

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究

「炭素資源の高度分子変換」 —日本プロセス化学会合同シンポジウム

講演要旨集



平成19年12月6日(木)～7日(金)

会場：京都テルサ

文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「炭素資源の高度分子変換」

日本プロセス化学会合同シンポジウム プログラム

第1日目【12月6日(木)】

座長：野崎 京子

9:30-9:50	新藤 充 (九大先導研)	 4
	イノラートを起点とする多置換環状分子の短工程合成	
9:50-10:10	中村 浩之 (学習院大理)	 8
	プロパルギルアミン類からの触媒的分子変換	

座長：石井 康敬

10:10-10:30	引地 史郎 (神奈川大工)	 1 2
	活性点構造の精密制御による高原子効率的な 選択酸化反応系の開発	
10:30-10:50	柴田 哲男 (名工大院工)	 1 6
	不斉トリフルオロメチル化反応の開発	
10:50-11:20	Coffee Break	

座長：大寺 純蔵

11:20-11:40	平尾 俊一 (阪大院工)	 2 0
	バナジウムレドックス系触媒による分子変換	
11:40-12:00	森 敦紀 (神戸大院工)	 2 4
	ヘテロ芳香族のC-Hアリアル化による π 共役系の構築	
12:00-13:00	班会議 (昼食) 於：	
	A01 班 (西館 3F 第2会議室)	
	A02 班 (西館 3F 第3会議室)	
	A03 班 (西館 3F 第4会議室)	
	A04 班 (西館 3F 第1カルチャー室)	

座長：丸岡 啓二

13：30－13：50	秋山 隆彦（学習院大理） キラルプレンステッド酸触媒を用いた 含窒素化合物の不斉合成	…… 2 8
13：50－14：10	折山 剛（茨城大理） ジメチルスルホキシドの特性を活かした無触媒反応	…… 3 2

座長：大和田 智彦

14：10－14：30	澤村 正也（北大院理） 銅(I)触媒反応の配位子制御	…… 3 6
14：30－14：50	西口 郁三（長岡技科大工） 有機電子移動反応によるワンポット高選択的多重炭素結合 形成反応	…… 4 0
14：50－15：10 (A01 班 公募)	西沢 麦夫（徳島文理大薬） 新触媒系の構築 ―水銀トリフラート触媒反応の展開―	…… 4 4
15：10－15：40	Coffee Break	

座長：間瀬 俊明

15：40－16：20 (招待講演)	安田 修祥（Merck Research Labs, Process Research） Preparation of a CCR5 Drug Candidate	…… 4 8
16：20－17：00 (招待講演)	山川 哲（相模中研・触媒化学グループ） 5-トリフルオロメチルウラシルの簡便な一段合成法の開発	…… 5 0
17：00－17：40 (招待講演)	岩崎 源司（ノバルティスファーマ・つくば研究所） Protease-targeted Drug Discovery	…… 5 2
18：30－	情報交換会 (講演会場がホールに早変わり、準備所要時間 30 分)	

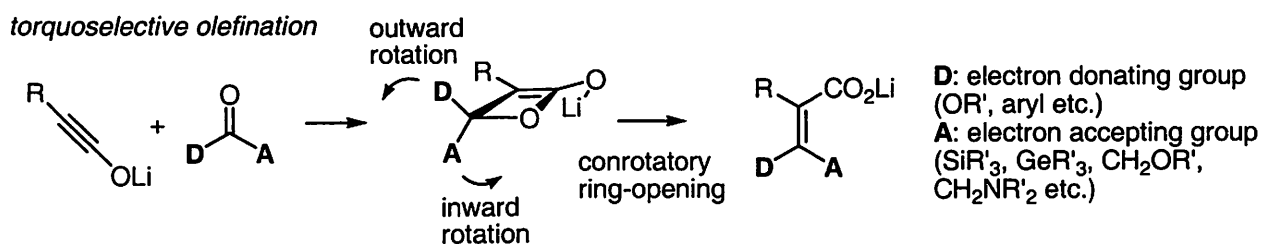
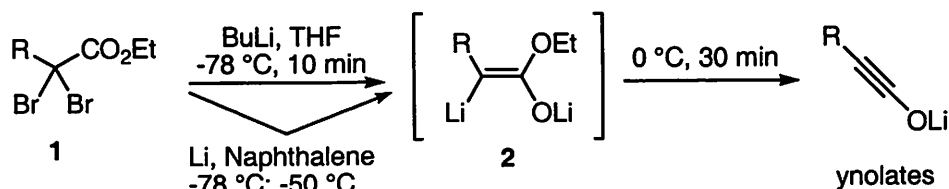
第2日目【12月7日(金)】

座長：鴻池 敏郎

9:30-10:10	柳 日馨 (阪府大院理)	 5 4
	ラジカルとイオンのカスケード反応による 一酸化炭素の高度分子変換	
10:10-10:50	西村 貴洋 (京大院理)	 5 8
	触媒的炭素-炭素結合切断を鍵とする高度分子変換法の開発	
10:50-11:30	佐藤 一彦 (産総研)	 6 2
	「社会へつながる有機合成」をめざして 一過酸化水素酸化反応の開発一	
11:30-12:10	丸岡 啓二 (京大院理)	 6 6
	二官能性キラル有機触媒のデザインと応用	
12:10-13:00	総括班会議 (昼食) 於: (西館 3F 第4会議室)	
13:00-13:20	総括班実施グループ打合せ	

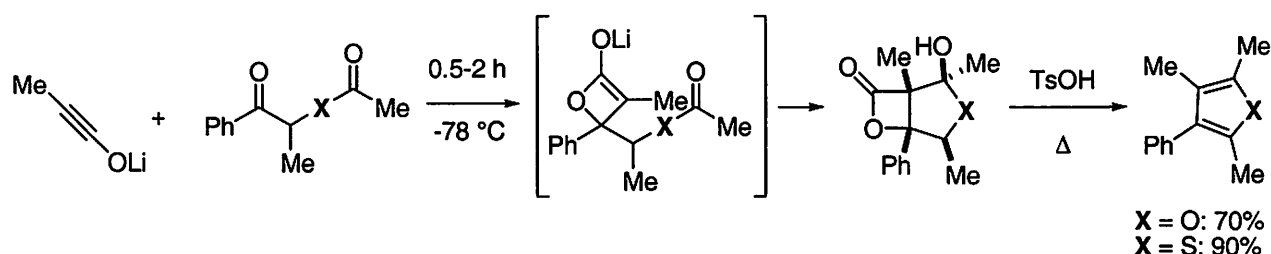
座長：田辺 陽

13:30-14:10	中井 久郎 (小野薬品・医薬研究所)	 7 0
	Diisobutylaluminum 2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenoxide. プロスタグランジン合成の為の新規立体選択的還元剤	
14:10-14:50	大木 忠明 (日本新薬・東部創薬研究所)	 7 6
	新規な RNA 合成法の開発一長鎖 RNA 合成への挑戦	
14:50-15:30	桂田 学 (三菱化学)	 8 0
	生体触媒反応がもたらす合成ルートデザインの新しい可能性	
15:30-16:10	須山 和晴 (東レ・医薬研究所)	 8 4
	VLA-4 阻害剤 TRK-720 のプロセス開発	
16:10-16:50	中山 敬司 (第一三共・プロセス技術研究所)	 8 6
	抗アレルギー薬の初期プロセス研究	

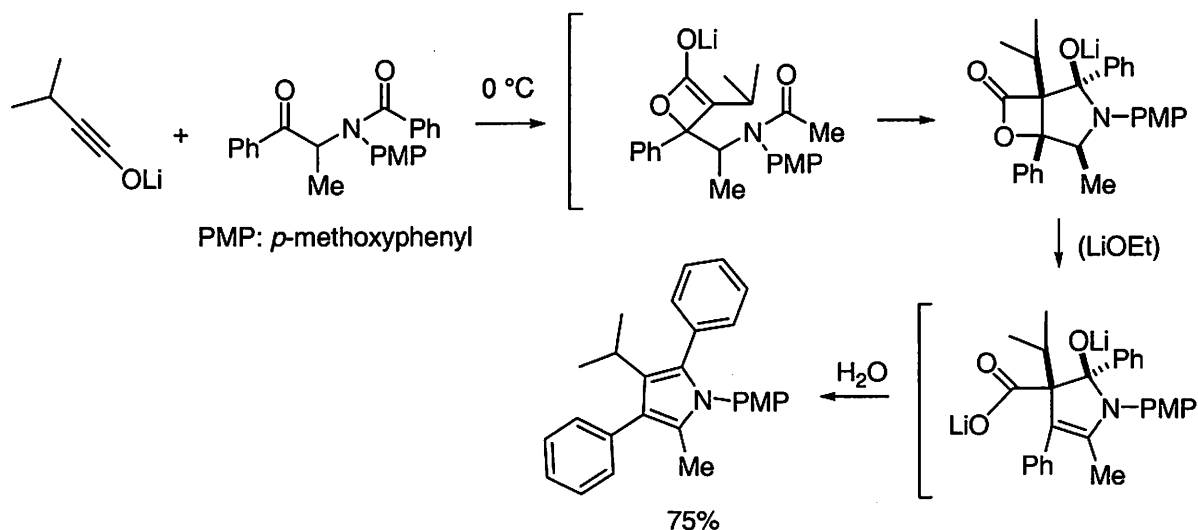


[1] 多置換五員環複素芳香環のワンポット合成⁴⁾

フラン、ピロール、チオフェンは医薬品や機能材料に必要な不可欠な芳香族複素五員環であり、その合成法は古くから数多く報告されている。しかしながら、非対称四～五置換体の短工程合成は必ずしも十分に検討されているとはいえない。我々はイノラートによるオレフィン化の研究過程で α -アシルオキシケトン为原料としたとき、副生成物として少量のフランが生成していることに気がついた。この反応を精査、最適化することにより図に示したように多段階連続反応による多置換フランの合成法を開発することに成功した。 α -アシルオキシケトンとイノラートを低温で反応させると、 β -ラクトンエノラートが生成し、引き続き分子内付加により β -ラクトンと環状ヘミアセタールが縮環した二環性化合物が生成した。この化合物は非常に混み合った構造であるが比較的安定な単一異性体であり精製も可能である。この β -ラクトンを酸処理することで脱炭酸、脱水反応が進行し多置換フランが生成した。ワンポット合成も可能である。同様に多置換チオフェンの合成も可能である。



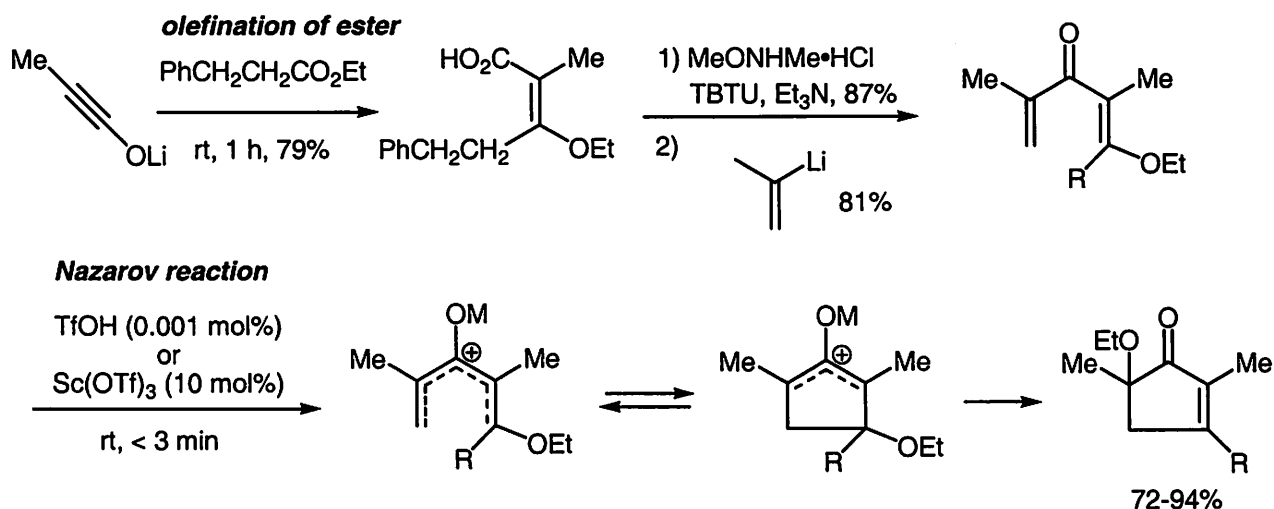
ピロールの合成も同様に検討したところ、 -20 度から 0 度で反応を行うことにより酸処理による脱炭酸過程を経ることなく、一挙に多置換ピロールが生成することがわかった。IR による反応追跡から、本反応は閉環後、系内の塩基による β -脱離により β -ラクトンが開環し、後処理過程で脱炭酸が進行していると推測された。



これら複素五員環のワンポット合成は四～五工程が一気に進行する[4 + 1]型環化付加連続反応であり、イノラートの極性転換型高度分子変換素子としての特性がよく表れているとともに、立体的に混雑した多置換環状化合物の合成に適した直線型コンパクト求核剤としての特性も発揮している。

[2] 新ナザロフ反応⁵⁾

我々はイノラートとエステルカルボニルとの回転選択的オレフィン化反応を見だし官能基化された多置換エノールエーテルの立体選択的合成に成功している⁶⁾。この生成物は従来法では立体選択的構築が容易でないことから、新たな高度分子変換の可能性が広がる。そこでこの分子をβ-アルコキシジビニルケトンへと誘導し、4電子系電子環状反応であるナザロフ環化を試みた。ナザロフ環化は触媒化や二重結合の位置選択性、不斉合成など高度分子変換の対象として最近になり研究が活発化している。ルイス酸触媒を種々検討したところ、Sc(OTf)₃を用いると速やかに環化が進行しケトンのα位にアルコキシ基が転位した多置換シクロペンテンオンが良好な収率で得られた。さらに極微量のトリフルオロメタンスルホン酸でも瞬時に反応が進行することが明らかとなった。イノラートの適用により選択的導入が容易となったβ位のアルコキシ基がこの反応の要であり、この脱離が駆動力となり反応活性化とレジオ選択性が達成されたと考えられる。現在不斉触媒反応への展開を進めている。



以上のようにイノラートの回転選択的・高度オレフィン化反応をきっかけに多置換複素環状化合物の短工程合成反応及びナザロフ反応の新局面を見いだすことができた。イノラートを駆使して、従来合成が困難であった合成素子を積極的に合成化学に活用することで新たな高度分子変換が可能となる例を提示できたと考える。

参考文献

- 1) 最近の総説: M. Shindo, *Tetrahedron*, **63**, 10 (2007)
- 2) M. Shindo, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Synth.*, **84**, 11 (2007).
- 3) M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6507 (1999).
- 4) M. Shindo, Y. Yoshimura, M. Hayashi, H. Soejima, T. Yoshikawa, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Lett.*, **9**, 1963 (2007).
- 5) M. Shindo, K. Yaji, T. Kita, K. Shishido, *Synlett*, 1096 (2007).
- 6) M. Shindo, T. Kita, T. Kumagai, K. Matsumoto, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1062 (2006)

Efficient Syntheses of Multisubstituted Cyclic Molecules Initiated by Ynolates

Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

Mitsuru Shindo

Ynolates are the precursors of metalated ketenes acting as ketene precursors, and their chemistry shows interesting facets that are impossible to attain with enolates.¹⁾ We have developed a novel synthetic method for ynolates via thermal cleavage of ester dianions. The readily available dibromo esters are treated with BuLi at -78 °C, and the resulting mixture is allowed to warm to 0 °C to afford ynolates in good yield.²⁾ We have developed new reactions of ynolates including one-pot successive reactions³⁾ and torquoselective olefinations. Herein, we report short-step syntheses of multisubstituted cyclic compounds initiated by ynolates.

[1] One-pot Synthesis of Multisubstituted Furans, Thiophenes and Pyrroles Initiated by Ynolates⁴⁾

Ynolates reacted with α -acyloxyketones to afford β -lactone-fused cyclic hemiacetals, which are easily decarboxylated by acid to provide tetrasubstituted furans. In the same protocol, substituted thiophenes were synthesized efficiently. When α -acylaminoketones were used as a substrate, substituted pyrroles were generated without acid-mediated decarboxylation step.

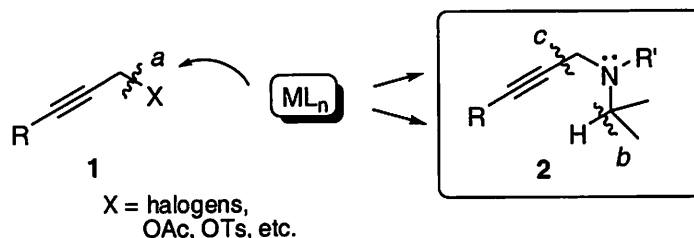
[2] New Nazarov Reaction⁵⁾

We have developed torquoselective olefination of ester carbonyls to afford functionalized enol ethers.⁶⁾ These enol ethers were easily transformed into β -alkoxy divinyl ketones in two steps. The β -alkoxy divinyl ketones were subjected to the acid-catalyzed Nazarov reaction to result in generation of α -alkoxycyclopentenones. Among the acids, Sc(OTf)₃ and triflic acid were found to be excellent catalysts. The effects of the β -alkoxy group on the catalyst efficiency and the regioselectivity are based on the stabilization of the intermediates and the spontaneous elimination of the group followed by trapping.

References

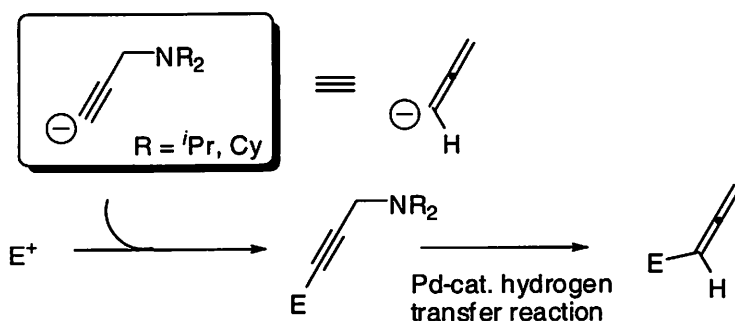
- 1) For a recent review: M. Shindo, *Tetrahedron*, **63**, 10 (2007)
- 2) M. Shindo, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Synth.*, **84**, 11 (2007).
- 3) M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6507 (1999).
- 4) M. Shindo, Y. Yoshimura, M. Hayashi, H. Soejima, T. Yoshikawa, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Lett.*, **9**, 1963 (2007).
- 5) M. Shindo, K. Yaji, T. Kita, K. Shishido, *Synlett*, 1096 (2007).
- 6) M. Shindo, T. Kita, T. Kumagai, K. Matsumoto, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1062 (2006)

プロパルギリックな化合物を用いる分子変換反応は、炭素-炭素三重結合を導入できるだけでなく、その官能基を利用し付加反応や環化反応など高度な骨格変換が可能であることから有機合成において非常に重要な反応の 1 つである。近年、遷移金属を用いた触媒的分子変換反応が開発され、複雑な化合物に対しても官能基選択的な骨格変換が達成されてきた。一般的に、置換反応において用いられるプロパルギル化合物 (1) は、脱離基にハロゲンもしくはエステルなど脱離性の高い官能基を有しており、金属触媒が炭素-ヘテロ原子結合に酸化的挿入することで反応が進行している (path a)。一方、我々はプロパルギルアミン誘導体 (2) に対しては、同様の酸化的挿入反応だけでなく、窒素原子に結合している炭素-水素結合を活性化することによりヒドリド転位が起こり (path b)、アレンへと変換されることを見い出した。さらに、第二級アミン存在下では金属触媒が sp 炭素- sp^3 炭素結合に酸化的挿入反応が起こり (path c)、アミン置換反応が進行することを見い出した。これらのユニークな反応には窒素原子上の非共有電子対が重要な役割を果たしており、金属触媒の酸化的挿入をアシストしていると考えられる。本シンポジウムでは、これらの反応の詳細と応用について発表する。

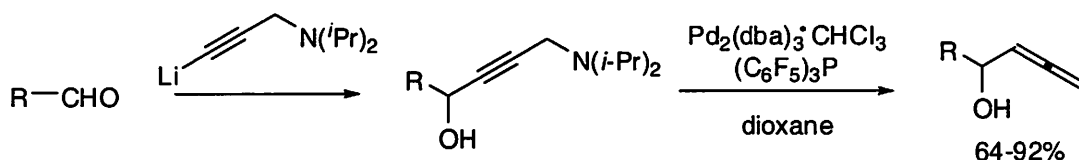


[1] ヒドリド転位反応を経るアレン合成：アレン等価体としてのプロパルギルアミン

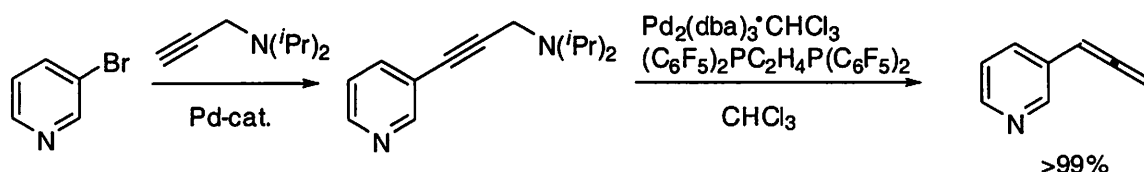
我々は、様々な求電子剤に対しアレニル基導入が行えるより一般的な汎用性の高い分子変換反応の開発を目指して研究を進めてきた結果、プロパルギルアミンがパラジウム触媒下、アレンに変換されることを見い出した¹⁾。



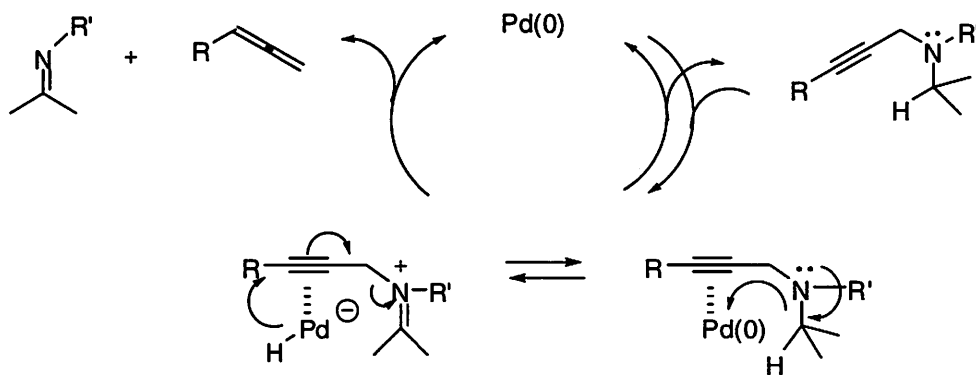
本反応は、中性条件下で行える遷移金属触媒反応であり、基質多様性が期待される。例えば、プロパルギルアルコール誘導体に対しても水酸基存在下アレン変換反応が進行し、アレニルカルビノールが高収率で得られた。



さらに、ハロゲン化複素環化合物に対しても本反応は有効であり、園頭反応によりプロパルギルアミンを導入後、アレン変換反応によりさまざまなアレン置換複素環化合物が高収率で得られた^{2,3)}。またハロゲン化アルケニル化合物を用いて不安定な共役アレン化合物の合成にも成功した⁴⁾。



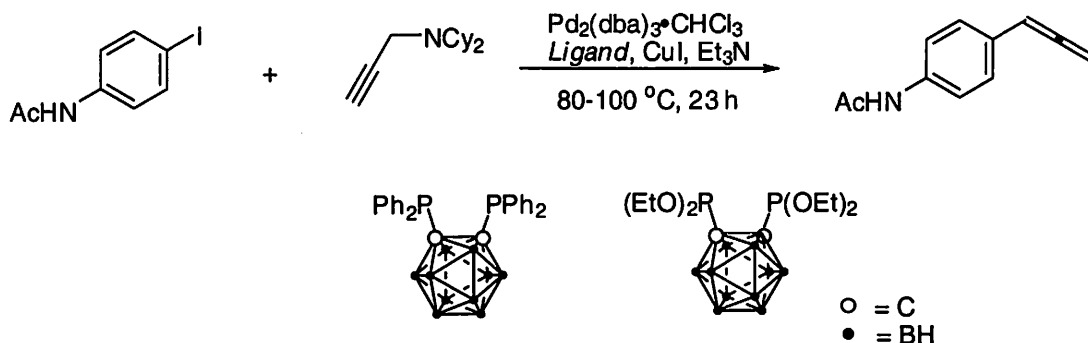
本反応では、窒素に隣接するC-H σ結合にパラジウムが酸化的付加し、生成したヒドリドが炭素-炭素三重結合へ S_N2' 反応することでアレン化合物に変換されるため、プロパルギルアミンをアレン等価体として扱うことができ、様々な有機ハライドに対して園頭反応を利用してプロパルギルアミンを導入後、アレン変換できる非常に汎用性の高い分子変換反応である。



[2] 有機ハライドへの直接アレニル基導入反応

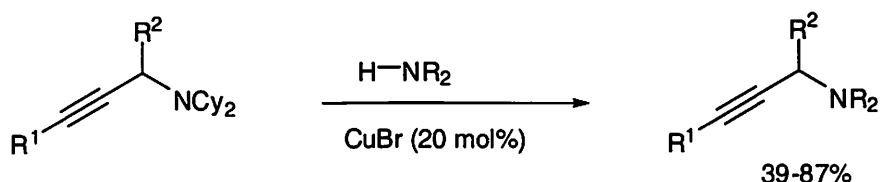
このように、本反応では様々な有機ハライドに対しアレニル基を導入する場合、園頭反応とアレン変換反応の2段階反応が必要であった。そこで、様々な有機ハライドに対して直接アレニル基を導入できる高度分子変換反応を開発することを目的に研究を進めた。4-ヨウドアセトアニリドとプロパルギルジシクロヘキシルアミンを用いて直接的アレニル

基導入反応を検討した。我々は高度に電子不足ホウ素クラスターであるカルボラン骨格に注目し、新たにカルボラン含有二座型電子不足りん配位子をそれぞれジリチオ化オルトカルボランから合成し反応を検討したところ、それぞれアレン化合物のみが 87%、50%の収率で得られた⁵⁾。

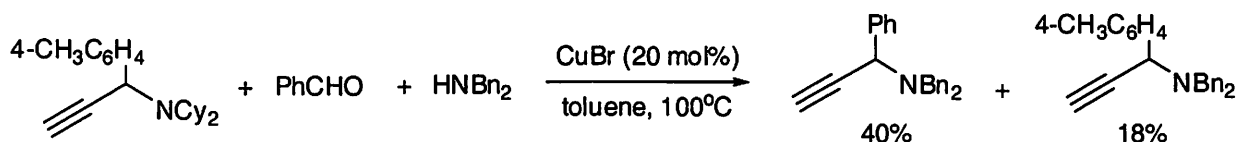


[3] sp 炭素- sp^3 炭素結合開裂を伴うアミン交換反応

一般に、アミノ基は脱離基として適さない。我々は、プロパルギルアミン誘導体が銅触媒下、プロパルギル位において第二級アミンと $\text{S}_{\text{N}}2$ 型のアミン交換反応が進行することを見出した。本反応では、まずプロパルギル位とアセチレンの sp 炭素- sp^3 炭素結合への銅触媒の酸化的付加により活性化され、イミニウムイオンが生成すると同時に銅アセチリドが生成する。生成したイミニウムイオンは系中の第二級アミンとアミン交換し、より安定なイミニウムイオンが形成され、これが銅アセチリドと反応し形式的な $\text{S}_{\text{N}}2$ 型のアミン交換反応が進行すると考えている⁶⁾。



実際にジベンジルアミンとベンズアルデヒドを新たに加え検討したところ、イミニウムイオンが系中で交換した化合物が 40%の収率で得られた。



参考文献

- 1) H. Nakamura, T. Kamakura, M. Ishikura, J-F. Biellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5958 (2004).
- 2) H. Nakamura, S. Onagi, T. Kamakura, *J. Org. Chem.* **70**, 2359 (2005).
- 3) H. Nakamura, S. Onagi, *Tetrahedron Lett.* **47**, 2539 (2006).
- 4) H. Nakamura, S. Tashiro, T. Kamakura, *Tetrahedron. Lett.* **46**, 8333 (2005).
- 5) H. Nakamura, T. Kamakura, S. Onagi, *Org. Lett.* **8**, 2095 (2006).
- 6) T. Sugiishi, A. Kimura, T. Moriguchi, S. Onagi, H. Nakamura, *OMCOS14*, abstract P-507, Nara, August 2-6, 2007.

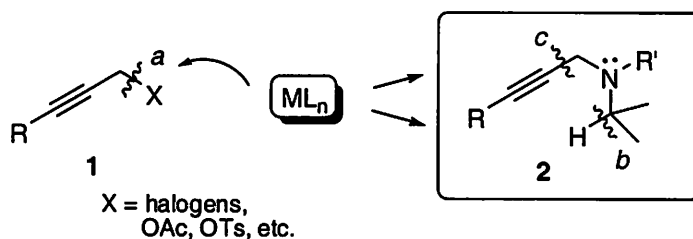
New Catalytic Transformations for Propargylic Amines

Department of Chemistry, Faculty of Science, Gakushuin University

Hiroyuki Nakamura

A propargylic group is one of the important building blocks for organic synthesis. In general, propargylic compounds (**1**), which have a good leaving group such as halogens and esters, undergo the substitution reaction with various nucleophiles at their propargylic position (path *a*). However, propargylic amines have not been paid attention as building blocks because amine groups are not a suitable leaving group for organic synthesis. Activation of C-N bond is generally carried out by conversion of amines to ammonium and iminium ions. There are few examples for amines as leaving groups: the nucleophilic substitution reactions of highly electron-deficient aromatic compounds, the palladium-catalyzed carbonylation, deprotection of *N*-allylamines, and the ruthenium-catalysed amine exchange reaction.

We have found a novel allene synthesis from the propargylic amines via palladium-catalyzed hydrogen transfer reaction.¹ In this transformation, insertion of palladium catalysts into the C-H bond of the propargylic amines (**2**) (path *b*) is considered to be essential and the hydride transfer from the isopropyl carbon assisted by a lone pair electron of the nitrogen would afford allenes and imines though S_N2'-type rearrangement of the hydride.² Thus, propargylic amines have been able to be handled as an allenyl anion equivalent and introduced into various electrophiles to be transformed into allenes.³



We also found that the propargylic amines (**2**) underwent the copper (I)-catalysed amine exchange reaction with secondary amines.⁴ Insertion of copper catalysts into the C-C bond of the propargylic amines (path *c*) is considered to be essential for this transformation.

References

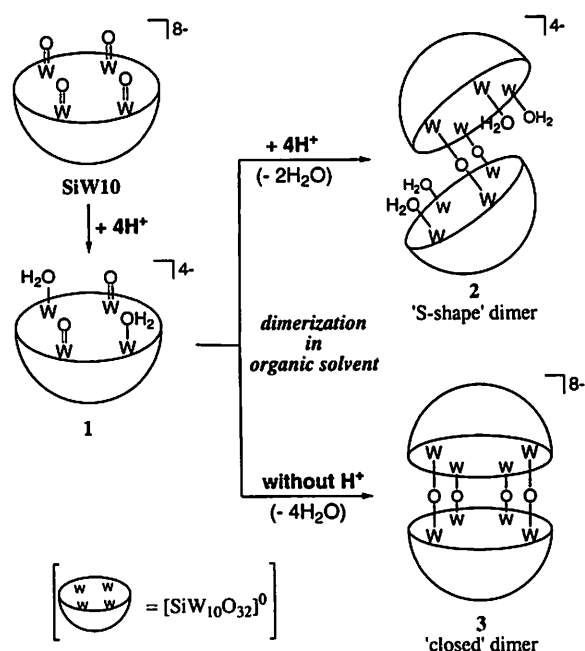
- 1) H. Nakamura, T. Kamakura, M. Ishikura, J-F. Biellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5958 (2004).
- 2) H. Nakamura, S. Onagi, T. Kamakura, *J. Org. Chem.* **70**, 2359 (2005).
- 3) H. Nakamura, T. Kamakura, S. Onagi, *Org. Lett.* **8**, 2095 (2006).
- 4) T. Sugiishi, A. Kimura, T. Moriguchi, S. Onagi, H. Nakamura, *OMCOS14*, abstract P-507, Nara, August 2-6, 2007.

生体内での酸素代謝過程における有機化合物への酸素添加反応に代表されるような、酸素分子や過酸化水素といった水以外の副生成物を生じない酸化剤を用いた穏和な条件下における高効率な触媒的炭化水素選択酸化プロセスは、省エネルギーや環境負荷の低減等、グリーンケミストリーの観点からその達成が切望されている。本研究では触媒活性点となる金属中心の立体及び電子構造を精密に制御することで、酸素分子や過酸化水素の活性化に有効に機能する触媒を開発し、高原子効率的な酸化反応系の構築を目指している。

[1] ポリオキソメタレート触媒による過酸化水素を酸化剤とする Baeyer-Villiger 酸化^{2a)}

アニオン性金属酸化物クラスターであるポリオキソメタレートは、原子配列が規定された触媒活性点を有する無機分子触媒である。ポリオキソメタレートは前周期遷移金属(Mo, W, V)のオキソ酸イオンの自己組織化縮合体であり、酸触媒として様々な反応に適用されてきたが、酸化的分解を受ける可能性が高い有機補助配位子を含まないことから酸化反応触媒としても理想的な物質である。

我々は γ -Keggin 型構造と称される 12 個のタングステンを含む酸化物クラスター分子から 2 個のタングステン原子が脱落した二原子欠損型タングストケイ酸 $[\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{34}(\text{H}_2\text{O})_2]^{4-}$ (**1**)が過酸化水素を酸化剤とした種々のオレフィン類に対する高いエポキシ化活性を有することを明らかにしてきた。¹⁾ この触媒反応においては、**1** のクラスター構造は過酸化水素共存下でも崩壊することなく、その原子欠損部位で過酸化水素を活性化しており、原子欠損部位に面したタングستنは特異な反応性を有しているものと推測される。そこで**1**の化学修飾による新規触媒の開発を検討したところ、有機溶媒中での脱水縮合に際してプロトンが共存する否かに応じて構造の異なる 2 種類の新規クラスター $[(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{32}(\text{H}_2\text{O})_2)_2(\mu\text{-O})_2]^{4-}$ (**2**)及び $[(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{32})_2(\mu\text{-O})_4]^{8-}$ (**3**) が得られた



Scheme 1. 新規ポリオキソメタレート触媒 **2**, **3** の合成

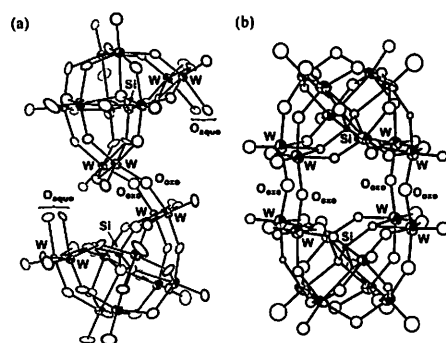


Figure 1. **2**(a)および **3**(b)の分子構造

(Scheme 1, Figure 1)。

ケトン類への酸素添加反応である Baeyer-Villiger 酸化は合成化学上極めて有用な反応である。一般には有機過酸を量論酸化剤とする反応系が知られるが、カルボン酸の副生を伴うため、精製操作の簡略化や環境負荷の軽減等の点からは、副生成物が水のみである過酸化水素

を酸化剤に用いた触媒反応であることが望ましい。そこで同一の $[\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{32}]$ フラグメントを有している 1~3 (いずれもテトラ-*n*-ブチルアンモニウム塩) の過酸化水素を酸化剤とする Baeyer-Villiger 酸化に対する触媒能を検討した。Cyclopentanone を基質として触媒活性の比較を行ったところ、2 のみが高い活性を示した (Table 1)。S 字型クラスター 2 を触媒として様々な環状ケトンの酸化を検討したところ、ラクトンが高収率かつ高選択的に生成した。さらに 2 は環状ケトンよりも反応性の低い acetophenone の過酸化水素による酸化に対しても活性を示した (Table 2)。また基質および酸化剤の量を増加させた反応系では、2-adamantanone の酸化における 2 のターンオーバー数が 2000 にまで到達した。この値はこれまでに報告されている過酸化水素を酸化剤とする触媒反応系よりも高く、2 が溶液中でも安定に存在し、触媒寿命が長いことを意味している。また触媒反応後の溶液に Et_2O を添加することにより回収した触媒は反応前の構造を維持しており、活性も保たれていることを確認した。^{2a)}なお 1~3 の触媒特性の違いはその酸-塩基特性に由来するものであり、炭素-炭素結合形成反応の触媒としても適用できることが明らかになった。^{2b)}

Table 1. 触媒活性の比較

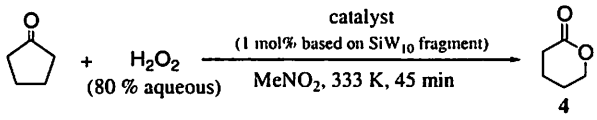
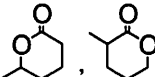
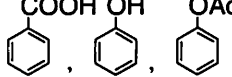
				
catalyst	initial rate / $\text{mM}\cdot\text{min}^{-1}$	conversion / %	selectivity to 4 / %	yield of 4 / %
1	8.2×10^{-2}	2	≥ 99	2
2	4.9×10^1	≥ 99	≥ 99	≥ 99
3	1.3×10^{-1}	4	≥ 99	4

Table 2. 過酸化水素を酸化剤とした Baeyer-Villiger 酸化に対する 2 の触媒特性

substrate	product	reaction time / min	conversion / %	selectivity to lactone(s) / %	yield / % (ratio of products)	TON (based on 2)
		5	≥ 99	≥ 99	≥ 99	200
		45	≥ 99	≥ 99	≥ 99	200
		45	70	90	63 (64:36)	126
		15	≥ 99	≥ 99	≥ 99	200
		135	17	87 ^a	15 (40:33:27)	30

Reaction conditions: Catalyst (2), 1.25 μmol ; substrate, 1.25 mmol; H_2O_2 (80 % aqueous), 0.25 mmol; solvent (MeNO_2), 1.0 mL; reaction temperature, 333 K. The conversion, selectivities, and yields were determined by gas chromatography or ^1H NMR using an internal standard technique and were based on H_2O_2 . ^aSelectivity to ester and the successive hydrolyzed products.

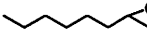
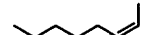
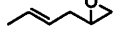
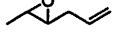
[2] 微粒子化ポリオキソメタレート触媒によるオレフィンエポキシ化反応³⁾

液相均一系での触媒反応を、触媒の分離・回収・再利用が容易な固体触媒を用いた液-固不均一系反応へと転換する試みが近年活発に展開されている。ポリオキソメタレートは高い負電荷を持つことから、カチオン種との静電的相互作用に基づいた固体担体への固定化が検討されている。本研究では、液相均一系において過酸化水素を酸化剤とするオレフィンエポキシ化反応に特異な反応性を示す、複核バナジウム中心を触媒活性点とする γ -Keggin 型バナジウム置換ポリオキソタングステート $[\text{SiV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{38}(\text{OH})_2]^{4-}$ (**5**) の対カチオンとしてカチオン性 Ni(II) 錯体 $[\text{Ni}(\text{tacn})_2]^{2+}$ ($\text{tacn} = 1,4,7\text{-triazacyclononane}$) を用いることで生成する不溶性微粒子 **5^{Ni}** が、液相均一系の場合と同様な反応選択性を示す固体触媒として機能することを明らかにした。

アルキルアンモニウムイオンを対カチオンとする **5** は、液相均一系でのオレフィンエポキシ化反応において、複核バナジウム活性点周辺の嵩高さを反映した特異な反応選択性を示し、(i) *cis*- および *trans*-2-octene のエポキシ化における初期反応速度比 (*cis/trans*) が大きな値を示すこと、および (ii) 分子内に末端および内部オレフィンが共存する *trans*-1,4-hexadiene に対しては、末端オレフィンへの酸素付加が高選択的に進行することが明らかになっている。本研究で開発した微粒子触媒

5^{Ni} を用いた液-固不均一系での反応においても、これらの基質に対する選択性は液相均一系の場合と同様の傾向を示した。また **5^{Ni}** は、 $[\text{Ni}(\text{tacn})_2]_2[\text{SiV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{38}(\text{OH})_2]$ の組成からなるのに対し、**5** の対カチオンとして Co(III) 錯体 $[\text{Co}(\text{tacn})_2]^{3+}$ を用いた場合に得られる微粒子 **5^{Co}** は、ポリオキソメタレートからプロトンが脱離した $[\text{Co}(\text{tacn})_2]_2[\text{SiV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]$ の組成を持ち、しかも触媒活性を示さなかった。

Table 3. 微粒子触媒 **5^{Ni}** によるエポキシ化反応^a

entry	substrates	products (yield / %) ^b
1		 (27)
2		 (20)
3		 (18)
4		 (0.3)
5		 (19),  (0.4)

^a Reaction conditions; catalyst (**5^{Ni}**): 10 μmol , H_2O_2 (30 % aqueous): 100 μmol , substrate: 100 μmol , solvent: MeCN (3 mL) + *tert*-BuOH (3 mL), temperature: 283 K, reaction time: 200 h.

^b Yields are based on the substrate and determined by the GC analysis with naphthalene as an internal standard.

参考文献

- 1) (a) K. Kamata, K. Yonehara, Y. Sumida, K. Yamaguchi, S. Hikichi, N. Mizuno, *Science*, **300**, 964-966 (2003). (b) K. Kamata, M. Kotani, K. Yamaguchi, S. Hikichi, N. Mizuno, *Chem.-Eur. J.*, **13**, 639-648 (2007).
- 2) (a) A. Yoshida, M. Yoshimura, K. Uehara, S. Hikichi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1956-1960 (2006). (b) A. Yoshida, S. Hikichi, N. Mizuno, *J. Organomet. Chem.*, **692**, 455-459 (2007).
- 3) S. Uchida, S. Hikichi, T. Akatsuka, T. Tanaka, R. Kawamoto, A. Lesbani, Y. Nakagawa, K. Uehara, N. Mizuno, *Chem. Mater.*, **19**, 4694-4701 (2007).

Selective Oxidation Reactions Catalyzed by Finely-tuned Active Sites on Polyoxometalates

Faculty of Engineering, Department of Material and Life Chemistry, Kanagawa University

Shiro Hikichi

Metal-oxygen cluster molecules, namely polyoxometalates (= POMs), have attracted much attention as catalysts because of the tunability of composition, size, shape, acid-base property, and redox potential. In this study, novel POM-based catalytic oxidation processes with environmentally benign oxidant such as H_2O_2 and O_2 have been developed.

[1] Baeyer-Villiger oxidation with H_2O_2 catalyzed by novel disilicoicosatungstate

We have reported that the synthesis, structural characterization, and olefin epoxidation catalysis of an aqua ligand-containing divacant silicodecatungstate, $[\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{34}(\text{H}_2\text{O})_2]^{4-}$ (1). In this study, novel disilicoicosatungstates, $[(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{32}(\text{H}_2\text{O})_2)_2(\mu\text{-O})_2]^{4-}$ (2) and $[(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{32})_2(\mu\text{-O})_4]^{8-}$ (3), were synthesized by the dimerization of 1 via dehydrative condensation in an organic solvent. The aquo-ligand containing disilicoicosatungstate 2 well catalyzed the Baeyer-Villiger oxidation with H_2O_2 and showed the high selectivity ($\geq 90\%$) to the corresponding lactones and high turnover numbers (≥ 1900). Catalyst 2 was stable under reaction conditions as confirmed by spectroscopy. In addition, 2 could be reusable at least three times for the oxidation of cyclobutanone. Silicotungstates 1 and 3, which are composed of a common $[\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{32}]$ fragment, and peroxo tungsten species such as $[\text{W}_2\text{O}_3(\text{O}_2)_4]^{2-}$ and $[\text{PO}_4\{\text{W}(\text{O})(\text{O}_2)_2\}_4]^{3-}$ were inactive under the same reaction conditions.

[2] Heterogeneous olefin epoxidation with H_2O_2 catalyzed by POM-based composite particles

The reactions of a silicodivanadodecatungstate, $[\gamma\text{-SiV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{38}(\text{OH})_2]$ (5), with a +2-charged Ni(II) complex of tacn (= 1,4,7-triazacyclononane) ligand, $[\text{Ni}(\text{tacn})_2]^{2+}$, and its +3-charged Co(III) analogue, $[\text{Co}(\text{tacn})_2]^{3+}$ yielded the fine particles of the corresponding binary composites, $[\text{Ni}(\text{tacn})_2]_2[\gamma\text{-SiV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{38}(\text{OH})_2]$ (5^{Ni}), and $[\text{Co}(\text{tacn})_2]_2[\gamma\text{-SiV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]$ (5^{Co}) respectively. Both composites have the same stoichiometry of the cataionic transition metal complexes and the POM (i.e., the molar ratio of POM to complexes = 1:2), while the charges of the complexes are different from each other. The fine particles of 5^{Ni} could heterogeneously catalyze the epoxidation of olefins with H_2O_2 maintaining the stereo- and regioselectivity of the tetra-*n*-butylammonium salt of 5 in the homogeneous reaction system, while the cobalt derivative 5^{Co} was inactive. The oxygenation of *cis*-2-octene catalyzed by 5^{Ni} yielded the corresponding epoxide with retention of the configuration around the C=C bond (yield: 19 % (based on substrate)), while 5^{Ni} was almost inactive for the oxygenation of *trans*-2-octene (yield: < 0.5 %). For 1,4-hexadiene, the more accessible terminal C=C moiety was oxygenated in preference to the electron-rich inner C=C bond.

不斉トリフルオロメチル化反応の開発

名古屋工業大学大学院工学研究科

柴田 哲男

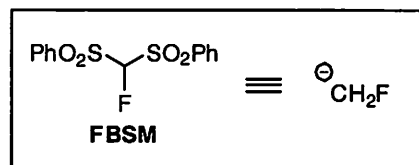
医薬品や農薬においてもっとも利用価値の高い元素のひとつにフッ素原子が挙げられる。たった一つ、あるいは多くてもせいぜい数個のフッ素原子を有機化合物に導入するだけで、親化合物の安定性、脂溶性および生体内利用率といった生理活性を左右しうる化学的及び生物学的特徴を劇的に変化させるケースが多々報告されているからだ。市場に出ている約20%の医薬品に、農薬においてはその40%近くが、フッ素を含んでいるというデータが公表されており、また、2006年度世界銘柄別医薬品売上の第一位および二位を、含フッ素医薬品が独占した（一位：リピトール、二位セレタイド／アドベア（いずれも製品名））という事実は、含フッ素有機化合物がいかに魅力的な医薬品候補化合物群であるかを物語っている。このような実績を考慮すれば、多目的なランダム化合物ライブラリーからリード化合物を発掘し、医薬品に向けた化合物構造の最適化を行うにあたり、フッ素原子あるいはフッ素を含んだ官能基の導入を基軸とした創薬戦略を展開することは、トライアンドエラー的要因の高い医薬品開発研究を大幅に効率化出来る可能性が高い。また、医薬品以外の分野においても、テフロン、フロンからイオン液体、フルオラス化合物、液晶材料やフッ素樹脂など、半世紀以上に渡って深い話題を提供し続けるフッ素科学は実に不思議で、かつ魅力的であるといえる。フッ素は原子番号9番に位置し、その原子量はわずか19にすぎない。この小さな元素には、我々の想像を遙かに超える可能性が秘められているのではないだろうか。

ところで近年、医薬品や医薬中間体分野においては、光学活性有機化合物の需要が急速に高まっており、当該研究者の所属する工学分野においても光学活性有機化合物を合成・提供するためのキラルテクノロジーの開発が重要視されるような傾向にある。例えば2006年にFDA（米国食品医薬品局：U.S. Food and Drug Administration）により承認された合成医薬品の約80%は小分子有機化合物であり、そのうちの75%を光学活性体が占めたという。こうした医薬品を取り巻く動向に対応して、ものづくりの伝統を自負する工学分野でも、それら光学活性有機化合物の効率的供給法の開発が不可欠となり、産学官を問わず開発競争が進められている。

さて、有機化合物へフッ素原子を導入するための試薬や方法論は多数開発されているが、現在知られている含フッ素医薬品は、ベンゼン環や複素環などの芳香族上の水素原子をフッ素に置換した例ばかりが目立ち、含フッ素ステロイド医薬品に代表されるような不斉中心にフッ素原子を有する医薬品や農薬は少ない。これは、不斉中心にフッ素を選択的に導入する実用的な不斉フッ素化試薬やフッ素化反応がないことにも起因する。当該研究グループでは、光学活性フッ素化合物の立体選択的合成を目的として、不斉フッ素化反応の開拓研究を行ってきた。¹⁾ これまでにキナアルカロイドを用いた不斉フッ素化法やニッケルや銅触媒を用いた触媒的不斉フッ素化法などを数多く開発し、従来法に比べ格段に高い不斉収率を記録することに成功している。²⁾ さらに2005年には世界中から多くの研究者

らによる素晴らしい報告例が相次ぎ、不斉フッ素化反応の開発における所期の目的はほぼ達成されたといえるまでに成長した。

世界的に不斉フッ素化反応の開発競争が展開された 2005 年、我々はもう一つの未解決課題、不斉フルオロメチル化反応の開発に力を注ぐようになった。フルオロメチル化反応は、モノフルオロメチル化、ジフルオロメチル化、トリフルオロメチル化に分けられる。このうち、トリフルオロメチル化反応については、若干の不斉反応の成功例があるものの選択性は 50%ee に満たない。残り 2 つの反応においては、成功例はもとより、検討された形跡すらないのが現状であった。とりわけ、モノフルオロメチル化反応では、非選択的な反応すら報告されていない。問題は、どのような活性種（試薬）をモノフルオロメチル化剤に使用するかであった。試薬開発を念頭に努力を重ね、フルオロビス（フェニルスルホニル）メタン（FBSM）がモノフルオロメチル化剤等価体となることを見出し、辻・Trost 反応と組み合わせることにより、初めての不斉モノフルオロメチル化反応を実現、90% 以上の不斉収率を確保することに成功した。³⁾ またこの

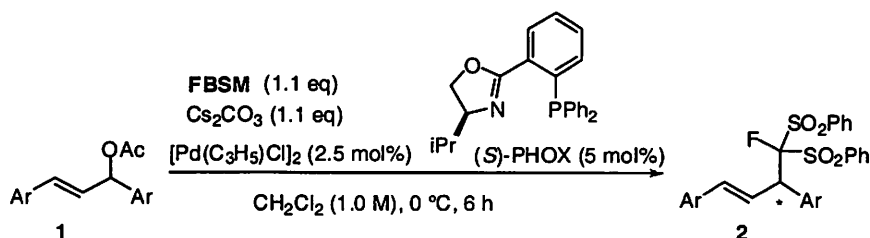


試薬と Mannich 型反応と組み合わせることにより、イミンへの不斉モノフルオロメチル化反応にも成功した。⁴⁾ 一方、トリフルオロメチル化反応においては、KF&相間移動触媒を用いる方法⁵⁾ (2005 年, 2007 年), ルイス塩基を用いる方法⁶⁾ (2006 年), そして世界初のルイス酸を用いる触媒的トリフルオロメチル化反応⁷⁾

(2006 年) を見出すことが出来た。しかしながら不斉反応への展開は困難を極め、不斉トリフルオロメチル化反応という本当の進展には、依然としてほど遠い状況であった。こういった状況の中、努力を重ね、最近になってこの分野では例を見ない高選択的不斉トリフルオロメチル化反応を開発することが出来た。⁸⁾ 本法では、80%以上の不斉収率を確保出来るだけでなく、これまで合成困難であった不斉四置換炭素上にトリフルオロメチルが結合したアルコールを鎖状、環状構造に関係なく首尾良く合成することが出来る。尚、最近当グループは、不斉四置換炭素型トリフルオロメチルアルコール類の合成を、合成ブロック戦略を用いた触媒的不斉合成にて 99%ee で達成しているが、⁹⁾ 今回の発表では求核的不斉フルオロメチル化反応の開発に絞って詳細を述べる。

[1] モノフルオロメチル化試薬 FBSM と辻・Trost 反応を組み合わせた不斉モノフルオロメチル化反応

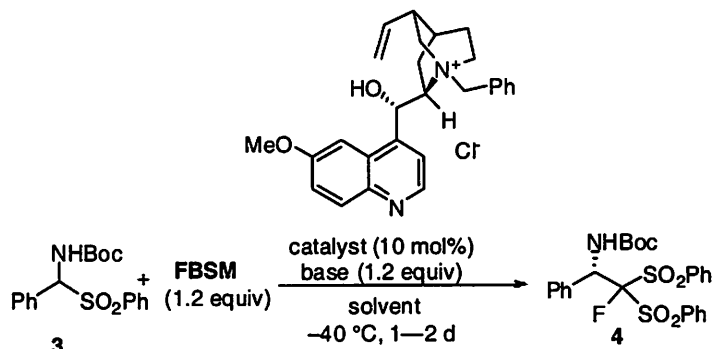
モノフルオロメチルアニオン等価体であるフルオロビス（フェニルスルホニル）メタン FBSM は、ビス（フェニルスルホニル）メタンのナトリウム塩をフッ素化反応することにより合成出来る。この FBSM を用いて、パラジウム触媒による辻・Trost 型アリル位の不斉モノフルオロメチル化を検討した。アリルアセテートに対し、触媒量のキラルパラジウム触媒と FBSM を、炭酸セシウムの存在下、塩化メチレン中で反応させると対応するモノフルオロ化合物が高収率、高立体選択的に得られた。生成物の脱スルホニル化反応は Mg を使用するこ



とにより容易に行うことが出来、光学活性モノフルオロメチル化合物へと誘導した。本法を活用してフルオロイブプロフェンやフルオロカルバリボフランオースの合成を行った。

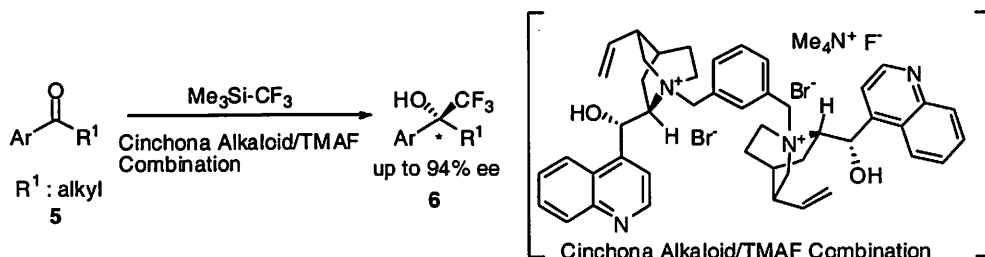
[2] モノフルオロメチル化試薬 FBSM と Mannich 型反応を組み合わせた不斉モノフルオロメチル化反応

FBSM 試薬を用いて、創薬化学や材料化学に重要なビルディングブロックである α -フルオロメチルアミン誘導体の不斉合成法の開発を検討した。系中でイミンを形成する α -アミドスルホンを基質として、FBSM との不斉 Mannich 反応を行ったところ、トルエン中、水酸化セシウム、相間移動触媒として *N*-ベンジルキニジニウムクロリドを用いることで、FBSM 付加体を高収率かつ高立体選択性で得られることを見出した。本反応は、芳香族、脂肪族 α -アミドスルホンのどちらでも、高い光学純度の生成物を得ることが出来る。さらに、それらの付加体を金属 Mg/MeOH 処理による脱スルホニル化により、 α -フルオロメチルアミン体の不斉合成を達成した。



[3] ビスキナアルカロイド 4 級アンモニウム塩・TMAF 組み合わせ触媒を用いた不斉トリフルオロメチル化反応

いくつかの不斉 CF_3 化反応が報告されているが、その不斉収率は 50%を超えていない。我々はトリメチル（トリフルオロメチル）シラン ($\text{Me}_3\text{Si}-\text{CF}_3$) を用いてビスキナアルカロイド型相間移動触媒とテトラメチルアンモニウムフルオリド (TMAF) の存在下でトリフルオロメチル化反応を実施することにより、最高 94%の高立体選択性でトリフルオロメチル置換第三級アルコールの合成に成功した。本法では懸案であった基質汎用性においても幅広く利用でき、アルキル基の炭素鎖をメチル、エチル、プロピルと伸張した芳香族ケトンや、インダノン、テトラロン、ベンゾスベロンなどの環状ケトンにも高エナンチオ選択性を示した。



参考文献

- 1) 有機合成化学協会誌 **2006**, 64, 14-24; *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 469-483. 2) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4204-4207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, in press. 3) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4973-4977. 4) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6394-6395. 5) *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8521-8528. 6) *Chem. Commun.* **2006**, (2), 2575-2577. 7) *Synlett* **2006** (2) 267-270. 8) *Org. Lett.* **2007**, 9, 3707-3710. 9) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, in press.

Towards Enantioselective Nucleophilic Trifluoromethylation Reactions

Department of Applied Chemistry, Nagoya Institute of Technology

Norio Shibata

Enantiocontrolled synthesis of fluorine-containing organic molecules is extremely important in the field of medicinal chemistry and material science. Enantioselective fluorination and fluoromethylation reactions are especially attractive for this purpose because non-fluorinated prochiral substrates can be directly transformed to chiral fluoroorganic compounds with controlled absolute configuration by these methods. Significant progress has been made in the development of asymmetric fluorination reactions in recent years;¹⁾ however, direct enantioselective fluoromethylation remains a challenge. We recently found 1-fluorobis(phenylsulfonyl)methane, FBSM, to be a synthetic equivalent of a fluoromethide species under the Tsuji-Trost allylic alkylation conditions, which provided the palladium-catalyzed asymmetric allylic monofluoromethylation reaction with high enantiocontrol.²⁾ We also disclosed an unprecedented catalytic enantioselective monofluoromethylation reaction of in situ-generated prochiral imines with FBSM in the presence of a chiral phase transfer catalyst under the combination of Mannich-type reaction with reductive desulfonylation.³⁾ In this presentation, we will show our recent progress of the development of enantioselective fluoromethylation reactions based on FBSM chemistry. Development of enantioselective trifluoromethylation reaction will also be disclosed.⁴⁾

1. Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Monofluoromethylation

Monofluoromethylation with the fluoromethide equivalent FBSM was crucial in the syntheses of the pharmacologically important compounds (*S*)-methylfluorinated ibuprofen and 5-deoxy-5-fluoro- β -D-carbaribofuranose. The key step was a palladium-catalyzed allylic monofluoromethylation reaction.

2. Cinchona Alkaloid-Catalyzed Enantioselective Monofluoromethylation Reaction

A catalytic protocol for the unprecedented enantioselective monofluoromethylation of in situ generated prochiral imines using FBSM in the presence of a chiral PTC based on the Mannich-type reaction followed by reductive desulfonylation was developed.

3. Cinchona Alkaloids/TMAF Combination-Catalyzed Nucleophilic Enantioselective Trifluoromethylation of Aryl Ketones

The catalytic, nucleophilic enantioselective trifluoromethylation reaction of both acyclic and cyclic aryl ketones using the Ruppert-Prakash reagent is now at hand, with an operationally simple procedure, based on the combination of ammonium bromide of cinchona alkaloids with TMAF. The procedure is reliable and general. Trifluoromethyl-substituted tetrasubstituted aryl alcohols have been synthesized in up to 94% ee.

References:

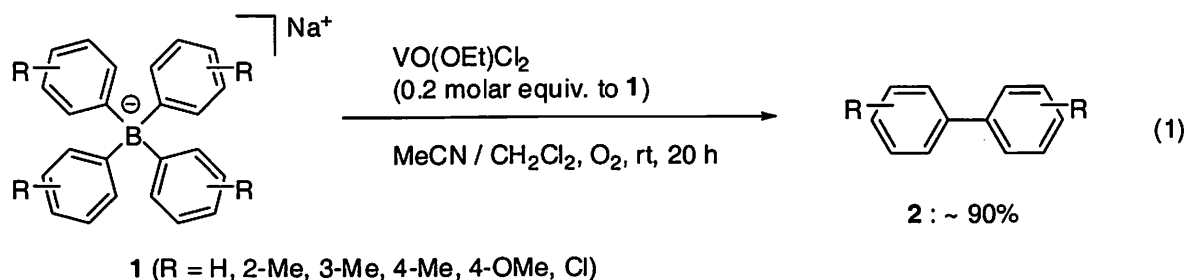
1) *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 469-483. 2) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973-4977. 3) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394-6395. 4) *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710.

π 電子系炭素分子の分子変換は、創薬や有機材料の設計・合成における最重要な基盤技術の一つである。高酸化状態の前周期遷移金属は、その金属中心の電子状態を制御することにより一電子あるいは多電子酸化を効率的に引き起こすことができる。本研究では、前周期遷移金属のレドックス機能を活用し、「実用性」、「高原子効率」、「環境調和」を考慮した新規な π 電子系炭素分子の変換法の開発を目指す。とりわけ π 電子系炭素分子の分子変換の中でも最も重要な素反応の一つと考えられる「ヘテロビアリールカップリング」および「芳香族のハロゲン化」に関して、酸化的電子移動反応に基づく合成法の開発に取り組んだ。また、本研究で見出された反応を活用することによりフラレーンの部分構造を有する π ボウル分子スマネンを誘導化し、非平面 π 共役系に基づく新規炭素材料創出にも取り組んだ。

バナジウム触媒によるハロゲン化アリールの酸化的ヘテロカップリング

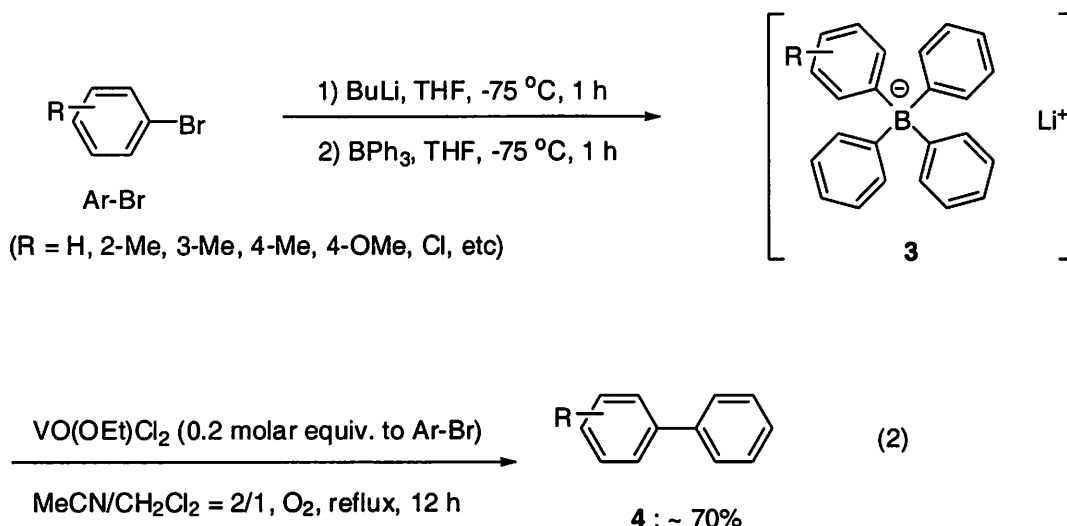
一電子酸化過程に基づく触媒的な酸化的クロスカップリング反応の開発を目指し¹⁾、ボレーートの酸化的リガンドカップリングを検討した。本反応は、従来の求電子種と求核種のカップリング反応と相補的な反応として位置づけられ重要である。

有機ホウ素化合物としてテトラアリールボレート **1** を用い、酸素雰囲気下、触媒量のオキソバナジウムを用いた反応を行った。20 モル%の $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ を用いることにより高収率でビアリール **2** が生成することが明らかとなった (式 1)。また、10 モル%の $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ を用いた場合でも反応は進行した。酸素雰囲気下で反応を行うことにより触媒的な酸化的カップリングが可能になった。種々の置換基を有するアリールボレートにおいて反応は進行し対応するビアリールが得られた。より高い電子供与性置換基を有するアリール基を有するボレートにおいて、反応がより円滑に進行した。

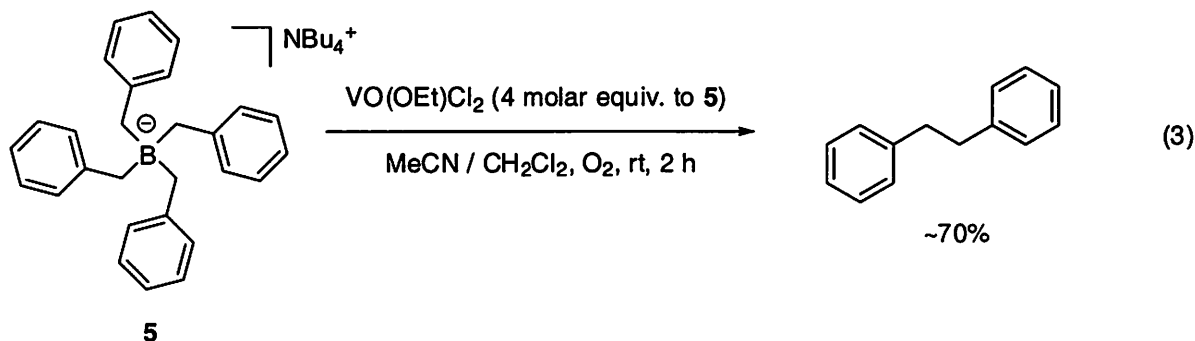


上記のアリール基の違いによる反応性の差を利用し、ヘテロビアリールの合成を検討した。臭化アリール、*t*-BuLi、およびトリフェニルボランより系中で合成した非対称テトラアリールボレート **3** に酸素雰囲気下、20 モル%のオキソバナジウムを作用させたところ、対応するヘテロビアリール化合物 **4** がワンポットで合成された (式 2)。電子供与性の高い置換基を有する臭化アリールを出発原料として用いた際に、ヘテロカップリング体が高い

選択性で得られた。本酸化的カップリング反応が炭素－炭素結合形成法として有用であることが明らかとなった。



テトラベンジルボレート **5** を用いてリガンドカップリング反応を行った。その結果、対応するビベンジルが得られた(式 3)。その際、ベンジルアルコールやベンズアルデヒドが生成することも判明した。本酸化的リガンドカップリング反応が sp^3 炭素同士のカップリングにも応用できることが明らかになった。



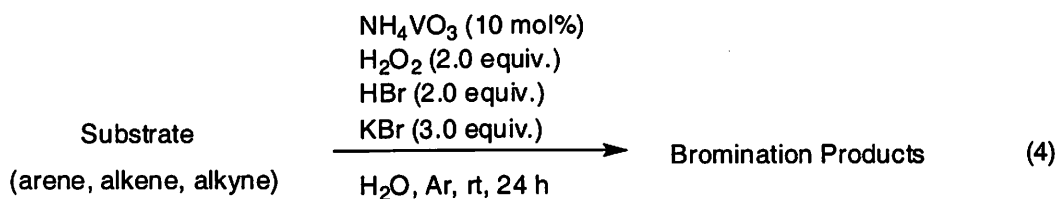
酵素の機能部位を抽出したバナジウム触媒による酸化的ハロゲン化

芳香族ハロゲン化物は π 電子系化合物の変換において最も重要なビルディングブロックである。これらは、一般的に、臭素等のハロゲンやハロスクシンイミドなどの求電子剤を用いて合成されるが、有毒性や原子効率を考えると必ずしも好ましくはない。一方、ハロペルオキシダーゼ酵素の活性部位では、高酸化状態のバナジウムを触媒としてハロゲン化物アニオンから酸化的にハロゲン化を行っている点に着眼し、この機能部位を抽出することで環境調和型触媒の開発に取り組んだ^{3,4)}。

(1) 環境調和型酸化触媒システムの開発³⁾

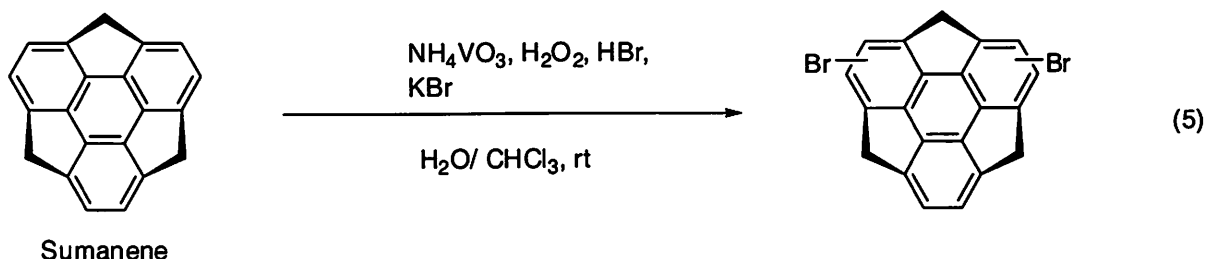
バナジウムブロモペルオキシダーゼは毒性の高い臭素 (Br_2) を用いることなく臭化物イオンにより有機化合物を臭素化することが可能である。バナジン酸アンモニウムを触媒、臭化カリウムを臭化物イオン源、酸および臭化物イオン源として臭化水素酸

を用いて、種々の芳香族、アルケンおよびアルキンの臭素化反応を水中で行ったところ、ほとんどの基質において高収率で臭素化生成物が得られた (式4)。また、有機溶媒を用いた場合とは異なる選択的な触媒反応が可能になった。安価で毒性の低いバナジウムと臭化物イオン源を用いた酸化的臭素化反応として有用である。



(2) 非平面 π 共役系分子の臭素化

バックミンスターフラーレン C_{60} の C_{3v} 対称な部分構造を有する非平面 π 共役系分子スマネン ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}$) は新規炭素材料創出のための鍵化合物として期待されている⁵⁾。芳香環部位にハロゲンが導入されたスマネンは、その誘導体合成において重要なビルディングブロックとして考えられる。バナジウムブロモペルオキシダーゼ様臭素化反応を活用して芳香環部位の臭素化を行った。その結果、スマネンに2つのブロモ基が導入されたスマネンが良好な収率で得られた。本発表では、スマネンの臭素化物を足掛かりにした芳香環部位へのアリール基の導入や新規 π ボウル化合物合成についても報告する。



参考文献

- 1) T. Hirao, in "ACS Symposium Series No 974, Vanadium The Versatile Metal", eds. By K. Kustin, J. C. Pessoa, D. C. Crans, American Chemical Society, Washington, DC, 2007, p 2.
- 2) H. Mizuno, H. Sakurai, T. Amaya, T. Hirao, *Chem. Commun.* 5042 (2006).
- 3) T. Moriuchi, M. Yamaguchi, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **48**, 2667 (2007).
- 4) T. Moriuchi, M. Nishiyama, T. Beppu, T. Hirao, D. Rehder, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80**, 957 (2007).
- 5) (a) H. Sakurai, T. Daiko, T. Hirao, *Science* **301**, 1878 (2003). (b) T. Amaya, K. Mori, H.-L. Wu, S. Ishida, J. Nakamura, K. Murata, T. Hirao, *Chem. Commun.* 1902 (2007).

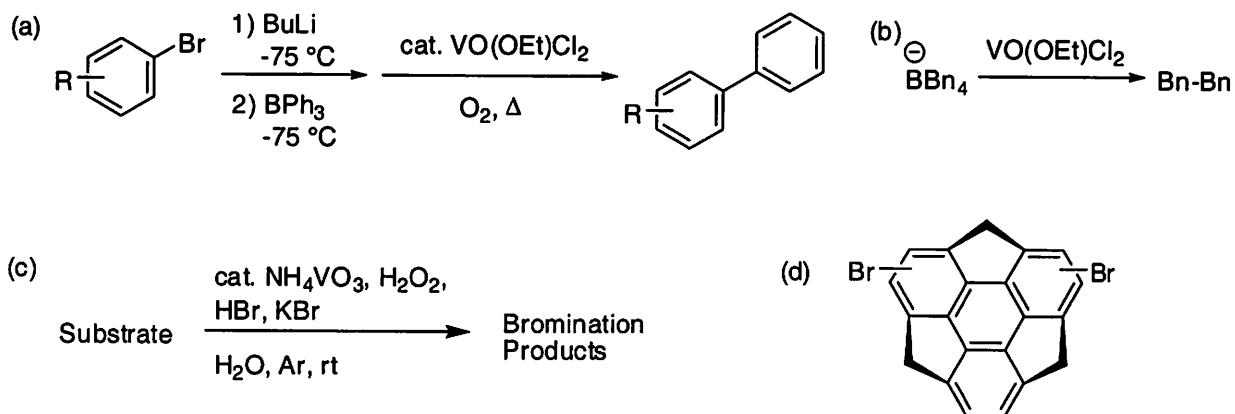
Versatile Molecular Transformations Using Vanadium Redox Catalysts

Graduate School of Engineering, Osaka University
Toshikazu Hirao

Vanadium complexes at a higher oxidation state can induce oxidation reaction through electron transfer by controlling the electronic state of metallic center.¹ Versatile transformations of arenes were developed using their redox function.

The oxidative coupling of organometallic aryl nucleophiles is considered to be a complementary method for the conventional nucleophile–electrophile coupling. The selective oxidative coupling between two aryl nucleophiles on boron was achieved by the vanadium(V)-catalyzed oxidation of borates under oxygen to afford symmetrical or unsymmetrical biaryls (a).² It should be noted that the ligand coupling to unsymmetrical biaryls was achieved with in situ generated unsymmetrical borates. The benzyl groups on boron were coupled to give the corresponding bibenzyl. This oxidative reaction was demonstrated to be applicable for the bond formation between sp^3 carbons (b).

Vanadium haloperoxidases catalyze the oxidation of halides, permitting halogenation of organic compounds. By considering the function of the active site, environmentally harmonic catalytic oxidative bromination of arenes in aqueous media was also performed under relatively mild conditions by using NH_4VO_3 as a catalyst together with H_2O_2 , HBr, and KBr (c).^{3,4} This method was applied to the bromination of sumanene ($C_{21}H_{12}$), a C_{3v} symmetrical fragment of C_{60} , permitting to the synthesis of novel π -bowl compounds (d).



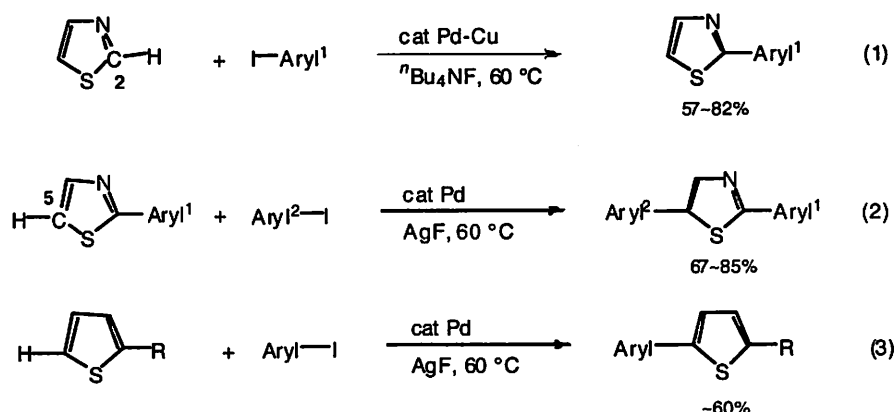
References

- 1) T. Hirao, in “ACS Symposium Series No 974, Vanadium The Versatile Metal”, eds. By K. Kustin, J. C. Pessoa, D. C. Crans, American Chemical Society, Washington, DC, 2007, p 2.
- 2) H. Mizuno, H. Sakurai, T. Amaya, T. Hirao, *Chem. Commun.* 5042 (2006).
- 3) T. Moriuchi, M. Yamaguchi, T. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **48**, 2667 (2007).
- 4) T. Moriuchi, M. Nishiyama, T. Beppu, T. Hirao, D. Rehder, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80**, 957 (2007).

チオフェンなどのヘテロ芳香族化合物は、さまざまな有機機能材料の骨格に見られる。チオフェン分子が複数個つながったオリゴチオフェンは、導電性材料、有機半導体、液晶材料、色素増感太陽電池などに幅広く用いられ、興味深い物性を示すことが知られる。ヘテロ芳香族をコア骨格にもつ有機分子の効率的かつ一般的な合成法の開発は、有機機能材料となる分子を供給するためのプロセス化学の観点からも非常に重要な課題である。当研究グループでは、ヘテロ芳香族化合物を骨格にもつ有機分子の効率的な構築法として、ヘテロ芳香族化合物のCH結合でのカップリング反応が有効な方法であると考え反応設計に取り組んできた。本研究では、ヘテロ芳香族化合物でのCH結合のアリール化反応やホモカップリング反応などの新規な触媒開発、反応開発および、より効率的なプロセスの達成をめざした反応機構に関する考察をなどおこなっている。

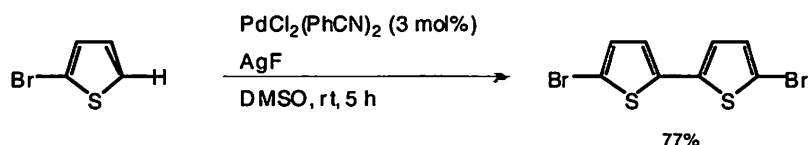
[1] チアゾール、チオフェン誘導体のCHアリール化、CHホモカップリング

パラジウム、銅触媒の存在下に、添加剤としてフッ化テトラブチルアンモニウムを加えて、チアゾールに対してヨウ化アリールを作用させると、チアゾールの2位で位置選択的にアリール化が起こり2-アリールチアゾールが収率良く得られることがわかった。一方、触媒としてパラジウムを用い2-アリールチアゾールを反応させると、チアゾールの5位でアリール化が進行した。この反応では、添加剤としてフッ化銀(I)が有効に作用した。同様な反応はチオフェン誘導体でも起こることがわかった¹⁾。

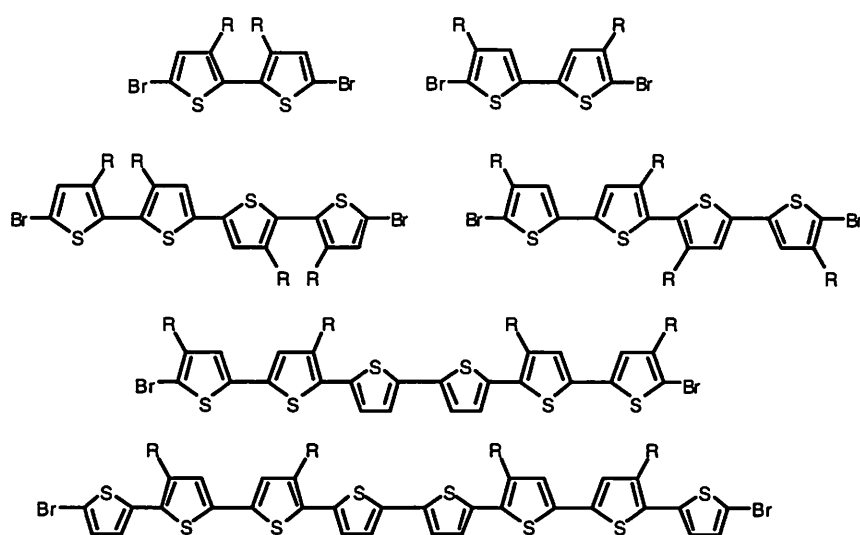


パラジウム触媒の存在下に、添加剤としてフッ化銀(I)を加えてチオフェンを反応させると硫黄原子の α 位CH結合でホモカップリングが起こり、ビチオフェンが収率良く得られることがわかった。この反応では、炭素-臭素結合をもつチオフェン誘導体を用いて反応させても、炭素-臭素結合では全く反応せず、炭素-水素結合でのみカップリングが起こることがわかった。生成物のジブロモビチオフェンを既存の方法で合成するためには、チ

オフェンの臭素化，脱臭素化，臭素化を繰り返さねばならず，本反応はアトムエコノミー的に優れた方法であると言える²⁾。

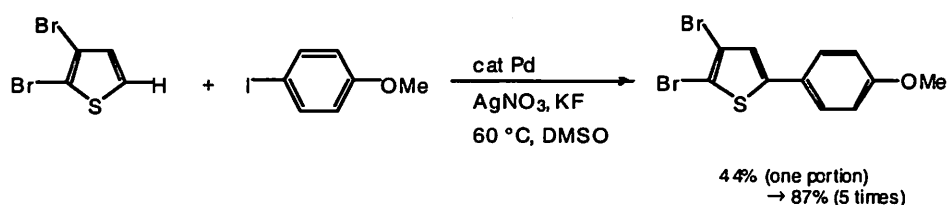


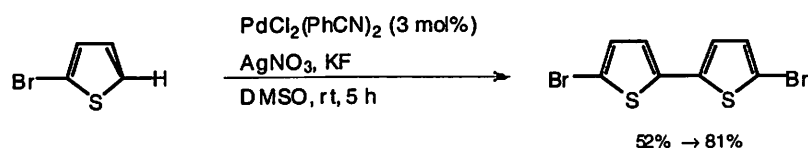
チオフェンのCHホモカップリングを基軸反応として繰り返し，遷移金属触媒を用いるカップリング反応を駆使することにより，さまざまなオリゴチオフェン誘導体を合成することに成功した³⁾。(下図) これらのオリゴチオフェンは末端に炭素－臭素結合をもつためこれらの結合を活用して，多様な官能基変換をすることも可能である。



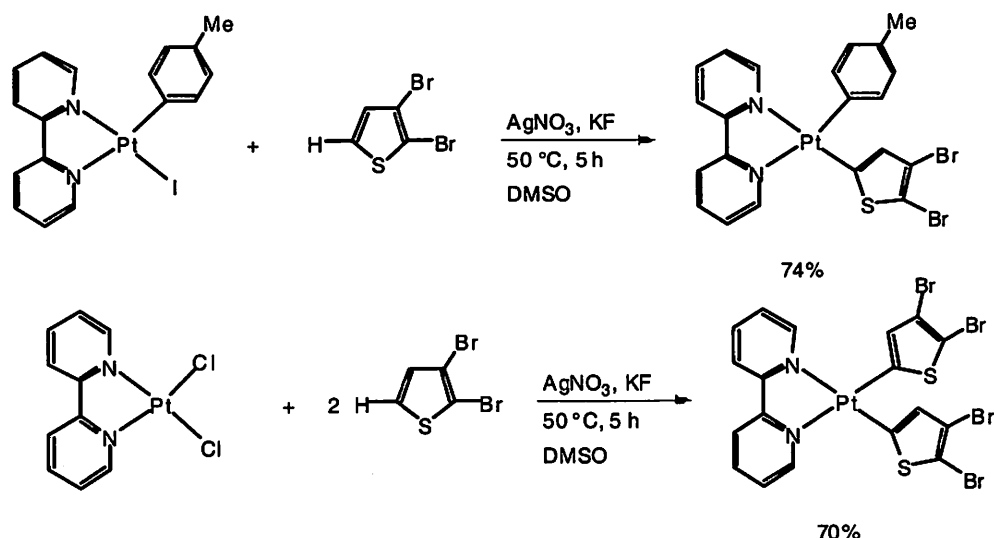
[2] 反応プロセスの効率化と反応機構の解明

チアゾール，チオフェン誘導体のCHカップリング反応は，添加剤としてフッ化銀(I)を用いることで効率的に進行したが，フッ化銀は高価な反応剤である。また，一部の反応では満足すべき収率が達成されない場合がある。そこで，反応プロセスの効率化をめざしてより安価で新規な添加剤の探索と，反応の収率向上を検討した。硝酸銀(I)とフッ化カリウムを組み合わせることで，フッ化銀を添加剤として用いた場合と同様に反応が進行することがわかった。また，反応剤を数回に分けて添加することにより収率が飛躍的に向上することも明らかとなった⁴⁾。





反応機構の解明をめざして、化学量論量のアリール白金誘導体を用いてチオフエンとの反応をおこなった。その結果、白金原子上にアリール基とチオフエン基をもつ白金錯体が収率良く得られた。また、白金ジクロロ錯体とチオフエン誘導体を硝酸銀(I)、フッ化カリウム系を添加剤として用いて反応させたところ、チオフエン基を二つ持つ白金錯体が得られた⁵⁾。アリール(ハロ)白金(II)錯体または、ジハロ白金(II)錯体に対するチオフエンの親電子置換反応が起こっていることを示唆している。パラジウム触媒を用いる反応においても同様な素反応が触媒反応の一部であると考えることができる。



参考文献

- 1) (a) A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 1700 (2003). (b) K. Masui, A. Mori, K. Okano, K. Takamura, M. Kinoshita, T. Ikeda, *Org. Lett.* **6**, 2011 (2004). (c) J. Shikuma, A. Mori, K. Masui, R. Matsuura, A. Sekiguchi, H. Ikegami, M. Kawamoto, T. Ikeda, *Chem. Asian J.* **2**, 301 (2007).
- 2) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5074 (2004).
- 3) M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funahashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 10930 (2006).
- 4) K. Kobayashi, A. Sugie, M. Takahashi, K. Masui, A. Mori, *Org. Lett.* **7**, 5083 (2005).
- 5) (a) A. Sugie, K. Kobayashi, Y. Suzaki, K. Osakada, A. Mori, *Chem. Lett.* **35**, 1100 (2006). (b) A. Sugie, H. Furukawa, Y. Suzaki, K. Osakada, A. Mori, unpublished results.

Construction of π -Conjugated Heteroaromatic Compounds via Palladium-catalyzed CH Arylation

Graduate School of Engineering, Kobe University

Atsunori Mori

Heteroaromatic compounds involving thiophene and thiazole rings attract considerable attention in the field of materials science. Accordingly, construction of organic molecules containing heteroaromatic structures with high efficiency is a pioneering field of process chemistry. We have developed new palladium-catalyzed coupling reactions at the CH bond of heteroaromatic compounds.

[1] CH Arylation and CH Homocoupling of Thiazole and Thiophene Derivatives

Palladium/copper-catalyzed reaction of thiazole with an aryl iodide in the presence of tetrabutylammonium fluoride as an activator induced CH arylation at the 2-position of thiazole. The palladium-catalyzed reaction of 2-arylated thiazole with aryl iodide in the presence of silver(I) fluoride underwent the CH arylation at the 5-position. The reaction of thiophene derivatives with the similar catalyst system also underwent the CH arylation and homocoupling.^{1,2,3)}

[2] Improvement of the Reaction Efficiency and Mechanistic Investigations

The reaction efficiency of CH arylation and CH homocoupling was highly improved by switching the activator from AgF to AgNO₃/KF and by applying the fractional addition of the activator. A stoichiometric reaction of aryl(halo)platinum(II) complex with 2,3-dibromothiophene afforded aryl(thienyl)platinum(II) complex, which was an analog of the palladium intermediate of the catalytic reaction. The reaction of dihaloplatinum(II) complex with 2,3-dibromothiophene also furnished the dithienylplatinum(II) complex. These findings suggest that an electrophilic substitution of thiophene derivatives to the palladium intermediate is an important step of the palladium-catalyzed system.⁴⁾

References

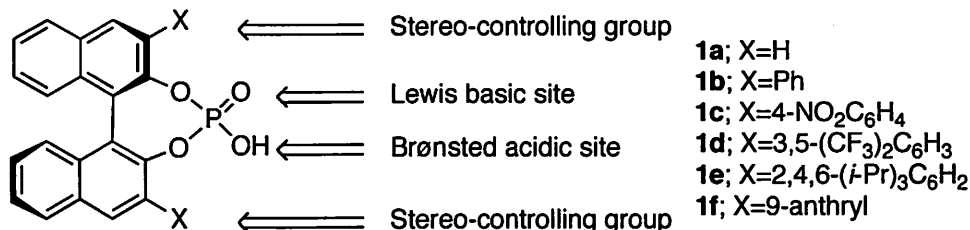
- 1) A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 1700 (2003).
- 2) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5074 (2004).
- 3) M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funahashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 10930 (2006).
- 4) A. Sugie, H. Furukawa, Y. Suzaki, K. Osakada, A. Mori, unpublished results.

キラルブレンステッド酸触媒を用いた含窒素化合物の不斉合成

学習院大学理学部

秋山 隆彦

アルデヒド、イミン等に対するエナンチオ選択的な求核付加反応は、光学活性なアルコール、含窒素化合物などの有用な合成反応の一つである。これまで不斉触媒として、金属ルイス酸に不斉配位子の配位したキラルルイス酸触媒が一般に用いられ、活発な研究が行われている。プロトン是最も小さなルイス酸であるが、ブレンステッド酸を炭素-炭素結合生成反応における触媒と用いた反応例は極めて限られていた。近年、チオ尿素や TADDOL など、中性の光学活性有機化合物が、アルデヒド、イミンに対する求核付加反応の優れた不斉触媒として機能することが見いだされている。これらの触媒は、水素結合を基軸として、アルデヒドあるいはイミンを求電子的に活性化している。一方、強ブレンステッド酸を不斉触媒として用いた反応はこれまでにほとんど報告されていなかった。我々は、強ブレンステッド酸であるキラル環状リン酸ジエステル **1** が、優れた不斉触媒として機能することを見だし、イミンに対する求核付加反応、付加環化反応等が高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした。系中で調製する必要のある金属ルイス酸触媒と比較すると、有機分子触媒は酸素、水等に対して安定であり、取り扱いも容易であることから、環境調和型触媒としての発展が注目される。リン酸触媒のデザインとその不斉合成反応への応用に関する成果を述べる¹⁾。



[1] キラルブレンステッド酸触媒のデザイン

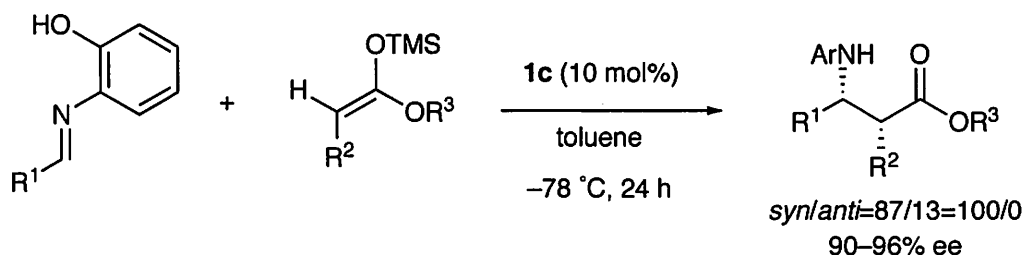
我々は、ブレンステッド酸がイミンに対する求核付加反応、付加環化反応における効率的な活性化剤として作用することを既に報告している。すなわち、HBF₄をブレンステッド酸として触媒量用いることにより、イミンに対するシリルエノラートの付加反応であるマンニッヒ型反応や、Danishefsky's diene とのアザ Diels-Alder 反応が含水溶媒中あるいは水中において効率良く進行した。これらの成果を元に、キラルブレンステッド酸のデザインを行った。触媒のデザインとして1) 酸性度、2) 環状構造の2点に着目した。

pK_aが-0.44であるHBF₄が酸触媒として優れていることから、pK_aが0程度の酸性が適当と考えた。(EtO)₂P(O)OHのpK_aが1.3であること、さらに、効率的な不斉環境を構築するためには、環状構造を有していることが必要であると考えられることから、(R)-BINOLを不斉源として用いてキラル環状リン酸ジエステル **1** をデザインした。

[2] マンニッヒ型反応²⁾

まず、無置換のリン酸 **1a** を用いて、イミンとイソ酪酸エステル由来のケテンシリルアセタールとのマンニッヒ型反応を試みた。目的化合物であるβ-アミノ酸エステルは良好な収

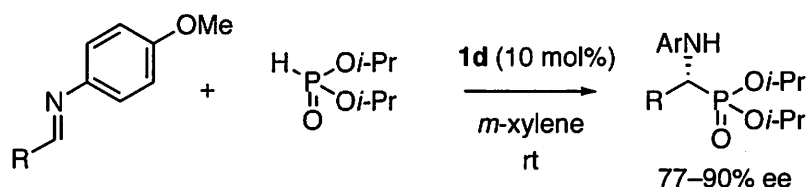
率で得られたものの、その不斉収率は 0% ee であった。そこで、3,3'-位への置換基の導入を検討し、フェニル基の置換した **1b** を用いたところ、不斉収率は 28% ee まで向上した。そこで、更に置換基の検討を行った。電子求引性基の置換したアリール基を導入すると反応性、不斉収率共に向上し、中でも、4-ニトロフェニル基の置換したリン酸 **1c** を用いた際に不斉収率は 87% ee まで向上した。また、 α -位に置換基を有する α -オキシ- β -アミノエステルも高い *syn* 選択性を示し、また *syn* 体は高い光学純度で得られた。



本マンニッヒ型反応においては、高いエナンチオ選択性の発現にイミンのチッ素上のフェニル基に *o*-ヒドロキシ基の存在が必須であった。この実験結果を元に、ビフェノール由来のリン酸をモデルとして用いて密度半関数を用いた量子化学計算を行ったところ、9員環状イミニウム塩中間体を経て、イミンの *re* 面より求核攻撃が進行していることを明らかにした³⁾。

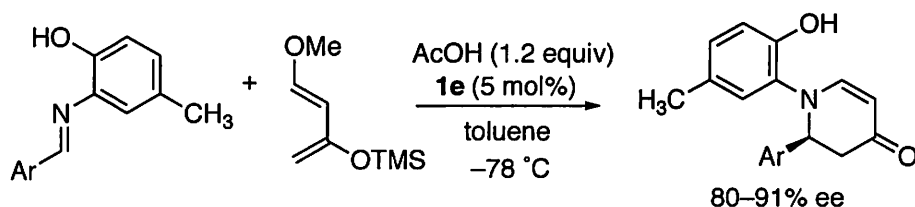
[3] ヒドロホスホニル化反応⁴⁾

α -アミノホスホン酸エステルは、酵素阻害活性を有することが知られている。リン酸触媒を用いて、イミンに対して亜リン酸ジアルキルを作用させることによるアミノホスホン酸エステルの合成を試みた。様々なリン酸誘導体を検討した結果、3,5-(CF₃)₂C₆H₃ 基の置換したリン酸 **1d** が最も高い不斉収率を与えた。求核剤としては亜リン酸ジイソプロピルが最も良好な結果を与えた。

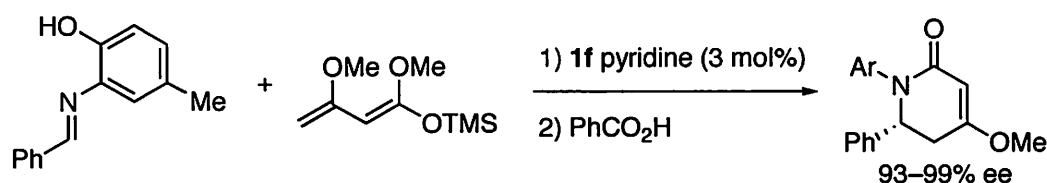


[4] ヘテロ Diels-Alder 反応

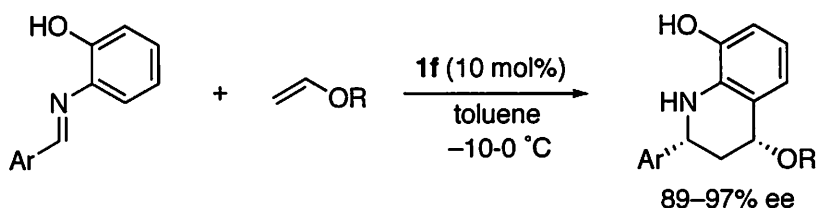
次に電子豊富ジエンとイミンとのアザ Diels-Alder 反応を検討した。これまで、有機触媒を用いたアザ Diels-Alder 反応は報告例が無かった。まず、Danishefsky's diene とイミンとの環化反応を試みた。3,3'-位に 2,4,6-トリイソプロピルフェニル基を有するリン酸ジエステル **1e** を用いることにより最も高い不斉収率で環化体を得られた。更に、興味あることにより、1.2 当量の酢酸を添加することにより、生成物の化学収率および不斉収率が大きく向上した。様々なイミンとのアザ Diels-Alder 反応の結果を示す⁵⁾。



続いてより反応性の高い Brassard's diene とイミンとのアザ Diels-Alder 反応を検討した。これまで、光学活性なイミンと Brassard's diene とのジアステレオ選択的アザ Diels-Alder 反応は報告されていたが、触媒的なエナント選択的アザ Diels-Alder 反応は未だ報告例がない。本反応においては、3,3'位の置換基としては、9-アントリル基が最も良好な結果を与えた。更に、リン酸 **1f** のピリジン塩を用いることにより化学収率が向上した。これは、Brassard's diene が酸に対して極めて不安定であるが、酸触媒をピリジニウム塩として酸性度を低下させることにより、ジエンの安定性が向上したため収率が向上したものと考えている。様々なイミンとの aza Diels-Alder 反応を検討した。芳香族アルデヒド由来のイミンのみならず、脂肪族アルデヒド由来のイミンとの反応においても、高いエナント選択性で対応する環化体が得られた⁶⁾。



これまでのアザ Diels-Alder 反応は、電子豊富ジエンとイミンとの反応である。次に、アザジエンと電子豊富アルケンとの逆電子要請型アザ Diels-Alder 反応について検討した。リン酸 **1f** (10 mol%) 存在下、イミンに対してアルキルビニルエーテルを作用させるとテトラヒドロキノリン誘導体が良好な収率かつシス選択的に得られ、シス体の光学純度は最高 97% であった。更に、環状のビニルエーテルを用いても対応する環化体が高い光学純度で得られた⁷⁾。



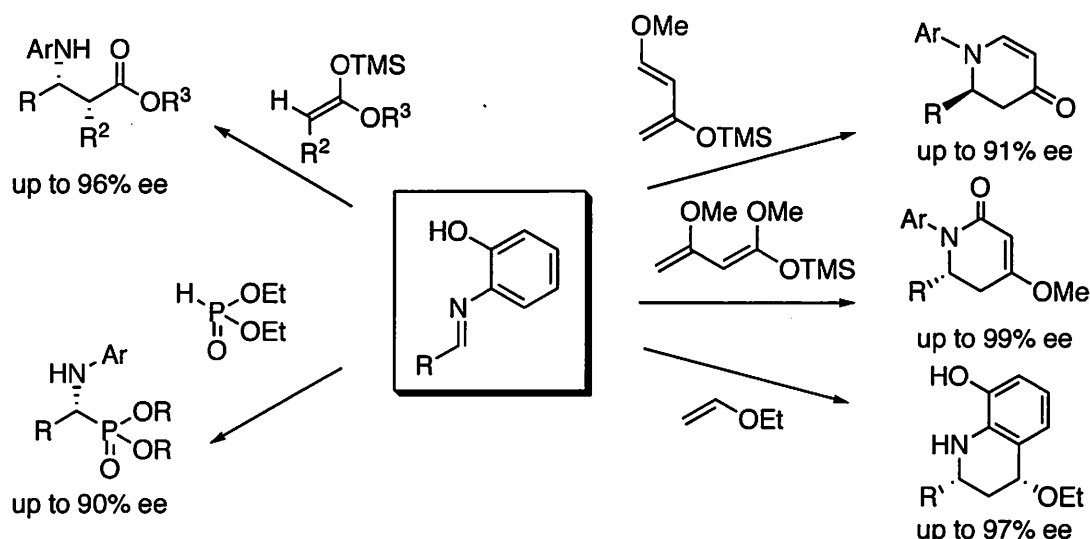
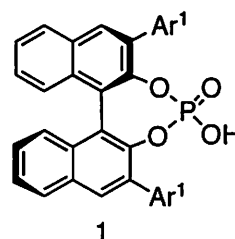
参考文献

- (1) For reviews, see: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 348, 999. T. Akiyama, *Chem. Rev.*, accepted.
- (2) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, and K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1566. Please see also: T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1523.
- (3) M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6756
- (4) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2583.
- (5) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett*, **2006**, 141.
- (6) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4796.
- (7) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13070.

Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds

Faculty of Science, Gakushuin University
Takahiko Akiyama

Recently, chiral Brønsted acid catalysis has emerged as a new type of chiral catalysis.¹⁾ We have designed and synthesized chiral cyclic phosphoric acid diester **1**, starting from (*R*)-BINOL. The phosphoric acid exhibited excellent catalytic activity in the addition reaction toward aldimines such as Mannich-type reaction²⁾ and hydrophosphonylation reaction.³⁾ We have found that 9-membered cyclic transition state model for the Mannich-type reaction.⁴⁾ Aza Diels-Alder reactions of aldimine with electron-rich dienes such as Danishefsky's diene⁵⁾ and Brassard's diene⁶⁾ were efficiently catalyzed by chiral phosphoric acid **1** to give 6-membered aza heterocycles with high to excellent enantioselectivity. Reverse electron-demand aza Diels-Alder reaction of 2-aza-diene with electron-rich alkene gave tetrahydroquinoline derivatives with excellent enantioselectivity.⁷⁾



References

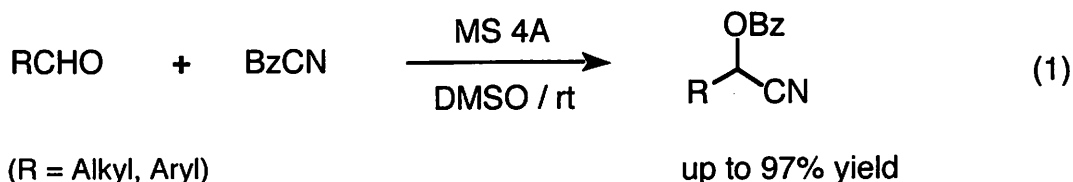
- [1] For reviews, see: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 348, 999. T. Akiyama, *Chem. Rev.*, accepted.
- [2] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, and K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1566. Please see also, T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1523.
- [3] T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2583.
- [4] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6756.
- [5] T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett*, **2006**, 141.
- [6] J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4796.
- [7] T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13070.

これまでの有機合成化学においては、収率の向上、反応の効率性を目的として、種々のルイス酸触媒、あるいはルイス塩基触媒を用いる反応の開発が活発になされてきた。これに対して、既知の反応で触媒を用いることが常識とされてきた有用かつ基幹的反応を、汎用性の高い溶媒であるジメチルスルホキシド（DMSO）の特性を活かして、触媒を全く用いずに「無触媒」で進行させることを目的として本研究に着手した。ここでの「無触媒」とは、触媒として広く認知されているものは一切用いないという意味である。

DMSO 中での無触媒反応は、これまでにイミンのアリル化の例が報告されているが、基質、反応剤ともに高活性なものに限定されるという解決すべき課題が残されている。そのため、溶媒として広く用いられている DMSO の特性を活かした一般性の高い無触媒合成反応を開発することは、反応操作の簡便性、効率性のみならず、グリーンケミストリー（環境調和）の観点からも極めて有用であると考えられる。このような考え方にに基づき、DMSO－ヘキサン混合溶媒中で、アルコールに対して塩化トリアルキルシリルを反応させるだけでシリルエーテル化が収率よく進行することをまず見出した¹⁾。これをきっかけとして種々の有用な無触媒反応を開発することができたので、それらの成果を述べる。

[1] アルデヒドからのシアノヒドリン安息香酸エステルの無触媒合成²⁾

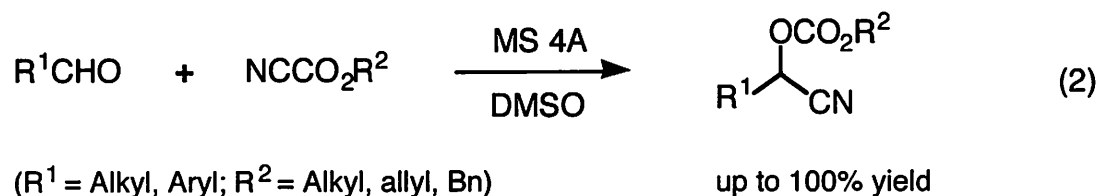
アルデヒドとシアン化ベンゾイルとの反応を、DMSO 溶媒中、室温でモレキュラーシーブス（MS）4A の存在下で行うと、対応するシアノヒドリン安息香酸エステルが収率よく得られた（式 1）。また、同様な反応を少量の水共存下で行うと、ヒドロキシ基がフリーのシアノヒドリンへすみやかに収率よく変換することができた。無触媒でシアノ化が進行する溶媒としては、DMSO がアセトニトリルやジメチルホルムアミド（DMF）よりも優れていることがわかった。DMSO の酸素原子が、反応剤であるシアン化ベンゾイルのカルボニル炭素原子に配位することにより、反応剤が効果的に活性化されて目的の反応が進行すると推定している。



[2] アルデヒドからのシアノヒドリン炭酸エステルの無触媒合成³⁾

アルデヒドとシアノギ酸エステルとの反応を、DMSO 溶媒中、MS 4A の存在下で行うと、対応するシアノヒドリン炭酸エステルが収率よく得られることを見出した。シアノギ

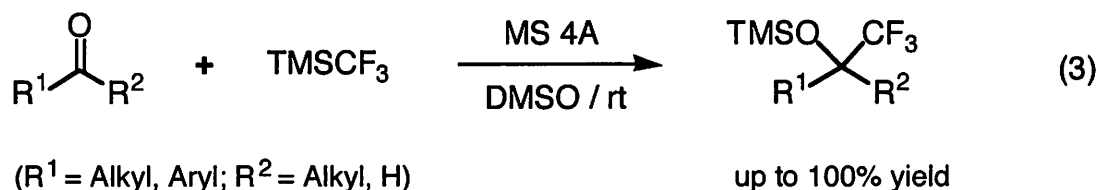
酸エステルのアルキル基をアリル基あるいはベンジル基に代えても、同様の変換反応がすみやかに進行した(式2)。この反応はアトムエコノミーに優れているとともに、カルボニル基に対するシアノ基の求核付加と、ヒドロキシ基の修飾をワンポットで行っているという点でも興味深い反応である。この反応は[1]の反応と同様な反応機構で進行していると考えられ、講演では反応機構に関する化学計算の結果も述べる予定である。



[3] DMSO 溶媒中におけるカルボニル化合物の無触媒トリフルオロメチル化⁴⁾

トリフルオロメチル基を有する化合物は特異的な生物活性を有することが多く、その簡便な導入法の開発は有機合成において重要である。トリフルオロメチルトリメチルシランは、トリフルオロメチル基を有機分子に組み込む場合にしばしば用いられる反応剤である。DMSO 溶媒中、MS 4A 存在下、種々のカルボニル化合物に対してトリフルオロメチルトリメチルシランを反応させると、対応するトリフルオロメチル化体がすみやかに高収率で得られることを明らかにした(式3)。本反応では、塩基などの触媒を一切用いずに穏和な条件下で、アルデヒドあるいはケトンいずれの化合物からでも、同一分子内に存在するシリルエーテル部位やエステル基を損なうことなく、化学選択的にトリフルオロメチル化が進行する。さらに、アルデヒドを出発物質として用いた場合には、室温10分前後で反応が完結するという特徴も有している。

同様な考え方に基づき、トリフルオロメチルトリメチルシランの代わりにトリメチルシリルアセトニトリルを用いたところ、アルデヒドの無触媒シアノメチル化も進行することがわかった。

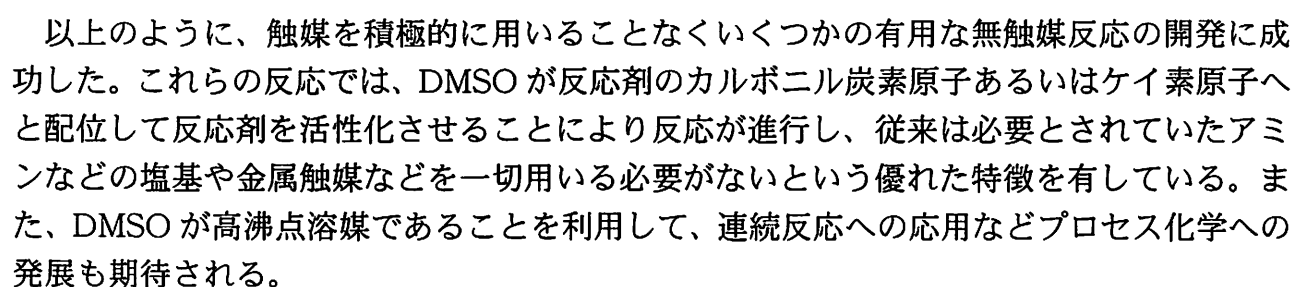


[4] DMSO 溶媒中におけるアルデヒドの無触媒 Henry 反応⁵⁾

Henry 反応は、カルボニル化合物とニトロアルカンからβ-ニトロアルコールを合成する反応であり、有機合成化学において古くから知られている重要な炭素-炭素結合生成反応の一つである。これまでに、ルイス塩基やルイス酸などを触媒として用いる Henry 反応が数多く報告されている。

$$\text{R}^1\text{C(=O)R}^2 + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{DMSO / rt}]{\text{MS 4A}} \text{R}^1\text{C(OH)(R}^2\text{)CH}_2\text{NO}_2 \quad (4)$$

(R¹ = Alkyl, Aryl; R² = H, CO₂Et) up to 93% yield



- 1) T. Watahiki, M. Matsuzaki, T. Oriyama, *Green Chem.*, **5**, 82 (2003).
- 2) T. Watahiki, S. Ohba, T. Oriyama, *Org. Lett.*, **5**, 2679 (2003).
- 3) K. Iwanami, Y. Hinakubo, T. Oriyama, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5881 (2005).
- 4) K. Iwanami, T. Oriyama, *Synlett*, **2006**, 112.
- 5) T. Oriyama, M. Aoyagi, K. Iwanami, *Chem. Lett.*, **36**, 612 (2007).

Catalyst-free Efficient Reactions in Dimethyl Sulfoxide

Faculty of Science, Ibaraki University
Takeshi Oriyama

The continuous discovery of new and efficient catalytic reaction is one of the key steps in the development of simpler and cheaper syntheses of complex organic molecules. Furthermore, a catalyst-free reaction is more significant and attractive in synthetic organic chemistry from the viewpoint of environmentally friendly chemistry. Recent efforts in our laboratory have focussed on the catalyst-free efficient reactions in dimethyl sulfoxide (DMSO). Our previous investigations documented the silylation of alcohols with trialkylsilyl chloride in DMSO-hexane without a catalyst¹⁾ and cyanobenzoylation of aldehydes with benzoyl cyanide in DMSO using no catalyst.²⁾

Cyanohydrins and *O*-protected cyanohydrin derivatives are known as one of the most versatile synthetic intermediates. For cyanation of aldehydes, TMSCN is a commonly used reagent, because it is safer and easier to handle than hydrogen cyanide. Alkyl cyanoformate is another candidate as a cyanating agent of aldehydes for preparation of cyanohydrin carbonates. Therefore, we found that a variety of cyanohydrin carbonates were readily prepared from aldehydes with cyanoformate in DMSO using no catalyst in a convenient one-pot procedure.³⁾ These reactions was supposed to proceed via activation of the agents by coordination of the DMSO oxygen atom to the silicon atom of trialkylsilyl chloride, or the carbonyl carbon atom of acyl cyanide and cyanoformate.

A trifluoromethylated compound shows unique biological activity, so that introduction of a trifluoromethyl group into the molecule is applied to medicinal and agricultural chemicals. Trifluoromethyltrimethylsilane (TMSCF₃) is one of the most promising trifluoromethylating agents for carbonyl compounds. We found that in the presence of MS 4A in DMSO, trifluoromethylation of various aldehydes and ketones with TMSCF₃ proceeded very smoothly to give the corresponding trifluoromethylated adducts in good to quantitative yields.⁴⁾

In the presence of MS 4A in DMSO, Henry reaction with various carbonyl compounds and nitroalkanes proceeded smoothly to give the corresponding β -nitroalcohol without a base catalyst.⁵⁾ Moreover, 1,4-addition of nitroalkane to α,β -unsaturated ketones was also performed in DMSO.

These reactions shown here are experimental convenient and very attractive from the standpoints of green chemistry, because the atom economy is extremely high to consume almost all reagents under mild reaction conditions.

References

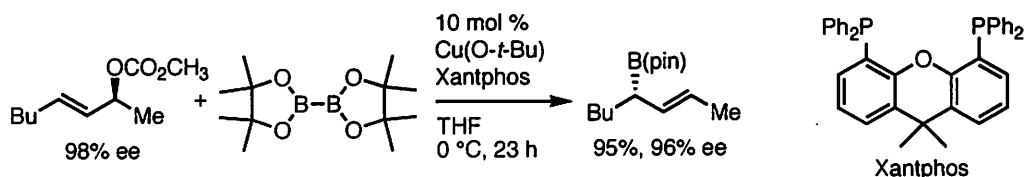
- 1) T. Watahiki, M. Matsuzaki, T. Oriyama, *Green Chem.*, **5**, 82 (2003).
- 2) T. Watahiki, S. Ohba, T. Oriyama, *Org. Lett.*, **5**, 2679 (2003).
- 3) K. Iwanami, Y. Hinakubo, T. Oriyama, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5881 (2005).
- 4) K. Iwanami, T. Oriyama, *Synlett*, **2006**, 112.
- 5) T. Oriyama, M. Aoyagi, K. Iwanami, *Chem. Lett.*, **36**, 612 (2007).

元素の周期表において遷移金属領域の最も右側に位置する11族元素「銅・銀・金」。その性質は他の遷移金属と大きく異なり、錯体触媒としての機能はあまり開拓されていない。酸化的付加／還元的脱離が起こりにくいことがその要因の一つと考えられる。 σ 結合メタセシスや不飽和結合への付加反応などの酸化数の変化を伴わない素反応の組み合わせによる触媒作用は知られており、特徴的な選択性を示す場合も多いが、その例は少ない。我々は、かねてより配位子効果による11族元素錯体の活性化原理に興味を持って研究している。最近、挟み角の広いキレート配位子が、11族触媒反応に特殊な活性化効果を示すことを見つけ、これに基づき、「ヒドロシランによるアルコールの脱水素シリル化」^{1), 2)}や「アリルアルコール誘導体とジボロンからのアリルホウ素生成反応」³⁾を開発した。本特定領域研究では、これらを触媒的不斉合成へ展開するとともに新形式の触媒反応を開発し、これによって11族錯体触媒活性化の原理に対する理解をさらに深めることを目的として研究を行った。その成果の一部を以下に述べる。

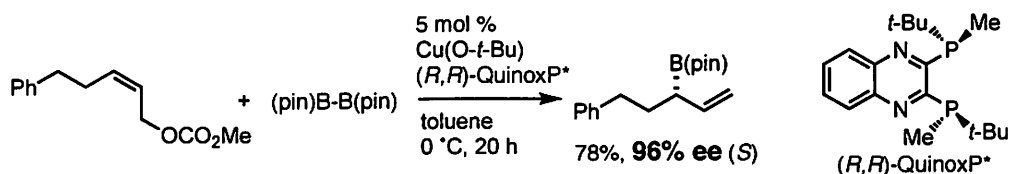
【1】アリルアルコール誘導体とジボロンからのアリルホウ素生成反応の不斉触媒化

光学活性アリルホウ素化合物は、カルボニル化合物を穏やかな条件で選択的にアリル化し、光学活性ホモアリルアルコールを与える有用な反応剤である。しかし、既存の合成法ではキラル補助基が化学量論量以上必要である上、多段階を要する。また複雑な骨格を持ったものや官能基化したものへの適用が困難である。これらの問題を解決できる汎用性の高い触媒的不斉合成法の開発が望まれる。

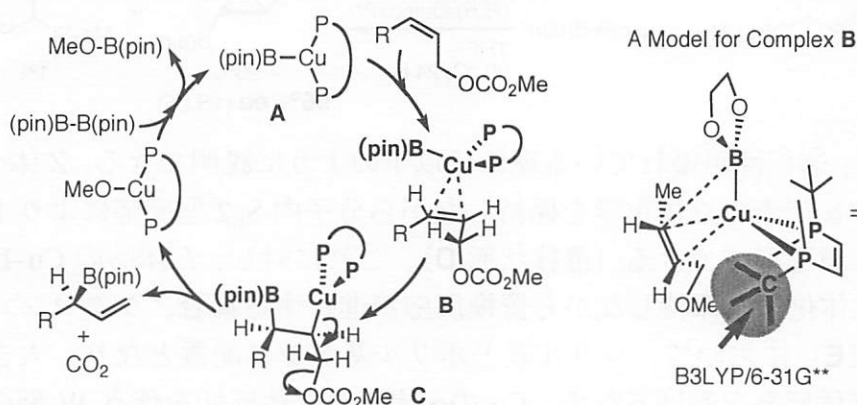
我々がすでに開発している Cu(I)-Xantphos 触媒によるアリルホウ素生成反応は、入手容易なアリルアルコール誘導体を位置および立体選択的にアリルホウ素化合物に直接変換できる唯一の反応である³⁾。



本研究では、光学活性配位子を適用してこの反応を不斉触媒化することを検討し、Z 配置のアリル炭酸エステルの反応に、不斉配位子として QuinoxP*を用いることにより、96% ee という実用的レベルの高選択性を達成できた。



モデル化合物による DFT 計算の結果に基づき、以下の反応機構を想定している。アルコール銅(I)とジボロンの σ 結合メタセシスによってボリル銅(I)中間体 **A** が生成し、アリル炭酸エステルとの相互作用で η^2 -アルケン-銅(I)錯体 (**B**) が位置選択的に生成する。この際、アリル位 C-O 結合の σ^* と C-Cu 結合性軌道の相互作用が重要である。次に Cu-B 結合のアルケンへの *syn* 付加により生成するアルキル銅(I)中間体 **C** から *anti*- β 脱離が進行し、アリルホウ素化合物が生成する。エナンチオ選択性の発現に重要な要素は、アルケン-銅錯体 **B**、またはそれに続く Cu-B 付加遷移状態の安定性であると考えられる。**B** の構造において QuinoxP*モデルの *t*-Bu 基のうちの一方が反応基質に最も近接して立体反発を与えることと、アルケンの面選択は *Z* 体においてより効果的であることが示唆される。

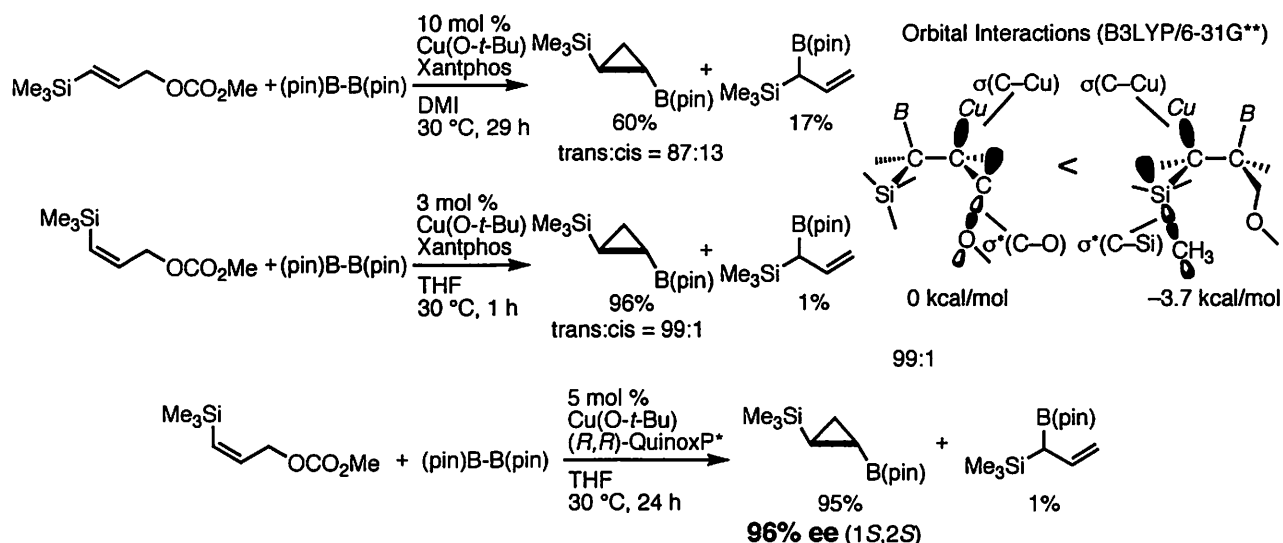


【2】アリルアルコール誘導体からのボリルシクロプロパン生成反応

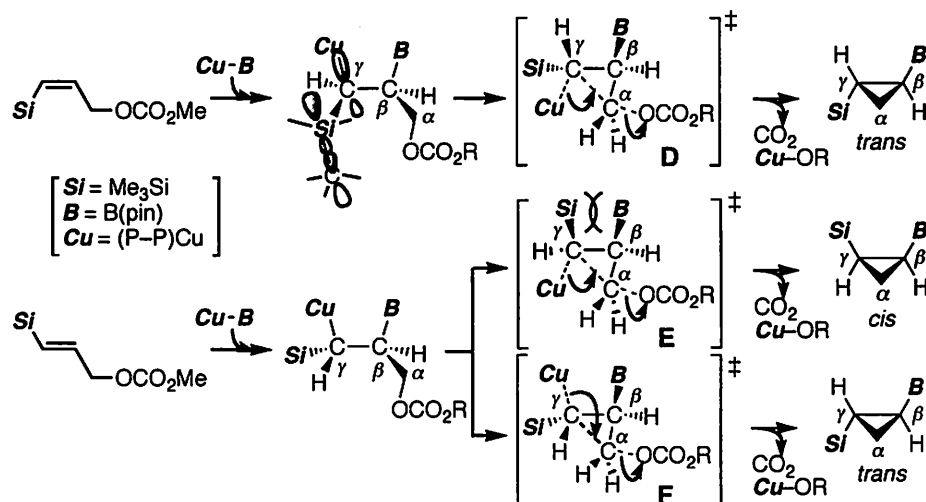
シクロプロパン骨格は天然有機化合物にしばしば見られる構造であり、ボリルシクロプロパンはこれらシクロプロパン骨格を持つ化合物を合成するためのビルディングブロックとして有用である。シクロプロパン化合物の多くは環内に不斉点を有するため、光学活性ボリルシクロプロパンは特に重要である。既存の光学活性ボリルシクロプロパン合成法のほとんどは不斉補助基を化学量論的に用いるものであり、触媒的不斉合成は、置換シクロプロペンの不斉ヒドロホウ素化によるものが唯一の例である。

Xantphos-銅(I)触媒によるアリルホウ素の合成法を研究する中で、脱離基 γ 位の置換基がシリル基の場合、Cu-B のアルケンへの付加の位置選択性が逆転し、その結果として *trans*-1-シリル-2-ボリルシクロプロパンが生成することを見出した。アリル炭酸エステルのアルケン部位の立体配置が、反応性、付加の位置選択性、立体選択性のいずれにも大きな影響を及ぼし、いずれも *Z* 体の方が優れている。ホスフィン配位子として Xantphos の代わりに SEGPHOS や QuinoxP*を用いると、反応速度が少し低下したが、高い光学純度の *trans*-1-シリル-2-ボリルシクロプロパンが高収率で得られた。

ケイ素置換基によるボリル銅の付加の位置選択性の逆転は、Si-C の σ^* と C-Cu 結合性軌道の相互作用が、アリルホウ素を与える場合に生じる C-O の σ^* と C-Cu 結合性軌道の相互作用よりも効果的であることによると考えられ、DFT 計算の結果 ($\Delta E = 5$ kcal/mol) もそれを支持している。



Z 体の反応性、選択性が優れている理由は以下のように説明できる。Z 体への Cu-B 付加生成物は、Cu の α 炭素の立体化学を保持しながら分子内 S_N2 型反応によりトランス配置のシクロプロパン環を形成できる（遷移状態 **D**）。これに対し、E 体への Cu-B 付加生成物から、 α 炭素の立体化学を保持しながら置換反応が進行する場合、シクロプロパン環を形成する遷移状態（**E**）において、シリル基とボリル基がシス配置となり、大きな立体反発が生じる。この立体反発を避けるため、Cu の α 炭素の立体反転を伴う W 型の反応機構が優先し（遷移状態 **F**）、トランス配置のシクロプロパンを生成する。このような E 体からのシクロプロパン生成は比較的遅い反応過程であり、アリルホウ素化合物の生成と競合する。



シクロプロパン上のシリル基とボリル基は、原理的にそれぞれ段階的に立体選択的に変換可能である。これを利用する収束的な合成法は、光学活性シクロプロパン化合物の優れた合成手法になるものと期待できる。

参考文献

- 1) H. Ito, A. Watanabe, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **7** (9), 1869–1871 (2005).
- 2) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **7** (14), 3001–3004 (2005).
- 3) H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (46), 16034–16035 (2005).

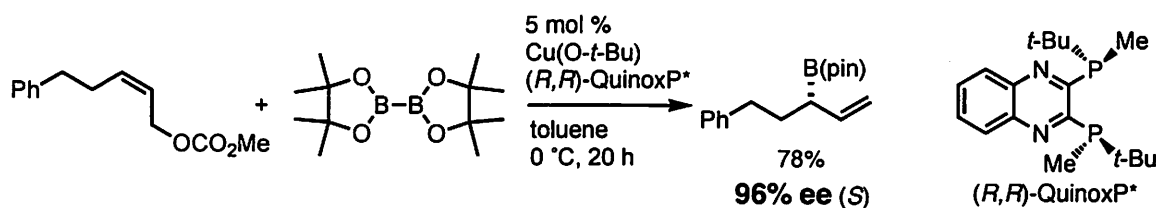
Development of Copper(I) Catalysis Based on Ligand-Control Concept

Faculty of Science, Hokkaido University

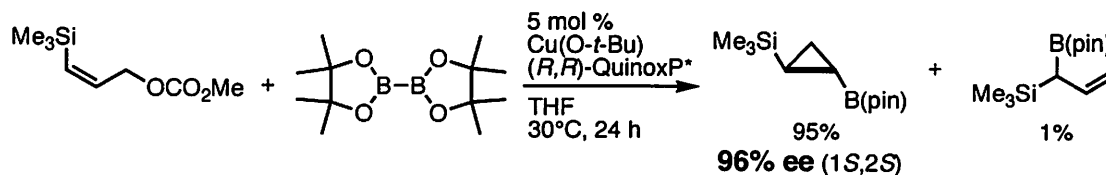
Masaya Sawamura

We are pursuing principles of activation of group 11 metal complexes for catalysis toward advanced organic synthesis. Our research focuses the design and use of a ligand to have a discrete complex that is highly active for selective catalyses. We recently found that the Xantphos ligand, which is a bidentate phosphine ligand featuring a large natural bite angle of about 120°, exhibits distinctive activation effects in group 11 metal catalyses. This finding was exemplified by the development of the Cu(I) and Au(I)-catalyzed hydrosilane alcoholyses,^{1,2} and the Cu(I)-catalyzed γ -selective and stereospecific substitution reaction of allylic carbonates with diboron.³ The latter allowed an efficient access to chiral allylboron compounds. In the present research program, significant progress has been made in the development of catalytic enantioselective synthesis of allylboron compounds and related reactions.

Our endeavor to find a chiral catalyst system that promote the allylic carbonate–diboron substitution reactions led to the identification of the QuinoxP*-Cu(O-*t*-Bu) complex as an excellent catalyst that allows the catalytic synthesis of optically active allylboron compounds with enantiomeric excesses as high as 96%.



During the course of studies on the the allylic carbonate–diboron substitution reactions, we found that the γ -silicon substituent causes complete reversal of the regioselectivity of the Cu–B addition to the substrate C–C double bond, resulting in the formation of a B, Si-bifunctional cyclopropane. The QuinoxP*-Cu(O-*t*-Bu) complex gave optically active *trans*-1-(trimethyl)silyl-2-(pinacolato)borylcyclopropane with 96% ee. DFT calculations (B3LYP/6-31G**) gave a rationale for the critical importance of the orbital interaction between the highest C–Cu bonding orbital and one of the Si–C *anti*-bonding orbital.



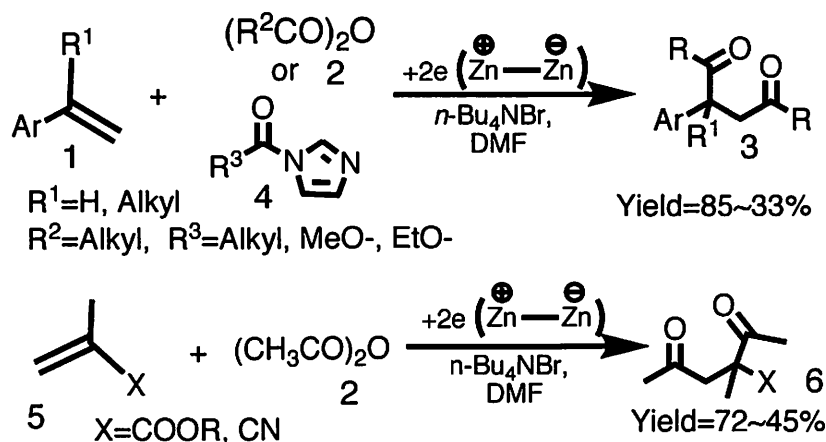
References

- 4) H. Ito, A. Watanabe, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **7** (9), 1869–1871 (2005).
- 5) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **7** (14), 3001–3004 (2005).
- 6) H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (46), 16034–16035 (2005).

本研究では、電極から有機基質への電子移動型反応を用いて、従来比較的例の少ない「反応順序および位置選択的ワンポット二重炭素結合形成反応の開発」という新規領域に挑戦し、高い環境調和性、効率性、選択性を有し、温和な条件にて Simple Procedure で大量合成も充分可能な実践的二重クロス・カップリング反応の開発を行った。これらの結果は、多行程変換工程の大幅な「実用的短縮化反応」、単位分子構造の多点での結合形成による「多点反応性合成素子」の創製など炭素資源の高度分子変換の発展に繋がるものと期待される。

(1) 電極還元反応を用いるワンポット高立体選択的二重炭素アシル化反応

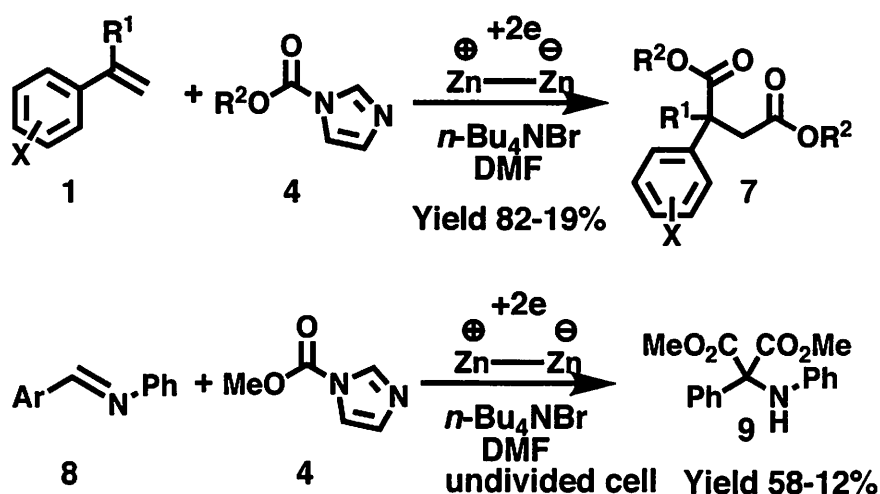
本研究者は、通常ではその発生や制御が極めて困難で煩雑である「アシルアニオン」と求電子剤との反応から得られる生成物と同じ構造をもつ炭素・アシル化生成物を、温和な条件下簡便な操作で効率的に選択的に得られる事を見出している。^{1,2)} しかし、これらの反応は活性オレフィンの炭素原子にそれぞれ 1 個のアシル基と水素原子が導入されるだけである。³⁾ 一方、入手が極めて容易で安価なオレフィン結合の両方の炭素原子にそれぞれアシル基を二重に導入する事により、一段階で有用な 1,4—ジカルボニル化合物を得る事は有機合成上極めて重要である。そこで、本研究では、酸無水物や N-アシル又はアルコキシカルボニルイミダゾールの存在下の無隔膜電極還元法を用いて、種々のアシル基やアルコキシカルボニル基をスチレン類やメタアクリル酸エステルの *vicinal*-オレフィン炭素原子の両方に、また芳香族シッフ塩基には *geminal*-炭素原子にアルコキシカルボニル基を、ワンポットにてそれぞれ二個導入する二重炭素・アシル化反応が効率的かつ簡便に起こる事を初めて見出した。さらに、アシル化剤としてコハク酸ジフェニルやグルタル酸ジフェニルを用いれば、シクロプロパン環をもつ 対応するスピロラクトン化合物が高立体選択的に生成する事を見出した。



一般に電極還元反応は、陽陰極に亜鉛板を取り付けた無隔膜のビーカー型セルを用い、支持電解質としての Bu_4NBr 、過剰のアシル化剤及び基質を溶かした DMF 中にて、常温常圧下定電流条件にて行なう。約 $4\sim 6\text{F/mol}$ の電流を 通電した後、反応混合物に通常の後処理を行えば、目的生成物が簡便に高選択的に得られる。スチレン誘導体(1)又はメタアクリル酸エステル類(5)を種々の酸無水物(2)の存在下にて電解すれば、*vicinal* 型二重アシル化反応が円滑に起り、対応する 1,4-ジケトン(3)および(6)がそれぞれ好収率にて得られた。興味深いことには、反応系の中に 1 当量モルの水を添加すれば、モノアシル化生成物として β -フェネチルアルキルケトンが副生したが、異性体の α -フェネチルアルキルケトンは全く検出されなかった。この事実は、最初の炭素-アシル化反応が必ず β -炭素原子上に起こるという反応順序選択性を示している。また、特にクロトン酸エステルや桂皮酸エステルからは同条件下では、 β -位へのモノアシル化反応が選択的に起こるのに対し。メタアクリル酸エステルからは *vicinal* 型二重アシル化反応が選択的に起こる大きな差異は、反応理論上極めて興味深い。

(2) 電極還元反応による *vicinal* 及び *geminal* 二重炭素-カルボアルコキシ化反応

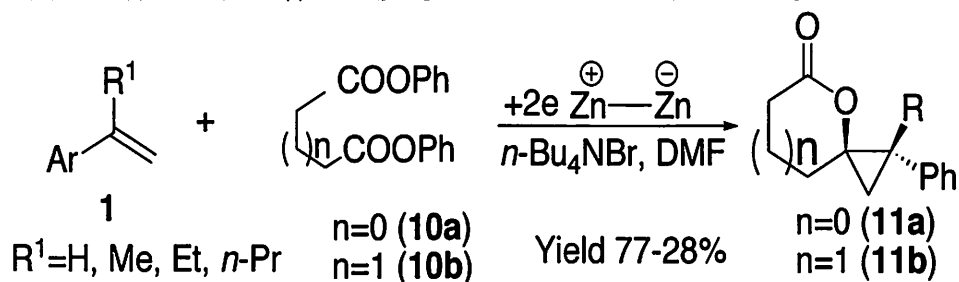
同様な反応条件にて、アシル化剤の代わりに N-アルコキシカルボニルイミダゾールを用いれば、同様に *vicinal* 炭素に二重炭素-カルボアルコキシ化反応が容易に起こり、対応するコハク酸エステルが簡便に得られた。一方、反応基質としてスチレン類の代わりに芳香族アルデヒドのシッフ塩基を用いれば、ワンポットにてベンジル炭素原子に *geminal* 二重炭素-カルボアルコキシ化反応が起こり、対応するアリールアミノマロン酸エステル⁸が選択的に得られた。⁵⁾



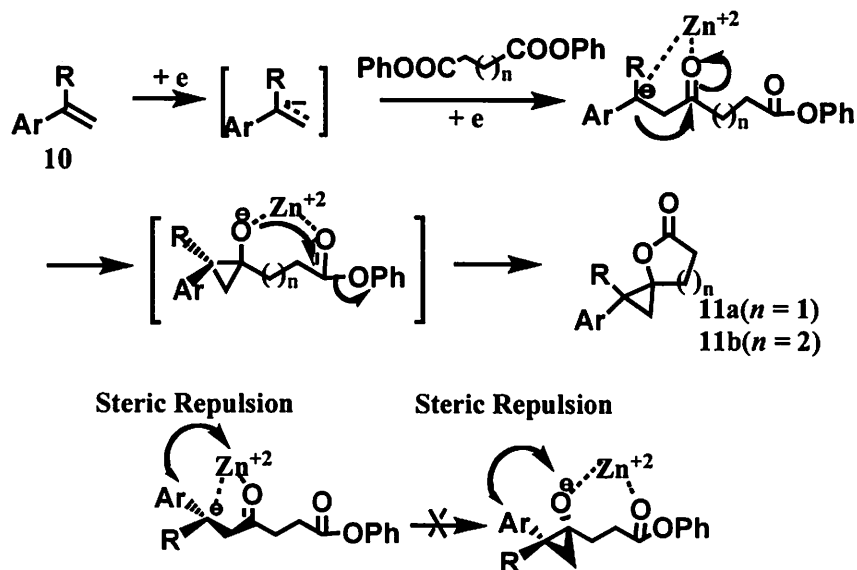
(3) 電極還元法によるスピロ型ブチロラク톤の立体選択的合成

さらに、ワンポット二重炭素-アシル化反応の環化付加反応への応用を図り、 α -アルキルスチレン類1に対して、アシル化剤としてコハク酸ジフェニル(10a)およびグルタル酸ジフェニル(10b)を用いて、同様な反応条件下にて電極還元反応を行ったところ、当初の予想に反してシクロプロパン環を持つスピロ型の γ -ブチロラクトン(11a)及び δ -バレロラクトン(11b)が良好な収率で簡便に得られる事を見出した。⁶⁾ 興味深い事には、生成物のシクロプロパン環上のアリール基とラクトン環の炭素-酸素結合は、殆ど *trans* 構造を有す

るという高い立体選択性を伴って反応が進行する事が判明した。



α -メチルスチレンとのカップリング反応において、コハク酸ジフェニル(10a)の代わりに対応するメチルエステルやカルボン酸ジクロリドを用いて同様な条件下にて電極還元反応を行ったが、同様な生成物は全く得られなかった。本研究のクロスカップリング反応の反応機構としては、最初に陰極から α -アルキルスチレン1への1電子移動により生成するアニオンラジカルの β 位の炭素原子に、コハク酸(又はグルタル酸)ジフェニルのカルボニル炭素が求電子攻撃し、生成するベンジル位のカルバニオンが、シクロプロパン環の環歪みを超越して γ 位のカルボニル炭素を攻撃して、シクロプロパノールアニオンが生成する。このシクロプロパノールアニオンとエステル基のカルボニル酸素原子に亜鉛イオンがキレート配位するため、嵩高いシクロプロパン環上のアリール基は、ラクトン環の炭素-酸素結合との立体的な反発を避け反対側に位置することになるので、結果的に *trans* 体が優先的に生成すると思われる。

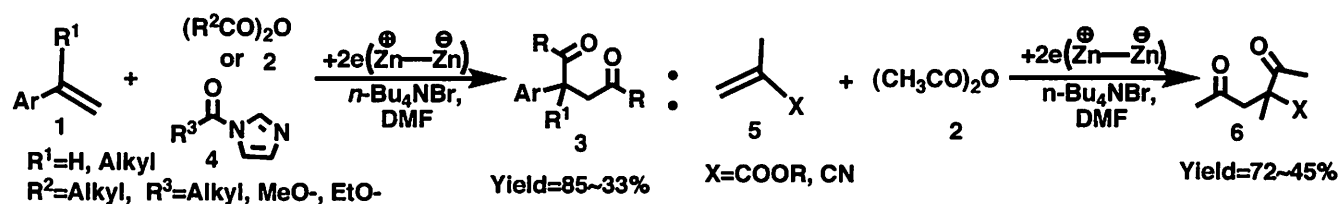


参考文献: 1) a) Shono, T.; Nishiguchi, I.; Ohmizu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7396. b) Ohono, T.; Aramaki, H.; Nakahiro, H.; Nishiguchi, I.* *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1943. 2) Ohono, T.; Sakai, M.; Ishino, Y.; Shibata, T.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I.* *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3439. 3) Nishiguchi, I.*; Yamamoto, Y.; Sakai, M.; Ohono, T.; Ishino, Y.; Maekawa, H. *Synlett*, **2002**, 759. 4) Yamamoto, Y.; Maekawa, H.; Goda, S.; Nishiguchi, I.* *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2755. 5) Kendrekar P. S.; Yamamoto, Y.; Nishiguchi, I.* *Electrochemistry*, **2006**, *74*, 680. 7) Kendrekar P. S.; Yamamoto, Y.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I.* *Electrochemistry*, **2007**, *in press*.

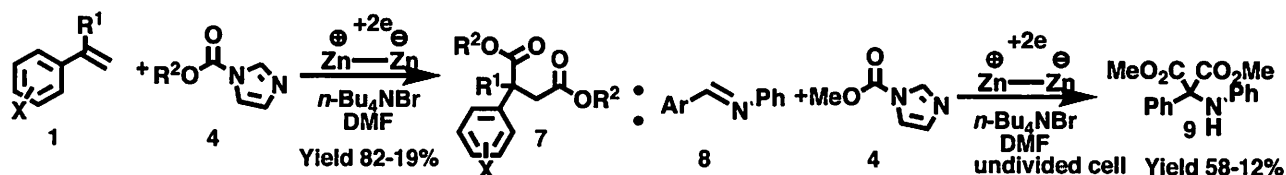
One-Pot Selective Plural Carbon-Bond Formation through Organic Electron Transfer Reactions

Nagaoka University of Technology, Department of Chemistry
Ikuzo NISHIGUCHI

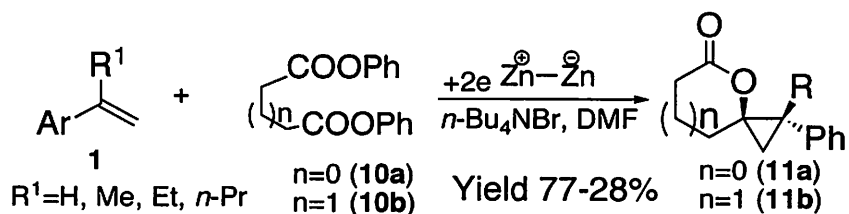
In this study, we are initially going to report the first one-pot vicinal double C-acylation of styrene (1) and methacrylate derivatives (5) by electroreduction in the presence of aliphatic acid anhydrides (2) or N-acylimidazoles (4) using an undivided cell equipped with Zn-plates as the anode and the cathode to lead one-pot vicinal double C-acylation affording the corresponding 1,4-diketones, (3) or (6), in satisfactory yield.



Secondly, one-pot *vicinal* double carboalkoxylation of styrene derivatives (1) has been developed by electroreduction in the presence of N-carboalkoxyimidazoles (4) in a DMF-Bu₄NBr system to give the corresponding phenylsuccinic acid esters (7) effectively while electroreduction of aromatic imine derivatives (8) under the similar conditions brought about one-pot *geminal* double carboalkoxylation to give the corresponding aryl aminomalononic esters (9) selectively.

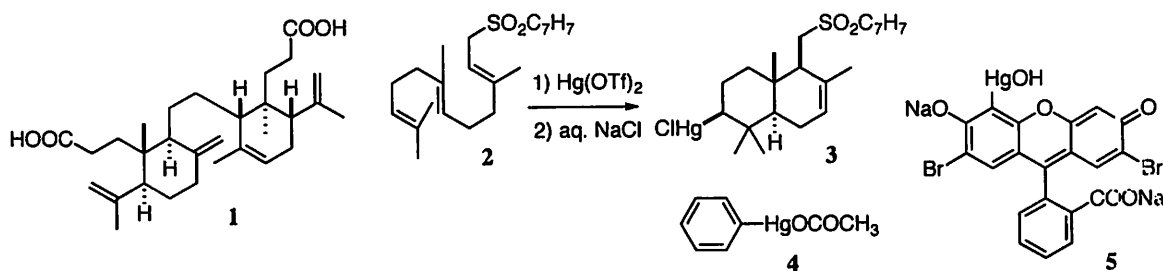


We finally wish to present novel regio- and stereoselective double cross coupling between styrene derivatives and diphenyl succinate(10a) or diphenyl glutarate(10b) as a bifunctional electrophile by electroreduction using an undivided cell to afford the corresponding five- (11a) and six-membered spiro-lactones(11b), possessing cyclopropane rings in moderate to good yields. The present double cross coupling is quite unique and may be the first example to our best knowledge.



References: . 4) Yamamoto, Y.; Maekawa, H.; Goda, S.; Nishiguchi, I.* *Org. Lett.* **2003**, 5, 2755. 5) Kendrekar P. S.; Yamamoto. Y.; Nishiguchi, I.* *Electrochemistry*, **2006**, 74, 680. 7) Kendrekar P. S.; Yamamoto. Y.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I.* *Electrochemistry*, **2007**, in press.

筆者は偶然巡り会った育毛活性化合物ランシク酸 (1) の全合成を計画し、化合物 2 から 3 への変換に必要な手段を追求して、オレフィン環化反応剤の水銀トリフラート $[\text{Hg}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2]$ 、以下 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を開発するに及んだ。^{1,2} $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ は優れた環化反応剤で、筆者等はその後 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ の特質を活かして、様々な天然物の合成研究を展開してきた。



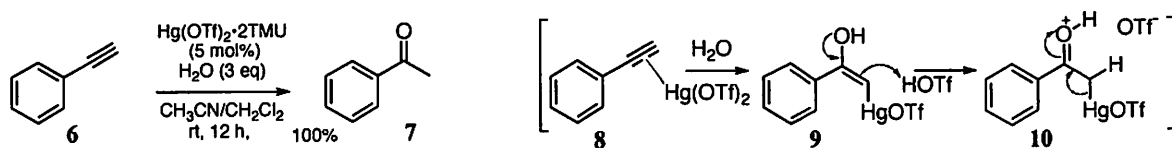
世の中には水銀は猛毒であると言うとんでもない誤解が蔓延しており、一流化学者でさえ、蛍光灯の明かりに元で日々暮らしているにもかかわらず、一粒の美しい水銀を見て恐れおののいている有様は滑稽でさえある。弘法大師・空海が 20 才代の 10 年間を四国の山野を駆けめぐって修行したことはよく知られている。彼は修行の傍ら、各地で水銀鉱山を見つけ出し、そこにお寺を開いて、お遍路さんが運搬を担ったと云うのが、四国 88 カ所の始まりであると言う一説があるくらいで、当時から金の精錬材料として、或いは『青丹よし』で奈良の都を彩った朱色塗料 (丹, HgS) として、水銀の需要は莫大であった。人類と水銀の出会いは鉄よりも古いと言われており、長い間の幸せな関係が続いた。途方もなく大量の農薬フェニル酢酸水銀 (4) が、日本中の水田に長い年月にわたって散布され、いもち病を克服して、我々は戦後のひもじさから解放された。かつての悪ガキ達は赤チン (マーキュロクロム) (5) で体中を真っ赤にして、元気いっぱいになった。一方で様々な無機水銀化合物が外用のみならず、内服薬としても千年以上に渡って使われてきた。すなわち、金属水銀、無機水銀、及び殆どの有機水銀化合物の毒性は、決して高くないと考えられる。しかし、この国は工場排水として流れ出たメチル水銀に起因する、水俣病の悲劇を招いてしまった。メチル水銀は魚肉中などに普遍的に存在する天然有機化合物であるが、血液脳関門を通過し、解毒機構が及ばなくなる一定量を超えると、中枢を侵す非常に強い神経毒となる。すなわちメチル水銀と、その他の有用な有機、及び無機水銀化合物を明確に区別する事が重要である。

筆者は数少ない有機水銀化学の専門家の立場に立たされ、改めて窒素水俣工場の反応釜の中で行われていたアセトアルデヒド製造プロセスを考察してみた。アセチレンと、 HgO 、及び硫酸を 100 度近くに加熱する反応である。そして、 HgO に比べ圧倒的に反応性の高い $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ を用いれば、遙かに効率的な触媒水和反応が進行するのではないかと考えるに至った。³

1. $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒アルキンの水和反応

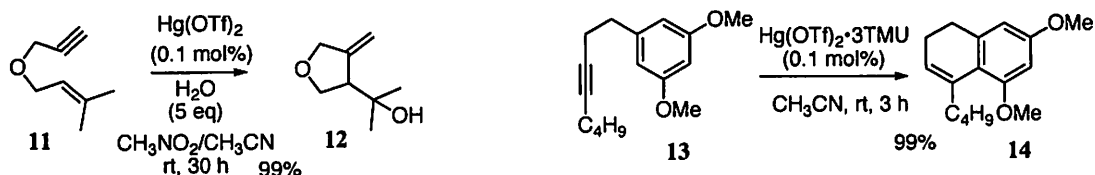
末端アルキン水和反応は 1938 年に報告された Thomas らの報告が、後に *Org. Syn.* の標

準的合成法として登録され、今日に至っている。ほぼ当量の HgO を用い、硫酸と共に加熱する Thomas 法を意識して、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2 \cdot 2\text{TMU}$ (TMU はテトラメチルウレア) 5 mol % を触媒として、本質的に中性条件下での反応を行った。フェニルアセチレン(6)を三当量の水と共に $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中、室温で攪拌するとアセトフェノン(7)が定量的 (NMR 収率) に生成した。水銀トリフラートが三重結合と π 錯体 **8** を形成し、これが水の攻撃を受けて中間体 **9** となり、*in situ* に TfOH が遊離され、これが **9** をプロトン化して、オキソニウムカチオン **10** を与え、脱水銀化によりエノール体すなわち、メチルケトン **7** が生成し、同時に触媒の水銀トリフラートが再生される反応であると考えられる。反応は中性条件下、室温で進行し、ゼロ価水銀を全く副生しないので酸化剤を使う必要は無く、すなわちメチル水銀の発生する余地の全くない、アルキンの触媒的水和反応が達成されたわけである。反応系中に超強酸の TfOH が発生して、律速段階である **9** のプロトン化がスムーズに起こり、極めて容易に脱水銀反応が進行したことが、触媒サイクル完成の本質であると考えている。⁴

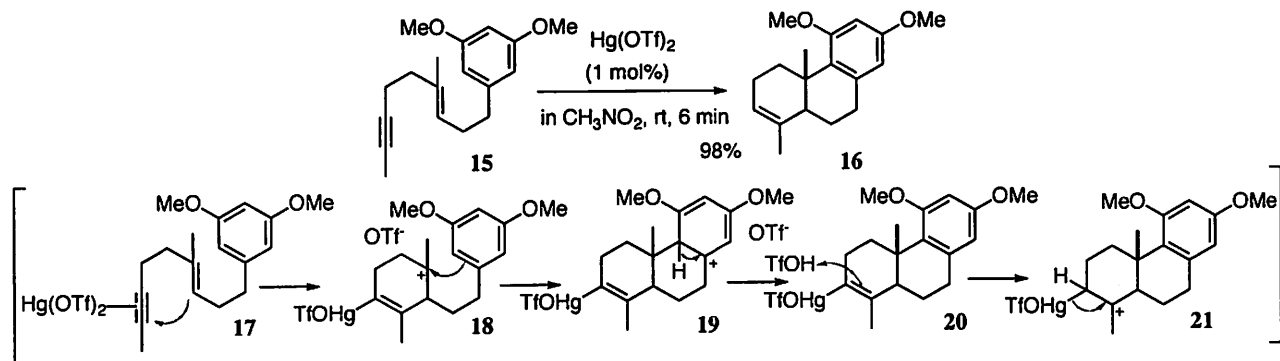


2. $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒エンイン及びアリールイン環化反応の開発

上の反応で、アルキンの近傍に求核性のアルケンが存在すれば、C-C 結合の形成が期待される。果たしてエンイン **11** の CH_3NO_2 溶液に五当量の水存在下、0.1 mol% の水銀トリフラート (CH_3CN 溶液) をシリンジドライブでゆっくり加えると、エンイン環化反応生成物 **12** が定量的に生成した。1000 回転の触媒 C-C 結合形成反応の実現であった。⁵ 近傍にベンゼン環が存在すれば Friedel-Crafts 型反応が期待され、**13** と $\text{Hg}(\text{OTf})_2 \cdot 3\text{TMU}$ の反応は、やはり 1000 回転の触媒効率で **14** を与えた。⁶



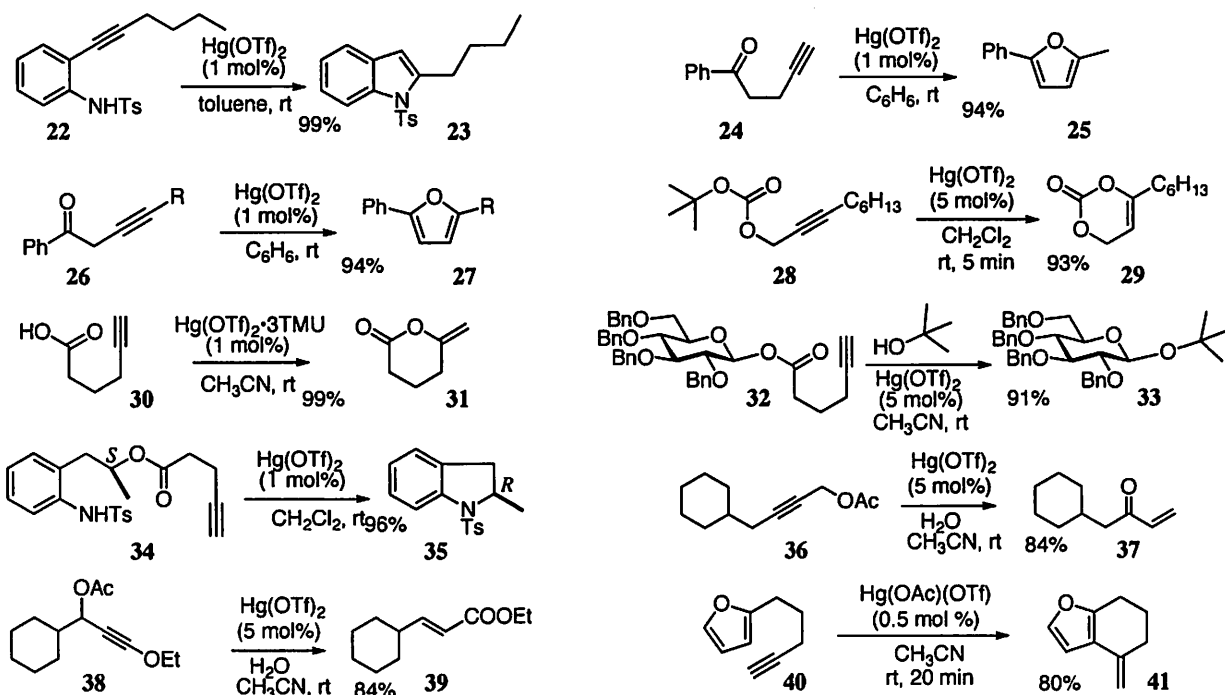
アルキン・アルケン・アリールが共存する **15** の場合には生合成に類似した段階的反応が進行し、ビニル水銀中間体 **20** のプロトン化・脱水銀課程により、生成物 **16** と共に $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ が再生した反応である。⁷



3. $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ 触媒ヘテロ環合成反応

水銀トリフラートは C-C 結合形成反応のみならず、様々なヘテロ環形成にその威力を発揮するこ

とも分かった。アルキニルアニリン誘導体 **22** は効率よくインドール **23** に変換された。⁸ γ -アルキニルケトン **24** は高収率に 2-メチルフラン **25** を与え、⁹ β -アルキニルケトン **26** は 2,5-ジ置換フラン **27** を与えた。プロパルギル炭酸エステル **28** は珍しい環状エノール炭酸エステル **29** に変換された。¹⁰ アルキン酸 **30** のラクトン化反応が瞬時に定量的に進行したことから、⁸ アルキン酸をグリコシル化反応の脱離基に用いようというアイデアが生まれ、**33** を 90% の収率で与えるユニークな Hg(OTf)₂-触媒グリコシル化反応に成功した。¹¹ それではと、アルキン酸を脱離基とした **34** の触媒的 SN2 反応に挑み、インドリジン **35** を収率 96% で与える条件を見出した。¹² 触媒的 SN2 反応は前例のない、概念として新しい反応ではないかと考えられ、安定なエステル基を活性化して脱離基に変身させたことで、合成的にも利用価値が高いと考えられる。本触媒反応は末端アルキンの水和反応をきっかけに展開してきたが、アセテートの隣接基関与を利用して、内部アルキン **36** の水和反応を制御しようと試みたところ、予想外の反応が起こって、エノン **37** が高収率に生成することを見出した。アセテートであることと、水の存在が必須であるが、形式的には一級アルコールに適応可能な Meyer-Schuster 反応とも見なされ、興味深い。¹³ 2-ペンチニルフラン **40** の環化反応は生成物 **41** の不安定さから困難であるが、新触媒 Hg(OAc)(OTf) を用いて収率 80% で達成することが出来た。¹⁴



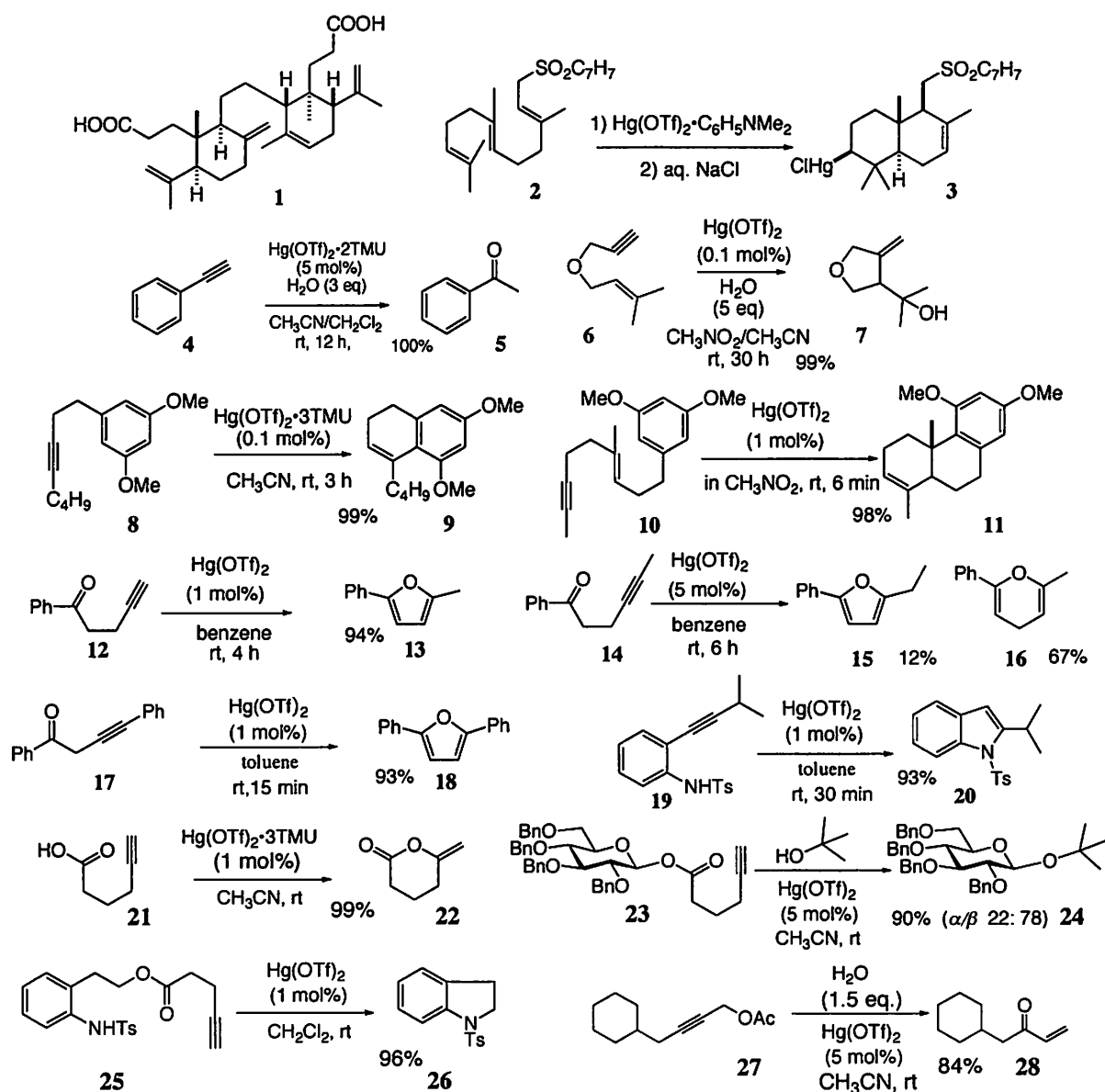
参考文献

1. Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2581.
2. Nishizawa, M.; Morikuni, E.; Asoh, K.; Kan, Y.; Imagawa, H. *Synlett* **1995**, 169.
3. 西沢麦夫, 今川洋, *有機合成化学協会誌*, **2006**, 64, 744
4. Nishizawa, M.; Skwarczynski, M.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Chem. Lett.* **2002**, 12.
5. Nishizawa, M.; Yadav, V. K.; Skwarczynski, M.; Takao, H.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1609.
6. Nishizawa, M.; Takao, H.; Yadav, V. K.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4563.
7. Imagawa, H.; Iyenaga, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 451.
8. Kurisaki, T.; Naniwa, T.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1871.
9. Imagawa, H.; Kurisaki, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3679.
10. Yamamoto, H.; Nishiyama, M.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8369.
11. Imagawa, H.; Kinoshita, A.; Fukuyama, T.; Yamamoto, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4729.
12. Yamamoto, H.; Pandey, G.; Asai, Y.; Nakano, M.; Kinoshita, A.; Namba, K.; Imagawa, Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4029.
13. Imagawa, H.; Asai, Y.; Takano, H.; Hamagaki, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 447.
14. Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1399.

A New Catalytic System: Development of Hg(OTf)₂-Catalyzed Reactions

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University
Mugio Nishizawa

During the synthetic study of hair restoration triterpene, lansic acid (**1**), we have developed an effective olefin cyclization agent mercuric triflate [Hg(OTf)₂] to achieve the transformation of **2** to **3**. Recently we found that Hg(OTf)₂ is a powerful catalyst to hydrate terminal alkyne **4** leading methyl ketone **5**. The reaction should involve Hg²⁺-induced hydration of alkyne and subsequent protodemercuration by TfOH, generated *in situ*, and following regeneration of catalyst Hg(OTf)₂. When double bond or aromatic ring are exist in appropriate position, enyne as well as arylyne cyclization take place to give **10** and **12**, respectively, in 1000 times catalytic turnover. Cyclization of yne-en-aryl substrate **13** leading tricyclic **14** is the first catalytic and biomimetic tandem cyclization. Not only the C-C bond formation but also the heterocycle synthesis, Hg(OTf)₂ showed highly efficient catalytic activity such as furan synthesis, indole synthesis, lactonization, glycosylation using alkynoate as the leaving group, and catalytic S_N2 reaction also using alkynoate as the leaving group.



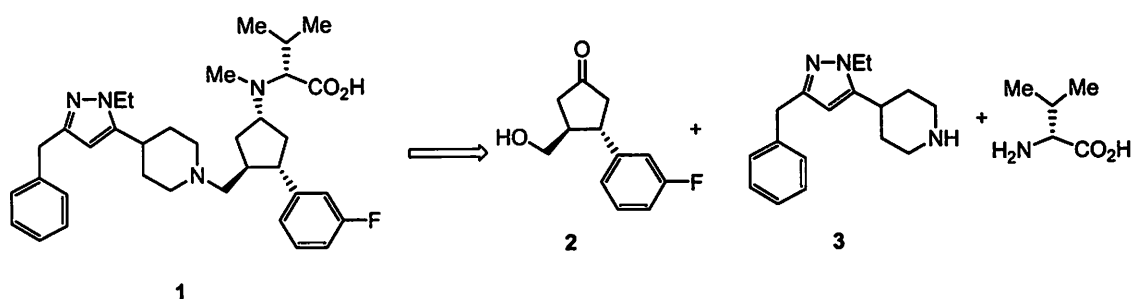
Preparation of a CCR5 Drug Candidate

Nobuyoshi Yasuda

Department of Process Research, Merck Research Labs, PO Box 2000, Rahway, NJ
07065-0200 USA

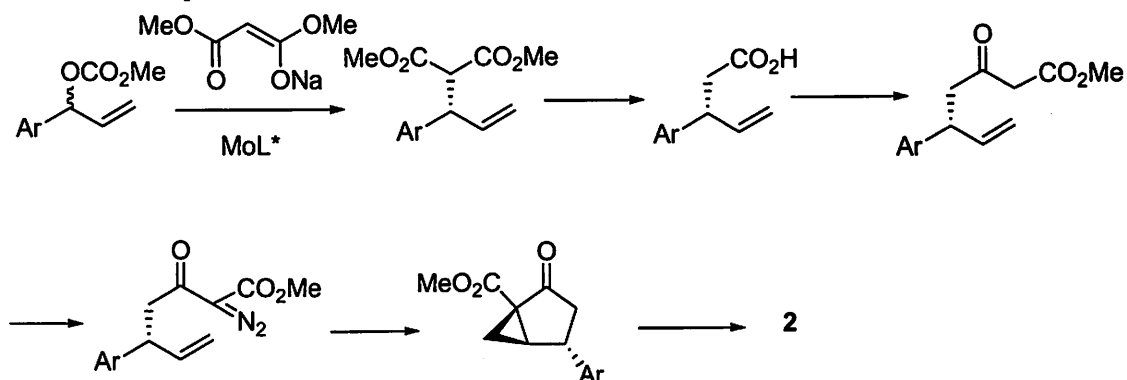
An effective asymmetric synthesis of a Merck CCR5 drug candidate (**1**) will be presented. Compound **1** could be prepared from three key intermediates, namely cyclopentanone **2**, pyrrazole **3** and tert-butyl D-alanine, as shown in Scheme 1.

Scheme 1. Retrosynthetic analysis of compound **1**



Preparation of chiral *trans* 3,4-disubstituted cyclopentanone **2** was accomplished via Trost's Molybdenum catalyzed asymmetric allylation reaction, followed by cyclopropanation reaction, as shown in Scheme 2.

Scheme 2. Preparation of the key cyclopentanone **2**



Furthermore the reaction mechanism of this Molybdenum reaction has been identified as shown in Figure 1.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of a molybdenum complex. The scheme starts with a molybdenum carbonyl complex (OC-Mo-CO) and a bis-imide ligand. It proceeds through intermediate 2, which is a molybdenum complex with a pyridine ring. This intermediate reacts with Mo(CO)₆, MeOH, CO₂, and a ligand to form a molybdenum complex with a pyridine ring and a phenyl group. This complex then reacts with Mo(CO)₆ to form a molybdenum complex with a pyridine ring and a phenyl group. Finally, this complex reacts with MeO₂C-CH(CO₂Me)-CH=CH₂ to form a molybdenum complex with a pyridine ring and a phenyl group, which is then converted to a sodium salt.

M. Palucki, *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 46.
D. A. Conlon and N. Yasuda, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 137.
D. L. Hughes *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2762.
B. M. Trost *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1929
M. Palucki, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5508
S. W. Krska, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12656
S. W. Krska, *et al.*, *Pure and Applied Chem.*, **2004**, *76*, 625
D. L. Hughes *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, *101*, 5379.
D. A. Conlon, *et al.*, *Chirality*, **2005**, *17*, S149.

5-トリフルオロメチルウラシルの簡便な一段合成法の開発

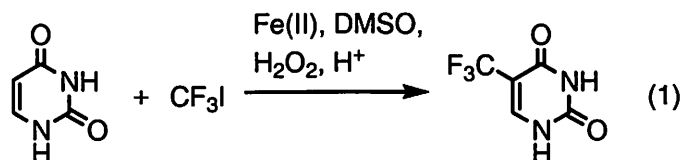
財団法人相模中央化学研究所
山川 哲

5-トリフルオロメチルウラシル(TFU)は、医農薬の原料となる工業的に重要な中間体であり、現在 3,3,3-トリフルオロプロペンから製造されている。¹⁾ しかしこの現行法は、多段階反応でありかつ目的物の純度に限界がある点が難点である。他の TFU 類合成法として、チミンの 5 位メチル基を塩素化後フッ素化(Schwarz 反応)、²⁾ CuI の存在下での 5-ヨウ化ウラシルとフルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチルとの反応、³⁾ ウラシルとトリフルオロ酢酸および XeF₂ との反応、⁴⁾ 5-カルボキシルウラシルと SF₄ との反応、⁵⁾ ウラシルと Hg(CF₃)₂ および AIBN との反応、⁶⁾ 等が知られているが、工程数が多いか、特殊な試剤を用いるため、いずれも工業プロセスには適用し難い。

ウラシルの 5 位の炭素は、 α,β -不飽和アミドの α 位またはビニルアミンの β 位とみなすことができ、いずれも求電子的な付加を受けやすい。一方、CF₃ ラジカルは、フッ素の強い電子吸引力により高い求電子性が期待される。そこで CF₃ ラジカル源となる CF₃I と種々のラジカル発生剤を組合せた反応系を検討したところ、DMSO を溶媒とし触媒量の Fe(II) 化合物、H₂O₂aq および H₂SO₄ からなる反応系で、高収率・高選択的に TFU が得られることがわかった。⁷⁾ 本触媒反応の種々の反応条件を検討し、実用的なスケールでの検討も行った。

[1]ウラシルのトリフルオロメチル化

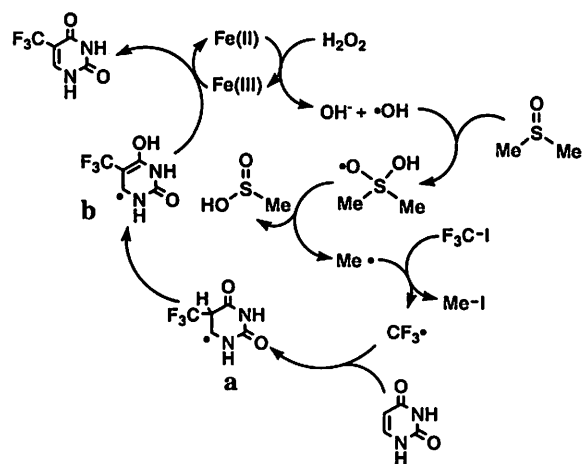
CF₃I の DMSO 溶液に所定量のウラシルおよび H₂SO₄ を溶解し、H₂O₂aq、FeSO₄aq を順次添加することにより、¹⁹F-NMR 収率 94%で目的物を得ることができた(式(1))。本反応は、非常に速やかに進行し、概ね 40 min で反応は終了した。また、反応の進行に伴い発熱がみられ、反応溶液の温度は 40 - 50 °C に上昇した。



本反応は、Fe(II)以外の金属種は全く活性を示さず、また H₂O₂aq が不可欠であった。これらのことから、反応は式(2)に示す Fenton 型のヒドロキシルラジカル生成が引金となっていることが示唆される。



Scheme 1 に推定反応機構を示す。すなわち、式(2)のヒドロキシルラジカル生成に続き、(i)ヒドロキシルラジカルが DMSO と反応してメチルラジカルを生成、(ii)メチルラジカルと CF₃I との反応により CF₃ ラジカルを生成、(iii)CF₃ ラジカルがウラシルの 5 位に求電子的に付加してラジカル種 a 次いで b を生成、(iv) b が Fe(III) を還元して TFU となり Fe(II) 種を再生、⁷⁾ という触媒サイクルが想定される。5 位にメチルスルホニル基をもつ副生成物が検出されたことから DMSO からのメタンスルフィ



Scheme 1 Speculated mechanism of TFU formation

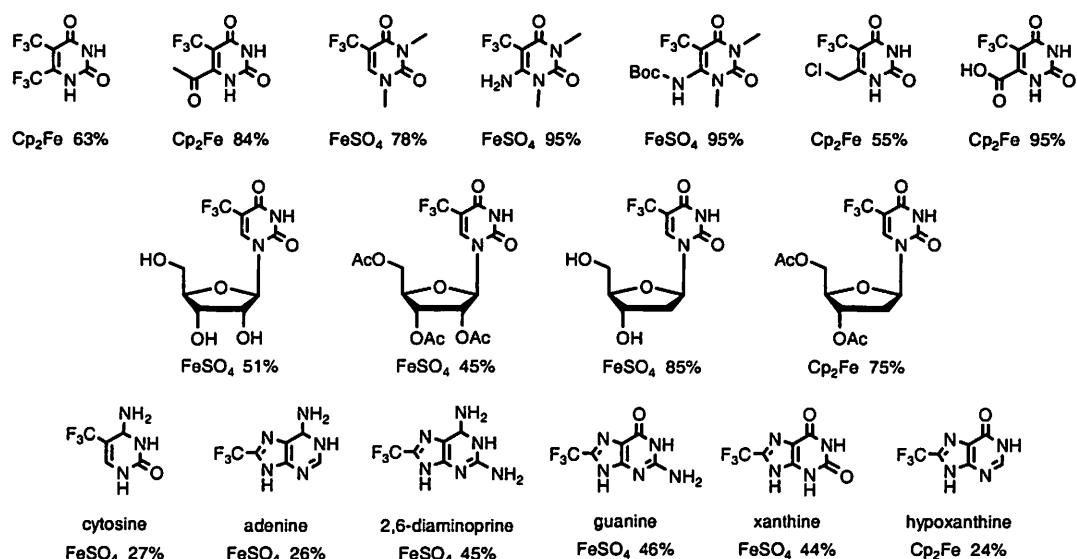
ン酸の生成が、 CH_3I が検出されたことからメチルラジカルと CF_3I との反応が、それぞれ機構中に含まれることを示唆する。

[2]工業化に向けた条件最適化

工業的製造のためのスケールアップを考慮した条件、特に容器効率の向上を中心に検討を行った。その際特に重要であったのは、DMSO に対するウラシルおよび CF_3I の溶解量の調整ならびに発熱反応制御であった。種々の条件検討の結果、 FeSO_4aq と $\text{H}_2\text{O}_2\text{aq}$ をウラシルおよび H_2SO_4 の DMSO 溶液に同時に滴下し、さらに CF_3I を気体で供給することにより、ウラシル 11.2 g, DMSO 80 mL の反応条件でも高収率で TFU が得られた (NMR 収率 97%, 単離収率 78%)。また、再結晶による単離操作で高い純度が得られた。現在 600 L スケール (1 バッチ約 50 kg の TFU 収量、純度 99.3%) での製造に成功している。

[3]種々のウラシル誘導体および核酸塩基類への適用

本触媒反応系を種々のウラシル誘導体や核酸塩基類に適用した結果を Scheme 2 に示す。いずれの基質でも効率良く 5 位または 8 位 CF_3 化が進行した。これらの基質を用いた反応では、 Cp_2Fe が FeSO_4 よりも高い活性を示す場合があった。 Cp_2Fe が Fenton 反应用試剤として用いられた例はほとんどなく興味深い。⁸⁾



Scheme 2 Trifluoromethylation of various uracil derivatives and nucleosides

参考文献

- 1) T. Fuchikami et al., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4099 (1982), *Synthesis*, 766 (1984).
- 2) P. Andres et al., *J. Fluorine Chem.*, **77**, 93 (1996).
- 3) Y. Kobayashi et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2755 (1980).
- 4) Y. Tanabe et al., *J. Org. Chem.*, **53**, 4582 (1988).
- 5) M. P. Mertes et al., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 508 (1963).
- 6) B. Schwarz et al., *J. Prakt. Chem.*, **326**, 985 (1984).
- 7) F. Minisci et al., *J. Org. Chem.*, **54**, 5224 (1989), A. Bravo et al., *J. Org. Chem.*, **62**, 7128 (1997), E. Baciocchi et al., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 23 (1993).
- 8) D. T. Sawyer et al., *Acc. Chem. Res.*, **29**, 409 (1996).

Protease-targeted Drug Discovery
(Novartis Institutes for BioMedical Research, Tsukuba)
Genji Iwasakai

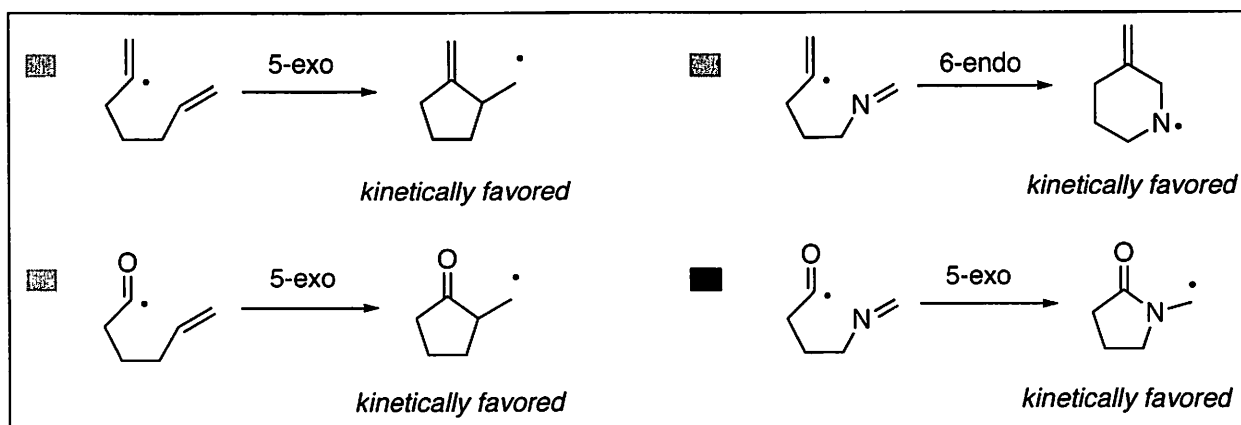
In general, proteases were thought primarily to be protein-degrading enzymes until very recently. However, understanding more the complexity of the biological processes they participate in, the mechanisms of protease activity and regulation, proteases are now commonly recognized as extremely important signaling molecules that are involved in numerous vital processes. Protease signaling pathways are strictly regulated, and the dysregulation of protease activity can lead to pathologies such as cardiovascular and inflammatory diseases, cancer, osteoporosis and neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease. This area has been widely explored by many pharmaceutical companies in the past few decades, and several low-molecule drugs targeting proteases are already on the market and more candidates are in clinical development.

Through the drug discovery research, it is noted that , to be effective as biological tools, protease inhibitors must be not only very potent but also highly selective in binding to a particular protease. Furthermore, to be effective as drugs, the inhibitors need to have the following characteristics such as minimal peptide character, high selectivity, high stability against nonselective proteolytic degradation, good membrane permeability, long lifetimes in the blood and in cell, low susceptibility to elimination, and good bioavailability (preferably to be administered orally) etc. In general, these desired properties will require the low molecular weight compounds. In this presentation, some of our drug discovery approaches targeting proteases will be introduced.

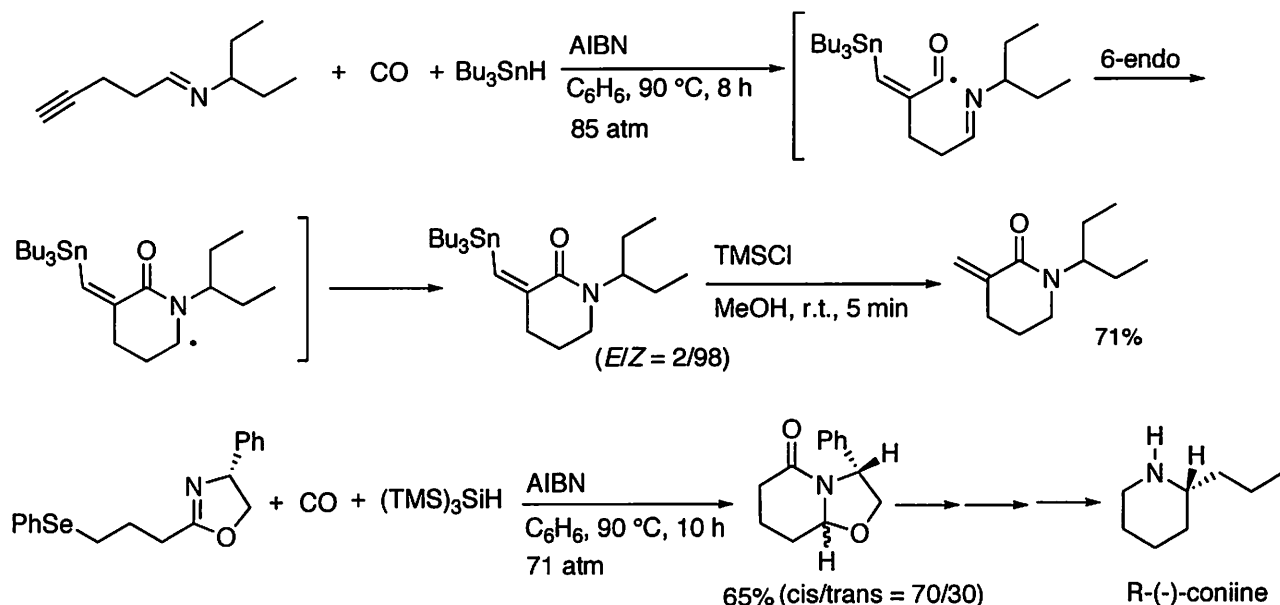
一酸化炭素は石炭をベースとした潜在的に安価な化学原料であり有機分子にカルボニル基として取り込めることから直裁的合成素子といえる。ラジカル反応は多彩な官能基を損なうことなく反応が行えることや禁水条件を必要としないなど合成手法としての数々の利点を有している。われわれは、ラジカル反応に依拠した一酸化炭素の有機分子への導入法の潜在力に着目し、遷移金属触媒によるカルボニル化法においては容易に達成されない斬新な手法開発に力点を置き研究を展開してきた。一酸化炭素のラジカル反応における第一中間体はアシルラジカルである。アシルラジカルについては求核的な反応挙動がかねてより知られ、これを活用したラジカル付加反応の開発が進展した。最近、われわれはアシルラジカルのカルボニル炭素が求電子的にも機能することを見出すと共に、この特異な性質を利用し、基本カルボニル化合物の合成に応用した。また、ラジカル連鎖反応で頻繁に用いられるトリブチルスズヒドリドを排した新反応システムを開発した。その成果についても併せて述べる。

[1] ラクタム環への高効率一酸化炭素導入手法の開発

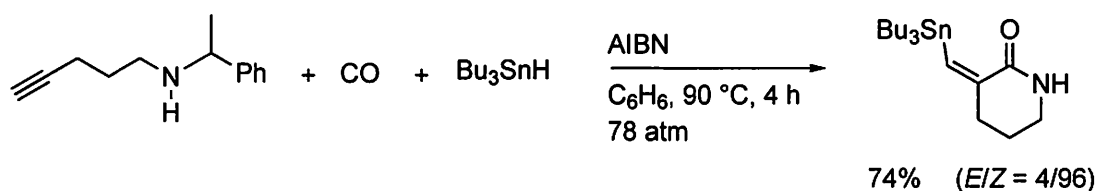
アシルラジカルは同様に σ ラジカルであるビニルラジカルと類似の反応挙動をすることが以前より知られてきた¹。例えば、炭素—炭素二重結合に対する環化挙動では、共に5-exo環化が速度論的に有利であり、環化後のラジカルが熱力学的により安定な6員環ラジカルへ異性化を起こす。一方イミンのN-C結合に対する環化を検討したところ極めて対照的であった。すなわちビニルラジカルにおいては6-endo環化が速度論的に優先し、アシルラジカルにおいては窒素上での5-exo環化が優先した。このアシルラジカルの求電子性を示唆する実験事実の後者におけるイミン窒素の非共有電子対とカルボニル基の π^* 軌道との相互作用の結果とする計算化学的な解釈が可能であった²。このアシルラジカルの親窒素反応挙動を積極的に活用し一酸化炭素をカルボニル源とする新しいカルボニル化法の開発を行った³。



炭素上でのアシルラジカルによる5-exo環化と窒素上での6-endo環化が競争し得る反応系を検討した結果、期待通り窒素上での6-endo環化体が選択的に得られた⁴。さらに、この反応挙動を、不斉点を有するオキサゾリン環への親窒素環化反応に応用した。下記の例において得られた6-endo環化体は(R)-coniine合成の鍵化合物である。



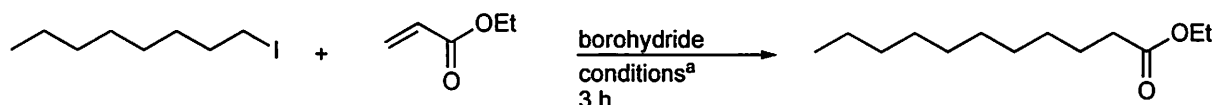
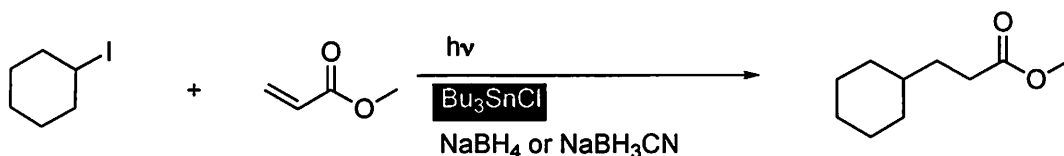
窒素上でのホモリティックな置換反応は前例がない。そこでアシルラジカルの窒素原子による求核捕捉を基盤としラジカル置換反応が生起することを期待し、種々検討した。下記の反応例においては α -フェネチルラジカルの脱離と共に窒素上が無置換のラクタムが良い収率で得られた⁵。この反応は第三級アミンにおいても良好に進行した。スズラジカルのアルキン末端への付加、生成したビニルラジカルの一酸化炭素への付加と α -ケテニルラジカルの生成、そして分子内アミンによる α -ケテニルラジカルへの求核攻撃により生じた中間体から β -開裂が起こり生成物が得られたものと考えられる。



[2] 脱スズ型ラジカルカルボニル化反応の開発

環境調和型のラジカル反応プロセスの開発は避けて通れない課題であり、近年、有機スズを用いるラジカル反応プロセスを脱スズ型に転換する試みが追求されている。下記のGieseらの反応例においてはシアノボロハイドライド試薬は反応で生成するトリブチルスズヨージドをトリブチルスズヒドリドに系中で変換する目的で用いられている⁶。本研究では、Gieseの反応式よりスズ試薬を排した反応系を検討した。その結果、下式にまとめたように光照射系、ラジカル開始剤を用いる熱反応系のいずれにおいてもラジカル付加反応が進行することを見出した。

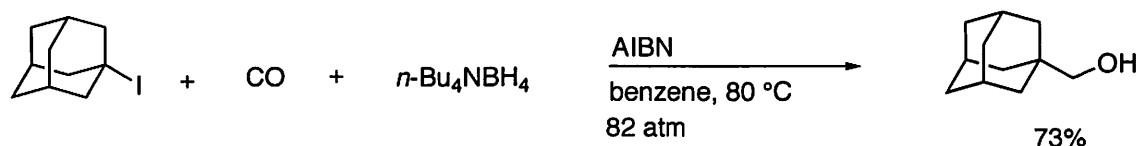
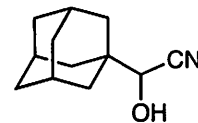
Giese Reaction:



NaBH ₄ , EtOH	hν (Xe, pyrex)	EtOH	10%
NaBH ₃ CN, MeOH	hν (Xe, pyrex)	MeOH	75%
NaBH ₃ CN, MeOH	V-65 ^b , reflux	MeOH	72%
<i>n</i> -Bu ₄ NBH ₃ CN, MeOH	hν (Xe, pyrex)	MeOH	66%
NaBH(OAc) ₃ , MeOH	hν (Xe, pyrex)	C ₆ H ₆	0%
α-picoline-borane, MeOH	hν (Xe, pyrex)	MeOH	0%

a) Reaction conditions: 1 mmol scale, [RI] = 0.5 M, alkene (1.5 equiv), borohydride (5.0 equiv),
b) V-65 = 2,2'-azobis (2,4-dimethylvaleronitrile).

この反応の系を各種カルボニル反応系に応用した。上記反応を一酸化炭素加圧下に試みたところ期待通り三成分連結型生成物である 4-ケトエステルが得られた。さらに 1-ヨードアダマンタンのヒドロキシメチル化反応を一酸化炭素加圧下に行ったところ、アダマンチルメタノールが主に得られるとともに右に示すシアノヒドリンが副生した。そこで、シアノボロヒドリドに替えてアンモニウムボロハイドライドを用いてカルボニル化反応を行ったところ期待したアダマンチルメタノールのみを 73% の収率で得た。



参考文献

- 1) C. Chatgililogu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991.
- 2) C. H. Schiesser, U. Wille, H. Matsubara, I. Ryu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 303.
- 3) (a) I. Ryu, H. Miyazato, H. Kuriyama, K. Matsu, M. Tojino, T. Fukuyama, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5632. (b) Y. Uenoyama, T. Fukuyama, O. Nobuta, H. Matsubara, I. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1075. (c) I. Ryu, Y. Uenoyama, H. Matsubara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1476.
- 4) M. Tojino, N. Otsuka, T. Fukuyama, H. Matsubara, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7712.
- 5) Y. Uenoyama, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 935.
- 6) B. Giese, J. A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 69.

Molecular Conversion of Carbon Monoxide via Radical/Ionic Cascade Reactions

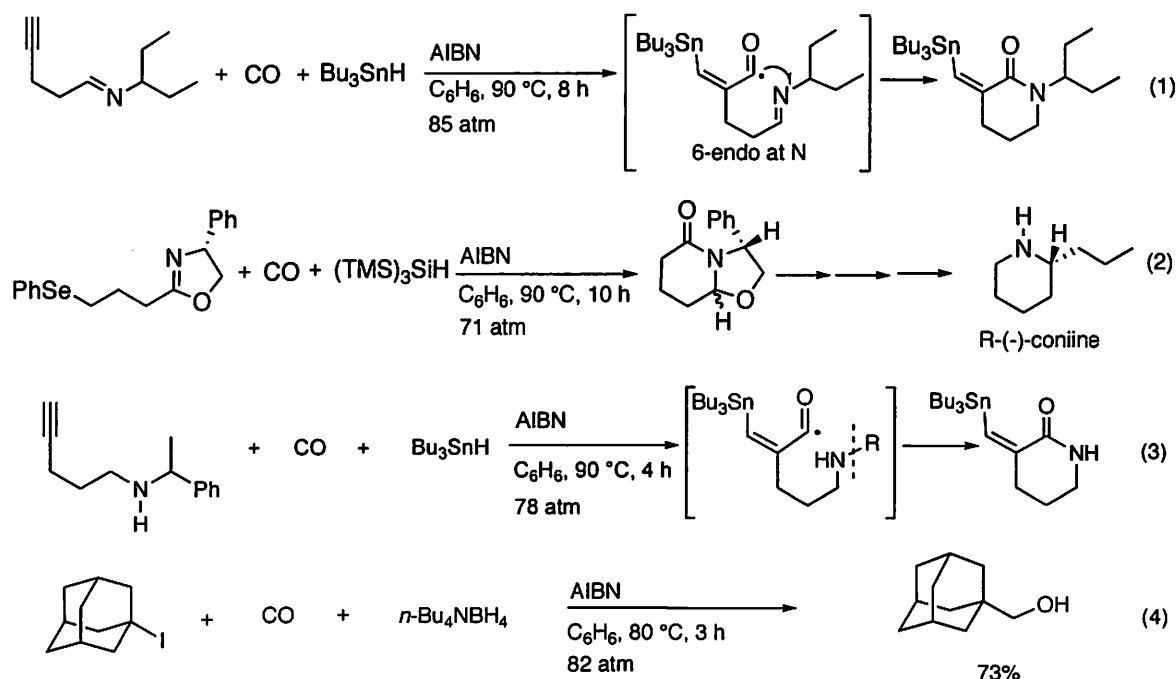
Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

Ilhyong Ryu

Utilization of carbon monoxide is an ongoing challenge in organic synthesis. In this work, we found that acyl radicals, generated by radical carbonylation, permitted a 6-endo cyclization onto nitrogen of imines in the presence of an alternative, 5-exo cyclization pathway (eq 1).^{1,2} We also examined oxazoline derivatives, which again underwent selective 6-endo cyclization to provide bicyclic lactams. An optically active oxazoline derivative was also examined, which gave a key compound for the synthesis of of (R)-(-)-coniine (eq 2).

We have also demonstrated that acyl radicals, generated by radical carbonylation of *N*-substituted alkynylamines in the presence of tributyltin hydride, undergo unusual substitution at nitrogen atom (eq 3).³ According to the protocol, five to seven-membered ring lactams were prepared in good yields. For the present homolytic substitution reaction at nitrogen, we propose a pathway which involves the nucleophilic trap of α -ketenyl radicals, which would then undergo β -fission expelling the α -phenethyl radical and yielding the product.

We have also developed a novel tin-free radical carbonylation system available for hydroxymethylation (eq 4).



References

- 1) M. Tojino, N. Otsuka, T. Fukuyama, H. Matsubara, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 771.
- 2) C. H. Schiesser, U. Wille, H. Matsubara, I. Ryu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 303.
- 3) Y. Uenoyama, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 935.

有機化合物の炭素-炭素結合開裂反応の開発研究は有機合成化学ならびに有機金属化学の分野で挑戦すべき課題の一つである。遷移金属を用いて選択的に炭素-炭素結合を切断し有機金属種を発生させることが出来れば、その有機金属種の反応性を利用した様々な有機変換反応を行うことができる。

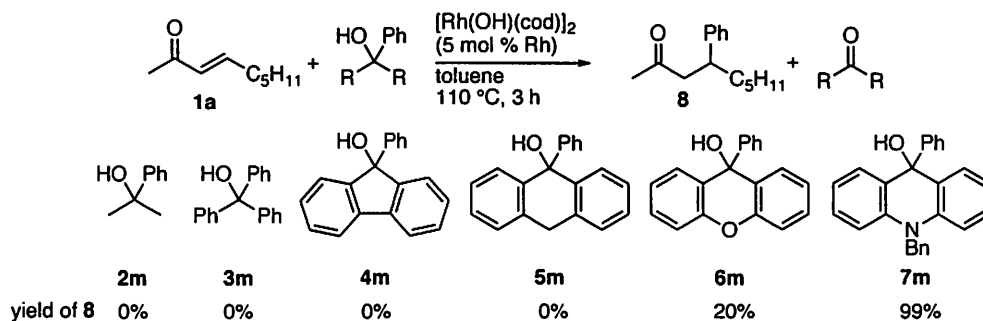
我々は、これまで後期遷移金属錯体を用いた炭素-炭素結合開裂反応に関する研究を行ってきた¹⁾。本研究では、ヒドロキシロジウム錯体と第三級アルコールから生じるアルコキシロジウム種の β -脱離反応を利用し、アリール、アルケニルおよびアルキニルロジウム種を発生させ、それらの触媒的有機合成反応への応用を検討した。

[1] ロジウムを触媒とする第三級アリールメタノール類を用いる α,β -不飽和カルボニル化合物のヒドロアリール化反応

ロジウムを触媒とする電子不足アルケンのアリール化反応における重要な中間体であるアリールロジウム種は、一般に一価のロジウム錯体とアリール金属種とのトランスメタル化反応によって発生される。我々は、第三級アルコールからこのアリールロジウム種を触媒的に発生させ、電子不足アルケンへの1,4付加反応に利用することに成功した²⁾。

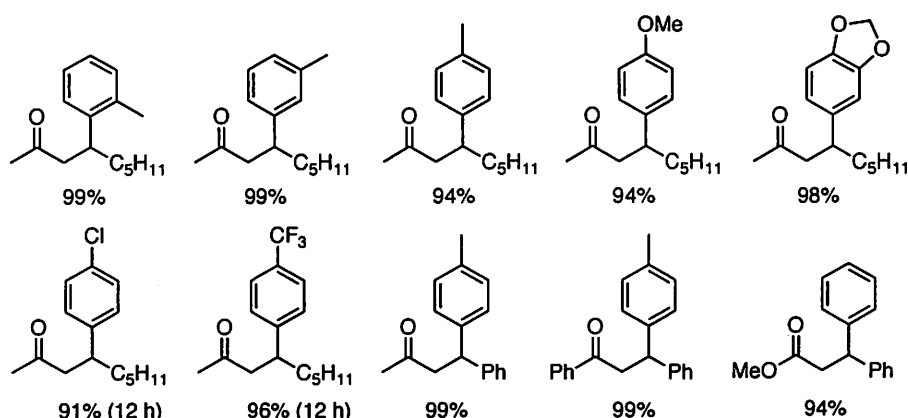
ロジウム触媒 ($[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$) 存在下、3-ノネン-2-オン (**1a**) への1,4付加反応を様々な置換基を有する第三級フェニルメタノール類を用いて検討した (Scheme 1)。2-フェニル-2-プロパノール (**2m**)、トリフェニルメタノール (**3m**)、環状アルコール **4m** および **5m** を用いた場合、目的生成物は全く得られなかった。アルコール **6m** を用いた反応では、1,4付加生成物が得られるもののその収率は低かった。一方、アクリジノンから誘導されるアクリジノール **7m** を用いたところ反応は速やかに進行し対応する1,4付加生成物が定量的に得られることを見出した。

Scheme 1

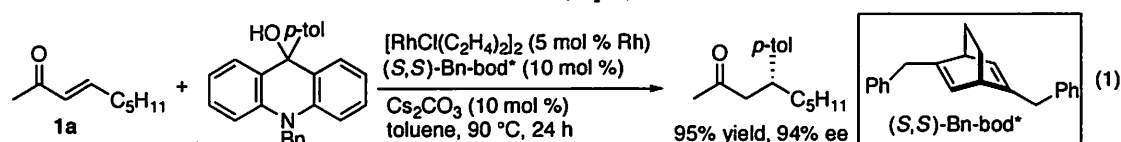


様々なアリール基を有するアクリジノール類はアクリジノンとアリールマグネシウム試薬から容易に合成でき本反応に適応可能であった (Scheme 2)。また、不飽和エステルへの1,4付加反応も速やかに進行した。

Scheme 2

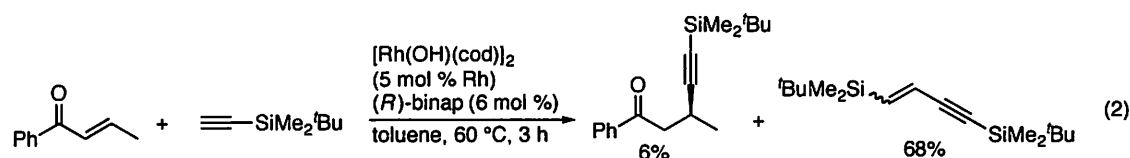


本反応系は、不斉反応への応用も可能である。触媒としてジエン配位子を有する $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ が高い触媒活性を示すことから、光学活性ジエン配位子を用いる不斉 1,4-付加反応を試みた。触媒前駆体として $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ および光学活性配位子として (S,S)-Bn-bod* を用い、炭酸セシウム存在下、エノン **1a** の反応を行ったところ対応する光学活性ケトンが収率 95%、94% ee で得られた (eq 1)。

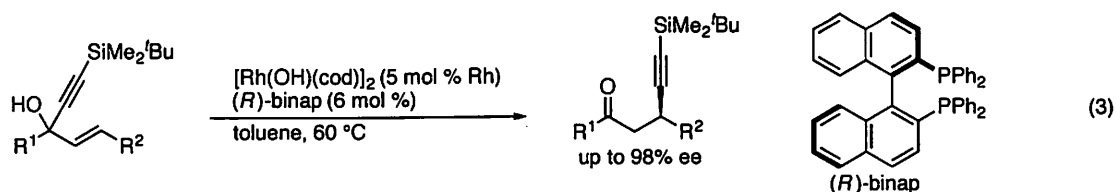


[2] β -アルキニル脱離を鍵反応とするアルキニルアルケニルカルビノール類の不斉転位反応

近年、ロジウムを触媒とする電子不足アルケンの不斉 1,4-付加反応に関する研究はめざましい進歩を遂げてきたが、それらはアリール基やアルケニル基の付加がほとんどであり、アルキニル基の導入に成功した例はない。ロジウム触媒によるビニルケトン類への末端アセチレンの共役付加反応はすでに報告されているが、 β 位に置換基を有する α, β -不飽和ケトンに対する付加反応はうまく進行しない。これは、 β 位の置換基によりエノンの反応性が下がり、相対的に末端アセチレンの二量化反応が速くなることに起因する。実際に、ヒドロキシロジウム/(R)-binap 触媒存在下、1-フェニル-2-ブテン-1-オンとシリルアセチレンとの反応を行うと、シリルアセチレンの二量化反応が主に進行した (eq 2)。

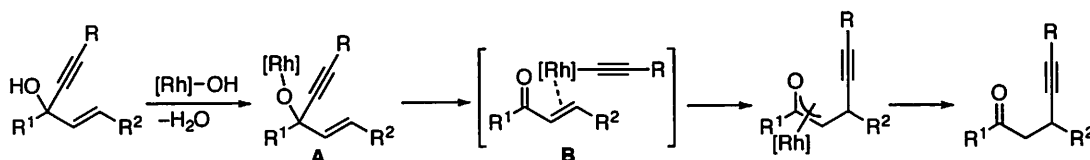


今回我々は、アルキニルアルケニルカルビノール類の β -アルキニル脱離³⁾を利用し、末端アルキンの不斉共役付加と等価である光学活性 β -アルキニルケトンの新しい合成手法を開発した (eq 3)⁴⁾。

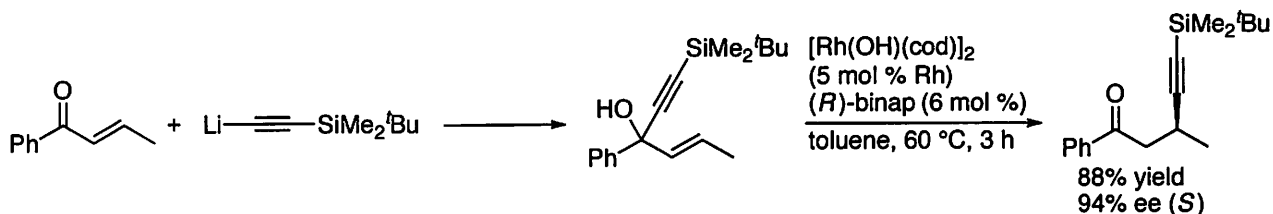


本手法は、Scheme 3 に示したように、アルコキシロジウム種 **A** からのβ-アルキニル脱離により一価のアルキニルロジウム種 **B** を発生させ、脱離によって生じたエノンへの共役付加反応によってβ-アルキニルケトン合成しようとする試みである。この際、生じたアルキニルロジウム種に対して反応性の高い末端アセチレンは存在しないため、通常の末端アセチレンの共役付加反応で問題となる二量化反応が抑えられると考えられる。また、脱離したエノンがアルキニルロジウム種の近傍に位置するため、付加も起こりやすくなると考えた。基質であるアルケニルアルキニルカルビノール類は対応するエノンとリチウムアセチリドから容易に合成できることも本反応の利点である。

Scheme 3



ヒドロキシロジウム/(*R*)-binap 触媒存在下、アルキニルアルケニルカルビノールをトルエン中、60 °C で加熱すると目的とするβ-アルキニルケトンが 88%収率で得られた。またこの化合物の鏡像体過剰率は 94%であった。



本反応は、様々な置換基を有するアルケニルアルキニルカルビノール類に適応可能であり高収率かつ高エナンチオ選択的に対応するβ-アルキニルケトンが得られた。

参考文献

- (a) T. Nishimura, S. Uemura, *Synlett*, 201 (2004). (b) Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *Chem. Lett.*, **34**, 790 (2005). (c) T. Nishimura, T. Yoshinaka, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.*, **7**, 2425 (2005).
- T. Nishimura, T. Katoh, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4937 (2007).
- T. Nishimura, X.-X. Guo, K. Ohnishi, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.*, in press (2007).
- T. Nishimura, T. Katoh, K. Takatsu, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press (2007).

Development of Advanced Molecular Transformations Utilizing Carbon-Carbon Bond Cleavage

Graduate School of Science, Kyoto University
Takahiro Nishimura

Selective cleavage of a carbon–carbon bond by transition metals has been considered to be one of the most challenging objectives in organic chemistry. Catalytic reactions are especially of interest as they provide useful synthetic tools for various transformations. One of the approaches of C–C bond cleavage by transition metals involves β -hydrocarbyl elimination of oxygen-metal species such as M–O–C–C.¹ We have developed new catalytic methods of the molecular transformations utilizing the β -aryl, alkenyl, and alkynyl elimination on a rhodium alkoxide.

[1] Rhodium-Catalyzed Aryl Transfer from *tert*-Arylmethanols to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds

We have found that the *tert*-arylmethanols derived from 10-benzylacridin-9(10*H*)-one are highly reactive towards the β -aryl elimination on their alkoxide complexes of rhodium to generate aryl rhodium species, which is successfully applied to the rhodium-catalyzed conjugate arylation of electron-deficient alkenes.² For example, in the presence of [Rh(OH)(cod)]₂ as a catalyst (5 mol % of Rh) in toluene at 110 °C for 3 h, 3-nonen-2-one (**1a**) was completely converted with acridinol **7m** to give a quantitative yield of the corresponding β -arylketone.

[2] Rhodium-Catalyzed Asymmetric Rearrangement of Alkynyl Alkenyl Carbinols

Rhodium-catalyzed asymmetric conjugate addition of organometallic reagents to electron deficient alkenes has been developing rapidly. One drawback of the rhodium-catalyzed asymmetric addition is that the organic groups successfully installed have been limited to aryl and alkenyl groups, and any alkynyl groups have not been applied to the rhodium-catalyzed asymmetric addition. Our new approach for the synthesis of optically active β -alkynylketones is asymmetric 1,3-rearrangement of alkynyl group from alkynyl alkenyl carbinols, which involves the β -alkynyl elimination³ as a key step. The asymmetric rearrangement actually took place very successfully.⁴

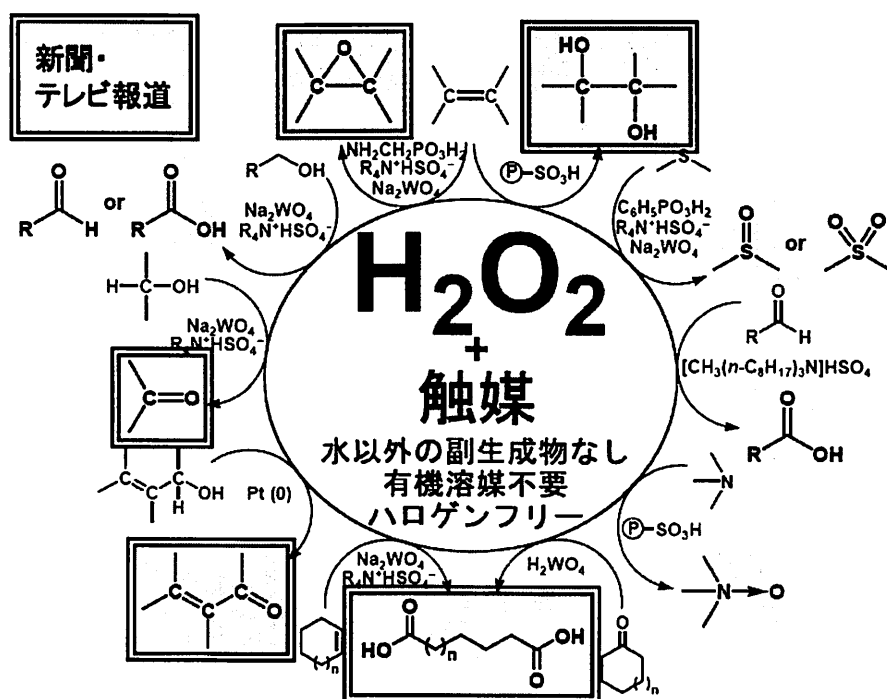
References

- 1) (a) T. Nishimura, S. Uemura, *Synlett*, 201 (2004). (b) Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *Chem. Lett.*, **34**, 790 (2005). (c) T. Nishimura, T. Yoshinaka, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.*, **7**, 2425 (2005).
- 2) T. Nishimura, T. Katoh, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4937 (2007).
- 3) T. Nishimura, X.-X. Guo, K. Ohnishi, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.*, in press (2007).
- 4) T. Nishimura, T. Katoh, K. Takatsu, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press (2007).

酸化反応を含むプロセスは全化学プロセスの 30%に達すると言われ、高分子合成と並んで工業的に最重要であるが、環境を汚染しやすいプロセスでもある。特に精密化学品や医薬品・電子材料の製造過程では、多様な官能基を有する化合物の選択酸化が求められるため、ハロゲンや重金属を用いる方法など、いまだに環境に大きな負荷をかける酸化法が使用されている。それらの化学品は一品種あたりの生産量は小さいが、種類が極めて多く、結果としてその製造過程から発生する廃棄物の総量は、石油化学関連産業全体の廃棄物の 50%以上を占めると見積もられている。本講演では、このような観点から我々が開発してきた過酸化水素水を用いる環境に優しい選択酸化技術について述べる¹⁾。

[1] 過酸化水素酸化反応

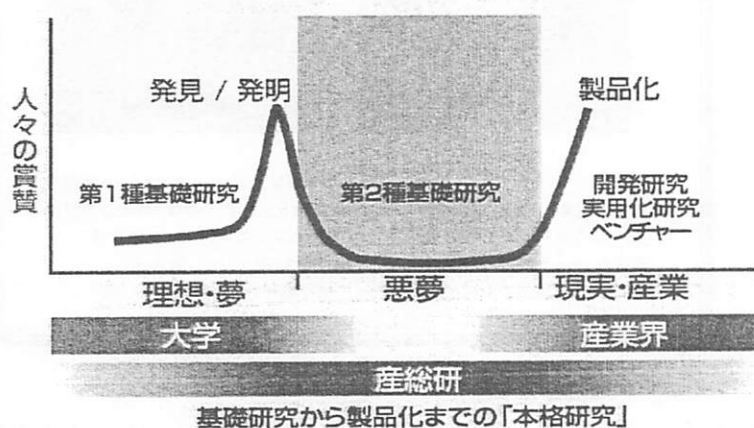
過酸化水素は反応後に水以外の副生成物を生じないクリーンな酸化剤であるが、それ自身の酸化力は弱く、石油化学由来の様々な化合物を酸化するためには何らかの活性化が必要である。我々は、過酸化水素水の酸化力を飛躍的に向上させるいくつかの新しい触媒を開発した。アミノメチルホスホン酸と四級アンモニウム硫酸水素塩とタングステン酸ナトリウムの組み合わせ（エポキシ化）²⁾、高分子スルホン酸（ジオール化）³⁾、0 価白金化合物（アリルアルコール類の酸化）⁴⁾ など、触媒として働く化合物は目的とする変換反応ごとに異なる。その結果、目的物が高収率および高選択率で得られ、有機溶媒を必要とせず、水以外の副生成物が出ないクリーンな酸化反応を開発することができた。



過酸化水素の製造価格は現在 100%濃度換算で 80 円/kg 以下といわれるが、さらに安価な製造法の開発に向けての研究が盛んである。過酸化水素酸化は、すでに基礎化学品製造分野では住友化学（株）でのカプロラクタム製造やダウ・ケミカルおよび BASF でのプロピレンオキシド製造に大規模に用いられている。様々な官能基を有し、より高度な選択酸化が要求される精密化学品や医薬品・電子材料製造分野への適用は、特に医薬品においては製造原価比率の低さやプロセス転換の難しさなどの問題があるが、精密酸化触媒の開発とともに今後より一層進むものと予想される。また、実用面では触媒の回収・再使用技術も重要である⁵⁾。

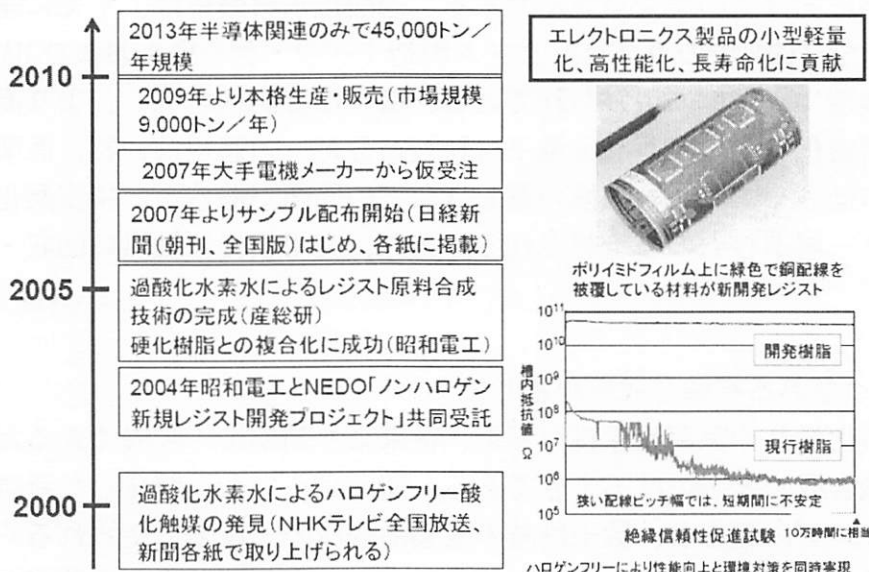
[2] 社会へつながる有機合成をめざして

単に既存の化学品や医薬品原料などを、従来より効率よく合成できるだけでは「社会へつながる有機合成」としては不十分である。運が良くても、開発した新試薬や新反応は試薬会社のカタログに載るか、数十段階の医薬品合成の一段階に使われるぐらいではないだろうか。開発した新反応を用いなければ実現できない、高性能・高機能な新素材を社会に提供してこそ「社会へつながる有機合成」である。そのためにはまず、真に有用な力量ある（本当に使える）反応を開発することはもちろんであるが、その上で社会のニーズを捉え、自らのシーズとニーズのマッチング、様々な知見や知識の融合が必要である（第2種基礎研究）。最終的にはコストダウンやスケールアップや長寿命化のための触媒開発、操作性の改善など、特許や論文にすらなりにくい時期を越えてこそ、明るい未来があるかもしれない。まずは開発した反応を「使っていただく」気持ちが必要であり、製造部門を持つ企業と共同研究開発を行う中で「お互いに幸せになる」関係を築くことが重要である。



共同研究開発の一例として、我々と昭和電工（株）で行った NEDO プロジェクトの成果を示す。レジスト原料のノンハロゲン酸化を実現することで、次世代エレクトロニクス製品に対応可能な革新的レジスト材料を共同開発することができた（独立行政法人評価委員会・理事説明資料「産総研の代表的アウトカム例」より）。

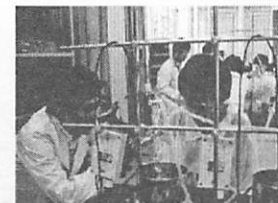
電気絶縁性と柔軟性を両立させた新規レジスト材料



最後に、本講演で述べる過酸化水素水を用いるオレフィン酸化(アジピン酸合成)、アルコール酸化は、グリーンケミストリーの教育目的で大学等の教育カリキュラムとして実施されていることを付け加える(写真は日本科学未来館実験工房「グリーンケミストリーを体験しよう!」産総研-日本科学未来館共同開発、2006年7月から公開)。



実験の様子

我々の開発した反応が、
グリーンケミストリーの教育目的で
教育カリキュラムとして実施

オレゴン大学(2-オクタノールの酸化)
クレイトン大学(シクロヘキセンの酸化)
モナッシュ大学(アジピン酸合成)
東北大学(アジピン酸合成)
高松高専(安息香酸合成)、他

参考文献

- 1) R. Noyori, M. Aoki, and K. Sato, *Chem. Commun. (Feature Article)*, 1977 (2003).
- 2) a) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **61**, 8310 (1996); b) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, D. Panyella, and R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 905 (1997).
- 3) Y. Usui, K. Sato, and M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5623 (2003).
- 4) Y. Kon, Y. Usui, and K. Sato, *Chem. Commun.*, in press.
- 5) a) M. Kawamura and K. Sato, *Chem. Commun.*, 4718 (2006); b) M. Kawamura and K. Sato, *Chem. Commun.*, 3404 (2007).

Green Oxidation with Aqueous Hydrogen Peroxide

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

Kazuhiko Sato

The oxidation procedure must be high-yielding and with high selectivity without any by-products through a simple, safe operation using a clean, well-behaving, and cheap oxidant. Aqueous hydrogen peroxide is an ideal oxidant, because the atom efficiency is excellent and water is a sole theoretical co-product.¹⁾

[1] Development of Oxidation Methods with Hydrogen Peroxide

A catalytic system consisting of sodium tungstate and methyltriocylammonium hydrogensulfate effects oxidation of alcohols to carbonyl compounds using 3–30% hydrogen peroxide without any organic solvents. Addition of (aminomethyl)phosphonic acid accelerates epoxidation of olefins.²⁾ Olefins are converted directly to diols in high yield.³⁾ Allylic alcohols are chemoselectively oxidized to α,β -unsaturated carbonyl compounds in excellent yield.⁴⁾ These oxidation methods are high-yielding, clean, safe, operationally simple, and cost-effective and therefore meet with the requirements of contemporary organic synthesis.

[2] Development of Novel Halide-Free Insulating Resins by Clean Epoxidation Process

Insulating resins have been used as a coating material for various electronic parts and wirings of large liquid crystal displays, mobile phones, etc. However, conventional process for the production of insulating resin needs epichlorohydrin. Halide compounds remaining in the epoxy resin have caused some serious problems such as lower insulation performance with short-lived. We developed a new catalytic system for the production of bifunctional epoxy monomers with selective epoxidation of diolefin compounds by H_2O_2 . This epoxidation is achieved under organic solvent- and halide-free conditions, to form epoxy monomers in high yield even in an 100 kg-scale synthesis. Subsequently, we oligomerized the bifunctional epoxy monomers obtained, and additionally carried out the cationic polymerization of oligomers with a novel hardening agent. We have successfully developed a non-phenolic resin which have both excellent insulation performance and flexibility without any halide contaminants.

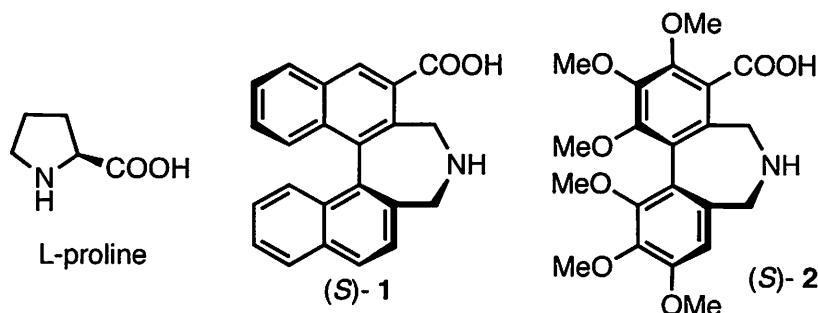
References

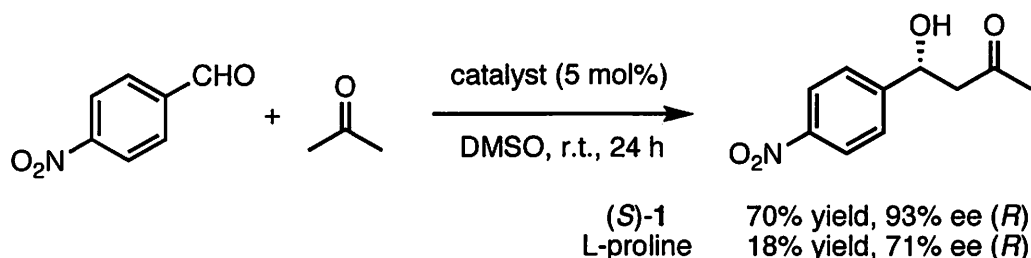
- 1) R. Noyori, M. Aoki, and K. Sato, *Chem. Commun. (Feature Article)*, 1977 (2003).
- 2) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **61**, 8310 (1996);
- 3) Y. Usui, K. Sato, and M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5623 (2003).
- 4) Y. Kon, Y. Usui, and K. Sato, *Chem. Commun.* in press.

近年、地球規模で広がる環境への負荷をできるだけ軽減し、いわゆる環境に優しい化学合成、環境に優しい分子・反応の設計を目指してより良い環境を作るための取り組みが進んでいる。必要な物を望むだけ作ることを主に目指してきた有機合成化学の分野でも、21世紀になると、資源を無駄遣いし環境汚染を広げてきた20世紀の化学から質の転換が求められている。特に天然資源の少ないわが国では、炭素資源を有効に活用し、今世紀の社会を支える技術基盤となる環境調和型の実践的有機合成プロセスの開拓を強力に推し進める必要がある。こういった観点から、本研究室では金属を使わない環境調和型の不斉有機分子触媒の開発に取り組んでおり、本講演では特にふたつの官能基を有するキラルアミノ酸触媒やキラル相間移動触媒のデザインと、それらの実践的不斉合成への応用に関する最近の成果を述べる。

[1] 二官能性キラルアミノ酸及びアミン触媒のデザイン

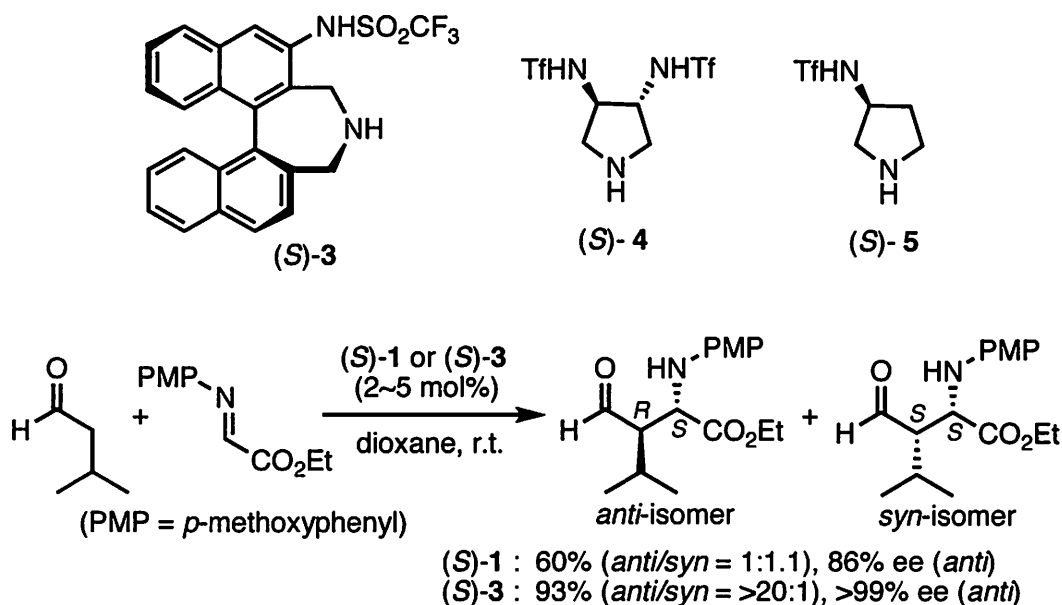
天然のアミノ酸であるプロリンは、無害、安価であり、しかも両方の光学異性体が入手容易であるなど多くの利点を有しているため、プロリンそのものやプロリン誘導体は有機分子触媒として、これまで様々な有機合成反応に用いられてきた。例えば、List や Barbas らは、L-プロリンを触媒としてアセトンと活性アルデヒドとの直截的不斉アルドール反応を行うことにより、エナンチオ選択的にアルドール体を得られることを見いだした。この反応は、不活性ガス雰囲気下や溶媒の蒸留などを必要としない等の利点を有しているが、反応系中でプロリンが分解するため触媒量を多くする必要があり、また選択性の点において不十分であるなど、改善の余地が残されていた。このため、プロリンから誘導したアミド、ジアミン、ペプチド化合物を触媒として使う方法が開発されたが、基質の適応性に乏しく、一般性のある触媒として更なる改良が求められていた。そこで我々は、従来のプロリン骨格に基づく触媒とは構造的に全く異なる新規な有機分子触媒の創製を目指し、不斉源として骨格の安定性と修飾の容易さからビナフチル構造に着目した。そして、この構造を有するキラルアミノ酸として(S)-1 を光学活性ビナフチルジカルボン酸から調製した。このキラルアミノ酸触媒(S)-1 を、4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンの直截的不斉アルドール反応に適用し、所望のアルドール体を高い光学収率で得た。¹⁾ さらに、この触媒





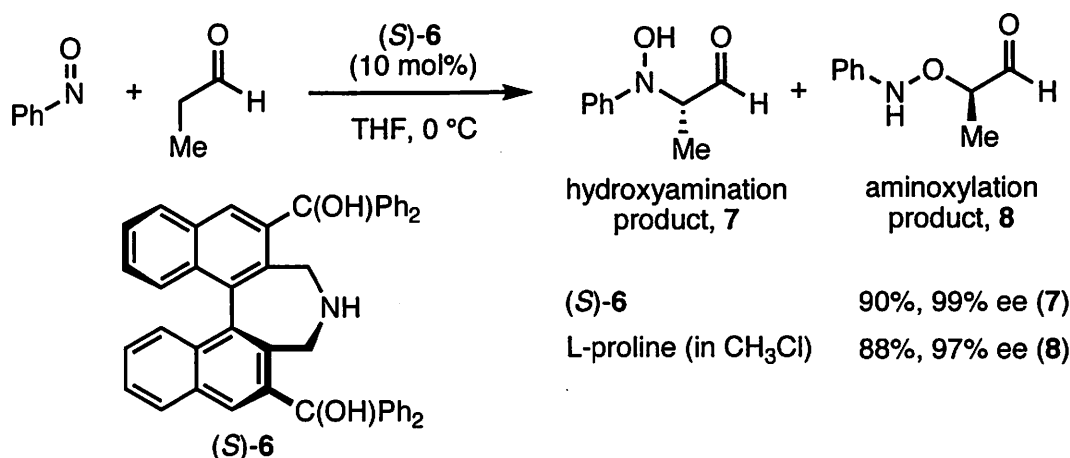
の活性を上げるため、その後、種々検討した結果、新たなキラルアミノ酸触媒(S)-2 をデザインすることに成功した。²⁾

このキラルアミノ酸触媒(S)-1 を触媒的不斉マンニッヒ反応へ適用したところ、選択性に関しては満足のいく結果が得られなかったが、さらに進化したビナフチル構造を有するキラルアミン (S)-3 のデザインを行ったところ、極めて良い結果が得られることを見いだした。³⁾ さらに、触媒(S)-3 と同様の官能基を有する触媒(S)-4 や(S)-5 をデザインし、それらの選択性や活性評価を行った。⁴⁾



プロリン触媒によるアルデヒドのニトロソ化合物への付加反応では、ニトロソ化合物のニトロソ部位の酸素側で結合形成したアミノキシ化合物が高エナンチオ選択的に得られることが知られている。この反応は、プロリンのカルボキシル基の強い酸性プロトンにより、ニトロソ部位の窒素側がプロトン化され、その結果、ニトロソ部位の酸素側へアルデヒド由来のエナミンが求核付加し、アミノオキシ化合物が選択的に得られると考えられている。これに対し、プロリンのカルボキシル基を酸性度の低いアミド基に変換した触媒では、アミノキシ化合物をほとんど生成することなく、ヒドロキシアミノ化合物が選択的に得られることが報告されているが、その際のエナンチオ選択性は中程度に留まっており、改善の余地が残されていた。プロリンから誘導した触媒では構造上の制限があり、より自由度の高い設計が可能となるような新たな触媒が求められていた。そこで我々は、ここでも不斉源として骨格の安定性と修飾の容易さからビナフチル構造に着目した。また、ヒド

ロキシアミノ化反応は、アルコールの添加によって加速されるという知見を得ていたことから、この構造にニトロソ化合物を穏やかに活性化するためのヒドロキシル基を導入したキラルヒドロキシアミン(S)-3を設計し、光学活性ビナフチルジカルボン酸から調製した。このキラルヒドロキシアミン触媒(S)-3を、ニトロソベンゼンを用いた各種アルデヒドの直截的不斉ヒドロキシアミノ化反応に適用し、望みのヒドロキシアミノ化合物のみを高い光学収率で得た。⁵⁾



[2] 二官能性キラル相間移動触媒のデザイン

有機分子触媒が水と有機溶媒の間を行き来する相間移動反応は、水溶液中、常温、常圧、開放系で行なえるため、極めて工業化しやすい反応システムである。しかも、金属を使わない相間移動触媒を用いるため、地球環境に調和した有機合成反応プロセスが可能になる。⁶⁾我々は、市販の安価な光学活性ビナフトール由来の簡素型キラル相間移動触媒を考案し、これを用いて有用物質の触媒的不斉合成、例えば、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応によって、天然型及び非天然型の有用アミノ酸の実用的な大量入手プロセスを確立した。^{7,8)}最近、こういったキラル相間移動触媒をさらに官能基化することにより、さらに進化した触媒をデザインでき、それらの有効性に関する最新の成果も述べたい。

参考文献

- 1) T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3055 (2005).
- 2) T. Kano, O. Tokuda, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7423 (2006).
- 3) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 16408 (2005).
- 4) T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8467 (2006).
- 5) T. Kano, M. Ueda, J. Takai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 6046 (2006).
- 6) (a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 4222 (2007). (b) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.*, 1487 (2007). (c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.*, in press.
- 7) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1549 (2005).
- 8) X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1038 (2007).

Design and Application of Chiral Bifunctional Organocatalysts

Graduate School of Science, Kyoto University

Keiji Maruoka

Apart from enzymes as biocatalysts, a broad repertoire of chiral reagents, auxiliaries, and catalysts can be developed in recent years. In this respect, the design of new catalysts and new organic transformations in an environmentally benign manner is increasingly important in the 21st century for the construction of new and useful molecules from carbon resources. Accordingly, we have developed new catalytic asymmetric reactions based on the rational design of environmentally benign, bifunctional chiral binaphthyl-modified amino catalysts and bifunctional chiral phase transfer catalysts as efficient chiral organocatalysts.

[1] Design of Chiral, Bifunctional Amino Acid and Amine Catalysts

The direct asymmetric aldol and Mannich reactions catalyzed by proline and its derivatives have been extensively explored in the past few years. Some of such proline-catalyzed aldol and Mannich reactions, however, have serious limitations on the reactivity and selectivity due to the difficulty for further structural modification of proline. Accordingly, several types of structurally rigid, chiral amino acids **1** and amines **3** derived from commercially available (*R*)- or (*S*)-binaphthol have been designed as new chiral amine-based organocatalysts, and successfully applied to the highly practical asymmetric transformations including asymmetric aldol reaction and asymmetric Mannich reaction.^{1,2)}

[2] Design of Chiral, Bifunctional Phase Transfer Catalysts

Phase transfer catalysis (PTC) has been recognized as a convenient and highly useful synthetic tool in both academia and industry because of several advantages of PTC (operational simplicity, mild reaction conditions with aqueous media, environmental consciousness, suitability for large-scale reactions, etc.), which meet the current requirement for practical organic synthesis.³⁾ In particular, we are interested in the design of a chiral bifunctional phase transfer catalyst as a remarkably efficient organocatalyst for certain asymmetric transformations, based on our recent finding on the design of simple, yet powerful phase transfer catalysts.^{4,5)}

References

- 1) T. Kano, J. Takai, O. Tokuda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3055 (2005).
- 2) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 16408 (2005).
- 3) (a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 4222 (2007). (b) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.*, 1487 (2007). (c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.*, in press.
- 4) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1549 (2005).
- 5) X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1038 (2007).

Diisobutylaluminum 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide.

プロスタグランジン合成の為の新規立体選択的還元剤

小野薬品工業（株） 研究本部 医薬品化学研究所
○中井久郎

Diisobutylaluminum 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide. Novel Stereoselective Reducing Agent for Prostaglandin Synthesis

Hisao Nakai*

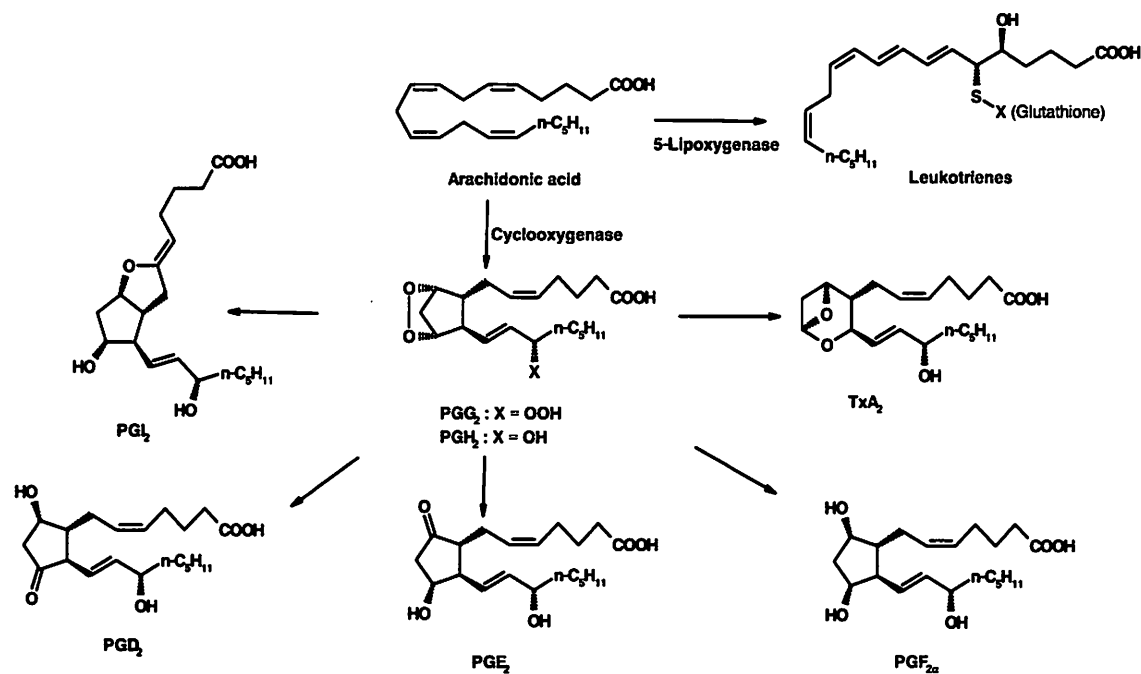
Medicinal Chemistry Research Laboratories, Research Headquarters, Ono Pharmaceutical Co. Ltd.
3-1-1 Sakurai Shimamoto-cho Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japan
hi.nakai@ono.co.jp

In an effort to explore the selective reducing agents suitable for prostaglandin synthesis, diisobutylaluminum 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide **I** is found to be among the best because of the operational simplicity and wide availability of starting material. Reduction of the C-15 ketone with the reagent in toluene at -78 °C produced the desired α -alcohol in high yield with good stereoselectivity. Reduction of PGE₂ methyl ester with **I** produced PGF_{2 α} methyl ester in 95% yield and 100% selectivity. The procedure is suitable for the synthesis of prostaglandin analogs.

1. はじめに

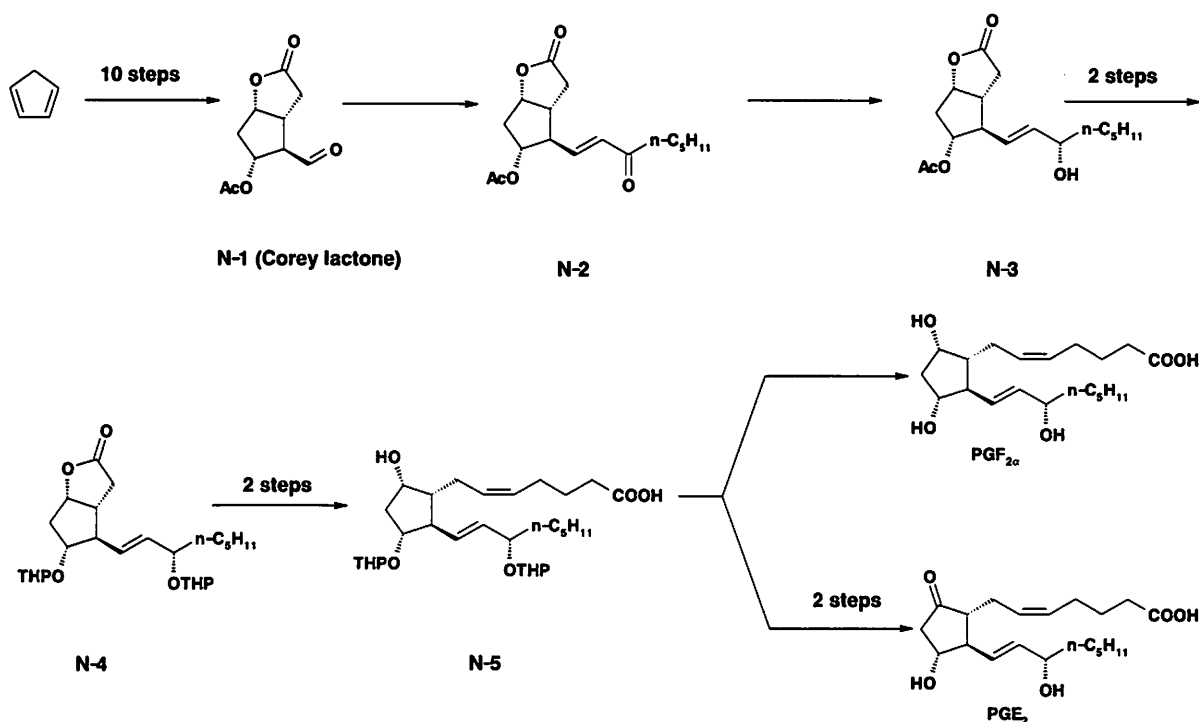
プロスタグランジン (PG) はヒトおよび動物に共通して存在する生体内物質として 1930 年にその存在が確認され¹⁾, 1957 年に単離構造決定された²⁾. 細胞膜リン脂質からホスホリパーゼ A₂ によって切り出されるアラキドン酸がシクロオキシゲナーゼによる酸化代謝物 PGG₂ および PGH₂ を生合成中間体として, 特異的な変換酵素により各種 PGs に変換されることが知られている (Scheme 1).

Arachidonic Acid Cascade



Scheme 1. Biosynthesis of Prostanoids

その多彩な生理作用から PG が多くの疾病の治療薬になるのではないかと期待された. 1970 年前後に報告された Corey ラクトンを鍵中間体とする合成法(Scheme 2)³⁾を用いて天然の PGs および種々の誘導体合成に取り組んだ結果, 優れた薬理作用と安定性を有する PG 誘導体を医薬品化することが出来た¹⁾.



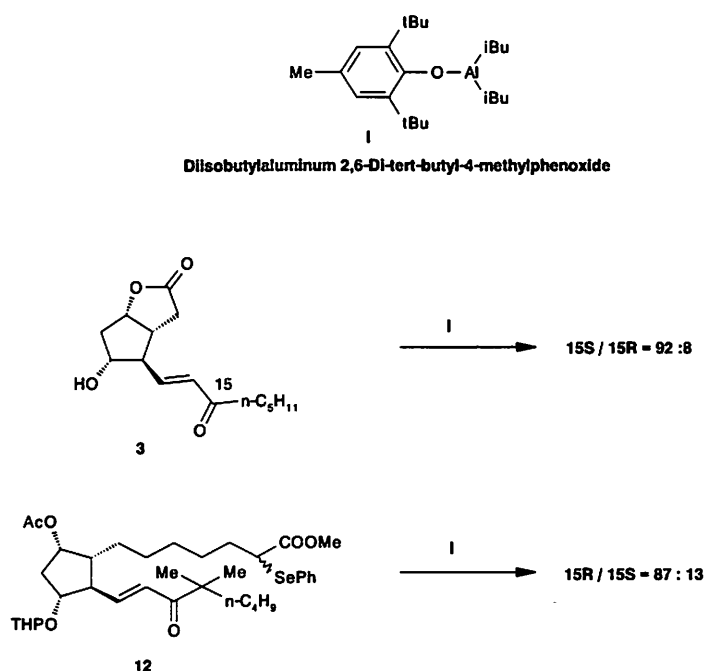
2. PGs15 位ケトンの立体選択的還元

Coreyラクトンを経由するPG合成 (Scheme 2)³⁾のボトルネックは15位ケトン還元後の分離精製であった。当時工業的に使用されていた $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ による還元反応では15*S*/15*R* = 1 : 1の混合物が生成し、大型シリカゲルカラムクロマトに多大の労力が費やされた。その割には収率~30%と極めて効率の悪い製法を実施せざるを得ない状況であった。1972年にE.J.Corey等により、11位水酸基を

-C₆H₅C₆H₄NHCOで保護した後、-130 ° Cで嵩高いトリアルキルボランを用いて還元すると、15*S*体が選択的(15*S* / 15*R* = 92 : 8)に得られることが報告された⁵⁾。しかし、当時すでに生産ルートはほぼ確立しており、-130 ° Cという低温条件の使用、保護基の取り替え、ルート変更等してまで本還元法を生産工程に取り入れることは不可能な状況であった。確立された生産ルートをできる限り変えないで使用できる還元法の開発が急務であった。

3. 新規選択的還元剤の発見および PGs 15 位の還元

Corey 等の論文報告⁵⁾に基づいて、11 位の酸素官能基への還元剤の配位を利用することで何らかの選択性が得られることを期待して Lewis 酸性の金属を有する還元剤としてボラン系試薬およびアルミニウム系試薬を中心とした還元剤が試された。その結果、副反応である1,4-還元を防ぐためにはAluminum isopropoxideのような古典的試薬が良好な結果を与えたが、選択性は皆無(15*S* / 15*R* = 1 : 1)であった。そんな中でDiisobutylaluminum 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide **I**が15位選択的還元剤として見出された^{6),7)}。



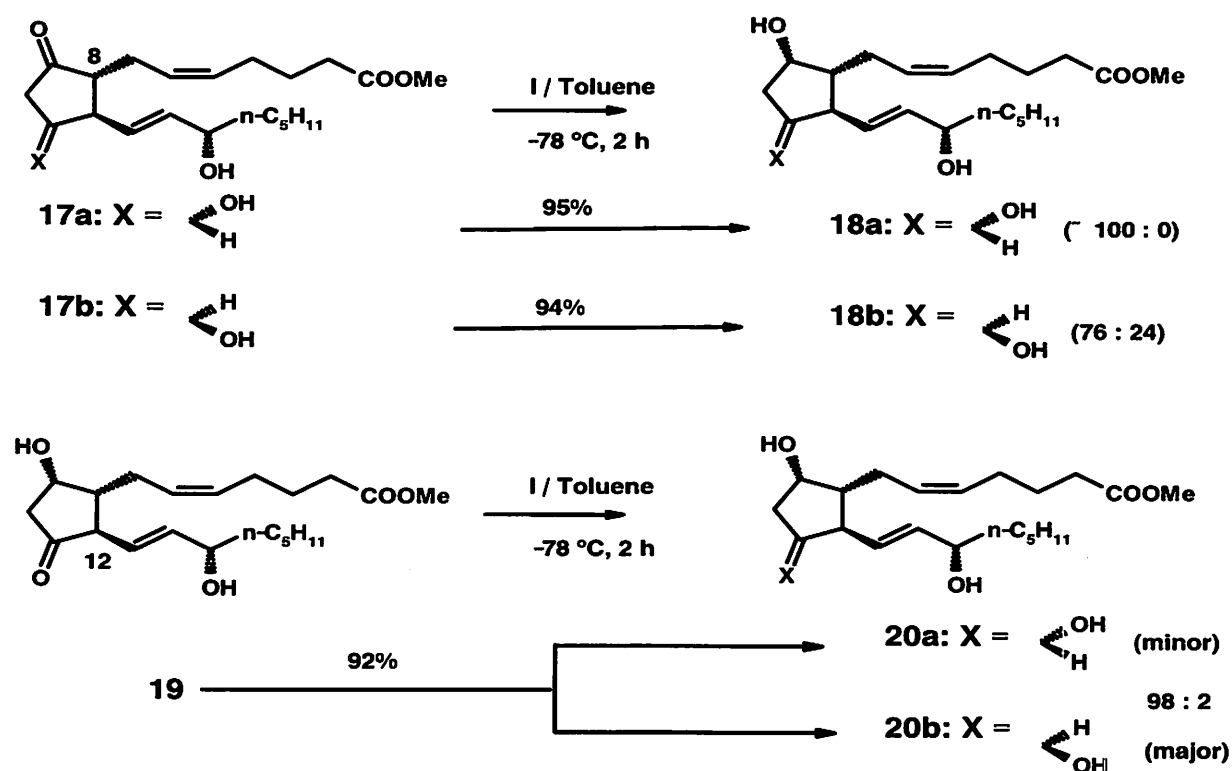
Scheme 3. Discovery of New Reducing Agent **I**

本還元剤を利用することで11-ヒドロキシ誘導体**3**は15*S* / 15*R* = 92 : 8(95%)および11-THPO 誘導体**12**は15*R* / 15*S* = 87 : 12(92%)の選択性をもって各々還元された。その他種々の合成基質(エノン体)を用いて得られた選択性と反応機構について考察する。

4. 新規選択的還元剤による PGs 9 位カルボニル基および 11 位カルボニル基の還元

次いで、5 員環部ケ톤の本試薬 I による還元を検討した。PGE₂ Methyl ester 体および 11-*epi* PGE₂ Methyl ester 体の還元は基本的には共に隣接する置換基の立体化学に支配されるという結果を与えた。11-*epi* PGE₂ Methyl ester の場合には 11β 水酸基に結合したアルミニウム試薬によって β サイドからの還元が相対的に阻害される為にジアステレオマーが一部生成したものと考察された。

また、PGD₂ Methyl ester の還元を同様に本試薬 I で実施したところ、予想通り 11β 体が主生成物として得られた。



Scheme 4. Reduction of PGE₂, 11-*epi* PGE₂ and PGD₂ Methyl Esters 17a-b and 19

5. 終わりに

15 位ケトン PGs 合成中間体の環状部分構造から離れた位置にあり、コンホーメーションの固定および還元方向の選択が最も困難な部位であった。11 位の酸素官能基を利用して 15 位の選択還元を行うというアプローチは E. J. Corey が最初に報告した。我々が見出した還元剤は検討の結果、上記コンセプトに合致するものと理解された。ほぼ同じ時期に野依等により報告された Binaphthol-modified Aluminum hydride (*S*)-BINAL-H⁸⁾は、不斉還元剤であり、11 位水酸基に配位することなく不斉誘起を実現することができる。本試薬は天然の PG 合成および各種誘導体合成に際して殆ど全ての中間体エノンの選択還元に応用可能であり、且つ極めて高い立体選択性を有していた。一方、我々が見出した還元剤 I は (*S*)-BINAL-H が適用できなかった 16,16-Dimethyl PGE₁ 誘導体の工業化合成において威力を発揮することが出来た点で存在価値があった。1987 年には再び E. J. Corey 等により、CBS 還元が報告された⁹⁾。

—参考文献—

- 1) S. Kurzrok, C. C. Lieb, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **28**, 268 (1930)
- 2) S. Bergström, J. Sjövall, *Acta Chim. Scand.*, **11**, 1086 (1957)
- 3) (a) E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3245 (1968); (b) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, *ibid.*, **90**, 3247 (1969); (c) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *ibid.*, **91**, 5675 (1969)
- 4) (a) 山崎真一, 浜中信行, 現代医療, **27**, 315 (1995); (b) 岸守男, 現代医療, **24** (増 I), 689 (1992)
- 5) E. J. Corey, K. B. Becker, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8616 (1972)
- 6) S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **44**, 1363 (1979)
- 7) S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3033 (1981)
- 8) R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5844 (1979); R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *ibid.*, **106**, 6717 (1984)
- 9) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C-P, Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7925 (1987)

新規な RNA 合成法の開発—長鎖 RNA 合成への挑戦

日本新薬（株） 東部創薬研究所

大木 忠明

Development of A Novel Synthetic Method for RNA Oligomers: The Challenge of A Very Long RNA Oligomer

Tadaaki Ohgi

Discovery Research Laboratories in Tsukuba, Nippon Shinyaku Co., Ltd.

3-14-1 Sakura, Tsukuba, Ibaraki 305-0003, Japan

t.ohgi@po.nippon-shinyaku.co.jp

A novel method for the synthesis of RNA oligomers with 2-cyanoethoxymethyl (CEM) as the 2'-hydroxyl protecting group has been developed. The new method allows the synthesis of oligonucleotides with an efficiency and final purity comparable to those obtained in DNA synthesis. In addition, the CEM method has enabled us to synthesize for the first time an RNA oligomer longer than 100 nucleotides.

RNA 干渉の発見は、小さな RNA (siRNA¹⁾、miRNA²⁾) が遺伝子を標的とする全く新しいタイプの医薬品として、病気の治療に利用できる可能性を与えた。そのため、RNA の化学合成の需要が日に日に増している。RNA は、すでにその固相合成法が確立している DNA と異なり、2' -水酸基が存在するため、その保護が必要である。これに用いる保護基は固相条件では安定であり、かつ脱保護の段階では RNA の基本骨格に影響しない温和な条件下で容易に除去可能でなければならない。これまで立体障害の高い *t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基が広く用いられてきた。しかし、その高高さのため縮合収率が悪く、高純度な RNA を得る方法として十分満足するものでなかった³⁾。最近、このような課題を解決するため、新しい 2' -保護基としてビス (2 -アセトキシエトキシ) メチル (ACE)⁴⁾ 基やトリイソプロピルシリルオキシメチル (TOM)⁵⁾ 基が開発された。いずれも TBDMS 基より収率などにおいて改良されたが依然として満足すべき保護基とは言い難い。例えば、ACE 基は特別な核酸合成機を必要としたり、TOM 基はその強い疎水性のためクロマトによる反応追跡が困難等が言われている。これらの課題を念頭に、2' -水酸基の新しい保護基として、2 -シアノエトキシメチル (CEM) 基を開発した⁶⁾。これは前述の保護基と比べ、立体障害がより少なく、RNA 合成において DNA とほぼ同程度の縮合収率を達成し、かつ温和な条件下での除去を可能とした。CEM 基を含むモノマーユニット、即ち CEM アミダイトを図 1 に示す。この CEM アミダイトを用いた RNA 合成は短鎖 RNA (21mer 程度) は勿論、従来極めて困難であ

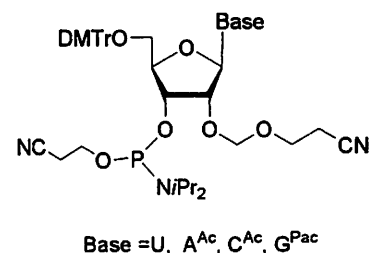


図 1 CEMアミダイト (1)

った 100mer 以上の RNA の固相合成も可能にしたので報告する⁷⁾。

まず、RNA 固相合成に必要となる 4 種類の CEM アミダイト (1 a – d) の合成法を図 2 に示した。

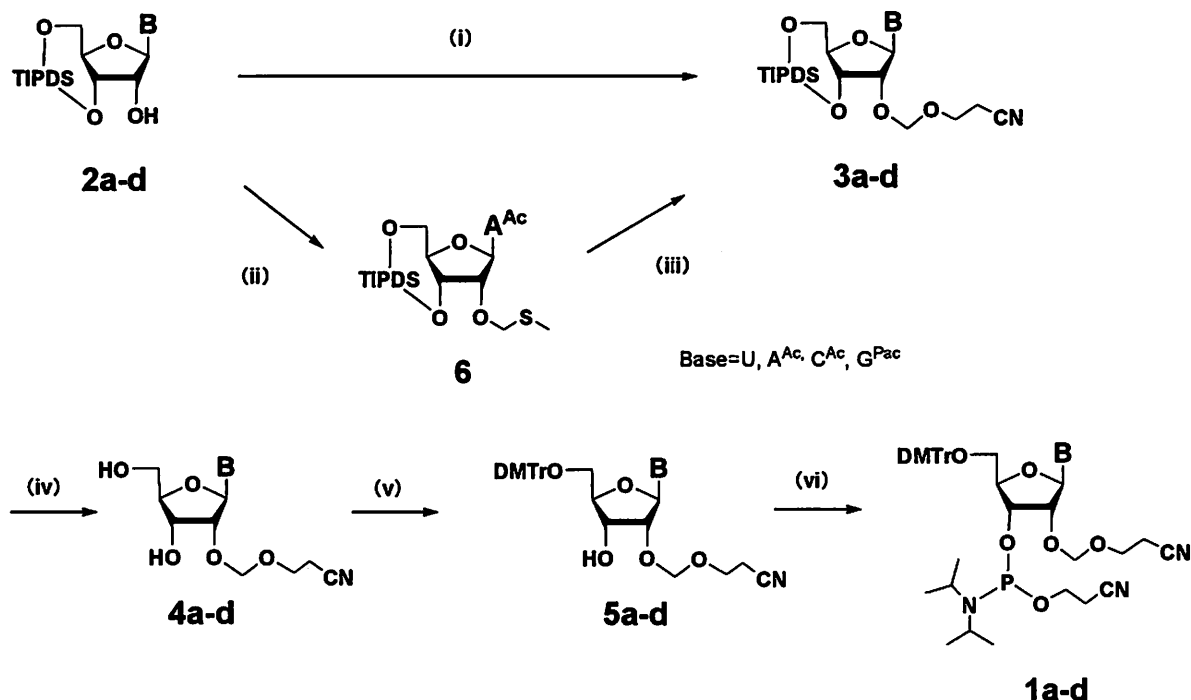


図 2. CEM アミダイトの合成 (i) 2-cyanoethyl methylthiomethyl ether, molecular sieves 4A (MS 4A), NIS, CF₃SO₃H, THF, -45°C; (ii) DMSO, acetic anhydride, acetic acid; (iii) 3-hydroxypropionitrile, MS 4A, NIS, CF₃SO₃H, THF, -45°C; (iv) NH₄F, MeOH, 50°C or TEA·3HF, THF, 45°C; (v) 4,4'-dimethoxytrityl chloride, THF, pyridine, MS 4A, room temperature; (vi) diisopropylammonium tetrazolide, bis(*N,N*-diisopropylamino) cyanoethylphosphite, CH₃CN, 40°C.

4 は結晶性が良く、反応中あるいは後処理の反応混合物から容易に結晶化が可能であった。特に、大量合成を目指す場合、カラム精製が省ける等によりこのプロセスは大きな利点となる。その後は通常の反応、即ち DMTr 化、ホスフィチル化を経て容易に CEM アミダイトを得ることができた。

CEM アミダイトを用いたオリゴマーの合成は、固相樹脂として多孔質ガラス (CPG)、活性化剤としてテトラゾールの誘導体、例えば、5-ベンジルメルカプトテトラゾール (BMT) あるいは 5-エチルチオテトラゾール (ETT) を用いた。特に、長鎖オリゴマーの合成には樹脂としてポアサイズの大きな CPG (例えば 1000 あるいは 2000 Å) が収率に好結果を与えた。オリゴマーの伸長反応はポアの内部で進むと考えられているためである。詳しい固相反応条件は文献に譲るが、オリゴマー合成後の CEM 基の除去は、除去の際生じるアクリロニトリルが核酸塩基と反応するため、それを防ぐ意味でスクャベンジャー試薬 (例えばニトロメタン) を添加した 1 M-TBAF/THF あるいは DMSO の条件で行った。その脱保護の予想メカニズムを図 3 に示す。以下に今回行った長鎖 RNA (110 mer) の合成例としてヒトのホメオ遺伝子 (発生に関わる遺伝子) の制御を行うとされている miR-196a の前駆体 RNA (pre-miRNA) でヘアピン型の一本鎖 RNA の塩基配列を図 4 に示す。

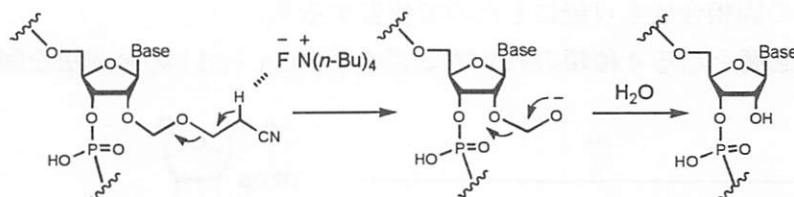


図3. TBAFによるCEM基除去メカニズム

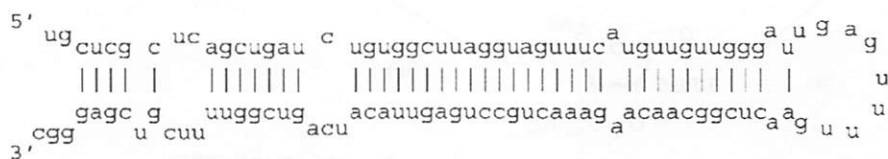


図4. ヒト miR-196a の前駆体RNA : 110mer の塩基配列

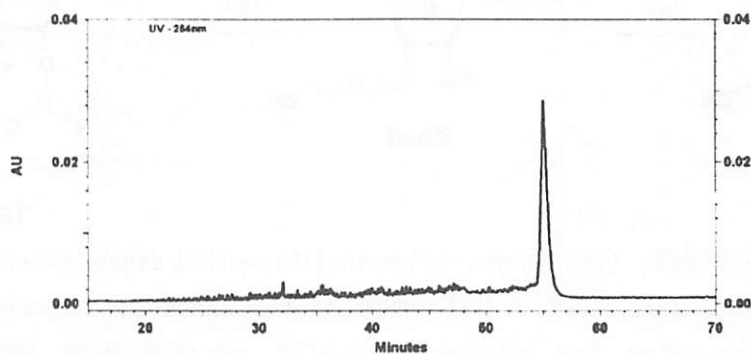


図5. 110mer の精製前のキャピラリーゲル電気泳動

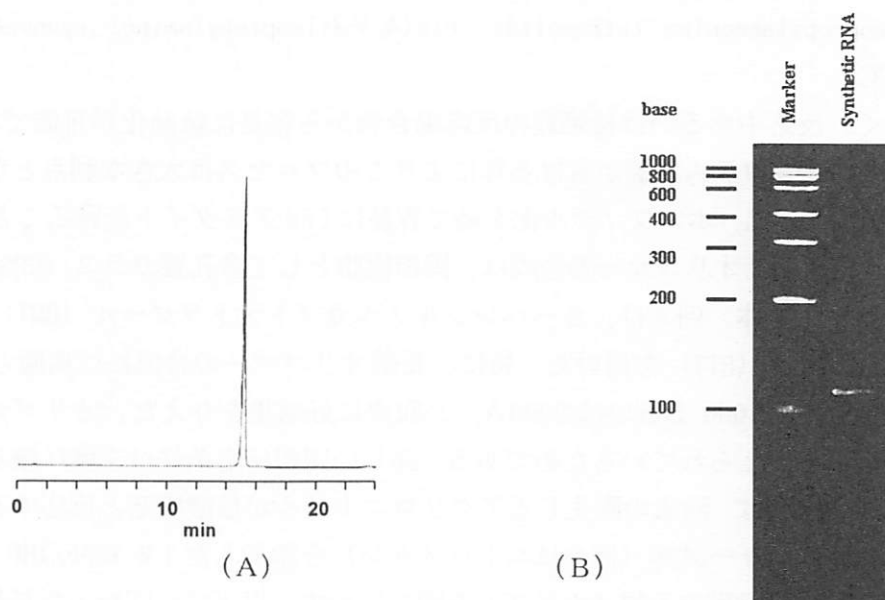


図6. 110mer の精製後のイオン交換HPLC (A) とポリアクリルアミドゲル電気泳動 (B)

また、反応後に得られた複数の物性データ、例えば、精製前のキャピラリーゲル電気泳動(図5)、精製後のイオン交換HPLC(図6)、ポリアクリルアミドゲル電気泳動(図6)から、反応が高収率(単離収率:5.5%)で進行し、その純度が極めて高いことがわかった。さらに、MALDI-TOF Mass測定により全長および酵素切断断片(MazF処理:ACAサイトを特異的に切断する酵素により親ピークその他、3つの断片が得られた)の質量同定を行い、その化学構造を確定した。合成した110mer pre-miRNAは、生物活性においてもストランド特異的に活性を示し、細胞中で正しく機能性核酸分子として働いた。このように、我々は110mer pre-miRNAの構造を物理化学的手法のみならず分子生物学的手法を駆使して確定することができた。

近年、機能性RNA研究に代表されるようにRNA研究が益々高まる中、長鎖RNA合成をも可能とするCEMアミダイトを用いるRNA合成がRNAの機能解析に貢献するのみならず、新しい医薬品創製への道を開くことを期待してやまない。

文献

- 1) S. L. Uprichard: *FEBS Lett.* 579, 5996-6007 (2005)
- 2) S. M. Hammond: *Trends Mol. Med.* 12, 99-101(2006)
- 3) 大木忠明、矢野純一、実吉尚郎、清尾康志、関根光雄、RNAケミストリー、蛋白質核酸酵素 2006年12月号増刊、Vol.51 No.16 2502-2508 (2006)
- 4) S. A. Scaringe, F. E. Wincott, M. H. Caruthers: *J. Am. Chem. Soc.* 120, 11820-11821 (1998)
- 5) S. Pitsch, P. A. Weiss, L. Jenny, A. Stutz, X. Wu: *Helv. Chim. Acta* 84, 3773-3795 (2001)
- 6) T. Ohgi, Y. Masutomi, K. Ishiyama, H. Kitagawa, Y. Shiba, J. Yano: *Org. Lett.* 7, 3477-3480 (2005)
- 7) Y. Shiba, H. Masuda, N. Watanabe, T. Ego, K. Takagaki, K. Ishiyama, T. Ohgi, J. Yano: *Nucleic Acids Res.* 35, 3287-3296 (2007)

生体触媒反応がもたらす合成ルートデザインの新しい可能性

(株) 三菱化学科学技術研究センター バイオ技術研究所

(株) エーピーアイコーポレーション 基盤研究所

○桂田学

Biotransformation-Induced New Possibility of Synthetic Route Design

Manabu Katsurada*

Biotechnology Laboratory, Mitsubishi Chemical Group Science and Technology Research Center, Inc.

Bio & Chemical Process Discovery Laboratory, API Corporation

1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama, 227-8502, Japan

1504265@cc.m-kagaku.co.jp

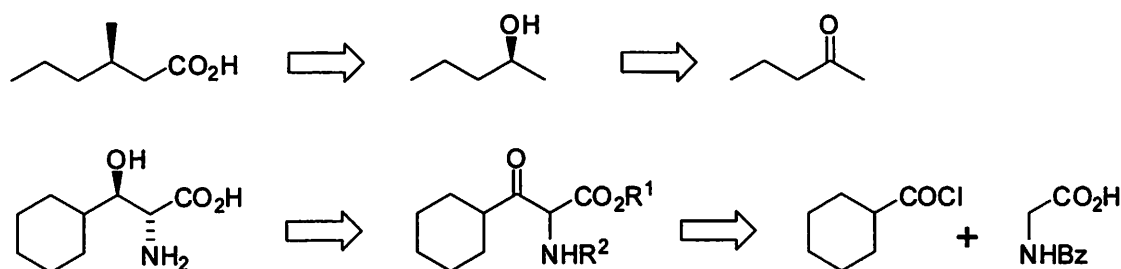
Application of bio-asymmetric reduction for preparing chiral pharmaceutical intermediates will be introduced. A chiral alcohol is a key functionality to give carbon-carbon chirality. A chiral sulfonate was alkylated by malonate with steric inversion. After decarboxylation a chiral branched chain alkanolic acid was obtained over 99% e.e. A racemic α -amino- β -oxoester is a key functionality to give vicinal chirality. It was reduced to chiral α -amino- β -hydroxyester with dynamic kinetic resolution (DKR) by biocatalyst over 99% e.e. and 99% d.e. The substrate, α -amino- β -oxoester was found to prepare via one-step synthesis with benzoylglycine (hippuric acid) and acid chloride. Biotransformation shows excellent enantiomeric and diastereomeric purity and gives us a chance to make new synthetic routes. Its stereoselectivity and productivity can be optimized by gene technology for a short period.

化学触媒による不斉還元を始めとした不斉反応の進歩は近年目覚ましいものがある。しかしながら100% e. e.、100% d. e. という高立体選択性を出すことは極めて難しい。それが生物にはできるという点で、生体触媒はすばらしい。一方で生体触媒には基質特異性という反応の汎用性に対する欠点を有する。しかしながら近年の遺伝子工学の発展により酵素を最適化することが短期間で可能となり、基質特異性や反応速度の問題を解決できる時代になっている。また逆に酵素に最適な基質をスクリーニングすることも可能であり、我々有機合成化学者は酵素に合った基質つまり中間体をいかに合成するかを考えることになる。合成ルートの中に生体触媒反応を入れることで、有機合成だけの合成ルートとはまた異なる新たな合成ルートをデザインする可能性が広がるのである。

とはいえ、生体触媒がオールマイティーと言える現状ではなく、実用的なレベルにあるのは不斉還元と不斉加水分解くらいである。最近ではアルドール反応、不斉水素化などの研究がさかんであり、実用的な生体触媒反応の種類が増えていくことが期待される。我々は三菱化学科学技術研究センターとエーピーアイコーポレーションを兼務し、バイオチームと合成チームの連携により、光学

活性な医薬中間体を研究のターゲットに新規生体触媒反応の開発と新規合成ルートの創出を行い、製薬企業へ安価で高品質な光学活性中間体を提供させていただいている。

今回の講演では、最近の研究成果のうち生体触媒による不斉還元を利用し、単なる炭素-酸素の不斉ではなく、炭素-炭素の不斉および動的速度論分割 (DKR) による連続する2点の不斉を構築した合成ルートの探索について紹介したい。



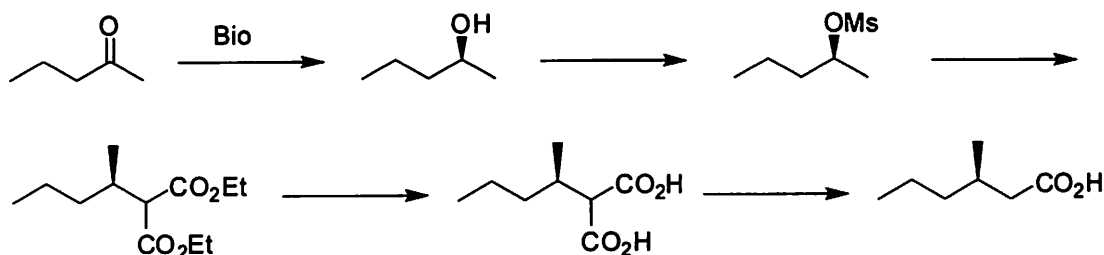
1) キラルな分岐カルボン酸の合成¹⁾

キラルな2級アルコールは不斉触媒によるケトンの還元で高光学純度が達成されている。しかしながら、ケトンの左右が立体的、電子的に差の少ないものでは高い立体選択性を出すことは困難である。生体触媒ではアルキル鎖長の違いを認識しアルカノンから高光学純度の2級アルカノールを得ることができる。

(R)-3-メチルヘキサン酸の製造検討をするにあたり、メチル基の不斉を水酸基の不斉から誘導する合成ルートを考え、2-ペンタノンをバイオ不斉還元した99% e. e. 以上の(S)-2-ペンタノールを出発原料とし、メシル化、マロン酸ジエチルにより増炭した。反応はほぼ立体反転で進行し、若干低下した光学純度は次の加水分解したジカルボン酸の晶析でリカバーし、脱炭酸して(R)-3-メチルヘキサン酸を得る合成ルートを完成した。

バイオ不斉還元のスクリーニングでは酵母、バクテリアで立体選択性のよいものが多くヒットし、そのほとんどが(S)-体を与えたが、中には(R)-体に還元するものもあった。2-ペンタノンの他、2-ヘキサノンでも同様の好結果が得られている。

合成工程においては、ジカルボン酸の脱炭酸反応が高温を必要とし、また反応の制御が困難であったが、ピリジンや無水酢酸を添加することにより反応温度を100℃付近あるいは室温付近まで下げることができ、反応制御も容易になった。



2) キラルな α -アミノ- β -ヒドロキシ酸の合成²⁾

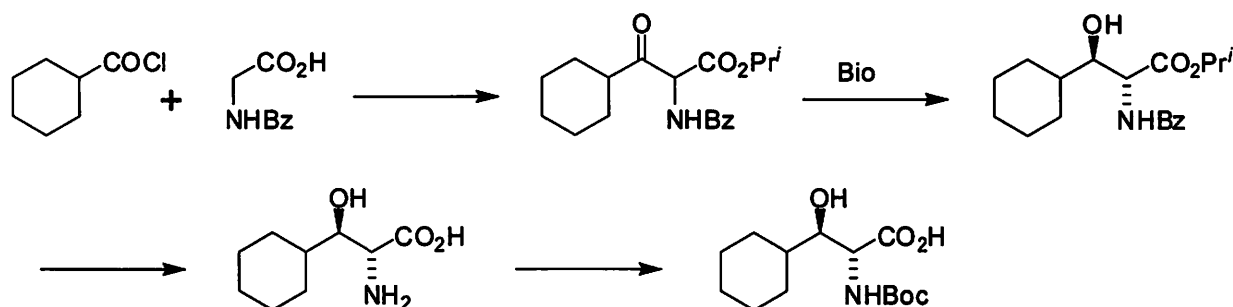
光学分割は最大でも収率50%であり、不斉点が2つあればそのジアステレオ比にもよるが収率25

～50%と、半分以上を捨てることになり、生産性を含めた製造コスト面からも、また環境面からも好ましくない。動的速度論分割 (DKR) ではラセミの原料から理論的には 100%の収率で目的とする光学活性体が得られる有用な方法であり、多くの報告がされている。³⁻⁵⁾

(R, R)- α -アミノ- β -ヒドロキシ酸の製造検討をするにあたり、 α -アミノ- β -ケトエステルをバイオ基質とし、DKR によるバイオ不斉還元の可能性を探ることにした。アミノ基の保護基およびエステルのアルキル基をスクリーニングするため基質を合成し反応をみたところ、N-ベンゾイルおよびイソプロピルエステルが基質としてよいことがわかり、保有するライブラリーの中から anti-選択的に (R, R)-立体配置を与える微生物が見つかった。選抜された酵素は反応速度の小さい生産性の低いものであったが、Error prone PCR 法により遺伝子にランダム変異を入れ酵素活性の向上した変異株を選ぶという酵素の Directed Evolution を行い、生産性が 1,000 倍以上向上した変異体を得ることができた。

一方でバイオ基質 α -アミノ- β -ケトエステルの合成ルートを検討し、安価な N-ベンゾイルグリシン (馬尿酸) から 3 工程で合成するルートを確立したが、より安価なルートを模索し 1 工程で合成できる方法を見出した。実際には、馬尿酸を環化しオキサゾロンとし活性メチレン位をアシル化後開環してエステルにする 3 工程であるが、ワンポットでできるというものである。オキサゾロンの反応性には特異的なものがあり、アシル化後さらにエノールエステル化されるため、酸クロリドが高価な場合にはこの方法は適さない。

1 工程でバイオ基質を合成し、DKR バイオ不斉還元により高収率・高立体選択的に (R, R)- α -アミノ- β -ヒドロキシ酸が得られ、加水分解、N-Boc 化し、全 4 工程の効率的な合成ルートが完成した。酵素の最適化の過程、合成ルートの探索の過程について紹介する。



文献

- 1) 上原・出来島・桂田・川端・平岡・上田・岡本・青崎、日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム講演要旨集、2P-33、p. 186
- 2) 佐々木・上原・鈴木・桂田・安田(原)・平岡、日本プロセス化学会 2007 サマーシンポジウム講演要旨集、2P-14、p. 128、2P-18、p. 136
- 3) K. Makino, T. Goto, Y. Hiroki, Y. Hamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 882,
- 4) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 9134,
- 5) N. Washio, S. Hirao, A. Katsuura (Nippon Gohsei Co. Ltd.), JP06206569, 2006

VLA-4 阻害薬 TRK-720 のプロセス開発

東レ（株）医薬研究所

○須山和晴・菅原雄二・菅野孝巳・前田至幸・白木元明・川村邦昭・伊関克彦

Process Development of Anti-VLA-4 Drug, TRK-720

Kazuharu Suyama,* Yuji Sugawara, Takami Kanno, Masayuki Maeda,
Motohiro Shiraki, Kuniaki Kawamura, Katsuhiko Iseki
Pharmaceutical Research Laboratories, Toray Industries, Inc.
10-1, Tebiri 6-chome, Kamakura, Kanagawa, 248-8555, Japan
Kazuharu_Suyama@nts.toray.co.jp

Synthetic method of novel anti-VLA-4 drug, TRK-720, was developed. Intermediate DAPM is prepared from L-Asparagine by three steps and SMA is prepared from 1-benzyl-4-piperidone by five steps. Key intermediate SDPM is synthesized by coupling of DAPM and SMA with 1,1'-carbonyldiimidazole. Hydrolysis of SDPM affords TRK-720. Crystallization from methanol gives TRK-720 as stable monohydrate crystal.

弊社では免疫疾患治療薬開発の一環として、接着分子 VLA-4 阻害物質に注目して研究を行ってきた。その中で得られた TRK-720 は白血球上の接着分子である VLA-4 を阻害し、白血球の気道への集積を抑制する機序の喘息治療薬開発化合物である。

1. 探索段階での合成法

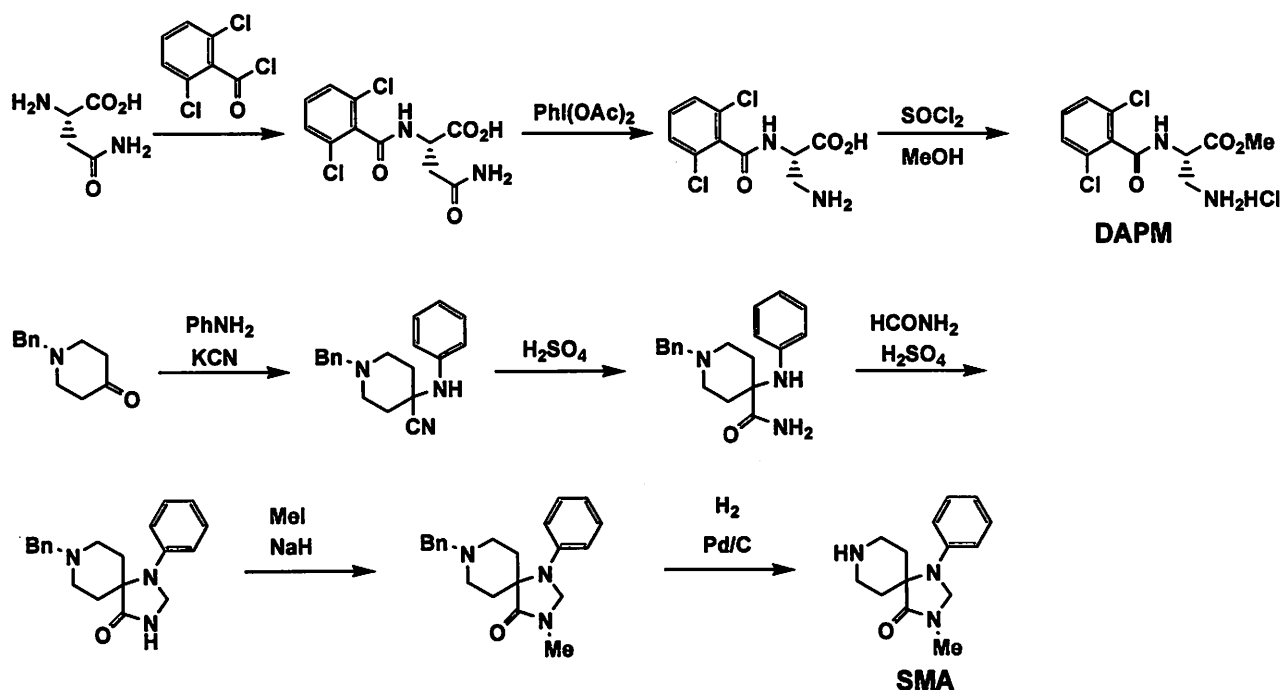
TRK-720 の探索研究段階での合成法は 2 つの中間体を合成し、両者を縮合するものである。中間体の 1 つ DAPM は L-アスパラギンを原料としてアシル化、Hofmann 転位、エステル化の 3 工程で合成した。ここでの問題点は 1, 4-ジオキサンのや高価な酸化剤を使用し、収率も満足いくものではなかった。もう 1 つの中間体 SMA はピペリジン誘導体から N-Boc 保護、N-メチル化、脱 Boc 化、解塩の 4 工程で合成した。ここでの課題は原料が非常に高価であること、抽出にクロロホルムを使用していること、SMA の解塩が困難なことがある。

得られた中間体 DAPM と SMA をクロロ炭酸エステル誘導体を用いてウレア化して重要中間体 SDPM を合成した。SDPM のメチルエステルを加水分解して目的の TRK-720 を合成した。ここでの課題はウレア化生成物の単離にカラムクロマトグラフィーが必要なこと、および最終物質の光学純度の低下がある。

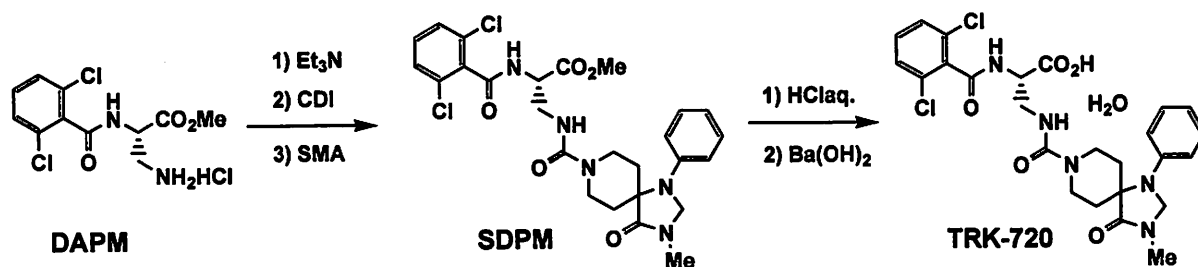
2. プロセス研究

DAPM の合成は 1, 4-ジオキサンの使用回避および反応条件の最適化により収率を向上させた。SMA の合成は原料を高価な 1-ベンジル-4-ピペリドンに変更し保護基の掛け替えをなくすことで工程の

短縮化を図った。



SDPM 合成のウレア化剤をカルボニルジイミダゾールに変更して晶析による単離を可能にし、かつ収率向上を達成した。続くエステルの加水分解では塩酸単独では反応が完結しないが、塩酸で処理後低温で水酸化バリウムで加水分解することで光学純度の低下を抑えながら反応を完結させることが出来た。



3. TRK-720 の晶析

TRK-720 の晶析を 46 種類の溶媒で検討したところ、残留溶媒量が基準値以下となるのはメタノールの場合のみであった。この結晶は 1 水和物であることが X 線結晶解析で判明している。1 水和物結晶は吸湿性が低く安定であり、結晶多形もないことから開発形に選定した。しかしスケールアップ時にメタノール除去に時間がかかり再現性の低さと合わせ問題が生じた。これを水置換法でメタノール和物から 1 水和物に転移することで解決した。

4. まとめ

以上のプロセス研究の結果、原薬製造費が 1/4 に低減し採算が十分合う様になった。また、安定な開発形を見出し、製造法を設定出来た。

抗アレルギー薬の初期プロセス研究

第一三共（株）プロセス技術研究所

中山 敬司

Initial Process Research for Ant-allergy Agents

Keiji Nakayama

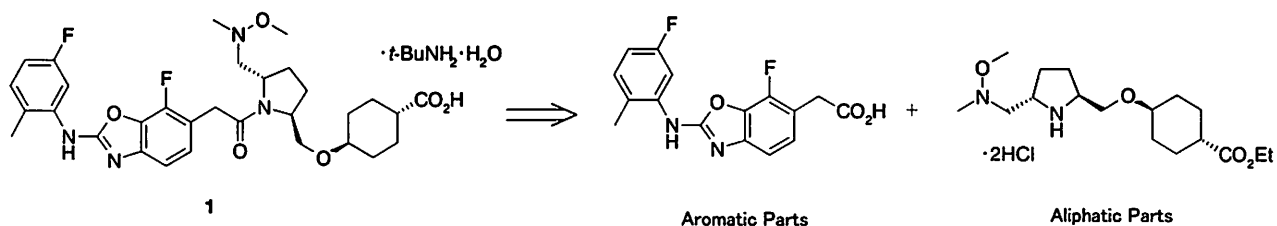
Process Technology Research Laboratories, Daiichi-Sankyo Co., LTD.

1-12-1, Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa, Japan

nakayama.keiji.xr@daiichisankyo.co.jp

Compound **1**, a potent ant-allergy agent, possesses chiral *trans*-2,5-disubstituted pyrrolidine parts and *trans*-4-substituted cyclohexanecarboxylic acid. We had various problems in the 1st API (active pharmaceutical ingredient) synthesis for **1**. In this lecture, the initial process research for **1** will be introduced and the problems peculiar to the 1st API synthesis will be discussed.

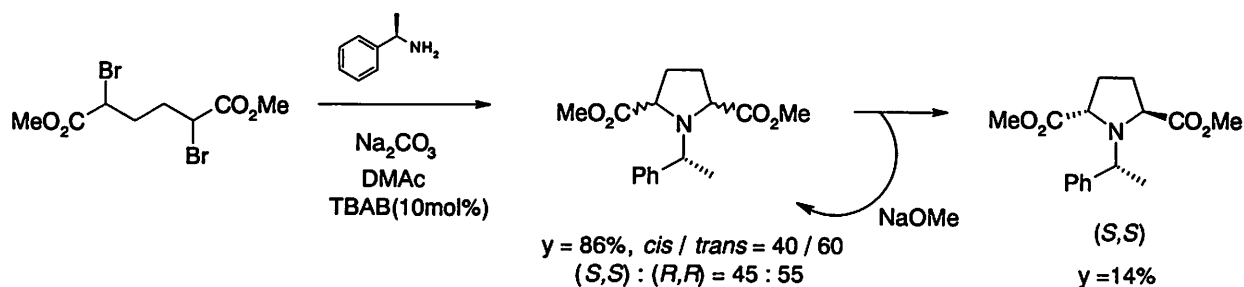
化合物 **1** は抗アレルギー薬 1 としての薬効が期待される化合物である。その構造的長所として、キラルなトランス - 2,5 - 2 置換ピロリジン部、さらにはトランス - 4 位置換シクロヘキサンカルボン酸部を有しており、合成には多段階を要する。



光学活性 2,5 位 - 2 置換ピロリジン誘導体合成法の開発

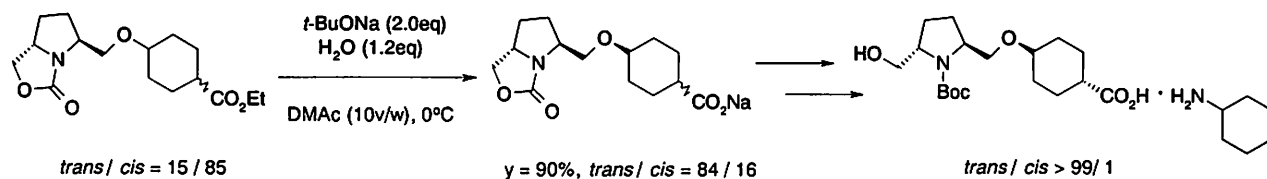
本化合物の開発はスピード重視の戦略が取られ、早期の非臨床原薬供給が要求された。しかし、メディシナルケミストから初期に提案された合成ルートは 30 工程を超える多段階なものであった。さらに原薬合成をするにあたり、光学活性トランス - 2,5 位 - 2 置換ピロリジン誘導体合成工程において、危険試薬や後処理の煩雑な試薬の使用、ジアステレオマー分割におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーの使用等の、様々な問題点があることが判明した。

よって、初期大量合成法としてメディシナルルートは不適であると判断し、プロセスに適した光学活性トランス - 2,5 位 - 2 置換ピロリジン誘導体合成ルートを提案した²⁾。すなわち、原料としてアジピン酸誘導体を用い、キラルアミンを不斉源とするジアステレオマーを合成し、その物理的、化学的性質を巧みに利用することにより、望みとする立体構造のみを分割するというものである。本方法は分割の効率が低いながらも大量合成可能な方法である。



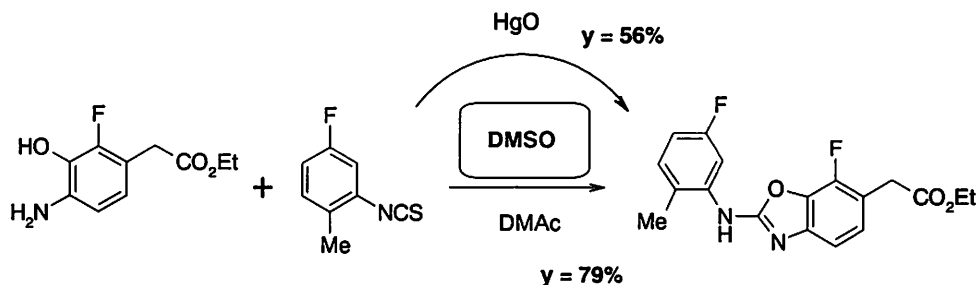
異性化加水分解によるトランス - 4 位置換シクロヘキサンカルボン酸部の構築

トランス - 4 位置換シクロヘキサンカルボン酸の合成法について、以前本会においても紹介された³⁾が、筆者らもほぼ同時期に同様の手法による合成法の確立に取り組んだ。反応スクリーニングの結果、DMAc 中、0℃で塩基として *t*BuONa を用いる条件が、最も効率的に異性化加水分解を進行させることを見出した。



危険・有毒試薬の回避（プロセス化学に相応しい酸化剤の選択）

芳香族パーツにおいても、縮合環化工程における酸化水銀の使用が問題とされていたが、徹底的な酸化剤のスクリーニングを行った結果、酸化剤としての DMSO の酸化力のみでも反応が進行することを見出し、プロセス化学に相応しいルートを構築することに成功した。



当日は、その他の初期プロセスならではの問題点等も紹介し、一緒に議論していきたい。

References

- 1) Chiba, J.; Iimura, S.; Yoneda, Y.; Sugimoto, Y.; Horiuchi, T.; Muro, F.; Ochiai, Y.; Ogasawara, T.; Tsubokawa, M.; Iigou, Y.; Takayama, G.; Taira, T.; Takata, Y.; Yokoyama, M.; Takashi, T.; Nakayama, A.; Machinaga, N. *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54, 1511-1529 (2006)
- 2) Yamamoto, Y.; Hoshino, J.; Fujimoto, Y.; Ohmoto, J. *Synthesis* 1993, 298-302
- 3) 岡部智之、初田正典、矢木信博、吉田真一、関 雅彦 日本プロセス化学会 2004 サマーシンポジウム要旨集 p48-49