

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05515

研究課題名(和文) 14族元素を用いた化学種の制御による不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Development of asymmetric synthesis methods by controlling chemical species using Group 14 elements

研究代表者

坂口 和彦 (Sakaguchi, Kazuhiko)

大阪公立大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：80264795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ケイ素の特性を生かした合成手法の開発を目的として、二置換アレニルシランの軸不斉を利用した光学活性な炭素環形成に取り組んだ。その結果、(1) アレニルシランより導いた -シリル- -アルキリデン- -ブチロラクトンを用いた多置換テトラヒドロピラノンの合成、(2) アレニルシランが連結したフェノール類の酸化的分子内環化によるキラルスピロジエノンの合成、(3) アレニルシランが連結したシクロヘキサジエノンの不斉非対称化による縮合[6-5-4]三環式骨格の構築に成功した。また、生成物の化学変換によるいくつかの縮環型多環式骨格の構築にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、キラルアレニルシランを不斉源とした2,5-シクロヘキサジエノンの不斉非対称化、熱的条件下での分子内[2+2]環化付加によるカスケード型縮合[6-5-4]三環式骨格の形成、など、有機分子変換の新たな手法が開発できた。これにより、これまで活用例の少なかったキラルアレニルシランの有用性を実証できた。本研究により構築が可能となった光学活性な炭素環状骨格は、生物活性を有する天然物および非天然物においてしばしば見られる。また、本法により得られる生成物は複雑な構造を持つ多環式有機分子を合成するための有用な合成中間体となることから医薬品合成への活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Aiming to develop synthetic methods that take advantage of the properties of silicon, we worked on the construction of optically active carbocycles using the axial chirality of disubstituted allenylsilanes and succeeded in the following three asymmetric syntheses. (1) Stereoselective synthesis of polysubstituted tetrahydropyranones via acid-promoted cyclization of -silyl- -ethylidene- -butyrolactones with aldehydes and ketones, (2) Synthesis of chiral spiro[4.5]decadienones via chirality-transferring oxidative intramolecular cyclization of allenylsilane-tethered phenols, (3) Synthesis of tricyclic fused 6-5-4 carbocycles via acid-promoted cascade intramolecular cyclization of allenylsilane-tethered cyclohexadienones. We also succeeded in constructing several fused polycyclic skeletons by chemical conversion of these products.

研究分野：有機合成化学

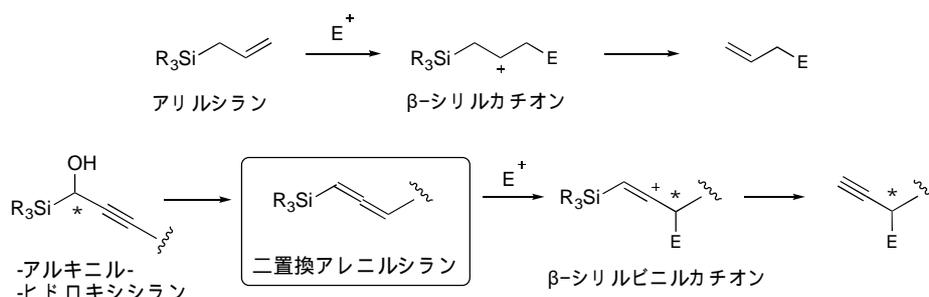
キーワード：アレニルシラン テトラヒドロピラノン スピロシクロヘキサジエノン 縮合[6-5-4]三環式化合物 超原子価ヨウ素 ジエノン-フェノール転位 不斉非対称化 セミピナコール転位

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

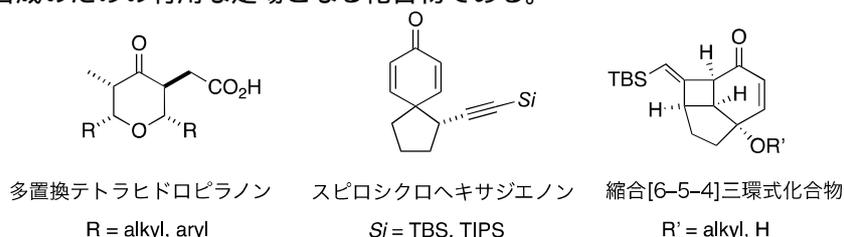
1. 研究開始当初の背景

アリルシラン類は酸性条件下において炭素求核種として種々の炭素求電子種と反応する(細見-櫻井反応)ことから有用な炭素-炭素結合形成法として有機合成で広く利用されている。ここでは、反応中間体である β -シリルカチオン種が隣接するケイ素-炭素結合の軌道との共役により安定化されること(共役効果)が反応の推進力となっている。一方、アレンの両端にケイ素とアルキル基が置換した二置換アレンシランはアリルシランと類似した反応性を持つと同時に軸不斉を持つことから、これを不斉源とした不斉合成が期待できる。しかしながら、アレンシランの軸不斉を不斉合成に利用した例は乏しかった。我々は、これまでに光学活性な β -ヒドロキシシランを利用した合成反応を種々開発してきた。¹⁻¹⁸⁾ 光学活性な α -アルキニル- α -ヒドロキシシランは Myers らの方法¹⁹⁾により簡便に光学活性な二置換アレンシランへ変換できることから、活用例の少ないキラル二置換アレンシランに注目し、不斉合成への展開を推進することとした。



2. 研究の目的

14 族元素であるケイ素の特性を生かした新奇な合成手法の開発が目的である。活用例の乏しいアレンシランの軸不斉を利用した分子間および分子内環化による短行程での光学活性な環状分子の構築を目指した。ターゲットとなる分子は、(1) 多置換テトラヒドロピラノン、(2) 置換スピロシクロヘキサジエノン、(3) 縮合三環式化合物、の3つを設定した。いずれも生物活性を有する天然および非天然化合物においてしばしば見られる骨格を持つと共に、複雑な環状化合物の化学合成のための有用な足場となる化合物である。



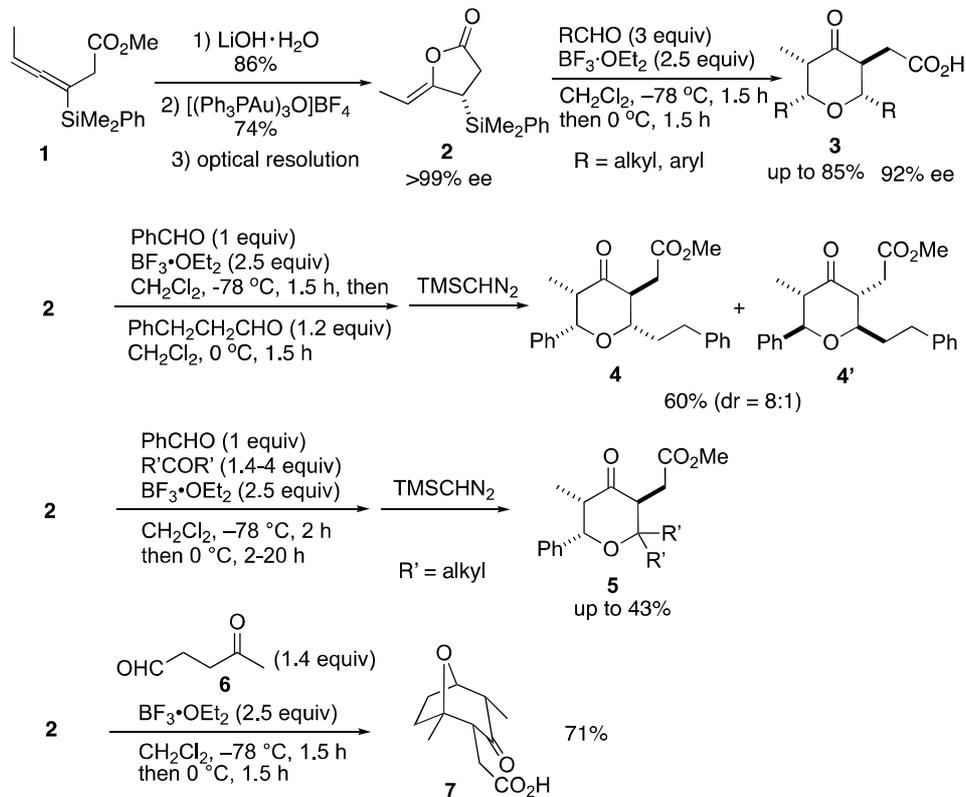
3. 研究の方法

本研究において、坂口(研究代表者)は、これまでの有機合成および有機ケイ素化学の実績を基盤に、ケイ素の特性を生かした新奇な合成手法の開発により、上記化合物の化学合成に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) β -シリル- γ -アルキリデン- γ -ブチロラクトンを用いた立体選択的環化反応の開発²⁰⁾

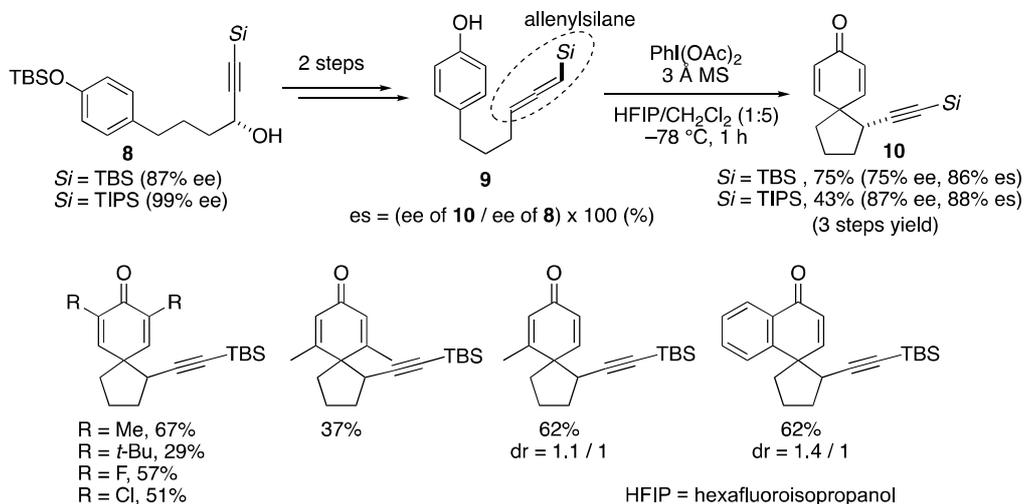
テトラヒドロピラノンは生物活性天然物や医薬品においてしばしば見られる構成要素である。 β -シリル- γ -アルキリデン- γ -ブチロラクトン 2(以下、シリルラクトン)とアルデヒドおよびケトンとの反応による多置換テトラヒドロピラノンの合成法を開発した。シリルラクトン 2は、カルボキシメチル基が置換したアレンシラン 1を金触媒と反応させて合成した(Scheme 1)。1から2の反応ではラセミ化が進行し、軸不斉から炭素中心不斉への不斉転写は成されなかった。今後の課題である。1の光学分割により得たシリルラクトン 2(>99% ee)に対し、ルイス酸存在下、2分子のアルデヒドを反応させると四置換テトラヒドロピラノン 3(92% ee)が立体選択的に得られることを見出した。本反応では、1つ目のアルデヒドが細見-櫻井反応によりシリルラクトンに導入された後、2つ目のアルデヒドを巻き込んだプリンス環化が進行してテトラヒドロピラノンを与える。2種類の異なるアルデヒドの逐次的な導入にも成功しテトラヒドロピラノン 4が得られた。また、アルデヒドとケトンを共存させた条件下では五置換テトラヒドロピラノン 5が合成できた。さらに、分子内にケトンを持つアルデヒド 6を用いることで、ピシクロ骨格を持つ縮環化合物 7の立体選択的合成にも成功した。



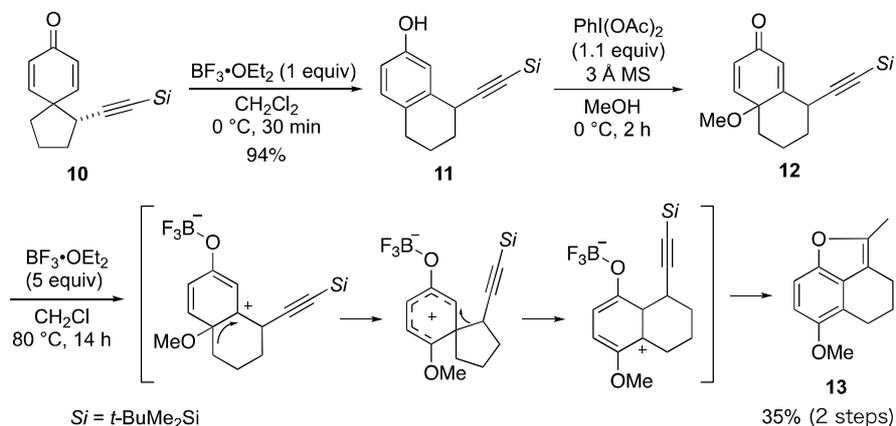
Scheme 1 β-シリル-γ-アルキリデン-γ-ブチロラクトンを用いた立体選択的環化反応

(2) アレニルシランが連結したフェノール類の酸化的分子内環化を用いたキラルスピロジエノンの合成²¹⁾

アレニルシランがメチレン鎖を介して連結したフェノール **9** を光学活性な第二級プロパルギルアルコール **8** より合成した (Scheme 2)。 **9** を超原子価ヨウ素と反応させると、フェノールの脱芳香族化を伴うケイ素の γ 位での分子内環化が起こり、アレンの軸不斉が転写されたシリルエチニル置換スピロジエノン **10** を立体選択的に与えることが分かった。不斉転写率 (es) はシリル基の種類に影響し、立体的にかさ高い TIPS 基のときに最も高かった (88% es)。本反応には種々の置換フェノールが適用でき対応するスピロジエノンを与えた。スピロジエノン **10** にルイス酸を作用させると、転位によりテトラヒドロナフタレン誘導體 **11** へと収率良く変換できた (Scheme 3)。 **11** をメタノール中で超原子価ヨウ素により酸化してジエノン **12** とし、次いでワットポットでルイス酸を作用させると、ジエノン-フェノール転位により三環式ベンゾフラン誘導體 **13** へと変換できた。



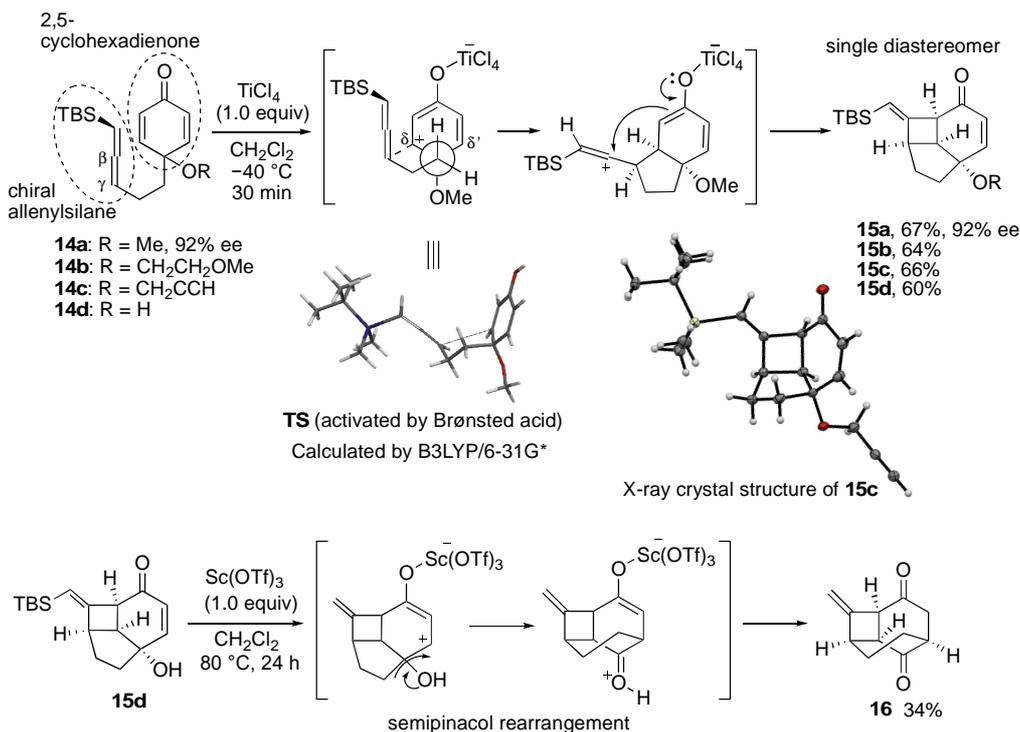
Scheme 2 アレニルシランが連結したフェノール類の酸化的分子内環化によるキラルスピロジエノン **10** の合成



Scheme 3 キラルスピロジエノン10の化学変換

(3) アレニルシランが連結したシクロヘキサジエノンの不斉非対称化²²⁾

アレニルシランがメチレン鎖を介して置換した 2,5-シクロヘキサジエノン **14** (以下、ジエノン誘導体) をルイス酸と反応させると、ケイ素の γ 位および β 位での分子内環化が起こり、6、5 および 4 員環を含む縮合三環式化合物 **15** を光学純度を完全に保持して立体選択的に与えることを見出した。本反応は、アレニルシランの位置および立体選択的な求核攻撃が起点となるカスケード環化であり、熱的条件下での分子内[2+2]環化付加により縮合[6-5-4]三環式骨格の形成に成功した初めての例となる。これにより、キラルアレニルシランを不斉源としたプロキラルな 2,5-シクロヘキサジエノンの不斉非対称化が達成された。環化の立体選択性は、最初の炭素-炭素結合形成の際のジケトンの 2 つの位およびアレンの反応面により決まるが、遷移状態の DFT 計算の結果は実験結果を支持した。シリル基をアルキル基に置換したアナログ基質の反応では環化生成物は得られず、本環化反応にはケイ素が必須である。得られた三環式化合物 **15d** は、Sc(OTf)₃ の存在下、80 °C で 24 時間反応させると脱シリル化と続くセミピナコール転位により、トリシクロ[4.2.2.0^{3,8}]デカン骨格を持つジケトン **16** へと変換できた。



Scheme 4 アレニルシランが連結したシクロヘキサジエノンの不斉非対称化による縮合[6-5-4]三環式化合物の合成と化学変換

上記(1)~(3)の研究成果はいずれも学術論文にて発表した。

<引用文献>

1. K. Sakaguchi, H. Mano, and Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4311–4312.
2. K. Sakaguchi, M. Fujita, and Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4313–4316.
3. K. Sakaguchi, M. Fujita, H. Suzuki, M. Higashino, and Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6589–6592.
4. K. Sakaguchi, H. Suzuki, and Y. Ohfuné, *Chirality* **2001**, 13, 357–365.
5. K. Sakaguchi, M. Higashino, and Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6647–6658.
6. K. Sakaguchi, M. Yamamoto, T. Kawamoto, T. Yamada, T. Shinada, K. Shimamoto, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5869–5872.
7. K. Sakaguchi, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5009–5012.
8. K. Sakaguchi, T. Okada, T. Yamada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3925–3928.
9. K. Sakaguchi, M. Yamamoto, Y. Watanabe, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4821–4824.
10. K. Sakaguchi, T. Okada, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 25–28.
11. K. Sakaguchi, M. Ayabe, Y. Watanabe, T. Okada, K. Kawamura, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5449–5452.
12. K. Sakaguchi, M. Ayabe, Y. Watanabe, T. Okada, K. Kawamura, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10355–10364.
13. T. Okada, N. Oda, H. Suzuki, K. Sakaguchi, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3765–3768.
14. M. Higashino, N. Ikeda, T. Shinada, K. Sakaguchi, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 422–425.
15. T. Okada, K. Sakaguchi, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5740–5743.
16. T. Okada, K. Sakaguchi, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5744–5746.
17. T. Okada, A. Shimoda, T. Shinada, K. Sakaguchi, Y. Ohfuné, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6130–6133.
18. K. Sakaguchi, S. Kubota, W. Akagi, N. Ikeda, M. Higashino, S. Ariyoshi, T. Shinada, Y. Ohfuné, T. Nishimura, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8635–8638.
19. Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4492–4493.
20. S. Ariyoshi, K. Sakaguchi, T. Nishimura, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 11884–11894.
21. R. Kishimoto, Y. Iwakiri, K. Sakaguchi, T. Nishimura, *Synthesis* **2023**, 55, 2713–2729.
22. Y. Iwakiri, R. Kishimoto, K. Sakaguchi, T. Nishimura, *Org. Lett.* **2024**, 26, 3475–3480.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Y. Iwakiri, R. Kishimoto, K. Sakaguchi, T. Nishimura	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis of Tricyclic Fused 6-5-4 Carbocycles via Acid-Promoted Cascade Intramolecular Cyclization of Allenylsilane-Tethered Cyclohexadienones	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3475-3480
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.4c01108	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 R. Kishimoto, Y. Iwakiri, K. Sakaguchi, T. Nishimura	4. 巻 55
2. 論文標題 Synthesis of Chiral Spiro[4.5]decadienones via Chirality-transferring Oxidative Intramolecular Cyclization of Allenylsilane-tethered Phenols	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 2713-2729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-2075-3258	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 S. Ariyoshi, K. Sakaguchi, T. Nishimura	4. 巻 86
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydropyranones via Acid-Promoted Cyclization of α -Silyl- β -ethylidene- γ -butyrolactones with Aldehydes and Ketones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 11884-11894
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c01284	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岩切夕香、岸本遼真、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランが連結したジエノンの分子内環化反応
3. 学会等名 第43回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩切夕香、岸本遼真、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランが連結したジエノンの分子内環化反応
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 R. Kishimoto, Y. Iwakiri, K. Sakaguchi, T. Nishimura
2. 発表標題 Synthesis of Chiral Spiro[4.5]decadienones via Chirality-transferring Oxidative Intramolecular Cyclization of Allenylsilane-tethered Phenols
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂口和彦、岸本遼真、岩切夕香、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランが連結したフェノール類の酸化的分子内環化
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岸本遼真、岩切夕香、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランが連結したフェノール類の酸化的分子内環化
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩切夕香、岸本遼真、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランが連結したジエノンの分子内環化反応
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸本遼真、岩切夕香、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランが連結したフェノールの酸化的分子内環化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩切夕香、岸本遼真、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランを有するジエノンの分子内環化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岸本遼真、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 アレニルシランを有するフェノールの酸化的分子内環化
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸本 遼真・坂口 和彦・西村 貴洋
2. 発表標題 フェノールが連結したアレニルシランの酸化的分子内環化
3. 学会等名 日本化学会第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 有吉 将馬・坂口 和彦・西村 貴洋
2. 発表標題 -シリル- -アルキリデン- -ブチロラクトンとアルデヒドおよびケトンを用いた四置換テトラヒドロピラノンの立体選択的合成
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