

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02743

研究課題名（和文）キラルケイ素分子の精密合成法開発と新規生物活性分子創製への展開

研究課題名（英文）Development of Fine Synthetic Method for Chiral Silicon Molecules toward Novel Bioactive Molecules

研究代表者

井川 和宣（Igawa, Kazunobu）

熊本大学・大学院先端科学研究部（理）・教授

研究者番号：80401529

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではキラルケイ素分子の汎用的かつ効率的な不斉合成法としてシラシクロペンテノールの立体特異的な変換や環拡大転位の開発を行った。また、新規キラルシラカルボン酸誘導体の不斉合成に成功するとともに、高い反応性を有するシラジヒドロイソベンゾフランを設計し、その求核置換反応が立体特異的に進行することを明らかにした。さらに、本研究の過程においてナトリウムチャンネルに対して強力に作用するアミノシラシクロペンタンを新たに開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、高い活性や機能を有する医薬品や機能性分子の開発を目的として不斉炭素を有するキラル炭素分子の不斉合成法が数多く開発されている。これに対して本研究では不斉ケイ素を有するキラルケイ素分子の効率的かつ実用的な不斉合成法の開発を行った。キラルケイ素分子は自然界に存在しない人工キラル分子であり、ケイ素の特性を活かした新しい医薬品や機能性材料としての利用が期待できる。本研究では多様に官能基化されたキラルケイ素分子の不斉合成法を開発するとともに、新たな生物活性キラルケイ素分子を開発することに成功した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have developed practical and efficient approaches to functionalized chiral silicon molecules based on the enantiocontrol and stereospecific transformation of silacyclopentenols. Moreover, we have found that an aminosilacyclopenten have strong binding activity toward sodium channel.

研究分野：有機合成化学

キーワード：キラルケイ素分子 不斉合成 生物活性分子 シラシクロペンタン 立体特異的変換

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

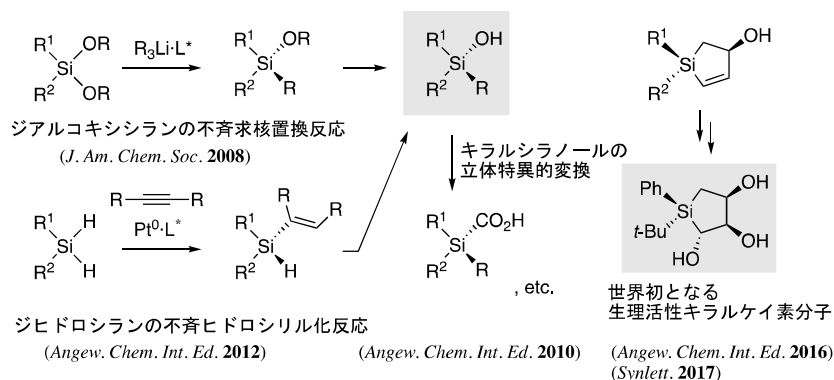
ケイ素は地殻中で 2 番目に存在量の多い元素であり、砂や岩石中にシリカやケイ酸塩として無尽蔵に存在している。このケイ素を有機分子に組み込んだ有機ケイ素分子は、シリコンなどの機能性高分子からシロールなどの有機電子デバイスの電子輸送材料まで幅広い用途を持ち、その重要性は論を俟たない。これら有機ケイ素分子の機能は主として、炭素の結合と比べて高いケイ素-炭素結合、ケイ素-酸素結合の結合エネルギー、炭素に比べて長い結合半径と高い電気陽性、また、炭素には無い高配位性や  $\sigma$ - $\pi$  共役形成能によって発現する。また、ケイ素上に四つの異なる置換基を導入すると、不斉炭素と同様に不斉ケイ素となり得ることが古くから知られている(不斉ケイ素に関する初めの報告: F. S. Kipping, *J. Chem. Soc.* 1907)。



生体分子の多くは不斉炭素の立体化学の集積化によってキラル三次元構造を構築し、その高度な機能を発現している。それ故に、不斉ケイ素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」とみなすことができる。しかしながら、キラルケイ素分子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。これに対して、研究代

表者はキラルケイ素分子のエナンチオ選択的な不斉合成法の開発研究を展開するとともに、その高立体選択的な変換によって高度に官能基化された様々なキラルケイ素分子を不斉合成することに成功していた。さらに、その研究過程においてキラルケイ素分子が特異な生理活性を示すことを明らかにしていた。

本申請者がこれまでに不斉合成したキラルケイ素分子

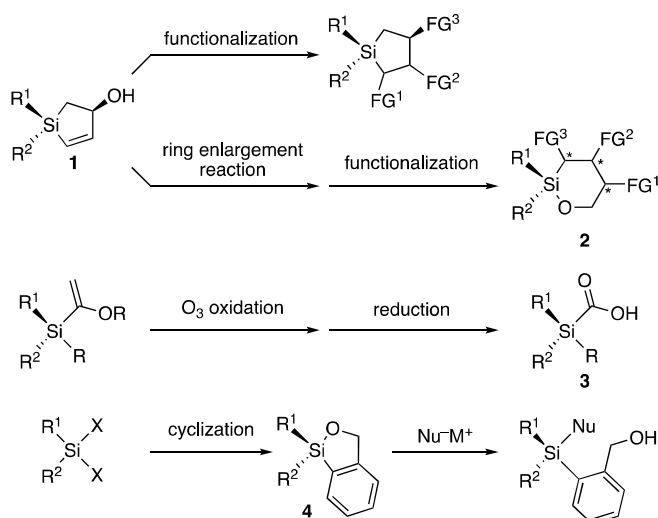


### 2. 研究の目的

本研究の目的は立体化学制御法と立体選択的変換法の開発に基づくキラルケイ素分子の精密合成法の開拓と、それを基盤とする新規生物活性物質の開発である。現代の有機合成化学においては、キラル炭素分子の精密合成法が成熟し、それを基盤として多くのキラル生物活性天然物やキラル医薬品、キラル機能性材料の不斉合成法が確立、応用されている。そのような精密合成化学に「ケイ素」を組み込むことによって、従来にはないキラル医薬品やキラル機能性材料の創出が期待される。そのために、高度に官能基化されたキラルケイ素分子の反応性を理解し、ケイ素の特性を活用した新たな精密合成化学の開拓を目指した。

### 3. 研究の方法

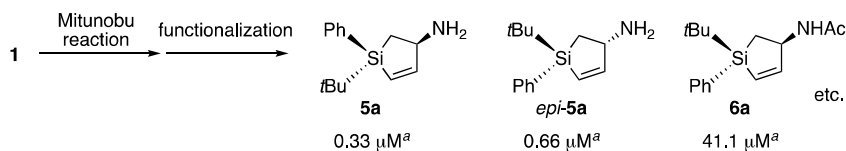
本研究では不斉ケイ素のエナンチオ制御法と不斉ケイ素上における立体選択的変換法を組み合わせることで、高度に官能基化された多様なキラルケイ素分子の不斉合成法を確立し、それを基盤としてケイ素の特性を有する新規生物活性物質を開発することを目的とした。より具体的には、独自の手法によって光学活性体を潤沢に調製することができるキラルシラシクロペンテノール1の更なる官能基化とともに、環拡大反応を開発することで、糖などの生体分子のキラル骨格として重要なキラルオキサン骨格を有するキラルシラオキサン類2を、また、独自のオゾン酸化を基盤と



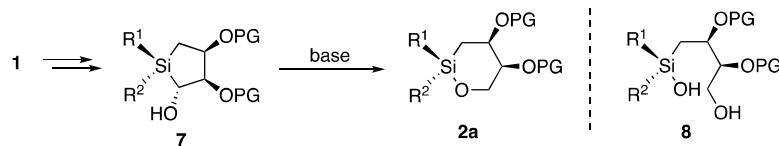
する新手法によるキラルシラカルボン酸類 **3** の不斉合成を目指した。また、新たなキラルケイ素分子としてシラジヒドロイソベンゾフラン **4** を設計し、その効率的な合成法の開発と、求核置換反応による立体選択的変換を目指した。

#### 4. 研究成果

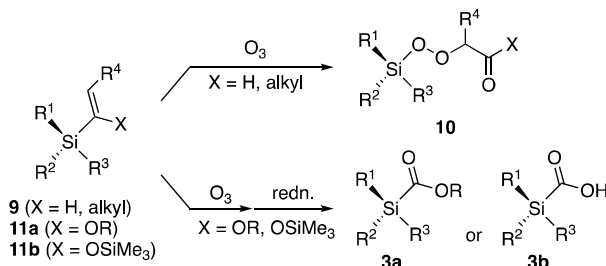
(1) **アミノシラシクロペンタン類の立体選択的合成とその生物活性** 光延反応を用いることでシラシクロペンテノール **1** のヒドロキシ基をアミノ基に変換することに成功した。また、その類縁体を合成して生物活性について評価した結果、アミノシラシクロペンテン **5a** がナトリウムチャンネルに対して強力な結合活性を示すことを見出した。また、エナンチオマー間で 3 倍程度の活性差を示すことも明らかにした。



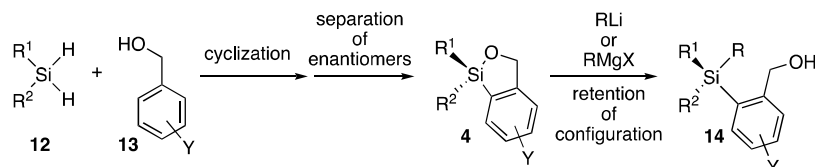
(2) **キラルシラオキサンの合成** 我々の手法で光学活性体を潤沢に得ることができるキラルシラシクロペンタンを不斉合成素子として活用して、様々な生物活性天然物やピラノースの環骨格として広く見受けられるキラルオキサンのケイ素アナログ合成について検討した。その結果、**1** から数工程で調製した 2-ヒドロキシシラシクロペンタン **7** に対して適切な塩基を作用させることで、酸素官能基化されたキラルシラオキサン **2a** が立体特異的に得られることを見出した。本反応は形式的に、炭素から酸素アニオンにケイ素が移動する Brook 転位に分類することができる。しかしながら、その反応機構について精査した結果、塩基の選択によっては 2-ヒドロキシシラシクロペンタンが開環したシラノール **8** が得られることを、また、そのシラノールが環化してキラルシラオキサンとなることを明らかにした。これらの結果から、本反応は 2-ヒドロキシシラシクロペンタンの開環反応と生じたシラノールの閉環反応が段階的に進行していると考えられる。



(3) **キラルシラカルボン酸類の新規合成法の開発** 先に我々はアルケニルシラン **9** (X = H, alkyl) のオゾン酸化が付加型で進行して  $\beta$ -シリルペルオキシカルボニル化合物 **10** が高収率で得られることを明らかにしている。これに対して、本研究では **9** のアルケン上にアルコキシ基を導入した **11a** (X = OR) に対してオゾン作用させることで、通常酸化的開裂反応が進行し、還元処理によってシラカルボン酸エステル **3a** が高収率で得られることを見出した。また、X としてトリメチルシリルオキシ基を導入した **11b** のオゾン酸化、還元処理を行うと、トリメチルシリル基が除去されたシラカルボン酸 **3b** が高収率で得られることを明らかにした。本手法を用いることで、新たなキラルシラカルボン酸エステル類とキラルシラカルボン酸類を不斉合成することに成功した<sup>1</sup>。



(4) **キラルシラジヒドロイソベンゾフランの設計、合成と反応** 新たな環状キラルケイ素分子としてシラジヒドロイソベンゾフラン **4** を設計し、種々のジヒドロシラン **12** とベンジルアルコール誘導体 **13** の脱水素環化反応で合成した。キラル固定相を用いた HPLC 分取によって、**4** の光学活性体を調製するとともに、種々の有機金属反応剤との反応について検討した。その結果、アルキルリチウムや Grignard 反応剤による求核置換反応が円滑に進行することを見出すとともに、**4** とベンジルアルコール **14** の絶対立体化学を決定することで、本求核置換反応がケイ素上立体保持で進行していることを明らかにした。



#### < 引用文献 >

1. K. Igawa, Y. Kawasaki, S. Nozaki, N. Kokan, K. Tomooka, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4165-4171.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Igawa Kazunobu, Asano Shusaku, Yoshida Yuki, Kawasaki Yuuya, Tomooka Katsuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Analysis of Stereochemical Stability of Dynamic Chiral Molecules Using an Automated Microflow Measurement System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9651 ~ 9657
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c00914	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 Akihiro Kuroo, Daisuke Yoshihiro, Kazunobu Igawa, and Katsuhiko Tomooka	4. 巻 42
2. 論文標題 キラリシラシクロペンタン類の立体分岐合成	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 九州大学大学院総合理工学府報告	6. 最初と最後の頁 18-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 5件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井川和宣, 浅野周作, 吉田祐樹, 河崎悠也, 友岡克彦
2. 発表標題 マイクロフロー分析法による動的キラリ分子の立体化学挙動解析
3. 学会等名 第118回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井川和宣
2. 発表標題 動的キラリ分子化学の新展開：マイクロフロー分析法による立体化学挙動解析と動的不斉誘起法の開発と応用
3. 学会等名 フロー・マイクロ合成研究会第92回研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野周作, 井川和宣, 吉田祐樹, 河崎悠也, 友岡克彦
2. 発表標題 自動化マイクロフロー分析法による動的キラル分子の立体化学挙動解析
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井川和宣
2. 発表標題 キラルケイ素分子の精密合成とその生物活性
3. 学会等名 第7回ABC-InFO (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井川和宣, 浅野周作, 吉田祐樹, 河崎悠也, 友岡克彦
2. 発表標題 動的キラル分子の立体化学挙動解析を目的とするマイクロフロー自動分析法の開発
3. 学会等名 Molecular Chirality 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井川和宣, 朴振輝, 友岡克彦
2. 発表標題 キラルシラジヒドロイソベンゾフランの合成と求核置換反応
3. 学会等名 日本化学会第101春期年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井川和宣
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 東京大学化学生命工学専攻2020年度談話会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井川和宣
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 名古屋大学GTR-RSMセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井川和宣，友岡克彦
2. 発表標題 キラルケイ素分子の不斉合成と生物活性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会シンポジウム元素の力で切り拓く次世代の低分子創薬（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Chiral Silicon Molecules
3. 学会等名 IRCCS The 4th International Symposium（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒尾明弘, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 環状キラルケイ素分子の不斉合成とその生物活性
3. 学会等名 第30回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒尾明弘, 柿木智行, 井川和宣, 友岡克彦
2. 発表標題 高度に官能基化された環状ケイ素分子の不斉合成
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akihiro Kuroo, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Silacyclopentanes and Silaoxanes
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------