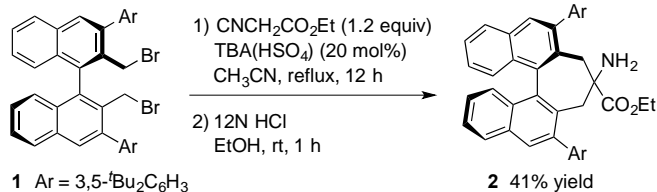
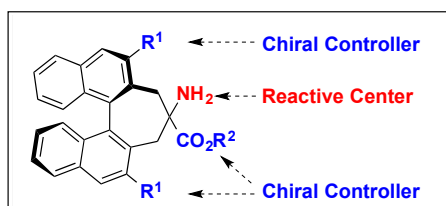


### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

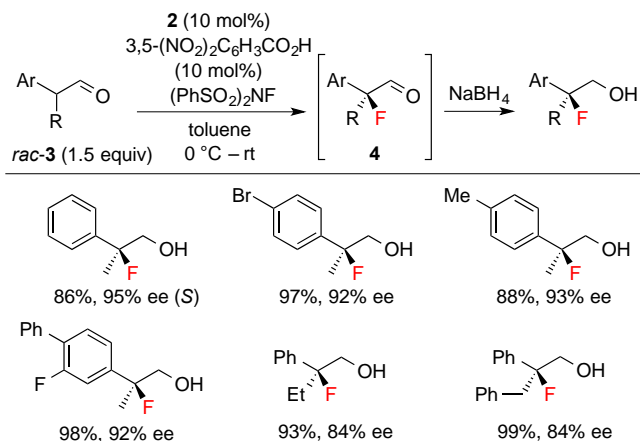
#### 新規キラル第一級アミン触媒の開発および 分岐型アルデヒドの不斉フッ素化反応への応用 A01 班 柴富一孝 (豊橋技科大院工)

キラルアミン触媒を用いたカルボニル化合物の  $\alpha$  位不斉置換反応 (enamine catalysis) は極めて有用な不斉分子変換反応の一つである。MacMillan 触媒、林—Jørgensen 触媒に代表されるキラル第二級アミン触媒が様々な求電子剤を用いた同反応に効果的に機能することは良く知られている。一方で、 $\alpha, \alpha$ -二置換型の反応基質を用いた場合には本反応の適用範囲は大きく制限される。例えば、分岐型アルデヒドの  $\alpha$  位ハロゲン化反応を高エナンチオ選択的に達成した例はこれまで三例しか報告されておらず、いずれの報告にも反応性・選択性に改善の余地が残されている<sup>1,2</sup>。一般に  $\alpha, \alpha$ -二置換型カルボニル化合物の不斉置換反応ではキラル第一級アミン触媒が効果的に働く傾向にあるが<sup>3</sup>、キラル第一級アミン触媒の開発は同第二級アミンに比べてやや立ち遅れている。今回我々は、軸不斉を持つ新たなキラル第一級アミンを開発し、これを触媒とした分岐型アルデヒドの高エナンチオ選択的フッ素化反応に成功した<sup>4</sup>。

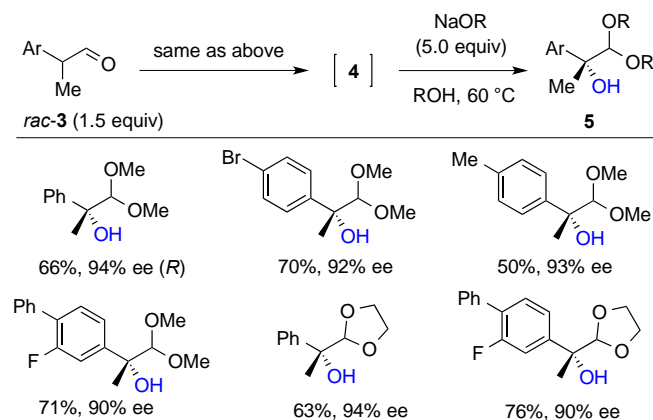
下図に触媒設計および合成法を示す。ビナフチル環 3,3'位の置換基およびエステル部位がキラルコントローラーとして機能する。また、環状構造で固定されたビナフチル骨格を有しているため、高度な不斉誘起を実現する剛直な不斉環境場を構築すると期待した。まず始めに、大井、丸岡らにより報告された手法に従って化合物 **1** を合成した<sup>5</sup>。次に **1** を相間移動触媒および炭酸カルシウム存在下でイソシアノ酢酸エチルと反応させることで環化反応を行い、続くイソニトリル基の酸加水分解により目的の触媒 **2** を合成した。



合成した **2** を触媒として分岐型アルデヒド **3** を *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) によりフッ素化したところ、種々のフルオロアルデヒドが高収率かつ高エナンチオ選択的に生成した (最高 95% ee)。



さらに我々は、得られたフルオロアルデヒド **4** をアルコール溶媒中、塩基で処理することで対応するヒドロキシアセタール **5** に変換できることを見いだした。フルオロアルデヒド **4** の単離・精製はやや困難であるが、分岐型アルデヒド **3** のフッ素化反応と続くヒドロキシアセタール化反応をワンポットで行うことで、**5** を良好な収率で合成することができる。得られた **5** の光学純度はフッ素化反応で得られた **4** の光学純度とほぼ一致していることから、本反応において炭素-フッ素結合が立体特異的に開裂していることが明らかとなった。



以上、我々は軸不斉を持つ新たなキラル第一級アミン触媒を開発し、これを用いることで分岐型アルデヒドの高収率かつ高エナンチオ選択的な不斉フッ素化反応に成功した。また、得られたフルオロアルデヒドの立体特異的な炭素-フッ素結合開裂を経るヒドロキシアセタールの合成にも成功した。本手法はキラル第三

級アルコールを合成する有効な手法となると考えている。

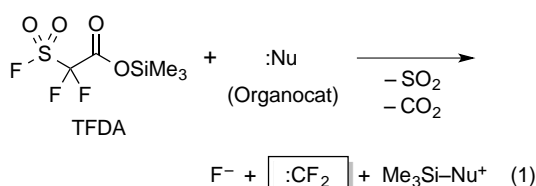
- (1) (a) Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039-6052. (b) Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2772-2775.
- (2) (a) Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5796-5798. (b) Shibatomi, K.; Okimi, T.; Abe, Y.; Narayama, A.; Nakamura, N.; Iwasa, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 323-331.
- (3) For reviews: (a) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748-9770. (b) Desmarchelier, A.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2491-2513.
- (4) Shibatomi, K.; Kitahara, K.; Okimi, T.; Abe, Y.; Iwasa, S. *Chem. Sci.* **2016**, DOI: 10.1039/C5SC03486H.
- (5) (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520. (b) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 有機分子触媒によるジフルオロカルベン<sup>+</sup>の発生と ヘテロ原子上のジフルオロメチル化反応 A02 班 淵辺耕平 (筑波大数理)

ジフルオロカルベン (:CF<sub>2</sub>) は、古くから知られている含フッ素-炭素ユニットである。構造が簡単であるがゆえに合成中間体として高い汎用性が期待される。しかし、高温条件や強塩基性条件を要する従来の発生法は反応基質に一定の制限を課すのみならず、場合によっては過剰反応の進行や選択性の低下などの問題も引き起こす。我々は有機分子触媒を鍵として、実用的なジフルオロカルベン発生法の確立を目指している<sup>1</sup>。

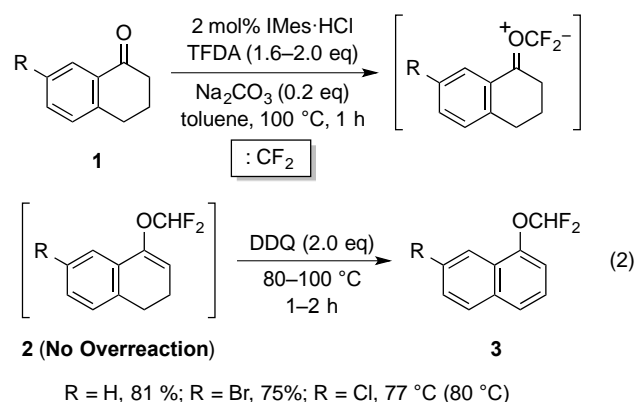
具体的には、2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル酢酸トリメチルシリル (FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, TFDA) に着目した<sup>2</sup>。Dolbier らにより開発されたこのジフルオロカルベン源は、ケイ素上へのフッ化物イオン (触媒) の求核攻撃によりフラグメント化を起こし、中性条件においてジフルオロカルベンを発生させる。我々は、フッ化物イオンを有機求核剤 (:Nu, 有機分子触媒) に置き換えることで、有機溶媒中でのジフルオロカルベン発生が、より円滑になるものと考えた (式 1)。また有機化合物を触媒とすることでその構造最適化を行うことが可能となり、過剰反応の抑制や選択性の発現につながるものと考えた。



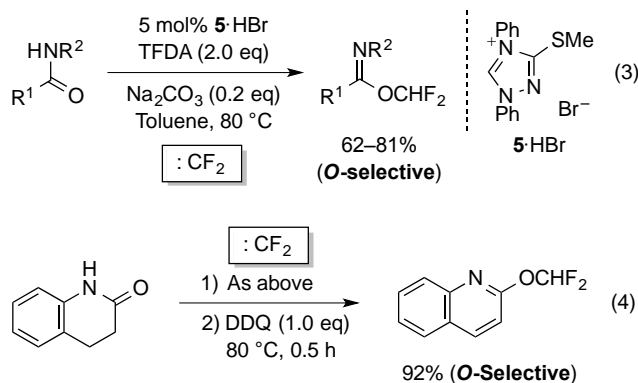
諸検討の結果、有機分子触媒による TFDA からのジ

フルオロカルベン生成が実際に可能であることを明らかとした。またこれにより、様々な選択性を備えたケトンやアミド等のジフルオロメチル化を実現した。

まず、触媒量の 1,3-ジメシチルイミダズリデン (IMes) 存在下、六員環ケトン **1** に TFDA を作用させた (式 2)<sup>3</sup>。期待した通りジフルオロカルベンが発生し、形式上エノール O-H 結合への挿入ののち、環状ビニルエーテル **2** を与えた。ここで IMes の代わりにフッ化ナトリウムを用いると、ジフルオロカルベンが一举に発生し **2** のシクロプロパン化が起こる。我々は、有機分子触媒の採用により、過剰反応の抑制に成功した。さらに、**2** を単離することなく DDQ で脱水素することで、対応するアリール=ジフルオロメチル=エーテル **3** を収率良く合成できた。アリール=ジフルオロメチル=エーテルは、生理活性化化合物の構造中にしばしば見られる重要な構造である。

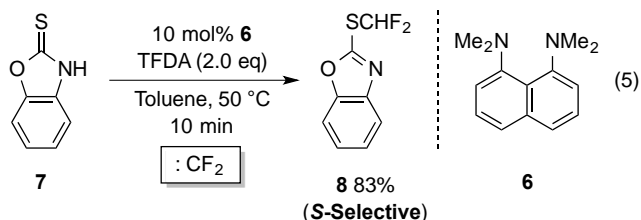


第二級アミドのジフルオロメチル化では、高い O-選択性が発現した (式 3,4)<sup>4</sup>。この場合有機分子触媒としてトリアズリデンが適しており、ほぼ中性条件下、イミド酸ジフルオロメチルを収率 62-81% で得た。第二級アミドのジフルオロメチル化に、古くから知られる CHCl<sub>2</sub>/OH によるジフルオロカルベン発生法を利用すると、アミドの脱プロトン化によりまずアミダートイオンが生じる。アミダートイオンは過度に求核性に富むため、N-ジフルオロメチル化を抑制することはこれまで困難だった。有機分子触媒の採用により、第二級アミドの O-選択的ジフルオロメチル化が初めて可能になった。



チオアミドの S-選択的ジフルオロメチル化も実現した (式 5)<sup>5</sup>。有機分子触媒として 1,8-ビス (ジメチル

アミノ) ナフタレン **6** を用いることで、例えば鎖状チオアミド **7** からジフルオロメチルスルフィド **8** を選択的に得た (収率 83%)。 **7** のジフルオロメチル化に、古くから知られるクロロジフルオロ酢酸ナトリウムの熱分解によるジフルオロカルベン発生法を利用すると、 *N*-ジフルオロメチル化が優先的に進行することが知られている。なお NHC とは異なり、 **6** が TFDA のケイ素上を求核攻撃することは考えられないため、その触媒機構について現在検討を行っている。



- (1) 新規:CF<sub>2</sub> 源に関する最近の総説 : Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, *46*, 842-863.
- (2) Dolbier, W. R., Jr.; Tian, F.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Ait-Mohand, S.; Bautista, O.; Buathong, S.; Marshall Baker, J.; Crawford, J.; Anselme, P.; Cai, X. H.; Modzelewska, A.; Koroniak, H.; Battiste, M. A.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 459-469.
- (3) Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1189-1191.
- (4) Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Aono, T.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 52-60.
- (5) Fuchibe, K.; Bando, M.; Takayama, R.; Ichikawa, J. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 133-138.

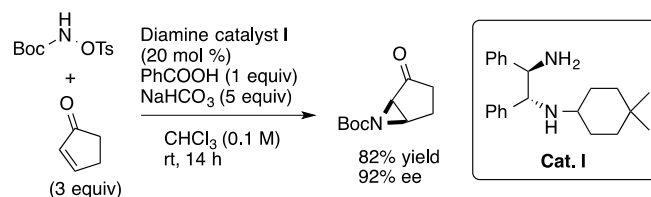
## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### キラル有機分子触媒を利用した 生物活性天然物の合成研究 A03 班 根本哲宏 (千葉大院薬)

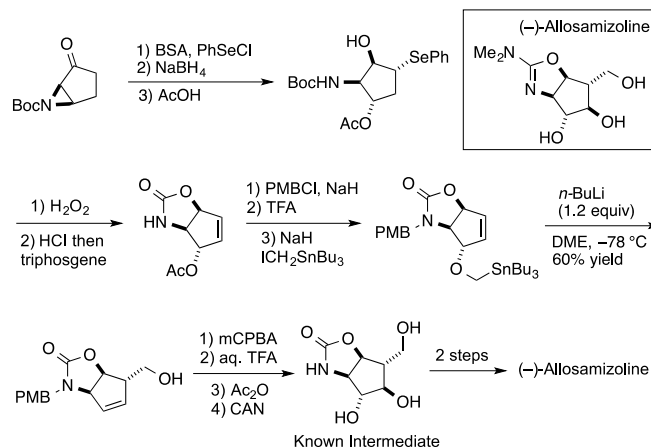
高度に極性官能基化された分子や、縮環したヘテロ環分子を効率的に合成する上で、アジリジンは極めて有用な合成素子となり得る。環状エノンを経由とする不斉アジリジン化反応は、当研究室の報告<sup>(1)</sup>を含め成功例はキラルアミン触媒を用いた 2 例しかなく<sup>(2)</sup>、他の触媒系と比べて有機分子触媒が明らかな優位性を持つ反応の一つと言える。本新学術研究では、独自の触媒的不斉アジリジン化を用いた (*R*)-Sumanirole<sup>(3)</sup>、(-)-Allosamizoline の不斉合成<sup>(4)</sup>、Pactamycin の不斉合成研究を行った。本ニュースレターにおいては、(-)-Allosamizoline の不斉合成を中心に最近の成果を説明する。

(-)-Allosamizoline はキチン生合成阻害作用を持つ放線菌由来の天然物 Allosamidin のアグリコン部であり、5 員環上全ての炭素に不斉中心を持つアミノシクロペンチオール誘導体である。今回、シクロペンテンオンへの触媒的不斉アジリジン化反応を用いることで本化合物の触媒的不斉合成を行った。従来のキラルジアミン

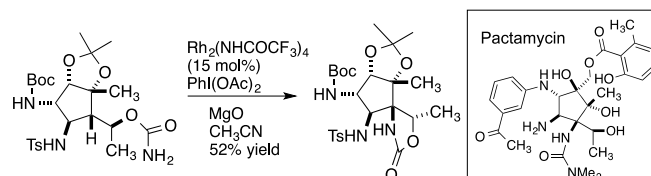
触媒<sup>(1)</sup>では、全合成研究に応用するに十分なエナンチオ選択性が誘起されていなかったことから触媒構造の最適化を行った。その結果、キラルジアミン触媒 **I** が極めて高い不斉誘起能を示すことがわかり、収率 82%、99% ee にて目的の *N*-Boc アジリジン体を得ることに成功した。



ケトン  $\alpha$  位にフェニルセレンニル基を導入後、水酸基の立体選択的還元、アセテート求核剤によるアジリジンの開環、続く酸化処理により二重結合を導入した。アミノアルコール部位をオキサゾリジノンへと変換した後、アミド窒素を PMB 基で保護し、第二級水酸基へトリブチルスタニルメチル基を導入することにより転位反応前駆体を得た。得られた化合物に対して DME 溶媒中、*n*-BuLi を作用させたところ、[2,3]-Wittig 転位が進行し、収率 60% にてヒドロキシメチル基誘導体を得た。水酸基誘導型のジアステレオ選択的エポキシ化の後、10% aq. TFA にて処理することでエポキシドを開環、アセチル化、PMB 基の脱保護を経て既知中間体へと誘導し形式不斉合成を達成した。本化合物より既知の 2 工程を経て (-)-Allosamizoline の触媒的不斉合成に成功した。<sup>(4)</sup>



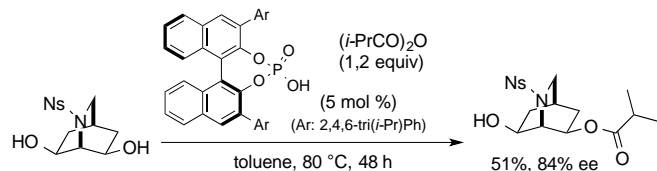
開発した不斉アジリジン化反応は、抗腫瘍活性を持つパクタマイシンの合成研究にも応用している。アジリジン環のアジドでの開環、ニトリルオキシドのジアステレオ選択的な付加環化、続く数工程の官能基変換の後、Rh 触媒を用いる C-H アミノ化反応を行うことでパクタマイシンが持つ連続する四置換炭素の構築に成功している。



一方で最近、Rh 触媒を用いるアミドへの分子内カル



ベン挿入反応<sup>(5)</sup>により得られる対称ジオールの非対称化<sup>(6)</sup>を用いたカタランチンの不斉合成研究を、A01 班：山田健一先生との共同研究として新たに開始した。Rh 触媒反応により得られる対称ジケトンの還元により得られた *meso*-ジオールに対し、キラルリン酸触媒存在下、アシル化剤を反応させた結果、収率 51%, 84% ee にて非対称化体を得ることに成功した。現在、反応条件の最適化、天然物への誘導について検討を行っている。



- (1) Menjo, Y.; Hamajima, A.; Sasaki, N.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5744.
- (2) Melchiorre, P. *et al. Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1652
- (3) Nemoto, T.; Hayashi, M.; Xu, D.; Hamajima, A.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1133.
- (4) Manuscript in preparation.
- (5) Harada, S.; Kono, M.; Nozaki, T.; Menjo, Y.; Nemoto, T.; Hamada, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10317.
- (6) Harada, S.; Kuwano, S.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10227.

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」第1回講習会

主催：研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」

共催：有機触媒研究会・新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

日時：2016年1月21日(木)16:30-18:30(予定)

会場：(一財)大阪科学技術センター 中ホール  
大阪市西区靱本町1丁目8番4号

<http://www.ostec.or.jp/index.html>

講演：

16:30-17:30 秋山 隆彦 (学習院大理)

「キラルリン酸を用いた不斉触媒反応：水素結合ネットワークによりどこまで立体制御が可能か」

17:30-18:30 竹本 佳司 (京大院薬)

「二官能チオ尿素触媒で何がやれるのか？その可能性を紐解く」

参加申込：<http://www.organocatalysis.jp/event/>よりお申込み下さい。

参加申込締切：12月28日(月)

参加費：無料

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉6-3

東北大学大学院理学研究科 寺田眞浩

TEL/FAX: 022-795-6584

E-mail: [organocatalysis@m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp)

<http://www.organocatalysis.jp/>

### 「有機分子触媒による未来型分子変換」第6回公開シンポジウム

主催：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

共催：研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

日時：2016年1月22日(金)9:55-1月23日(土)(予定)

会場：(一財)大阪科学技術センター 大ホール

大阪市西区靱本町1丁目8番4号

<http://www.ostec.or.jp/index.html>

プログラム

シンポジウム講演：

特別講演 丸岡啓二(京大院理)

依頼講演 22件

※プログラム詳細は領域HPに掲載の「第6回公開シンポジウム」をご覧ください。(12月掲載予定)

ポスター発表：

ポスター発表申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

ポスター発表申込締切：12月4日(金)尚、発表件数に限りがありますので(60件)、お申込み多数の場合は、期限前であっても申込を締切らせていただきます。予稿原稿締切：12月11日(金)までに当領域公式HPよりアップロードしてください。

参加申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

参加申込締切：12月28日(月)

参加費：無料

懇親会：2016年1月22日(金)18:30~20:30 大阪科学技術センター内にて

会費：一般 8,000円、ポスドク/学生 3,000円

注) 懇親会費は銀行振込にて1月8日(金)までにご送金ください。

振込先口座(口座名義：七十七銀行 <sup>はちまんまち</sup>八幡町支店 普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩)

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉6-3 東北大学大学院理学研究科 寺田眞浩

TEL/FAX: 022-795-6584

E-mail: [organocatalysis@m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp)

<http://www.organocatalysis.jp/>

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当  
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦(学習院大学・理学部・教授)  
[takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp](mailto:takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp)