

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860008

研究課題名(和文) Lewis塩基-塩化ケイ素複合体を反応性分子素子とする連続型分子骨格構築法の開発

研究課題名(英文) Development of asymmetric sequential reactions for molecular syntheses using Lewis base-chlorosilane complex as reactive species

研究代表者

小谷 俊介 (Kotani, Shunsuke)

熊本大学・大学院先導機構・准教授

研究者番号：50551280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Lewis塩基と塩化ケイ素試薬から生成する高配位ケイ素複合体は、高求電子性部位と高求核性部位を併せ持つ化学種であり、様々な立体選択的反応を促進することが明らかとなっている。

本研究課題では、この化学種を反応中連続的に活性化することで、従来にはない連続的アルドール反応やハロアルドール反応などの立体選択的分子反応を開発した。さらに、開発した不斉反応を活用することで、天然物(-)-エリカノンや光学活性なピラノン誘導体やオキセタン誘導体の立体選択的合成法を開発し、本反応の有用性を提示した。

研究成果の概要(英文)：Hypervalent silicon complexes, which are formed from chiral Lewis bases and chlorosilanes, are chemical species bearing both electrophilic sites and nucleophilic sites, and facilitate various stereoselective transformations.

I developed asymmetric sequential reactions involving double aldol reaction and halo aldol reaction using the sequential formations of hypervalent silicon complexes in the reaction. Moreover, applying the asymmetric reactions to molecular syntheses involving (-)-ericanone and optically active pyranones or oxetanes, we demonstrated utilities of these reactions.

研究分野：有機化学

キーワード：有機合成化学 有機分子触媒 不斉合成 薬学 多成分連結反応 アルドール反応 ホスフィンオキシド ケイ素化合物

1. 研究開始当初の背景

筆者は、これまで、ホスフィンオキシドを有機分子触媒として塩化ケイ素化合物を活性化する不斉反応の開発を行ってきた。その検討において、高配位ケイ素複合体がケトン1分子とアルデヒド2分子間の連続的な不斉アルドール反応を促進することを明らかにした(図1)。本結果は触媒的連続的不斉アルドール反応の初めての例であり、有機合成化学における高配位ケイ素複合体の新たな有用性を示唆するものであった。

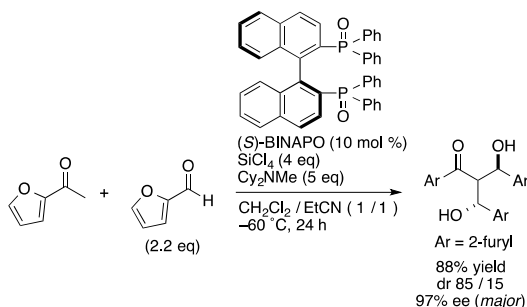


図1. ホスフィンオキシド触媒による連続的不斉アルドール反応

2. 研究の目的

本研究課題では、Lewis 塩基触媒の有用性の拡張、および Lewis 塩基-塩化ケイ素複合体に特有の反応性を開拓することを主軸として、新たな立体選択的分子変換反応を開発することを目的としている。特に、「Lewis 塩基-塩化ケイ素複合体を利用した連続型骨格構築法の開発」ならびに「複合体から解離する求核部位を利用した分子変換反応の開発」を具体的な研究目標として設定している。さらに、「新規ケイ素反応剤の創成」を並行して行うことで、従来にない連続型結合形成を実現し、「Lewis 塩基-塩化ケイ素複合体の反応性分子素子としての有用性を明らかにする」ことを目指している。

3. 研究の方法

本研究は、以下の4つの研究方法にて実施した。

(1) これまでの知見ならびに予備的実験結果を基盤として、ホスフィンオキシド-塩化ケイ素複合体を反応性分子素子とする新規連続型不斉反応を開発する。

(2) ホスフィンオキシド-塩化ケイ素複合体の新たな機能を開拓に努め、これを利用した立体選択的な連続型分子骨格構築法へと展開する。

(3) 上記(1)(2)において、新たに開発した連続型不斉反応を駆使し、高効率的に不斉分子素子の合成を行う。

(4) 開発した連続型分子変換法を鍵反応として活用することで、天然物の単工程不斉全合成を行い、本研究課題の有用性を明確

にする。

4. 研究成果

(1) これまでに筆者は、ホスフィンオキシド-四塩化ケイ素複合体が、鎖状ケトンの連続的な不斉アルドール反応を高立体選択的に促進することを明らかにしている(図1)。アリールメチルケトンでは同一のカルボニル位で2度のアルドール反応が進行したが、今回、筆者はアルキルメチルケトンがカルボニル基の両端でそれぞれ1度ずつアルドール反応を起こすことを見出した(図2)。高ケイ素複合体は、様々な基質において高立体選択的に直線型ダブルアルドール体を与え、広い基質一般性を示すことができた。

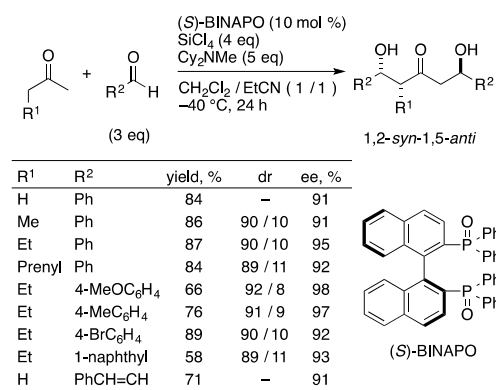


図2. Lewis 塩基-塩化ケイ素複合体を利用した新たな連続的不斉アルドール反応

(2) 直線型生成物を与える連続的不斉アルドール反応を鍵反応として、天然物(-)-エリカノンの単工程不斉全合成を実施した。(-)-エリカノンの不斉合成は、2013年にDiasらによって達成されており、その工程数は10工程であった。開発した連続的不斉アルドール反応を利用することで、工程数の大幅な短縮を目指した。本検討では、新たな触媒としてTIPS-BINAPOを開発し、本触媒が極めて高いエナンチオ選択性(98% ee)を与えることを見出した(図3)。構築した1,9-ジアリールノナノイド誘導体は、2工程の変換を経て(-)-エリカノンへと導くことができた。本合成経路では、市販の

-ヒドロキシベンズアルデヒドから、6工程、総収率65%にて(-)-エリカノンの全合成が可能であり、その合成効率を大きく改善することができた。

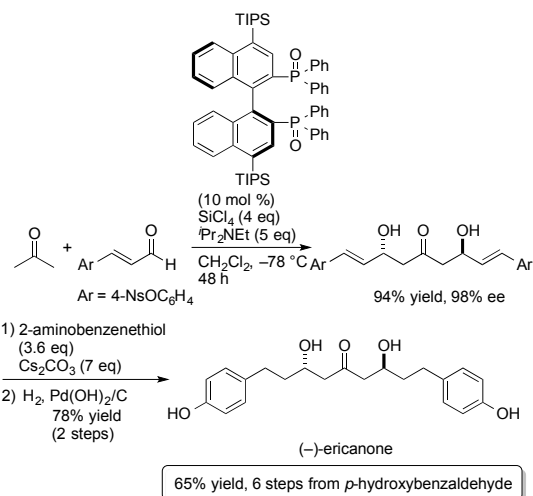


図3. (-)-エリカノンの全合成

(3) 筆者は、ホスフィンオキシド-四塩化ケイ素複合体を利用した Baylis-Hillman 反応を開発している。本反応では、高配位ケイ素複合体から生じる塩化物イオンを α , β -不飽和ケトンの活性化に利用している。今回、塩化物イオンの求核性を利用することで、初めて α , β -不飽和アルデヒドのハロアルドール反応を開発することに成功した(図4)。ケイ素試薬としてトリクロロシリルトリフラートを利用することが有効であることを明らかにし、高収率かつ良好な立体選択性にてハロアルドール体を得ることに成功した。

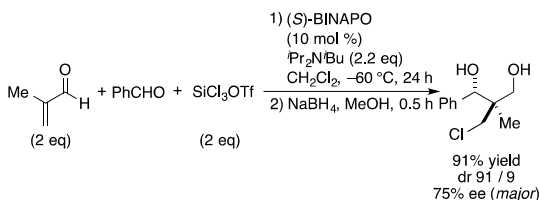


図4. 塩化物イオンの求核付加を活用した不斉ハロアルドール反応

(4) 上述した不斉ハロアルドール反応で得られるジオールは、2つの水酸基、クロロ基とともに、第四級不斉炭素中心を持つ化合物である。筆者は、高度に官能基化された本化合物が1工程で得られることを活用し、これを利用した光学活性オキセタンを行った。その結果、ハロアルドール反応で単離したジオールに、*tert*-ブチルアルコール中、*tert*-ブトキシドおよびジメチルスルホキシドを作用させたところ、良好な化学収率でオキセタン誘導体を得ることができた(図5)。

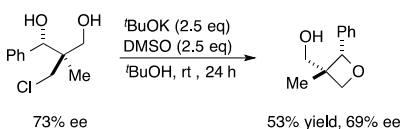
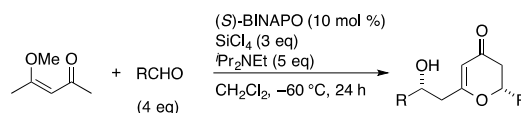


図5. 光学活性なオキセタン化合物の合成

(5) ホスフィンオキシド触媒が溶液中で高配位ケイ素複合体を次々に活性化することを利用して、4-メトキシ-3-ペンテン-2-オン1分子とアルデヒド2分子によるエナント選択的アルドール/ビニロガスアルドール/環化反応へと展開し、新たな結合様式のピラノン誘導体を高エナント選択的に得ることに成功した。有機分子触媒による直接的不斉ビニロガスアルドール型反応の例は極めて少なく、高配位ケイ素複合体の新たな機能を示すことができた(図6)。



R	yield, %	ee, %
Ph	51	98
4-MeOC $_6$ H $_4$	35	93
4-BrC $_6$ H $_4$	70	96
1-naphthyl	28	85
PhCH=CH	48	96

図6. Lewis塩基-塩化ケイ素複合体を利用した不斉アルドール/ビニロガスアルドール/環化反応

(6) アルドール/ビニロガスアルドール反応を鍵反応として、シクロクルクミン誘導体の単工程合成を実施した。4-メトキシ-3-ペンテン-2-オンにアルデヒドを作用させた生成物は、水酸基の脱水とアセチル基の脱保護を経てシクロクルクミンへ誘導できると考えられる。現在、本化合物の合成の最終段階に関する検討を実施している(図7)。

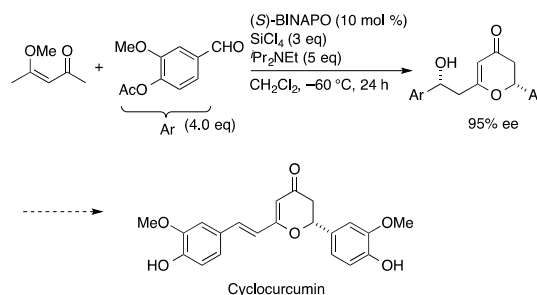


図7. 不斉アルドール/ビニロガスアルドール/環化反応を利用したシクロクルクミンの合成研究

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13件)

小谷俊介, 宮崎詩季, 川原和也, 下田康嗣, 杉浦正晴, 中島誠, Stereoselective Synthesis of Highly Functionalized 2,3-Dihydro-4-pyranones Using Phosphine Oxide as Catalyst, *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 189-192,

DOI:101248/cpb.c15-008, 査読有.
小谷俊介, 甲斐宏祐, 下田康嗣, 杉浦正晴, 中島 誠, Concise Asymmetric Construction of C_2 -symmetric 1,9-diarylnonanoids Using Hypervalent Silicon Complex: Total Synthesis of (-)-Ericanone, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 376-379, DOI: 10.1002/asia.201501080, 査読有.
小谷俊介, 坂本 翠, 大坂間順規, 中島 誠, A Sterically Congested α -Cyanamine as a Cyanating Reagent: Cyanation of Acetals and Orthoesters, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *30*, 6606-6609, DOI: 10.1002/ejoc.201501084, 査読有.
小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Enantioselective Double Aldol Reactions Involving the Sequential Activation of Silicon Tetrachloride by Chiral Phosphine Oxide, *Synlett*, **2014**, *55*, 631-640, DOI: 10.1055/s-0033-1340600, 査読有.
小谷俊介, 久木田健次, 田中佳奈, 一番ヶ瀬友紀, 中島 誠, Lithium Binaphtholate Catalyzed Asymmetric Addition of Lithium Acetylides to Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4809-4816, DOI: 10.1021/jo5005394, 査読有.
小谷俊介, 青木彰平, 杉浦正晴, 小笠原正道, 中島 誠, Phosphine Oxide-catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldol Reaction via Regioselective Enolization of Unsymmetrical Diketones with Tetrachlorosilane, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4802-4805, DOI: 10.1021/o1502269w, 査読有.
小笠原正道, 小谷俊介, 中島 光, 古荘晴香, 宮坂 充, 下田康嗣, Wei-Yi Wu, 杉浦正晴, 高橋 保, 中島 誠, Atropisomeric Chiral Diene in Asymmetric Catalysis: C_2 -Symmetric (Z,Z)-2,3-Bis[1-(diphenylphosphinyl)ethylidene]tetraline as Highly Active Lewis Base Organocatalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798-13802, DOI: 10.1002/ange.201308112, 査読有.

[学会発表](計 43 件)

甲斐宏祐, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, トリクロロシリルトリフラートを用いた連続的不斉アルドール反応による多不斉中心の構築, 日本薬学会第 136 年会, 平成 28 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜(神奈川)
小谷俊介, アリムネイタンレイ, 杉浦正晴, 中島 誠, ホスフィンオキシド触媒による不斉アルドール/ビニロガスアル

ドール反応を利用した 2,3-ジヒドロ-4-ピラノンの不斉合成, 日本薬学会第 136 年会, 平成 28 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜(神奈川)

小谷俊介, 青木彰平, 杉浦正晴, 小笠原正道, 中島 誠, Phosphine oxide-catalyzed enantioselective cross-aldol reactions between ketones, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, 平成 27 年 12 月 16 日, ホノルル(アメリカ合衆国)

甲斐宏祐, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 連続的不斉アルドール反応を利用した複数の不斉中心の同時構築法の開発, 第 32 回日本薬学会九州支部大会, 平成 27 年 11 月 28 日, 九州保健福祉大学(宮崎)

アリムネイタンレイ, 小谷俊介, 宮崎詩季, 下田康嗣, 杉浦正晴, 中島 誠, ホスフィンオキシド触媒による不斉アルドール-ビニロガスアルドール連続反応を利用した 4-ピラノンの立体選択的合成, 第 45 回複素環化学討論会, 平成 27 年 11 月 20 日, 早稲田大学国際会議場(東京)

アリムネイタンレイ, 小谷俊介, 宮崎詩季, 下田康嗣, 杉浦正晴, 中島 誠, Asymmetric Aldol/Vinyllogous Aldol Reaction Catalyzed by Chiral Phosphine Oxide: Stereoselective Synthesis of Functionalized 4-Pyranones, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 平成 27 年 11 月 10 日, リーガロイヤルホテル京都(京都)
甲斐宏祐, 小谷俊介, 下田康嗣, 杉浦正晴, 中島 誠, Enantioselective Total Synthesis of (-)-Ericanone Using Phosphine Oxide-Catalyzed Asymmetric Double Aldol Reaction, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 平成 27 年 11 月 10 日, リーガロイヤルホテル京都(京都)

小谷俊介, Phosphine oxide catalysis of asymmetric aldol reactions between ketones, 第 39 回内藤コンファレンス, 平成 27 年 7 月 7 日, シャトレゼ ガトーキングタム サッポロ(札幌)

甲斐宏祐, 小谷俊介, 下田康嗣, 胡湊, 高申, 久保辰徳, 杉浦正晴, 小笠原正道, 中島 誠, 連続的不斉アルドール反応とこれを鍵反応とする(-)-エリカノンの合成研究, モレキュラー・キラリティー 2015, 平成 27 年 6 月 12 日, 早稲田大学西早稲田キャンパス(東京)

小谷俊介, 青木彰平, 杉浦正晴, 小笠原正道, 中島 誠, ホスフィンオキシド触媒によるケトン間の不斉交差アルドール

ル反応の開発,第107回有機合成シンポジウム,平成27年6月9日,慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂(東京)

小谷俊介,甲斐宏祐,胡湊,下田康嗣,高申,杉浦正晴,小笠原正道,中島 誠,ホスフィンオキシド触媒による連続的不斉アルドール反応を鍵反応とした(-)-エリカノンの短工程合成,第8回有機触媒シンポジウム,平成27年5月10日,沖縄県市町村自治会館・自治会館ホール(沖縄)

甲斐宏祐,小谷俊介,下田康嗣,胡湊,高申,久保辰徳,杉浦正晴,小笠原正道,中島 誠,キラルなホスフィンオキシド触媒による連続的アルドール反応を鍵反応とした(-)-エリカノンの不斉合成研究,第135回日本薬学会年会,平成27年3月26日,神戸学院大学(兵庫)甲斐宏祐,小谷俊介,下田康嗣,久保辰徳,杉浦正晴,中島 誠,連続的不斉アルドール反応を利用した(-)-エリカノンの合成,第31回日本薬学会九州支部大会,平成26年12月7日,第一薬科大学(福岡)

小谷俊介,ホスフィンオキシドによる不斉触媒反応を基軸とする高効率な分子構築法の開発,第351回触媒化学研究センターコロキウム,平成26年10月23日,北海道大学(札幌)

小谷俊介,甲斐宏祐,下田康嗣,久保辰徳,杉浦正晴,中島 誠,ホスフィンオキシド触媒による連続的不斉アルドール反応を鍵反応とした(-)-エリカノンの合成に関する研究,第56回天然化合物討論会,平成26年10月15日,高知県立県民文化ホール(高知)

甲斐宏祐,小谷俊介,青木彰平,杉浦正晴,小笠原正道,中島 誠,ジケトンの分子内不斉アルドール反応とその(R)-(+)-タニコリド合成への応用,第44回複素環化学討論会,平成26年9月11日,札幌市民ホール(北海道)

甲斐宏祐,小谷俊介,青木彰平,杉浦正晴,小笠原正道,中島 誠,連続的不斉アルドール反応とこれを利用した(-)-ericanoneの合成に関する研究,第51回化学関連支部合同九州大会,平成26年6月28日,北九州国際会議場(福岡)

小谷俊介,甲斐宏祐,久保辰徳,下田康嗣,杉浦正晴,中島 誠,連続的不斉アルドール反応を利用したエリカノンの合成研究,第134回日本薬学会年会,平成26年3月26日,熊本大学(熊本)坂本 翠,大坂間順規,小谷俊介,中島 誠,トリクロロシリルトリフラートを反応剤とする新規反応の開発とオキソニウムカチオン中間体の検出,第134回日本薬学会年会,平成26年3月26日,熊

本大学(熊本)

宮崎詩季,下田康嗣,川原和也,杉浦正晴,小谷俊介,中島 誠,Lewis 塩基を触媒とする連続的不斉アルドール反応を利用した立体選択的なピラノン環構築法の開発,第30回日本薬学会九州支部大会,平成25年12月8日,長崎国際大学(長崎)

21 野崎裕乃,小谷俊介,杉浦正晴,中島 誠,不斉クロロ化アルドール反応を活用したキラルなオキセタンの合成法の開発,第30回日本薬学会九州支部大会,平成25年12月8日,長崎国際大学(長崎)

22 坂本 翠,大坂間順規,小谷俊介,中島 誠,-アミノアセトニトリルをシアノ化剤としたアセタールのシアノ化反応の開発,第30回日本薬学会九州支部大会,平成25年12月7日,長崎国際大学(長崎)

23 小谷俊介,下田康嗣,久保辰徳,甲斐宏祐,杉浦正晴,中島 誠,Lewis 塩基触媒による連続的不斉アルドール反応,第39回反応と合成の進歩シンポジウム,平成25年11月5日,九州大学(福岡)

24 青木彰平,小谷俊介,杉浦正晴,中島 誠,Lewis 塩基触媒によるケトン間の不斉アルドール反応の開発,第39回反応と合成の進歩シンポジウム,平成25年11月5日,九州大学(福岡)

25 野崎裕乃,小谷俊介,杉浦正晴,中島 誠,不斉クロロ化アルドール反応を用いたキラルなヘテロ四員環化合物の合成,第43回複素環化学討論会,平成25年10月17日,長良川国際会議場(岐阜)

26 宮崎詩季,小谷俊介,杉浦正晴,中島 誠,連続的不斉アルドール反応を利用した立体選択的なピラノン誘導体の合成法の開発,第25回若手研究者のためのセミナー,平成25年8月24日,九州大学(福岡)

27 宮崎詩季,下田康嗣,小谷俊介,杉浦正晴,中島 誠,連続的不斉アルドール反応を利用した立体選択的なピラノン誘導体の合成法の開発,第50回化学関連支部合同九州大会,平成25年7月6日,北九州国際会議場(福岡)

28 坂本 翠,小谷俊介,中島 誠,嵩高いシアノアミンが促進するアセタールのシアノ化反応の開発,第50回化学関連支部合同九州大会,平成25年7月6日,北九州国際会議場(福岡)

29 青木彰平,小谷俊介,杉浦正晴,中島 誠,キラルなホスフィンオキシド触媒によるケトン間の不斉アルドール反応の開発,第23回万有福岡シンポジウム,平成25年6月1日,九州大学医学部百年講堂(福岡)

30 小谷俊介,下田康嗣,久保辰徳,杉浦正晴,中島 誠, Asymmetric Double Aldol Reaction Catalyzed by Chiral

Phosphine Oxide, 第6回有機触媒シンポジウム, 平成25年5月27日, 大津プリンスホテル(大津)

- 31 青木彰平, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, キラルなホスフィンオキシドを触媒としたケトン間の不斉アルドール反応の開発, 第11回次世代を担う有機化学シンポジウム, 平成25年5月24日, 日本薬学会長井記念ホール(東京)

〔その他〕ホームページ等

<http://ttkuma.kumamoto-u.ac.jp/scholar/kotani/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小谷 俊介 (KOTANI SHUNSUKE)
熊本大学・大学院先端機構・准教授
研究者番号: 50551280