

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13904

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23750111

研究課題名（和文） 含フッ素キラル小分子の触媒的不斉合成

研究課題名（英文） Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Fluorinated Molecules

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）：トリフルオロメチル基は医薬品の機能向上のために汎用される置換基である。今回我々はβ-フルオロメチルアクリル酸エステルの不斉 Diels-Alder 反応により、不斉炭素上にフルオロメチル基を持つシクロヘキセン類を高エナンチオ選択的に合成することに成功した。さらに、4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドへの不斉マイケル付加反応にも成功した。得られたトリフルオロメチル化合物は医薬品候補分子の有用な中間体となる。

研究成果の概要（英文）：Introduction of a trifluoromethyl group into biologically active compounds often modifies their physical and/or biological properties. Here, we have succeeded in the enantioselective Diels-Alder reaction of β-trifluoromethylacrylates to give corresponding cyclohexenes having a trifluoromethyl group at the chiral carbon center. We also demonstrated the organocatalytic asymmetric 1,4-addition of 4,4,4-trifluorocrotonaldehyde. The resulting adducts could be converted into potential synthetic intermediates for new drug candidates.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	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：有機合成，フッ素化学，不斉合成

## 1. 研究開始当初の背景

薬物の一部にフッ素原子を導入することで母化合物の機能を向上させる例が多く報告されている。実際に上市されている医薬品のうち約20%程度の品目はその構造中にフッ素原子を含んでいる。天然由来の生物活性物質中にはほとんどフッ素原子が存在しないことを考えるとこの割合は驚嘆に値する。生物活性物質のフルオロイソスターを新たなリード化合物とする創薬戦略は今後さらに重要視されると考えられる。特にトリフルオロメチル基に代表されるフルオロメチル基(-CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F)は、薬物の基本構造を大きく変化させることなく脂溶性・代

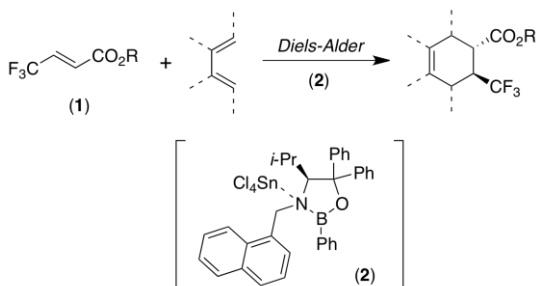
謝安定性、ひいては生物学的利用能を向上させることが可能であることから薬物設計において有用な官能基である。しかしながらフルオロメチル基を持つ有機小分子の合成法は十分に確立されているとは言えず、特に不斉炭素上への同官能基の導入は至難である。自在なキラルトリフルオロメチル化合物の合成法が確立できれば、新薬開発における分子設計の自由度は大きく向上する。このような背景から、不斉炭素上にフルオロメチル基を有する有機小分子の不斉合成法の開発を企画した。

## 2. 研究の目的

以前に筆者はフルオロアルケンをジエノフィルとした不斉 Diels-Alder 反応により、不斉炭素上にフッ素原子を持つシクロヘキセン誘導体を高エナンチオ選択的に合成することに成功した [K. Shibatomi, et al. J. Am. Chem. Soc. 2010, 5625]。そこで、本手法をフルオロメチル基を持つアルケン類をジエノフィルとした同反応へと応用し、不斉点にフルオロメチル基を持つシクロヘキセン誘導体を高立体選択的に合成することを発案した。さらに Diels-Alder 反応のみならず、フルオロメチルアルケン類を反応基質とした種々の不斉炭素-炭素結合形成反応により多様な光学活性フッ素化合物を合成することを本研究課題の目的とした。

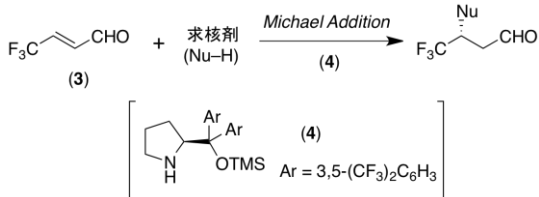
## 3. 研究の方法

式 1 に示すように  $\beta$ -トリフルオロメチルアクリル酸エステル (1) をジエノフィルとした不斉 Diels-Alder 反応によりトリフルオロメチル化合物の合成を行った。本反応にはキラルオキサザボロリジン/ルイス酸複合型触媒 (2) を利用した。山本らにより開発された本触媒は不斉 Diels-Alder 反応に極めて有効であることが示されている [H. Yamamoto, et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 1484]。



式 1.  $\beta$ -トリフルオロメチルアクリル酸エステルの不斉 Diels-Alder 反応

また式 2 に示すように、4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒド (3) を反応基質とした不斉マイケル付加反応によるトリフルオロメチル化合物の不斉合成を行った。本反応では林, Jørgensen らにより開発された有機分子触媒 (4) を用いることで高いエナンチオ選択性の発現に成功した。



式 2. 4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドの不斉 Michael 付加反応

## 4. 研究成果

(1)  $\beta$ -トリフルオロメチルアクリル酸エステルの不斉 Diels-Alder 反応

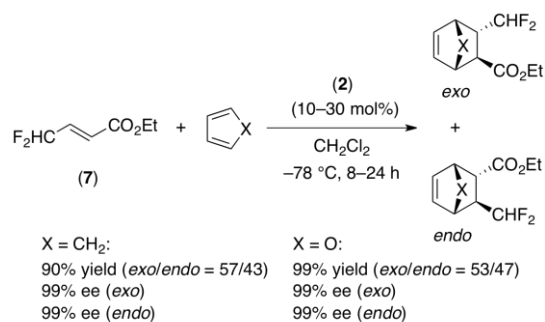
始めに、市販の (*E*)- $\beta$ -トリフルオロメチルアクリル酸エチル [(*E*)-1] とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を 10 mol% の触媒 (2) 存在下で行った。触媒 (2) は 10 mol% の  $\text{SnCl}_4$  とオキサザボロリジンを用いて反応の直前に調製した。ジクロロメタン中、 $-78^\circ\text{C}$ 、8 時間反応を行ったところ、目的とする環化付加体 **5a** が 81% 収率 (exo/endo = 78/22) で得られ、その光学純度は両ジアステレオマー共に 99% ee であった (図 1, entry 1)。一方、(*Z*)-1 をジエノフィルとした場合、endo 付加体が高選択的に生成することが分かった (entry 2)。ジエン化合物としてフランを用いた場合も反応は円滑に進行し、シクロペンタジエンを用いた反応系とほぼ同様の立体選択性を示した (entry 3 および 4)。

entry	(1)	major product	%yield (exo/endo)	%ee [exo, endo]
1	( <i>E</i> )-1		81 (78/22)	99, 99
2	( <i>Z</i> )-1		75 (1/99)	nd, 99
3	( <i>E</i> )-1		94 (76/24)	99, 99
4	( <i>Z</i> )-1		67 (1/99)	nd, 99

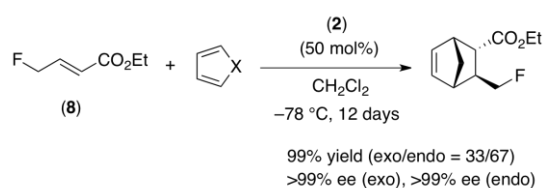
図 1. キラルオキサザボロリジンを用いた不斉 Diels-Alder 反応

次に、 $\beta$ -ジフルオロメチルアクリル酸エチル (7) をジエノフィルとした Diels-Alder 反応を試みた (式 3)。その結果、シクロペンタジエン、フラン何れのジエンを用いた場合も高収率で対応する付加体を得られた。本反応では exo 付加体と endo 付加体が約 1 : 1 で得られ、それらの光学純度はすべて 99% ee であった。さらに  $\beta$ -モノフルオロメチルアクリル酸エチル (8) を用いて反応を行った (式 4)。本反応は進行が極めて遅いものの、50 mol% の触媒を用いることで目的とする付加体が良好な収率で得られた。本反応は endo 選択的に進行し (exo/endo = 33/67)、得られた付加体の光学純度は両エナンチマー共に 99% ee であった。続いて式 5 に示すルートに従って、(*Z*)-1a とフランの付加体 **6b** をトリフルオロメチル基を持つシキミ酸エ

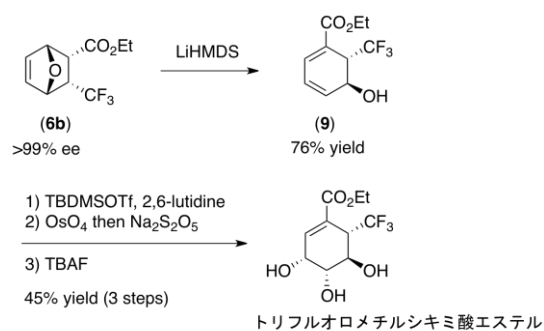
ステル (9) へ変換した。シキミ酸エステルは感染症治療薬の原料として利用されている有用な化合物である。



式 3. β-ジフルオロメチルアクリル酸エステルを用いた不斉 Diels-Alder 反応



式 4. β-モノフルオロメチルアクリル酸エステルを用いた不斉 Diels-Alder 反応



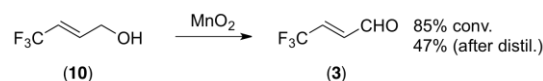
式 5. トリフルオロメチルシキミ酸エステルの合成

(2) 4, 4, 4-トリフルオロクロトンアルデヒドの不斉マイケル付加反応

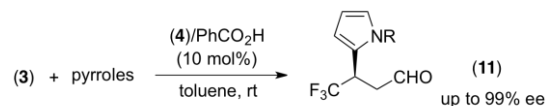
4, 4, 4-トリフルオロクロトンアルデヒド (3) を原料とした不斉付加型反応によるトリフルオロメチル化合物の合成を試みた。アルデヒド (3) は沸点が低いことから単離・精製が極めて困難である。そこで我々は、4, 4, 4-トリフルオロブテン-1-オール (10) を高沸点溶媒中で二酸化マンガンをを用いて酸化することで (3) を合成した (式 6)。反応終了後、二酸化マンガンを濾過により除去し、濾液から蒸留することでアルデヒド (3) を単離することに成功した。本アルデヒドを高純度で単離した例はこれまでになく、本研究が初の成功例となる。

次に合成した (3) を基質として、有機分子触媒 (4) を触媒としたピロール類のマイケル付加反応を行った。その結果、最高 99% ee で目的とする付加体 (11) が得られた (式 7)。

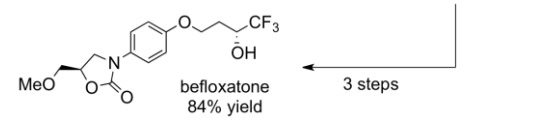
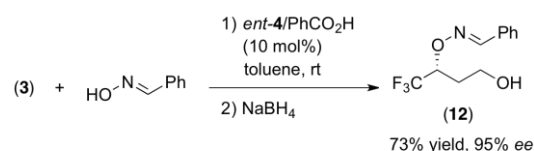
またアルドオキシムを求核剤とした同反応においても、対応する付加体が高エナンチオ選択的に得られた。本化合物はアルデヒド部分を一級アルコールへ還元した後に単離、構造決定を行った (式 8)。さらに得られたアルコール (12) から 3 工程を経て、MAO-A 阻害剤である befloxtone を合成することに成功した (式 8)。



式 6. 4, 4, 4-トリフルオロクロトンアルデヒドの合成



式 7. ピロール類の不斉マイケル付加反応



式 8. Befloxtone の不斉合成

## 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 9 件)

(1) Akira Narayama, Kazutaka Shibatomi, Yoshinori Soga, Tsubasa Muto, Seiji Iwasa “Copper(II)-Catalyzed Enantioselective Fluorination of β-Keto Esters Using Chiral Spiro Oxazoline Ligands” Synlett, 査読有, Vol. 24, No. 3, 2013, pp. 375-378

DOI: 10.1055/s-0032-1318027

(2) Kazutaka Shibatomi, Akira Narayama, Yoshiyuki Abe, Seiji Iwasa “Practical Synthesis of 4, 4, 4-Trifluorocrotonaldehyde: A Versatile Precursor for the Enantioselective Formation of Trifluoromethylated Stereogenic Centers via Organocatalytic 1,4-Additions” Chemical Communications, 査読有, Vol. 48, No. 59, 2012, pp. 7380-7382

DOI: 10.1039/C2CC32757K

(3) Kazutaka Shibatomi, Yoshinori Soga, Akira Narayama, Ikuhide Fujisawa, Seiji Iwasa

“Highly Enantioselective Chlorination of  $\beta$ -Ketoesters and Subsequent  $S_N2$  Displacement of Tertiary Chlorides: A Flexible Method for the Construction of Quaternary Stereogenic Centers”

Journal of the American Chemical Society, 査読有, Vol.134, No.24, 2012, pp. 9836-9839

DOI: 10.1021/ja304806j

(4) Kazutaka Shibatomi, Fumito Kobayashi, Akira Narayama, Ikuhide Fujisawa, Seiji Iwasa

“A Diels-Alder Approach to the Enantioselective Construction of Fluoromethylated Stereogenic Carbon Centers”

Chemical Communications, 査読有, Vol. 48, No. 3, 2012, pp. 413-415

DOI: 10.1039/C1CC15889A

[学会発表] (計 22 件)

① Kazutaka Shibatomi, Yoshinori Soga, Akira Narayama, Seiji Iwasa

“Copper(II)-Catalyzed Enantioselective Chlorination of Active Methine Compounds Using Chiral Spiro Oxazoline Ligands and Subsequent  $S_N2$  Displacement at the Tertiary Carbon”

12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012 年 11 月 12-16 日, 京都リーガロイヤルホテル

② 柴富一孝, 榎山輝, 曾我宜賀, 岩佐精二  
スピロ型キラルオキサゾリン配位子を用いた活性メチン化合物の不斉ハロゲン化反応

第 42 回複素環化学討論会, 2012 年 10 月 11-13 日, 京都テルサ

③ 柴富一孝, 曾我宜賀, 榎山輝, 岩佐精二  
ルイス酸触媒を用いた活性メチン化合物の不斉塩素化反応とそれに続く三級塩素化物の立体特異的求核置換反応

第 59 回有機金属化学討論会, 2012 年 9 月 13-15 日, 大阪大学吹田キャンパス

④ Kazutaka Shibatomi, Akira Narayama, Fumito Kobayashi, Seiji Iwasa

“Building Block Approaches for The Enantioselective Construction of Trifluoromethylated Stereogenic Centers”

20 th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012 年 7 月 22-27 日, 京都テルサ

⑤ 柴富一孝 (招待講演)

フッ素化およびフルオロメチル化された不斉炭素の立体選択的構築法

第 9 回相模フッ素セミナー, 2012 年 6 月 7-8 日, 相模中央研究所

⑥ 柴富一孝, 小林史人, 榎山輝, 岩佐精二

$\beta$ -フルオロメチルアクリル酸エステルの不斉 Diels-Alder 反応

第 58 回有機金属化学討論会, 2011 年 9 月 7-9 日, 名古屋大学東山キャンパス

⑦ 柴富一孝, 小林史人, 榎山輝, 岩佐精二  
 $\beta$ -フルオロメチルアクリル酸エステルをジエノフィルとした高エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応

第 35 回フッ素化学討論会, 2011 年 9 月 26-27 日, 岡山大学

⑧ 柴富一孝, 小林史人, 榎山輝, 岩佐精二  
キラルオキサザボロリジン触媒を用いた不斉 Diels-Alder 反応によるトリフルオロメチル化合物の合成

日本化学会第 91 春期年会, 2011 年 3 月 26-29 日, 神奈川大学横浜キャンパス

[図書] (計 1 件)

(1) 柴富一孝, サイエンス&テクノロジー株式会社, 光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術-法規制・特許・品質管理・工業化の留意点-第 4 部第 3 章「進化する触媒の不斉合成」, 2011, pp. 319-336

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 含フッ素  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドの製造方法および含フッ素  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドを用いた光学活性含フッ素化合物の製造方法

発明者: 柴富一孝

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2012-52188 号

出願年月日: 平成 24 年 3 月 8 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://ens.tut.ac.jp/orgchem/index.html>

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

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: