

機関番号：13904

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21750096

研究課題名（和文）

 α -ハロカルボニル化合物を合成素子とした光学活性ハロゲン化物の効率合成

研究課題名（英文）

Efficient Synthesis of Optically Active Halogenated Compounds with α -Halocarbonyl Compounds

研究代表者

柴富 一孝 (SHIBATOMI KAZUTAKA)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：00378259

研究成果の概要（和文）：

フッ素を含む有機化合物は医薬品、およびその候補分子の合成に極めて有用である。中でも不斉炭素上にフッ素原子を持つ光学活性化合物はその効果的な合成法の開発が強く求められている。本研究では α -クロロケトエステルの不斉フッ素化反応、および α -フルオロエノンの不斉 Diels-Alder 反応に成功した。これにより従来合成が困難であった幾つかの光学活性フッ素化合物を高い光学純度で合成することに成功した。これらのフッ素化合物は新薬の分子設計において有用なビルディングブロックとなると期待される。

研究成果の概要（英文）：

Fluorinated organic molecules are known to be quite important in the synthesis of drugs and their candidates. Efficient synthetic methods for these compounds, especially having a fluorinated chiral carbon center, are strongly required. Here, we succeeded in asymmetric fluorination of α -chloro ketoester, and also succeeded in asymmetric Diels-Alder reaction of α -fluoro enone. These reactions afforded some new class of chiral fluorinated compounds with high optical purity. These compounds are expected to be useful building blocks for drug design.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応

1. 研究開始当初の背景

フッ素原子を持つ有機化合物は創薬化学に置いて極めて重要である。生物活性物質の一部にフッ素原子を導入することにより、その活性や体内動態に好ましい影響を与える例が数多く報告されている。実際に現在上市されている医薬品の約20%がフッ素原子を

含んでいる。しかしながらその多くは芳香環へフッ素が導入された化合物、もしくはトリフルオロメチル基を持つ化合物であり、不斉炭素上へフッ素原子を導入した例は数少ない。これは分子機能の問題ではなく、不斉炭素上へ立体選択的にフッ素を導入する手法がごく限られているという合成化学上の問

題に起因する。すなわち自在なフッ素化不斉炭素の構築法が十分に確立されれば、薬物分子設計の自由度は飛躍的に広がり、数少ないリード化合物からも有効な原薬の発見が期待できる。このような背景からフッ素化された不斉炭素の立体選択的な構築法の開発が強く求められている。

2. 研究の目的

触媒的不斉合成法により効果的にフッ素化不斉炭素を構築することを主な目的とした。触媒的不斉合成は、ごく少量の光学活性源から大量の光学活性化合物を合成し得ることからコストパフォーマンス・環境調和型化学プロセスの両観点から理想的なキラルテクノロジーである。フッ素化された不斉炭素を構築する手法は大きく二つのカテゴリーに分類できる。一つはプロキラル炭素への直接的なフッ素化反応であり、二つ目はフッ素化された炭素-炭素二重結合への付加型の反応である (Shibatomi, K. *Synthesis*, 2010, pp.2679.)。自在なフッ素化合物の合成のためには両者を相補的に活用することが不可欠である。今回前者の手法を用いた gem-クロロフルオロカルボニル化合物の合成とこの求核置換反応による多様なフッ素化合物の合成法の開発を目的とした。さらに後者の手法にも着目し、フルオロオレフィンの不斉 Diels-Alder 反応によるフッ素化シクロヘキセン類の不斉合成も併せて検討することとした。

3. 研究の方法

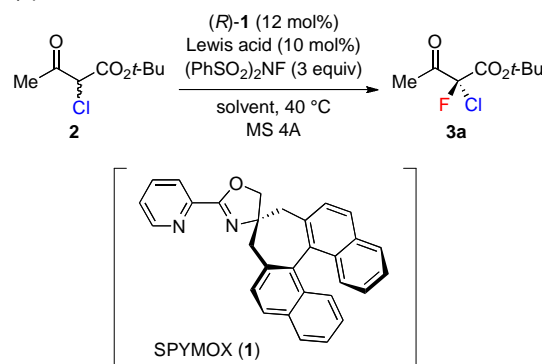
第一にキラルルイス酸触媒を利用した gem-クロロフルオロ化合物の不斉合成を計画した。さらに本化合物の塩素原子を脱離基とした求核置換反応による様々なキラルフッ素化合物への誘導化を考えた。本手法はクロロフルオロ化合物の合成段階で一度高レベルの立体制御に成功すれば、この光学純度を維持したまま様々な含フッ素誘導体が合成できる点に大きなアドバンテージが有る。このようなクロロフルオロ化合物の不斉合成、およびその誘導化反応はこれまでほとんど報告がない。キラルルイス酸触媒としては最近我々が独自に開発したスピロ型キラルオキサゾリン型触媒を用いることとした (Shibatomi, K.; Muto, T.; Sumikawa, Y.; Narayama, A.; Iwasa, S. *Synlett* 2009, pp. 241.)。次にフルオロオレフィンをジエノフィルとした不斉 Diels-Alder 反応によるフッ素化シクロヘキセンの不斉合成を計画した。シクロヘキセン骨格は様々な薬物の基本骨格として汎用される。しかしながら同反応によるフッ素化シクロヘキセンの不斉合成はこれまでにならずに1例しか報告が無く、そのエナンチオ選択性は46%eeに留まっていた (Essers, M.; Ernet, T.; Haufe, G. *J.*

Fluorine Chem. 2003, **121**, 163.)。本研究では以前に山本らにより開発されたキラルオキサゾリン触媒 (Futatsugi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, **44**, 1484.) を用いることで高立体選択的なフルオロオレフィンの不斉 Diels-Alder 反応を試みた。

4. 研究成果

まず始めに gem-クロロフルオロケトエステルの触媒的不斉合成を行った。光学活性触媒としてスピロ型キラルオキサゾリン配位子 (1) のルイス酸錯体を用いることとし、反応条件の最適化を行った。図1に示すように α -クロロ- β -ケトエステル (2) の求電子的フッ素化剤による不斉フッ素化反応をモデル反応とした。種々のルイス酸性金属、反応溶媒を検討した結果、二価銅錯体をベンゼン中で持ちこつることにより最も高い収率、エナンチオ選択性で目的のクロロフルオロ化合物 (3a) が得られることが明らかとなった。

図1.

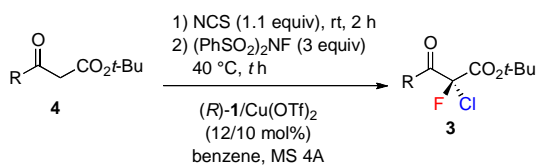


entry	Lewis acid	solvent	time (h)	yield (%)	%ee
1	Ni(ClO ₄) ₂	benzene	18	57	0
2	Mg(OTf) ₂	benzene	22	54	6
3	Zn(OTf) ₂	benzene	38	81	80
4	Cu(OTf) ₂	benzene	8	83	90
5	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	11	61	52
6	Cu(OTf) ₂	Et ₂ O	13	72	60

そこで同触媒系を用いて1ポットでの連続的な塩素化-フッ素化反応によるクロロフルオロ化合物の合成を試みた。すなわち、 β -ケトエステル (4) を出発原料として、10mol% のルイス酸触媒存在下で N-クロロコハク酸イミド (NCS) による塩素化反応を行い、反応終了後引き続きフラスコ内に N-フルオロベンゼンスルホンイミドを加え不斉フッ素化を行うことでクロロフルオロケトエステル (3) を合成した。基質一般性を検討したところ図2に示すように様々な β -ケトエ

テルが良好な収率、および高いエナンチオ選択性で目的のクロロフルオロケトエステルへ変換された(図中の Np は 1-naphthyl 基)。本反応においてモノクロロ化合物を単離する必要は無く、1ポットで2段階のハロゲン化が円滑に進行し対応するクロロフルオロ化体が得られる。得られたクロロフルオロ化合物の絶対配置はエックス線結晶構造解析により決定した。

図2.

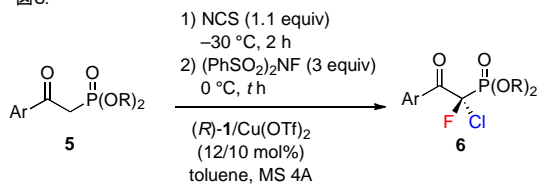


entry	product	t (h)	yield (%)	%ee	
1		3a	8	70	90
2		3b	17	67	92
3		3c	19	63	80
4		3d	4	67	92
5		3e	6	71	92
6		3f	24	73	82

さらにβ-ケトホスホネート(5)を基質として同様に反応を行った。その結果図4に示すように、種々のgem-クロロフルオロ-β-ケトホスホネート(6)が良好な収率、高いエナンチオ選択性で得られた。gem-クロロフルオロ-β-ケトホスホネートの合成は本研究が初の報告例となる。

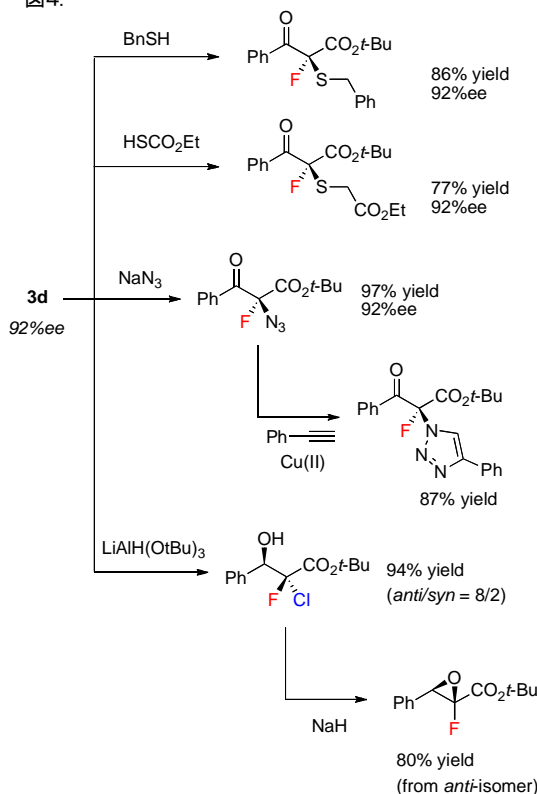
また図2で合成したgem-クロロフルオロケトエステル(3)は多様なフッ素化合物の合成中間体として利用可能であることを明らかにした。例えば図4に示すように、チオール・アジドを求核剤としたSN2反応により、対応するチオエーテル・フルオロアジドを合成することに成功した。さらにアジド化合物はトリアゾール体へと変換される。またケトン部分を還元した後NaHで処理することによりフルオロエポキシドへと誘導可能である。これら一連の工程に置いて化合物の光学純度は全く損なわれなかった。合成した誘導化体はすべて新規なフッ素化合物であり、薬物分子設計における新たな構造モチーフとして期待できる。

図3.



entry	product	t (h)	yield (%)	%ee	
1		6a (R = Me)	24	73	92
2		6b (R = Et)	24	78	84
3		6c	24	55	90
4		6d	50	52	92
5		6e	65	64	90
6		6f	70	69	86

図4.



次にフルオロオレフィン類をジエノフィルとした不斉Diels-Alder反応を行った。始めに既知の手法に基づいて2-fluorohepten-1-en-3-one(7)を合成し、これをジエノフィルとして用いた。光学活性触媒としてはオキサザボロリジン触媒(8)を利用した。

フルオロエノン (7) と5等量のシクロペンタジエンを 10 mol%の触媒 (8) 存在下で -78 °C, 6時間反応させたところ, 対応するフルオロシクロヘキセン誘導体 (9) を75%収率 (exo/endo = 83/17), 94%ee (exo 体) で得ることに成功した (図5)。

図5.

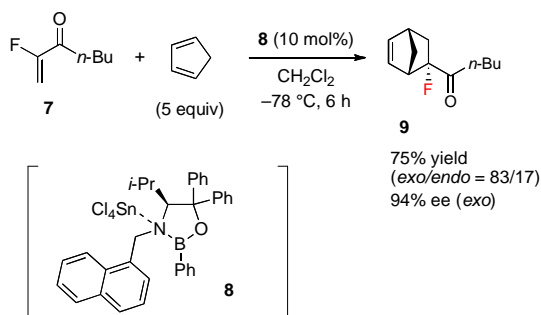
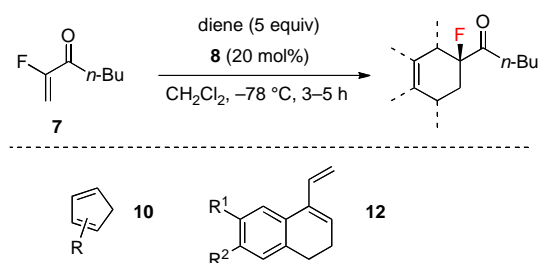


図6.



entry	product	yield (%)	dr	%ee
1	11a	61	98/2	91
2	11b	83	95/5	94
3	11c	82	97/3	92
4	13a	83	98/2	89
5	13b	75	>99/1	94
6	13c	85	>99/1	89

次に, 1置換シクロペンタジエン (10) を用いて反応を行った。1置換シクロペンタジエンは1置換体と2置換体の分離が困難であるため両異性体の混合物 (約1:1) を反応に付した。20 mol%の触媒 (8) を用いて同様の条件下反応を行ったところ, 2置換体のみが反応し対応する付加体 (11) を与えた。本反応は高いexo選択性, 及びエナンチオ選択性を示した (図6, entries 1-3; 90-94% de, 92-94% ee)。さらにDane's diene類縁体 (12) を用いて反応を行った。その結果反応はほぼ完全にendo選択的に進行し, 高いエナンチオ選択性で付加体 (13) を与えた (図6, entries 4-6; 89-94% ee)。なお生成物の立体化学は単結晶X線構造解析を行い決定した。

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4件)

- ① 柴富一孝, 二木建太郎, 小林史人, 岩佐精二, 山本尚, “Stereoselective Construction of Halogenated Quaternary Stereogenic Centers via Catalytic Asymmetric Diels-Alder Reaction”, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, 132巻, 2010, pp.5625-5627
- ② 柴富一孝, “Alternative Synthetic Strategies for Enantioselective Construction of Halogenated Chiral Carbon Centers”, *Synthesis*, 査読有, 巻数無し, 2010, pp.2679-2702

[学会発表] (計21件)

- ① 柴富一孝, “Stereoselective Synthesis of Fluorinated Cyclohexene Derivatives via Asymmetric Diels-Alder Reaction”, 20th Winter Fluorine Conference, 2011年1月12日, フロリダ (米国)
- ② 柴富一孝, “Enantioselective Construction of Fluorinated Quaternary Stereogenic Centers via Catalytic Asymmetric Diels-Alder Reaction”, *Pacificchem-2010*, 2010年12月17日, ホノルル (ハワイ)
- ③ 柴富一孝, “フッ素化された不斉炭素の高立体選択的構築法”, 第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (招待講演), 2010年11月6日, 豊橋技術科学大学 (愛知)
- ④ 柴富一孝, “Enantioselective Construction of Fluorinated Chiral Carbon Centers”, *BIT's 1st Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis 2010*, 2010年5月21日, 北京 (中国)

- ⑤ 柴富一孝, “Highly Enantioselective Synthesis of α , α -Chlorofluoro Carbonyl Compounds”, 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2009年11月12日, リーガロイヤルホテル京都 (京都)
- ⑥ 柴富一孝, “Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric α -Halogenation of Carbonyl Compounds”, 第56回有機金属化学討論会, 2009年9月11日, 同志社大学 (京都)
- ⑦ 柴富一孝, “有機分子の高選択的ハロゲン化反応の開拓”, 有機合成化学協会東海支部「若手研究者のためのセミナー (招待講演)», 2009年7月18日, 静岡県立大学 (静岡市)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 光学活性シクロヘキセン誘導体の製造方法、光学活性シクロヘキセン誘導体、並びにそれを用いた光学活性シクロヘキサジエン誘導体の製造方法及び光学活性シクロヘキサジエン誘導体

発明者: 柴富一孝, 松村靖

権利者: 豊橋技術科学大学, 旭硝子株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2010-233758
出願年月日: 2010年10月18日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://material.tutms.tut.ac.jp/STAFF/SHIBATOMI/pub.html.ja>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴富 一孝 (SHIBATOMI KAZUTAKA)
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 00378259

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号: