

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410036

研究課題名(和文) 斬新かつグリーンな新規炭素-炭素結合生成反応の不斉触媒化

研究課題名(英文) Development of Green and Novel Catalytic Carbon-Carbon Bond Forming Reactions

研究代表者

相川 光介 (Aikawa, Kohsuke)

東京工業大学・理工学研究科・助教

研究者番号：30401532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は炭素-炭素結合形成反応によるトリフルオロメチル基を有する三級アルコールの触媒的不斉合成法の開発を行っている。このような光学活性な三級アルコール骨格が薬理作用発現に重要な役割を担っていることは広く知られているが、さらに多様なフルオロアルキル基の導入を検討することは医薬品探索を行っていく上で重要である。開発研究の結果、ジフルオロメチル基をはじめとする多様なフルオロアルキル基を有するケトエステルに対するカルボニル-エン反応、Friedel-Crafts反応および三成分連結反応を開発することにより、対応する光学活性三級アルコールの実用的合成法を開発することにした。

研究成果の概要(英文)：The building-block methodology employing readily available fluoroalkyl-containing substances plays a prominent role in catalytic asymmetric synthesis of chiral fluoroalkylated compounds. Thus, chiral alpha-fluoroalkylated tertiary alcohols have received increasingly attention in the field of pharmaceutical science. A number of non-steroidal glucocorticoid receptor modulators bearing the chiral alpha-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 have succeeded in the development of practical synthetic methods of valuable and multi-functionalized derivatives of chiral alpha-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 フッ素化 トリフルオロメチル化 触媒的不斉合成 パラジウム触媒 ルイス酸 含
フッ素医薬品 フルオロアルキル

1. 研究開始当初の背景

医薬品及び機能性材料などにおける分子構造の高度化に伴い、光学活性分子を選択的に作り分ける不斉合成法の開発がより一層重要視されている。一方、有機合成の根幹を成す炭素-炭素結合生成 (CCF) 反応の不斉触媒化はというと、現代の有機合成技術を持ってしてもなお未開拓な領域が数多く存在している。この CCF 反応の開発研究において、中心的な役割を担うキラルLewis酸触媒を用いた反応がこれまで数多く報告されているが、基質/触媒比 (S/C) は通常 10 から 100 程度であり実用的不斉触媒プロセスへの展開とは程遠いのが現状である。この問題は、これまで合成化学者が新規不斉配位子の創製並びに新規触媒反応の開発のみに囚われ過ぎていたため、反応開発から実用的プロセスへの展開といった一連の基礎から応用の開発研究を怠ってきたことに起因する。現在の世界的環境問題の中、省資源・省エネルギーの地球に優しい実用的プロセスの創成が求められており、以上の問題の早急な解決が必須という状況にあった。このような社会的・学術的背景のもと、我々は実用化を視野に入れて不斉エン反応の開発研究に着手した。その結果、カチオン性パラジウム錯体が極めて優れた触媒になり得ることを見出し、不斉エン反応において実用的プロセスに耐えうる超効率的な不斉合成 ($\text{TOF } 58200 \text{ h}^{-1}$) を実現させた。この反応は無溶媒で効率的に進行し、基質/触媒比が 5 万以上の条件下、ほぼ定量的な化学収率かつ光学的に純粋な生成物を得ることができる。

我々がこれまでに得た上述した研究成果を飛躍的に発展させるべく、廃棄物を最小限に抑えた (グリーンな) これまでに類のない触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応を開発すると共に、それを独自の不斉触媒設計技術に適応させることで、実用化可能な超効率的な不斉合成法に成熟させるという着想に至った。

2. 研究の目的

現代の有機合成では、入手容易な原料分子から求める機能をもつ分子を、簡単に、安価に且つ安全に合成できる“実用的”な合成法の開発が必要とされる。このような背景から、本申請研究では、高付加価値な分子 (ファインケミカルズ) を創造する新規な触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応を開発するととも

に、これを実用化可能な超効率的な不斉合成法に成熟させることを目的とする。この技術開発は、世界をリードすべき日本の科学技術を土台から支える革新的なキラルテクノロジーになり得る。

3. 研究の方法

これまで前例のない触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発を遂行する。これと同時に、予備的な実験で見出した 2 つの新反応 (オキセテン合成反応、ヘテロアリール化反応) の徹底的な最適化を行うことで、実用化可能なレベルに到達させる。さらに、これまで独自に開発してきた新反応において、我々が最終的に目指すキラル触媒エコノミーを指向した、且つ工業化に耐え得る触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応プロセスを確立させる。

4. 研究成果

我々は炭素-炭素結合形成反応によるトリフルオロメチル基を有する三級アルコールの触媒的不斉合成法を開発してきた。このような光学活性な三級アルコール骨格が薬理作用発現に重要な役割を担っていることは広く知られているが、さらに多様なフルオロアルキル基の導入を検討することは医薬品探索を行っていく上で重要である。中でも、ジフルオロメチル基をはじめとする多様なフルオロアルキル基を有するケトエステルに対する触媒的不斉炭素-炭素結合形成、特にカルボニル-エン反応を開発することにより、対応する光学活性三級アルコールの実用的合成法を開発することにした。

まず 25 年度では、炭素求核剤としてアセチレン化合物および有機ケイ素化合物を用いたイン反応および Friedel-Crafts 反応の開発に着手した。その結果、極めて高いエナンチオ選択性で対応する光学活性三級アルコール生成物が得られることを見出した。Friedel-Crafts 反応の基質一般性の向上および化学収率の改善を試みたところ、非常に興味深いことにLewis酸触媒反応にも関わらず配位性の溶媒であるエーテルを混合溶媒として用いることで劇的な収率の改善が達成でき、且つ高いエナンチオ選択性で対応する生成物を得ることに成功した。

26 年度では、これまで用いてきたトリフルオロピルベートに代わり新規な求電子剤であるジフルオロピルベート誘導体の実用的

合成法の確立に成功した。そこで、ジフルオロピルベートを用いるジカチオン性パラジウム触媒によるエン反応の条件最適化と基質適応性について精査した。その結果、1,1'-二置換オレフィンについては、-メチルスチレン触媒によるエン反応が良好に進行し、より反応性の低い一置換オレフィンにおいてもアリルベンゼンと1-ヘキセンで高エナンチオ選択的に反応が進行した。また、三置換オレフィンでは、ジアステレオ選択性が低いものの高いエナンチオ選択性で反応は進行した。さらに検討を重ねたところ、イソブテンを求核剤に用いた場合、無溶媒条件下、S/C 2000 で良好に反応が進行し、高エナンチオ選択性で生成物が得られることが分かった。この生成物のX線結晶構造解析により、絶対配置はRであると決定できた。なお、不斉ルイス酸触媒として最も汎用されているビスオキサゾリン銅触媒系では、全くは反応が進行しないことも分かった。さらに、パーフルオロアルキル置換された新規ピルベートやプロモジフルオロピルベート、ジフルオロヨードピルベートといった極めて嵩高い求電子剤を用いた場合でも同様に、パラジウム触媒で反応が効率良く進行した。

28年度では、上述した反応開発の過程で、フルオロアルキルピルベート、末端アセチレンおよび芳香族化合物を作用させると、完全に原子効率な新規触媒的三成分連結反応が進行することを見出した。得られた種々の三級アルコール化合物は高収率且つ高エナンチオ選択性で得られることも確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami “Catalytic Asymmetric Synthesis of Fluoroalkylated Compounds using Chiral Dicationic Palladium Complexes” *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* (Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi) **2016**, 74 (3), 219-232, 査読有.
2. Kohsuke Aikawa, Seiya Yoshida, Daisuke Kondo, Yuya Asai, and Koichi Mikami “Catalytic Asymmetric Synthesis of Tertiary Alcohols and Oxetenes Bearing a Difluoromethyl Group” *Org. Lett.* **2015**, 17 (20), 5108-5111, 査読有.
3. Kohsuke Aikawa, Daisuke Kondo, Kazuya Honda, and Koichi Mikami “Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Three-Component Coupling Reaction: Facile Synthesis of α -Fluoromethylated Tertiary Alcohols” *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (49), 17565-17569, 査読有.
4. Kohsuke Aikawa, Yuya Asai, Yuta Hioki, Koichi Mikami “Catalytic and highly enantioselective Friedel-Crafts type reactions of heteroaromatic compounds with trifluoropyruvate and glyoxylate by a dicationic palladium complex” *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25 (15), 1104-1115, 査読有.
5. Kohsuke Aikawa, Natsumi Shimizu, Kazuya Honda, Yuta Hioki, Koichi Mikami “Effect of the trifluoromethyl group on torquoselectivity in the 4 ring-opening reaction of oxetenes: stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins” *Chem. Sci.* **2014**, 5 (1), 410-415, 査読有.

〔学会発表〕(計11件)

1. 近藤大介、相川光介、三上幸一、フルオロメチルピルビン酸エステル、オレフィンおよび芳香族化合物を用いた特異な触媒的不斉三成分連結反応の開発、日本化学会第96春季年会、同志社大学 京田辺キャンパス、2016年3月27日
2. 本田和也、相川光介、三上幸一、キラルパラジウム錯体をルイス酸触媒とする $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に対する遠隔位選択的不斉[3+2]環化付加反応の開発、日本化学会第96春季年会、同志社大学 京田辺キャンパス、2016年3月26日
3. 久米健太郎、Limvorapitux Rungmai, 相川光介、三上幸一、トリフルオロメチル基を有する四級炭素中心の触媒的不斉構築、第5回CSJ化学フェスタ2015、タワーホール船堀、2015年10月13日
4. 近藤大介、本田和也、相川光介、三上幸一、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触媒的不斉3成分連結反応の開発、第38回フ

- ッ素化学討論会、中央区立日本橋公会堂、2015年9月17日
5. 本田和也、相川光介、三上幸一、キラルパラジウムルイス酸触媒を用いたイノン求電子剤とする不斉炭素-炭素結合形成反応の開発及びその立体発現機構解析、第107回有機合成シンポジウム、慶応義塾大学薬学部マルチメディア講堂、2015年6月9-10日
 6. 吉田誠也、近藤大介、本田和也、相川光介、三上幸一、キラルパラジウム触媒によるジフルオロピルベート誘導体を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応の開発、第69回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜国大シンポジウム)、横浜国立大学 常盤台キャンパス、2015年5月16日
 7. 吉田誠也、本田和也、相川光介、三上幸一、キラルパラジウム触媒によるジフルオロピルベートを用いた触媒的不斉カルボニル-エン反応の開発、日本化学会第95春季年会、日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部、2015年3月26-29日
 8. 三嶋克幸、相川光介、伊藤繁和、三上幸一、新規な動的キラルジホスフィン配位子を有する金錯体を用いた触媒的不斉反応の開発、日本化学会第95春季年会、日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部、2015年3月26-29日
 9. 近藤大介、吉田誠也、本田和也、相川光介、三上幸一、アセチレン化合物とフルオロメチルピルベートを用いた特異な触媒的不斉1,2付加反応の開発、日本化学会第95春季年会、日本大学 理工学

部船橋キャンパス/薬学部、2015年3月26-29日

10. 本田和也、相川光介、三上幸一、キラルパラジウム錯体を用いたイノン求電子剤とする触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応の開発、日本化学会第95春季年会、日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部、2015年3月26-29日
11. 本田和也、相川光介、三上幸一、Cationic Chiral Pd Catalyzed Enantioselective "Acetylenic" Diels-Alder Reaction and Computational Analysis、第60回有機金属化学討論会、学習院大学、2013年9月12-14日

〔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

<http://www.apc.titech.ac.jp/~mikami/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相川 光介 (Aikawa Kohsuke)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教
研究者番号：30401532

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし