

平成29年2月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻789号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

化学

FEBRUARY
2017
Vol.72

2

解説・Review

高分子の“実用表面” の実態に迫る

解説・Research article

キラルケイ素分子の化学

解説・Topics

化学とメタボロミクス

キラルケイ素分子の化学

—地球上に存在しなかったキラル分子をつくりだす

井川和宣・友岡克彦

九州大学先端物質化学研究所

光学活性なキラルケイ素分子は地球上にはまったく存在せず、手に入れるためには化学合成しなければならない。また、そのためには、キラル炭素分子の場合とは大きく異なる工夫が必要となる。ここでは筆者らが開発した不斉合成法を紹介するとともに、それにより得られた光学活性なキラルケイ素分子に関する知見と、それらに何を期待するのかを述べたい。

生命現象を司るキラル分子

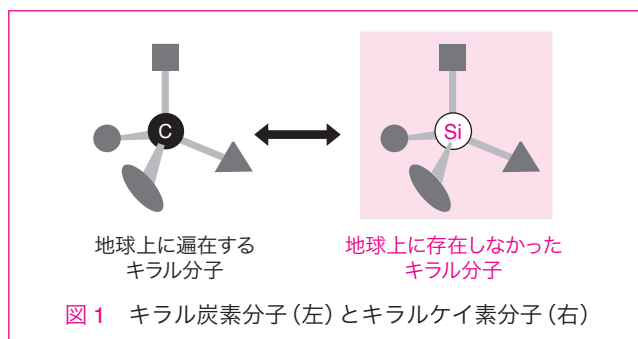
生物は多くのキラル分子によって構成されている。アミノ酸(タンパク質)、核酸(RNA, DNA)、糖質、ステロイドなど、いずれも生命現象に不可欠な役割を担っている。それらはすべて炭素の中心性不斉をもつキラル炭素分子(図1左)である。

キラル炭素分子の研究は、Pasteurによる酒石酸のキラル現象の発見(1849)、その後のvan't HoffとLe Belらによる構造化学的原理の解明(1874)により幕を開け、そこから現在に至るまで有機化学研究の中心課題の一つをなしてきた¹⁾。

なぜ、私たちの世界はキラル炭素分子を生命現象の要として選んだのだろうか。ほかの元素でもよかったのではないだろうか。たとえばキラルケイ素分子(図1右)はどうだろうか。炭素と同族で一つ下の周期に位置するケイ素は「炭素とよく似た元素」であり、また地球上には炭素よりもはるかに多く存在している。それゆえにSFの世界ではしばしばキラルケ

いがわ・かずのぶ ●九州大学先端物質化学研究所助教, 2003年東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了, <研究テーマ>有機合成化学, 構造有機化学

ともおか・かつひこ ●九州大学先端物質化学研究所教授, 1988年慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了, <研究テーマ>有機合成化学, 構造有機化学



イ素分子で構成された「ケイ素生命体」の存在が語られる²⁾。

ところが実際の私たちの世界、地球上には元来、光学活性なキラルケイ素分子は一切存在しない。いかなる動物、植物、微生物もそれをつくりださない。

筆者らは十数年前に偶然、光学活性キラルケイ素分子の新合成法と出会ったのをきっかけとして、これまでいくつかの研究を行ってきた。ここではその概略を紹介したい。

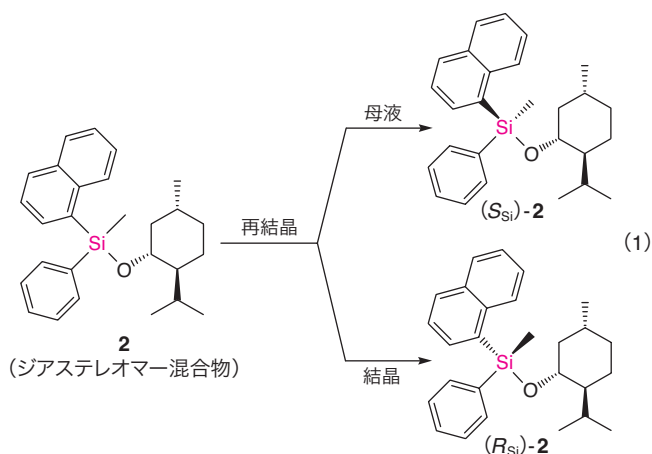
キラルケイ素分子の歴史

キラルケイ素分子の歴史は古く、van't HoffとLe Belがキラル炭素化学の原理を解明した33年後(1907)に、Kippingによって最初の報告がなされている³⁾。彼はキラルケイ素分子1(図2)のラセミ体と光学活性キラルアミンの塩を調製し、

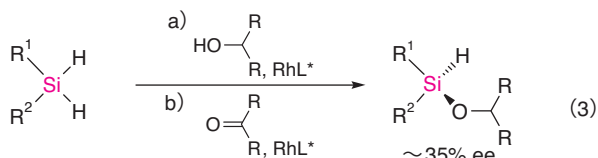
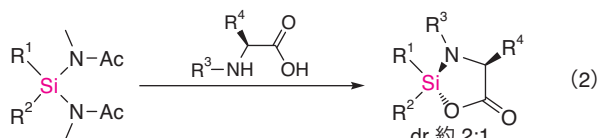


それを分晶することによって光学活性な **1** を得ることに成功し、キラルケイ素分子の存在を実証した。

光学活性キラルケイ素分子の調製に関しては、のちに Sommer らによってメントール由来のシラン **2** のジアステレオマー分割法が開発された (式 1)⁴⁾。この不斉合成法は現在でもしばしば利用されている。



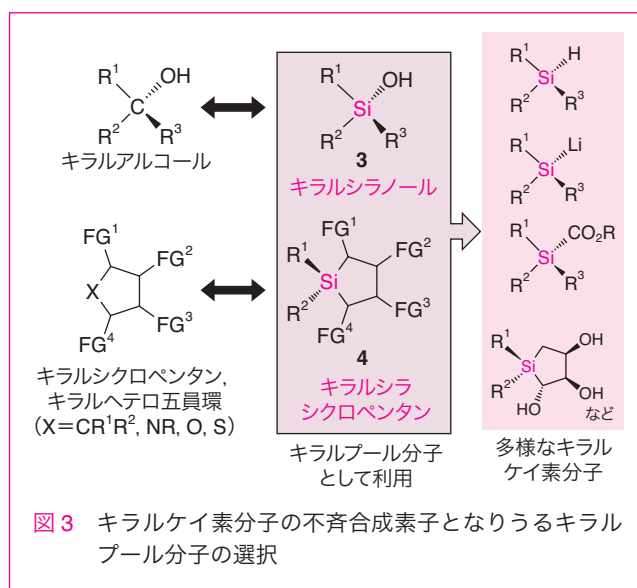
その後、Klebe らによってキラルアミノ酸を用いたジアステレオ選択的な不斉合成 (式 2)⁵⁾ が、また、Corriu らによってキラルロジウム触媒 (RhL*) を用いたジヒドロシランとアルコールの脱水素エーテル化によるエナンチオ選択的な不斉合成 (式 3a)⁶⁾ が報告された。さらに Corriu ら、熊田らによってケトンに対するヒドロシリル化によるエナンチオ選択的な不斉合成 (式 3b)^{7,8)} などの先駆的な研究がなされている。



キラルケイ素分子の不斉合成における問題点

● どのようなキラルケイ素分子を合成標的とするか？

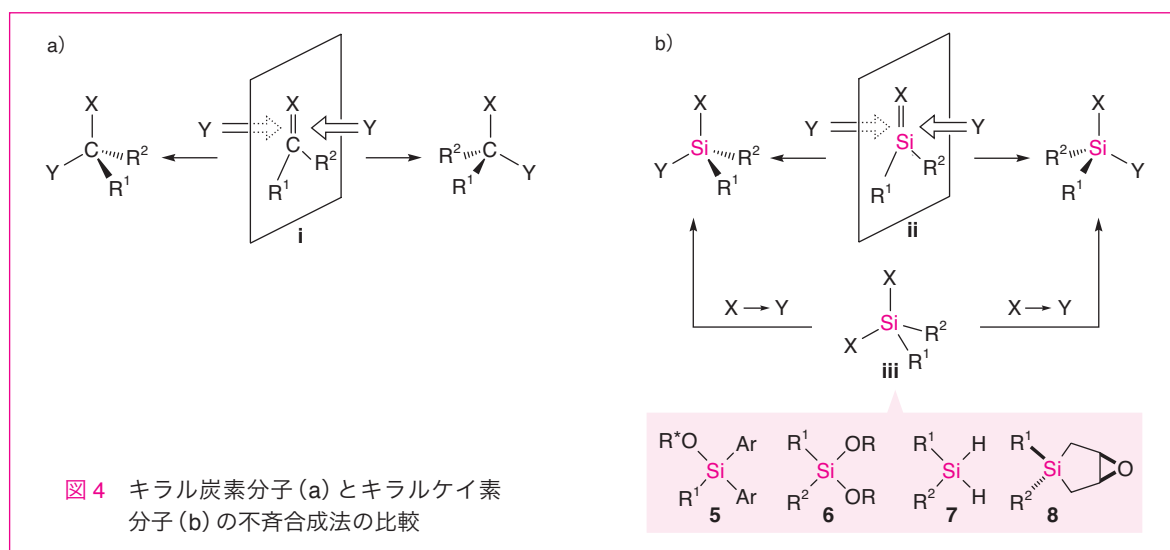
キラルケイ素分子の化学は、キラル炭素分子のそれに比べて圧倒的に未開拓であり、筆者らが研究を開始した当時は、「どのような分子に価値があるか」、「どのような分子をつく



べきか」という指針すらなかった。そこで筆者らは、なるべく多様なキラルケイ素分子を光学活性体として得ることを第一の目的として、さまざまなキラルケイ素分子の不斉合成素子となりうるキラルプール分子を選択、不斉合成するとともに、その官能基の立体特異的変換法の開発を目指した。具体的には、後述のアリール移動反応の発見をきっかけにして、またキラル炭素分子のキラルプール分子としてキラルアルコールが有用であることに習い、キラルシラノール **3** を選択した^{9~13)}。また、生理活性分子として重要な糖、ステロイド、プロスタグランジン、アルカロイドなどに幅広く見受けられる五員環構造のキラル炭素もしくはヘテロ原子をキラルケイ素に置き換えたキラルシラシクロペンタン **4** も選択し、それらの不斉合成を検討した^{14,15)} (図 3)。

● ケイ素に適した不斉合成法とは？

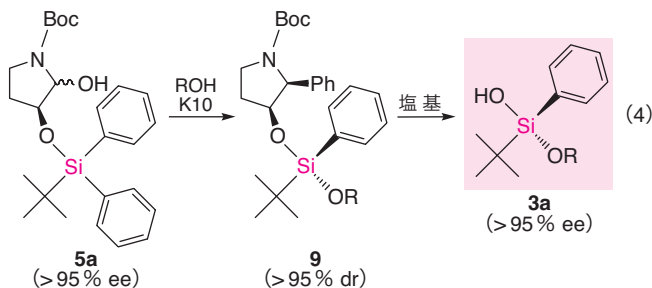
キラル炭素分子の不斉合成では、アキラルなアルケンやアルデヒド、ケトンなどの炭素二重結合を含む化学種 **i** のエナンチオ面選択的官能基化が広く用いられている (図 4a)。キラルケイ素分子も同様に不斉合成できそうなものだが、ケイ素二重結合を含む化学種 **ii** は不安定で反応基質に適さず、この手法は実現困難である (図 4b)。一方、sp³ ケイ素上に同じ置換基を二つ導入した分子 **iii** については多様なものが調製可能であり、また取扱いも容易であることから、その不斉非対称化による不斉合成法が合理的であろうと考えた。これに基づき筆者らは、**3** および **4** をそれぞれケイ素不斉をもたない sp³ ケイ素前駆体 **5~8** の不斉非対称化により不斉合成した。



不斉合成の実際

● アリール 1,4-移動によるシラノールのジアステレオ選択的不斉合成⁹⁾

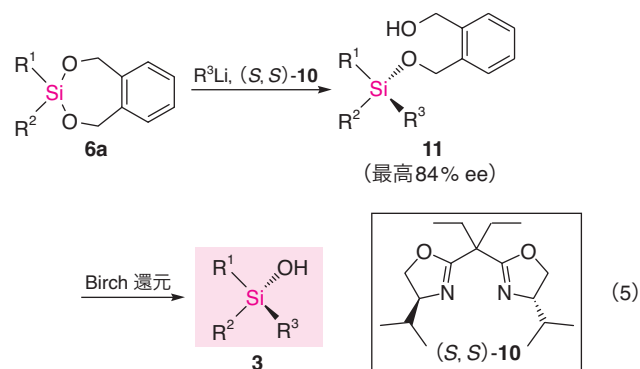
アセタール、ヘミアミナルを用いた有機合成法の研究過程で、光学活性なヘミアミナル **5a** (> 95% ee) に固体酸 K10 存在下、アルコール ROH を作用させると、ケイ素の中心性不斉が制御された化合物 **9** が得られることを見いだした (式 4)。この反応では **5a** のヒドロキシ基保護に用いた TBDPS 基上のジアステレオメリックな二つの Ph 基の一方が選択的に窒素 α 位に 1,4-移動するとともに、RO 基のケイ素上への置換反応が立体特異的に進行したと理解できる。**9** をさらに塩基処理するとシロキシ基が β-脱離し、光学的に純粋なキラルシラノール **3a** (> 95% ee) が得られる。これが筆者らとキラルケイ素分子との出会いであり、キラルシラノールの世界初の不斉合成例となった。



● ジアルコキシシランの不斉求核置換反応によるシラノールのエナンチオ選択的不斉合成¹⁰⁾

前述の反応は基質上の炭素不斉からケイ素不斉を誘起する

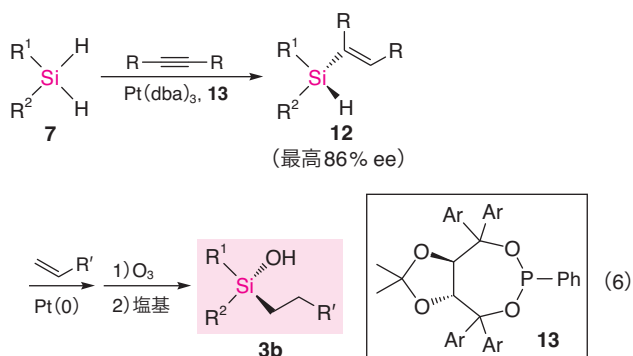
ジアステレオ選択的手法であるために、不斉合成法としては必ずしも効率的ではなかった。そこで次に、より効率的なエナンチオ選択的手法について検討し、アキラルな環状ジアルコキシシランに対する不斉求核置換反応が、光学活性シラノールのよい合成法となることを見いだした。すなわち、環状ジアルコキシシラン **6a** に不斉配位剤の光学活性ビスオキサゾリン **10** の共存下、アルキルリチウムを作用させると置換生成物 **11** が光学活性体 (最高 84% ee) として得られる (式 5)。この **11** を Birch 還元条件に付すことで光学活性シラノール **3** を合成することに成功した。なお、不斉配位剤 **10** を触媒量に減じることできる。



● ジヒドロシランとアルキンの不斉ヒドロシリル化反応によるシラノールのエナンチオ選択的不斉合成¹¹⁾

次に筆者らは、アキラルなジヒドロシラン **7** をアルキンとのヒドロシリル化反応で不斉非対称化させ、光学活性なアルケニルヒドロシラン **12** を得ること、またその変換により光学活性シラノールを不斉合成することを検討した。その結果、

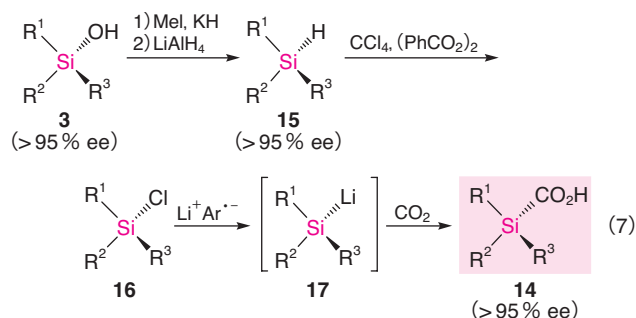
触媒量の白金錯体 $[\text{Pt}(\text{dba})_3]$ と酒石酸由来のホスホナイト配位子 **13** を組み合わせて用いることでヒドロシリル化反応が高エナンチオ選択的に進行し、さまざまな光学活性な **12** を効率的に不斉合成 (最高 86% ee) することに成功した (式 6)。これにより得られた **12** はアルケンとのヒドロシリル化反応、付加型オゾン酸化によりシラノール **3b** に変換できる¹⁶⁾。



● キラルシラカルボン酸の不斉合成¹²⁾

不斉合成した **3** は多様な変換が可能であり、キラルプール分子として有用である。その一例として、キラルシラカルボン酸 **14** の不斉合成への応用を示す (式 7)。

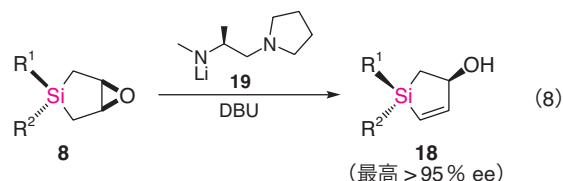
天然キラル分子として重要なキラルカルボン酸のケイ素アナログである **14** には、特異な反応性や物性、また生理活性の発現が期待される。その不斉合成は光学活性シラノール **3** ($> 95\%$ ee) をメチルエーテル化、ヒドリド還元することでヒドロシラン **15** に誘導したのちにラジカル的塩素化、リチオ化により調製した **17** を二酸化炭素と反応させることで行い、**14** を光学活性体 ($> 95\%$ ee) として得ることはじめて成功した。なお、**14** はエステル化反応で通常のカルボン酸とは異なる興味深い挙動を示す。



● シラシクロペンテノールのエナンチオ選択的不斉合成¹⁴⁾

シラシクロペンテンオキシド **8** の不斉非対称化を伴う β -脱離反応によって、シラシクロペンテノール **18** の不斉合成

に成功した。この反応にはアラニン由来の新型リチウムアミド **19** を DBU (ジアザビスクロウンデセン) と組み合わせて用いるのが最適であり、さまざまな **18** を高エナンチオ選択的 (最高 $> 95\%$ ee) に得ることができる (式 8)。



さらに **18** を変換することによって多様なシラシクロペンタン **4** の誘導体を高立体選択的に合成できる (図 5)。

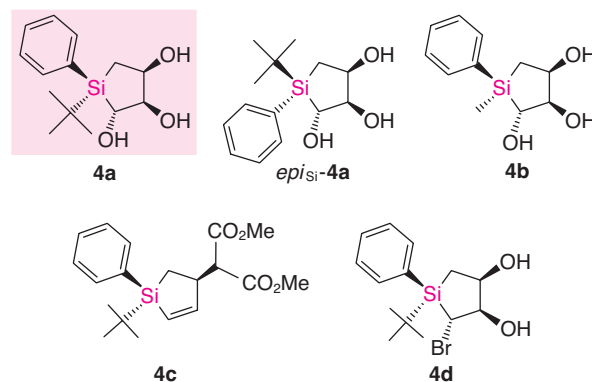
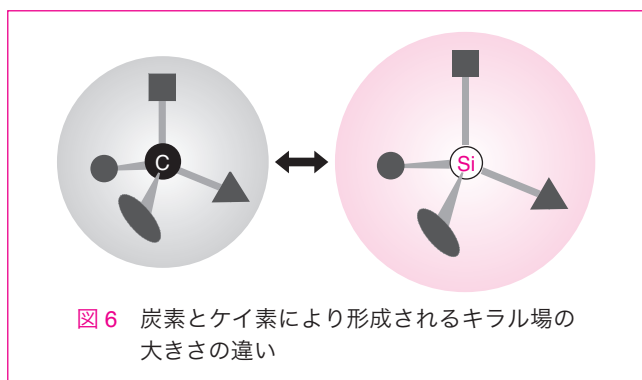


図 5 さまざまなシラシクロペンタン誘導体

興味深いことに、その一つであるキラルシラシクロペンタントリオール **4a** は、セロトニン受容タンパク 5-HT_{2B} に対して顕著な結合活性を示す。一方、**4a** のケイ素不斉エプimer *epi*-**4a** や、*tert*-ブチル基をメチル基に変えた **4b** は有意な活性を示さない。この結果は、ケイ素不斉が生理活性に大きな影響を及ぼすことを示したはじめての例である。現在、筆者らはケイ素上の置換基や周辺の炭素不斉が生理活性に及ぼす効果について精査している。

キラルケイ素分子に期待すること

冒頭においてケイ素を「炭素とよく似た元素」と称したが、実際には当然のことながら「似て非なる元素」である。とくにハロゲンとの高い親和性、安定な高配位構造を形成する、 α -カルボアニオンや β -カルボカチオンを安定化するなどの特性は炭素と大きく異なる。そのため、天然に存在するキラル



生理活性分子の炭素不斉をケイ素不斉に置き換えれば、これまでになく生理活性の発現が期待される。

また、ケイ素は炭素に比べて長い結合長をもつことからキラルケイ素分子によって「大きなキラル場」をつくりだすことができる(図6)。たとえば、炭素-ケイ素結合(1.89 Å)は炭素-炭素結合(1.54 Å)の1.23倍の長さがあることから、キラル場の容積は1.86倍となる。さらにその結合長ゆえに、キラル炭素分子では立体障害が大きくなりすぎて構築できない置換様式も実現できる。

筆者らは、さらに汎用的なキラルケイ素分子の不斉合成法の開発とともに、「キラル炭素分子と似て非なる特性」を利用した「キラルケイ素医薬品」や「キラルケイ素機能性材料」の開発を目指して研究を続けている。

謝辞：本研究の一部は日本学術振興会科学研究補助金、統合物質創製化学研究推進機構、物質・デバイス領域共同研究拠点、住友財団補助金、柿原科学技術研究財団助成金によって行われました。また、東京工業大学名誉教授・中井 武先生にご支援を賜りました。ここに感謝の意を表します。本研究の成果は、東京工業大学大学院応用化学専攻の中崎敦夫博士、白杵順二氏、九鬼隆容氏、齊藤大介氏、高

田純子氏、会田 渉氏、宮坂祥司氏、下野智弘氏、古閑直人氏、三宅裕樹氏、九州大学大学院総合理工学府の吉廣大祐博士、平島亮一氏、市川延雅氏、安部雄介氏、重松和樹氏、黒尾明弘氏らとの共同研究によるものであり、彼らの才能と努力に敬意を表します。

参考文献

- 1) E. L. Eliel, S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds," Wiley, New York (1994); 大木道則 著, 『立体化学 (第4版)』, 東京化学同人 (2002).
- 2) たとえば, I. Asimov, "X' Stands for Unknown," Double day, New York (1984), 邦訳: 山高昭 訳, 『未知のX』, 早川書房 (1986).
- 3) F. S. Kipping, *J. Chem. Soc., Trans.*, **91**, 209 (1907).
- 4) L. H. Sommer, C. L. Frye, G. A. Parker, K. W. Michael, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3271 (1964).
- 5) J. F. Klebe, H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4740 (1966).
- 6) R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *Tetrahedron Lett.*, **14**, 4469 (1973).
- 7) R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Organomet. Chem.*, **64**, C51 (1974).
- 8) T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 331 (1974).
- 9) a) K. Tomooka, A. Nakazaki, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 408 (2000). b) A. Nakazaki, J. Usuki, K. Tomooka, *Synlett*, 2064 (2008).
- 10) K. Igawa, J. Takada, T. Shimono, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 16132 (2008).
- 11) K. Igawa, D. Yoshihiro, N. Ichikawa, N. Kokan, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12745 (2012).
- 12) K. Igawa, N. Kokan, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 728 (2010).
- 13) A. Nakazaki, T. Nakai, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 2235 (2006).
- 14) K. Igawa, D. Yoshihiro, Y. Abe, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 5814 (2016).
- 15) 最近の不斉合成研究例, a) N. Oka, M. Nakamura, N. Soeda, T. Wada, *J. Organomet. Chem.*, **694**, 2171 (2009); b) Y. Yasutomi, H. Suematsu, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 4510 (2010); c) R. Shintani, K. Moriya, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 16440 (2011); d) R. Shintani, H. Otomo, K. Ota, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 7305 (2012); e) Y. Kurihara, M. Nishikawa, Y. Yamanoi, H. Nishihara, *Chem. Commun.*, **48**, 11564 (2012); f) M. Onoe, K. Baba, Y. Kim, Y. Kita, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 19477 (2012); g) R. Shintani, E. E. Maciver, F. Tamakuni, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 16955 (2012); h) J. O. Bauer, C. Strohmman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 720 (2014); i) R. Shintani, C. Takagi, T. Ito, M. Naito, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 1616 (2015); j) Y. Naganawa, T. Namba, M. Kawagishi, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.*, **21**, 9319 (2015); k) R. Shintani, H. Kurata, K. Nozaki, *Chem. Commun.*, **51**, 11378 (2015); l) R. Kumar, Y. Hoshimoto, H. Yabuki, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 11838 (2015).
- 16) K. Igawa, Y. Kawasaki, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **40**, 233 (2011).