

機能材料工学専攻		学籍番号	063529	指導 教員	岩佐 精二
申請者 氏名	檜山 輝				

論文要旨 (博士)

論文題目	キラルフッ素化合物の触媒的不斉合成法の開発
------	-----------------------

(要旨 1,200 字程度)

医農薬品の一部にフッ素原子を導入することで母化合物の性能が向上する例が多く知られていることから、含フッ素有機小分子は創薬において極めて重要な化合物である。一方で含フッ素有機化合物の合成法は十分に確立されているとは言えず、中でも不斉炭素中心にフッ素系官能基を有するキラルフッ素化合物の合成法はその生物学的重要性に反して極めて乏しいのが現状である。本研究では幾つかの独創的なアプローチによるキラルフッ素化合物の触媒的不斉合成法の開発を達成した。以下に概要を示す。

1. α -アルキル- β -ケトエステルの不斉フッ素化反応

新規なスピロ型キラルオキサゾリン配位子(SPYMOX)を開発し、本配位子の二価銅錯体を触媒とした α -アルキル- β -ケトエステルの不斉フッ素化反応に成功した。本触媒系は環状、鎖状いずれの反応基質を用いた際にも高いエナンチオ選択性で対応するフッ素化合物を与える。

2. 活性メチレン化合物の不斉クロロフルオロ化反応

これまでに当研究室では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が多様なキラルフッ素化合物の鍵中間体となることを報告している。本研究では上述した SPYMOX の二価銅錯体を触媒として、活性メチレンを連続的に塩素化-フッ素化することで α -クロロ- α -フルオロカルボニル化合物を最高 92%ee で合成することに成功した。さらに合成したクロロフルオロ化合物の塩素原子を脱離基とした S_N2 反応により様々なキラルフッ素化合物を合成することに成功した。本反応において光学純度の低下はほとんど観測されなかった。

3. 不斉 Diels-Alder 反応によるフルオロメチルシクロヘキセンの合成

不斉 Diels-Alder 反応は最大で四つの不斉中心をコントロールし得る有用な炭素-炭素結合形成反応として知られている。今回キラルオキサザボロリジンと四塩化スズからなる複合型酸触媒を用いて、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不斉 Diels-Alder 反応に成功した。本反応では 99%ee という極めて高い光学純度でフルオロメチルシクロヘキセン類が合成できる。

4. 4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドの合成と触媒的不斉 1,4-付加反応への応用

有機触媒を用いた α , β -不飽和アルデヒドの 1,4-付加反応は β -置換キラルカルボニル化合物を合成する有用な手法である。本反応に 4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドを利用すれば不斉炭素上にトリフルオロメチル基を有する化合物を効果的に合成できると考えられる。本研究では同アルデヒドの効果的な合成法を開発し、さらに同アルデヒドを有機分子触媒を用いた 1,4-付加反応に適用することで様々なトリフルオロメチル化合物を合成することに成功した。さらに本反応を利用してモノアミン酸化酵素阻害剤 befloxtone の全合成にも成功した。

year month day
2013 1 11

Department	Functional Materials Engineering	ID	063529
Name	Akira Narayama		

Supervisor	Seiji Iwasa
------------	-------------

A b s t r a c t

Title	Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Fluorinated Molecules
-------	--

(800 words)

Organofluorine compounds are of considerable interest in both medicinal and agricultural chemistry owing to the unique properties of the fluorine atom. In particular, stereoselective synthesis of those compounds having chiral carbon center(s) featuring a fluorine atom, a trifluoromethyl group, or a perfluoroalkyl substituent is a highly challenging task. Here, I succeeded in the development of some catalytic methods for the construction of fluorinated and fluoromethylated chiral stereogenic centers.

1. Catalytic Enantioselective Fluorination of α -Alkyl- β -keto Esters

A number of catalyst systems for the enantioselective fluorination of active methine compounds have been reported. However, only a few catalysts that can achieve high enantioselectivity for both cyclic and acyclic β -keto esters are known to data. Here, I developed novel optically active 2-(oxazoliny)pyridine ligand (SPYMOX) having a spiro chiral backbone and applied it to highly enantioselective fluorination of α -alkyl- β -keto esters. The fluorination proceeded in a highly enantioselective manner when both cyclic and acyclic substrates were applied to the reaction. Fluorination of α -alkylmalonates was also performed to afford the corresponding products in good enantioselectivity.

2. Asymmetric *gem*-Chlorofluorination of Active Methylene Compounds

In the current study in our research group, we revealed that the α -chloro- α -fluorocarbonyl compounds are versatile intermediates for the chiral fluorinated molecules. Here, I succeeded in highly enantioselective *gem*-chlorofluorination of active methylene compounds by using a copper(II) complex of SPYMOX. The reaction yielded the desired α -chloro- α -fluoro- β -keto esters and α -chloro- α -fluoro- β -keto phosphonates with up to 92% ee. The resulting dihalo β -keto esters were converted into various α -fluoro- α -heteroatom-substituted carbonyl compounds via nucleophilic substitution without loss of optical purity. A fully protected β -amino acid with a *gem*-chlorofluoromethylene function was also synthesized.

3. Construction of Fluoromethylated Stereogenic Center via Diels–Alder Reaction

Diels–Alder reaction using fluoromethylolefins as the dienophile is an attractive approach for the formation of fluoromethylated stereogenic carbon centers. The resulting fluoromethylcyclohexenes are pharmaceutically attractive building blocks since the cyclohexene backbone is an important framework in drug design. However, there is no published report on the enantioselective version of the Diels–Alder reaction with fluoromethylolefins. Here, I succeeded in highly enantioselective Diels–Alder reactions of β -fluoromethylacrylates in the presence of a Lewis acid activated chiral oxazaborolidine catalyst. The reaction yielded fluoromethylated cyclohexenes, including trifluoromethyl-, difluoromethyl-, and monofluoromethyl cyclohexenes, as nearly pure enantiomers.

4. Practical Synthesis of 4,4,4-Trifluorocrotonaldehyde and Its Application to Organocatalytic 1,4-Addition

During the course of our investigation on the enantioselective synthesis of trifluoromethyl compounds, I envisaged that 4,4,4-trifluorocrotonaldehyde would be a versatile precursor for the construction of trifluoromethylated stereogenic centers. However, to the best of our knowledge, there are only four reports on the synthesis of it, but no report on the isolation of this compound or its use in enantioselective transformations, although α,β -enals have been widely used as precursors in numerous organocatalytic asymmetric transformations. In the present research, I succeeded in the synthesis of 4,4,4-trifluorocrotonaldehyde by oxidation of 4,4,4-trifluorobutenol with manganese oxide. This aldehyde could be isolated in nearly pure form by the simple filtration and subsequent distillation. The resulting 4,4,4-trifluorocrotonaldehyde was applied to organocatalytic 1,4-addition with several nucleophiles such as heteroaromatics, alkylthiols and aldoximes. These reactions afforded the corresponding products, each bearing a trifluoromethylated stereogenic center, with high optical purity. A resulting product was converted into an MAO-A inhibitor, befloxatone.