

## フッ素系アルコールを使う不斉反応

Catalytic Asymmetric Transformation using Fluorinated Alcohol

網井秀樹\*

不斉合成における有機フッ素化合物の利用, 具体的にはフッ素系アルコールの触媒的不斉合成反応への応用を述べる。特に, フッ素系アルコールを反応溶媒, 添加物, 不斉反応剤, 不斉触媒配位子として用いることにより, 飛躍的にエナンチオ選択性が向上した実例を紹介する。

## 1. はじめに

触媒的不斉合成は, 光学活性有用化合物の合成において非常に効果的なプロセスであるため, 世界中で活発に研究が行われている。不斉触媒反応の立体選択性は, 用いる金属触媒, 不斉配位子, 反応溶媒に大きく影響を受ける。最近, フッ素系アルコールを反応溶媒, または添加剤として用いる触媒的不斉合成反応が多く報告されている。

フッ素系アルコールは通常のアアルコールと異なり, ①極性の高さ (イオン化力が大きく, イオン性中間体を安定化する効果), ②酸性度の高さ (フェノール程度の酸性度), ③優れた水素結合ドナ

ー, ④低い求核性, ⑤酸化されにくい性質などの特徴を有し, さまざまな有機反応に幅広く利用されている<sup>1)</sup>。ここでは特に, フッ素系アルコールの不斉触媒反応への応用について述べる (図1)。

## 2. フッ素系アルコール溶媒を用いる不斉水素化

筆者らはパラジウム触媒を用いる含フッ素イミノエステルの不斉水素化反応について系統的に研究を行い, 含フッ素 $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成に展開してきた。興味深いことに, 本触媒反応において反応溶媒としてフッ素系アルコールを用いたところ, 生成物2の化学収率および不斉収率が劇的

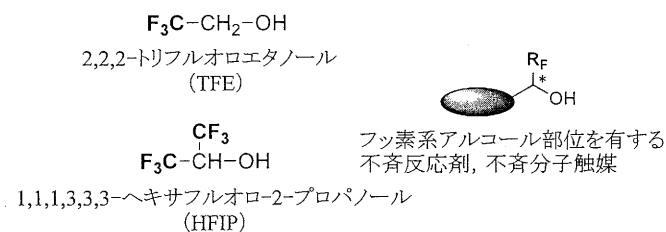


図1 フッ素系アルコール類

に向上する現象を見いだした (表1)<sup>2)</sup>。

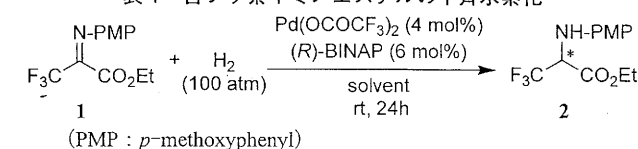
筆者らは本触媒を用いるプロモイミノエステル3の不斉水素化反応, それに続く変換反応を行い, 光学活性ジフルオログルタミン酸誘導体6 (87% ee), ジフルオロプロリン誘導体7 (>99% ee) を得ることに成功した (図2)<sup>3)</sup>。

三上らは, イリジウム触媒を用いる含フッ素イミン8の不斉水素化において, フッ素系アルコール溶媒使用による不斉収率の向上を観測した (図

3)<sup>4)</sup>。筆者らは, フッ素系アルコール溶媒の効果について *ab initio* 計算に基づいた考察を行っている。

2005年より Zhou らが, パラジウム/TFE 触媒系による非フッ素系イミン10, 12およびケトン14の不斉水素化を報告している (図4)<sup>5,6)</sup>。Zhou らは最近, パラジウム/TFE 触媒系による無保護インドール類16の不斉水素化を発表した (図5)<sup>7)</sup>。本反応は, 系中で発生したイミニウム17

表1 含フッ素イミノエステルの不斉水素化



entry	solvent	2	
		yield (%) <sup>a)</sup>	ee (%) <sup>b)</sup>
1	toluene <sup>c,d)</sup>	52	39 (S)
2	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ <sup>e)</sup>	39	4 (R)
3	<i>i</i> -PrOH <sup>e)</sup>	trace	61 (S)
4	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	>99	88 (R)
5 <sup>e)</sup>	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	84	91 (R)
6	$\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$	94	88 (R)
7	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$	>99	69 (R)

<sup>a)</sup>単離収率, <sup>b)</sup>HPLCを用いて決定, <sup>c)</sup> $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ を用いた, <sup>d)</sup>反応温度  $35^\circ\text{C}$ , <sup>e)</sup> $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$  (5 eq.) を加えた

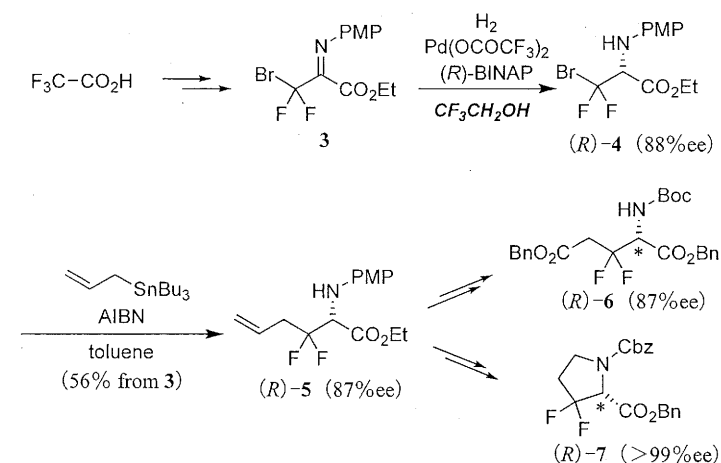


図2 含フッ素アミノ酸類の不斉合成

\*Hideki Amii 群馬大学 大学院 工学研究科 応用化学・生物化学専攻 教授

が鍵中間体となる。

### 3. フッ素系アルコールを 添加物として用いる不斉変換反応

フッ素系アルコールは、不斉酸化反応の溶媒としても有効である。村橋、今田らは、TFE/MeOH/H<sub>2</sub>O 混合溶媒を用いる不斉 Baeyer-Villiger 酸化を開発した (図 6)<sup>8)</sup>。本系では TFE を単独溶媒

として用いると、反応が速すぎてエナンチオ選択性発現に不利に働いた。一方、MeOH/H<sub>2</sub>O で TFE を希釈する混合溶媒系を用いると、良好な化学収率および不斉収率でラクトン生成物 20 が得られた。

アクリルアミドへのシリルエノールエーテル類の不斉 Michael 付加反応において、フッ素系アルコールの添加が有効に反応を促進することを、

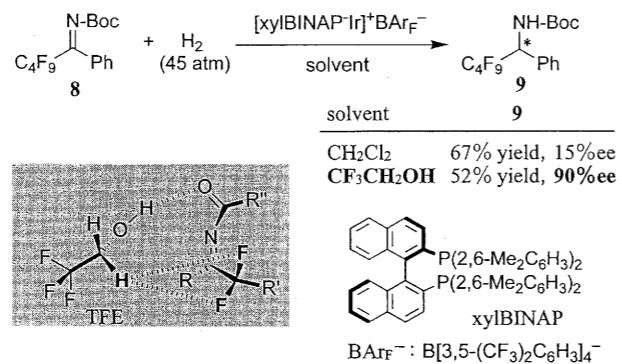


図 3 含フッ素イミンの不斉水素化

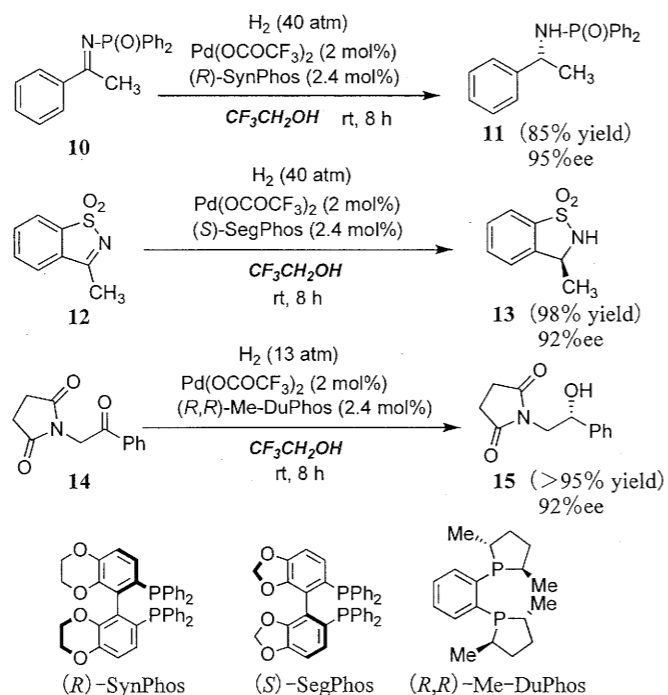


図 4 非フッ素イミン、ケトンの不斉水素化

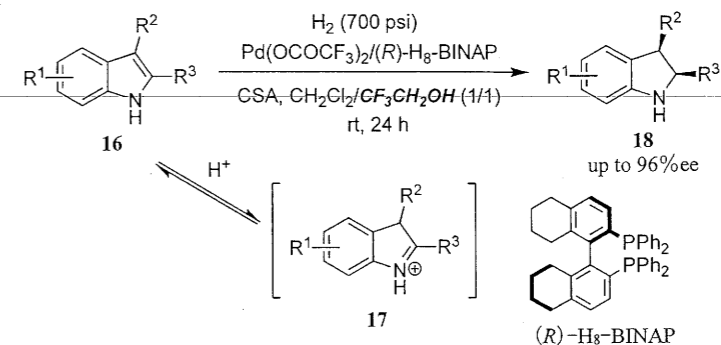


図 5 無保護インドール類の不斉水素化

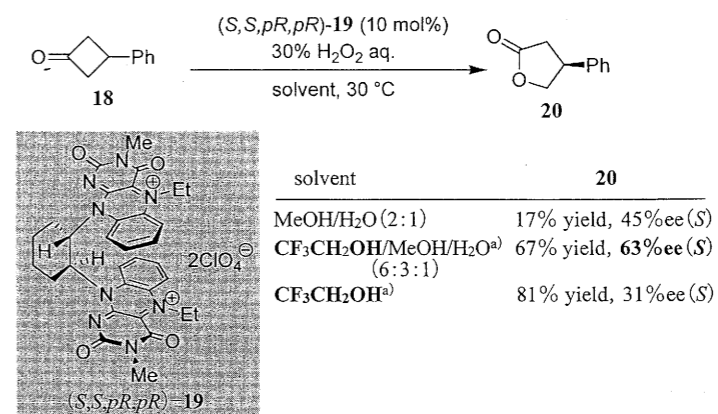


図 6 不斉 Baeyer-Villiger 酸化

<sup>a)</sup> AcONa (25 mol%) を用いた

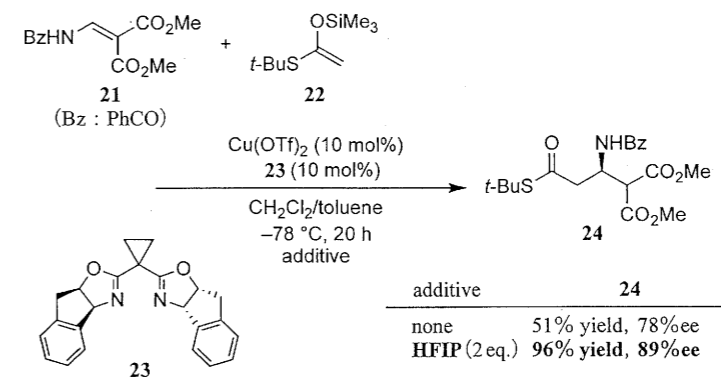


図 7 不斉 Michael 付加

Evans らが 2001 年に報告している<sup>9)</sup>。Sibi らは、銅触媒不斉 Michael 付加反応において、HFIP を添加物として用いると、エナンチオ選択性が向上することを見いだした (図 7)<sup>10)</sup>。

小林らは、高選択的な銅触媒不斉 Mannich 反応を開発している (図 8)<sup>11)</sup>。本触媒反応では、

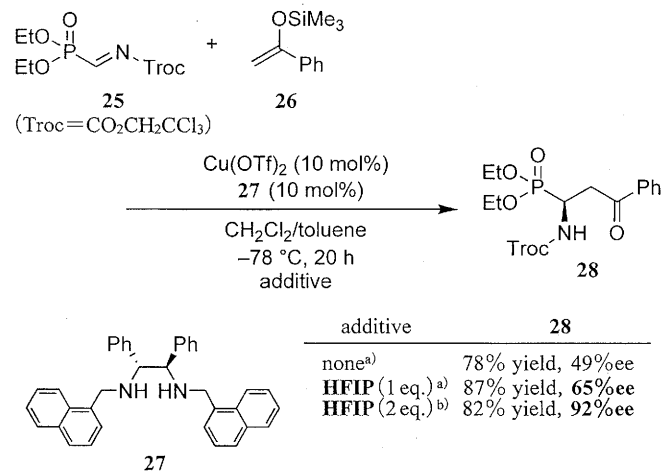


図 8 不斉 Mannich 反応

<sup>a)</sup> 25 を 30 分かけてゆっくり滴下した。<sup>b)</sup> 25 と 26 を 8 時間かけてゆっくり滴下した。

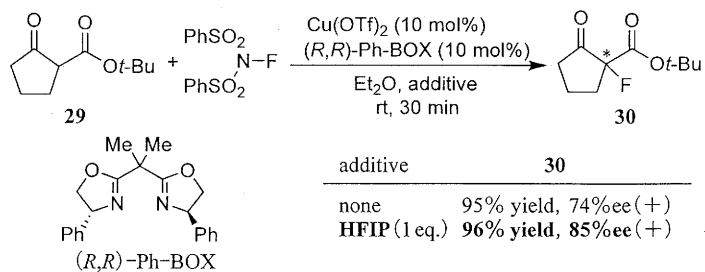


図 9 不斉求電子的フッ素化反応

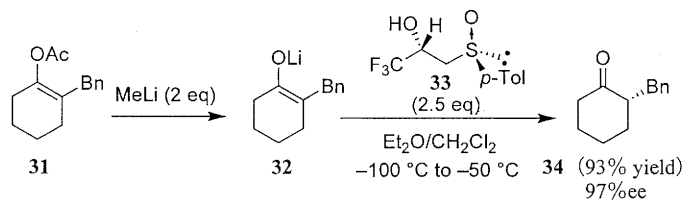


図 10 不斉プロトン化反応

HFIP の添加および試薬添加の操作法が、エナンチオ選択性の劇的な向上をもたらした。また、Cahard らは、 $\beta$ -ケトエステル類への求電子的フッ素化反応において、HFIP の添加が不斉収率の向上に有効であることを見いだした (図 9)<sup>12)</sup>。

#### 4. フッ素系アルコールを不斉反応剤、不斉補助基として用いる反応

キララなフッ素系アルコール部位を不斉変換反

応に用いた例を紹介する。小杉らは、分子内にスルホキシド基を有する光学活性フッ素系アルコール 33 がプロキラルなりチウムエノラート 32 の不斉プロトン化に有効であることを発表している

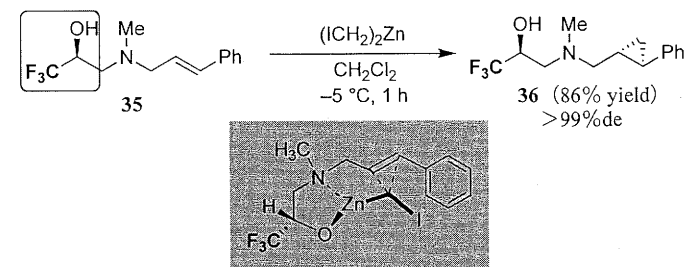


図 11 不斉 Simmons-Smith 反応

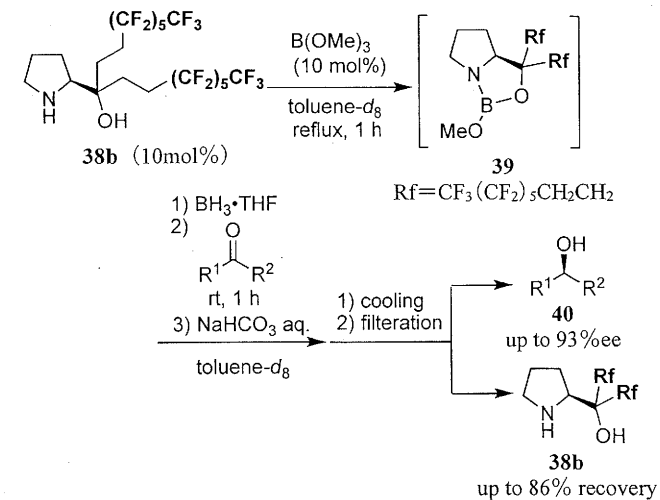
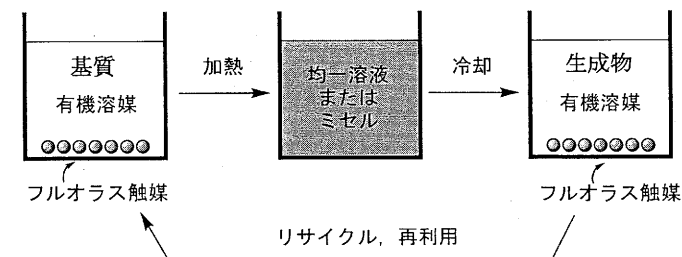
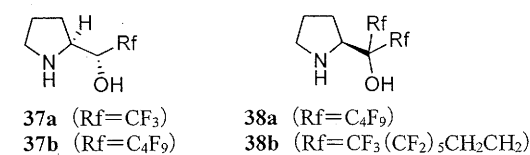


図 12 含フッ素プロリノール誘導体とその応用

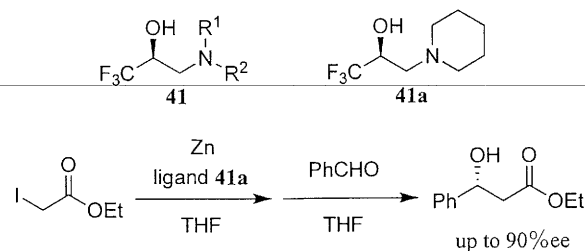


図 13 含フッ素アミノアルコール配位子と不斉 Reformatsky 反応への応用

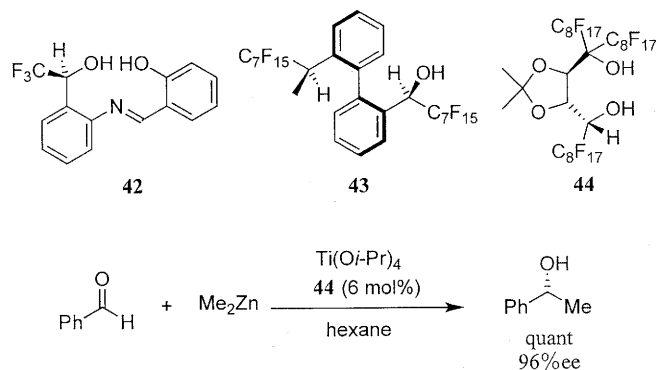


図 14 含フッ素アルコール不斉配位子と不斉メチル化への応用

(図 10)<sup>13)</sup>。

片桐, 宇根山らは, キラルなフッ素系アルコール部位が有効な不斉補助基として働く反応例を報告している (図 11)<sup>14)</sup>。非フッ素系の不斉補助基を用いる不斉 Simmons-Smith 反応<sup>15)</sup> と比較すると, フッ素系アルコール部位をもつ基質 35 を用いると高いジアステレオ選択性の達成のみならず, 著しい反応加速が観測された。

## 5. フッ素系アルコールを不斉触媒配位子として用いる反応

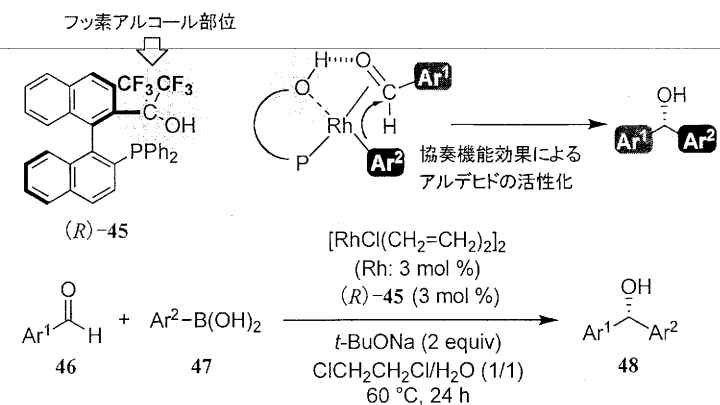
キラルなフッ素系アルコール部位を有する不斉分子触媒を紹介する。船曳, 松居らは, 種々の含フッ素プロリノール誘導体 37, 38 の合成と, その不斉分子触媒としての応用を研究している (図 12)<sup>16)</sup>。なかでも, フルオラスオキサボロリジン・ボラン錯体 39 は, 生成物の精製, 触媒の回収が容易である特徴を有し, ケトンの不斉還元触媒として優れた機能を発揮した<sup>16a)</sup>。

片桐らは, 含フッ素アミノアルコール 41 の不斉触媒としての応用を研究している (図 13)<sup>17)</sup>。特に  $\beta$ -アミノアルコール 41a は, アルデヒドの不斉エチル化のほかにも, これまで報告例の乏しかった不斉 Reformatsky 反応において優れたエナンチオ選択性を発現した<sup>17b)</sup>。

表, 安藤, 熊懐らは, 含フッ素アルコール部位を有するさまざまな不斉分子触媒 42~44 を開発している (図 14)<sup>18)</sup>。アルデヒドの不斉エチル化は非常に多くの研究例が報告されているのに対し, 高エナンチオ選択的不斉メチル化の例は非常に少ない。興味深いことに, キラル含フッ素ジオール化合物 44 は, アルデヒドの不斉メチル化における優れた不斉配位子として働くことがわかった<sup>18a)</sup>。

筆者らは最近, 遷移金属触媒反応に対し配位子の含フッ素アルコール部位が鍵となる事例を報告した。アリールボロン酸は, 空気や水に安定な求核的アリール化剤である。アリールボロン酸を用

表 2 含フッ素アルコール不斉配位子と不斉フェニル化への応用



entry	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	yield (%) <sup>a)</sup>	ee (%) <sup>b)</sup>
1	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46a)	Ph (47a)	78 (48aa)	82 (R)
2	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (46b)	Ph (47a)	75 (48ba)	82 (R)
3 <sup>c)</sup>	4- <sup>i</sup> PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46c)	Ph (47a)	68 (48ca)	86 (R)
4 <sup>c)</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46d)	Ph (47a)	56 (48da)	90 (R)
5	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (46e)	Ph (47a)	96 (48ea)	81 (R)
6	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46a)	4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47b)	57 (48ab)	80 (+)
7 <sup>c)</sup>	Ph (46f)	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47c)	99 (48fc)	87 (S)
8 <sup>c)</sup>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46a)	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47c)	64 (48ac)	88 (S)
9 <sup>c)</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46d)	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47c)	84 (48dc)	89 (S)
10 <sup>c)</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (46d)	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47d)	73 (48dd)	92 (S)
11 <sup>c)</sup>	2-thienyl (46g)	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47c)	93 (48gc)	90 (S)
12 <sup>c)</sup>	2-thienyl (46g)	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (47d)	74 (48gd)	91 (S)

<sup>a)</sup> 単離収率, <sup>b)</sup> HPLC を用いて決定 (Daicel Chiralcel OD-H, OB, Chiralpak AD-H, or AS), <sup>c)</sup> 反応温度 30°C で 24 時間反応させた

いるアルデヒドのロジウム触媒不斉フェニル化は, 合成化学的に有用な反応であるが, その反応制御は非常に困難であった。ここ 2~3 年間で, さまざまな研究グループが秀逸な不斉触媒系を開発した<sup>19)</sup>。筆者らは独自に, フッ素系アルコール部位を有する軸不斉ホスフィン配位子 45 を設計した (表 2)。配位子 45 内のフッ素系アルコール部位が基質のアルデヒドを効率よく活性化し, さらに, かさ高いトリフルオロメチル基が醸し出す不斉環境が面選択性を向上させる効果に期待した。筆者らは, 水酸基を有するさまざまな軸不斉

ホスフィン配位子を合成し, ロジウム触媒反応を比較検討した。その結果, フッ素系配位子 45-ロジウム触媒系を用いると, ジアリアルメタノール 48 が高い不斉収率で得られた<sup>20)</sup>。

## 6. おわりに

触媒的不斉合成反応において, 新しい反応場の構築が高いエナンチオ選択性の実現の鍵となる。今回, フッ素系アルコールを巧みに活用し, 飛躍的な不斉収率の向上を達成した事例を紹介した。今後, フッ素系アルコールの有機合成への応用は

ますます活発になると期待できる。

## 文 献

- 1) a) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford (2006); b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Synlett*, **2004**, 18; c) I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis*, **2007**, 2925
- 2) H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett.*, **3**, 313 (2001)
- 3) A. Suzuki, M. Mae, H. Amii, K. Uneyama, *J. Org. Chem.*, **69**, 5132 (2004)
- 4) K. Mikami, T. Murase, L. Zhai, S. Kawauchi, Y. Itoh, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 1371 (2010)
- 5) a) Y.-Q. Wang, Y.-G. Zhou, *Synlett*, **2006**, 1189; b) Y.-Q. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *J. Org. Chem.*, **72**, 3729 (2007); c) C.-B. Yu, D.-W. Wang, Y.-G. Zhou, *ibid.*, **74**, 5633 (2009)
- 6) Y.-Q. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.*, **7**, 3235 (2005)
- 7) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, W. Li, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou, X. Zhang *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 8909 (2010)
- 8) S.-I. Murahashi, S. Ono, Y. Imada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2366 (2002)
- 9) D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4480 (2001)
- 10) M. P. Sibi, J. Chen, *Org. Lett.*, **4**, 2933 (2002)
- 11) S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6558 (2004)
- 12) J.-A. Ma, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymm.*, **15**, 1007 (2004)
- 13) H. Kosugi, K. Hoshino, H. Uda, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6861 (1997)
- 14) T. Katagiri, N. Iguchi, T. Kawate, S. Takahashi, K. Uneyama, *Tetrahedron: Asymm.*, **17**, 1157 (2006)
- 15) V. K. Aggarwal, G. Y. Fang, G. Meek, *Org. Lett.*, **5**, 4417 (2003)
- 16) a) S. Goushi, K. Funabiki, M. Ohta, K. Hatano, M. Matsui, *Tetrahedron*, **63**, 4061 (2007); b) K. Funabiki, A. Shibata, K. Hatano, M. Matsui, *J. Fluorine Chem.*, **130**, 444 (2009); c) K. Funabiki, A. Shibata, H. Iwata, K. Hatano, Y. Kubota, K. Komura, M. Ebihara, M. Matsui, *J. Org. Chem.*, **73**, 4694 (2008)
- 17) a) T. Katagiri, Y. Fujiwara, S. Takahashi, N. Ozaki, K. Uneyama, *Chem. Commun.*, **2002**, 986; b) Y. Fujiwara, T. Katagiri, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6161 (2003); c) A. Harada, Y. Fujiwara, T. Katagiri, *Tetrahedron: Asymm.*, **19**, 1210 (2008)
- 18) a) Y. S. Sokeirik, H. Mori, M. Omote, K. Sato, A. Tarui, I. Kumadaki, A. Ando, *Org. Lett.*, **9**, 1927 (2007); b) M. Omote, N. Tanaka, A. Tarui, K. Sato, I. Kumadaki, A. Ando, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2989 (2007); c) Y. S. Sokeirik, M. Omote, K. Sato, I. Kumadaki, A. Ando, *Tetrahedron: Asymm.*, **17**, 2654 (2006)
- 19) a) Y. Yamamoto, K. Kurihara, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4414 (2009); b) T. Nishimura, H. Kumamoto, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Commun.*, **2009**, 5713
- 20) S. Morikawa, K. Michigami, H. Amii, *Org. Lett.*, **12**, 2520 (2010)

# CF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテンの立体選択的合成

Stereoselective Synthesis of CF<sub>3</sub>-Substituted Triarylethenes

清水正毅\*

CF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテンは、非ステロイド型抗エストロゲン的一种として、生理活性物質の創製・探索研究を進めるうえでたいへん興味深い化合物である。しかし従来、その合成法はさまざまな問題を抱えていた。われわれは、既存法が抱える課題を克服する新合成法の開発をめざし、市販の含フッ素分子から1工程で調製できるCF<sub>3</sub> 基置換ジプロモトシルオキシエテンの立体選択的交差カップリング反応の創出に成功した。

## 1. はじめに

トリアリールエテンは、非ステロイド型抗エストロゲン的一种としてたいへん重要な生理活性分子である<sup>1)</sup>。代表例として、乳癌の治療薬として使用されているタモキシフェンやドロロキシフェンがある(スキーム1)<sup>2)</sup>。一方、生物活性分子の適切な位置に適切なフッ素置換基を導入すると、フッ素原子の特異的な性質(全元素中最大の電気陰性度、水素に次ぐ小さな原子サイズ、強固な炭素-フッ素結合、大きな疎水性など)に依拠して、生物活性や作用選択性の向上あるいは代謝に対する安定性の増強や脂溶性の増大などがもたらされる<sup>3)</sup>。したがって、タモキシフェンやドロロキシフェンのエチル基がトリフルオロメチル基で置換されたときとみなすことのできるCF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテン1(スキーム1)は、新しい医薬品の創製につながる標的分子としてきわめて魅力的である<sup>4)</sup>。実際、タモキシフェンのフッ素類縁体としてパノミフェンがハンガリーの製薬会社によりデザイン・合成され、その活性がタモキシフェ

ンのそれを上回ることが報告されている<sup>5)</sup>。

しかし、CF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテンを立体選択的に合成する方法はきわめて少ない<sup>6)</sup>。CF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテンを合成する従来法は、合成前駆体の入手が容易でない、用いる反応剤の官能基許容性が十分でない、あるいは異なる反応を複数組み合わせることで工程が複雑であるなどの問題を抱えていた。したがって、CF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテンを効率よく、しかも精密に合成する手法の開発は、フッ素の特性を生かした新しい生物活性分子の創製研究の根幹をなすきわめて重要な課題である。

ここでは、CF<sub>3</sub> 基置換トリアリールエテンの高効率かつ一般的合成法として、筆者らが開発したCF<sub>3</sub> 基置換ジプロモトシルオキシエテンの3連続交差カップリング反応について紹介する<sup>7)</sup>。

## 2. CF<sub>3</sub> 基置換ジプロモトシルオキシエテンの立体選択的カップリング反応

### 2.1 反応設計

以前に、われわれはジクロロトリフルオロアセ

\*Masaki Shimizu 京都大学 大学院 工学研究科 准教授