10 **不斉ハロゲン化による医薬資源構造の創出**

静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学分野　　濱島　義隆

【研究の背景・目的】分子にフッ素を導入することで親化合物の生物活性が変化することが古くから知られているため、医農薬品の開発研究においてフッ素含有化合物は不可欠である。近年では、sp^3炭素上にトリフルオロメチル（CF_3）基を置換させる試みが注目を集めている。キラル CF_3化合物を合成する方法として、立体制御を行いながら CF_3基を直接導入する方法は魅力的であるが、高選択的に目的物を与える原料は限られている。一方、我々はジフルオロアルケンの不斉ブロモ化反応を開発し、生成物の変換反応によりジフルオロメチレンユニットを有するキラル分子の合成を報告している。そこで本研究では、ジフルオロアルケンを求電子的にフッ素化できれば、CF_3基を形成しつつ、その隣接炭素上にキラリティーを誘起する新規不斉反応を開発できるのではないかと考え、研究に着手した。

【方法】電子不足アルケンであるジフオロアルケンを求電子的にフッ素化するためには、反応性の高いキラルフッ素化剤が必要である。我々は独自のジカルボキシラート型相間移動触媒が、Selectfluor と呼ばれるフッ素化剤とイオン交換を起こすことで反応系内にキラルフッ素化剤を発生させ、アルケンのフッ素化が円滑に進行することを見出している。そこで、高いフッ素化能を示す本不斉触媒を適用すれば、ジフルオロアルケン類の触媒的不斉フルオロ環化反応が進行すると期待した。具体的には、アミドを分子内求核部位とするジフルオロアルケンを基質として設定し、触媒、フッ素化剤、溶媒、温度、塩基など、種々の条件を変更し、反応を実施した。

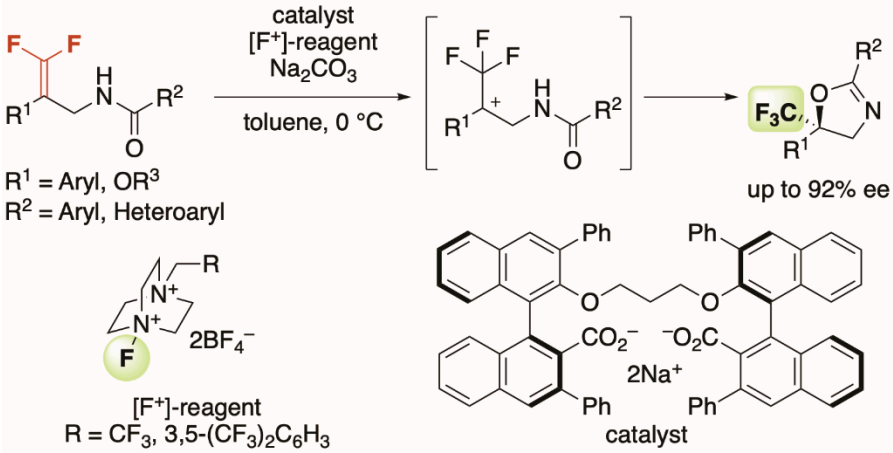
【結果・考察】反応温度を 0℃とし、溶媒としてトルエン、塩基として炭酸ナトリウムを用いた場合に、優れた立体選択性にて目的とするフルオロ環化反応が進行した。市販されている Selectfluor では反応が完結しないことがわかったため、より強い電子求引性基を有する Selectfluor 類縁体を合成し反応を行ったところ、原料の消失が確認され、キラル CF_3基含有オキサゾリン化合物を良好な収率で得ることに成功した。アルケン部位の置換基としては種々の置換ベンゼン環およびエーテルを適用できた。本反応は、ジフルオロアルケンの不斉フルオロ環化反応の初の成功例である。今後、反応の一般性が拡張され、本研究がモノ−、ジ−、およびトリフルオロメチル基を有するキラル分子の合成法へと発展し、創薬研究に貢献することが期待される。

【発表】

1）　2024 年 8 月、24th International Symposium on Fluorine Chemistry、口頭発表

2）　2024 年 8 月、34th International Symposium on Chirality、ポスター発表

3）　Igarashi C, Mayumi T, Egami H, Hamashima Y. Asymmetric Fluorocyclization of Difluoroalkenes with Concomitant Formation of a Trifluoromethyl Group. Org. Lett. 2024, 26, 1723-1727. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00312



フルオロアルケンの不斉フルオロアミド環化反応