

カルボキシラート触媒による不斉フッ素化

静岡県立大学薬学部医薬品創製化学分野

濱島 義隆

1. 目的

フッ素は全元素中最大の電気陰性度を持ち、水素に次ぐ小さい元素であるという特徴から、フッ素原子を有機分子の特定の位置に導入することで、その化合物の立体的変化を最小限に抑えつつ、代謝安定性や脂溶性などの物性が著しく改善されることが期待できる。そのためフッ素は創薬科学において非常に関心の高い元素であり、これまで様々な生物活性物質のフッ素誘導体が合成・検討されてきた。実際、医薬品の約20%、農薬の約30%がフッ素原子を含んでいる¹⁾。この事実を踏まえると、医薬・農薬化学研究においてフッ素を分子骨格に導入する方法論の開発は極めて重要な課題であり、特に生体内がキラルな環境下にあることを考慮すると、フッ素導入における不斉制御は不可避の課題である。そのためカルボニル化合物を中心に多くの不斉フッ素化反応がこれまで開発されてきたものの²⁾、オレフィン類に対する二官能基化型のフッ素官能基化反応の開発は未開拓であった。そこで本研究では、新たな触媒設計に基づいたオレフィン類の不斉フッ素官能基化反応の開発を目的とした。

2. 方法

今回我々は、様々な生物活性が報告されているイソベンゾフラン類に着目した。そこでイソベンゾフラン骨格の構築を考え、基質をオルトビニル安息香酸誘導体とする不斉フルオロラクトン化反応の検討を行うこととした(図1a)。不斉フルオロ環化反応という観点から2011年にTosteらによってリン酸アニオンを相間移動触媒とした不斉フルオロアミド環化反応が報告され³⁾、それ以来、中性求核剤を持つ基質に関しては同触媒を用いることで興味深い報告がいくつかなされている⁴⁾。しかしながら、カルボン酸のように塩基存在下にて容易にアニオン性求核種となる基質についてはこれまで成功例が全く報告されていない。Ruepingらは2014年、シンコナルカロイド触媒を本反応に適用しようと試みているものの、その不斉収率はわずかに27% eeととても満足できるものではなかった⁵⁾。これまで不斉フルオロラクトン化反応が困難であったのは①塩基性条件にて基質自身がフッ素化剤であるSelectfluor[®]の相間移動触媒として作用するためにバックグラウンド反応としてラセミ反応が進行すること、②これまでの相間移動触媒ではアニオン性基質と強固に相互作用するユニットがなく、高いオレフィンの面選択が見込めなかったことに起因すると考えた。そこで我々は、Selectfluor[®]の相間移動活性を持つカルボキシラート部位と、アニオン性基質と積極的に相互作用する水素結合ドナーである水酸基を導入した多機能型相間移動触媒を新規に設計・合成し、このものを用いて種々反応検討を行うこととした(図1b)⁶⁾。

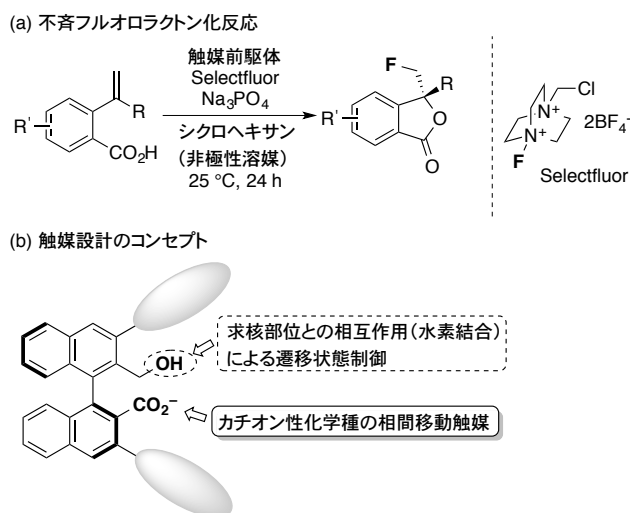


図1 不斉フルオロラクトン化反応と触媒設計

3. 結果

図1bに示した触媒前駆体の合成法は次の通り、確立することができた(図2)。すなわち市販の光学活性なBINOLから、リン酸エステル化した後、リチウムナフタレニドと二酸化炭素による還元的カルボン酸導入反応を行い、キラルなジカルボン酸を得た⁷⁾。このものを2-TMSエタノールでエステル化し、Mg(TMP)₂によるオルトマグネシウム化を経るプロモ化、鈴木-宮浦クロスカップリングによるアリール置換基の導入を行った⁸⁾。TBAFで処理することでジカルボン酸へと導き、このものの片方のカルボン酸を選択的にメチルエステル化⁹⁾、最後にLiAlH₄で還元することで、設計した触媒前駆体を調製できる。本法を用いて種々のアリール置換基を有する触媒前駆体を合成した。

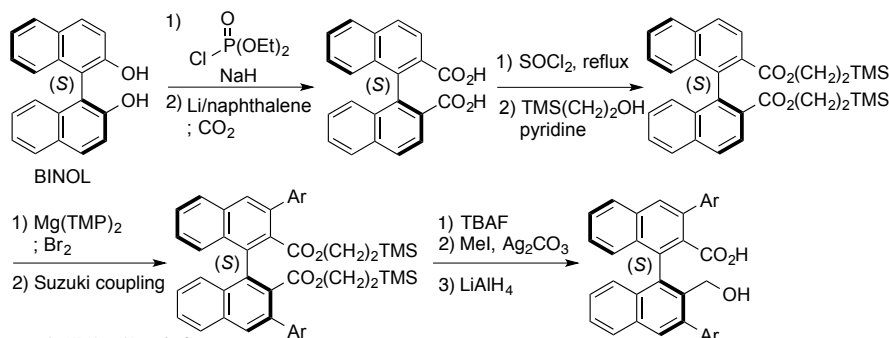


図2 触媒前駆体の合成

種々条件検討を行ったところ、触媒前駆体Aを用いた時、シクロヘキサン中、塩基としてNa₃PO₄、添加剤としてNa₂SO₄を加えることで室温にて良好な収率とエナンチオ選択性で対応するイソベンゾフラン誘導体が得られることを見出した(図3)。本反応条件ではハロゲン等の種々の官能基が許容であった。また生成物の立体化学は、X線構造解析により表記の絶対立体配置を取っていることを明らかとした。

種々条件検討を行ったところ、触媒前駆体Aを用いた時、シクロヘキサン中、塩基としてNa₃PO₄、添加剤としてNa₂SO₄を加えることで室温にて良好な収率とエナンチオ選択性で対応するイソベンゾフラン誘導体が得られることを見出した(図3)。本反応条件ではハロゲン等の種々の官能基が許容であった。また生成物の立体化学は、X線構造解析により表記の絶対立体配置を取っていることを明らかとした。

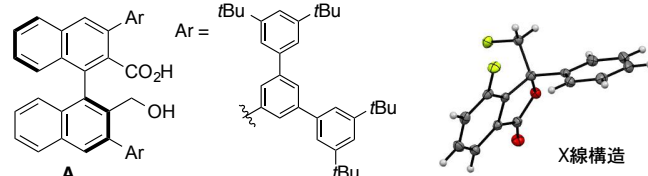
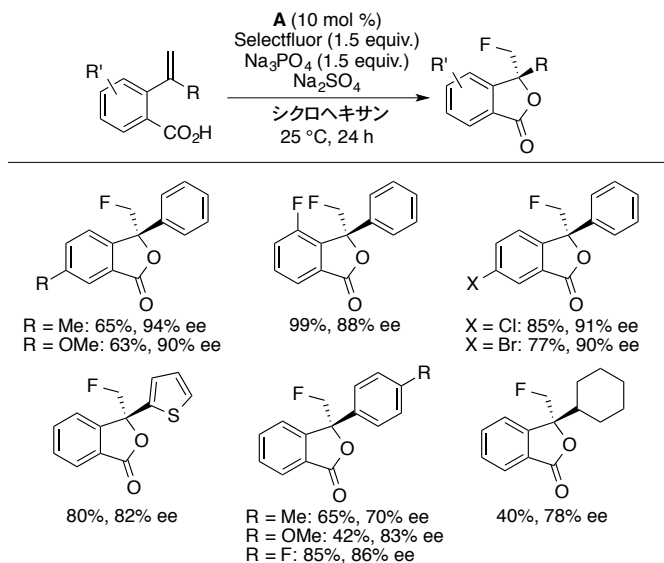


図3 不斉フルオロラクトン化反応

4. 考察

以上の通り、我々は初めての不斉フルオロラクトン化反応を達成することに成功したが、当初の設計通りに触媒が機能しているのにかに興味もたれた。そこで、ヒドロキシメチル基(B)をフェノール性水酸基(C)や対応するメチルエーテル(C、D)に置き換えた触媒前駆体を

合成し反応検討したところ、ヒドロキシメチル基の存在が不斉誘起には必須であることを明らかとした(図4)。このことは触媒設計通りに水酸基由来の活性プロトンが基質から生じるアニオンと水素結合を示唆していると考えている。更なる知見を得るためにNMR解析も行ったところ、触媒と基質とSelectfluorがイオン対による三者複合体を形成することで、選択的に反応が進行していることが示唆された。以上のことから、脂溶性が高く水素結合ドナーを持つアニオン種が、イオン性化合物同士の不斉反応を促進する新規触媒として有効であるという新たな指針が

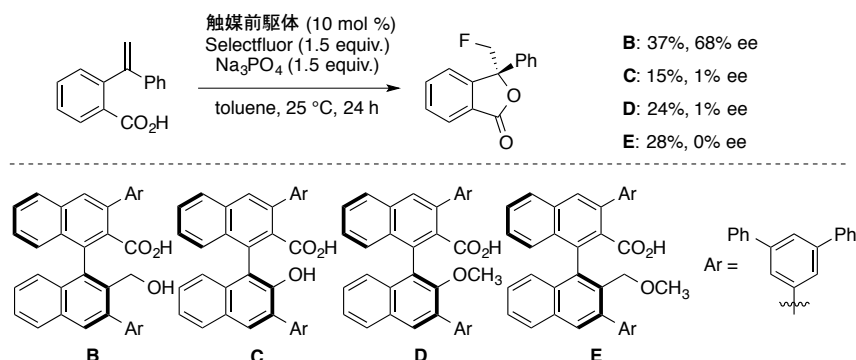


図4 ヒドロキシメチル基の効果

得られた。現在、この触媒設計概念を基盤とし、触媒構造の改良および新規な選択的フッ素化反応の開発に取り組んでいる。

5. 参考文献

- 1) (a) Ojima, I. *Fluorin in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Wiley-Blackwell: Oxford, 2009; (b) Gouverneur, V.; Müller, K. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*; Imperial College Press: London, 2012.
- 2) (a) Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2708. (b) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
- 3) Rauniar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, *334*, 1681.
- 4) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826.
- 5) Parmar, D.; Maji, M. S; Rueping, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 83.
- 6) Egami, H.; Asada, J.; Sato, K.; Hashizume, D.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10132.
- 7) Egami, H.; Sato, K.; Asada, J.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6384.
- 8) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6030.
- 9) Furuta, T.; Nikaido, M.; Yamamoto, J.; Kuribayashi, T.; Kawabata, T. *Synthesis* **2013**, *45*, 1312.