

精密有機合成化学研究領域の最新の研究

精密有機合成化学

当研究室では、下記の3テーマを中心に研究を進めている。

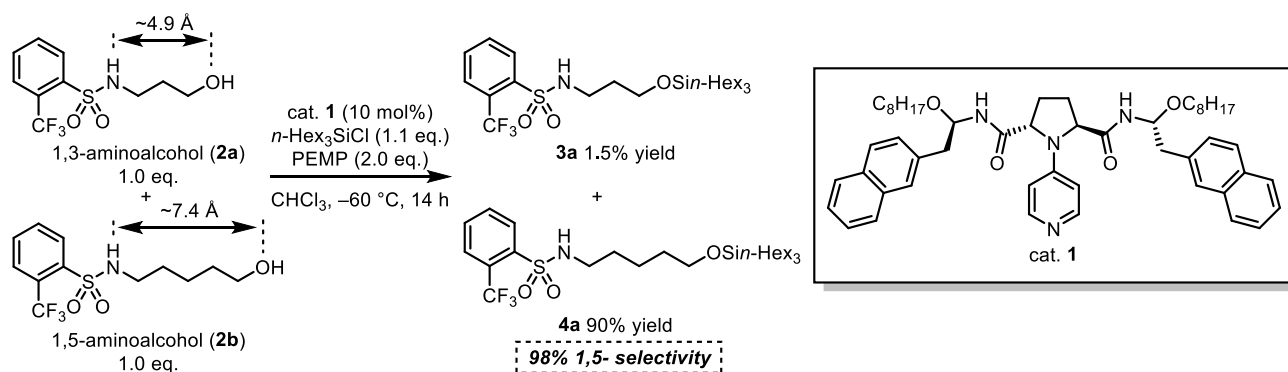
- ・有機分子触媒による位置及び立体選択的分子変換
- ・不斉記憶現象及びこれに基づく不斉反応の開発
- ・ロジウム二核錯体触媒による位置選択的C-H官能基化

本発表ではそれぞれのテーマに関して最近の研究成果を紹介する。

1. 分子認識型触媒を用いるアミノアルコールの鎖長識別シリル化

当研究室では糖類を初めとする多官能基性化合物に対する位置選択的官能基変換法の開発に取り組んでおり、分子認識側鎖を持つ4-ピロリジノピリジン (PPY) 型触媒 **1** 及びその類縁体を用いた種々の位置選択的反応を報告している。今回我々は、生物活性天然物や医薬品に多く含まれる部分構造であるアミノアルコールに着目し、特定の鎖長のアミノアルコールに対する選択的 *O*-シリル化反応を開発した。

アミノ基をオルトトリフルオロメチルベンゼンスルホニル基で保護した 1,3-アミノアルコール **2a** および 1,5-アミノアルコール **2b** は共に、立体的及び電子的に似通った環境の水酸基を有する。**2a** 及び **2b** の当量混合物に対してシリル化を行うと、触媒 **1** は官能基間の距離を識別することでシリル化体 **3b** を 90% 収率、98% の選択性で与えた (Scheme 1)。



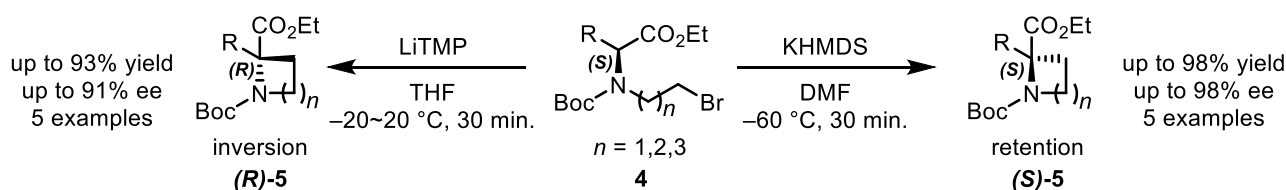
Scheme 1. Chain-length selective organocatalytic silylation of aminoalcohols

2. アミノ酸誘導体の不斉記憶型 enantiodivergent 環化反応

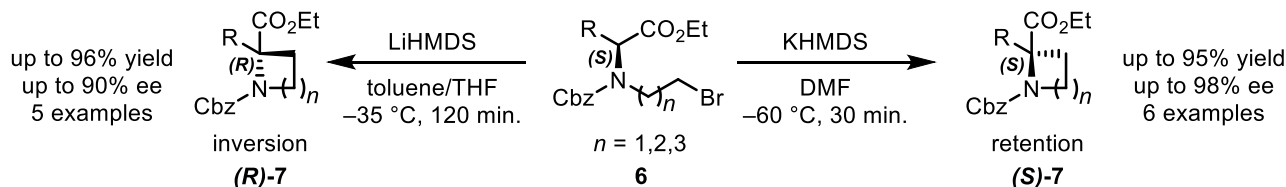
当研究室では Boc 保護アミノ酸誘導体 **4** の不斉記憶型 enantiodivergent 環化反応を報告している (Scheme 2)。本反応では Boc 基の嵩高さが立体選択性発現に重要であると想定していたが、置換基効果を精査する中で窒素保護基の嵩高さに関わらず環化反応が立体選択的に進行することを見出した。そこで、窒素保護基として汎用される Cbz 基を有するアミノ酸誘導体 **6** を用いて検討を行い、不斉記憶型環化反応により両エナンチオマーを作り分けることに成功した。

Cbz 保護アミノ酸誘導体 **6** に対し LiHMDS を作用させることで (*R*)-**7** が、KHMDS を作用させることで (*S*)-**7** が高収率、高立体選択的に得られた (Scheme 3)。本反応は種々のアミノ酸や炭素鎖長の異なる基質に対しても

適用可能である。本発表では enantiodivergency が発現する機構についても言及する。



Scheme 2. Enantiodivergent cyclization of *N*-Boc-protected amino acid derivatives

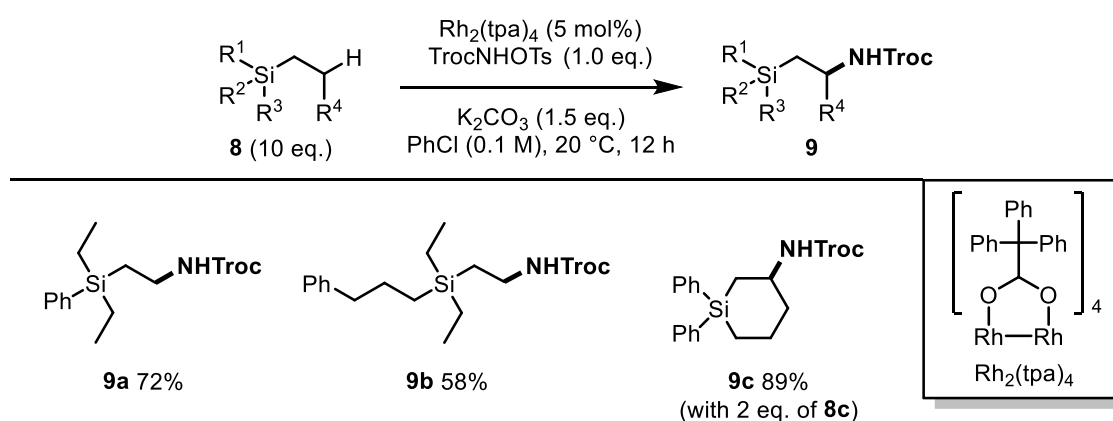


Scheme 3. Enantiodivergent cyclization of *N*-Cbz-protected amino acid derivatives

3. Rh 触媒を用いるシリル基 β 位選択的 C(sp³)-H アミノ化

有機化合物に最も直接的に窒素官能基を導入する手法として、近年 C-H アミノ化反応が活発に研究されている。しかし、有機化合物はその性質上多数の C-H 結合を有するため、その位置選択性の制御が必要となる。特に分子間 C-H アミノ化においては位置選択性の制御が困難なことが多い。当研究室ではこの位置選択性問題に取り組み、ケイ素原子の β 効果を活用した新規位置選択的 C(sp³)-H アミノ化を開発した。

トリエチルフェニルシラン **8a** に対して Rh₂(tpa)₄ 存在下、TrocNHOTs 及び塩基を作用させるとシリル基 β 位の C(sp³)-H 結合選択的にアミノ化反応が進行し、72% 収率で **9a** が得られた (Scheme 4)。本反応は高い化学選択性を示し、ベンジル位 C(sp³)-H 結合や、複数のシリル基 β 位 C(sp³)-H 結合を持つ基質についても第一級シリル基 β 位 C(sp³)-H 結合選択的に反応は進行した (**9b**)。第二級 C(sp³)-H 結合に関しても、環状シラシクロアルカン類は高い反応性を示し、基質当量を二当量まで低減しても高い収率かつ位置選択性で β-アミノ化体を与えた (**9c**)。



Scheme 4. Dirhodium-catalysed β-selective C(sp³)-H amination of alkylsilanes