エナンチオ選択的フッ素化反応の新展開と含フッ素生理活性物質の合成

柴田 哲男*

Development of Enantioselective Fluorination Reaction and Its Application to the Synthesis of Biologically Active Compounds

Norio Shibata*

The selective construction of carbon-fluorine bonds is of great interest to medicinal chemists because the replacement of hydrogen and oxygen atoms with fluorine atom in biologically active molecules can confer molecules with improved physicochemical properties and biological activities. Since the first discovery of enantioselective fluorination using *N*-fluorocamphorsultam, our synthetic interests have been focused on the development of chiral *N*-fluorosulfonamide derivatives capable of enantioselective fluorination. However, these initial efforts revealed several limitations in both chemical yields and enantioselectivities of the fluorinated products. We present here the background of our recent development of the enantioselective fluorination reaction and some successful applications of the methods to the design and synthesis of fluoroisosteres of biologically active natural products. Two novel approaches using the cinchona alkaloids/Selectfluor® combination and bis(oxazoline)-metal complex have been pursued, respectively. Cinchona alkaloid/Selectfluor® combination, i.e., *N*-fluoroammonium salts of cinchona alkaloids, was found to be an effective enantioselective fluorinating reagent for a wide range of substrates such as silyl enol ethers, β -keto esters, arylcyano esters, and oxindoles without any additives. The bis(oxazoline)s were found to be efficient and unique catalysts for enantioselective fluorination in the presence of a catalytic amount of metal salts. An interesting phenomenon, "elective" enantioselectivity, has been observed in the fluorination of β -keto esters. Switching the metal center from copper to nickel in the presence of the same bis(oxazoline) ligands gave a complete reversal of enantioselectivity.

Key words: enantioselective fluorination, cinchona alkaloids, bis(oxazoline)s, natural products, medicinal chemistry

はじめに

有機合成化学の医療領域への展開は、創薬化学という形で着実な進歩を遂げている。とりわけ、等価性の概念に基づいて、生理活性物質上の原子の一部を、電子的あるいは立体的見地の上で等価な他の元素に置き換える方略は、新しい生理活性物質を設計する上で、重要かつ信頼性の高い方法である。等価性の考え方には物理化学的なものと生物学的なものがあるが、よく行われる例として、2 価の酸素原子(O)を硫黄原子(S)やアミノ基(NH)、あるいはメチレン基(CH₂)に元素交換する方法が知られている。1 価の元素の場合には、交換候補元素としてフッ素が注目されている¹⁾。そもそもフッ素原子

を有する有機化合物は、天然からはあまり見つからない。それにもかかわらず医薬品を例にとってみると、ニューキノロン系を代表に含フッ素医薬品の成功例は多い。例えば、2003 年度における医薬品売上高ベスト 20 をみると含フッ素医薬品が 6 品目エントリーしている²⁾。医薬品における成功例は、以下にあげるようなフッ素の性質によるところが大きい。まず、フッ素は水素について小さい原子であり、生理活性化合物中の水素原子をフッ素に置換しても立体的には大きな変化がないために、生体はその微妙な差異を識別できず、元の生理活性化合物と同じように取り込んでしまう。これはフッ素の擬似効果(mimic 効果)と呼ばれるものである。擬似効果により生体に取り込まれたフッ素置換体は、C-F 結合の結合エネルギーがC-H 結合のエネルギーに比べてはるかに大きいことなど、水素置換体と全く異なる化学的性質を持っているため、通常の代謝経路による生体反応を受けなくなり(block 効果)、その生理活性に様々な影響を及ぼすと考えられる。また、電気陰性度が4.0であることを考慮すると、水素原子よりもむしろ酸素原

2004 年度有機合成化学奨励賞受賞

* 名古屋工業大学大学院工学研究科ながれ領域
()

* Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology ()
()

子に近いと解釈することもでき、水酸基(OH)のミミックともいわれている。いずれにしても脂溶性の点などに関しては、水素および酸素のどちらも大きく異なることから(脂溶性を変化させる効果)、その生理活性に興味深い影響を及ぼす確率が高くなるといえよう。

さて、このような観点から、有機化合物へフッ素原子を導入するための試薬や方法論が多数開発されてきた。しかしながら、現在知られている含フッ素医薬品は、ベンゼン環や複素環などの芳香族上の水素原子をフッ素やトリフルオロメチルに置換した例ばかりが目立ち、含フッ素ステロイド医薬品に代表されるような不斉中心にフッ素原子を有する医薬品や農薬品は少ない。これは、不斉中心にフッ素原子を選択的に導入する実用的な不斉フッ素化試薬やフッ素化反応がないことにも起因する。

不斉フッ素化試薬の研究は、1989年、スイスのチバ社でのDiffenderfer, Langによるカンファーフルオロスルタムの研究³⁾から始まった。当時、フルオロスルホンアミド系フッ素化試薬を精力的に研究していた彼らは、天然物のカンファーから容易に誘導される光学活性な環状スルホンアミド化合物に着目した。光学活性体、スルホンアミド、環状構造といった不斉フッ素化試薬としての目的にかなう構造をすべて備えたこの化合物は、フッ素ガスにて容易にフッ素化され、安定な結晶性のカンファーフルオロスルタム(図1)を与えた。残念ながらこの試薬は、目的物を得るには、化学収率および不斉収率ともに不十分なものであったが、光学活性なフルオロスルタム化合物が不斉フッ素化試薬として有効である可能性を示した最初の例として重要である。この報告に触発され、光学活性フルオロスルタム型不斉フッ素化試薬の探索研究⁴⁾が各地で開始された。発表されたフルオロスルタム型試薬は、ある程度の不斉収率で対応するフルオロ体を与えたが、いずれの試薬も開発した研究者以外に使用された形跡がないなど、高い評価を得るには至らなかった。

Fig. 1

暗礁に乗り上げていたこの研究領域は、21世紀の到来に呼応して大きく動き出した。我々は、実用的な不斉フッ素化試薬の開発研究に取り組んだ結果、フルオロスルホンアミド型不斉フッ素化試薬から脱却したキナアルカロイド/Selectfluor[®]試薬を開発することに成功した。この試薬は、2種の市販試薬を有機溶媒中で混合するだけで簡単に調製できるキラルフルオロアンモニウム塩で

ある。簡便に反応を実施でき、適応範囲が広く、しかも不斉収率は従来法に比べ格段に高いなど、これまではない優れた性能を備えていた。驚いたことに、同じ考え方で不斉フッ素化試薬がほぼ同時期にフランスからも報告された⁵⁾。またスイスからは、今後の主流となる二点配位を利用するチタン/酒石酸触媒を用いる触媒的不斉フッ素化法⁶⁾が発表されるなど、この年は不斉フッ素化反応の開発研究にとって転換期となった。本稿では、筆者らの開発したキナアルカロイド/Selectfluor[®]試薬から、ビスオキサゾリジン型化合物を用いる触媒的不斉フッ素化法の開発、またそれらを用いる含フッ素生理活性物質の合成など、我々の研究を中心に紹介する。なお、他グループによる研究成果については、引用した総説中に記載されているそれぞれの原報を参照されたい。

1. キナアルカロイド/Selectfluor[®]試薬を用いる新しい不斉フッ素化反応の開発

1.1 キナアルカロイド *N*-フルオロアンモニウム塩の構造

筆者らは、高選択性かつ実用的という社会的要求に応えるべく、反応剤の構造に大胆にメスを入れ、これまでのどの範ちゅうにも属さない新試薬の開発に取り組んだ。第一の課題は、市販試薬だけで実施可能な新反応系を見つけ出すことであった。鋭意検討した結果、市販のフッ素化試薬とキナアルカロイド誘導体を混ぜるだけで簡単に調製できる、高い不斉フッ素化能力を持つ新試薬を創出することに成功した⁷⁾。キナアルカロイドのフルオロアンモニウム塩である。この試薬は、ジカチオン型フッ素化試薬 Selectfluor[®]をキナアルカロイドと溶媒中で混合すると、Selectfluor[®]のフッ素原子がキナアルカロイドのキヌクリジンの三級窒素上に転位することにより生成する。反応は不安定なジカチオンが安定なモノカチオンに変換されることが引き金となっている。

Scheme 1

キナアルカロイドの *N*-フルオロアンモニウム塩の生成は ¹⁹F NMR を用いて確認できる(図2)。まず、Selectfluor[®]の ¹⁹F-NMR を重アセトニトリル中で測定すると、*N*-フルオロアンモニウム塩のフッ素のシグナルが 49 ppm にシングレットとして現れる。ここにキナ

アルカロイド誘導体、ジヒドロキニン-4-クロロベンゾエート(DHQB)を0.5等量加えると、44 ppmにフルオロアンモニウム塩の新しいピークが表れる。さらにDHQBを加えていくと、49 ppmのピークが徐々に消滅し、最終的に1等量のDHQBを加えた場合には44 ppmのピークだけになる。これは、キナアルカロイドの*N*-フルオロアンモニウム塩の存在を強く支持するものである。最終的には、反応溶液から*N*-フルオロアンモニウム

Fig. 2 The 254 MHz ^{19}F NMR spectrum of Selectfluor and the combination in CD_3CN . Top: Downfield region of the ^{19}F NMR spectrum of Selectfluor in CD_3CN . Middle: The same region after the addition 0.5 equiv. of DHQB. Bottom: The same region after the addition 1.0 equiv. of DHQB, leading to the quantitative formation of NF-DHQB.

Fig. 3 X-ray crystallographic structure of NF-QN.

Fig. 4 Structures of *N*-fluorocinchona alkaloids tetrafluoroborates.

ム塩を取り出し、X線結晶構造解析を行って構造を確認した。図3にキニン(QN)のフルオロアンモニウム塩(NF-QN)の構造を示す。キナアルカロイド類は、開いた構造(Open型)と閉じた構造(Closed型)が存在することが知られている。X線の結果から、この化合物は開いた構造であることがわかった。また、NF-QN 2分子に対し1分子の水が含まれていた。それぞれのNF-QNはC1-C2-C9-C10とC21-C22-C29-C30の間で若干のコンフォメーションの違いが見られる。フッ素原子はキヌクリジン骨格の窒素原子に結合しており、 BF_4^- が対アニオンとして存在していることがわかる。N-F間の結合距離は、 $1.419(2)\text{\AA}$ 、あるいは $1.417(2)\text{\AA}$ であり、Selectfluor[®]のN-F間の結合距離 $1.37(2)\text{\AA}$ よりも少し長いことがわかった。その他の*N*-フルオロアンモニウム塩も同様に調製することができる(図4)。

1.2 シリルエノールエーテルの不斉フッ素化反応

キナアルカロイド/Selectfluor[®]溶液から得られるNF-DHQBは、シリルエノールエーテルに対する不斉フッ素化反応において良好な結果を与える。すなわち、DHQBとSelectfluor[®]を混合して調製したNF-DHQBを -20°C で、インダノンもしくはテトラロンのシリルエノールエーテル1と反応させた。その結果、置換基の種類に大きく影響を受けることなく、高収率で対応するフルオロ体2を高いエナンチオ選択性で与えた(表1)。なお、キナアルカロイド誘導体DHQBはSharpless不斉ジヒドロキシル化反応の触媒として開発された化合物である。

X線結晶構造解析の結果をもとに、1aに対する不斉フッ素化反応の反応機構を考察した。トリメチルシリル基およびベンジル基の立体障害を考えると、図5に示したような反応経路でシリル体が接近することにより*R*配置の2aが得られたと考えている。

Table 1 Enantioselective fluorination of indanones and tetralones using DHQB/Selectfluor combination.

Entry	1	n	R	2	Yield (%)	Ee (%)	Config
1	1a	1	Bn	2a	99	89	R
2	1b	1	Me	2b	93	53	R
3	1c	1	Et	2c	100	73	R
4 ^a	1a	1	Bn	2a	86	91	R
5	1d	2	Me	2d	94	40	R
6 ^b	1e	2	Et	2e	71	67	R
7	1f	2	Bn	2f	95	71	S

a) The reaction was carried out at -40 °C for 2 days. b) The reaction was carried out at -50 °C in MeCN/CH₂Cl₂ (3/4).

Fig. 5 Proposed transition-state assembly.

1.3 活性水素を有する化合物への不斉フッ素化反応

2つの試薬を混合するだけで簡単に調製できるキナアルカロイド/Selectfluor[®]試薬, キナアルカロイド-N-フルオロアンモニウム塩の適用範囲は, フルオロスルタム型試薬の場合とは比較にならないほど広い。シリルエノールエーテルだけでなく, 活性水素を持つ鎖状, 環状化合物から生理活性の期待できるオキシインドール類の不斉フッ素化反応にも極めて有効に作用する。しかもこれらの化合物に対しては, あらかじめシリル化して活性化しておいたり, あるいは塩基を追加したりする必要はなく, 反応基質をキナアルカロイド/Selectfluor[®]試薬と混合するだけで標的フッ素化物を首尾よく与える。アリールシアノ酢酸エステル 3a に対しては, NF-DHQB では不満足な結果を与えるが, ジヒドロキニジンアセテート (DHQDA)/Selectfluor[®]溶液から調製する NF-DHQDA の使用により, 87% ee でフッ素化体を与えることがわかった。この NF-DHQDA は, アリールシアノ酢酸エステル類全般に良好な結果を示す。いずれも, この種の反応としては格段に高い不斉収率で, 対応するフルオロ体を得ることに成功した (表 2)。

β-ケトエステル類の不斉フッ素化にも NF-DHQDA が優れている。インダノン β-ケトエステル 5a の場合は

Table 2 Enantioselective fluorination of acyclic esters using DHQDA/Selectfluor combination.

Entry	Substrate 3	Product 4	Yield (%)	Ee (%)
1	Tol-CH(CN)-COOEt (3a)	Tol-CH(F)-COOEt (S)-4a	80	87
2	Np-CH(CN)-CO ₂ Me (3b)	Np-CH(F)-CO ₂ Me (4b)	87	76
3	Ph-CH(CN)-CO ₂ Et (3c)	Ph-CH(F)-CO ₂ Et (4c)	81	83
4	iPr-Ph-CH(CN)-CO ₂ Me (3d)	iPr-Ph-CH(F)-CO ₂ Me (4d)	82	87
5	Cl-Ph-CH(CN)-CO ₂ Me (3e)	Cl-Ph-CH(F)-CO ₂ Me (4e)	56	68

78% ee, 5員環上に酸素原子がある 5b の場合もその影響を受けず, 80% ee と高い不斉収率でフルオロ体 6b を得ることができた。その他の β-ケトエステルにおいては, DHQDA では不斉収率は低いものであったが, 5c の場合はジヒドロキニジン (DHQD) を用いて 59% ee で, 5d の場合はジヒドロキニン (DHQ) を用いて 43% ee でフルオロ体を得た (表 3)。

Table 3 Enantioselective fluorination of cyclic β-keto esters.

Substrate 5	Product 6	Alkaloid	Yield (%)	Ee (%)
5a	6a	DHQDA	89	78
5b	6b	DHQDA	92	80
5c	6c	DHQD	79	59
5d	6d	DHQ	55	43

オキシインドール化合物は, 生物活性の興味から医薬品分野において活発に研究されている。とりわけ, 3位の水素をヒドロキシル基で置換した 3-ヒドロキシオキシインドールは, 酵素阻害剤として重要である。そこで, オキシインドールおよび 3-ヒドロキシオキシインドールの疑似化合物といえる 3-フルオロオキシイン

ドールを不斉フッ素化反応により合成することとした。この場合は、先に結果の良かった NF-DHQB, や NF-DHQDA では良い結果は得られないが、ビス構造のキナアルカロイド, NF-(DHQD)₂PYR, NF-(DHQ)₂AQN を用いた場合に、高エナンチオ選択性で対応するフルオロ体を与えることがわかった。3 位置換基がベンジルの場合に最も高い不斉収率で、また、メチル、エチル基の場合も比較的高いエナンチオ選択性で対応するフルオロ体を与えた(表 4)。

Table 4 Enantioselective fluorination of oxindole using bis-cinchona alkaloids/Selectfluor combination.

Entry	7	R	8	Alkaloid	Yield (%)	Ee (%)
1	7a	Bn	8a	(DHQD) ₂ PYR	91	72
2	7a		8a	(DHQ) ₂ AQN	100	78
3	7b	<i>p</i> -MeOBn	8b	(DHQD) ₂ PYR	79	82
4	7c	Me	8c	(DHQD) ₂ PYR	94	67
5	7c		8c	(DHQ) ₂ AQN	56	52
6	7d	Et	8d	(DHQD) ₂ PYR	79	76
7	7d		8d	(DHQ) ₂ AQN	90	58
8	7e	<i>i</i> Pr	8e	(DHQ) ₂ PHAL	12	40
9	7f	COOEt	8f	(DHQD) ₂ PYR	93	37
10	7f		8f	(DHQ) ₂ AQN	91	23

2. 含フッ素生理活性物質の合成

2.1 虚血性脳血管治療薬 MaxiPost® の不斉合成

強力なカリウムチャネル開口作用を有する MaxiPost® は、虚血性脳血管障害の治療薬として有望視されている。インドール骨格 3 位にキラル C-F 結合を持ち、S 体に強い生物活性を有するこの化合物は、フェーズ III 実施中であるにもかかわらず、不斉合成は未解決であり、その製造はラセミ体の光学分割で行われている。そこで筆者らは N-フルオロアンモニウム塩試薬を活用し、MaxiPost® の不斉合成を行うこととした。まず、先の研究結果でキナアルカロイドのビス体である NF-(DHQD)₂PYR がオキシインドール類の不斉フッ素化に有効であることがわかっていたので、これを用いてフッ素化を行ったが、不斉収率は非常に低いものであった。そこで、様々なキナアルカロイドを用いて本反応を検討したところ、QD, (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PHAL, (DHQ)₂AQN を用いた場合に比較的良好な結果が得られ、特に (DHQ)₂AQN の使用により MaxiPost® を 84% ee で得ることに成功した(表 5)⁸⁾。また、QD を用いることにより R 体を 68% ee で与えることがわかった。84% ee

で得られた化合物をヘキサン-塩化メチレンで再結晶することによって、光学純粋な MaxiPost® を得ることができた。

Table 5 Enantioselective synthesis of MaxiPost.

		Cinchona Alkaloid/Selectfluor Combination			
				MaxiPost	
Cinchona	Alkaloid	Yield (%)	Ee (%)	Config.	
(DHQ) ₂ AQN		94	84	S	
(DHQ) ₂ PHAL		75	78	S	
(DHQD) ₂ PHAL		93	38	R	
QD		96	68	R	

The reaction was performed in MeCN/CH₂Cl₂ at -80 °C for several hours.

ところで、MaxiPost® の合成は、工業的製造法開発の観点から環境問題を考慮する必要がある。そこで、この不斉フッ素化反応をイオン液体中にて実施可能かを検討した⁹⁾。残念ながらイオン液体のみではよい結果は得られなかったが、アセトニトリルとの混合溶媒にて (DHQ)₂AQN を用いた場合に比較的良好な結果が得られた。また、水とアセトニトリルやイオン液体との混合溶媒でも反応は進行し、(DHQD)₂PHAL を用いた場合に比較的良好な結果が得られた(表 6)。水/イオン液体混合系で実施することにより、揮発性の高い有機溶媒の使用を回避することができる。

Table 6 Enantioselective synthesis of MaxiPost in ionic liquid, [emim][OTf].

Alkaloid	Solvents	Yield (%)	Ee (%)	Config.
QD	[emim][OTf]	84	23	R
QD	MeCN/[emim][OTf] = 9/1	74	39	R
QD	MeCN/[emim][OTf] = 7/3	82	46	R
QD	MeCN/[emim][OTf] = 5/5	89	46	R
QD	MeCN/[emim][OTf] = 3/7	81	32	R
QN	MeCN/[emim][OTf] = 5/5	55	35	S
CN	MeCN/[emim][OTf] = 5/5	83	39	R
CD	MeCN/[emim][OTf] = 5/5	83	11	S
(DHQ) ₂ AQN	MeCN/[emim][OTf] = 5/5	99	60	S
QD	MeCN/H ₂ O	95	28	R
QN	MeCN/H ₂ O	90	25	S
CN	MeCN/H ₂ O	98	13	R
CD	MeCN/H ₂ O	96	9	S
(DHQ) ₂ AQN	MeCN/H ₂ O	99	17	S
(DHQD) ₂ PHAL	MeCN/H ₂ O	91	41	S
(DHQ) ₂ AQN	[emim][OTf]/H ₂ O	88	2	S
(DHQD) ₂ PHAL	[emim][OTf]/H ₂ O	86	42	S
QD	[emim][OTf]/H ₂ O	85	38	R
QN	[emim][OTf]/H ₂ O	84	21	S
CN	[emim][OTf]/H ₂ O	95	30	S
CD	[emim][OTf]/H ₂ O	83	21	R

The reaction was performed at 0 °C for several hours.

2.2 光学活性 Fluorobrevianamide E および Fluorogypsetin の合成

選択的フッ素化反応の成功を足がかりに、より複雑な分子構造を持つ生理活性物質への直接的なフッ素原子導入反応の開発に取り掛かった。まず、生理活性天然物 brevianamide E および gypsetin の疑似化合物分子の合

成を計画した。Brevianamide E は Birch および Wright により *Penicillium brevicompactum* から単離された菌類の代謝物の一種である。分子内にリバースプレニル基を有し、トリプトファンとプロリンのジケトピペラジン型環状ジペプチドというユニークな構造を持つため、古くから有機化学者の合成標的となっていた。一方 gypsetin は、*Nannizzia gypsea var. incurata* IFO 9928 より単離されたアルカロイドで、コレステロールやコレステロールエステルの生成を行う組織や細胞における吸収において重要な働きをするアシル-CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) の活性を強力に抑制するため、アテローム性動脈硬化症の予防や治療に効果があると考えられる。

Brevianamide E および gypsetin はインドール骨格の 3 位にあたる部位に水酸基を有する。先に触れたように、フッ素原子は電気陰性度の点および結合距離の点から水酸基の絶好のミミックであるといわれている。そのため、特に gypsetin にフッ素を導入すると、親化合物の薬理活性を保持したまま、酸化耐性、脂溶性調節などの効果が期待できるため、fluorogypsetin はアテローム性動脈硬化症の新規予防治療薬として期待が高まる。共通構造であるピラジノピロロインドール骨格は、生合成では、ジペプチドからの閉環反応に続く酸化反応で生成すると考えられていることから、酸化の段階をフッ素化に置き換えた環化型フッ素化反応を開発すれば合成できると推測できた。なお、この場合、原料ペプチド自身が光学活性体であるため、不斉フッ素化試薬を用いる必要はない。まず、アセトニトリル中、 -40°C で Selectfluor[®] を用いて反応を行ったが、良い結果は得られなかった。そこでフッ素化試薬を種々検討した結果、フルオロピリジニウム塩である FP-T 300 を用いて、テトラヒドロフラン中で加熱することにより、収率よく環化型フッ素化反応が起こることが判明した。すなわち、deoxybrevianamide E をテトラヒドロフラン中、FP-T 300 で環

化的フッ素化反応を行ったところ、反応は首尾よく進行し、目的の fluorobrevianamide E をエピ体との混合物、ジアステレオマー比 1 : 1.6 で得ることに成功した。同様に、deoxyregypsetin に対しても環化的フッ素化反応を施したところ、標的化合物 fluorogypsetin をそのエピ体と 1 : 2 : 1 の混合物、収率 77% で得ることに成功した¹⁰⁾。

2.3 フルオロカンプトテシンの設計と不斉合成

カンプトテシン (CPT) は、広範囲の固形がんの高い活性を示すという特徴を有し期待されながらも、副作用や溶解性の面で問題点が多く、理想の抗がん剤とはいえない。そこで分子内に唯一存在する不斉炭素に注目し、その水酸基をフッ素に置換したフルオロカンプトテシン (FluoroCPT) を設計した。カンプトテシンは、生体内で加水分解されラクトン部位が開環することが知られている。開環した化合物の抗腫瘍活性は低く、薬効低下の要因の 1 つに挙げられる。この開環反応は、不斉中心に位置する水酸基とラクトンカルボニル部位との分子内水素結合により促進されると考えられ、水酸基をフッ素で置き換えることとした (図 7)。水酸基は水素供与基および受容基としての両機能を持つが、フッ素は、弱い受容基としてのみ作用する。そのため、フッ素を導入した FluoroCPT は、分子内水素結合を抑え、かつ、水素受容部位としての機能を保持する可能性が高く、カンプトテシン擬似分子として非常に魅力的である。加えて、フッ素原子に起因する酸化耐性および脂溶性を変化させる効果により、細胞膜透過性および生体利用率向上も

Fig. 7

期待できる。

20-デオキシカンプトテシン (20-DeoxycPT) に対し、キナアルカロイド *N*-フルオロアンモニウム塩を用い、不斉フッ素化反応を試みた。キナアルカロイド誘導体および反応溶媒をスクリーニングした結果、NF-(DHQ)₂-PHAL を塩化メチレン中で用いることにより、標的化合物 (S)-FluoroCPT を 81% ee で得ることに成功した。また、NF-(DHQD)₂-PHAL の使用により、鏡像異性体である (R)-FluoroCPT を 88% ee で得ることができた¹¹⁾。

Scheme 3

3. フルオラスキナアルカロイドの合成と不斉フッ素化反応

フルオロカーボンとは有機溶媒とは混和しないため両者を混合すると二相となるが、加熱により一相となり、冷却すれば再び二相に戻る特徴を持つ。この性質を利用すれば、環境調和型の有機合成反応を生み出すことが可能となる。フルオラス二相システムと呼ばれるこの新技術は、イオン液体を用いる反応や水中反応と並んで、環境に優しい有機合成反応として注目されている¹²⁾。そのためフルオロカーボン相にのみ溶解する触媒の開発が重要となってきた。筆者らは、キナアルカロイドをフルオラス化することを計画した。フルオラス化したキナアルカロイドは、高濃度でフルオラス溶媒に溶かし込むことができ、かつ通常の有機溶媒とは混和しないため、フルオロカーボン溶媒やフルオラスカラムなどで容易に回収できると考えられる。

キナアルカロイドとしては DHQB を選択した。DHQB

は、Sharpless 不斉酸化反応をはじめ、様々な不斉反応に実績をもつ重要な化合物である。フルオラス型 DHQB (Fluorous-DHQB) が合成できれば、当該不斉フッ素化反応だけでなく、様々な不斉反応をフルオラス反応化できる可能性が高い。分子の設計は、市販品の試薬にて簡便に合成できることを重要と考え、図 8 のような構造を創出した。

Fluorous-DHQB

Fig. 8

まず、ベルフルオロオクチルキニン (Fluorous-DHQ) の水酸基を、塩化パラスルフィニルアミノベンゾイルを用いて、*p*-アミノベンゾイル化した。生じた末端アミノ基を足がかりに、テトラヒドロフラン中、トリエチルアミンの存在下、perfluoro(2, 5, 8, 11-tetramethyl-3, 6, 9, 12-tetraoxa-pentadecanoyl)fluoride にてフルオラス鎖を導入し、Fluorous-DHQB を合成した。この Fluorous-DHQB のフッ素含有率は約 52% であり、フルオラス能力を発揮するには不十分な値ではあるものの、各種有機溶媒への溶解性を調べたところ、非極性有機溶媒での抽出により比較的高い割合でフルオラス相に溶解することがわかった(表 7)。

Scheme 4

Table 7 Partition coefficients of fluorous-DHQB.

Solvent	Temp (°C)	Distribution
Toluene / <i>c</i> -C ₆ F ₁₁ CF ₃	25	1 / 4
	0	1 / 10
Hexane / <i>c</i> -C ₆ F ₁₁ CF ₃	25	mixture
	0	1 / 19
MeCN / <i>c</i> -C ₆ F ₁₁ CF ₃	25	1 / 2
	0	1 / 4

Fluorous-DHQB/Selectfluor[®] 試薬を用いてシリルエノールエーテルの不斉フッ素化反応を行った。すなわち、1a をフルオラス相に溶かし込んだ Fluorous-DHQB/Selectfluor[®] 試薬と処理したところ、収率よく、2a を高い光学純度で得ることに成功した¹³⁾ (スキーム 5)。

Scheme 5

4. 両鏡像異性体の作り分けを可能にする柔軟性の高い不斉フッ素化反応

4.1 Box-Ph 触媒を用いる β -ケトエステル類の触媒的不斉フッ素化反応

キナアルカロイド/Selectfluor[®] 試薬は、シリルエノールエーテル類、 β -ケトエステル類、アリールシアノ酢酸エステル類、オキシインドール類、ケトン類⁵⁾、ペプチド⁵⁾、アリールシラン類¹⁴⁾およびラクトン化合物など、広範囲な基質に対して有効性を示す初めての不斉フッ素化試薬であり、その実用性の高さは生理活性物質合成において実証された。また、キナアルカロイドをフルオラス化することにより試薬の回収を容易にすることができた。しかし、試薬という性格上、キナアルカロイドを化学量論量使用する必要がある。筆者らがこの研究を発表したほぼ同じ時期に、Togni ら⁶⁾によって世界で初めての触媒的不斉フッ素化反応が報告された。彼らは Selectfluor[®] を用いる β -ケトエステルのフッ素化反応において、チタン/酒石酸誘導体を触媒に用いることにより、二点配位型の錯体を経由し、高エナンチオ選択性でフッ素化体が得られることを見出した。この時点でのエナンチオ選択性については、まだ改善の余地が残されていたが、その後このアプローチは袖岡らの Pd 錯体を用いる方法¹⁵⁾により劇的に改善された。鎖状構造から環状構造までバリエーションに富んだ β -ケトエステル類の不斉フッ素化反応を、すべて 90% ee 以上の選択性で実現した袖岡らの方法は、この分野を一挙に完成にまで近づけた¹⁶⁾。

袖岡らの研究成果に刺激され、筆者らは、もう一步踏み込んだ新しいフッ素化反応ができないものかと模索し始めていた。当時、筆者らの研究室では、フッ素化反応の開発研究とは別に、キラルなビスオキサゾリン型触媒 (Box 触媒) を用いた様々な不斉反応の開発研究を展開していた¹⁷⁾。アミノ酸より簡便に合成できるビスオキサゾリン触媒は、世界中で汎用されるキラル触媒の 1 つで、キナアルカロイドと同じく、その不斉合成の実績は大きい。そこで筆者らは、この触媒を活用した新しいフッ素

化反応の開発を目指すこととした。着手してまもなく、 β -ケトエステル類の触媒的不斉フッ素化反応において、添加する金属塩の種類を Cu(II) あるいは Ni(II) と使い分けるだけで、同じ不斉源から両鏡像異性体を作り分けるという興味深い現象に遭遇した¹⁸⁾ (スキーム 6)。

Scheme 6

反応は次のように実施した。0.1 当量のビスオキサゾリンフェニル触媒 (Box-Ph) に Cu(OTf)₂ あるいは Ni(ClO₄)₂·6 H₂O を 0.1 当量ずつ混合した後、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフランあるいは *t*-ブチルメチルエーテルなどの溶液とした。そこに β -ケトエステル類、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) を加え、一昼夜攪拌後、処理してフッ素化体の不斉収率を求めた。インダノン型、テトラロン型、あるいはシクロペンタノン型の β -ケトエステル類に対する不斉フッ素化を行ったところ、基質の基本骨格の影響を大きく受けることなく、Cu(OTf)₂ の場合には、*S* 体のフッ素化体を、Ni(ClO₄)₂·6 H₂O を添加した場合には *R* 異性体を優先して与えることがわかった。基質によってはモレキュラーシーブズの添加が効果的な場合もあり、最高で 93% ee を示した (スキーム 7)。なお、エステル部位にかさ高い置換基である *tert*-ブチル基、1-アダマンチル基を用いることが必須であり、エチル基、シクロヘキシル基を用いた場合には、選択性の逆転現象は観察されるものの満足できる不斉収率は得られない。一方、鎖状構造の β -ケトエステル類に対しては、収率、選択性ともに低く、金属触媒を変更しても生成物の立体化学は逆転しないなど課題は残った。また、不思議なことに β -ケトリン酸エステルの場合も、金属触媒による立体化学の反転現象は見られなかった (表 8)。このように適応範囲は限定されるが、1 つの不斉源より、両鏡像異性体を作り分けた意義は大きい。なお、偶然にもビスオキサゾリン触媒 Box-Ph および Box-*t*Bu を用いた不斉フッ素化、塩素化、臭素化がほぼ同時期に Cahard ら¹⁹⁾、Jørgensen

Scheme 7 Enantioselective fluorination reaction catalyzed by Box-Ph/Cu (II) (first line) or Box-Ph/Ni (II) (second line).

Table 8 Box-Ph/Metal(II) catalyzed enantioselective fluorination reaction.

Metal Catalyst	Solvent	Product	Yield (%)	Ee (%)
Cu(OTf) ₂	^t BuOMe		83	20 (+)
Ni(ClO ₄) ₂ /6H ₂ O	CH ₂ Cl ₂		94	40 (+)
Cu(OTf) ₂	^t BuOMe		97	60 (+)
Ni(ClO ₄) ₂ /6H ₂ O	THF		34	61 (+)

ら²⁰⁾によっても報告されたが、鏡像異性体の作り分けは見出していない。

反応機構は次のように説明することができる。Cu(II)の幾何構造は、配位子の種類や反応条件などで微妙に変化することが知られている。EvansらはBox-Ph/Cu(II)錯体中のCu(II)の幾何構造が歪んだ正方形型であることをX線結晶構造解析により明らかにしている²¹⁾。ここでもCu(II)が歪んだ正方形型であると仮定すると、図9に示したような中間体を形成すると考えられる。そこでNFSIは、Box-PhのPh基によって遮蔽されているRe面ではなく、空間のできたSi面から接近してS体のフッ素化合物を選択的に与えたと考えられる。一方、Box-Ph/Ni(II)錯体は、これまでは調べられた形跡はないが、EvansらのBox-*t*Bu/Ni(II)錯体のX線結晶構造解析²²⁾、金政らのDBFOX/Ni(II)錯体²³⁾を参考に考察すると、筆者らのBox-Ph/Ni(II)/水和物錯体におけるNi(II)の幾何構造は正方錐型であると推定できる。これにより図9に示す中間体を形成し、空間のできたRe面からの攻撃によりR体を選択的に与えたと考えられる。

4.2 Box-Inda 触媒を用いるβ-ケトエステル類の触媒的不斉フッ素化反応

配位金属の幾何構造がエナンチオ面選択に大きく影響する。そこで、金属幾何構造変化をより厳密に制御することができれば、不斉収率向上が期待できる。Sibiらは、Box-Inda-Cpを使用した不斉反応において、高い不斉誘起を実現している²⁴⁾が、その理由の1つに、

Fig. 9

Fig. 10

Box-Inda-Cpのシクロプロパン環の影響による金属の幾何構造の変化を指摘している。

そこで筆者らは、不斉収率の向上を念頭に、Box-Inda系触媒を用いて本反応を行うこととした(図10)。その結果、不斉収率向上は見られなかったが、面選択性においては、Box-Ph触媒とは逆の結果を与えることを観察した²⁵⁾。すなわち、Cu(OTf)₂存在下、Box-IndaあるいはBox-Inda-Cp触媒を用いて行ったところ、不斉収率に関しては改善される場合と低下する場合があるなど変動した値を示したが、不思議なことにすべての例において、Box-Phを用いた場合とは生成物の絶対配置が逆転していた。この現象はCu(II)を用いた場合だけでなく、Ni(ClO₄)₂/6H₂O触媒下での反応においても同様に見られた。つまり、Box-Ph触媒の場合では、Cu(II)存在下でS異性体、Ni(II)存在下でR異性体を与えるのに対し、Box-Inda系触媒では、Cu(II)存在下でR異性体、Ni(II)存在下でS異性体を与えるということである(スキーム8)。Box-Ph, Box-Indaとも絶対配置は同じであることを考えると、架橋部位の有無により生成物の絶対配置が逆転する結果は興味深い。Box触媒の置換基の種類を変更することで生成物の絶対構造が逆転する現象は、様々な不斉反応中で報告されているが²⁶⁾、反応機構の詳細については不明な点が多い。特にNi(II)を使用した場合の報告例はほとんどないため、今後、錯体のX線結晶構造解析を通じて反応機構の詳細を明らかにしたいと考えている。

Scheme 8 Enantioselective fluorination reaction catalyzed by Box-Inda-Cp or Box-Inda.

おわりに

以上、筆者らが行ってきた不斉フッ素化反応に関する研究を中心に紹介してきた。本法のほとんどが特別な装置や技術を必要とせず、市販試薬だけで実施できるという特徴を持ち、生理活性物質合成へと応用できる。フルオロアンモニウム塩法およびビスオキサゾリン法ともに、種々の問題点が残っており未完成ではあるものの、いずれ工業スケールで実施できる実用的反応に成長して欲しいと願っている。今回、不斉フッ素化反応に抜群の効果を発揮したキナアルカロイド誘導体は、すべて過去に合成されていたものであり、その化学構造自体に筆者らのオリジナリティーはない。ビスオキサゾリン型触媒についても同様である。良く知られた試薬との組み合わせから興味深い不斉フッ素化反応が生まれた今回の研究を通じて、古くから使用されてきた試薬の潜在能力にあらためて感動するとともに、キナアルカロイドやキラルビスオキサゾリン化合物を初めて紹介した化学者らの偉大さを、今さらながら再認識するばかりである。筆者らのキナアルカロイドを用いた研究は、その後、不斉スルフィニル化反応として²⁷⁾、また、Box-Ph触媒を用いた反応はDBFOX触媒を用いたフッ素化および塩素化反応として継続しており²⁸⁾、別の機会に紹介したい。現在、不斉フッ素化反応の開発研究には多くの研究者が参入し、世界の至る所から多様で、素晴らしいアイデアがどんどん登場してくる現状にある。とりわけ、最近の新潮流の1つであるプロリン型有機触媒を用いる研究者らが不斉フッ素化に着目したこともあり、その研究領域はさらなる新展開を見せている²⁹⁾。

謝辞 本稿で紹介した研究成果は、すべて名古屋工業大学および富山医科薬科大学において行われたものであり、ご指導を賜りました名古屋工業大学大学院工科学研究科融健教授、中村修一博士、桑原恭子技官、富山医科薬科大学薬学部竹内義雄教授、高橋たみ子助教授(現城西国際大学薬学部教授)に深く感謝いたします。また、

X線結晶構造解析にご協力いただきました早稲田大学生命医療工学研究所理工学研究科朝日透教授、理学電機機械始勇博士、ビスオキサゾリン触媒に関しましてご助言をいただきました九州大学大学院総合理工学府金政修司教授に感謝いたします。また、[emim][OTf]はセントラル硝子株式会社、FP-T 300は東ソー・エフテック株式会社、カンプトテシンは株式会社ヤクルト本社、BoxIndaの原料は株式会社ケミクレア様からご提供いただきました。本稿で紹介した研究成果は、文献に記載した多くの共同研究者、学部学生、大学院学生諸氏の絶え間ない努力によって得られたものであります。特に、日夜実験に献身的に取り組んでいただいた鈴木英美子氏、樽井隆直氏、石丸剛久氏、河野順二氏、水田賢志氏、中村真衣氏、永井達矢氏らの協力なしには発見できないものでありました。この場を借りて深く感謝申し上げます。本研究の一部は文部科学省研究費補助金、上原記念生命科学振興財団、武田科学振興財団、公益信託三菱化学研究奨励基金、立松財団、独立行政法人科学技術振興機構(JST)プラザ東海からご支援いただいたことに、深くお礼申し上げます。また、本研究の一部は2000年度有機合成化学協会武田薬品工業研究企画賞の企画を実現させたものでもあります。

最後に、折に触れ筆者の研究生活を支えて下さいました相模中央化学研究所所長(現顧問)寺島孜郎先生、富山医科薬科大学副学長(現名誉教授)竹口紀晃先生に心から感謝の意を表します。(2005年7月13日受理)

文 献

- 小林義郎, 熊懷稜丸, 田口武夫編集: “フッ素化学, 基礎と実験”, 廣川書店, 1993
- 田口武夫, 松村靖, 森澤義富, “フッ素化学入門”, 日本学術振興会・フッ素化学第155委員会編, 三井出版, 2004, p 395
- E. Differding, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6087 (1988)
- 総説およびその引用文献を参照: (a) F. A. Davis, H. Qi, G. Sundarababu, “In Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds” ed. by V. A. Soloshonok, John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 1999, pp 1-32; (b) G. G. Furin, A. A. Fainzilberg, *Russian Chem. Rev.*, 68, 653 (1999); (c) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron*, 55, 12431 (1999); (d) K. Muniz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 1653 (2001); (e) H. Ibrahim, A. Togni, *Chem. Commun.*, 2004, 1147; (f) J. A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.*, 104, 6119 (2004)
- (a) D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.*, 2, 3699 (2000); (b) D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, L. Toupet, N. Roques, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1867 (2001); (c) B. Mohar, J. Baudoux, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 4214 (2001); (d) C. Baudouin, J.-C. Plaquevent, C. Audouard, D. Cahard, *Green Chem.*, 4, 584 (2002); B. Mohar, D. Sterk, L. Ferron D. Cahard, *Tetrahedron Lett.*, 46, 5029 (2005)
- (a) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 4359 (2000); (b) S. Piana, I. Devillers, A. Togni, U. Rothlisberger, *ibid.*, 41, 979 (2002); (c) A. Togni, A. Mezzetti, P. Barthazy, C. Becker, I. Devillers, R. Frantz, L. Hintermann, M. Perseghini, M. Sanna, *Chimia*, 55, 801 (2000)

- 7) (a) N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10728 (2000); (b) N. Shibata, E. Suzuki, T. Asahi, M. Shiro, *ibid.*, **123**, 7001 (2001); (c) 柴田哲男, ファルマシア, **39**, 666 (2003)
- 8) N. Shibata, T. Ishimaru, E. Suzuki, K. L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **68**, 2494 (2003)
- 9) (a) 石丸剛久, 鈴木英美子, 柴田哲男, 平成 14 年度有機合成化学北陸セミナー要旨集, P-6 (2002, 福井); (b) 柴田哲男, 石丸剛久, 水田賢志, 鈴木英美子, 第 26 回フッ素化学討論会要旨集, 10-15 (2002, 福井)
- 10) N. Shibata, T. Tarui, Y. Doi, K. L. Kirk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 4461 (2001)
- 11) N. Shibata, T. Ishimaru, M. Nakamura, T. Toru, *Synlett*, **2004**, 2509
- 12) 総説およびその引用文献を参照: J. A. Gladysz, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **58**, 3823 (2002)
- 13) 水田賢志, 柴田哲男, 平成 14 年度有機合成化学北陸セミナー要旨集, P-7 (2002, 福井)
- 14) B. Greedy, J.-M. Paris, T. Vidal, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 3291 (2003)
- 15) Y. Hamashima, K. Yagi, H. Takano, L. Tamas, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14530 (2002)
- 16) 袖岡らの手法は収率, 不斉収率, 基質一般性および反応バリエーションのいずれの点においても, 最も優れた不斉フッ素化法へと成長している。(a) Y. Hamashima, H. Takano, D. Hotta, M. Sodeoka, *Org. Lett.*, **5**, 3225 (2003); (b) 濱島義隆, 袖岡幹子, ファルマシア, **40**, 507 (2004); (c) Y. Hamashima, T. Suzuki, Y. Shimura, T. Shimizu, N. Umebayashi, T. Tamura, N. Sasamoto, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1447 (2005); (d) H. R. Kim, D. Y. Kim, *ibid.*, **46**, 3115 (2005); (e) Y. Hamashima, T. Suzuki, H. Takano, Y. Shimura, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10164 (2005)
- 17) 例えば (a) S. Nakamura, R. Nakagawa, Y. Watanabe, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1340 (2000); (b) *idem*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 353 (2000)
- 18) (a) 永井達矢, 石丸剛久, 柴田哲男, 融健, 第 27 回フッ素化学討論会要旨集, 1 P-27 (2003, 長野); (b) N. Shibata, T. Ishimaru, T. Nagai, J. Kohno, T. Toru, *Synlett*, **2004**, 1703
- 19) J.-A. Ma, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 1007 (2004)
- 20) M. Marigo, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **10**, 2133 (2004)
- 21) (a) D. A. Evans, J. S. Johnson, C. S. Burgey, C. R. Campos, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2879 (1999); (b) D. A. Evan, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1635 (2000); (c) J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **8**, 1888 (2002)
- 22) D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8706 (2003)
- 23) (a) K. Itoh, S. Kanemasa, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13394 (2002); (b) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, J. Tanaka, E. Wada, *ibid.*, **120**, 12355 (1998)
- 24) 例えば (a) M. P. Sibi, J. J. Shay, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6615 (1998); (b) M. P. Sibi, J. Chen, *ibid.*, **123**, 9472 (2001)
- 25) 石丸剛久, 河野順二, 高井和美, 島津圭佑, 柴田哲男, 融健, 金政修司, 第 28 回フッ素化学討論会要旨集, 1 P-32 (2004, 神奈川)
- 26) 例えば (a) M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.*, **62**, 3800 (1997); (b) M. P. Sibi, H. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5925 (2004)
- 27) N. Shibata, M. Matsunaga, M. Nakagawa, T. Fukuzumi, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 1374 (2005)
- 28) N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4204 (2005)
- 29) 例えば (a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, *Synlett*, **2005**, 991; (b) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjarsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3703 (2005); (c) D. D. Steiner, N. Mase, C. F. III. Barbas, *ibid.*, **44**, 3706 (2005); (d) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8826 (2005)

PROFILE

柴田哲男 名古屋工業大学大学院工学研究科
ながれ領域・助教授 薬学博士
〔経歴〕 1993 年大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了, 同年大阪大学薬学部博士研究員, オックスフォード大学博士研究員, 相模中央化学研究所研究員, 富山医科薬科大学薬学部講師を経て 2003 年より現職。2000 年度有機合成化学協会武田薬品工業研究企画賞, 2003 年度有機合成化学協会富士写真フイルム研究企画賞受賞。〔専門〕 有機合成化学, 医薬品化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]