

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 25 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810022

研究課題名(和文)新規ヒドラジン不斉有機触媒の開発と合成的応用

研究課題名(英文)The development of new hydrazine organocatalysts and their application

研究代表者

有光 暁(Arimitsu, Satoru)

琉球大学・理学部・助教

研究者番号：30546982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は新規ヒドラジン不斉有機触媒の開発を主眼に行い、今まで利用されなかった多置換型アルデヒドの不斉反応への応用を目指したが、当初予定していた化合物骨格が不安定である事が判明した。現在、構造デザインの再検討しその合成を行っている。多置換型不飽和アルデヒドの合成的応用はフッ素化に焦点をあて、その置換パターンから四タイプの不飽和アルデヒドについて詳細な検討を行った結果、二種類の不飽和アルデヒドに関して有望である事が判明し、対応するフッ素化合物を高立体・高エナンチオ選択的に合成する事に成功した。合成したフッ素化合物は生理活性物質へと変換する事で化合物の有用性を検討する予定である。

研究成果の概要(英文)：This research mainly focused on the development of new hydrazine organocatalysts designed for multisubstituted aldehydes. First, we planned the synthesis of desired hydrazine organocatalysts, however the original design of the target compound was revealed unstable, and required for redesigning the structure. Additionally, the selection of substituted aldehydes was investigated for direct fluorination with new and reported organocatalysts. Among four structurally different unsaturated aldehydes, two showed promising results for highly stereoselective and enantioselective reactions, which can apply for the synthesis of now building blocks for fluorinated bioactive compounds.

研究分野：有機合成

キーワード：不斉有機触媒 フッ素化反応

【1. 研究開始当初の背景】

第三の触媒として有機触媒が注目を集め、ピロリジン誘導体を始めとする、二級アミン触媒はアルデヒドやケトンから効果的にエナミン・イミニウムイオン中間体を形成し、各種不斉反応へと応用されている。しかし、これらの触媒を用いた不斉反応では、使用できるアルデヒドやケトンには未だ制限がある。例えば、反応の起点であるアルデヒド部位の近傍にかさ高い置換基を有している場合や、反応点が一つ以上あるアルデヒド・ケトンに対しては効果的な有機触媒が見つからないのが現状である。これらの背景から、使用できるアルデヒド・ケトンの制限を広げ、今まで達成する事が出来なかった不斉有機触媒反応を達成するには、新規触媒構造の開発が不可欠であると考えた。

【2. 研究の目的】

上記の様な学術的背景を鑑み、本研究では以下の様な新規不斉有機触媒と、それを応用した新反応を提案した。

(1) 新規有機触媒のデザイン: 一般的に、ヒドラジンはその一級アミノ基の求核性が α 効果により高まっており、カルボニル部位と円滑に反応しイミン中間体を形成する事が知られている。しかし、その中間体が加水分解等に対し安定であるため触媒サイクルへの応用は一般的に難しいとされていた。そこで、ヒドラジン部位の隣接位に電子吸引性基を配置することで、生成するイミン中間体の加水分解を促す事ができるのではと考えた。すなわち、Enders らにより開発された SAMP の構造に電子求引性基として SO_2 、 P(O)R を導入した骨格を考えた。本触媒は特異な反応性を持つヒドラジン型一級アミンを有しており、ピロリジン型触媒に比べるとより広範囲の不斉環境がカバー出来るのが顕著な特徴である。

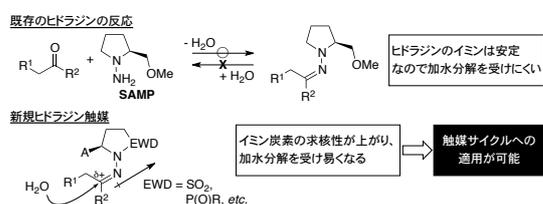


図-1: ヒドラジン触媒の触媒化

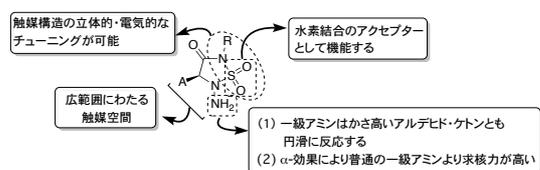


図-2: 新規ヒドラジン触媒の特徴

(2) 多置換型 α, β -不飽和アルデヒドの不斉反応への応用: α, β -不飽和アルデヒドは多様な反応点を有しているために、様々な反応に用いられる有用な合成素子である。比較的シンプルな構造の α, β -不飽和アルデヒドは有機アミン触媒により不斉反応への応用が進んでいるが、多置換型 α, β -不飽和アルデヒドを不斉触媒反応に応用し満足のいく選択性を獲得している例はほとんどない。理由としては [1] 置換基の立体的な制約 (特に α -位との立体反発) により、ジェナミン中間体の生成が阻害される事。 [2] ジェナミンの α -炭素と γ -炭素の位置選択性の問題が挙げられる。しかし、多置換型 α, β -不飽和アルデヒドを不斉反応に応用する事ができれば、多数の置換基の立体を一挙に構築できることから非常に魅力的な反応である。更に得られた化合物は化合物の有する置換基を足がかりにする事で様々な生理活性物質への合成展開を容易にする事も考えられる。

【3. 研究の方法】

(1) 新規有機触媒のデザイン: まずは、不斉反応を達成するために必要な触媒構造を明らかにする事から始めた。まず市販のアミノ酸を既存の反応により環状スルファミドへと変換し、最終的にヒドラジン化することで期待する触媒を合成することを試みた。新ヒドラジン触媒の構造は、まず類似する MacMillan 触媒との触媒活性を比較することを念頭におき *L*-フェニルアラニンを使用して触媒合成のルートを確認することから着手した。この反応設計では、他のアミノ酸誘導体にも適応可能な事、更にアミド窒素上の置換基変換も簡便にできるため、触媒構造の最適化が迅速に行えるものと考えた。

(2) 多置換型 α, β -不飽和アルデヒドの不斉反応への応用: 使用する多置換型 α, β -不飽和アルデヒドのほとんどは新規化合物であるが、Wittig 反応を用いた類似反応を若干改良することにより、簡便に調整可能である。多置換型 α, β -不飽和アルデヒドはその置換形式により分類し、未だ合成的に利用例の少ない 2 種類を選択した。まず、選択したアルデヒドは、高位置・立体選択的なフッ素化反応へと応用した。理由としては、[1] 有機触媒によるアリル位の不斉フッ素化が未だ行われていない事。 [2] アリル位にフッ素基を有する化合物は重要な合成素子として、各種フッ素化生理活性物質に誘導可能である事が挙げられる。触媒としては、今回提案する触媒を含め、既存の触媒ライブラリーも試した。また、フッ素化剤としては、まずは入手容易で汎用性の高い NFSI を使い、フッ素化の反応条件を最適化して行く事を考えているが、必要ならばその他のフッ素化剤も試す事を考えた。

【4. 研究成果】

本研究は新規ヒドラジン不斉有機触媒の開発を主眼に行い、今まで利用されなかった多置換型アルデヒドの不斉反応への応用を目指した。まず、*L*-フェニルアラニンを使用し触媒の合成ルートの確立を検討した。その結果、化合物4までは順調に合成する事に成功したが、当初予定していた化合物骨格5は非常に不安定である事が判明した。分解物を詳細に検討したところ、加水分解により、環が開いた化合物が副生成物で生成している事が判明した。現在、構造デザインの再検討し、電子求引性基としてP(O)Rを有する触媒の合成を進めている。

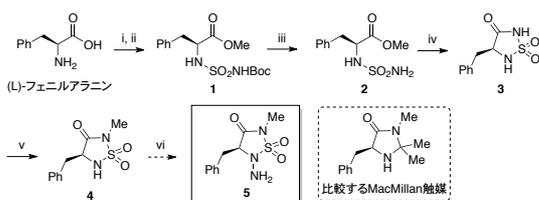


図-3：新規ヒドラジン触媒の調整法；(i) SOCl₂, MeOH (ii) ClSO₂N=C=O, *t*-BuOH, TEA (iii) TFA (iv) NaH (v) MeI (vi) H₂NOP(O)Ph₂

多置換型不飽和アルデヒドの合成的応用はフッ素化に焦点をあて、既存の触媒系を用いその置換パターンから2タイプの不飽和アルデヒドについて詳細な検討を行った。

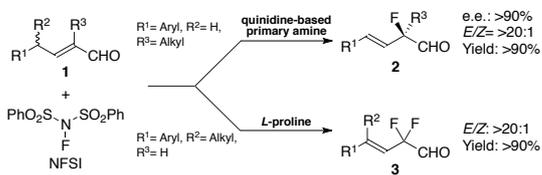


図-4：本研究で見出した新規反応

シンコナアルカロイドを触媒に用いた反応系では、フッ素化不斉四級炭素の構築の構築に成功し、高位置選択(α位選択的)また高立体選択的(*E/Z* >20:1, *e.e.* >90%)で対応するフッ素化合物を高収率(>90%)で合成する事に成功した。

一方、α位の置換基R³にHを持つアルデヒドは、ジフルオロ化が一気に進行し対応する三置換オレフィンを高立体選択(*E/Z* >20:1)に高収率で合成する事に成功した。

また、合成したフッ素化合物は生理活性物質へと変換する事で化合物及び本反応の有用性を検討した。特に、ジフルオロ基を有するホモアリルアルデヒド3は様々な反応により有用な合成素子へと変換できる事を証明した。還元アルコール化反応により得られた *gem*-ジフルオロホモアリルアルコール4はゲミシタピンなどの生理活性物質の基本骨格である 3,3-ジフルオロテト

ラヒドロフラン8へと高いジアステレオ選択性(*d.r.* >20:1)で変換する事へと成功した。

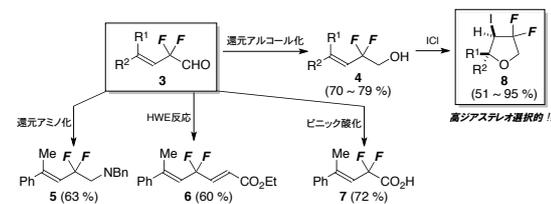


図-5：合成素子としての検討と生理活性物質への誘導

上記二つのフッ素化反応は新規な合成反応であり、本研究の成果を学術論文として投稿準備中である。

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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

(1) Satoru Arimitsu, Highly stereoselective construction for α -fluorinated allylic structures using organocatalysts, 39th Naito Conference, 北海道、2015年7月6日~9日

(2) 有光暁, 有機触媒を用いた高立体選択的 *gem*-ジフルオロホモアルデヒドの新規合成法と合成素子としての応用, 第5回有機触媒シンポジウム, 沖縄、2015年5月10日

(3) 有光暁, 有機触媒を用いた高立体選択的 *gem*-ジフルオロホモアルデヒドの新規合成法と合成素子としての応用, 知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業シンポジウム, 沖縄、2014年12月18日

(4) 仲宗根慎, 有光暁, 有機触媒を用いた高立体選択的 α,α -ジフルオロアリル骨格の新規合成法とその応用, 第37回フッ素討論会, 大阪、2014年10月30日~31日

[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]
ホームページ等
<http://chem.sci.u-ryukyu.ac.jp/?p=1683>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有光 暁 (ARIMITSU, Satoru)

琉球大学・海洋自然科学科・化学系
助教

研究者番号：30546982