

キラル銅(II)触媒を用いる 光学活性 α -フルオロカルボニル化合物の合成法 ～ 医農薬品の探索研究を推進 ～

有機化合物をフッ素化すると高い代謝安定性や膜透過性を示すことから、医農薬品の開発に積極的にフッ素原子が導入されています。しかし、その多くは芳香族などのキラリティー¹の生じない炭素への導入に限られており、フッ素原子の不斉導入法は未だ開発途上です。

名古屋大学大学院工学研究科の石原 一彰教授、西村 和揮大学院生、山川 勝也大学院生(当時)の研究グループは、キラル²銅(II)錯体触媒の存在下、市販のセレクトフルオル³をフッ素化剤に用いて光学活性 α -フルオロアシルピラゾール⁴を合成する方法を開発しました。用いた触媒は以前に当研究グループが環化付加反応の不斉触媒⁵として開発したキラル銅(II)錯体で、今回の不斉 α -フッ素化反応⁶にも有効でした。この触媒は α -アミノ酸由来のキラル配位子と銅(II)間に生じる π -カチオン相互作用⁷を特徴とし、この作用を利用して高い不斉誘導⁷を発現します。カルボニル化合物⁸の不斉 α -フッ素化反応については幾つか報告例はありますが、本合成法は基質適用範囲が圧倒的に広く、安価な銅を利用できる点で優れています。また、アシルピラゾール⁹を基質に用いるため、生じる光学活性 α -フルオロアシルピラゾールは光学活性含フッ素エステル、ケトン、アミド、アルコールへと変換できる点も大きな利点です。また、本合成法は高い官能基選択性¹⁰を示し、複数の官能基を有する生物活性物質に対しても位置選択的¹¹にフッ素を導入できるため、合成後期の不斉フッ素化反応¹²としても適用できます。

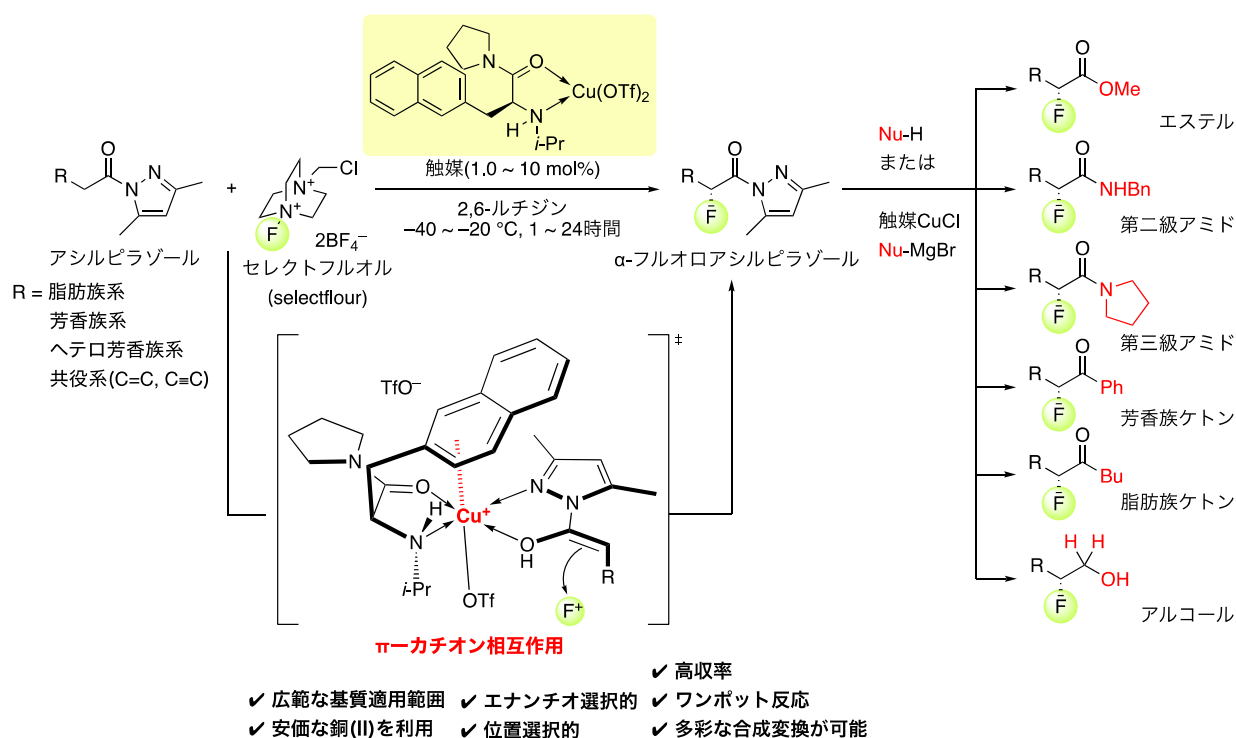
なお、ドイツ化学会誌 アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション(*Angew. Chem. Int. Ed.*)に投稿した論文は、2020年7月7日付のオンライン版に掲載されました。

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもと行われました。

【ポイント】

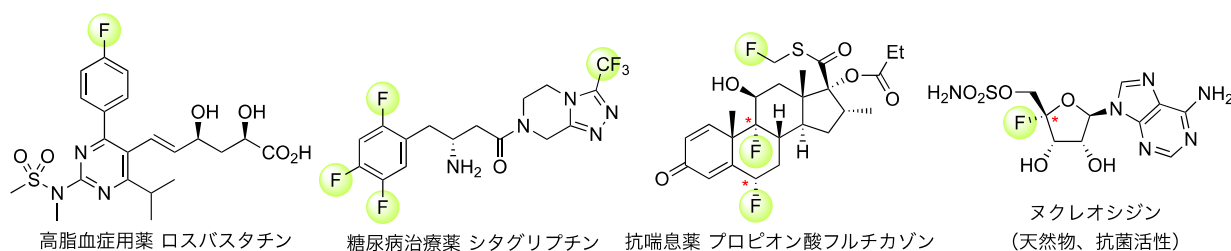
- アシルピラゾールの不斉 α -フッ素化を達成した。
- 基質適用範囲が広い。
- 比較的安価な銅(II)を触媒に用いることができた。
- 不斉触媒設計のポイントは触媒内の π -カチオン相互作用による反応性向上と高い不斉誘導。
- 生成した光学活性 α -フルオロアシルピラゾールは多様な化学変換が可能で、光学活性フルオロエステル、アミド、ケトン、アルコールなどに変換できた。
- 合成後期の不斉フッ素化反応としても適用できる。
- 本合成法はスケールアップが可能であり、医薬品や機能材料の迅速合成や探索研究の推進に役立つことが期待される。

【要約図】



【研究の背景】

医薬品のうちフッ素原子を含むものは2~3割を占め、農薬品においては実に3割を超える。この事実からもフッ素が如何に医農薬品の開発に重要かがわかる。例えば、高脂血症用薬ロスバスタチンや糖尿病治療薬シタグリプチンがその代表的な含フッ素医薬品である。これらは芳香族炭素にフッ素原子を導入した例であり、大多数の含フッ素医薬品がこれらの例のようにキラリティーの生じない炭素にフッ素原子を導入している。一方、抗喘息薬プロピオン酸フルチカゾンのようにフッ素原子を導入することによってその炭素にキラリティーが生じる例もあるが、開発例は非常に少ない。また、抗菌活性のあるルクレオジンのように天然物のなかにもフッ素原子の付いた炭素にキラリティーのあるものもあり興味深い。



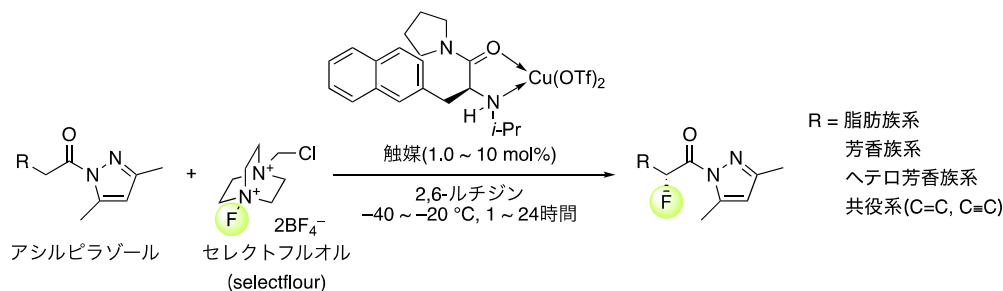
医薬品に導入されるフッ素の効果には、少なくとも以下の5点が考えられる。

- **ブロック効果：** フッ素は電気陰性度が強く、炭素-フッ素結合は炭素-水素結合よりも強い。そのため、酸化的代謝に対する安定性が向上し、薬物持続性の向上に繋がる。
- **脂溶性効果：** フッ素の導入により脂溶性が向上し、薬物吸収が促進する効果に繋がる。
- **ミミック効果：** フッ素は水素の次に原子サイズが小さいため、医薬品の一部の水素をフッ素に置換しても生体は区別することができないため、本来の薬理活性を失わない。
- **水素結合効果：** フッ素は電気陰性度が強く、水素結合を形成する。例えば、水素結合を利用して、医薬品のコンフォメーションを制御することができる。
- **誘起効果：** フッ素は電気陰性度が強く、その近傍の官能基の塩基性を抑制する。

含フッ素医薬品は、ブロック効果や脂溶性効果により、代謝されることなく体内に吸収され、ミミック効果により、フッ素を含まない医薬品と同様の薬理活性を増大・持続させることができる。フッ素を医薬品のどの位置に導入するかが、フッ素導入効果を最大限に引き出すために極めて重要である。しかし、先に述べたように、これまでの含フッ素医薬品を概観すると、芳香族炭素上にフルオロ基(F)やトリフルオロメチル基(CF₃)が置換した化合物が圧倒的に多いことがわかる。一方、フッ素の不斉導入法については未だ開発途上であり、医薬品開発に十分に活用されていない。有用なフッ素原子の不斉導入法が開発されれば、数多くの新規含フッ素医薬品が出現すると期待される。

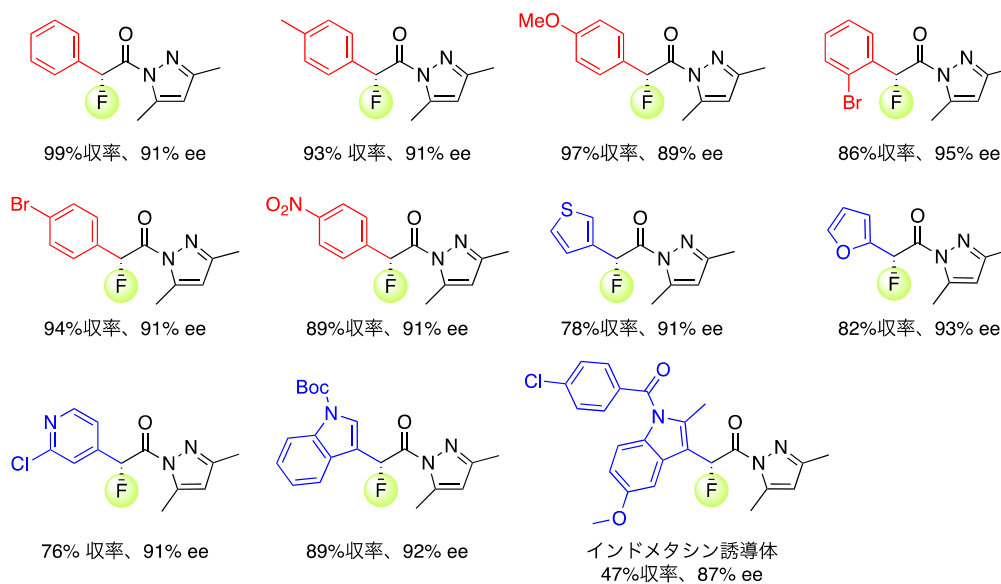
【研究成果1：アシルピラゾールの触媒的不斉 α -フッ素化反応を開発】

キラル銅(II)錯体触媒の存在下、市販のセレクトフルオールを求電子フッ素化剤に用いてアシルピラゾールの不斉 α -フッ素化反応を行い、光学活性 α -フルオロアシルピラゾールを合成する方法を開発した。用いた触媒は以前に当研究グループが環化付加反応の不斉触媒として開発したキラル銅(II)錯体で、今回の不斉フッ素化反応にも有効であった。この触媒は α -アミノ酸由来のキラル配位子と銅(II)間に生じる π -カチオン相互作用を特徴とし、この作用を利用して高い不斉誘導を発現する。カルボニル化合物の不斉 α -フッ素化反応については幾つか報告例はあるが、本合成法は基質適用範囲が圧倒的に広く、安価な銅を利用できる点で優れている。



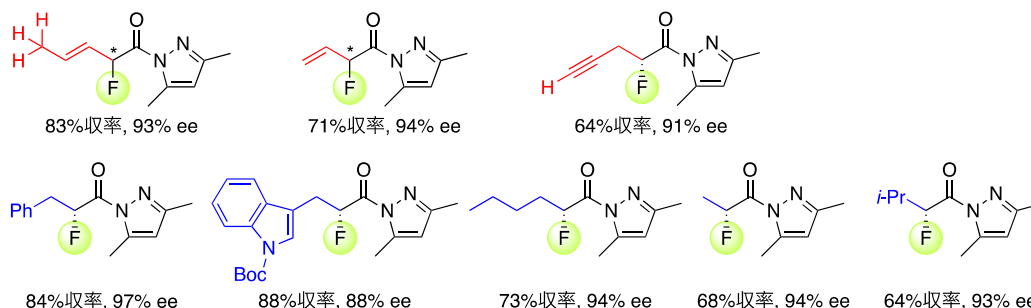
アシルピラゾールの R 基が芳香族系及びヘテロ芳香族系の実施例を以下に示す（実施例 1）。いずれの場合も、生成物の収率 (%)、エナンチオ選択性 (%ee)¹³、共に高い結果となった。

実施例 1. 芳香族系・ヘテロ芳香族系



次に、アシルピラゾールの R 基が共役系（二重結合、三重結合）・脂肪族系の実施例を以下に示す（実施例 2）。芳香族系の基質に比べ共役系・脂肪族系の基質は反応性が低く、これまでに報告例がほとんどない。しかし、この触媒を用いると、良好な収率 (%)、高いエナンチオ選択性 (%ee) で α -フッ素化体が得られた。

実施例 2. 共役系（二重結合、三重結合）・脂肪族系

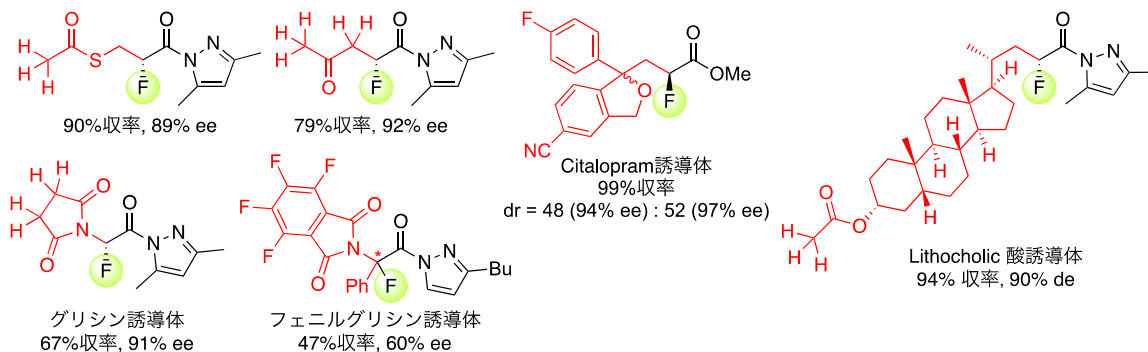


【研究成果 2：合成後期の不斉フッ素化反応への適用が可能】

また、本合成法は高い官能基選択性を示す。実施例 3 に示すように、複数の官能基の付いた基質に対しても、位置選択的、官能基選択的、エナンチオ選択的にピラゾールア

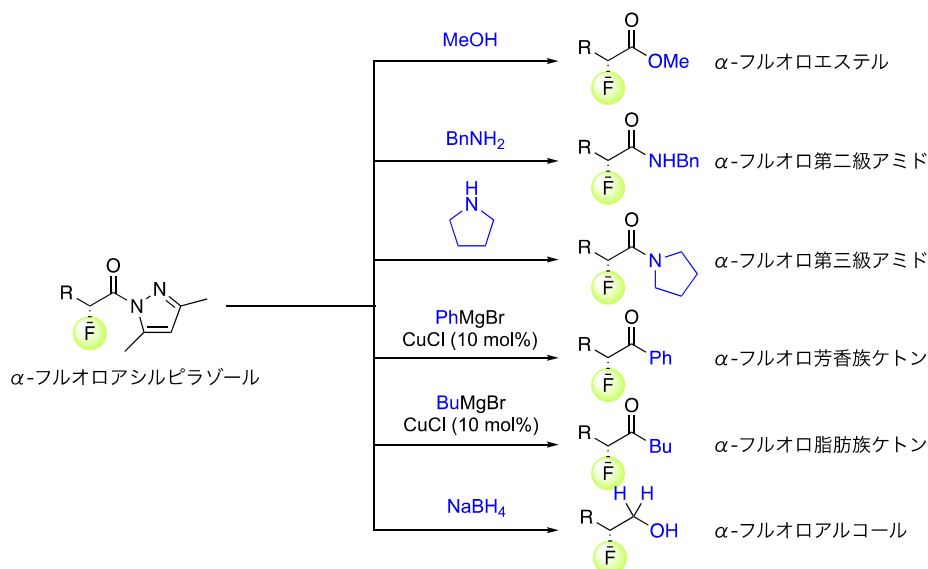
ミドの α 位選択的にフッ素化することができた。これらの実験結果は複数の官能基を有する生物活性物質に対しても選択的にアシルピラゾール部位の α 位にフッ素を導入できることを示唆しており、合成後期の不斉フッ素化反応としても適用可能である。

実施例3. 多官能基系



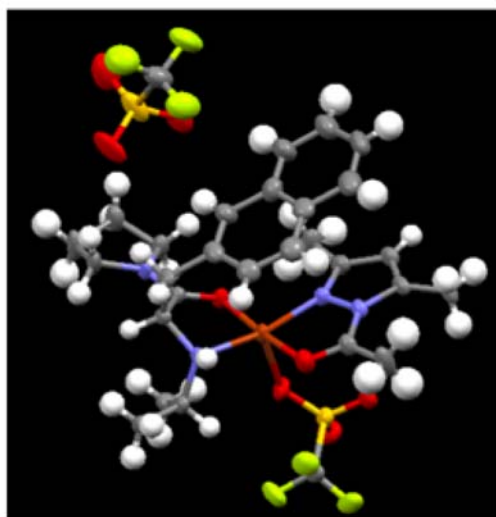
【研究成果3： α -フッ素化生成物からの多彩な化学変換が可能】

また、本反応によって生成する光学活性 α -フルオロアシルピラゾールは光学活性フッ素含有エステル、第二級アミド、第三級アミド、ケトン、アルコールへと変換できる点も大きな利点である。

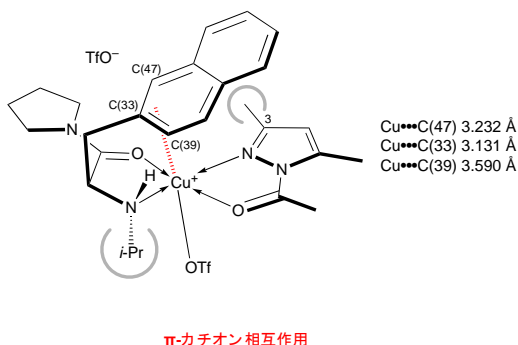


【研究成果4： π -カチオン相互作用の実証】

用いた触媒は以前に当研究グループによって不斉環化付加反応用に開発したキラルルイス酸で、今回の不斉フッ素化反応においても有効であった。この触媒には α -アミノ酸由来のキラル配位子と銅(II)間に生じる π -カチオン相互作用を利用して高い不斉誘導を発現する機能があると考察してきた。しかし、これまで π -カチオン相互作用についての実験的証拠はなく、その妥当性は理論計算化学によって示されたのみであった。今回、触媒と基質の錯体のX線結晶構造解析に成功し、結晶状態での π -カチオン相互作用の存在を実証した。また、UVスペクトル分析によって溶液状態での π -カチオン相互作用の存在も実証した。



X線結晶構造

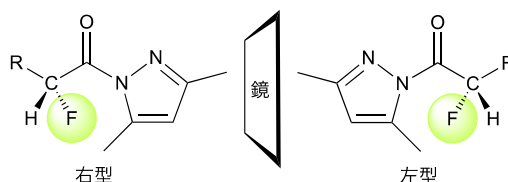


【成果の意義】

今回、π-カチオン相互作用を特徴とする高活性な不斉触媒を用いて、アシルピラゾールのエナンチオ選択的α-フッ素化反応の開発に成功した。本合成法は、多くの場合、数時間で反応が完結する。また、高い官能基選択性を示し、複雑な構造を有する官能基を複数有するような基質に対しても位置選択的にフッ素を導入することができ、合成後期のエナンチオ選択的フッ素化反応 (late-stage fluorination) としても有用な手段である。本合成法を用いてこれまで困難であった光学活性含フッ素医薬品の開発が期待される。

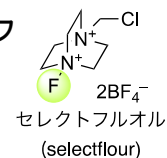
【用語説明】

キラリティー¹: 物質とその鏡像体を互いに重ね合わせることでできない性質(掌性)。右手と左手の関係。

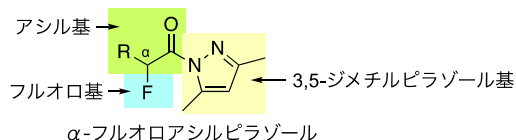


キラル²: キラリティー(名詞)の形容詞。

セレクトフルオル³: 市販の求電子フッ素化剤 (F⁺) の一つ。セレクトフルオルは商標名。



α-フルオロアシルピラゾール⁴:

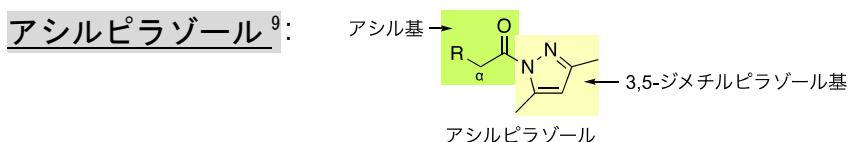


不斉触媒⁵: 化学反応によって得られる生成物がキラルである場合、生成物の鏡像異性体は 1:1 となる。鏡像異性体の片方を選択的に生成する触媒を不斉触媒と言う。

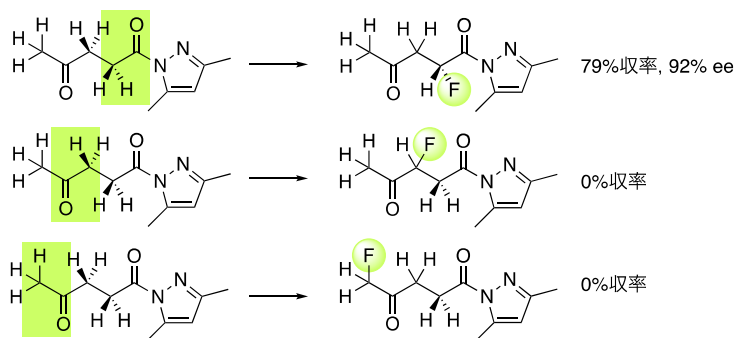
不斉 α -フッ素化反応⁶: ここではアシルピラゾールの α 位選択的にフッ素化する反応のうち、どちらか一方の鏡像異性体を選択的に生成する反応のことを指す。

π -カチオン相互作用⁷: ここでは芳香環の上下に張り出す電子の π 軌道と銅(II)イオン間の非共有結合性相互作用。この相互作用によって銅(II)錯体のキラル配位子側鎖は折りたたんだコンフォメーション(立体配座)が安定となる。この相互作用によって高い触媒活性と高いエナンチオ選択性が発現する。

カルボニル化合物⁸: 炭素-酸素二重結合(C=O)を含む化合物。



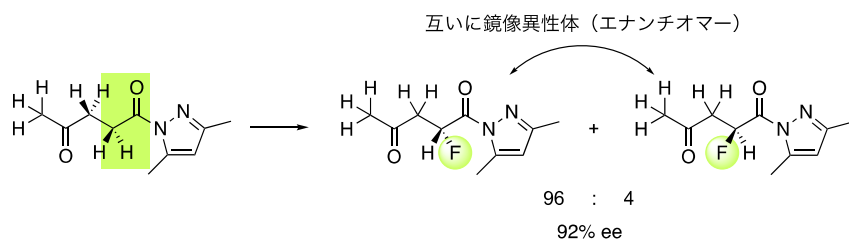
官能基選択性¹⁰: 官能基とはヒドロキシ基(OH)、カルボキシル基(CO₂H)、カルボニル基(C=O)など、分子内の反応性に富む基を指す。官能基選択性とは一つの基質に複数の官能基が存在する際にどの官能基が反応しやすいかの選択性のことを意味する。例えば、以下に示す基質の場合、カルボニル基が2つある。 α -フッ素化反応はカルボニル基の α 位(隣り)の炭素に付いた水素がフッ素に置き換わる反応であるが、本触媒を用いるとピラゾールに隣接するカルボニル基の α 位が官能基選択的にフッ素化された。



位置選択的¹¹: 基質の分子内に反応点が複数ある場合にどの位置で選択的に反応するかを選択性を意味する。このフッ素化反応では α 位選択的に反応するため、位置選択的である。

合成後期の不斉フッ素化反応¹²: 化合物合成経路の終盤で化学選択的な変換を行うことができれば、物質が生来有する構造・機能のある程度担保しつつも、多数の類縁体への直接的アクセスが可能になる。このような方法論を合成後期多様化法(Late-stage diversification)と呼ぶ。今回、開発した不斉 α -フッ素化法は合成後期に利用できる点で有用である。

エナンチオ選択性(%ee)¹³: 不斉反応で2つの鏡像異性体(エナンチオマー)が生成したときの選択性をエナンチオ選択性と言う。エナンチオ選択性はその過剰率(% ee)で示すことが多い。例えば、2つの鏡像異性体のモル比が96:4の場合、エナンチオ選択性は $96 - 4 = 92\%$ eeになる。



【論文情報】

学術誌名: ドイツ化学会誌 *アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション* (*Angewandte Chemie International Edition*)

論文タイトル: Enantio- and Site-selective α -Fluorination of *N*-Acyl-3,5-dimethylpyrazoles Catalyzed by Chiral π -Cu(II) Complexes

著者: 石原 一彰(教授)、西村 和揮(大学院生)、山川 勝也(博士、当時 大学院生)

DOI: 10.1002/anie.202007403