

平成 20 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19350019

研究課題名 (和文) 光学活性な有機ケイ素化合物の創製と応用

研究課題名 (英文) Synthesis of Enantio-enriched Organosilane and Its Application

研究代表者

友岡 克彦 (TOMOOKA KATSUHIKO)

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号：70207629

研究成果の概要：

多様な光学活性有機ケイ素化合物の不斉合成素子として重要なキラルシラノール類の不斉合成法について検討し、ジアステレオ選択的手法とエナンチオ選択的手法を開発した。また、本法で得られる光学活性なキラルシラノールの立体特異的な官能基変換法の開発に成功した。さらに、ビニルシラン類のオゾン酸化によるアシルシラン合成法を開発した。一方、面不斉を賦与したキラルケイ素化合物の創製についても検討し、その合成と立体化学挙動の解明に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2008 年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：(1)有機元素化学 (2)不斉ケイ素化学 (3)不斉合成

1. 研究開始当初の背景

医薬品などの生理活性分子や機能性材料の構成分子にはキラル分子が数多く見受けられ、それらを立体選択的に合成することは合成化学の重要な課題である。それ故にこれまでに膨大な不斉合成研究がなされてきたが、その大半は sp^3 炭素原子の中心性不斉を有するキラル分子を対象とするものであった。これに対して本研究では、従来ほとんど未開拓であったケイ素の中心性不斉を有するキラル分子を創製し、その利用開拓を目指す。ある種の有機ケイ素化合物に中心性不

が存在することは約一世紀前、Kipping 教授らにより見出されていた。しかしながらその後、キラル有機ケイ素化合物の不斉合成、利用に関しての研究はほとんど未発達であった。この状況は、主として光学活性なキラル有機ケイ素化合物の合成が極めて困難であったことに起因すると考えられる。

2. 研究の目的

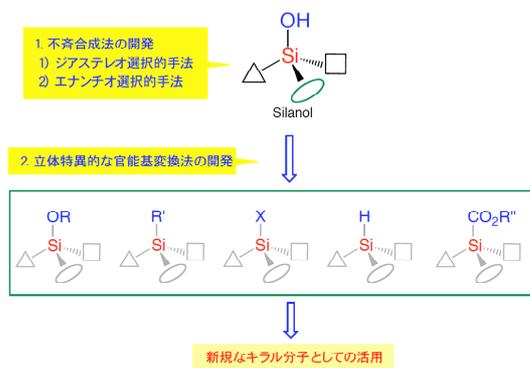
本研究では、「キラル有機ケイ素化合物の汎用的不斉合成」を開発するとともに、その不斉合成法を基盤として「ケイ素不斉の化

学」を系統的に研究，開拓することを目的としている．具体的にはケイ素中心性不斉を有する不斉合成素子としてキラルシラノールを選択し，その効率的な不斉合成法ならびに官能基変換法を開発する．また，それを基盤として多様なキラルケイ素化合物を創製する．さらにまた，本申請者らが進めている「面不斉中員環の化学」とケイ素不斉の化学を組み合わせ，従来にない動的な不斉分子の創製を目指す．

3. 研究の方法

(1) キラルシラノールの効率的な不斉合成法の開発：「立体化学が規定されており，また適切な官能基を有するキラル有機ケイ素化合物」の汎用的キラル合成素子として，光学活性シラノールを選択し，その不斉合成法を開発する．具体的には，環状アセタール系1,4-アリアル移動反応に基づくジアステレオ選択的手法と，ジアルコキシシランの不斉求核置換反応に基づくエナンチオ選択的手法について検討する．

(2) 新規キラルケイ素化合物の創製：多様な官能基を有する光学活性ケイ素化合物の合成を目指して，キラルシラノールの水酸基を種々の官能基に立体特異的に変換する手法を開発する．また，アルケニルシランのオゾン酸化を利用したアシルシラン合成法についても検討する．さらに，中員環骨格を有する環状ジアルコキシシランを設計，合成し，面不斉とケイ素不斉をともに有する新規キラル分子を創製する．

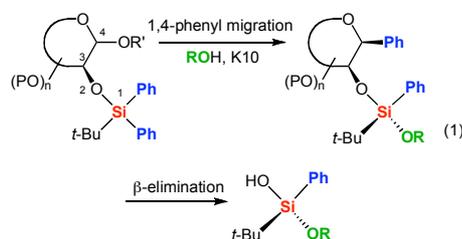


4. 研究成果

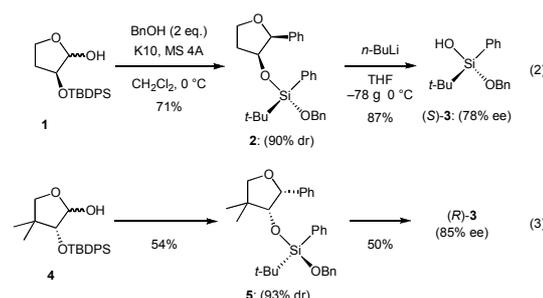
(1) キラルシラノールの効率的な不斉合成法の開発：多様な光学活性有機ケイ素化合物の不斉合成素子として有用と考えられるキラルシラノール類の不斉合成について，1,4-アリアル移動反応に基づくジアステレオ選択的手法と，ジアルコキシシランの不斉求核置換反応に基づくエナンチオ選択的手法の2法を開発した．

① 1,4-アリアル移動反応に基づくジアステレオ選択的合成法：本申請者らは先に，適

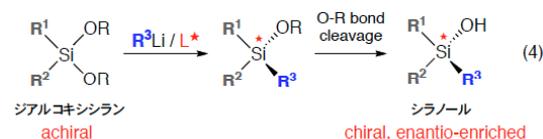
切な位置にシロキシ置換基を有する環状ヘミアミナルに固体酸触媒を作用させると1,4-アリアル移動反応が立体選択的に進行することを見出している．そこで本研究では，この反応を，調製容易な環状ヘミアセタール基質を用いて行うことで光学活性シラノールの効率的な不斉合成法になると期待し，検討した(式1)．



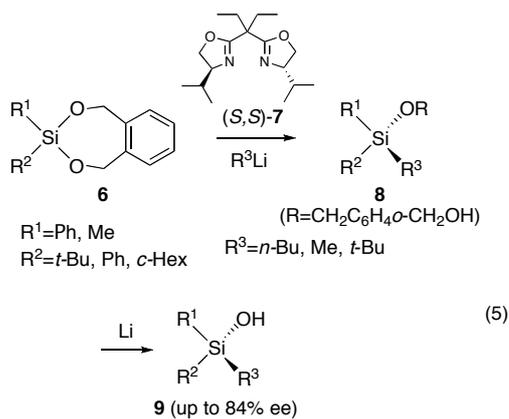
その結果，C2 位に $t\text{-BuPh}_2\text{SiO}$ 基を有するヘミアミナル **1**，**4** に固体酸 K-10，MS 4A の存在下，ベンジルアルコールを作用させると，1,4-アリアル移動反応が円滑に進行し，**2**，**5** が高ジアステレオ選択的に得られることを見出した．さらに，得られた **2**，**5** を強塩基処理することで光学活性シラノール **3** を合成することに成功した(式2,3)．



② ジアルコキシシランの不斉求核置換反応に基づくエナンチオ選択的合成法：アキラルな環状ジアルコキシシランの不斉非対称化を伴う求核置換反応によるキラルシラノールの不斉合成を検討した(式4)．



その結果，7員環のジアルコキシシラン **6** に対して，光学活性ビスオキサジン配位剤 **7** の存在下，アルキルリチウムを作用させることで求核置換生成物 **8** を高エナンチオ選択的に得ることに成功した．さらに，**8** を Birch 還元条件に付すことで，その光学純度を損なうことなくシラノール **9** に誘導した(式5)．本結果は，シラノールのエナンチオ選択的な不斉合成の最初の例である．

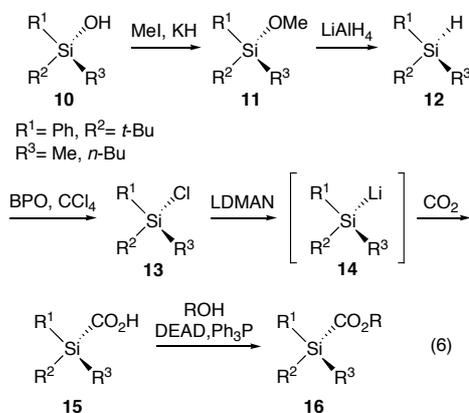


さらに本研究では、ジアリル構造を有するアキラル環状ジアルコキシシランに対して不斉塩基を作用させることで、不斉非対称化を伴う δ -脱離反応を行い、これによりキラルシラノールを立体選択的に得ることに成功した。

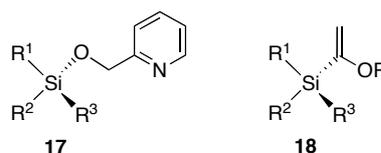
(2) 新規キラルケイ素化合物の創製

① 光学活性シラノールの官能基変換法の開発

光学活性シラノールの水酸基を立体特異的に官能基変換することで多様なキラルケイ素化合物の不斉合成を行った。まず第一に、カルボキシル基の導入を目指し、シラノール水酸基をエーテル化、ヒドリド還元、塩素化を経て塩化シラン **13** に変換、さらに塩素-リチウム交換、カルボキシル化反応を行った。その結果、光学活性カルボキシシラン **15** を原料のシラノールと同等の光学純度で得ることに成功した。本結果は、これら一連の官能基変換が全て立体特異的に進行していることを意味している。本研究ではさらに、**15** のカルボキシル基をエステル基へ変換し、アシルシラン **16** を得ることに成功した。これらの結果は、光学活性なアシルシラン類の最初の合成例である。



上述の検討により、当初の目的を達成したが、その変換には湿気などに対して不安定な塩化シラン **13** を経由するという難点があった。この問題を解決するために本研究ではさらに、シラノール水酸基の新しい活性化・変換法について検討した。その結果、ピリジンメタノール基を導入したケイ素エーテル **17** の求核置換反応が円滑かつ立体特異的に進行することを見出した。一方、アシルシラン **16** 合成の別法として、アルコキシ基が置換したビニルシラン **18** のオゾン酸化が有効であることを明らかにした。



これら新規に開発した官能基変換法を適宜選択、もしくは組み合わせる用いることにより、従来合成困難であった多様なキラルケイ素化合物の不斉合成が可能になった。

② 面不斉とケイ素中心性不斉を共に有する環状ケイ素化合物の創製

「面不斉を賦与したキラルケイ素化合物」の創製を目的として、*E*-オレフィン部位を有する 8 および 9 員環ジアルコキシシランを設計・合成するとともに、それらの立体化学挙動を精査した。その結果、これらの分子に動的な面不斉が存在することが、またその立体化学的安定性は環員数のみならず、ケイ素上置換基によっても大きく変化することが明らかになった。さらにまた、9 員環ジアルコキシシランの面不斉を中心性不斉に立体特異的に変換することにも成功した。

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)

- ① Igawa Kazunobu; Sakita Kyohei; Murakami Masanori; Tomooka Katsuhiko
 Partial Oxydation of Alkenylsilane with Ozone: A Novel Stereoselective Approach for the Diol- and Triol-derivatives
Synthesis **2008**, 1641-1645.

- ② Nakazaki Atsuo; Usuki Junji; Tomooka Katsuhiko

Stereoselective 1,4-Phenyl Migration from Silicon to Carbon in α -Siloxy Cyclic Acetal Systems: A Concise Synthesis of 1,2-*cis* Phenyl C-Glycoside and Enantioenriched Silanol
Synlett **2008**, 2064-2068.

- ③ Igawa Kazunobu; Takada Junko; Shimono Tomohiro; Tomooka Katsuhiko
Enantioselective Synthesis of Silanol
J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 16132-16133.

[学会発表] (計 14 件)

- ① 友岡克彦
非天然型キラル小分子の化学
近畿化学協会有機金属部会 第 4 回例会,
2008 年, 2 月 1 日, 大阪
- ② 古閑直人, 井川和宣, 友岡克彦
キラルカルボキシシランの合成とその反応
日本化学会 第 88 春季年会, 2008 年,
3 月 27 日, 東京
- ③ 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦
アルケニルシランのオゾン酸化: α -シリ
ルペルオキシケトンの合成とその反応
日本化学会 第 88 春季年会, 2008 年,
3 月 27 日, 東京
- ④ 井川和宣, 崎田享平, 村上正徳, 河崎悠也,
友岡克彦
アルケンの新規付加型酸化: アルケニルシ
ランのオゾン酸化
第 50 回 天然有機化合物討論会, 200
8 年, 10 月 1 日, 福岡
- ⑤ Igawa Kazunobu; Murakami Masanori;
Sakita Kyohei; Kawasaki Yuuya;
Tomooka Katsuhiko
A Novel Facet of Ozone Oxidation:
Addition-type Oxidation of Alkene
The 9th International Symposium on Organic
Reactions, 2008 年, 11 月 22 日, 台
湾
- ⑥ 古閑直人, 井川和宣, 友岡克彦
キラルカルボキシシランの不斉合成
有機合成化学協会 九州山口支部 第 2
0 回若手研究者のためのセミナー, 200
8 年, 12 月 13 日, 福岡
- ⑦ Igawa Kazunobu; Takada Junko;

Shimono Tomohiro; Tomooka Katsuhiko
Enantioselective Synthesis of Chiral
Silanol: Asymmetric Nucleophilic
Substitution Reaction of Achiral
Dialkoxysilane
*Chemistry of Organic & Polymer
Materials for Ubiquitous ICT*, 2008
年, 12 月 21 日, 福岡

- ⑧ 宮坂祥司, 本村彰悟, 井川和宣, 友岡克彦
面不斉を有する環状ジアルコキシシラン
の合成とその反応
日本化学会 第 89 春季年会, 2009 年
, 3 月 29 日, 千葉
- ⑨ 井川和宣, 友岡克彦, 古閑直人
アルケニルシランのオゾン酸化: カルボキ
シランエステルの新規合成法
日本化学会 第 89 春季年会
2009 年, 3 月 29 日, 千葉
- ⑩ 三宅裕樹, 平島亮一, 井川和宣, 友岡克彦
シラノールの保護・活性化基の開発
日本化学会 第 89 春季年会
2009 年, 3 月 29 日, 千葉

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

- ① シラノール類とその中間体及びその製造方
法並びにアルコール類の製造方法
友岡克彦, 井川和宣, 齊藤大介
特許番号: 第 4200418 号
取得: 平成 20 年 10 月 17 日

[その他]

ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka/tomooka/Top%20Page.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友岡 克彦 (TOMOOKA KATSUHIKO)
九州大学・先導物質化学研究所・教授
研究者番号: 70207629

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

井川 和宣 (IGAWA KAZUNOBU)
九州大学・先導物質化学研究所・助教
研究者番号: 80401529