

豊橋技術科学大学大学院工学研究科 助教 柴富 一孝 氏

Kazutaka Shibatomi

(業績) 「ルイス酸触媒および有機分子触媒を活用した  
含ハロゲン化合物の高エナンチオ選択的合成法の開発」



含フッ素有機化合物はフッ素原子の特異性に基づいたユニークな特性を発揮することが知られており、特に医薬化学においてその応用が盛んに研究されている。一方で不斉炭素上にフッ素系官能基を持つキラルフッ素化合物はその生物学的重要性に対して十分に合成法が確立されているとは言えず、有効な手法の開発が強く求められている。柴富氏は本課題に対する幾つかの独創的なアプローチを成功させた。さらにこれらのアプローチの中で、塩素化された多置換炭素上で  $S_N2$  反応を実践することに成功した。教科書的には極めて困難とされている反応であり、キラルハロゲン化合物の新たな利用法を提案する重要な研究成果である。以下に業績の概要を示す。

#### 1. gem-クロロフルオロ化合物の不斉合成と $S_N2$ 反応による誘導化

柴富氏は多様なキラルフッ素化合物を合成するために同一炭素上にフッ素原子と塩素原子を有する  $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ -フルオロカルボニル化合物を鍵中間体として利用することを提案した。同氏は独自に開発したスピロ型キラルオキサゾリン配位子 (SPYMOX) の二価銅錯体をルイス酸触媒として、 $\beta$ -ケトエステルを連続的に塩素化—フッ素化することで  $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ケトエステルを高い光学純度で合成した。さらに得られた化合物の  $S_N2$  反応によって、対応する置換体が光学純度を損なうことなく合成できることを見いだした。本手法は従来合成困難であったフッ素化合物を高い光学純度で提供する。

さらにピロリジン型有機分子触媒を用いて  $\alpha$ -クロロアルデヒドの不斉フッ素化反応を行うことで、 $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ -フルオロアルデヒドを高エナンチオ選択的に合成することに成功した。柴富氏は原料の速度論的分割が本反応の不斉制御に関与していることを発見し、アルデヒドとフッ素化剤の等量数を制御することで高度な不斉誘起を実現した。

#### 2. 活性メチン化合物の不斉塩素化反応と続く三級塩素化物の $S_N2$ 反応

前述の成果にヒントを得て、活性メチン化合物の不斉塩素化反応、およびに得られた三級塩素化物の  $S_N2$  反応に成功した。不斉塩素化反応では SPYMOX 類縁体の二価銅錯体を触媒とすることで高いエナンチオ選択性の発現に成功した。本反応は従来に無い広範な基質適用範囲を示す。さらに得られた塩素化体の塩素原子を脱離基とした  $S_N2$  反応が円滑に進行し、対応する置換体が光学純度を損なうことなく得られることを見いだした。本手

法は斬新かつ有用なキラル四置換炭素の不斉構築法として注目されている。

#### 3. 含フッ素オレフィンを経ノフィルとした不斉 Diels-Alder 反応

不斉 Diels-Alder 反応は複数の不斉炭素の立体を同時に制御し得る有用な炭素—炭素結合形成反応である。柴富氏はフルオロオレフィンを経ノフィルとした同反応によるフッ素化シクロヘキセン類の合成を計画した。これまでに本反応を高エナンチオ選択的に達成した例はない。柴富氏は山本らにより開発されたルイス酸活性化型キラルオキサザボロリジン触媒を利用することで  $\alpha$ -フルオロエノンの高エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に成功した。さらに  $\beta$ -トリフルオロメチルアクリル酸エステルを経ノフィルとして用いることで、不斉炭素上に  $CF_3$  基を持つシクロヘキセン類の不斉合成にも成功している。

#### 4. 4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドの合成と不斉マイケル付加反応への利用

$\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドは有機分子触媒を用いた不斉マイケル付加反応により多様なキラル化合物へ誘導することができる。4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドを同反応に利用すれば、不斉炭素上に  $CF_3$  基を持つ様々なキラルフッ素化合物が合成できると考えられるが、これまで同アルデヒドの単離に成功した報告はない。柴富氏は同アルデヒドを高純度で単離するプロセスを見だし、さらにピロリジン型有機分子触媒存在下で様々な求核剤を付加させることで、対応するトリフルオロメチル化合物を高い光学純度で合成することに成功した。本反応を利用して MAO-A 阻害剤であるベフロキサトンの合成が達成されている。

以上、柴富氏は独創的なアプローチによるキラルフッ素化合物の合成を実現するとともに、当該研究を通して新規な高機能光学活性配位子の開発に成功、さらには第三級炭素上で  $S_N2$  反応が円滑に進行するという極めて珍しい反応系を発見した。これらの成果は有機合成化学の進歩に大きく貢献するものであり、国内外で高く評価されている。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成 13 年 3 月 名古屋市立大学大学院薬学研究科  
博士課程修了

現在 豊橋技術科学大学大学院工学研究科 助教