

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05686

研究課題名(和文) 光学活性フルオロアルキル化合物の自在合成を指向した新規触媒反応の開拓

研究課題名(英文) Development of Catalytic Asymmetric Reactions for Synthesis of Chiral Fluoroalkylated Compounds

研究代表者

相川 光介 (Aikawa, Kohsuke)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任准教授

研究者番号：30401532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)： フッ素化合物は、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、特に医薬分野においてその応用が盛んに研究されている。中でもトリフルオロメチル基をはじめとするフルオロアルキル基を不斉炭素上に有する3級アルコール化合物群は、喘息、関節リウマチやアレルギー性鼻炎などの炎症性疾患に対する非ステロイド性抗炎症薬などのリード化合物として創薬分野において注目されている。

本研究では、上記した創薬分野で注目されるフルオロアルキル3級アルコールの実用的な触媒的不斉合成法の開発に成功した。また、その研究に端を発して見出したフッ素原子の特異性に由来する不斉触媒反応も開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品開発におけるフッ素化合物が果たす役割は大きい。現在上市されている医薬品のうち、フッ素を含むものは約150種類にのぼり、医薬品全体の2割を占める。近年では、入手容易なフッ素化合物を根幹物質として有機反応を利用することで、様々なフッ素化合物へ誘導する手法が開発されている。しかし、大部分は極めて高価なフッ素化合物を根幹物質としていることや、毒性の高い金属塩を当量以上用いた実用性に欠ける有機反応を利用している。従って、本研究成果である実用的なフルオロアルキル基導入法を用いることにより、フッ素化合物の合成・探索の効率を飛躍的に向上させることができ、医薬品合成プロセスに革新をもたらすと期待できる。

研究成果の概要(英文)： By virtue of the unique properties of fluorine atom, fluorinated organic compounds often affect pharmaceutical and agrochemical industry. Indeed, chiral fluoroalkylated compounds have received increasingly attention in the field of pharmaceutical science. For example, a number of non-steroidal glucocorticoid receptor modulators bearing the chiral fluoroalkylated tertiary alcohols were found to possess anti-inflammatory effects of a glucocorticoid but with reduced adverse effects, and hence have been searched as potential therapeutics for various inflammatory diseases, such as asthma, rheumatoid arthritis, and allergic rhinitis.

In this research, we developed practical synthetic methods of valuable and multi-functionalized derivatives of fluoroalkyl substituted tertiary alcohol and these analogues.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機フッ素化学 触媒的不斉合成 フッ素化合物 医薬品合成 トリフルオロメチル基 フルオロアルキル基 炭素-炭素結合形成反応 ルイス酸触媒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子構造中にフッ素原子を含む有機化合物は、他の原子では得られない材料特性や生物活性を示すことから、今日の高機能材料や医薬、農薬原体の開発研究に欠かせないものとなっている。しかしながら、有機フッ素化合物の合成には、これまで汎用されている非フッ素化合物の合成技術が適応できない場合が多く、中でもフッ素化合物の触媒的不斉炭素-炭素結合形成技術の開発は大きく立ち遅れていた。このような学術的背景から、当研究者は新規反応開発から実用化といった一連の基礎から応用への展開を視野に入れ、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発研究を展開してきた。

2. 研究の目的

有機フッ素化合物、特にフルオロアルキル基を有する化合物群は、医薬の鍵コンポーネントとして現代の有機合成化学分野では産・学を問わず必要不可欠となっている。このような背景の下、本申請研究は、高効率な触媒的不斉合成法を駆使することで、ファインケミカルズとして付加価値の高い様々な光学活性有機フッ素化合物を、簡単に、安価に、且つ安全に自在合成できる革新的合成プロセスを開発することを目的とする。

3. 研究の方法

CF₃化合物の医薬品としての利用は年々増加しており、特に CF₃基を不斉炭素上に有する光学活性 3 級アルコール化合物は、抗エイズ薬などに見られるように、大きな注目を浴びている。そこでまず初めに、様々な骨格を有する光学活性 3 級アルコール化合物の自在合成を指向した触媒的不斉合成法の確立を目指した。重要医薬品中間体である光学活性化合物を高効率に合成するために、これまで前例のない新しい触媒的不斉反応の開発を検討した。これらの反応は、反応の前後で失う原子がなく原子効率に極めて優れており、新規な糖質コルチコイド医薬品の重要中間体としてその需要は極めて高い。

1) 求電子剤としてトリフルオロピルベートを用いて前例のない触媒的不斉反応の開発を遂行する。

2) 求電子剤として様々な新規フルオロアルキル化合物を設計・合成し、触媒的不斉反応に適応させることで種々の光学活性有機フッ素化合物を合成する。

4. 研究成果

1) 2016 年度：我々は以前、パラジウム触媒を用いた新規環化付加反応の反応機構解析に基づいて、末端アルキン、フルオロメチルピルベートおよび芳香族化合物を用いた新規な触媒的不斉 3 成分連結反応を開発し学術誌に報告している。2016 年度は、さらなる展開を目指し求核剤として種々のオレフィンを検討し、スチレン誘導体を用いる高ジアステレオおよびエナンチオ選択的な新規 3 成分連結反応を開発した。まずキラル配位子のスクリーニングを行ったところ、BINAP 系配位子に関してホスフィン上をフェニルから p-トリルにするとエナンチオ選択性が最も高く、前回の結果とは全く異なり 3、5-キシリル、さらに最も高い DTBM 基ではエナンチオ選択性がむしろ低下した。また求核剤にシス-ベータ-メチルスチレンを用いたところ、最も高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で三連続不斉炭素を制御することに成功した。これらの 3 級アルコール誘導体は、非ステロイド系抗炎症薬の候補化合物として期待される。

2) 2017 年度：アゼチンとはオキセテンの O 原子が、N 原子に置き換わった小員環化合物である。アゼチンは本来不安定な高ひずみな小員環化合物であるため、基質適応範囲は狭く、合成法は非常に限られていることがわかる。また、アゼチンの置換基による安定性の議論はほとんどされておらず、アゼチンの性質について未解明な点が多く、さらなる研究の余地があると考えられる。このような背景のもと、2017 年度の研究では、CF₃基によって安定化されたアゼチンを [2+2]環化付加反応によって効率的に合成単離することを第一の目的とした。実験の結果、保護基にカルボニル基を有するイミンを用いると、カルボニル基が反応に関与し様々な副生成物が得られた。従って、Nos 基を有するイミンを合成しそれを用いることで、電子豊富なアルキンとの [2+2]環化付加反応による安定なアゼチンの合成を達成した。また、アゼチンの基質適応範囲の検討を行ったところ、アゼチンに様々な置換基を導入することにも成功した。さらに、アゼチンの熱的な安定性の評価を行い、置換基によるアゼチンの安定化効果を明らかにした。その結果、熱的安定性はアゼチン化合物の共役系の広がり及び置換基の電子効果に大きく依存し、オキセテンと同じ傾向を示すことに成功した。

3) 2018 年度：エチルトリフルオロピルベートをモデル基質として、ソフトなルイス酸性を有する銅触媒による不斉メチル化反応の検討を試みた。詳細な条件検討から、最適な条件を見出した。具体的には、溶媒に TBME、銅塩に CuTC、配位子として BTFM-Graphos を用いることで高いエナンチオ選択性で目的とするメチル付加体を得た。また、従来では合成することの困難であったトリフルオロピルベート類縁体の合成法も見出した。合成した類縁体を用いて反応検討し、ピルベート類縁体のエステル部位のアルキル基の高さを銅触媒が認識することを明らかにした。また、それを利用することでエナンチオ選択性の向上をもたらした。具体的には、合成した種々の基質を用いることでエチル基からシクロヘキシル基へとエステル部位が高くなるにつれてエナンチオ選択性が向上し、最高で 94% ee で目的物を得ることに成功した。以上よ

り、フルオロアルキルピルベート類縁体への銅触媒による不斉メチル化反応が初めて成し遂げられた。さらに、それまで得られた知見をもとに本反応の反応機構の考察を行った。本反応系が α -ケトエステル基質に対する特異的な反応であることなどの結果を考慮し、反応機構の推定も行った。

今後、エチルトリフルオロピルベートのみならずフルオロアルキルおよびペルフルオロアルキル単純ケトンのような反応性が高いことに加え、立体による識別が非常に困難な系においても不斉識別ができる反応系の開拓が必要とされる。フルオロアルキルおよびペルフルオロアルキル基を有する光学活性3級アルコールは医農薬の観点からだけでなく、機能性材料の分野においても新たな機能を発現する可能性を秘めており、今日までなかったものを有機化学者の手によって生んでいくことは有機合成化学者の醍醐味と言える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

1) J. Nitta, H. Motohashi, K. Aikawa, K. Mikami
Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reaction of Difluoriodomethane with Arylzinc Reagents
Asian J. Org. Chem. **2019**, 8 (5), 698-701 (SPECIAL ISSUE). DOI: 10.1002/ajoc.201900106

2) K. Aikawa, K. Yabuuchi, K. Torii, K. Mikami
Copper-catalyzed asymmetric methylation of fluoroalkylated pyruvates with dimethylzinc
Beilstein J. Org. Chem. **2018**, 14, 576-582. DOI: 10.3762/bjoc.14.44

3) K. Aikawa, K. Ishii, Y. Endo, K. Mikami
Copper-catalyzed allylic difluoromethylation of allyl carbonates with (difluoromethyl)zinc reagent
J. Fluorine Chem. **2017**, 203, 122-129.

[学会発表](計9件)

1) Kohsuke Aikawa
International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017 (招待講演), Catalytic Synthesis of Organofluorine Compounds using Fluoroalkyl-Metal Reagents, Ho Chi Minh City, Vietnam, 2017.6.8-10

2) 近藤大介, 本田和也, 相川光介, 三上幸一
第63回有機金属化学討論会, パラジウム触媒を用いた不斉三成分連結反応の開発, 2016年09月14日~2016年09月16日, 早稲田大学 西早稲田キャンパス

3) 牛山愛菜, 相川光介, 三上幸一
日本化学会第97春季年会, ジフルオロシクロプロパンの触媒的不斉合成法の開発, 2017年03月16日~2017年03月19日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス

4) 石井洸毅, 相川光介, 三上幸一
日本化学会第97春季年会, ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた触媒的不斉ジフルオロメチル化反応の開発, 2017年03月16日~2017年03月19日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス

5) 新田純基, 相川光介, 三上幸一
日本化学会第97春季年会, ジフルオロヨードメタンをジフルオロメチル源とする触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発, 2017年03月16日~2017年03月19日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス

6) 相川光介
第4回慶應有機化学若手シンポジウム(招待講演), 炭素-炭素結合形成反応を基盤とする含フッ素化合物の実用的合成法の開発, 2016年05月07日, 慶應義塾大学 矢上キャンパス

7) 相川光介
第33回有機合成化学セミナー 有機合成化学奨励賞受賞講演(招待講演), 炭素-炭素結合形成反応を基盤とする含フッ素化合物の立体及び位置選択的合成法の開発, 2016年09月07日, ニセコ ヒルトンニセコビレッジ

8) 相川光介
第13回創薬学領域セミナー(招待講演), 新反応および新試薬開発に立脚した有機フッ素化合物の実用的合成, 2016年10月14日, 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

9) 相川光介

第1回有機若手ワークショップ(招待講演), 立体および位置選択的炭素-炭素結合形成反応を用いる有機フッ素化合物の実用的合成法の開発, 2016年11月09日~2016年11月10日, 京都大学

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/okazoe/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。