

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13696

研究課題名(和文) アルケンの触媒的不斉ヒドロフッ素化及びヒドロトリフルオロメチル化反応創出への挑戦

研究課題名(英文) Challenge for Development of Catalytic Enantioselective Hydrofluorination and Hydrotrifluoromethylation of Alkenes

研究代表者

平野 康次 (Hirano, Koji)

大阪大学・工学研究科 ・准教授

研究者番号：70532696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、アルケンの触媒的不斉ヒドロフッ素化反応の創出に挑戦した。その結果、予備的ではあるが、望む反応を進行させる銅触媒系を見出すに至った。現在、この触媒系のさらなる効率向上のため、新規な触媒の構築に取り組んでいる。そのために必要と考えられる、新規銅触媒炭素-リン結合形成反応の開発にも成功した。これにより、安価かつ単純なアルケン原料から、わずか一段階で触媒配位子であるビスホスフィンを合成することができる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is development of highly challenging catalytic enantioselective hydrofluorination and hydrotrifluoromethylation of alkenes. While preliminary, we have developed a nonenantioselective copper-based catalyst system for the catalytic hydrofluorination of alkenes. To increase the catalytic performance and establish the enantioselective variant, we have also developed a new copper-catalyzed C-P bond-forming reaction for the synthesis of novel and highly active ligands. By this Cu catalysis, we can obtain bisphosphine-type ligands from simple and readily available terminal alkenes in one shot.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素 銅触媒 リン 触媒的不斉合成

1. 研究開始当初の背景

フッ素原子は全元素中、最大の電気陰性度 (Pauling 4.0) を有する。従ってフッ素原子を有機化合物へ導入すると、その大きな電子求引性に基づく様々な機能を母体に付与することができる。その一例として、親油性の増大や酸化的代謝(分解)に対する安定性の向上などが挙げられる。同時にフッ素は水素に次ぐ小さな原子半径を持つため、生体内ではしばしば水素原子と誤認識される (いわゆるミミック効果)。このようなフッ素原子特有の電子的ならびに立体的性質は、特に医薬品の開発研究において注目されており、事実 1991 年から 2011 年の 20 年間の間に売り出された新薬の 14% は含フッ素医薬品である。一方、その魅力的な性質とは裏腹にフッ素単体は非常に毒性、腐食性が高く、また爆発的な反応性を有するため、合成化学において永らくの間「扱いにくい元素」の代名詞であった。しかし、上述したフッ素元素の有効性が広く認識されるにつれ、近年その導入手法の開発が大きな展開をみせている。特に、芳香族 sp^2 炭素上へのフッ素原子導入はここ数年間で大きく進展し、合成化学におけるパラダイムシフトを引き起こしている。しかし、依然として脂肪族 sp^3 炭素上へのフッ素原子導入には毒性が高く、取り扱いに大きな危険を伴う求核的フッ素化試薬が必要である。加えて光学活性 sp^3 炭素-フッ素結合の構築は未だ挑戦的な課題であり、特に触媒的合成法に関しては汎用性に富む手法は未だ存在しなかった。

2. 研究の目的

上述したような背景のもと、本研究では未だ困難なアルケンの触媒的不斉ヒドロフッ素化反応の創出に挑戦する。水素原子を求核的に、そしてフッ素原子を求電子的に導入するという従来法とは異なる極性転換の概念を基盤とした触媒設計を行い、その実現を目指す。また、求電子的フッ素化試薬に代えて求電子的トリフルオロメチル化試薬を本手法に応用することで、これまで全く報告されていないエナンチオ選択的ヒドロトリフルオロメチル化反応の開発にも取り組む。多様な含フッ素キラルビルディングブロックの迅速提供を可能にする新触媒系を生み出すことで新規フッ素含有医薬品の開発を加速させ、合成化学ならびに薬学の更なる発展に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、銅触媒を用いた求電子的フッ素化試薬とヒドロシランによるアルケン類の不斉ヒドロフッ素化反応の開発を行う。はじめに、電子的かつ立体的に高度に設計された光学活性ビスホスフィン支持配位子と

して有する銅錯体のデザインと合成を行う。これを触媒とし、高効率かつ位置選択的、そしてエナンチオ選択的な触媒的ヒドロフッ素化を創出する。次いでこの触媒系を、求電子的フッ素化試薬に代えて求電子的トリフルオロメチル化試薬を用いる不斉ヒドロトリフルオロメチル化へと応用する。これにより、多様な含フッ素キラルビルディングブロックの迅速提供を可能にする新方法論を、合成化学分野において開拓する。

4. 研究成果

(1) スチレンの触媒的ヒドロフッ素化反応の開発

上記の研究手法に示した方法に則り、はじめにスチレンの触媒的ヒドロフッ素化反応の開発に取り組んだ。その結果、触媒として、電子求引基であるトリフルオロメチル基を多数導入したビスホスフィン配位子と、適切な銅塩を触媒とした場合、望むヒドロフッ素化反応が中程度の収率ながら進行することを見出した。ヒドリド源としては最も安価なヒドロシランとして知られるポリメチルヒドロシロキサン (PMHS)、求電子的フッ素化試薬としては 1-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflate ($Me_3PyF^+OTf^-$) が最適であった。さらに、塩基性化合物の添加が反応の進行に必須であり、アルカリ金属アルコキッドを加えた場合のみ、目的のヒドロフッ素化生成物を与える。反応は位置選択的に進行し、ヒドリド (H) はスチレンの β 位に、フッ素原子 (F) はスチレンの α 位に選択的に取り込まれた。

しかし、さらなる効率向上を目指して種々の反応パラメーターの探索をおこなったが、目的生成物の収率は増加しなかった。さらに、本反応系は基質特異性が極めて高く、無置換のスチレンに対して電子供与性基、電子求引性基、いずれを導入した場合も、収率が大きく低下することがわかった。予備的な触媒系の開発に成功したものの、以上の結果から、目的とする触媒的不斉ヒドロフッ素化反応の創出には、触媒構造、とりわけホスフィン配位子の抜本的な改革が必要であるとの結論に至った。そこで、完全に構造的に新規なビスホスフィン配位子の簡便合成を可能とする、新たな炭素-リン結合形成反応の開発に取り組むこととした。これを次に述べる。

(2) 銅触媒を用いた、シリルホスフィンによるスチレンの酸化的 vic-ビスホスフィン化反応の開発

遷移金属の配位子として機能するホスフィンは、一般に信頼性の高い、古典的な有機合成反応で合成されることが多い。例えば、最もよく用いられるキレート型二座配位子であるビス (ジフェニルホスフィノ) エタン

(bis(diphenylphosphino)ethane; dppe)タイプの場合、対応する有機ハロゲン化物に対し、ホスフィド求核剤を作用させる求核置換反応(S_N2 反応)で合成される。しかし、出発物質である有機ハロゲン化物を多段階を経て合成する必要がある。また、炭素-リン結合形成反応の際、ハロゲンを含む塩が必ず副生成物として生じる。

以上のような背景のもと、単純かつ入手容易なアルケンに対し、二つのリン官能基を一段階で *vicinal* の位置関係に導入することができれば、dppe タイプ配位子の合成手法を大きく簡略化し、新規なキレート型二座ホスフィン配位子の加速度的な開発が期待出来ると考えた。検討の結果、N-ヘテロサイクリックカルベン配位子の一種である IMes を支持配位子として有する臭化銅 (I) を触媒として用い、酸化剤として二酸化マンガン (MnO_2) とピリジン N-オキシド (Py^+-O^-)、塩基としてリチウム *tert*-ブトキシド ($LiO-t-Bu$) 存在下、スチレンに対し、シリルホスフィン 2 当量を作用させると、望む *vic*-ビスホスフィン化が進行し、対応する dppe タイプ配位子が良好な収率で得られることを見出した。本反応は、市販品として入手可能な様々なスチレン誘導体に対して適用可能であった。すなわち、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン基、アミノ基等、種々の電子供与性基ならびに電子求引性基を有する基質でも中程度から良好な収率で対応する *vic*-ビスホスフィン化体を与えた。

一方、反応機構に関する知見を得るために、いくつかの対照実験ならびに重水素標識実験を行った。また ^{31}P NMR を用いて反応系中を追跡することで、触媒反応に含まれる化学種の同定を試みた。その結果、本反応はラジカル機構で進行しており、リン及び炭素ラジカルが介在することが示唆された。

現在、この知見をもとに、さらなる触媒系の改良をおこなっている。すなわち、銅を触媒とする第一世代系では、適用可能なアルケンはスチレン誘導体に限られる。これに対し、より温和な条件下でリン及び炭素ラジカルの発生が可能な可視光駆動型酸化還元触媒を利用する第二世代型触媒系の開発である。未だ予備的ではあるが、1-オクテンのような、単純な脂肪族末端アルケンの利用が可能となってきた。今後もこの触媒系の改良を続け、より実用的かつ簡便なビスホスフィン配位子の合成方法を確立し、さらにこれを当初の目的であった不斉ヒドロフッ素化触媒系の開発へフィードバックする予定である。

(3) パラジウム触媒を用いた第二級ベンジルカーボネートの動的速度論的不斉変換 (Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation; DYKAT) の開発

上述した(1), (2)の研究をおこなう中、偶然にも、パラジウム触媒を利用した π -ベンジル

パラジウム中間体を經由する第二級ベンジルカーボネートの動的速度論的不斉変換 (Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation; DYKAT) を見出すに至った。 π -アリルパラジウム中間体を經由する類似の触媒的不斉合成反応が幅広く展開されているのに対し、その等電子構造体である π -ベンジルパラジウムを利用する触媒的不斉合成の研究は限定的なものであった。とりわけ、ラセミ体である第二級ベンジル求電子剤を利用する手法は、部分的な速度論的光学分割を伴う例が一例報告されているのみであり、ほとんど未開の領域であった。これに対し申請者は、適切な光学活性ビスホスフィン配位子とゼロ価パラジウム種を組み合わせた錯体を触媒とすることで、ラセミ体の第二級ベンジルカーボネートと活性メチレン化合物とのベンジル位求核置換反応が動的速度論的不斉変換を伴って進行することを明らかとした。すなわち、出発物質はラセミ体であるにも関わらず、生成物であるベンジル位アルキル化生成物が最高収率 97%、エナンチオマー比 96:4 で得られる。反応機構解析の結果、本触媒系においては原料である第二級ベンジルカーボネートの速度論的光学分割がおこるものの、中間体で生じる π -ベンジルパラジウムのラセミ化が非常に早く進行するため、生成物の立体化学は原料があらかじめ有する立体化学の情報に関係なく、光学活性パラジウム錯体の不斉環境によってのみコントロールされるということがわかった。

本手法では、電子求引性基としてエステル、ケトン、ニトリルなどを有する様々な活性メチレン化合物の適用が可能であった。また、活性メチンも用いることができ、対応する光学活性ベンジル位アルキル化生成物を高い収率およびエナンチオ選択性で与えた。

現在、カップリングパートナーのさらなる拡張を図っており、予備的ではあるが窒素および酸素求核剤を利用することで対応する光学活性アミンならびにエーテルを得ることに成功している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

- (1) 榮 良典、平野康次、三浦雅博 "Ligand-Controlled Regiodivergent Cu-Catalyzed Aminoboration of Unactivated Terminal Alkenes" J. Am. Chem. Soc. 査読有、137 巻、(2015)、6460–6463.
DOI: 10.1021/jacs.5b02775.
- (2) 三浦 航、平野康次、三浦雅博 "Copper-Mediated Oxidative Coupling of Benzamides with Maleimides via Directed C-H Cleavage" Org. Lett. 査読有、

- 17 卷、(2015)、4034–4037.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01940.
- (3) 高松一貴、平野康次、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Formal [4 + 1] Cycloaddition of Benzamides and Isonitriles via Directed C-H Cleavage” *Org. Lett.* 査読有、17 卷、(2015)、4066–4069.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01986.
- (4) 田渕翔、平野康次、三浦雅博 ”Stereospecific Pd-Catalyzed Intermolecular C(sp³)-C(sp) Cross-Coupling of Diarylmethyl Carbonates and Terminal Alkynes Under Base-Free Conditions” *Chem. Eur. J.* 査読有、21 卷、(2015)、16823–16827.
DOI: 10.1002/chem.201503647.
- (5) 西川大貴、平野康次、三浦雅博 ”Asymmetric Synthesis of α -Aminoboronic Acid Derivatives by Copper-Catalyzed Enantioselective Hydroamination” *J. Am. Chem. Soc.* 査読有、137 卷、(2015)、15620–15623.
DOI: 10.1021/jacs.5b09773.
- (6) 田渕翔、平野康次、三浦雅博 ”Palladium-Catalyzed Asymmetric Benzylic Alkylation of Active Methylene Compounds with α -Naphthylbenzyl Carbonates and Pivalates” *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有、55 卷、(2016)、6973–6977.
DOI: 10.1002/anie.201602075.
- (7) Atifah Najib、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 ”Highly C3-Selective Direct Alkylation and Arylation of 2-Pyridones under Visible-light-promoted Photoredox Catalysis” *Heterocycles* 査読有、92 卷、(2016)、1187–1203.
DOI: 10.3987/COM-16-13459.
- (8) 三浦航、平野康次、三浦雅博 ”Rhodium-Catalyzed C6-Selective C-H Borylation of 2-Pyridones” *Org. Lett.* 査読有、18 卷、(2016)、3742–3745.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01762.
- (9) 山本千秋、高松一貴、平野康次、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Intramolecular Benzylic C-H Amination for the Synthesis of Isoindolinones” *J. Org. Chem.* 査読有、81 卷、(2016)、7675–7684.
DOI: 10.1021/acs.joc.6b01393.
- (10) 西川大貴、平野康次、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminoboration of Alkenylboronates” *Org. Lett.* 査読有、18 卷、(2016)、4856–4859.
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02338.
- (11) 奥川祐登、平野康次、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Vicinal Diphosphination of Styrenes: Access to 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane-Type Bidentate Ligands from Olefins” *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有、55 卷、(2016)、13558–13561.
DOI: 10.1002/anie.201606976.
- (12) 加藤宏大、平野康次、三浦雅博 ”Synthesis of β -Boryl- α -Aminosilanes by Copper-Catalyzed Aminoboration of Vinylsilanes” *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有、55 卷、(2016)、14400–14404.
DOI: 10.1002/anie.201608139.
- (13) 西川大貴、榮良典、三木佑也、平野康次、三浦雅博 ”Copper-Catalyzed Regioselective Ring-Opening Hydroamination of Methylene-cyclopropanes” *J. Org. Chem.* 査読有、81 卷、(2016)、12128–12134.
DOI: 10.1021/acs.joc.6b02483.
- (14) 保久友宏、平野康次、三浦雅博 ”Rhodium-Catalyzed Electrophilic Amination of Arylboronic Acids with Secondary Hydroxylamines” *Chem. Lett.* 査読有、46 卷、(2017)、463–465.
DOI: 10.1246/cl.161158.
- (15) 三浦航、平野康次、三浦雅博 ”Iridium-Catalyzed Site-Selective C-H Borylation of 2-Pyridones” *Synthesis* 査読有、49 卷、(2017)、e-First.
DOI: 10.1055/s-0036-1588735.
- (16) 高松一貴、平野康次、三浦雅博 ”Copper-Mediated Decarboxylative Coupling of Benzamides with ortho-Nitrobenzoic Acids by Directed C-H Cleavage” *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有、56 卷、(2017)、early view.
DOI: 10.1002/anie.201701918.
- [学会発表] (計 7 件)
- (1) 平野康次 ”Regiodivergent Copper-Catalyzed Aminoboration of Unactivated Terminal Alkenes” *Organic Chemistry Symposia, RSC Japan Road Show, 2015.6.5, Kyoto University (Kyoto, Japan)*
- (2) 平野康次 ”銅触媒による求電子のアミノ化を利用した炭素-窒素結合形成” *ITbM/IGER Chemistry Workshop “Symposium of Organic Chemistry by Students”, 2015.10.30, 名古屋大学 (名古屋)*
- (3) 平野康次 ”Development of New Catalytic C–N Bond Formation Based on Electrophilic Amination” *日本化学会第 69 春季年会, 2016.3.24, 同志社大学 (京都)*
- (4) 平野康次 ”Regiodivergent Copper-Catalyzed Aminoboration of Unactivated Terminal Alkenes” *18th IUPAC Conference on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS18), 2015.6.28-7.2, Sitges (Barcelona, Spain)*
- (5) 平野康次 ”Synthesis of α -Aminoboronic

Acid and α -silane Derivatives by Copper-Catalyzed Electrophilic Amination” JSPS Japanese-German Graduate Externship International Symposium “Biological and Chemical Methods for Selective Catalysis”, 2016.9.5-8, Aachen University (Aachen, Germany)

- (6) 平野康次 ”銅触媒を用いた求電子的アミノ化：”マイナス”を”プラス”にしたら何ができるか？” 第36回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、2016.8.9, 京都薬科大学 (京都)
- (7) 平野康次 ”銅触媒を用いた窒素およびリン元素導入を伴うアルケンの二官能基化反応の開発” 分子研研究会「若い世代が創る次世代型分子触媒の開発とその展望」、2016.11.10-11、分子科学研究所 (岡崎)

[図書] (計1件)

- (1) 平野康次、三浦雅博 “Copper-Mediated Intermolecular C-H/C-H and C-H/N-H Couplings via Aromatic C-H Cleavage in *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II*” Eds. Pierre H. Dixneuf, Henri Doucet, Springer, 2015, 47-65.

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~miura-lab/>

6. 研究組織

研究代表者

平野 康次 (HIRANO KOJI)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：70532696