

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17860

研究課題名(和文)新規キラル有機ヨウ素触媒を用いるトリフルオロメチル化反応の開発

研究課題名(英文)Development of trifluoromethylation reaction by using a novel chiral hypervalent iodine catalyst

研究代表者

河村 伸太郎(Kawamura, Shintaro)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員

研究者番号：60732956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：CF₃化合物は、優れた薬理活性を示すことから医薬や農薬として近年注目されている。本研究では、申請者のこれまでの研究成果からキラルな超原子価ヨウ素を触媒とするアルケンの立体制御を伴うトリフルオロメチル化反応の開発研究を行なった。本研究では酸化剤およびCF₃源の選択が重要となるため、詳細に検討したところ、フルオロ過酸化アルカノイルが目的の触媒反応の全ての素反応過程に用いることが可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Trifluoromethylated compounds as drugs and medicines have attracted much attention due to improved pharmaceutical activity. Based on my previous work, I designed a stereoselective trifluoromethylation of alkenes by using hypervalent iodine catalyst. A combination of oxidants and CF₃ sources is important to achieve the reaction and was examined carefully. As the result, a fluoro diacyl peroxide was found to be available for the each steps in the catalytic cycle of the desired reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：トリフルオロメチル化 過酸化トリフルオロアセチル

1. 研究開始当初の背景

近年、トリフルオロメチル化合物が多く医薬品候補群や農薬にみられる。トリフルオロメチル基を生理活性分子に導入することで、脂溶性、疎水性、代謝安定性が向上し、しばしば吸収、分布、代謝、排泄といった薬物動態を改善できるためである。このため、トリフルオロメチル基の導入手法は現在盛んに研究されている。特に、アルケン類を基質とする求電子的なトリフルオロメチル化反応は、この数年に非常に多くの学術論文が報告され、多様な骨格を有するトリフルオロメチル化合物が合成できるようになった。中でも、アルケンに対しトリフルオロメチル基と求核剤を一挙に導入できる二官能基化型の反応は、簡便に重要骨格をもつ分子を合成できることから有用である。しかし、同様な反応で立体制御を伴うトリフルオロメチル化反応の開発は著しく立ち遅れている。その原因の一つとして、合成反応としてのトリフルオロメチル化反応の開発研究は進展しているものの、その反応機構の解明が容易ではなかったことがあげられる。申請者らの研究室では、これまで超原子価ヨウ素トリフルオロメチル化試薬 (Togni 試薬) および銅触媒を組み合わせることでアルケンの二官能基化を伴うトリフルオロメチル化反応の開発を先駆的に研究してきた (図 1)。

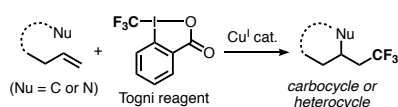


図 1. アルケンの二官能基化を伴うトリフルオロメチル化

さらに、申請者はその反応機構について詳細に調べた。そこでは、銅触媒はルイス酸として働き、Togni 試薬を活性化することで、超原子価ヨウ素上で目的の反応が進行することを明らかにすることができた (引用文献 1、図 2a)。

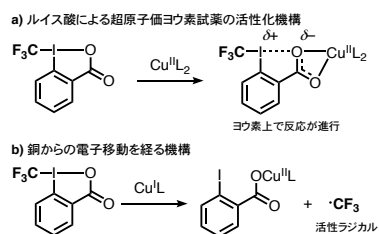


図 2. Togni 試薬を用いるトリフルオロメチル化反応において提唱されている機構

通常、同様な反応は銅から Togni 試薬への電子移動を伴う機構で進行すると考えられていた (図 2b)。このため、本研究では他に先駆けた知見を得ることができた。そこで、申請者はこの知見をもとに超原子価ヨウ素を

触媒化し、活性なヨウ素不斉場を近傍に構築できれば効率的に不斉反応が行えると考えた。

2. 研究の目的

キラル有機ヨウ素化合物を触媒とするアルケン類の二官能基化反応の開発を目的とする。立体制御を伴うトリフルオロメチル化反応は未だ容易ではなく、用いるアルケン基質にも制限があった。本研究では申請者がこれまでのトリフルオロメチル化反応の開発研究で得た機構的な知見をもとに光学活性な超原子価ヨウ素触媒を用いる立体選択的な反応の開発を行うことを目的とした (図 3)。

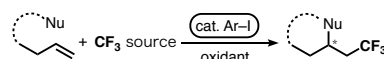


図 3. 本研究

キラル超原子価ヨウ素触媒を用いる合成反応は、近年著しい発展を遂げている。しかし、依然として可能な官能基変換反応は限られている。本研究は、トリフルオロメチル化合物の新規な合成手法を提供するとともに、超原子価ヨウ素化合物の合成化学への新たな応用手法という観点からも重要な位置付けになると考えられる。

3. 研究の方法

本研究では、キラル超原子価ヨウ素触媒を用いた立体選択的なアルケンの二官能基化を伴うトリフルオロメチル化反応の開発を最終目標とするが、同様な反応において有機ヨウ素化合物を触媒に用いることに成功した例はない。そこで、まずは有機ヨウ素触媒を用いるトリフルオロメチル化反応の開発を行う。具体的には、図 4 に示すように

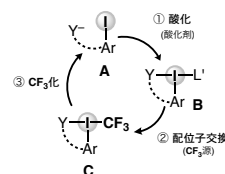


図 4. 想定される触媒サイクル

① 酸化、② 配位子交換、③ トリフルオロメチル化の素反応過程からなる触媒反応の開発を目指す。本検討では、触媒になる有機ヨウ素化合物および適切な酸化剤、トリフルオロメチル源の選択が重要になる。特に、トリフルオロメチル源は、安価で入手容易なものが望ましい。立体制御を伴わない触媒的トリフルオロメチル化反応を開発した後、反応の不斉化を行う。特に、図 4 に示したようなリンカー (Y) を有する有機ヨウ素化合物を用いて不斉場を構築し、超原子価ヨウ素上での求電子的トリフルオロメチル化反応において立体制御を行う。

4. 研究成果

申請者は、まずトリフルオロメチル源の検討を行うことにした。従来用いられてきたトリフルオロメチル源は高価なものが多く、より安価で汎用的な化合物を用いることが望ましい。そこで、トリフルオロアシル基を超原子価ヨウ素上に有する中間体を用いる反応を想定した。すなわちトリフルオロアシル基の脱炭酸を伴う反応によってトリフルオロメチル基がアルケンに導入できると考えた (図5)。

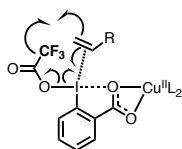


図5. 想定中間体

そこで、トリフルオロ酢酸無水物、尿素過酸化水素および *o*-ヨード安息香酸より既知法 (引用文献 2) によって系中で調整したトリフルオロアシル基を有する超原子価ヨウ素化合物をヨウ化銅触媒存在下で単純なアルケンと反応させた。その結果、低収率ながら二重結合の移動を伴うアリルトリフルオロメチル化反応が進行した (図6)。

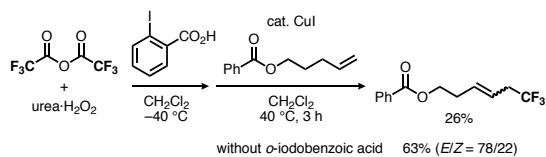


図6. 初期検討

しかしながら、反応条件を精査したところ、ヨード安息香酸を添加しない場合に、より高い収率で目的生成物が得られることが分かった。本反応は、図5に示した想定中間体ではなくトリフルオロ酢酸無水物および尿素過酸化水素から生じる過酸化トリフルオロアセチルがトリフルオロメチル源として反応性を有することが示唆された。一方で、ヨード安息香酸存在下または銅触媒を用いない場合においては原料の転化率は著しく低下することが分かった。これは過酸化トリフルオロアセチルがヨウ素を酸化するのに使われたためであると考えられ、銅触媒を添加しなければバックグラウンドでのトリフルオロメチル化反応が遅いということを示唆

している。申請者は、過酸化トリフルオロアセチルの反応性に着目し、その熱的安定性および種々の遷移金属触媒存在下での反応性を詳細に検証した。その結果、過酸化トリフルオロアセチルはジクロロメタン中 40 °C では、分解が見られなかった。また、1 価の銅塩を添加した場合は電子移動を起こし低温でも分解し、トリフルオロメチルラジカルを生成する。一方で、2 価の銅塩や鉄、マンガン塩とは反応性をほとんど示さなかった。また、 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ を触媒として用いた場合には高収率で目的の反応が進行することが明らかとなった (図7)。

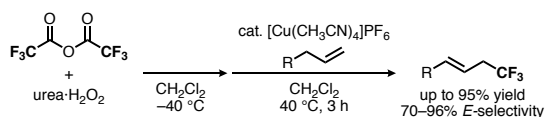


図7. トリフルオロ酢酸無水物を用いる実用的なアルケンのトリフルオロメチル化反応

これらの知見は、過酸化トリフルオロアセチルが目的の反応において酸化剤かつトリフルオロメチル源として潜在的に利用可能であることを示唆している。本研究では、超原子価ヨウ素触媒を用いるトリフルオロメチル化反応に有望な試薬を発見することに成功し、医薬、農薬の開発、製造に向けてより実用性の優れたトリフルオロメチル源を用いた反応を可能にすることができた。

<引用文献>

1. Shintaro Kawamura, Hiromichi Egami, Mikiko Sodeoka, "Aminotrifluoromethylation of Olefins via Cyclic Amine Formation: Mechanistic Study and Application to Synthesis of Trifluoromethylated Pyrrolidines" *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4865-4873.
2. T. Keri Page, Thomas Wirth, "Simple Direct Synthesis of [Bis(trifluoroacetoxy) iodo]arenes" *Synthesis* **2006**, *18*, 3153-3155.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Shintaro Kawamura, Daisuke Sekine, Mikiko Sodeoka, "Synthesis of CF_3 -Containing Oxazolines via

Trifluoromethylation of Allylamides with Togni Reagent in The Presence of Alkali Metal Iodides” *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 115-121. 査読有
Highlighted in SYNFACTS **2018**, *14*, 0015.

2. Sintaro Kawamura, Kento Dosei, Elena Valverde, Kiminori Ushida, Mikiko Sodeoka, “*N*-Heterocycle-Forming Amino/Carboperfluoroalkylations of Aminoalkenes by Using Perfluoro Acid Anhydrides: Mechanistic Studies and Applications Directed Toward Perfluoroalkylated Compound Libraries” *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12539-12553. 査読有

3. Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka, “Perfluoroalkylation of Unactivated Alkenes with Acid Anhydrides as the Perfluoro alkyl Source” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8740-8743. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

1. Shintaro Kawamura, Kento Dosei, Elena, Valverde, Kiminori Ushida, Mikiko Sodeoka, “Development of A Synthetic Method for Perfluoroalkylated *N*-Heterocycles Directed Toward Construction of Compound Libraries”, 日本化学会 第 98 春季年会, 2018 年 3 月, 千葉

2. Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka, “Development of Perfluoroalkylation of Unactivated Alkenes by Using Perfluoro Acid Anhydrides”, 第 97 回日本化学会春季年会」2017 年 3 月、横浜

3. Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka, “Practical Electrophilic Perfluoroalkylation of Alkenes”, French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会), 2016 年 5 月, 東京

4. 河村伸太郎 「実用的なペルフルオロアルキル化反応の開発」, 平成 28 年度若手研究者のためのセミナー (招待講演), 2016 年 7 月, 東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称：パーフルオロアルキル化化合物の製造方法
発明者：袖岡幹子、河村伸太郎
権利者：理化学研究所
種類：特許
番号：PCT/JP2016/086837

出願年月日：2016 年 12 月 12 日
国内外の別：外国

名称：パーフルオロアルキル化化合物の製造方法

発明者：袖岡幹子、河村伸太郎

権利者：理化学研究所

種類：特許

番号：2015-244124

出願年月日：2015 年 12 月 05 日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

1) 理研プレスリリース

「ペルフルオロアルキル化合物ライブラリーの構築-ペルフルオロアルキル基を持つ多様な含窒素複素環の合成-

http://www.riken.jp/pr/press/2017/20171109_1/

2) ChemStation (スポットライトリサーチ)

「アルケンの実用的ペルフルオロアルキル化反応の開発」

<https://www.chem-station.com/blog/2016/06/perfluoroalkylation.html>

3) 理研プレスリリース

「ペルフルオロアルキル化合物の実用的な合成法-安価で入手容易な酸無水物で医薬品や農薬の開発へ-

http://www.riken.jp/pr/press/2016/20160602_1/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河村 伸太郎 (KAWAMURA, Shintaro)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員

研究者番号：60732956

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし