

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 11 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24350048

研究課題名(和文) 高度に官能基化されたキラルケイ素化合物の不斉合成とその応用

研究課題名(英文) Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Chiral Silicon Molecules and Application Thereof

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、多様な骨格や官能基を有する新規キラルケイ素分子の高効率的な不斉合成法を開発した。具体的には、ジヒドロシランの不斉非対称化を伴うアルキンとのヒドロシリル化反応と、アキラルシラシクロペンテンオキシドの不斉ベータ脱離反応を開発し、それらの反応によりキラルアルケニルヒドロシランとキラルシラシクロペンテノールを高エナンチオ選択的に不斉合成することに成功した。さらに、不斉合成したキラルケイ素分子の高立体選択的な変換法を開発し、その研究過程でセロトニン受容タンパクに対する顕著な結合活性を示すキラルシラシクロペンタン誘導体を見出した。

研究成果の概要(英文)：A variety of novel chiral silicon molecules were synthesized in optically active form by highly enantioselective asymmetric desymmetrization of achiral silicon molecules and further stereoselective transformations. 1) Enantioselective hydrosilylation of dihydrosilanes with a chiral platinum catalyst afforded chiral alkenylhydrosilanes in optically active form up to 86% ee, which were converted into chiral silanols in highly stereoselective manner. 2) Enantioselective beta-elimination of silacyclopentene oxides with a novel chiral lithium amide afforded chiral silacyclopentenols in optically active form up to >98% ee, which were converted in to a variety of chiral silacyclopentane derivatives. One of the synthesized silacyclopentane derivatives showed substantial binding activity to a serotonin receptor protein, in which the silicon chirality is the key structural factor for the binding activity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 有機ケイ素分子 ケイ素キラリティー 生理活性

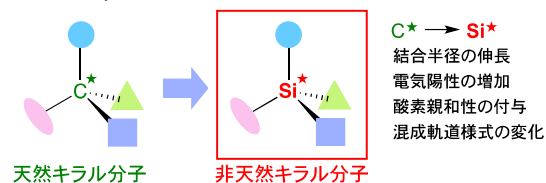
### 1. 研究開始当初の背景

ケイ素はクラーク数が2番目に大きく、砂や岩石中にケイ酸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化合物は、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に利用されており、その重要性は論を待たない。これら有機ケイ素化合物の機能は主として、炭素-ケイ素結合の高い結合エネルギー、ケイ素の炭素に比べて大きな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。さらに、ケイ素は4つの結合に全て異なる置換基を導入するとキラル中心となることが古くから知られている。キラリティーはR/Sの立体化学で元素上に付与されたビット情報であり、生体分子の多くは炭素キラリティーのビット情報を集積化することで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、ケイ素キラリティーを有するキラルケイ素化合物は、自然界からは得ることの出来ない「非天然化合物」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“非天然キラル化合物”であり、約100年前のKippingによる研究以来、数多くの自然科学者を魅了してきた。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る。この100年来の未解決問題に対して、本申請者は先に、環状ジアルコキシシランの非対称化をとまなう核置換反応の開発に成功し、本反応を用いて多様なキラルシラノールの不斉合成を達成した[J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 16132., 取得特許: 特許番号第4200418 (2009年), 第4807549 (2011年)]。さらに、キラルシラノールを不斉合成素子として用いることで、キラルケイ素上にカルボキシル基を有する光学活性なキラルシラカルボン酸の合成にも世界で初めて成功している(Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 728.)。しかしながら、これらの結果はキラルケイ素化合物研究の端緒に過ぎず、キラルケイ素化学を活用した新技術の開発には、より多様な不斉合成法とその機能解明が必須であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、キラルケイ素化合物が有する“ケイ素キラリティーのビット情報”と“有機ケイ素化合物の特性”によって発現する分子機能を基盤として新しいキラルテクノロジーの創出を目指す。具体的には、多様な分子変換が可能なキラルケイ素不斉合成素子を設計し、その効率的な不斉合成法を開発する。キラルケイ素不斉合成素子に対する立体特異的な官能基導入法を開発し、高度に官能基化されたキラルケイ素化合物を創製する。官能基化されたキラルケイ素化合物が有する特異な機能を解

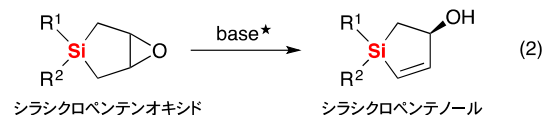
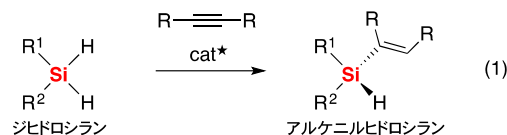
明し、その機能を活用した不斉反応剤、機能性材料、医農薬を創製する、という3つの研究課題に取り組む計画である。1番目の課題である「新たなキラルケイ素不斉合成素子」の開発に関しては、ケイ素キラリティーを制御するための新しい遷移金属触媒反応を開発することで、キラルケイ素不斉合成素子の量的供給を目指す。また、2番目と3番目の課題である「キラルケイ素化合物への官能基導入法の開発」と、その「機能解明ならびに应用研究」については、本研究で開発する新たなキラルケイ素化合物とともに、すでに不斉合成法を確立しているキラルシラノールやキラルシラカルボン酸を活用して、キラルケイ素ポリマーや、生体キラル化合物のケイ素アナログを不斉合成し、その应用研究を展開する。



従来にない機能性材料や医薬品として応用する

### 3. 研究の方法

本研究では、キラルケイ素化合物の新たな不斉合成素子としてキラルアルケニルシラン類を設定し、その効率的な不斉合成法と立体特異的変換法を開発を目指す。具体的にはヒドロシランとアルキンのヒドロシリル化反応にキラル遷移金属触媒を組み合わせるエナンチオ選択的なヒドロシリル化反応(式1)、また、シラシクロペンテンオキシドとキラル塩基を組み合わせるエナンチオ選択的な $\beta$ -脱離反応(式2)を開発し、それらの反応で得られる鎖状および環状キラルアルケニルシランを不斉合成素子として応用する。それらの不斉合成法を活用して、キラルケイ素化合物を活用した、不斉反応剤、機能性材料、医農薬の開発を目指す。



### 4. 研究成果

(1) ジヒドロシランのエナンチオ選択的ヒドロシリル化反応：アルキンのヒドロシリル化反応は合成化学的に有用なアルケニルシランの優れた合成反応である。本研究では、アルキンとのヒドロシリル化反応をジヒドロシランに適用し、キラル遷移金属触媒を組み合わせることで鎖状のアルケニル

ヒドロシランをエナンチオ選択的に合成することについて検討した。その結果、キラルホスホナイト配位子と0価白金を組み合わせたキラル触媒が本反応に有効であり、多様なアルケニルヒドロシランを最高 86% ee の光学純度で得ることに成功した。さらに、光学活性アルケニルシランの変換について検討した結果、先に我々が開発した付加型オゾン酸化によって、高立体選択的にキラルアルケニルシランをキラルシラノールに変換することに成功した。

(2) パラジウムナノ粒子触媒を用いた脱水素水和反応：ヒドロシランの脱水素水和反応は効率的なシラノール合成法として有用である。本反応を光学活性ヒドロシランに適用した結果、北海道大学触媒化学研究センターの清水先生によって開発されたパラジウムナノ粒子触媒を用いることで、キラルシラノールの高効率かつ高立体選択的な合成に成功するとともに、本反応の立体化学経路がケイ素上立体反転で進行することを明らかにした。

(3) シラシクロペンテンオキシドのエナンチオ選択的脱離反応：生理活性物質などの基本構造に広く見受けられるキラルシクロペンタン骨格にケイ素不斉を組み込んだキラルシクロペンタン誘導体の立体選択的な構築法の開発を目的として、シラシクロペンテンオキシドのエナンチオ選択的なβ-脱離反応について検討した。その結果、アラニン由来のジアミン型リチウムアミドが本反応に有効であり、多様なシラシクロペンテノールが高エナンチオ選択的(最高>98% ee)に得られるとともに、キラルジアミンの触媒化にも成功した。

(4) シラシクロペンタントリオールの不斉合成と生体機能の解明：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、更に高度に官能基化されたキラルケイ素分子の不斉合成について検討した。具体的には、アルケン部位のエポキシ化と水和によって生理活性天然物や医薬品原薬の部分構造に広く見受けられるシクロペンタントリオール構造を導入した。合成したシラシクロペンタントリオールと種々のタンパクとの結合活性試験を行なった結果、セロトニン受容タンパク 5-HT<sub>2B</sub> に対して優位な結合活性を示すことを、また、エナンチオマー間で活性に大きな差があることを明らかにした。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Kazunobu Igawa, Daisuke Yoshihiro, Yusuke Abe, Katsuhiko Tomooka, Enantioselective Synthesis of Silacyclopentanes, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読あり, 55 巻, 2016, 5814-5818 (掲載論文の中で上位 5% の重要論文である Very Important Paper [VIP] に選抜されました)

DOI: 10.1002/anie.201511728

Kazunobu Igawa, Takeshi Kawabata, Kazuhiro Uehara, Katsuhiko Tomooka, SYNTHESIS AND STRUCTURAL ANALYSIS OF NINE-MEMBERED ENYNE NITROGEN HETEROCYCLES, *Heterocycles*, 査読あり, 90 巻, 2015, 901-906

DOI: 10.3987/COM-14-S(K)109

Kazunobu Igawa, Yuuya Kawasaki, Kosuke Nishino, Naoto Mitsuda, Katsuhiko Tomooka, Asymmetric Ozone Oxidation of Silylalkenes Using a C<sub>2</sub>-Symmetrical Dialkoxysilyl Group as a Chiral Auxiliary, *Chemistry A European Journal*, 査読あり, 20 巻, 2014, 9255-9258

DOI: 10.1002/chem.201402996

Katsuhiko Tomooka, Shouji Miyasaka, Shougo Motomura, Kazunobu Igawa, Planar Chiral Dialkoxysilane: Introduction of Inherent Chirality and High Reactivity in Conventional Achiral Alkene, *Chemistry A European Journal*, 査読あり, 20 巻, 2014, 7598-7602

DOI: 10.1002/chem.201402434

T. Kamachi, K. Shimizu, D. Yoshihiro, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, K. Yoshizawa, Oxidation of Silanes to Silanols on Pd Nanoparticles: H<sub>2</sub> Desorption Accelerated by Surface Oxygen Atom, *The Journal of Physical Chemistry C*, 査読あり, 117 巻, 2013, 22967-22973

DOI: 10.1021/jp408269s

Kazunobu Igawa, Daisuke Yoshihiro, Nobumasa Ichikawa, Naoto Kokan, Katsuhiko Tomooka, Catalytic Enantioselective Synthesis of Alkenylhydrosilanes, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読あり, 51 巻, 2012, 12745-12748

DOI: 10.1002/anie.201207361

〔学会発表〕(計 33 件)

井川和宣, ケイ素を使ったものづくり：新規有機ケイ素分子の創生と応用, 招待講演, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学京田辺キャンパス(京都, 田辺), 2016 年 3 月 26 日

井川和宣, キラルケイ素分子の不斉合成とその生物機能の探索, 招待講演, 分子イメージングセミナー, 理化学研究所 CLST (兵庫, 神戸), 2016 年 2 月 9 日

井川和宣, 「ケイ素」と「歪み」を活用する新しいアルキン化学, 招待講演, 第 27 回触媒化学融合研究センター講演会, 産業技術総合研究所(茨城, つくば), 2016 年 1 月 15 日

井川和宣, 特異な反応性と立体化学的特徴を有する有機ケイ素分子の化学, 招待講演, 第 19 回ケイ素化学協会シンポジウム, ホテルラフォーレ琵琶湖(滋賀, 守山), 2015 年 10 月 23 日

井川和宣, シリル置換不飽和結合の特異な反応性を活用した効率的分子変換法の開発, 招待講演, 理研シンポジウム「有機合成化学を起点とするものづくり戦略」, 理化学研究所(埼玉, 和光), 2014年6月9日

井川和宣, キラル有機ケイ素分子の不斉合成, 招待講演, 日本化学会第94春季年会, 名古屋大学(愛知, 名古屋), 2014年3月27日

井川和宣, キラルケイ素分子の不斉合成: その反応設計と実践, 招待講演, 熊本大学自然科学研究科第1回キラル分子科学研究会, 熊本大学(熊本, 熊本), 2014年3月23日

井川和宣, ケイ素の特性を活用した効率的分子変換法の開発と新分子の創出, 招待講演, 第30回有機合成化学セミナー, せとうち児島ホテル(岡山, 倉敷), 2013年9月18日

Kazunobu Igawa, Reaction Control Using Silyl-substituent Effects: Synthesis of Silylalkenes and Their Ozone Oxidation, 招待講演, The First Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry, Southern Beach Hotel & Resort Okinawa (Japan, Okinawa), 2013年7月17日

井川和宣, 新規キラル分子の創出: キラルケイ素分子の不斉合成, 招待講演, 日本薬学会第133年会, パシフィコ横浜(神奈川, 横浜), 2013年3月28日

井川和宣, シリル置換不飽和結合の特異な反応性を活用した効率的分子変換法の開発, 招待講演, 日本化学会第93春季年会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀, 草津), 2013年3月23日

〔図書〕(計 4件)

井川和宣, 友岡克彦, ペリ環状反応および関連反応, 有機合成実験法ハンドブック 第2版, 丸善出版株式会社, 2015, 677-700

井川和宣, 羽村季之, 抽出, 有機合成実験法ハンドブック 第2版, 丸善出版株式会社, 2015, 153-166

Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Silanecarboxylic Acids and Esters, *Science of Synthesis*, Thieme: Stuttgart, Knowledge Updates 2013/3, 2013, 93-99

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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