

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06235

研究課題名(和文)キラルケイ素テクノロジーの開拓

研究課題名(英文)Development of Chiral Silicon Technology

研究代表者

井川 和宣(Igawa, Kazunobu)

九州大学・先端物質化学研究所・助教

研究者番号：80401529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新しい医薬品や機能性材料、またそれらの原料として潜在的に有用なキラルケイ素分子の実用的な不斉合成法の開発と応用研究を行なった。その成果として、生物活性分子のキラル構造として有用なキラルシクロペンタンやキラルオキサンのキラルケイ素類縁体の光学活性体を高効率的に合成することに成功するとともに、ナトリウムチャンネルに強く結合する生物活性キラルケイ素分子を開発することに成功した。これらの研究成果は「キラルケイ素テクノロジー」の有用性を強く支持するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、多様かつ高度に官能基化されたキラルケイ素分子が合成可能であり、それらに生物活性などの有用な機能が発現することを明らかにした。これらの成果は、医薬品開発や機能性分子開発において限定されてきた「構成元素」を拡張することで、合成可能な分子群が飛躍的に展開されることを示し、今後、有機合成化学を基盤とする多くの研究領域に大きな波及効果をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed practical asymmetric synthetic methods for chiral silicon molecules having asymmetric silicon atom to open up new chiral technology based on their unique properties. As the results, we have achieved asymmetric synthesis of chiral silacycles, e.g. chiral silacyclopentanes, chiral silaoxane with newly developed asymmetric reactions, and found that some of the derivatives show substantial bioactivity.

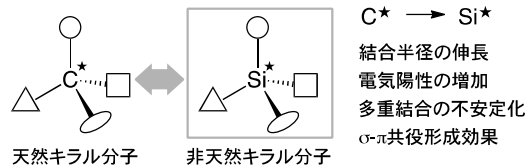
研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 キラルケイ素分子 不斉合成 有機ケイ素化学 生物活性

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

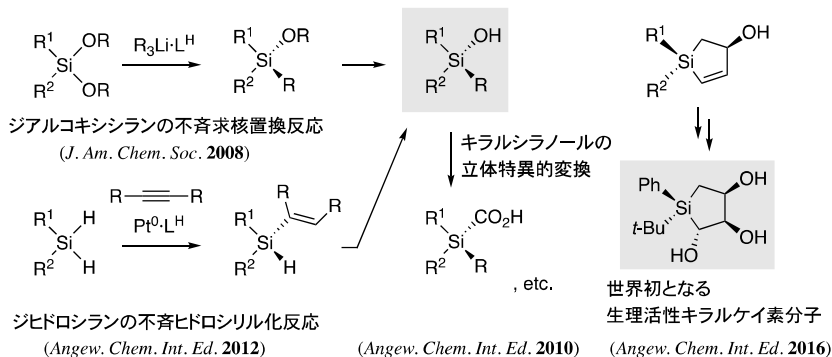
1. 研究開始当初の背景

光学活性なキラル分子は医薬品や機能性材料の素子として重要である。それ故に、キラル分子の不斉合成は有機合成化学における中心的な研究課題の一つとして膨大な研究がなされてきた。これまで、その主たる研究対象は自然界に広く存在するキラル炭素分子であった。これに対して本研究では、ケイ素不斉を有するキラルケイ素分子の不斉合成化学を基盤として、ケイ素不斉の特性を活用したキラルケイ素テクノロジーの開拓を目指した。ケイ素不斉を有するキラルケイ素分子は、自然界からは得ることの出来ない「非天然分子」でありながら生命現象の根幹に関わる「キラリティー」を有する特異な“非天然キラル分子”であり、約100年前にKippingによってその存在が明らかにされている。しかしながら、その不斉合成研究はほぼ未開拓であり、入手可能な光学活性体はごく限られていた。



この100年来の未解決問題に対して、本申請者は先に、アキラルジアルコキシシランの不斉非対称化をとともう求核置換反応の開発に成功し、本反応を用いてキラルシラノールの不斉合成に世界で初めて成功した。その研究を端緒にして、様々なキラルケイ素分子の不斉合成に成功するとともに、それらの新規キラルケイ素分子が示す特異な物性や反応性を明らかにしてきた。さらに、不斉合成法を確立したキラルシラシクロペンタン類の生理活性について精査した結果、シラシクロペンタントリオールがセロトニン受容タンパク 5-HT_{2B} に対する顕著な結合活性を示すことを明らかにした。これは、顕著な生理活性を示すキラルケイ素分子の世界最初の例である。このような背景のもと本挑戦的研究は「キラルケイ素分子の不斉合成化学」に立脚した新たな研究領域の開拓を目指した。

本開研究の申請以前に不斉合成したキラルケイ素分子



2. 研究の目的

有機分子には構成元素の組み合わせによって、多様な分子機能が発現する。中でも、ケイ素を含む有機ケイ素分子は、ケイ素の毒性が低くかつ安定であるとともに、さらにケイ素の特性によって特異な物性や反応性が発現することから、新しい医薬品や機能性材料としての応用が期待されている。しかしながら、そもそも有機ケイ素分子は自然界には存在せず、その合成や変換に関する研究は一般的な有機分子と比べるとごくわずかである。それ故に、有機ケイ素分子の合成化学に関しては、ケイ素不斉の立体化学制御法のみならず、より基本的な骨格形成反応や、官能基変換法も未発達であった。本挑戦的研究では、ケイ素の特性に基づいて設計した生体機能や材料機能を有するキラルケイ素分子の不斉合成を主軸として、「多様な三次元構造を有する高度に官能基化された有機ケイ素分子」の合成を可能とする有機ケイ素分子の合成化学の確立を目的とした。その研究成果は、医農薬開発や材料化学、合成化学など様々な研究分野に大きな波及効果を及ぼすと期待される。

3. 研究の方法

本研究では、先に本申請者が開発したキラルケイ素分子の不斉合成法を基盤として、ケイ素の特性に基づく生理活性の発現が期待されるキラルシラシクロペンタン類や、シラカルボン酸誘導体を不斉合成し、それらの生物活性や代謝特性、またそれらに及ぼすケイ素不斉の効果について精査した。さらに、ケイ素による π-π 共役を活用した特異な不斉触媒やキラルポリマーの合成について検討した。

4. 研究成果

1) 新規キラルシラシクロペンタン類の不斉合成とその生物活性

先に我々が不斉合成法を確立したシラシクロペンテノールを不斉合成素子として用いることで、多様なシラシクロペンタン類を高立体選択的に不斉合成することに成功した。その鍵となるのはシラシクロペンテノール C4 位ヒドロキシ基の置換反応であり、光延反応と辻-Trost 反応を相補的に用いることで、立体化学が反転した、あるいは立体化学が保持された置換反応生成物をそれぞれほぼ単一の立体異性体として得た。さらに、求核置換反応生成物を変換することで、シラシクロペンタントリオールの新規立体異性体を不斉合成した。今回不斉合成したシラシクロペンタントリオールと、これまでに合成している関連分子のセロトニン受容タンパクへの結合活性を比較することで、その活性の発現の鍵となる重要構造に関する知見を得た。さらに、本研究の過程において、生化学上重要なノルアドレナリン受容体やナトリウムチャンネルに対して強い活性を示すシラシクロペンタン類を新たに見出すことに成功した。これらの結果は、キラルケイ素分子が特異な生理活性を発現することを意味しており、キラルケイ素分子の精密合成化学が新しい創薬研究の基盤技術となりうることを強く支持するものである。これらの研究成果の一部を国際学術誌 (Synlett, 2017) に報告するとともに、生理活性シラシクロペンタン類の物質と製造法に関する特許を出願した (特願 2018-032202)。

2) 環拡大型 1,2-Brook 転位によるキラルシラテトラヒドロピランの立体選択的合成

シラシクロペンテノールの立体選択的な変換によって不斉合成に成功している 2-ヒドロキシシラシクロペンタン類に対して塩基を作用させることで生じる金属アルコキシドの 1,2-Brook 転位について検討した。種々の強塩基を用いて反応を行なった結果、塩基の対カチオンとしてリチウムを選択することでテトラヒドロピラン骨格を有するキラルケイ素分子が立体特異的に得られることを明らかにした。

3) キラルシラカルボン酸類の新規不斉合成法

先に我々は、シリルアルケンのオゾン酸化について精査し、それらの多くが付加型酸化を生じて α -シリルペルオキシカルボニル化合物を与えるのに対して、アルコキシ基を有するシリルアルケンの反応は開裂型で進行して、シラカルボン酸エステルを与えることを明らかにしている。本反応は他法では困難なシラカルボン酸エステルの簡便合成法として有用であるが、ケイ素の高い電気陽性のためにエステルからカルボン酸への変換に難があった。今回、シリルアルケンに導入する酸素官能基としてシロキシ基を選択することで、オゾン酸化で生成したシリルシラカルボン酸エステルの加水分解が速やかに進行して、シラカルボン酸が収率よく得られることを見出した。本手法を応用することで、全く新しい経路でキラルシラカルボン酸を不斉合成することにも成功した。これらの研究成果の一部を国際学術誌 (Journal of Organic Chemistry, 2020) に報告した。

4) キラルシラヒドロインダン類の不斉合成

シラシクロペンテノールを不斉合成素子として用いることで、生物活性天然物の重要なキラル骨格の一つであるキラルヒドロインダンのケイ素アナログ合成について検討した。その結果、ジビニル化したシラシクロペンタンの閉環メタセシスによる五、六縮環骨格の構築に成功し、様々な官能基を有するキラルシラヒドロインダン類の不斉合成を達成した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 井川和宣, 友岡克彦	4. 巻 56
2. 論文標題 キラルケイ素分子の不斉合成と生物活性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 411 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.5_411	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazunobu Igawa, Yuuya Kawasaki, Sora Nozaki, Naoto Kokan, Katsuhiko Tomooka	4. 巻 85
2. 論文標題 Ozone Oxidation of Silylalkene: Mechanistic Study and Application for the Synthesis of Silacarboxylic Acid Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4165 ~ 4171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b03350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazunobu Igawa, Yuuya Kawasaki, Yusuke Ano, Takeru Kashiwagi, Kouhei Ogawa, Jun-ich Hayashi, Ryota Morita, Yukari Yoshioka, Kazuhiro Uehara, Katsuhiko Tomooka	4. 巻 48
2. 論文標題 Preparation of Enantioenriched Chiral Organic Molecules by Dynamic Asymmetric Induction from Outer Chiral Source	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 726 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 井川 和宣	4. 巻 75
2. 論文標題 キラルケイ素分子の不斉合成とその立体選択的な変換	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 898 ~ 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.75.898	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazunobu Igawa, Akihiro Kuroo, Daisuke Yoshihiro, Yuki Yamanaka, Katsuhiko Tomooka	4. 巻 28
2. 論文標題 Synthesis of Stereoselectively Functionalized Silacyclopentanes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2445 ~ 2448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1590826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Akihiro Kuroo, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Multi-functionalized Cyclic Silanes
3. 学会等名 The 100th CSJ Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野崎素良, 高田純子, 重松和樹, 宮坂祥司, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 アルコキシシランとカルボアニオンの求核置換反応によるケイ素-炭素結合形成の立体化学
3. 学会等名 第23回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒尾明弘, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 生物活性キラルケイ素分子の創製を指向した環状ケイ素分子の不斉合成
3. 学会等名 第23回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Kuroo, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Chiral Silacyclopentanes and Their Biological Activities
3. 学会等名 Junior ICCEOCA-9
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Kuroo, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 Divergent Asymmetric Synthesis of Chiral Silacyclopentanes
3. 学会等名 NTNU-KU Joint Forum2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川和章
2. 発表標題 珍妙なキラリティーを生み出す有機合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川和章
2. 発表標題 キラルケイ素分子の精密合成とその応用
3. 学会等名 熊本大学理学部特別講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川和宣, 黒尾明弘, 吉廣大佑, 安部雄介, 友岡克彦
2. 発表標題 キラルシラシクロペンタン類の不斉合成とその生物活性
3. 学会等名 Molecular Chirality
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川和宣
2. 発表標題 立体電子効果を活用した新しいアルキン化学
3. 学会等名 化学系協会東北大会有機化学コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒尾明弘, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 多官能基化されたキラルシラシクロペンタン類の不斉合成
3. 学会等名 統合物質創製化学研究推進機構 第4回国内シンポジウム「物質創製化学の多様化と深化」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井川和宣
2. 発表標題 キラルケイ素分子の化学
3. 学会等名 日本化学会新領域研究グループ「有機合成化学を起点とするものづくり戦略」最終研究成果発表シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazunobu Igawa, Daisuke Yoshihiro, Akihiro Kuroo, Yusuke Abe, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis
3. 学会等名 Asymmetric Synthesis of Silacyclopentanes Based on Enantioselective beta- Elimination of Silacyclopentene Oxide (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazunobu Igawa
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Asymmetric Silicon Molecules
3. 学会等名 IRCCS 2nd International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川和宣
2. 発表標題 キラルケイ素分子の不斉合成とその応用
3. 学会等名 第6回 新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒尾明弘, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 キラル2-ヒドロキシシラシクロペンタンの環拡大型[1,2]-Brook転位
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川和宣, 吉廣大佑, 黒尾明弘, 安部雄介, 友岡克彦
2. 発表標題 キラルシラシクロペンタンの不斉合成と反応
3. 学会等名 第28回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井川和宣, 吉廣大佑, 黒尾明弘, 安部雄介, 友岡克彦
2. 発表標題 キラルシラシクロペンタンの不斉合成
3. 学会等名 第44回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井川和宣
2. 発表標題 不斉ケイ素の立体化学制御を基盤とする 新分子の創製と応用
3. 学会等名 分子化学研究所特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazunobu Igawa, Daisuke Yoshihiro, Akihiro Kuroo, Yusuke Abe, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Silacyclopentanes
3. 学会等名 IRCCS The 1st International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井川和宣, 野崎素良, 高田純子, 重松和樹, 宮坂祥司, 友岡克彦
2. 発表標題 キラルアルコキシランに対する有機金属反応剤の求核置換反応
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒尾明弘, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 ヘテロ官能基化されたキラルシラシクロペンタン類の不斉合成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 37
3. 書名 Chiral Silicon Molecules	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 化合物又はその薬理学上許容される塩、光学活性体、医薬組成物、及び化合物の製造法	発明者 友岡克彦, 井川和宣, 黒尾明弘, 吉廣大佑	権利者 国立大学法人九州大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-032202	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----