

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06489

研究課題名(和文)フルオロアルキル基を有する光学活性アミン類の効率的な不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Development of an efficient asymmetric synthetic method for chiral amines bearing a fluoroalkyl group

研究代表者

河村 伸太郎 (Kawamura, Shintaro)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・上級研究員

研究者番号：60732956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：フルオロアルキル基を有する光学活性な環状アミン類の合成を目的とし、アルケンを出発原料とする触媒的不斉反応の開発研究を行なった。不斉を誘起することが可能な銅触媒の配位子骨格を見出すことに成功した。また、添加剤を含む反応条件を精査し、良好なエナンチオマー比で目的生成物を得ることができた。さらに、実験と量子化学計算を組み合わせ検証から、反応活性中間体であるフッ素化ジアシルペルオキシドおよびフルオロアルキルラジカルの構造および反応性に関する系統的な評価を行った。さらに、配位子が反応機構に影響することも見出すことができ、不斉反応系の精密設計に重要な知見を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光学活性な環状アミンは生理活性分子に散見され、合成化学におけるビルディングブロックとしても汎用される重要骨格である。一方、フルオロアルキル基は、主骨格分子の代謝安定性や膜透過性を向上させることが知られており、創薬研究において薬理動態の改善を目的に常套的に導入される官能基である。これらを併せ持つハイブリッド分子は新規な医薬や農薬の開発において有望であるが、その効率的な合成は未だ困難な状況にあった。本研究で得られた成果は解決の糸口となり得る。

研究成果の概要(英文)：This research aimed at developing a novel synthetic method for chiral cyclic amines bearing a fluoroalkyl group through catalytic asymmetric reactions using alkenes as starting materials. I successfully identified a core ligand skeleton for copper catalysts capable of inducing chirality. Additionally, optimization of the reaction conditions, including the use of additives, achieved good enantioselectivity. Furthermore, through experimental and theoretical investigations, a comprehensive evaluation of the structures and reactivities of reactive intermediates, including fluorinated diacyl peroxides and fluoroalkyl radicals, provided significant insights for the further precise design of the target asymmetric reaction. I also found that the ligand influences the reaction mechanism.

研究分野：化学系薬学

キーワード：フルオロアルキル分子 アミン 銅触媒 ラジカル反応 DFT計算

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、医薬や農薬におけるフルオロアルキル分子の割合が顕著に増加している。フルオロアルキル基が主骨格分子の疎水性、脂溶性および代謝安定性を向上し、薬理動態を改善できるためである。このため、様々な活性分子を主骨格にもつフルオロアルキル化合物の需要が高まっている。一方、光学活性なアミン類は低分子医薬の約 40%に含まれる重要化合物群である。すなわち、光学活性なアミンを主骨格とするフルオロアルキル分子は新規な医薬や農薬として特に期待できる。アミン類の合成において、アジリジンは優れたビルディングブロックとして知られる。アジリジンは、種々の求核剤と反応させることで、重要骨格を有するアミン類へと容易に変換できる。すなわち、フルオロアルキル基を有するアジリジンを手に入れば、多様なフルオロアルキル化アミン類の合成が可能となる。特に、医薬や農薬の開発研究においては、分子の立体化学が活性に強く影響するため、エナンチオマーを効率的に与える不斉合成手法が求められる。しかし、従来法では立体選択的な合成が困難な状況にあった。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、多様な光学活性フルオロアルキル化アミン類の効率的な合成を可能にする新規手法を開発することを目的とした。具体的には、研究代表者がこれまでに見出した独自のラジカルフルオロアルキル化反応を基盤に、フルオロアルキル基を有するアジリジンの触媒的不斉合成法を開発することを計画した (図 1)。

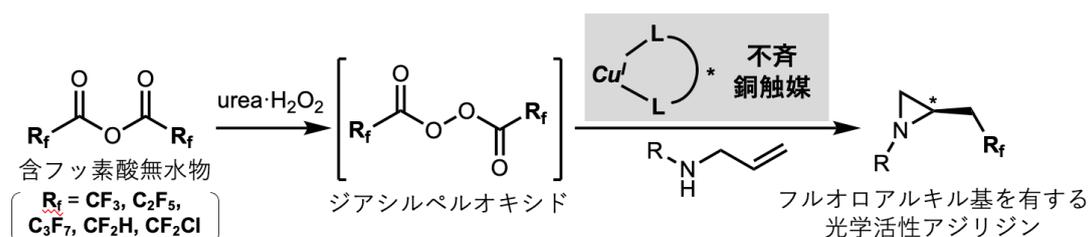


図 1. 本研究の目的と方法

### 3. 研究の方法

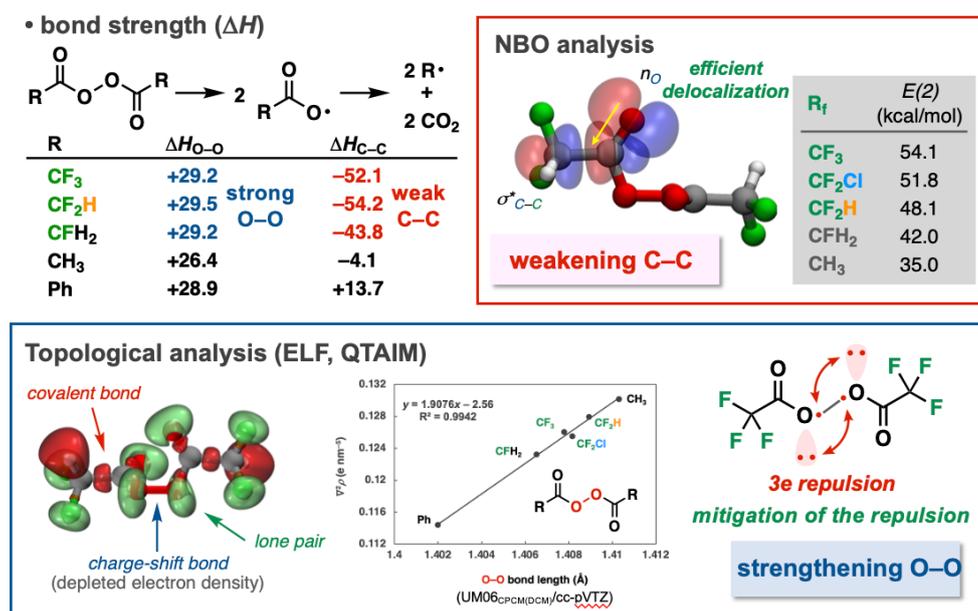
フルオロアルキル基を有するアジリジンの合成には、アリルアミンの銅触媒による分子内アミノフルオロアルキル化反応が有用である (図 1)。同反応は、アジリジン環の構築とフルオロアルキル基の導入を一挙に行うことができるため、簡便に目的生成物を得ることができる。しかし、アジリジン環形成の立体制御は極めて難しく、ラセミ体しか合成できない問題があった。そこで、申請者は新しい光学活性銅触媒の開発によってアリルアミンのアミノフルオロアルキル化反応を不斉化できないかと考えた。アミノフルオロアルキル化反応は、フルオロアルキルラジカルの発生を起点とするラジカル機構で進行する。ラジカル種の反応性制御ならびにアジリジン環形成の立体制御を同時に可能にする触媒を開発することで目的の不斉合成を実現することを計画した。さらに、より効率的な触媒の開発を目指し、反応剤である含フッ素ジアシルペルオキシド、フルオロアルキルラジカル、ラジカルフルオロアルキル化反応における銅触媒の反応制御法の理解を深め、目的の触媒的不斉反応を実現しうる新規配位子の設計を目指すことにした。

### 4. 研究成果

アリルアミンを基質とする銅触媒アミノトリフルオロメチル化反応において、市販されている光学活性配位子のスクリーニングを行った。研究代表者がこれまでに報告したアミノトリフルオロメチル化手法では、トリフルオロ酢酸無水物と過酸化水素から系中でジアシルペルオキシドを調製し、銅触媒存在下でアルケンと反応させることによりトリフルオロメチル基を有するアジリジン合成する [J. Org. Chem. 2017, 82, 12539]。最初に種々の銅触媒を用いた不斉反応で実績がある既知の多座配位子を同トリフルオロメチル化反応に添加し、生成物のエナンチオマー比を調査した。その結果、立体選択性の制御が可能な分子骨格を数種特定することに成功した。さらに、誘導体の配位子を合成し、種々の添加剤の検討も行ったところ、約 70%のエナ

ンチオマー比で目的物を与える反応条件を見出すことができた。しかし、同時に生成物の収率が低下する問題が生じた。フッ素化ジアシルペルオキシドおよびラジカルを活用した触媒的アミノフルオロアルキル化反応は、研究代表者の独自性が高い系ではあるが、精密な反応設計には、その反応性や触媒的制御法に関する基礎的かつ系統的な理解が乏しかった。そこで、フッ素化ジアシルペルオキシドおよびラジカル種の構造および反応性について実験および理論計算を組み合わせることで詳細に調査した [Adv. Synth. Catal. 2023, 365, 3637, Chem. Rec. 2023, 23, e202300202] (図 2)。フッ素化ジアシルペルオキシドは、対応する非フッ素化ジアシルペルオキシドと比較し、O-O 結合が強いが C-C 結合は弱いという特徴を有し、複数の結合が協奏的に開裂する特異な機構で分解することが示唆された。電子密度解析によると、ジアシルペルオキシドの O-O 結合は電荷シフト結合とみなすことができ、フッ素による電子反発の緩和が結合強度に影響していることが解明できた。さらに、ジアシルペルオキシドの分解によって生じるフルオロアルキルラジカルはフッ素の数によって大きく反応性が変化することを明らかにし、ジアシルペルオキシドの自己分解速度にフッ素がおよぼす影響を合理的に説明することができた。特筆すべきことに、同検討において、ラジカルフィリシエティの新規評価法を見出すことができた。

(a)



(b)

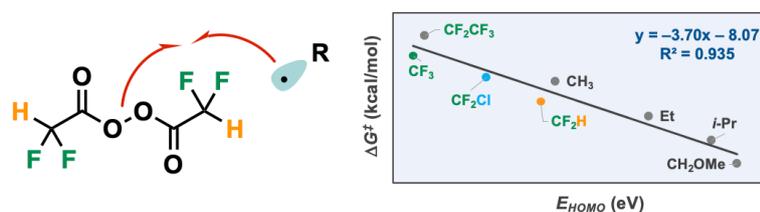


図 2. フッ素化ジアシルペルオキシドとアルキルラジカルの反応性

さらに、配位子の効果についての基礎的な知見を得ることも成功した (図 3)。アルケンの二官能基化反応では、アルキルラジカル中間体からの生成物への変換が鍵である。通常、アルキルラジカルは Cu(II)種との一電子移動によってカルボカチオンを形成するため、不斉場の構築が難しい。今回、ビピリジル配位子を用いることで、ラジカルの酸化が抑制され、Cu(III)中間体を経る機構が進行することを見出した [Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 9148]。不斉反応系の設計において極めて重要な知見である。今後、より効率の良い不斉アミノフルオロアルキル化反応の開発を実現に繋げたい。

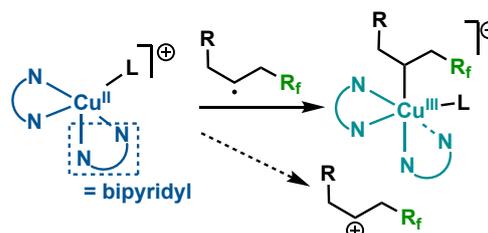


図 3. 配位子による機構のスイッチ

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Subrata Mukherjee, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka	4. 巻 55
2. 論文標題 Difunctionalization-Type Fluoroalkylations of Alkenes via Intramolecular Carbo- or Heterocycle Formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aldrichimica Acta	6. 最初と最後の頁 17~24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Shintaro Kawamura, Pablo Barrio, Santos Fustero, Jorge Escorihuela, Jianlin Han, Vadim Soloshonok A., Mikiko Sodeoka	4. 巻 365
2. 論文標題 Evolution and Future of Hetero and Hydro Trifluoromethylations of Unsaturated C-C Bonds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 398~462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202201268	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 該当する
1. 著者名 Takuma Tagami, Yuma Aoki, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka	4. 巻 19
2. 論文標題 1,2-Bis-perfluoroalkylations of alkenes and alkynes with perfluorocarboxylic anhydrides via the formation of perfluoroalkylcopper intermediates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 9148~9153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B01529J	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 -
1. 著者名 Yuma Aoki, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka	4. 巻 98
2. 論文標題 Cu-catalyzed Allylic Perfluoroalkylation of Alkenes Using Perfluoro Acid Anhydrides: Preparation of N-(5,5,5-Trifluoro-2-penten-1-yl)phthalimide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 84~96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.098.0084	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 Tagami Takuma, Mitani Yusuke, Kawamura Shintaro, Sodeoka Mikiko	4. 巻 365
2. 論文標題 Catalytic Difluoromethylation of Alkenes with Difluoroacetic Anhydride: Reactivity of Fluorinated Diacyl Peroxides and Radicals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3637 ~ 3647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202300337	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 Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka	4. 巻 23
2. 論文標題 Understanding and Controlling Fluorinated Diacyl Peroxides and Fluoroalkyl Radicals in Alkene Fluoroalkylations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 e202300202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202300202	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 -

1. 著者名 Takuma Tagami, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka	4. 巻 2024
2. 論文標題 Aerobic Photoredox Catalyzed Oxamate Ester Synthesis from Bromodifluoroacetate Esters	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202400265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202400265	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Subrata Mukherjee, Yuma Aoki, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka
2. 発表標題 Synthesis of Polyhalogenated Molecules by a General Cu-Catalyzed Halo-Haloalkylation of Alkenes/Alkynes with Fluorinated Carboxylic Anhydrides
3. 学会等名 第103回日本化学会春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、関根大介、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 Z-Enamide Synthesis by Stereoselective Radical Fluoroalkylation Reaction
3. 学会等名 第103回日本化学会春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、関根大介、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 アリルアミドの立体選択的ラジカルフルオロアルキル化反応によるZ-エナミド合成
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河村伸太郎、田上拓磨、三谷優輔、袖岡幹子
2. 発表標題 第38回有機合成化学セミナー
3. 学会等名 ジフルオロ酢酸無水物を用いたジフルオロメチル化反応の開発：含フッ素ジアシルペルオキシドとフルオロアルキルラジカルの構造と反応性
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、関根大介、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 アリルアミドのラジカルフルオロアルキル化反応による立体選択的なZ-エナミド合成
3. 学会等名 第45回フッ素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河村伸太郎、田上拓磨、三谷優輔、袖岡幹子
2. 発表標題 ジフルオロ酢酸無水物を用いたジフルオロメチル化反応の開発：含フッ素ジアシルペルオキシドとフルオロアルキルラジカルの構造と反応性
3. 学会等名 第45回フッ素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、関根大介、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 ラジカルフルオロアルキル化反応による Z-エナミドの立体選択的合成法の開発
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 河村伸太郎
2. 発表標題 フルオロアルキル分子の実用的な合成法の開発
3. 学会等名 第30回ケムステVシンポ（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河村伸太郎
2. 発表標題 新規有機フッ素分子の実用的合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（2023）若い世代の特別講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 ペルフルオロ酸無水物を用いたアルケンおよびアルキンのビスペルフルオロアルキル化反応の開発
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河村伸太郎、田上拓磨、青木雄真、袖岡幹子
2. 発表標題 ペルフルオロアルキル銅中間体の形成を鍵とするペルフルオロ酸無水物を用いたアルケンおよびアルキンの1,2-ビスペルフルオロアルキル化反応
3. 学会等名 第44回フッ素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 ペルフルオロアルキル銅中間体の形成を鍵とするペルフルオロ酸無水物を用いた1,2-ビスペルフルオロアルキル化反応の開発
3. 学会等名 第37回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 1,2-Bis-perfluoroalkylations of Alkenes and Alkynes with Perfluorocarboxylic Anhydride
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河村伸太郎、田上拓磨、三谷優輔、袖岡幹子
2. 発表標題 Difluoromethylation of Alkenes with Difluoroacetic Anhydride: Structure and Reactivity of Fluorinated Diacyl Peroxides and Radicals
3. 学会等名 7th Fluorine Days (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田上拓磨、青木雄真、河村伸太郎、袖岡幹子
2. 発表標題 Copper-Mediated 1,2-Bis-perfluoroalkylations of Alkenes and Alkynes with Perfluorocarboxylic Anhydrides
3. 学会等名 7th Fluorine Days (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河村伸太郎、田上拓磨、三谷優輔、袖岡幹子
2. 発表標題 Cu-Catalyzed Difluoromethylation of Alkenes Using Difluoroacetic Anhydride Mediated by Diacyl Peroxide
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河村伸太郎
2. 発表標題 フルオロカルボン酸無水物を用いたフルオロアルキル化反応の開発
3. 学会等名 第19回フッ素相模セミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Subrata Mukherjee, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka
2. 発表標題 Copper-Ligand-to-Metal Charge Transfer Photocatalysis Involving Halogen-Atom-Transfer in Alkene Difunctionalization
3. 学会等名 第104回日本化学会春季年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Youtube【第30回ケムステVシンポ】 <a href="https://www.youtube.com/watch?v=F2cNUeHuvMo">https://www.youtube.com/watch?v=F2cNUeHuvMo</a>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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
---------	---------