylide Generated by 1,2-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) 3,000,000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、アシルシランを基質としホスフィン求核剤とアルデヒドを用いた反応において、1,2-Brook転位により反応系中でイリドが生成しそのままWittig反応が進行することで、シリルエノールエーテルを高収率かつE体選択的に得られる事を見出した。さらに、同様の条件下得られるイリドとイミンとの反応において、加熱条件下にてシリルエノールエーテルがZ体選択的に得られる事を見出した。

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 acylsilanes with phosphine nucleophiles which afforded phosphonium ylides through 1,2-Brook rearrangement was found. A Wittig reaction of the resulting phosphonium ylides and aldehydes or imines proceeded successively and afforded silyl enol ethers with high stereoselectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：Brook転位 Wittig反応 ホスフィン イリド 炭素間結合反応 シリルエノールエーテル

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) 一般的なシリルエノール合成は、カルボニル化合物に強塩基を用いる脱プロトン化を経た方法が採られている。故に、目指すシリルエノールエーテル合成には対応するカルボニル化合物を準備する必要があり、多様なシリルエノールエーテルを与える方法とは言い難い。さらに、その E/Z 選択性は用いるカルボニル化合物に大きく依存する事も課題である。

(4) 当研究室では、 α -シリル共役アルキン類にアミン求核剤とアルデヒドを用いることで、森田-Baylis-Hillman 型反応に続くシリル基転位によりアンモニウムイリドが生成し、もう一分子のアルデヒドが付加するドミノ反応を報告している。さらに、 α -シリル共役オレフィンにホスフィン求核剤とアルデヒドを用いる事で、シリルジエノールエーテルを与える 1,4-Brook 転位/Wittig 反応を報告している。

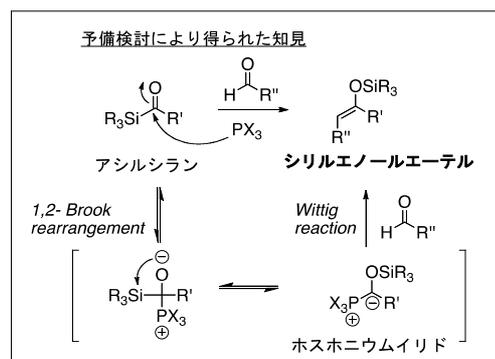
(5) 予備検討により、アシルシランを基質として 1,2-Brook 転位/Wittig 反応が進行し、良好な収率で目的のシリルエノールエーテルが立体選択的に得られることを見出している。得られてくるシリルエノールエーテルは、その報告がなされて 40 周年を迎えた向山アルドール反応など、様々な炭素間結合形成反応に用いられる有用な合成素子となることが期待できる。

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、シリルエノールエーテルを与える反応を見いだしており、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。

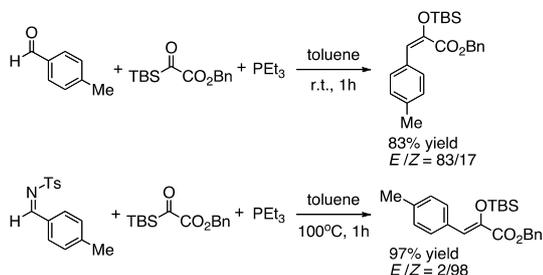
(2) シリルエノールエーテルの E 体 Z 体のそれぞれを高選択的に作り分ける方法の端緒を予備検討により掴んでおり、報告から 40 周年を迎えた向山アルドール反応など様々な炭素間結合形成反応に用いられる有用な合成素子を短行程かつ高立体選択的に供給可能な新たな方法論の開発を目指す。



(3) 更に(2)を元に研究を進めることで、多置換型シリルエノールエーテルの簡便合成へと展開していく。また、反応条件の精査により構造と立体選択性の相関などの情報を収集することで、新規合成法の高立体選択性発現機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 予備検討の中で見出したアシルシラ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) また、アシルシランを基質としホスフィン求核剤とアルデヒドを用いた反応において、1,2-Brook 転位により反応系中でイリドが生成しそのまま Wittig 反応が進行することで、シリルエノールエーテルを 83% 収率 E/Z = 83/17 と E 体選択的に得られる事を見出した。一般的な脱プロトン化

を経た合成法や Honer-Wadsworth-Emmons 反応を利用した場合では、通常 Z 体優位にシリルエノールエーテルが得られてくることから、高い E 体選択性の反応は非常に有意義である。そこで、用いるホスフィン、反応温度、反応溶媒、シリル基の高さなど詳細な条件検討を行うことで十分でない選択性改善に取り組んだ。この立体選択性を改善できれば、反応としての価値を大きく高めるものと考えた。

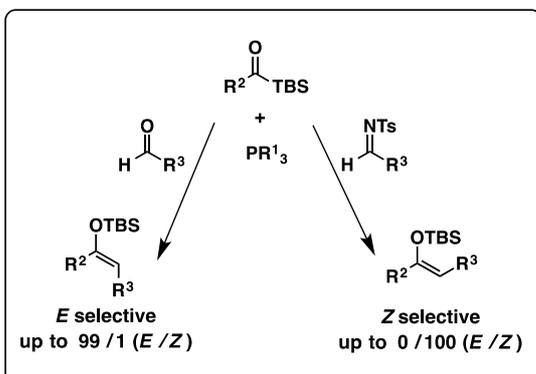
(3) さらに、同様の条件下トシリイミンを用いた場合において、室温では反応が進行しなかったものの、100 °C ではシリルエノールエーテルを 97% 収率 E/Z = 2/98 と高収率かつ高 Z 体選択的に得ることができた。これら結果を元に、アルデヒドまたはイミンを用いてそれぞれの立体異性体を自由に作り分ける事のできる様な反応を目指して詳細な条件検討を行った。

(4) 用いるホスフィン、反応温度、反応溶媒、シリル基のかさ高さなど詳細な条件検討を行うことで選択性の改善を目指した。

4. 研究成果

(1) シリルグリオキシレート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、Z 体優位にシリルジエノールエーテルが効率良く得られた。

(2) シリルグリオキシレート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イミンを用いた場合には、Wittig 反応が進行し、E 体優位にシリルジエノールエーテルが効率良く得られた。



(3) 溶媒と反応温度を最適化することで、アルデヒドまたはイミンにおいて、一般に高い収率かつ EZ 選択性でシリルエノールエーテルを与える条件を見出すことができた。

(4) この反応で効率よくシリルエノールエーテルを与えるアシルシランは、求電子性の高いシリルグリオキシレートのみであった。

(5) 本合成法では、ホスフィン求核剤が単に基質の活性化に寄与するだけでなく、1,2-Brook 転位によりイリドを直接形成するため、脱プロトン化を行う n-BuLi 等の強塩基を用いる必要がない。結果として、金属塩を含まない所謂 'salt-free 条件' の Wittig 反応となる事が特徴となっている。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 5 件)

和田健太郎, 湊大志郎, 杉本健士, 松谷裕二. 1,2-Brook 転位による無塩型イリド形成を利用した立体選択的シリルエノールエーテル合成. 薬学会第 135 会; 2015 May 25-28; 神戸

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シリルエノールエーテル合成研究. 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2015 Oct 26-27; 大阪

和田健太郎, 湊大志郎, 杉本健士, 松谷裕二. 1,2-Brook 転位を経る無塩型イリド形成を基盤としたシリルエノールエーテルの立体選択的合成. 平成 27 年度有機合成化学北陸セミナー; 2015 Oct 2-3; 富山

尹樹強, 湊大志郎, 杉本健士, 松谷裕二. 抗腫瘍ステロイドアンドラスタチン類の全合成研究. 薬学会第 135 会; 2015 May 25-28; 神戸

尹樹強, 高井健司, 湊大志郎, 杉本健士, 松谷裕二. Toward a Pharmacophore Identification of Anti-cancer Natural Product Andrastins: Synthesis of BCD Ring. 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム; 2015 Oct 26-27; 大阪

[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 : 8 0 6 1 0 9 1 4