

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

|  |  |           |          |         |               |
|--|--|-----------|----------|---------|---------------|
| 研究テーマ<br>(和文) AB   | 立体制御型触媒によるフッ素化不斉炭素の新規構築法   |           |          |         |               |
| 研究テーマ<br>(欧文) AZ   | Catalyst-Controlled Stereoselective Construction of Fluorinated Chiral Carbon Center |           |          |         |               |
| 研究氏<br>代表名<br>者  | カタカナ CC  | 姓) シバトミ   | 名) カズタカ  | 研究期間 B  | 2009 ~ 2010 年 |
|  | 漢字 CB  | 柴富        | 一孝       | 報告年度 YR | 2011 年        |
|  | ローマ字 CZ  | SHIBATOMI | KAZUTAKA | 研究機関名   | 豊橋技術科学大学      |
| 研究代表者 CD<br>所属機関・職名  | 豊橋技術科学大学 助教  |           |          |         |               |
| <p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>フッ素を有する有機小分子は創薬において重要な化合物である。生物活性物質の一部にフッ素原子を導入することで、その活性や体内動態を改善させる例が多く報告されており、実際に上市されている医薬品の内約20%程度の品目がフッ素原子を含んでいる。一方で、不斉炭素上にフッ素原子を導入する合成手法の開発は著しく立ち後れており、効果的な手法の開発が求められている。</p> <p>求電子的不斉フッ素剤を用いた活性メチン化合物の触媒的不斉フッ素化反応は不斉炭素上にフッ素原子を導入する有効な手法の一つであるが、広い基質適用範囲を持つ触媒系の報告は未だに数少ない。今回我々は、独自に開発した軸不斉ピナフェル骨格を有するスピロ型キラルオキサゾリン配位子(SPYMOX)の二価銅錯体がβ-ケトエステルの不斉フッ素化反応に効果的に機能することを見いだした。本触媒系は環状・鎖状何れのβ-ケトエステルを基質とした反応においても90%eeを超える高い不斉誘起能を示した。</p> <p>次に本触媒[SPYMOX/Cu(II)]を利用して、同一炭素上にフッ素原子と塩素原子を持つ gem-クロロフルオロ化合物の不斉合成を試みた。β-ケトエステルを SPYMOX/Cu(II)触媒存在下で求電子的ハロゲン化剤により連続的に塩素化-フッ素化することで、目的とするα, α-クロロフルオローβ-ケトエステルを最高92%ee で合成することに成功した。また同様の手法を用いてα, α-クロロフルオローβ-ケトホスホナートの合成にも成功した(最高92%ee)。さらに合成された gem-クロロフルオロ化合物が、塩素を脱離基とした求核置換反応により、光学純度を損なうことなく様々なフッ素化合物へ変換できることを明らかにした。例えば、金属アジドとの反応では対応するフルオロアジドが合成された。またケトン部分を還元後アルカリで処理することでフルオロエポキシドが合成された。本手法はクロロフルオロ化合物合成の際に不斉炭素の立体制御に成功すれば、その後光学純度を損なうことなく様々な光学活性フッ素化合物へアクセスできる所に大きなアドバンテージがある。本手法により合成されるフッ素化合物群は、そのほとんどが新規化合物であり、新薬分子設計における有用なビルディングブロックとなると期待される。</p> |  |           |          |         |               |
| キーワード FA   | フッ素化合物   | 不斉合成      | キラル触媒    | スピロ化合物  |               |

(以下は記入しないでください。)

|            |  |  |  |  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 助成財団コード TA |  |  |  |  | 研究課題番号 AA |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 研究機関番号 AC  |  |  |  |  | シート番号     |  |  |  |  |  |  |  |  |

| 発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。） |                    |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|-----------------------------------|--------------------|---|-------------------|-----------------|---|---|---|--------------------|-----------------|
| 雑誌                                | 論文標題 <sup>GB</sup> | Enantioselective gem-Chlorofluorination of Active Methylene Compounds Using a Chiral Spiro Oxazoline Ligand |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 著者名 <sup>GA</sup>  | 柴富一孝, 楢山輝, 曾我宜賀, 武藤翼, 岩佐精二  | 雑誌名 <sup>GC</sup> | Organic Letters |   |   |   |                    |                 |
|                                   | ページ <sup>GF</sup>  | 2944 ~ 2947   | 発行年 <sup>GE</sup> | 2               | 0 | 1 | 1 | 巻号 <sup>GD</sup>   | Vol. 13, No. 11 |
| 雑誌                                | 論文標題 <sup>GB</sup> |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 著者名 <sup>GA</sup>  |   | 雑誌名 <sup>GC</sup> |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | ページ <sup>GF</sup>  |   | 発行年 <sup>GE</sup> |                 |   |   |   | 巻号 <sup>GD</sup>   |                 |
| 雑誌                                | 論文標題 <sup>GB</sup> |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 著者名 <sup>GA</sup>  |   | 雑誌名 <sup>GC</sup> |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | ページ <sup>GF</sup>  | ~   | 発行年 <sup>GE</sup> |                 |   |   |   | 巻号 <sup>GD</sup>   |                 |
| 図書                                | 著者名 <sup>HA</sup>  |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 書名 <sup>HC</sup>   |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 出版者 <sup>HB</sup>  |   | 発行年 <sup>HD</sup> |                 |   |   |   | 総ページ <sup>HE</sup> |                 |
| 図書                                | 著者名 <sup>HA</sup>  |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 書名 <sup>HC</sup>   |   |                   |                 |   |   |   |                    |                 |
|                                   | 出版者 <sup>HB</sup>  |   | 発行年 <sup>HD</sup> |                 |   |   |   | 総ページ <sup>HE</sup> |                 |

欧文概要<sup>EZ</sup>

Optically active organofluorine compounds are becoming increasingly important in pharmaceutical and agricultural chemistry. These compounds, especially those having a fluorinated stereogenic center, are fascinating building blocks for new drug candidates.

Recently, we developed a new chiral spiro-type oxazoline ligand (SPYMOX), which has axial chiral binaphthyl backbone. Here, we found that the copper(II) complex of SPYMOX successfully catalyzed the enantioselective electrophilic fluorination of  $\beta$ -keto esters with up to 92% ee.

We then applied this catalyst to the asymmetric synthesis of gem-chlorofluoro compounds. Thus,  $\beta$ -keto esters were subjected to the sequential double halogenation (chlorination-fluorination) with N-chlorosuccinimide and N-fluorobenzenesulfonimide. To our delight, the reaction afforded desired  $\alpha, \alpha$ -chlorofluoro- $\beta$ -keto esters with up to 92% ee. These chlorofluoro compounds were successfully converted to various fluorinated molecules (e.g. fluoroazide, fluorothiols, and fluoroepoxides) by nucleophilic substitution of chlorine without loss of their optical purity. Our method will provide useful structural motifs for the design of new drug candidates.