

機関番号：32659

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 年度～2010 年度

課題番号：20590013

研究課題名 (和文) 創薬を先導する機能性有機フッ素化合物の創出

研究課題名 (英文) Preparation of functionalized organofluorine compounds toward drug discovery

研究代表者

田口 武夫 (TAGUCHI TAKEO)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00016180

研究成果の概要 (和文)：

本研究では、有機フッ素化合物の特異的な性質に着目した (1) 創薬研究を志向した有機フッ素化合物の分子設計と効率的な合成法の開発および (2) 新規な炭素酸の開発を基盤とする Lewis 酸触媒や Brønsted 酸触媒を用いた汎用性に富んだ合成反応の効率化が研究課題である。

創薬研究を志向した有機フッ素化合物の合成法の開発では ① ジフルオロアリル化合物を用いた脱フッ素アリル置換反応によるフルオロオレフィンの位置および立体選択的合成法を確立し、ジペプチドイソスター構造の合成に応用した。② 低原子価クロム Cr(II) に特徴的な反応として 1-フルオロアルケニルエステルの合成法を詳細に検討し、さらに生成物の二重アシル化剤としての反応性を明らかにした。③ 入手容易なトリフルオロアセトアルデヒド *N,O*-アセタールを合成素子として用いる反応として、2 当量のアルキルリチウムとのユニークな脱フッ素およびアルキル基転移反応を見出し、生理活性の面で興味を持たれるジフルオロケトン類の合成法へと発展させた。

新規な炭素酸触媒の開発を基盤とする有機合成反応の効率化については、ビス (トリフルオロメタン) スルホニル) メチル (TF_2CH) 基の炭素酸としての強い酸性度と置換基導入による構造修飾に着目して検討した結果、プロパン誘導体 $\text{TF}_2\text{CHCH}_2\text{CHTF}_2$ がシリルオキシフランやケテンシリルアセタールなどのケイ素求核種を用いた炭素-炭素結合形成反応に極めて有効な触媒であることを見出した。

研究成果の概要 (英文)：

On the basis of characteristic features of fluorinated organic molecules our research project consists of the following two parts; (1) development of versatile synthetic methods for organofluorine compounds directed to medicinal chemistry and (2) new carbon acid chemistry toward efficient catalysis of common synthetic reactions. Concerning the former subject we have successfully achieved the following reactions: ① Regio and stereoselective synthesis of fluorinated olefins through the defluorinative allylic alkylation of difluorohomoallylic alcohols by copper mediated Grignard reaction or by copper free alkylaluminum reaction, and the further elaboration for the preparation of the corresponding dipeptide isosteres. ② An efficient preparation of 1-fluoroalkenyl ester utilizing low valent chromium chemistry and the investigation of their reactivity as double acylating reagents. ③ Preparation of α,α -difluoroketone derivatives through the unique reaction of trifluoroacetaldehyde *N,O*-acetals with alkyl lithium reagents. In the latter subject, we found that tetrakis(1,1,3,3-trifluoromethanesulfonyl)propane works as an extremely effective catalyst for the carbon-carbon bond forming reactions of enol silyl ethers as nucleophiles with carbonyl compounds such as α,β -unsaturated ketones, α,β -unsaturated aldehydes and sterically hindered ketones.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機フッ素化学、フルオロアルケン、ペプチドイソスター、トリフルオロメチル、トリフリル基、炭素酸、

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物はフッ素の特異的な性質に基づく極めて特徴的な性質を発揮するため、生理活性や材料物性の面で注目されており、特に医農薬分野でフッ素はドラッグデザインに不可欠な地位を占めている。申請者は、多年にわたる有機フッ素化学研究の蓄積を踏まえて、フッ素の特異的な性質と生体関連物質の代謝や受容体との相互作用などの知見に基づいた機能性フッ素化合物の合成を検討している。目標化合物の効率的な合成は研究課題の達成の鍵を握るものであり、フッ素系化合物に特有な新規合成反応の開発を精力的に展開している。また、有機合成の効率化において触媒開発は重要な研究課題であり広範で競争的な研究が国際的に展開されている。申請者は有機フッ素化合物の特異的な性質に着目した新規な Lewis 酸や Brønsted 酸触媒の開発を基盤とする反応の効率化についても継続的に検討を積み重ねている。

2. 研究の目的

上記に述べた研究背景とこれまでの研究成果を踏まえて下記を研究目標とした。なお、研究の進捗状況に応じて展開の最適化を図ることに務めた。

(1) ペプチドミメティクスを指向したフルオロオレフィン誘導体の合成法の開発：

生理活性ペプチドの多くは生体に投与した時、加水分解酵素の作用により分解して失活するため医薬品としての利用は難しいとされている。一方、フルオロオレフィン はアミド結合に酷似した立体的および静電的な性質を有するが、加水分解酵素の作用は受けられないため生体内では安定であると考えられる。そこで任意のジペプチド構造に対応するフルオロオレフィン誘導体の一般性に富んだ効率的な合成法の開発を目的とした研究を行った。

(2) 酵素阻害活性を指向したフッ素置換アルケニルエステル類の合成と反応性に関する検討：

ジブロモフルオロメチルカルビニルエステル誘導体を低原子価クロム Cr(II)で処理すると、特異なエステル基転位反応が進行し1-フルオロアルケニルエステル誘導体が高収率かつ立体選択的に生成することを見出している。生成物である1-フルオロアルケニルエステル構造はエステラーゼなどの加水分解酵素に対して酵素中の求核中心のアシル化に基づく阻害剤として機能することが期待される。そこで本反応の基質一般性ならびに生成物である1-フルオロアルケニルエステルの二重アシル化剤としての反応性について検討を行う。

(3) トリフルオロアセトアルデヒド *N,O*-アセタールを用いる有用なフッ素化合物の合成法の開発：

有機フッ素化合物の効率的な合成において、入手が容易で適度に官能基化されたフッ素化合物をビルディングブロックとして利用することは一般的であり、フッ素化試薬の開発と並んでこれらを用いた反応開発は重要である。申請者は、安価で入手容易なトリフルオロアセトアルデヒドヘミアセタール類から導いたトリフルオロアセトアルデヒド *N,O*-アセタールが有機リチウム試薬との反応でフッ素の脱離とアルキル基の転移を伴った極めてユニークな反応性を示すことを見出した。そこで本反応の有機フッ素化合物合成への展開を詳細に検討し、新規で有用性に富んだ反応の確立を目指した。

(4) 新規な Brønsted 酸触媒の開発を基盤とする有機合成反応の効率化に関する研究：

トリフルオロメタンスルホニル基 (Tf 基) は中性の置換基の中で最強の電子求引性を発揮し、同一炭素上にこれを 2 つ有するビス (トリフルオロメタンスルホニル) メタン (Tf_2CH_2) は気相での酸性度が硫酸よりも大きい炭素酸である。Tf 基を有する酸素酸 TfOH や窒素酸 Tf_2NH のような Brønsted 酸さらにはこれらをリガンドとする Lewis 酸が優れた触媒として数多くの有機合成反応に利用されている。このような酸素酸や窒素酸ではこれ以上の構造修飾は不可能であるが、 Tf_2CH 基においては四面体構造の sp^3 炭素が酸性度の大きな水素原子の他に任意の置換基を結合することができるため、多様な構造修飾に基づく新規な Brønsted 酸触媒の開発が期待される。本研究ではメタン化合物 Tf_2CH_2 を用いた触媒開発から発展させて、 Tf_2CH_2 とホルムアルデヒドとの反応で容易に得られるプロパン化合物 $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$

を触媒に用いたシリルオキシフランやケテンシリルアセタールなどのケイ素求核種の反応の効率化を検討した。さらに、新規で有効な Tf_2CH 基導入反応についても詳細に検討した。

3. 研究の方法

研究実施の母体は大学所属の研究室であり、申請者が主宰する当研究室の助教で研究分担者の矢内博士と大学院生および卒論生を共同研究者として、上記の研究の目的で述べたテーマに沿って実験研究を進めた。さらに、ペプチドイソスターに関する研究の一部は東京女子医科大学の岡田みどり博士らとの、また炭素酸に関する研究については九州大学三島正章博士、園田高明博士らとの共同研究も展開している。

4. 研究成果

(1) ペプチドミメティクスを指向したフルオロオレフィン誘導体の合成法の開発については、ジフルオロアリル化合物の脱フッ素アリル置換反応による官能基化されたフルオロオレフィン化合物の簡便で応用性に富んだ合成法の確立に成功し、現在これらの反応の基礎と応用両面から詳細な検討を加えている。具体的には、申請者はこれまでの研究成果を踏まえて基質の反応性と生成物の応用性に照らしてジフルオロホモアリルアルコール構造を反応基質としてデザインし、炭素—フッ素結合の活性化法として、有機金属試薬と銅(I)触媒の系やフッ素とアルミニウムの親和性を利用した反応系を用いることにより目的とした脱フッ素アルキル化反応を位置および立体選択的に進行させることに成功した。得られた生成物からジペプチドイソスターに対応する官能基と置換基を具備した構造への変換が容易であることも示

した。

(2) フッ素置換アルケニルエステル類の合成と反応性に関する検討では、これまでの反応条件の改良について CrCl_2 よりも CrCl_2/Mn 系を用いると反応時間が大幅に短縮されることを見出した。また、立体的にかさ高いエステルや α,β -不飽和エステルも収率よく転位生成物を与えることを見出すなど一般性の拡大を実現した。さらに、生成物の1-フルオロアルケニルエステル類が1,2-ジアミンとの反応で本エステル由来の非対称ジアミドが生成することを確認し、二重アシル化剤として機能することをしました。

(3) トリフルオロアセトアルデヒド N,O -アセタールを合成素子として用いるフッ素化合物の合成法の開発については、まず本 N,O -アセタール化合物に2当量のアルキルリチウム反応剤を作用させると速やかにフッ素の β -脱離と位置特異的なアルキル導入反応が進行し、さらに系内に生じた中間体の求電子剤処理によって種々の結合形成が可能であることを見出した。特に求電子剤としてアルデヒドやケトンを用いたときの生成物である α,α -ジフルオロケトン誘導体は、各種のプロテアーゼに対する遷移状態ミミックとして機能することが知られているなど、メディシナルケミストリー領域での応用が期待される。さらに、得られた N,O -アセタール化合物はフッ素置換により加水分解に対して安定であり、ケトンへの変換は困難である。この事実は N,O -アセタール構造は保護されたケトンと見なすことができ、分子内の他の部分での種々の変換に利用できる。 N,O -アセタール化合物の脱保護には N -ベンジル誘導体を用いて酸性条件下、接触還元により容易に行えることを見出した。以上の知見はトリ

フルオロセトアルデヒド N,O -アセタール構造のユニークな反応性という学術的な意義に加えて、生理活性の面から興味を持たれる種々のジフルオロ化合物の効率的な新規合成法を提供するものである。

(4) 新規な Brønsted 酸触媒の開発を基盤とする有機合成反応の効率化に関する研究では、 Tf_2CH_2 とホルムアルデヒドとの反応で容易に得られるプロパン化合物 $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ が有機合成で重要な反応であるカルボニル化合物同士(求核種は対応するケイ素誘導体を用いる)での各種の炭素-炭素結合形成反応に極めて有効な触媒として機能することを明らかにした。触媒の本体はこの炭素酸とケイ素求核種の反応で系内に発生するケイ素化合物が Lewis 酸触媒としてカルボニル基を活性化するものと考えている。これまで汎用されている酸素酸や窒素酸あるいは金属化合物の Lewis 酸触媒の多くが吸湿性であったり、吸湿により失活するなど安定性に欠けるため、取り扱い上の問題点をもっている。これに対してこの炭素酸は吸湿性はなく、室温、空气中で安定な結晶性物質で極めて取り扱いが容易である。炭素酸 $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ の X 線結晶構造解析と気相酸性度の測定を行い、硫酸よりも強酸であることや結晶状態では酸性プロトンの周辺が立体的に込み合った構造であることを明らかにした。 $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ は、シリルエノール求核種と α,β -不飽和エノン、 α,β -不飽和アルデヒドや立体的に込み合ったケトンとの(vinylogous) Mukaiyama-Michael 反応や Mukaiyama-aldol 反応において低濃度でこれらの反応を効率よく進行させる触媒であることを確立することができた。現在、さらに新規な炭素酸構造の創出と触媒開発への展開を目的として Tf_2CH -構造の導入反

応についても詳細な検討をおこなっている。

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 8 件)

① H. Yanai, H. Okada, A. Sato, M. Okada, T. Taguchi. Copper-free defluorinative alkylation of allylic difluorides through Lewis acid-mediated C-F bond activation. 査読あり Tetrahedron Lett., 52, 2011, 2997-3000.

② D. Watanabe, M. Koura, A. Saito, H. Yanai, Y. Nakamura, M. Okada, A. Sato, T. Taguchi. Copper mediated defluorinative allylic alkylation of difluorohomoallyl alcohol derivatives directed to an efficient synthetic method for (Z)-fluoroalkene dipeptide isosteres. 査読あり J. Fluorine Chem. 132, 2011, 327-338.

③ H. Yanai, A. Takahashi, T. Taguchi, 1,4-Addition of Silicon Dienoates to α , β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by In situ-generated Silicon Lewis Acid. Chem. Commun. 査読あり 2010, 46, 8728-8730.

④ H. Yanai, Y. Yoshino, A. Takahashi, T. Taguchi. Carbon Acid Induced Mukaiyama Aldol Reaction of Sterically Hindered Ketones. J. Org. Chem. 査読あり 75, 2010, 5375-5378.

⑤ H. Yanai, T. Taguchi. Trihaloacetaldehyde *N,O*-acetals: useful building blocks for dihalomethylene compounds. 査読あり Tetrahedron, 66, 2010, 4530-4541.

⑥ A. Takahashi, H. Yanai, M. Zhang, T. Sonoda, M. Mishima, T. Taguchi. Highly Effective Vinylogous Mukaiyama-Michael Reaction Catalyzed by Silyl Methide Species Generated from 1,1,3,3-Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane. 査読あり J. Org. Chem., 75, 2010, 1259-1265.

⑦ H. Yanai, T. Taguchi. Novel defluorinative alkylation of trifluoroacetaldehyde *N,O*-acetal derivatives and its application to multi-component reaction. Chem. Commun., 査読あり 2009, 1034-1036.

⑧ A. Takahashi, H. Yanai, T. Taguchi. Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: Highly effective Brønsted Acid Catalyst for Vinylogous Mukaiyama-Michael Reaction of α,β -Enones with Silyloxyfurans. Chem. Commun., 査読あり 2008, 2385-2387.

[学会発表] (計 13 件)

① 矢内 光, 三村英之, 河田恒佐, 田口武夫. トリフルオロアセトアルデヒド *N,O*-アセタール: C-F 結合切断に基づくジフルオロメチルアニオン前駆体としての利用. 第 32 回 フッ素化学討論会, 2008 年 11 月, 名古屋

② 高橋 新, 矢内 光, 田口武夫. 炭素酸触媒を用いるビニロガス Mukaiyama-Michael 反応の開発. 第 32 回 フッ素化学討論会, 2008 年 11 月, 名古屋

③ 矢内 光, 吉野泰裕, 高橋 新, 田口武夫. テトラキス(トリフルオロメタンシルホニル)プロパンを Brønsted 酸触媒とするビニロガス Mukaiyama-aldol 反応の開発. 第 32 回 フッ素化学討論会, 2008 年 11 月, 名古屋

④ 佐藤謙介, 矢内 光, 福田寛人, 中村裕子, 岡田みどり, 田口武夫. 脱フッ素アシル置換反応による官能基化されたフルオロアルケンの合成. 第 32 回 フッ素化学討論会, 2008 年 11 月, 名古屋

⑤ 高橋 新, 矢内 光, 加藤麻衣子, 田口武

夫, テトラキス (トリフルオロメタンスルホニル) プロパンを炭素酸触媒として用いた 2-シリルオキシフランの α, β -不飽和アルデヒドに対する共役付加反応. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月, 京都

- ⑥ 矢内 光, 市川辰徳, 田口武夫. ポリハロケトン類の有用な保護基: *N*-ベンジル-*N, O*-アセタール. 第 33 回 フッ素化学討論会, 2009 年 10 月, 東京
- ⑦ 高橋 新, 矢内 光, 田口武夫. 炭素酸触媒を用いるジアステレオ選択的ビニロガス Mukaiyama-Michael 反応. 第 33 回フッ素化学討論会, 2009 年 10 月, 東京
- ⑧ 吉野泰裕, 高橋 新, 矢内 光, 田口武夫. 立体的に込み合ったケトンに対する効率的な Mukaiyama アルドール反応の開発. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山
- ⑨ 佐藤謙介, 矢内 光, 佐藤 梓, 中村裕子, 岡田みどり, 田口武夫. 3,3-ジフルオロ-1-アルケンを用いるフルオロアルケニルアジドの位置および立体選択的合成. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山
- ⑩ 矢内 光, 岡田はる奈, 佐藤 梓, 岡田みどり, 田口武夫. ジフルオロホモアリルアルコール類に対する多彩な脱フッ素アリル置換反応. 第 34 回フッ素化学討論会, 2010 年 10 月, 札幌
- ⑪ 矢内 光, 高橋 新, 田口武夫. シリルビス (トリフルオロメタンスルホニル) メチドを触媒とする α, β -不飽和アルデヒドへの 1,4-付加反応. 第 34 回フッ素化学討論会, 2010 年 10 月, 札幌
- ⑫ 小倉 弘, 藤田聖也, 矢内 光, 田口武夫. アレーン骨格を利用した多価炭素酸の合成

と酸触媒としての利用. 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡

- ⑬ 矢内 光, 岡田はる奈, 佐藤 梓, 岡田みどり, 田口武夫. ジフルオロホモアリルアルコールの C-F 結合活性化を基軸とするフルオロオレフィン, クロロオレフィンの選択的合成. 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡

[図書] (計 1 件)

- ① 田口武夫, 他 (分担執筆), 三共出版, フッ素化学入門 2010 基礎と応用の最前線, 2010, 全 537 ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ビス (トリフルオロメタンスルホニル) エチル基を有する化合物及び酸触媒、並びにその製造方法

発明者: 田口武夫、矢内光

権利者: セントラル硝子株式会社、東京薬科大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-281174

出願年月日: 22 年 12 月 17 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口武夫 (TAGUCHI TAKEO)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 00016180

(2) 研究分担者

矢内 光 (YANAI HIKARU)

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号: 10408685