

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410113

研究課題名(和文) 不斉四置換炭素の立体選択的構築法

研究課題名(英文) Stereoselective construction of quaternary stereogenic center

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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機小分子の不斉合成は様々な機能性分子の開発に役立つ重要な合成技術である。中でも、キラル四置換炭素を持つ化合物の汎用的な合成法の開発は創薬分野において強く求められている。以前に筆者らは、独自に開発したキラルルイス酸触媒を利用した  $\beta$ -ケトエステルの不斉塩素化反応に成功した。今回、得られた塩素化合物に水もしくはフェノールを求核剤として作用させることで、 $S_N2$ 反応が進行し対応するキラル四置換炭素を持つ置換体が光学純度を損なうことなく得られることを見いだした。第三級アルコール、第三級フェノキシドの効果的な合成法となる。さらに得られた化合物を糖尿病治療薬候補分子の合成に応用した。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric synthesis of chiral organic molecules is a highly useful synthetic method for the preparation of various functional molecules. In particular, development of flexible methods for the preparation of compounds with a chiral quaternary stereogenic center is strongly required in medicinal chemistry. Previously, we succeeded in the enantioselective chlorination of  $\beta$ -keto esters with newly developed chiral Lewis acid catalyst. Here, we found that the  $S_N2$  reactions of resulting chlorides afforded the corresponding substituted products without loss of enantiopurity with water or phenol as the nucleophile. Furthermore, we demonstrated that the resulting substituted products could be converted into potential candidates of anti-diabetic drug.

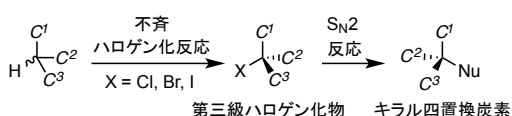
研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 ハロゲン化合物  $S_N2$ 反応 二型糖尿病治療薬 第三級アルコール フェノキシド 不斉触媒  
キラルルイス酸

### 1. 研究開始当初の背景

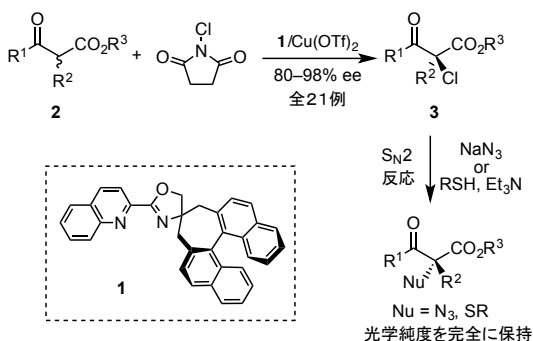
有機ハロゲン化合物は様々な分子変換反応に広く利用されている。これはハロゲン原子の優れた脱離能によるものである。特に不斉炭素上にハロゲン原子を導入した場合、続いて立体特異的な置換反応を行うことで光学純度を維持したまま様々なキラル化合物へ誘導することができる。S<sub>N</sub>2反応はこのような立体特異的な置換反応の代表例であるが、1) 三級炭素上では殆ど進行しない、2) 立体情報が失われる S<sub>N</sub>1 反応が競合するなどの制約がある。これらの制限を克服できるならば“ハロゲン化不斉炭素の構築、それに続く S<sub>N</sub>2 反応”という一連の合成手法は多置換不斉炭素を構築する有効な手法となる(図1)。

図1. 合成戦略の概念図



我々は最近、独自に開発したスピロ型キラルオキサゾリン配位子 **1** の二価銅錯体を触媒とした活性メチン化合物 **2** の不斉塩素化反応に成功した<sup>[1]</sup>。本塩素化反応は高いエナンチオ選択性を示す上に、従来に無い広範な基質適用範囲を示す。さらに得られた α-クロロ-β-ジカルボニル化合物 **3** の S<sub>N</sub>2 反応が金属アジドおよびアルキルチオールを求核剤とした場合に円滑に進行することを見いだした(図2)。本反応は三級炭素上で S<sub>N</sub>2 反応が進行する極めて珍しい例である。本反応では隣接する二つのカルボニル基の電子求陰性、および比較的小さな立体障害が通常困難とされている三級炭素上での S<sub>N</sub>2 反応を促進したものと考えられる。今回、本手法に様々な求核剤を用いることで、多様なキラル四置換炭素の構築が可能になると考え研究に着手した。

図2. 基盤とする以前の研究成果



[1] K. Shibatomi, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 9836.

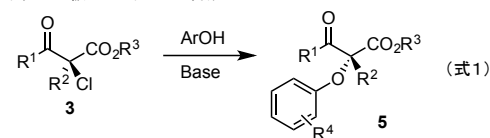
### 2. 研究の目的

活性メチン化合物の不斉塩素化反応と続く S<sub>N</sub>2 反応を利用することで従来合成が困難であったタイプの多置換キラル化合物を合成する。具体的には、キラル三級フェノキシド **5** (図3, 式1) および三級アルコール **4**

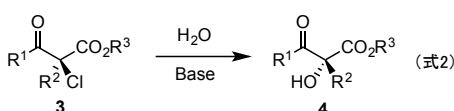
(図3, 式2) の合成を目的とした。さらに、本手法を利用した医薬品候補分子の合成も目的とした。

図3. 目的反応

キラル三級フェノキシドの合成



キラル三級アルコールの合成



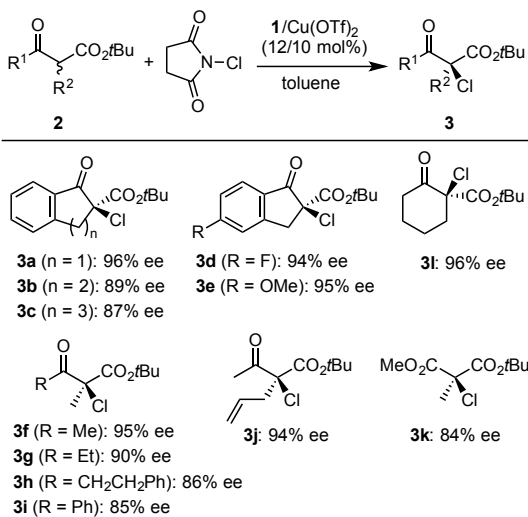
### 3. 研究の方法

前述のスピロ方キラルオキサゾリン配位子 **1** の二価銅錯体を触媒とした β-ケトエステルのエナンチオ選択的塩素化反応により α-クロロ-β-ケトエステル **3** を合成する。次に、得られた塩素化体のフェノール類、もしくは水を求核剤とした S<sub>N</sub>2 反応を行い、対応するキラル三級フェノキシドおよび三級アルコールを合成することとした。

### 4. 研究成果

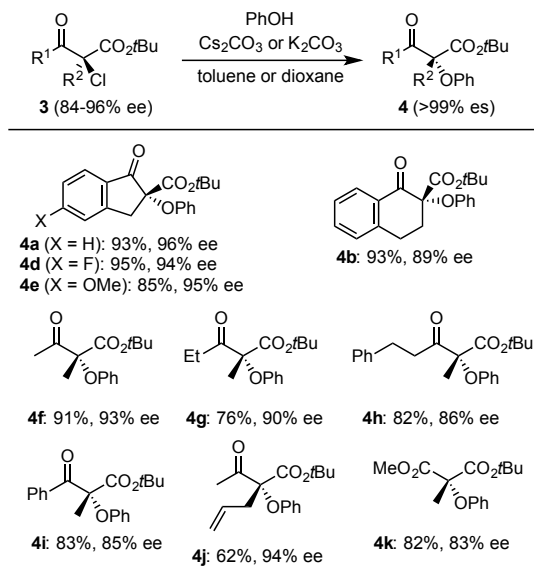
まず始めに前述の手法を用いて β-ケトエステル **2** の不斉塩素化反応を行い、種々の α-クロロ-β-ケトエステル **3** を高い光学純度で合成した(図4)。

図4. α-クロロ-β-ケトエステルの不斉合成



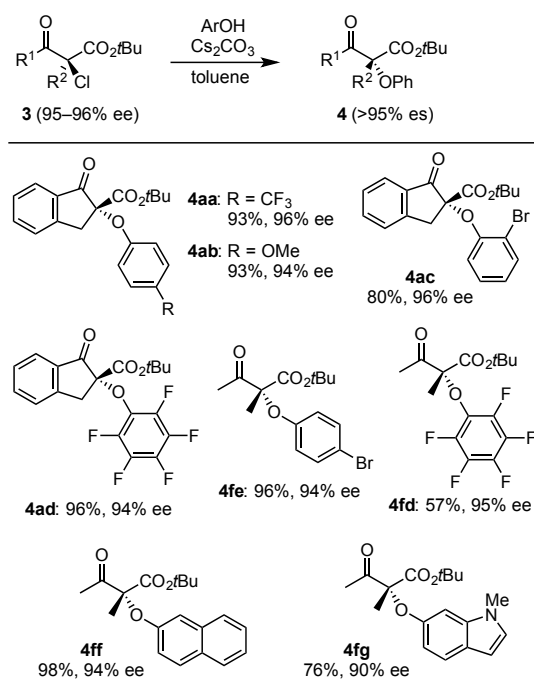
次に合成した **3** を基質として、フェノールを求核剤とした S<sub>N</sub>2 反応を試みた。種々の反応条件を検討した結果、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウムを塩基として用いることで、対応するフェノキシ化体が光学純度を損なうことなく得られることが分かった。次に基質一般性の拡大を行った。その結果、図5に示すように様々な α-フェノキシ-β-ケトエステル **4** を高収率かつ高い光学純度で合成することに成功した。

図5. フェノールを求核剤としたS<sub>N</sub>2反応



さらに、種々のフェノール誘導体を求核剤として反応を行った。電子求引性基、電子供与性基の何れの置換基を持つフェノール類を用いても反応は円滑に進行して対応する置換体を良好な収率かつ光学純度を損なうこと無く与えた (図6)。

図6. 様々なフェノール誘導体を求核剤としたS<sub>N</sub>2反応



一方で、シクロヘキサノン誘導体である **3i** を反応基質として同様のフェノールによる S<sub>N</sub>2 反応を行ったところ、興味深いことに求核置換反応は進行せず、Favorskii 転移体が良好な収率で得られた。本反応においても光学純度はある程度維持されており、良好な光学純度でジエステル化合物が得られた (図7)。現在、本反応のメカニズムの詳細を明らかとするべく研究を行っている。

次に本手法を利用して生理活性物質の合成を行った。図8に示すようにα-クロロβ-ケトエステル **3f** の *t*-ブチルエステル部分を

エチルエステルへ変換した後、フェノールを求核剤とした S<sub>N</sub>2 反応を行い **6** を合成した。続いて文献記載の手法<sup>[2]</sup>を用いて二工程で GPR119 アゴニストである **7** を合成した。本化合物は二型糖尿病治療薬としての活性を持つことが知られているが、これまで不斉合成された例は無かった<sup>[2]</sup>。

図6. Favorskii転移反応

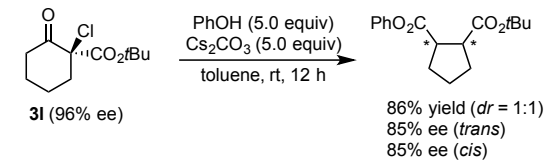
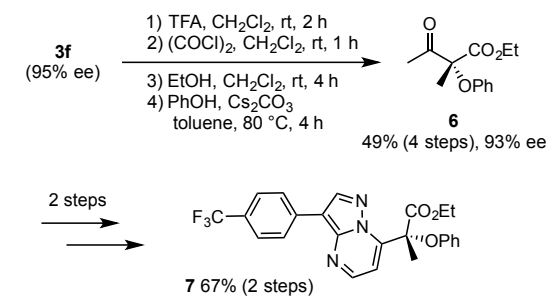
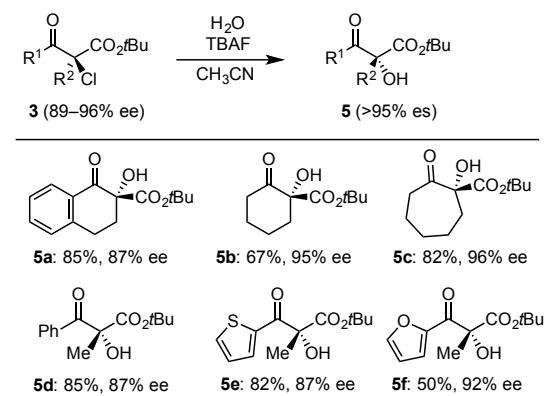


図7. GPR119アゴニストの合成



また、水を求核剤とした S<sub>N</sub>2 反応による α-ヒドロキシβ-ケトエステル **5** の合成も行った。様々な反応条件を検討した結果、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を塩基として用いてアセトニトリル中で反応を行うと、良好な収率で目的とする **5** が得られることが明らかとなった。本反応においても原料の光学純度はほぼ維持されていた。さらに基質一般性を検討したところ、図8に示すように幾つかのα-ヒドロキシβ-ケトエステル **5** が良好な収率で得られた。現在さらなる基質適用範囲の拡大を行っている。

図8. 水を求核剤としたS<sub>N</sub>2反応



以上のように、今回、β-ケトエステルの不斉塩素化反応と続く S<sub>N</sub>2 反応によって、α-フェノキシβ-ケトエステル **4** および α-ヒドロキシβ-ケトエステル **5** を高い光学純度で合成することに成功した。何れの化合物も四置換不斉炭素を有しており、従来の手法では不斉合成することが容易でない化合物である。特に、不斉炭素上にフェノキシ基を導

入する手法はほとんど報告されていないことから、このような部分構造を有する医薬候補分子の合成に有用である。

[2] P. Alper, et al., *PCT Int. Appl.* WO 2011014520, **2011**.

#### 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 15 件)

- ① K. Shibatomi, K. Kitahara, T. Okimi, Y. Abe, S. Iwasa  
“Enantioselective fluorination of  $\alpha$ -branched aldehydes and subsequent conversion to  $\alpha$ -hydroxyacetals via stereospecific C-F bond cleavage”  
*Chem. Sci.*, 2016 年, 7 巻, 1388-1392. 査読有  
DOI: 10.1039/C5SC03486H
- ② K. Shibatomi, M. Kotozaki, N. Sasaki, I. Fujisawa, S. Iwasa  
“Williamson Ether Synthesis with Phenols at a Tertiary Stereogenic Carbon: Formal Enantioselective Phenoxylation of  $\beta$ -Keto Esters”  
*Chem. Eur. J.*, 2015 年, 21 巻, 14095-14098. 査読有  
DOI: 10.1002/chem.201502042
- ③ K. Shibatomi, Y. Kawasaki, S. Iwasa  
“Organocatalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction of 4,4,4-Trifluorocrotonaldehyde”  
*J. Fluorine Chem.*, 2015年, 179巻, 77-82. 査読有
- ④ 柴富一孝  
“Highly Enantioselective Synthesis of Halogenated Compounds Utilizing Lewis Acid or Organocatalyst”  
有機合成化学協会誌, 2014 年, 72 巻, 232-245. 査読有  
DOI:10.5059/yukigoseikyokaishi.72.232
- ⑤ K. Shibatomi, T. Okimi, Y. Abe, A. Narayama, N. Nakamura, S. Iwasa  
“Organocatalytic asymmetric fluorination of  $\alpha$ -chloroaldehydes involving kinetic resolution”  
*Beilstein J. Org. Chem.*, 2014 年, 10 巻, 323-331. 査読有  
DOI:10.3762/bjoc.10.30
- ⑥ K. Shibatomi, Y. Soga, T. Muto, S. Iwasa  
“Copper(II)-Catalyzed Enantioselective Fluorination of  $\beta$ -Keto Esters Using Chiral Spiro Oxazoline Ligands”  
*Synlett*, 2013 年, 24 巻, 375-378. 査読有  
DOI: 10.1055/s-0032-1318027

[学会発表] (計 4 7 件)

- ① K. Shibatomi  
“Asymmetric synthesis of halogenated compounds directed toward drug development”  
The 3rd International Conference of Global Network for Innovative Technology, Jan. 27-29, 2016 (Penang, Malaysia)
- ② N. Sasaki, M. Kotozaki, K. Shibatomi, S. Iwasa  
“Williamson ether synthesis at a tertiary stereogenic carbon : a new synthetic route to anti-diabetic drugs”  
The 3rd International Conference of Global Network for Innovative Technology, Jan. 27-29, 2016 (Penang, Malaysia)
- ③ N. Sasaki, M. Kotozaki, K. Shibatomi, S. Iwasa  
“Asymmetric Favorskii rearrangement of  $\alpha$ -chloro- $\beta$ -keto esters”  
Pacifichem 2015, Dec. 15-20, 2015 (Honolulu, USA)
- ④ K. Shibatomi  
“Organocatalytic Enantioselective Fluorination of  $\alpha, \alpha$ -Disubstituted Aldehydes”  
21st International Symposium on Fluorine Chemistry, Aug. 23-28, 2015 (Como, Italy)
- ⑤ K. Shibatomi, M. Kotozaki, N. Sasaki, S. Iwasa  
“Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -heteroatom-substituted  $\beta$ -keto esters via SN2 substitution of tertiary chlorides”  
250th ACS National Meeting, Aug. 16-20, 2015 (Boston, USA)
- ⑥ K. Shibatomi  
“Enantioselective synthesis of chiral fluorinated molecules”  
The 5th China-Japan-Korea Joint Seminar on Fluorine Chemistry, Oct. 19-21, 2014 (Shanghai, China)
- ⑦ K. Shibatomi, M. Kotozaki, Y. i Soga, A. Narayama, S. Iwasa  
“Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Chlorination of Active Methine Compounds and Subsequent SN2 Substitution”  
Zing Conference, Feb. 25-28, 2014 (Malaga, Spain)
- ⑧ K. Shibatomi  
“Enantioselective Construction of Fluorinated Chiral Carbon Centers”  
17th European Symposium on Fluorine Chemistry, Jul. 21-25, 2013 (Paris, France)

〔図書〕（計 0 件）

〔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