

令和元年5月28日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08168

研究課題名(和文)トリクロロシリル基を配位性活性化基とする連続分子変換法の開発

研究課題名(英文)Development of tandem reactions using trichlorosilyl group as directing group

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ケトン、カルボン酸、アミド、ヒドロキサム酸などのカルボニル化合物のシリルエノール化に関する検討を実施し、カルボン酸(カルボキシル基)を化学選択的にシリルエノール化(エンジオラート化)できることを明らかとした。独自に設計・合成したホスフィンオキシド触媒を利用することで、高収率がかつ高立体選択性にてアルドール付加体を得ることに成功した。さらに、トリクロロシリル基を利用した連続本活性化機構を拡張することで、新たにアルドール/ビニログスアルドール/環化連続反応が進行することを明らかとし、良好な化学収率および高い立体選択性にて4-ピラノン誘導体を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一つのナスフラスコの中で一度に複数の分子変換を行うことは、医薬品の合成効率を向上するだけでなく、新たな合成方法の提供を可能にします。筆者は、ホスフィンオキシドという触媒を利用することで、一度に2あるいは3分子が反応する二重アルドール反応およびアルドール/ビニログスアルドール/環化反応の連続反応を開発しました。さらに、これまで有機合成における利用が難しかったカルボン酸を基質とする触媒的不斉アルドール反応の開発にも初めて成功しました。

研究成果の概要(英文)：We initially examined trichlorosilyl enol formation of various carbonyl compounds involving ketones, aldehydes, carboxylic acids, amides and hydroxamic acids, and found that carboxylic acids was converted to their enediolates in the presence of silicon tetrachloride. The combination of a phosphine oxide, 4,4'-TIPS2-BINAPO afforded the corresponding aldol adducts in high yield and high stereoselectivity. This is the first example of catalytic asymmetric aldol reaction of carboxylic acids.

Extending sequential activation with trichlorosilyl groups, we developed asymmetric aldol / vinylogous aldol / cyclization to obtain 4-pyranone derivatives in good chemical yield with high stereoselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：連続反応
アルドール反応
ホスフィンオキシド
高配位ケイ素複合体
有機分子触媒
不斉反応
トリクロロシリル基
カルボン酸
アルド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筆者は、反応溶液中でホスフィンオキシドならびに塩化ケイ素化合物とこれらから生成する高配位ケイ素複合体との間の動的平衡を活用することにより、触媒的な不斉連続的アルドール反応を初めて開発成功してきた (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3461.)。しかしながら、その詳細な反応機序や活性化機構に関して、未解明の点を多く残していた。今回、上述の連続的不斉アルドール反応において1度目よりも2度目のアルドール反応が速やかに進行することを実験観察により見出し、原料には存在せずアルドール反応後には存在するトリクロロシリル基に注目した。すなわち、トリクロロシリル基がカルボニル基に分子内配位することで、基質の再エノール化を促進し2度目のアルドール反応を顕著に加速していると着想した。しかしながら、トリクロロシリル基の分子内配位による基質の活性化に関する検討は、これまでに行われていなかった。そこで、筆者は、トリクロロシリル基の配位性活性化基としての機能の検証と開拓とともに、ホスフィンオキシド触媒と組み合わせることによる化学選択的かつ立体選択的な連続分子変換法の開発を行う計画を立案した。

2. 研究の目的

筆者は、ホスフィンオキシド触媒により塩化ケイ素化合物を連続的に活性化することで、複数の化学結合の形成と不斉中心の構築を同時に実現する立体選択的連続反応の開発を展開してきた。本申請研究では、基質の連続的な活性化を可能にするトリクロロシリル基に焦点を絞り、トリクロロシリル基の配位性活性化基としての機能の検証と開拓を目指した。さらに、得られた知見を基盤として、トリクロロシリル基を活用した連続分子変換反応の開発や生物活性天然物の迅速全合成へと展開した。すなわち、本申請研究では、トリクロロシリル基を配位性活性化基とした連続分子変換の実現を目指すことを目的とするものである。

3. 研究の方法

(1) トリクロロシリル基による基質活性化の有効範囲の検証と開拓

トリクロロシリル基を介在した六員環構造が、前述の連続的な分子変換を可能にしていると想定したが、トリクロロシリル基が効果的に機能する分子構造に関する検討はこれまでに行っていなかった。そこで、トリクロロシリル基が一般的または特異的に活性化し得る分子構造の探索を行い、その有効範囲を明確することを目指した。また、従来、 α 位の脱プロトン化に限定されていたカルボニル基の活性化様式を拡張し、より多様かつ高度な連続分子変換の実現に向け、 β 位等での脱プロトン化や求電子的活性化についても検討を実施した。

(2) トリクロロシリル基の活性化に基づく新規不斉分子変換法の開発

研究1において見出した新規活性化法とホスフィンオキシド触媒を組み合わせ、新たな連続不斉反応の開発を行った。すなわち、反応溶液中で水酸基やアミノ基をトリクロロシリル化した後、適切な位置に存在するトリクロロシリル基を利用した選択的分子変換を実施した。後処理段階で水酸基やアミノ基に戻すことで、実質的な保護を必要としない効率的な分子変換ができる着想した。さらに、開発した反応を活用し、生物活性天然物の迅速全合成を実施した。前述のアルドール/ビニロガスアルドール反応より生成する4-ピラノン誘導体は生物活性物質に頻繁に見られる構造であり、本反応を鍵反応として様々な生物活性物質の迅速全合成を行い、本研究の特色を明確にすることを目指した。

4. 研究成果

(研究1) トリクロロシリル基による基質活性化の有効範囲の検証と開拓

トリクロロシリル基による基質活性化に関する広範な検証、具体的には、ケトン、カルボン酸、アミド、ヒドロキサム酸などのカルボニル化合物に対してアミンおよびホスフィンオキシド触媒存在下、四塩化ケイ素を作用させ、化学選択的なエノール化が可能であるか検証を行った。その結果、カルボン酸が化学選択的にシリルエノール化(エンジオラート化)されることを明らかとした。本化学変換には2当量の四塩化ケイ素が不可欠であったことから、カルボン酸を2つの四塩化ケイ素が関与し活性化することでビストリクロロシリルエンジオラートを与えていると示唆される。さらに、アルデヒドおよび β -ケトエステルを共存することで、不斉アルドール反応が進行することを見出した。ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性の改善を計るべく、触媒、アミンなど様々な反応条件の検討を実施し、独自に設計した4,4'-TIPS₂-BINAPO触媒が非常に高い立体選択性を与えることがわかった。見出した反応条件は20を超える基質において85%以上、最大で96%のエナンチオ選択性が得られることを明らかとした。特にこれまで反応性の獲得が困難であった脂肪族アルデヒドを反応基質としても良好な化学収率および光学収率を得ることに成功した。本結果は、カルボン酸の触媒的不斉アルドール反応の初めての例であり、本研究課題における重要な研究成果であると考えている。

さらに、四塩化ケイ素がカルボン酸と形成するトリクロロシリルカルボキシラートは、エステルやアミド、ケトンのシリルエノールエーテル化よりも速く、カルボキシ基選択的なアルドール反応が可能であることを見出した。この特異な官能基選択性を利用して、連続的な分子内環化を行うことで、通常では得られない二環性構造を有する環状ラク톤の立体選択的合成にも成功している。通常とは異なるユニークな反応性は、本研究課題の有用性・独自性を示す結

果であると考え。今後は本研究課題で得られた成果を利用した天然物の効率的な合成へと展開する予定である。

(研究2) トリクロロシリル基の活性化に基づく新規不斉分子変換法の開発

BINAPO 触媒、四塩化ケイ素、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを反応剤として、 β -メトキシエノンとベンズアルデヒドの反応を試みたところ、アルドール/ピニロガス型アルドール/環化連続反応が進行し、良好な化学収率および高い立体選択性にて4-ピラノン誘導体を与えることがわかった(収率 55%、85% ee)。これは、1 度目のアルドール反応の後、基質内のトリクロロシリル基がカルボニル基を活性化することで、ピニロガス型アルドール反応が進行していると考えられた。さらに、本反応を利用したシクロクルクミンの短工程全合成を行い、本反応の有用性の明示することができた。この他に独自に見出した四塩化ケイ素による連続活性法を駆使することで、不斉共役付加反応(最大で 83% ee)やケトンとのアルドール反応(最大で 88% ee)などが進行することを研究の端緒として得ることができており、今後これらの反応と利用した連続分子変換法の開発に展開する予定である。

5. 主な発表論文等(計 11 件: 査読有り)

Kotani, S.; Yoshiwara, Y.; Ogasawara, M.; Sugiura, M.; Nakajima, M.
Catalytic Enantioselective Aldol Reactions of Unprotected Carboxylic Acids under Phosphine Oxide Catalysis
Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 15877- 15881. [doi: dx.doi.org/10.1002/anie.201810599]

Sugiura, M.; Kashiwagi, T.; Ito, M.; Kotani, S.; Nakajima, M.
Stereoselective Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds from Enamines
J. Org. Chem. **2017**, 82, 10968-10979. [doi: dx.doi.org/10.1021/acs.joc.7b01923]

Kotani, S.; Kai, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M.
Sequential Catalysis of Phosphine Oxide for Stereoselective Synthesis of Stereopentads
Org. Lett. **2017**, 19, 3672-3675. [doi: dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01719]

Kotani, S.; Hanamura, T.; Nozaki, H.; Sugiura, M.; Nakajima, M.
Enantioselective chlorinative aldol reaction of α -substituted acroleins catalyzed by chiral phosphine oxides
Tetrahedron: Asymmetry, **2017**, 28, 282-287. [doi: dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.01.006]

Alim, N. R.; Miyazaki, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M.; Kotani, S.
Asymmetric aldol/vinylogous aldol/cyclization reaction using phosphine oxide catalysts
Chem. Pharm. Bull. **2017**, 65, 989-993. [doi: dx.doi.org/10.1248/cpb.c17-00540]

Ishikawa, H.; Nishino, H.; Nakajima, M.; Kotani, S.
The 2016 Kumamoto earthquake; reconstruction and countermeasures
Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi/Journal of Synthetic Organic Chemistry, **2017**, 75, 259-263.
[doi: dx.doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.75.259]

Kotani, S.; Kai, K.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M.
Concise Asymmetric Construction of C_2 -symmetric 1,9-Diarylnonanoids Using a Hypervalent Silicon Complex: Total Synthesis of (-)-Ericanone
Chem. Asian J. **2016**, 11, 376-379. [doi: 10.1002/asia.201501080]

Kotani, S.; Miyazaki, S.; Kawahara, K.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M.
Stereoselective synthesis of highly functionalized 2,3-dihydro-4-pyranones using phosphine oxide as catalyst
Chem. Pharm. Bull. **2016**, 64, 189-192. [doi: dx.doi.org/10.1248/cpb.c15-00806]

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 28 件)

Yusaku Yoshiwara, Shunsuke Kotani, Masaharu Sugiura, Makoto Nakajima
Asymmetric aldol reaction of carboxylic acids using chiral phosphine oxide/silicon tetrachloride
Symposium on Molecular Chirality 2018, 2018 年 5 月

Yusaku Yoshiwara, Shunsuke Kotani, Makoto Nakajima
Asymmetric aldol reaction of carboxylic acids under phosphine oxide catalysis
IKCOC-14, 2018 年 11 月

Toshifumi Asano, Shunsuke Kotani, Makoto Nakajima
Stereoselective Synthesis of 2-Fluoro-1,3-diols Using Lithium Binaphtholate- catalyzed
Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction
IKCOC-14, 2018 年 11 月

吉原勇作, 小谷俊介, 中島誠
キラルなホスフィンオキシドを触媒とするカルボン酸の不斉反応の開発
日本薬学会第 139 回年会, 2019 年 3 月

小谷俊介
ホスフィンオキシド触媒が創る高配位ケイ素複合体による立体選択的連続反応の開発
日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月

吉原勇作, 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するカルボン酸の化学選択的不斉アルドール反応
の開発
日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月

吉原勇作, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠
四塩化ケイ素によるカルボン酸の活性化と不斉アルドール反応への応用
第 34 回日本薬学会九州支部大会, 2017 年 12 月

小谷俊介, 甲斐宏祐, 杉浦正晴, 中島誠
キラルなホスフィンオキシドを触媒とする二重アルドール反応を利用した多不斉中心の
立体選択的構築
第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年 11 月

吉原勇作, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島誠
ホスフィンオキシド触媒によるカルボン酸の不斉アルドール反応
日本薬学会第 137 回年会, 2017 年 03 月

小谷俊介, 甲斐宏祐, 杉浦正晴, 中島誠
ホスフィンオキシド触媒による不斉二重アルドール反応を利用した多不斉中心の構築
第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年 11 月

小谷俊介, ALIM R. Nathan, 宮崎詩季, 川原和也, 下田康嗣, 杉浦正晴, 中島誠
ホスフィンオキシド触媒を用いた二重アルドール反応による 2,3-ジヒドロ-4-ピラノンの立
体選択的合成
第 46 回複素環化学討論会, 2016 年 9 月

花牟禮匠矢, 小谷俊介, 野崎裕乃, 杉浦正晴, 中島誠
キラルなホスフィンオキシド触媒を用いた不斉クロロ化アルドール反応の開発
第 53 回化学関連支部合同九州大会・外国人研究者交流国際シンポジウム 2016 年 07 月

〔その他〕

ホームページ等

<http://bunshiyakka.pharm.kumamoto-u.ac.jp>

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。