

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：13904

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13993

研究課題名(和文)Hunsdiecker型反応の触媒的不斉化への挑戦

研究課題名(英文)Development of Enantioselective Hunsdiecker-type Reaction

研究代表者

柴富 一孝 (Shibatomi, Kazutaka)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00378259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：Hunsdiecker反応に代表されるカルボキシル基を一段階でハロゲンに変換する反応は有用な分子変換反応の一つとして知られている。この反応は150年以上前に初めて発見されたにも関わらず、これまで不斉合成への応用に成功した例はなかった。本研究では独自に開発したキラルアミン触媒を用いて、 β -ケトカルボン酸の脱炭酸的な不斉塩素化反応を最高98%eeで達成した。カルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応の不斉化に初めて成功した例となり、学術的に意義があると言える。また、得られた α -クロロケトン α -クロロケトンはSN2反応により様々なキラル化合物へ誘導できることから、医農薬品合成等への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Although decarboxylative halogenation of aliphatic carboxylic acids is known to be a useful synthetic method for the preparation of a variety of organohalides, an enantioselective version of this reaction has not been reported so far. In this research, we succeeded in developing a highly enantioselective decarboxylative chlorination of β -ketocarboxylic acids to yield α -chloroketones. The reaction proceeded with high enantioselectivity (up to 98% ee) in the presence of chiral primary amine catalyst. The resulting α -chloroketones could be converted into α -aminoketones and α -thio-substituted ketones via SN2 reactions. Our results offer the first example of enantioselective decarboxylative halogenation of carboxylic acids.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学、フッ素化学、化学系薬学

キーワード：脱炭酸反応 不斉合成 有機分子触媒 塩素化反応 ハロゲン化反応 SN2反応

化剤を投入する際にシリジポンプを用いて反応系中に1時間かけてゆっくり滴下する手法を用いたところ、**3i**の副生は抑えられ、目的とする**2i**が良好な収率とエナンチオ選択性で得られた。そこで本手法を用いて種々の第二級β-ケトカルボン酸**1j-1p**を反応させたところ、対応するα-クロロケトン**2j-2p**が良好なエナンチオ選択性で得られた。

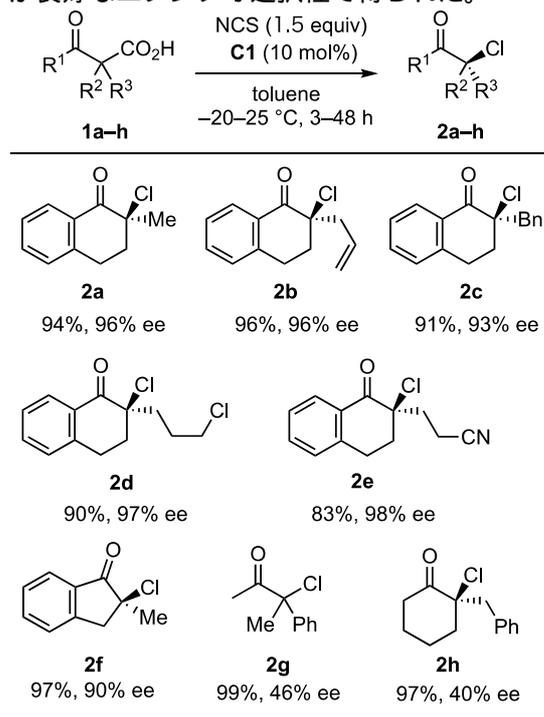


図4．第三級β-ケトカルボン酸の反応

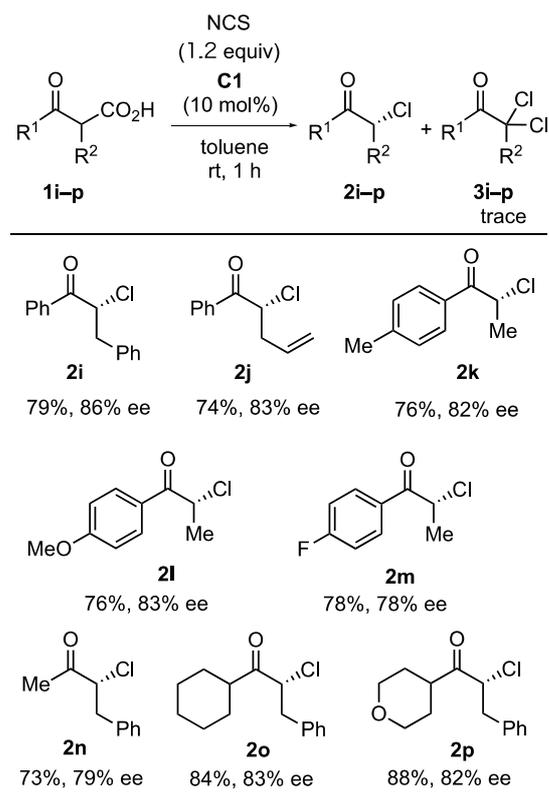


図5．第二級β-ケトカルボン酸の反応

最後に得られたα-クロロケトン**2**の S_N2 反応による誘導化を検討した。一般的に第三級炭素上での S_N2 反応は立体障害のためほとんど進行しないことが知られている。しかしながら我々は以前に、β-ケトエステルの位で第三級炭素上であるにも関わらず S_N2 反応が円滑に進行することを見出している。これは反応点に隣接するカルボニル基の*軌道の存在によるものと考えている。今回得られたα-クロロケトン**2**も炭素塩素結合に隣接したカルボニル基を持つため、同様の効果により反応が進行することを期待した。**2a**に対して求核剤として NaN_3 およびアルキルチオラートを作用させたところ、反応は円滑に進行して対応するアジド**4a**およびチオエーテル**5a**が良好な収率で得られた(図6)。得られた**5a**の絶対立体配置はX線結晶構造解析によりR体であると決定した。この結果から本反応が立体の反転を伴って進行していることが明らかとなった。

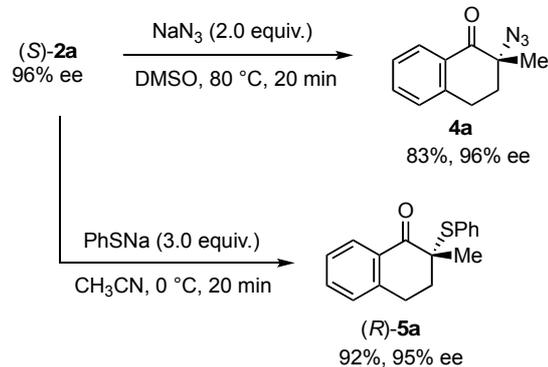


図6． S_N2 反応による誘導化

本研究によりカルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応を不斉化することに初めて成功した。学術的に大きな意義のある知見と言える。また、得られたキラル塩素化合物は S_N2 反応によって様々なキラル化合物へ誘導することができることから、医農薬品合成への応用が期待できる。

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 1件)

K. Shibatomi, K. Kitahara, N. Sasaki, Y. Kawasaki, I. Fujisawa, S. Iwasa
 “Enantioselective decarboxylative chlorination of α -ketocarboxylic acids”
Nat. Commun., 2017年, 8巻, 15600.
 査読有
 DOI:10.1038/ncomms15600

〔学会発表〕(計 16件)

柴富一孝, 北原一利, 佐々木希, 川崎洋平, 岩佐精二
 “アミン触媒による脂肪族カルボン酸の

脱炭酸的ハロゲン化反応”
日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム (名古屋) 2016 年 7 月
K. Shibatomi, K. Kitahara, N. Sasaki, M. Katada, Z. Bao, S. Iwasa
“ Organocatalytic decarboxylative fluorination of highly substituted carboxylic acids ”
18th European Symposium on Fluorine Chemistry (Kyiv) 2016 年 8 月
柴富一孝, 北原一利, 佐々木希, 片田美沙希, 岩佐精二
“ 脱炭酸的塩素化反応を用いた α -クロロ α -フルオロケトンの合成 ”
フッ素化学討論会 (佐賀) 2016 年 9 月
北原一利, 成瀬敦司, 岩佐精二, 柴富一孝
“ アミン触媒を用いた α -フルオロ α -ケトカルボン酸の脱炭酸的塩素化反応 ”
フルオラス科学研究会第 9 回シンポジウム (名古屋) 2016 年 10 月
柴富一孝
“ 触媒的不斉ハロゲン化反応の開発と応用 ”
分子研研究会「若い世代が創る次世代型分子触媒の開発とその展望」(岡崎) 2016 年 11 月
柴富一孝
“ 炭素 - ハロゲン結合の立体選択的な形成および切断反応 ”
第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (豊橋) 2016 年 11 月
片田美沙希, 佐々木希, 岩佐精二, 柴富一孝
“ α -ケトカルボン酸の脱炭酸的フッ素化反応による α -フルオロケトン類の合成 ”
第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (豊橋) 2016 年 11 月
成瀬敦司, 北原一利, 岩佐精二, 柴富一孝
“ α -フルオロ α -ケトカルボン酸の脱炭酸的塩素化反応 ”
第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (豊橋) 2016 年 11 月
柴富一孝, 北原一利, 佐々木希, 川崎洋平, 岩佐精二
“ キラルアミン触媒を用いた α -ケトカルボン酸の脱炭酸的塩素化反応 ”
第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (静岡) 2016 年 11 月
北原一利, 佐々木希, 岩佐精二, 柴富一孝
“ キラルアミン触媒を用いた α -ケトカルボン酸の不斉脱炭酸的塩素化反応 ”
第 6 回 CSJ 化学フェスタ (東京) 2016 年 11 月
佐々木希, 北原一利, 岩佐精二, 柴富一孝
“ アミン触媒を用いた脱炭酸的塩素化反応による α -クロロケトンの不斉合成 ”
2016 ハロゲン利用ミニシンポジウム 第 9 回臭素化学懇話会年会 (佐賀) 2016 年 11

月
K.Kitahara, A.Naruse, S.Iwasa, K. Shibatomi
“ Amine-catalyzed decarboxylative chlorination of α -fluoro α -keto carboxylic acids ”
23RD WINTER FLOURINE CONFERENCE (Florida) 2017 年 1 月
北原一利, 佐々木希, 川崎洋平, 岩佐精二, 柴富一孝
“ 有機分子触媒を利用したカルボン酸類の脱炭酸的ハロゲン化反応 ”
日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (大阪) 2017 年 8 月
K. Kitahara, N. Sasaki, Y. Kawasaki, S. Iwasa, K. Shibatomi
“ Enantioselective Decarboxylative Chlorination of α -Keto Carboxylic acids ”
HALCHEM (INUYAMA) 2017 年 9 月
カンメイキー, 岩佐精二, 柴富一孝
“ 脱炭酸的塩素化反応および続く SN2 反応による α -ヒドロキシケトンの不斉合成 ”
第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (岐阜) 2017 年 11 月
KITAHARA Kazumasa, KATADA Misaki, IWASA Seiji, SHIBATOMI Kazutaka
“ Organocatalytic Decarboxylative Functionalization of Carboxylic Acids ”
日本化学会第 98 春季年会 (船橋) 2018 年 3 月

〔図書〕(計 1 件)

柴富一孝
“ 脱炭酸的ハロゲン化反応 古くて新しい反応 ”
化学と工業, 69(8), p666, 2016 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

豊橋技術科学大学柴富研究室 HP
<http://ens.tut.ac.jp/orgchem/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴富一孝 (SHIBATOMI, Kazutaka)
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号: 00378259

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4)研究協力者
なし