

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18966

研究課題名（和文）ヘテロ芳香環開環型フッ素化反応の開発

研究課題名（英文）Ring-breaking Fluorination of Heteroarenes

研究代表者

山口 潤一郎（Junichiro, Yamaguchi）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00529026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：フッ素化反応は、分子にフッ素を導入する手法であり、近年創薬における分子の機能性向上に対する最重要反応である。したがって、近年多くの（不斉）フッ素化反応が開発されていた。しかしながら、原料の骨格にフッ素を導入するものがほとんどであり、骨格を変換しながらフッ素を導入する手法の報告は少なかった。本研究では、ヘテロ芳香環のヘテロヘテロ結合を切断し、環を開きながらフッ素を導入する開環型フッ素化反応を見出した。本反応で得られる生成物は芳香族化合物のフッ素置換体ではなく、第三級フッ素化合物であり、骨格変換を伴う新形式のフッ素化反応といえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本反応は芳香族化合物のフッ素化反応ではあるが、得られる生成物は芳香族化合物のフッ素置換体ではなく、第三級フッ素化合物であり、骨格変換を伴う新形式のフッ素化反応といえる。開環型フッ素化反応は最近報告されているが、（ヘテロ）芳香環ではこの反応が初の例となった。また生成物はヘテロ環、シアノ基を含んでおりメディシナルケミストリーにおいても魅力的な合成中間体であると考えている。

研究成果の概要（英文）：Fluorination reactions, which involve introducing fluorine into molecules, have become one of the most crucial reactions in recent years for enhancing the functionality of molecules in drug discovery. Numerous (asymmetric) fluorination reactions have been developed in recent years. However, most of these methods focus on introducing fluorine into the existing molecular framework, with few reports on methods that introduce fluorine while altering the framework. In this study, we discovered an open-ring fluorination reaction that cleaves hetero-hetero bonds in heteroaromatic rings and introduces fluorine while opening the ring. The products obtained from this reaction are not fluorine-substituted aromatic compounds but tertiary fluorinated compounds, representing a new type of fluorination reaction involving skeletal transformation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素化 アジン 求電子剤 ピラゾロピリジン イソキサゾール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

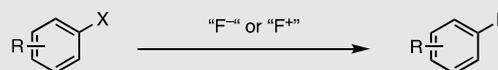
有機合成化学者による「分子レベルのものづくり」は、既存分子の改良のみならず、新機能分子の創製の重要な営みである。創薬現場においても、医薬品そのものが分子であることが、ほとんどであることから新たな有機合成反応の開発が医薬品リード化合物の飛躍的な機能向上を促す。その中でも、フッ素化反応は、分子にフッ素を導入する手法であり、近年創薬における分子の機能性向上に対する最重要反応といっても過言ではない。フッ素は主に水素原子に取って代わり（水素の生物学的等価体）、分子の脂溶性・代謝安定性の向上に大いに貢献する。したがって、近年多くの（不斉）フッ素化反応が開発されていた^[1]。その方法は一般的に以下の2つに大別される(Figure 1)。

- 1) 芳香環に対してフッ素を導入する方法^[2]
- 2) カルボニル化合物の α 位にフッ素を導入する方法^[3]

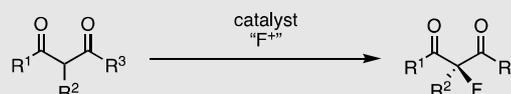
前者は芳香環であり不斉炭素がないため、不斉反応ではない、後者は多くの反応例が知られ、様々なカルボニル化合物に対して不斉フッ素化反応が知られていた。

一方で申請者らは、芳香環を「破壊し」、多様な三次元骨格を構築する、脱芳香族的官能基化反応の研究を行っていた。その観点から、炭素-炭素結合切断は困難だとしても、結合乖離エネルギーの小さい、ヘテロヘテロ原子結合ならば、その結合を求電子剤で活性化すれば切断できると考えた。すなわち、求電子的フッ素化剤を用いれば、創薬に有用な第3級フッ素化合物を合成するフッ素化反応を開発することができると考えた。これが研究構想に至った背景と経緯である。

1) 芳香環に対してフッ素を導入する方法



2) カルボニル化合物の α 位にフッ素を導入する方法



3) 本手法：芳香環を破壊しながらフッ素を導入する

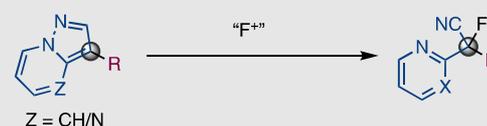


Figure 1

2. 研究の目的

創薬を志向した斬新な不斉フッ素化反応を開発することを目的とした。ヘテロ原子-ヘテロ原子結合(S-N, O-N, N-N 結合)を含むヘテロ芳香環を求核剤、フッ素化剤を求電子剤とした開環反応によりヘテロ芳香環を「破壊」し新たな骨格へと転成させることを考えた。得られる生成物は、(ヘテロ芳香環) 4級不斉炭素 極性官能基をすべて含む医薬品候補化合物頻出骨格である。既に足がかりとなる新反応を予備研究により見いだしていたため、本研究では、新規炭素フッ素化剤の開発、当該反応の反応条件最適化、基質一般性の検討、不斉フッ素化反応への挑戦を目指した。さらには類似した化合物群への同戦略の応用を図った。数多のフッ素化反応とは異なる挑戦的な反応開発であるが、本反応を開発することができれば創薬化学におけるリード化合物の探索に多用されると考えた。

3. 研究の方法

予備的研究により 3-フェニルピラゾロピリミジンに対して、求電子的なフッ素化剤として知られる sectfluor® をアセトニトリル中作用させると、ピラゾロピリミジン環が開環し、ピリミジンとなったフッ素化合物が得られることを発見した(Figure 2)。本反応は、ピラゾロピリミジンのもつ窒素-窒素結合が反応条件によって開裂し、求電子的フッ素化反応が進行したと考えられる。ピラゾロピリミジンに変えても同様に反応が進行した。なお、ヘテロ環がフッ素化された化合物は全く得られていない。さらに、真のフッ素化剤は、炭素-フッ素結合をもつ反応中間体であり、新しい炭素フッ素化剤の開発にもつながる。本研究では、本反応の 1) 反応条件最適化 2) 基質適用範囲の調査、同様なヘテロ原子-ヘテロ原子結合をもつヘテロ環化合物(1,2-オキサゾールなど)へ最適化条件の適用 3) 不斉反応への展開に着手した。

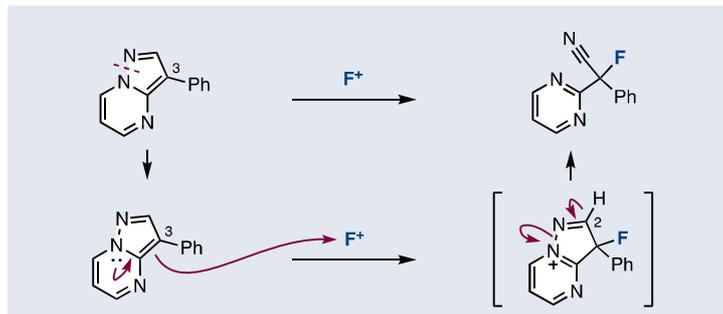
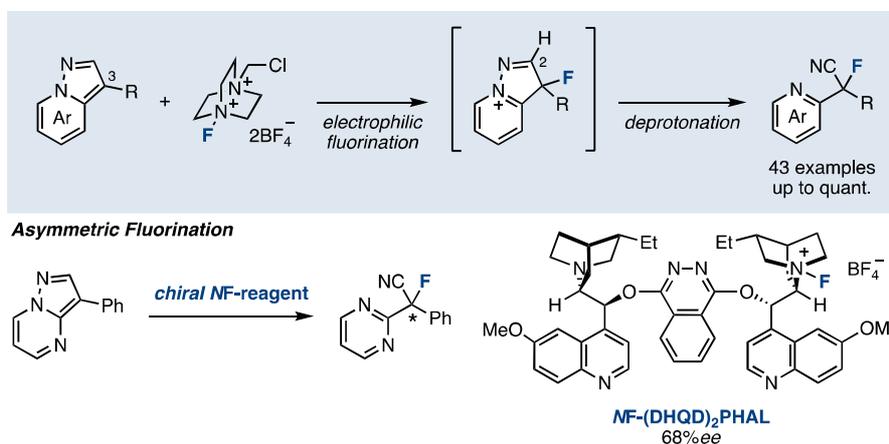


Figure 2

4. 研究成果

4.1 ピラゾロアジンの開環型フッ素化反応および不斉反応への展開^[4]

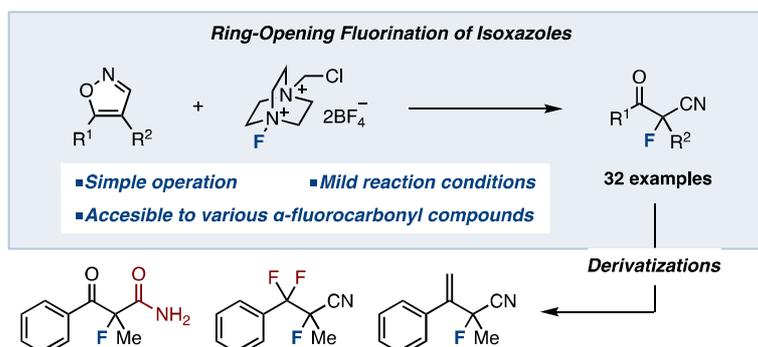
二環式アザアレーンの開環型フッ素化反応を開発した。ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジンをはじめとする二環式アザアレーンに求電子的フッ素化剤を作用させることで、芳香環のフッ素化に続き脱プロトン化が進行し対応する開環型フッ素化体を与えた。本反応は広範な二環式アザアレーンに適用可能であり、医薬品誘導体などの合成終盤での変換も可能であった。得られたフッ素化体の誘導体化により、多様な含フッ素骨格を合成できた。さらに、本反応の不斉化を検討したところ、キラルフッ素化剤を 1 当量用いる条件で、最大 68%*ee* でキラルフッ素化合物を与えることがわかった。



4.2. イソオキサゾール類の開環型フッ素化反応^[5]

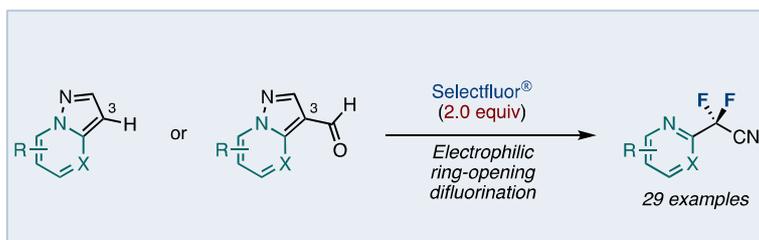
ピラゾロアジン同様、分子内にヘテロ元素-ヘテロ元素結合をもつイソオキサゾールに着目した。イソオキサゾールは、各種ヘテロールや 1,3-ジカルボニル化合物の生物学的等価体であることから、創薬化学において重要な分子骨格であり、多くの合成法が知られている。既に芳香族求電子置換反応によるフッ素化反応が報告されており、C4 位のフッ素化と続く C4 位の脱プロトン化（再芳香族化）により 4-フッ化イソオキサゾールを与える。ここで C3 位の脱プロトン化が進行すれば、開環型フッ素化反応が進行し、フッ素を導入しながらカルボニル化合物を合成できると考えた。

5-アリアルイソオキサゾール類にフッ素化剤として Selectfluor®を加え 80C で 24 時間攪拌することで、 α -フッ化カルボニル化合物が得られることを見いだした。本反応は基質適用範囲が広く、ケトンやエステル、ハロゲンなど様々な官能基を芳香環上に有するイソオキサゾールをフッ素化できる。また、得られたフッ素化合物の誘導体化を試みた。ニトリルの還元や加溶媒分解、ケトンの還元、脱酸素的ジフルオロ化により様々な含フッ素骨格への変換に成功した。



4.3. ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応^[6]

C2 位と C3 位に置換基をもたないピラゾロアジン類に対し求電子フッ素化剤として Selectfluor[®] を作用させることで、芳香族求電子置換反応によるフッ素の導入と開環型フッ素化が一挙に進行し、ジフルオロメチレン化合物が得られることがわかった。また C3 位にホルミル基をもつピラゾロアジン類を用いると、脱ホルミル化を伴うジフルオロ化が進行することも見いだした (Figure 2B)。本反応は開環型フッ素化によりフルオロピリジナルデヒドが生成した後、脱ホルミル化を伴うフッ素化が進行したと推定している。



以上、本反応は芳香族化合物のフッ素化反応ではあるが、得られる生成物は芳香族化合物のフッ素置換体ではなく、第三級フッ素化合物であり、骨格変換を伴う新形式のフッ素化反応といえる^[7]。開環型フッ素化反応は最近報告されているが、(ヘテロ)芳香環ではこの反応が初の例となった。

引用文献

- [1] Review: Suto, S.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn* **2021**, *79*, 910-967.
- [2] Representative examples, a) Gahard, H. et al. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1944. b) DiMago, S. G. et al. *Angew Chem., Int Ed.* **2006**, *45*, 2720. c) Buchwald, S. L. et al. *Science* **2009**, *325*, 1661. 4) Ritter, T. et al. *Nature* **2018**, *554*, 511.
- [3] Representative examples, a) Togni, A. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359. b) Sodeoka, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530. c) Cahard, D. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1007.
- [4] Komatsuda, M.; Suto, A.; Kondo Jr. H.; Takada, H.; Kato, K.; Saito, M.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 665–670.
- [5] Komatsuda, M.; Ohki, H.; Kondo Jr., H.; Suto, A.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3270–3274.
- [6] Ohki, H.; Komatsuda, M.; Kondo Jr., H.; Yamaguchi, J. *Tetrahedron* **2024**, *159*, 134020.
- [7] Review: Komatsuda, M.; Yamaguchi, J. *Chem. Rec.* **2023**, e20220028.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Komatsuda Masaaki, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Ring opening Fluorination of Carbo/Heterocycles and Aromatics: Construction of Complex and Diverse Fluorine containing Molecules	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202200281	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komatsuda Masaaki, Suto Ayane, Kondo Hiroki, Takada Hiroyuki, Kato Kenta, Saito Bunnai, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Ring-opening fluorination of bicyclic azaarenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 665 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1sc06273e	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komatsuda Masaaki, Ohki Hugo, Kondo Hiroki, Suto Ayane, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Ring-Opening Fluorination of Isoxazoles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3270 ~ 3274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c01149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suto Ayane, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 79
2. 論文標題 Fluorination -A Decade of Progress (2010-2020)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 910 ~ 967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.910	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohki Hugo, Komatsuda Masaaki, Kondo Hiroki, Yamaguchi Junichiro	4. 巻 159
2. 論文標題 Ring-opening difluorination of pyrazoloazines	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 134020 ~ 134020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2024.134020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大木風豪・小松田雅晃・近藤裕貴・山口潤一郎
2. 発表標題 ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (K703-4am-05)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 黒澤美樹・山口潤一郎
2. 発表標題 phospha-Brook 転位によるアリールトリフルオロメチルケトンの脱フッ素官能基化反応
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (K703-3pm-04)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大木風豪・小松田雅晃・近藤裕貴・山口潤一郎
2. 発表標題 ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応
3. 学会等名 第11回フッ素化学若手の会 (P-07)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧本春樹・会田和広・大北俊将・田中啓介・太田英介・山口潤一郎
2. 発表標題 ジルコノセン・可視光レドックス協働触媒系を利用したアルキルフルオリドのC-F結合開裂反応
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松田雅晃・近藤裕貴・須藤絢音・山口潤一郎
2. 発表標題 ヘテロ芳香族化合物の開環型フッ素化反応
3. 学会等名 第10回フッ素化学若手の会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Komatsuda, Hiroki Kondo, Ayane Suto, Junichiro Yamaguchi
2. 発表標題 Ring-breaking Fluorination of Heteroaromatics
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松田雅晃・須藤絢音・近藤裕貴・山口潤一郎
2. 発表標題 ヘテロ芳香環の開環型フッ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤絢音・小松田雅晃・近藤裕貴・山口潤一郎
2. 発表標題 ピラゾロアジン類の開環型フッ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

芳香環にフッ素を導入しながら変形する 有機フッ素化合物の新規合成法の開発に成功
<https://www.waseda.jp/top/news/77683>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関