

令和元年6月21日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05077

研究課題名(和文) フッ素化合物合成におけるキラリティー制御の新展開

研究課題名(英文) A novel approach to chirality control in the synthesis of organofluorine compounds

研究代表者

濱島 義隆 (Hamashima, Yoshitaka)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40333900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、適切な位置にある2つのアニオンをリンカーで繋げることでジアンモニウム塩であるフッ素化剤Selectfluorの相間移動をより効率的に行うという着想のもと、新規キラルジアニオン触媒を創成した。これを用いてこれまで困難であったアルケンの不斉フッ素化反応を検討したところ、様々な置換様式をもつアリルアミドにおいて極めて高い立体選択性でフッ素化を進行させることに成功した。また、C-Hフッ素官能基化の開発にも取り組み、Csp³-H結合を光照射下に直接的にフッ素置換する方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全元素中最大の電気陰性度を示すフッ素は、創薬科学や機能性物質の研究において非常に関心の高い元素であり、選択的なフッ素化合物合成法の開発は有用である。生体内がキラル環境であることを考慮するとフッ素化におけるキラリティー制御は重要な課題であり、これまでに見出さなかった本研究の学術的意義は高い。得られる生成物はそのものがドラッグライクな構造を有しており、またフッ素置換されたアミノアルコール等価体であるため生物活性化合物の部分構造としても有用性が高いため、本法は創薬化学研究における有用なツールに発展すると期待される。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded in creating a novel dianionic phase-transfer catalyst to bring strongly electrophilic dicationic fluorinating reagent, Selectfluor to the organic phase, and thus spontaneous racemic reaction is minimized to achieve chirality control of fluorofunctionalization of alkenes. Various allylic amides underwent fluorocyclization in a highly stereoselective manner to give drug-like heterocyclic compounds. Additionally, we developed direct Csp³-H fluorination of benzylic and aliphatic substrates under photo-irradiation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 フッ素化学 相間移動触媒 イオン対 水素結合 アルケン 二官能基化 医薬化学

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

1. 研究開始当初の背景

全元素中、最大の電気陰性度を示すフッ素は、創薬化学において非常に関心の高い元素であり、現在では医薬品の 20% がフッ素を含んでいると言われている。フッ素はその原子半径が水素に次いで 2 番目に小さいため、親化合物の水素をフッ素で置換しても生体内における立体的な影響は小さい。また、C-F 結合の結合エネルギーは大きいため化合物の代謝安定性を向上させるとともに、脂溶性を高める効果を有する。フッ素置換により化合物の薬効が著しく改善される場合があるため、フッ素が天然有機化合物にはほとんど含まれないにも関わらず、フッ素化合物は医薬品開発において重要な役割を担っている。

創薬分野におけるフッ素化合物のニーズに応えるべく、これまでカルボニル化合物に対する不斉フッ素化反応が精力的に研究されてきた。しかしながら、多種多様なフッ素化合物を供給するためには、カルボニル基に依存しない方法論の開発が必要である。入手容易なアルケンの二官能基化型の不斉フッ素化は、より高度に官能基化されたフッ素化合物を与える有用な反応であるが、フッ素がハードであるためソフトなアルケンとの反応が進みにくいことからアルケンとの反応には強力なフッ素化剤を用いる必要がある。そのため自発的なラセミ反応が進行しやすく、アルケンの不斉フッ素化は困難とされてきた。我々は本研究を開始する前に、不斉フルオロラクトン化反応の開発に初めて成功している(*JACS* 2015, 137, 10132)。この研究では、強力なフッ素カチオン等価体である Selectfluor® (1) が低極性溶媒に難溶であることを利用し、キラルなヒドロキシカルボキシラートの相間移動触媒作用により 1 をキラルなフッ素化剤として有機相に移動させることで、自発的なラセミ反応を抑制しつつ立体化学を制御することに成功した。しかしながら、我々の触媒の基質適用範囲は極めて限定的であり、様々な光学活性フッ素化合物の供給を可能とする、より一般性の高い高機能性相間移動触媒の開発と応用が必要とされていた。

2. 研究の目的

本研究ではこれまでの知見を活かし、より汎用性にすぐれた高活性なアニオン性相間移動触媒を開発し、様々なアルケンに対する不斉フッ素化反応を実現することを目的とする。また、これを基盤として医薬農薬の創製研究において必要とされるフッ素化合物の効率的な合成法に応用する。

3. 研究の方法

先に開発したフルオロラクトン化反応の反応機構解析をもとに活性本体を追究することにより新たな高機能性触媒を設計する。触媒の機能評価は、分子内に求核性部位を有する多置換アルケンに対するフッ素化を採用し、条件を最適化することにより医薬化学的に重要なヘテロ環のフッ素誘導体の簡便合成法を開発し、アルケンの不斉フッ素化の適用範囲を拡張し有用性を高める。

4. 研究成果

(1) フルオロラクトン化の反応機構解析と新規触媒への着想

まず、先に開発したフルオロラクトン化反応の詳細な反応機構解析を行った。NMR 実験により、反応系中での触媒の挙動を追跡した。ヒドロキシカルボキシラート触媒は、触媒自身がアニオン部位と水素結合ドナーを持っているために触媒同士で会合体を形成したが、基質を添加すると再度シャープな ^1H NMR が観測された。このことから、会合が解け、触媒と基質が 1:1 複合体を形成したことが示唆された。続いて ^{19}F NMR によりカチオン性フッ素化剤である Selectfluor® (1) の相間移動を検証することとした。興味深いことに、触媒と基質の両方が存在する場合のみ 1 の $\text{N}^+\text{-F}$ 由来のピーク (50.9 ppm) がトルエン溶媒中にきれいに観測された。以上のことから、モノアニオンであるヒドロキシカルボキシラート触媒の相間移動活性は低いものの、触媒と基質のカルボキシラートが水素結合を介して形成された二者複合体がより高い相間移動活性を持つことが明らかにされた。このことは、形式的なジアニオン型触媒が系中で発生し、ジカチオン種である Selectfluor® の相間移動を促進することを意味している。そこでより高活性な触媒として、新規ジアニオン型相間移動触媒を着想した (Figure 1)。

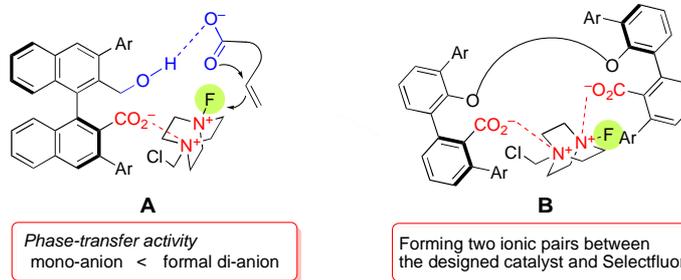
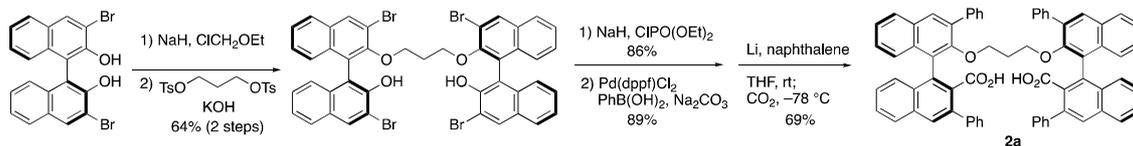


Figure 1. Catalyst design

(2) ジアニオン触媒の合成

先述の通り、イオン対と水素結合を介した A のような三者複合体が形成されることを考えると、2 つのアニオン間には適切な距離が必要であることが予想された。そこで図に示すピナフルカルボン酸をリンカーでつないだ触媒を考案した (B)。この触媒ではアニオン間の距離はリンカーの長さで調節でき、不斉反応場は Ar 基を種々導入することでチューニング可能である。

触媒前駆体 **2a** を例に、実際の合成手順を Scheme 1 に示す。既知化合物である 3,3'-dibromoBINOL の片方のフェノール性水酸基をエトキシメチル基により保護した。次いで塩基性条件下でリンカーを介して二量化し、塩酸処理により脱保護した。このものをリン酸エステル化したのち、鈴木・宮浦カップリングにて 4 つのフェニル基を導入し、独自に開発したりチウムナフタレニドを用いる還元的二酸化炭素固定化反応によりジカルボン酸 **2a** を合成した。



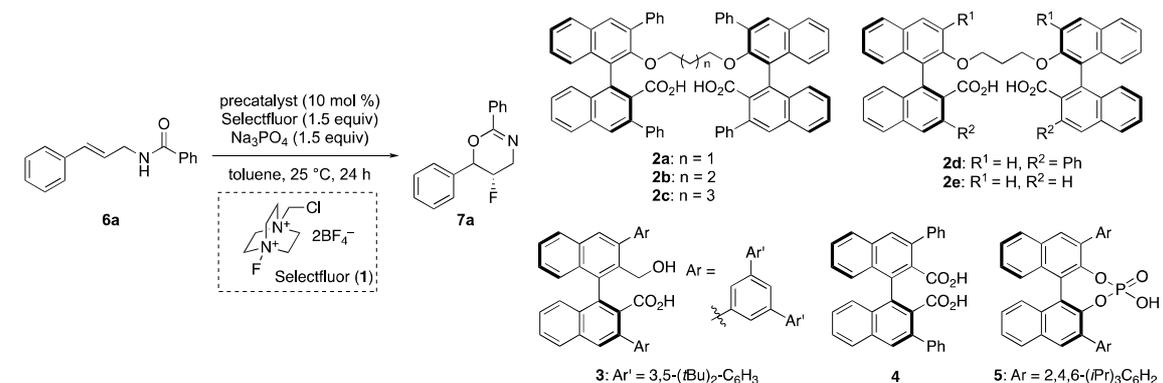
Scheme 1. Synthesis of the designer catalyst.

(3) 鎖状アリルアミドの不斉フッ素化

今回設計した相間移動触媒の機能評価においては、触媒のカルボキシレートとの水素結合を期待し、アリルアミド **6a** のフルオロ環化反応をモデル反応として採用した。なお、単純なアリルアミド基質に対する 6-*endo* 型環化反応は報告されていなかった。

まず、リンカーの長さを検討したところ、炭素数が 3 のリンカーが反応性、選択性ともにもっとも良い結果を与えた (Table 1, entries 1-3)。また、3,3'位のいずれかの置換基を省いた **2d**, **2e** を用いると目的物 **7a** の収率、選択性ともに低下した (entries 4, 5)。このことは触媒の脂溶性が低下したために相間移動活性が低下し、カルボキシレート周りの立体環境の変化により自由度が増したためであると考えられる。一方、比較としてヒドロキシカルボン酸 **3**、ピナフチルジカルボン酸 **4**、リン酸 **5** をそれぞれ触媒前駆体に用いた場合、反応自体があまり進行しない結果を得たことから、触媒 **2a** の優位性が確認できた (entries 6-8)。ジアステレオ選択性は 1:1 ではあったものの、これらのジアステレオマーはシリカゲルクロマトグラフィーにて分離可能であった。そこでそれぞれを単離し、新モッシャー法にて絶対配置を決定したところ、フッ素が結合した炭素上の立体化学はともに *S* であることがわかり、環化の際にジアステレオマーが生成していることが示唆された。すなわち、本触媒系ではフッ素化段階のオレフィンの面選択性は非常にすぐれていると考えられる。

Table 1. Catalyst screening.



entry	precatalyst	yield (%) ^a	dr	ee (%)
1	2a	58	1:1	89/96
2	2b	24	1:1	75/87
3	2c	32	1:1	75/90
4	2d	10	7:3	40/-
5	2e	6	2:1	11/-

^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b Run with Na₂SO₄. ^c Isolated yield.

(4) 基質適用範囲の確認

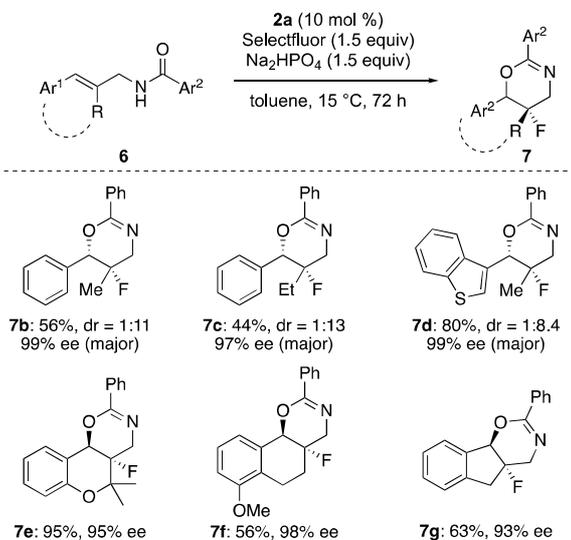
6a の芳香環上に置換基を有する二置換アリルアミド誘導体を検討したところ、ジアステレオ選択性はほぼ 1:1 であったがいずれも高いエナンチオ選択性で目的物を与えた。興味深いことに各ジアステレオマー間で ee がわずかながら異なる。この理由の詳細は現在不明であるが、環化段階で触媒関与による速度論的分割が起こっているものと推測している。

鎖状二置換アリルアミド基質でジアステレオ比がほぼ 1:1 であったのは、炭素-フッ素結合形

成後に生じるカルボカチオン種のコンフォメーションが安定でないためと考えられる。β位に置換基を導入することで結合の回転を制御できれば、ジアステレオ選択性が改善されると期待できたため、次に三置換型アリルアミド基質を用いてフルオロ環化反応を検討した (Table 2)。

β位にメチル基を持つ **6b** を用いたところ、期待通りに良好なジアステレオ選択性で反応が進行し、シン-フッ素環化体 **7b** を 99% ee で得ることができた。また、β位の置換基はエチル基でも問題なかった (**7c**)。ヘテロ環化合物にもβ位の置換基は効果的であり、十分なジアステレオ選択性で環化が進行した (**7d**)。さらに中間体のコンフォメーションを固定した環状基質を用いると、単一生成物が得られた。環状三置換アリルアミド基質のすべての生成物が単一のジアステレオマーとして得られ、クロメン誘導体、ジヒドロナフタレン誘導体、インデン誘導体でも良好な立体選択性でフッ素化反応が進行した。

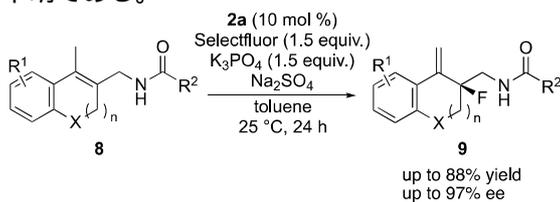
Table 2. Asymmetric fluorocyclization of allylic amides.



(5) 脱プロトン化

上記の研究でフルオロカルボカチオン中間体の生成が示唆されたことより、アリルアミドのγ位にメチル基を有する環状四置換アリルアミドを用いた場合、脱プロトン化型フッ素化反応が環化反応と競合することが予想される。そこで基質 **8** を先に示したフルオロ環化反応の条件に付したところ、脱プロトン化生成物 **9** が主生成物として得られることがわかった。反応条件を種々検討したところ、塩基には K₃PO₄、溶媒には toluene が最適であることがわかった。本反応では脱プロトン化体の他に環化体が副生成物として得られるが、興味深いことにそれらの不斉収率が大きく異なっていた。このことは、フルオロ脱プロトン化反応とフルオロ環化反応の反応機構が全く異なる可能性やカルボカチオン中間体からの速度論的分割が起こっている可能性を示唆しているが、現在のところその詳細は不明である。

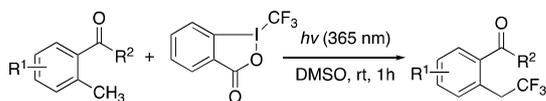
最適条件において、環状四置換アリルアミドの一般性を検討した。アミド側の置換基 (R²) はほとんど反応に影響を与えず、芳香族アミドだけでなくトリフルオロメチルアミドでも良好な選択性で反応が進行した (Scheme 2)。また、本反応は五～七員環の基質において問題なく進行し、最高 97% ee というすぐれた選択性で生成物を与えた。



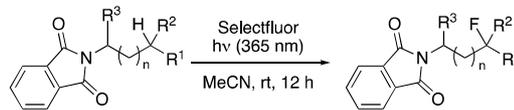
Scheme 2. Asymmetric deprotonative fluorination.

(6) 光照射型 C-H フッ素官能基化

Csp³-H 結合の直接的なフッ素官能基化は、ステップエコノミーおよびアトムエコノミーの観点からすぐれており、環境調和性に高い方法といえる。我々はこれまでに Cu(I)触媒を用いるフェノール類のベンジル位選択的 C-H トリフルオロメチル化を報告しているが、電子求引性基を有する置換ベンゼンを用いることはできなかった。この問題を解決する一つの方法として、光エネルギーを駆動力とするベンゾフェノン類のベンジル位選択的 Csp³-H トリフルオロメチル化を開発した (Scheme 3)。すなわち、オルト-アルキルベンゾフェノン類を DMSO 中で光励起するとケトンの三重項ピラジカルがベンジル位選択的に C-H 結合を活性化し、対応するトリフルオロメチル体を与えることを明らかにした。



Scheme 3. Benzylic C-H trifluoromethylation.



Scheme 4. Photo-induced Csp³-H fluorination.

さらに、光エネルギーを利用する研究に関連してアルキル鎖上の Csp³-H 結合を直接フッ素置換する方法も見出した。特に本研究では、含窒素化合物の選択的フッ素化に焦点を絞り、Gabriel アミン合成や光延反応などの窒素源として使用されるフトルイミドを有する化合物を基質として選択した。検討の結果、*n*-ブチルフトルイミドとフッ素化剤である Selectfluor を混合した溶液に 365nm の光を照射することで、γ位選択的な C-H フッ素化反応が良好な収率で進行することを見出した (Scheme 4)。単純アルカンであるペンチルフトルイミドでは選択性は低下するものの、比較的 C-H 結合が弱いメチンやベンジル位を持つものでは高い位置選択性を示し、アミ

ノ酸誘導体でも問題なく反応が進行した。本反応ではフタルイミド基の代わりにノシル基やスクシイミド基を持つものでは全く反応が進行しないことから、フタルイミド基が必須である。比較実験の結果より、光励起されたフタルイミドと Selectfluor とのエキシプレックスを介してエネルギー移動が起こり、生じたアミニルラジカルが基質の C-H 結合を引き抜き、フッ素化が進行していることが示唆された。

以上、本研究では新規アニオン性相間移動触媒のデザインを基盤とする立体選択的なアルケンのフッ素化反応および光駆動型 C-H フッ素官能基化に関する研究を行った。得られた成果は学術的新規性が高く、また医薬品などの有用物質合成への応用発展性が高いと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Tomoki Niwa, Kiyoshi Ujiie, Hitomi Sato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Asymmetric Fluorination of Cyclic Tetrasubstituted Alkenes with a Pendant Amide Groups under Dianionic Phase-transfer Catalysis, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 査読有, 66, 2018, 920-922.
DOI: 10.1248/cpb.c18-00551

Hiromichi Egami, Tomoki Niwa, Hitomi Sato, Ryo Hotta, Taiki Rouno, Yuji Kawato, Yoshitaka Hamashima, Dianionic Phase-Transfer Catalyst for Asymmetric Fluorocyclization, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, 140, 2018, 2785-2788.
DOI: 10.1021/jacs.7b13690

Hiromichi Egami, Shuya Masuda, Yuji Kawato, Yoshitaka Hamashima, Photofluorination of Aliphatic C-H Bonds Promoted by the Phthalimide Group, *Organic Letters*, 査読有, 20, 2018, 1367-1370.
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00133

Takafumi Ide, Shuya Masuda, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Benzylic C-H Trifluoromethylation via Photoenol, *Organic Letters*, 査読有, 19, 2017, 4452-4455.
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01971

〔学会発表〕(計 24 件)

蠟野大輝、堀田亮、丹羽智紀、江上寛通、濱島義隆、インドール誘導体の脱芳香環化型不斉フッ素化反応、第11回有機触媒シンポジウム、2018年

Yoshitaka Hamashima, Asymmetric Halo-functionalization of Alkenes with Novel Organocatalysts, International Symposium of Soft Molecular Activation Research Center (招待講演)(国際学会), 2018年

Yoshitaka Hamashima, Asymmetric Fluorination with Dianionic Phase Transfer Catalysts, The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (招待講演)(国際学会), 2018年

江上 寛通、増田 柊也、川戸 勇士、濱島 義隆、フタルイミドを利用した光C-Hフッ素化反応、第44回反応と合成の進歩シンポジウム、2018年

丹羽 智紀、佐藤 瞳、氏家 清、川戸 勇士、江上 寛通、濱島 義隆、ジアニオン型相間移動触媒を用いた不斉フッ素官能基化反応の開発、第44回反応と合成の進歩シンポジウム、2018年

Tomoki Niwa, Hitomi Sato, Ryo Hotta, Taiki Rouno, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Dianionic Phase-Transfer Catalyst for Asymmetric Fluorocyclization, IKCOC-14 (国際学会), 2018年

Tomoki Niwa, Hitomi Sato, Ryo Hotta, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Design and Synthesis of Chiral Carboxylic Acids and Application to Asymmetric Fluorocyclization, 29th International Symposium on Chirality (国際学会), 2017年

Takafumi Ide, Syuya Masuda, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Benzylic C-H Trifluoromethylations, HALCHEM VIII at INUYAMA 2017 (国際学会), 2017年

Tomoki Niwa, Ryou Hotta, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Design and synthesis of chiral carboxylic acid and application to asymmetric fluorocyclization, HALCHEM VIII at INUYAMA 2017 (国際学会), 2017年

Hiromichi Egami, Shuya Masuda, Yuji Kawato, Yoshitaka Hamashima, Phthalimide for Photofluorination of Csp³-H Bond, HALCHEM VIII at INUYAMA 2017 (国際学会), 2017年

Yoshitaka Hamashima, Asymmetric Fluorination of Alkenes with Novel Carboxylate Catalysts, International Symposium of Pure and Applied Chemistry (招待講演) (国際学会), 2017年

Yoshitaka Hamashima, Asymmetric Fluorination of Alkenes with Novel Carboxylate Catalysts, HALCHEM VIII at INUYAMA 2017 (招待講演) (国際学会), 2017年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/lsocus/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：江上 寛通

ローマ字氏名：(Egami, hiromichi)

研究協力者氏名：川戸 勇士

ローマ字氏名：(Kawato, yuji)

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。