

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14682

研究課題名(和文) 高度に立体制御された含フッ素エノラートの合成と応用

研究課題名(英文) Synthesis and application of single stereoisomer of fluorinated enolate

研究代表者

土井 良平 (Doi, Ryohei)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：40780052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：シリルジフルオロエノラートとNi(0)錯体の量論反応において、リチウム塩を作用させることで酸化付加が促進されることを見出した。得られた錯体の構造は単結晶X線構造解析によって決定した。反応は完全な位置選択性で進行しており、酸素のトランス位でのみ酸化付加が進行することを明らかにした。また、この知見をもとに触媒的な脱フッ素アリール化およびアルキル化反応の開発に着手した。その結果、Ni触媒と有機亜鉛試薬とのクロスカップリング反応の開発に成功した。Ni触媒の配位子として嵩高いIPr*を用いることが重要であり、この配位子を用いることで多置換反応を抑制することができることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機フッ素化合物は医薬品に頻りに用いられており、その合成法の開発は重要な研究課題である。本研究では近年注目を集める含フッ素3級炭素の構築を目指した。具体的には、含フッ素3級炭素の原料となるシリルエノラートの新規合成法を開発した。この研究成果により、創薬に期待されるキラルフッ素化合物の合成原料を供給できるようになった。実際に合成したシリルジフルオロエノラートは触媒的不斉辻・トロスト反応に活用できることを見出した。また、シリルエノラートは通常対応するケトンの脱プロトン化により合成することが一般的であるが、本研究はクロスカップリング反応による変換という新しい手法を提案するものである。

研究成果の概要(英文)：In the stoichiometric reaction of silyl difluoroenolate with Ni(0) complexes, we found that the oxidative addition is promoted by the action of lithium salt. The structure of the resulting complex was determined by single crystal X-ray structure analysis. It was found that the reaction proceeds with complete regioselectivity and that the oxidative addition proceeds only at the trans position of the oxygen. Based on this knowledge, the development of catalytic defluorinative arylation and alkylation reactions was initiated. We succeeded in developing cross coupling reactions between Ni catalysts and organozinc reagents, and found that the use of bulky IPr* as the ligand of the Ni catalyst was important. This ligand could suppress the disubstitution reaction of silyl difluoroenolate.

研究分野：有機化学

キーワード：ニッケル触媒 パラジウム触媒 フッ素化合物 エノラート 不斉合成 位置選択性

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は医薬品開発に不可欠であるため、合成法が世界中で研究されている。フッ素の特性として水素に近い原子半径と高い電気陰性度が挙げられる。有機分子中の1つの水素をフッ素に置換すると、分子の形状を維持したまま脂溶性、静電相互作用、代謝安定性などの物性が変化する{*Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.}。これらフッ素の特異性は医薬品開発で多用されている。実際に市販医薬品の20%がフッ素を含む{*ACS Omega* **2020**, 5, 10633.}。そのため、有機フッ素化合物合成は現代の医薬品開発に必須である。

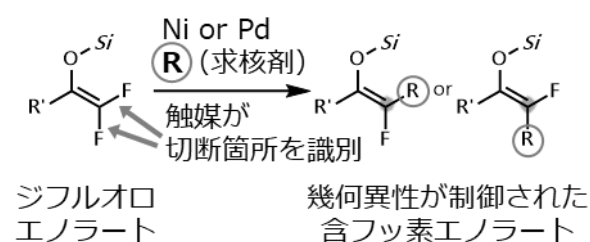
近年、含フッ素3級炭素が注目されている{*Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 558.}。医薬品開発において sp^3 -C を有する3次元的な構造の化合物を用いる重要性が説かれて久しい{*J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752}。上述した有機フッ素化合物の有用性を加味すると、創薬化学における含フッ素3級炭素への注目は必然であろう。具体的には、生体内でラセミ化しやすい不斉3級炭素の水素をフッ素に置換すれば、構造を大きく変えることなくラセミ化を防ぐことができる。

一方で、含フッ素3級炭素の構築には合成化学的な課題が多い。エノラートの求電子的フッ素化反応が主に使われているが、毒性や潜在的な爆発性を有するフッ素化試薬を用いる必要がある。含フッ素エノラートは含フッ素3級炭素構築の有用な合成原料となりうるが、エノラートの幾何異性体の制御法に課題がある{*Asian JOC* **2019**, 8, 610.}。例えば、Pd触媒を用いた含フッ素エノラートの不斉辻-Trost型の反応{*ACIE* **2005**, 44, 6924.; *ACIE* **2005**, 44, 7248.}は環状の基質においてのみ高いエナンチオ選択性となる。この結果は、片方の幾何異性体を選択的に発生させない限り、鎖状の含フッ素エノラートを用いた立体選択的な含フッ素3級炭素構築が困難であることを意味する。

2. 研究の目的

本研究はジフルオロエノラートの選択的 C-F 結合変換反応の開発による含フッ素エノラート合成を目的とする。一般的な脱プロトン化によるエノラート合成では幾何異性体の作り分けが出来ない。そこで視点を変え、ジフルオロエノラートの変換による合成ルートを考案した(図1)。ジフル

図1.本研究の目的

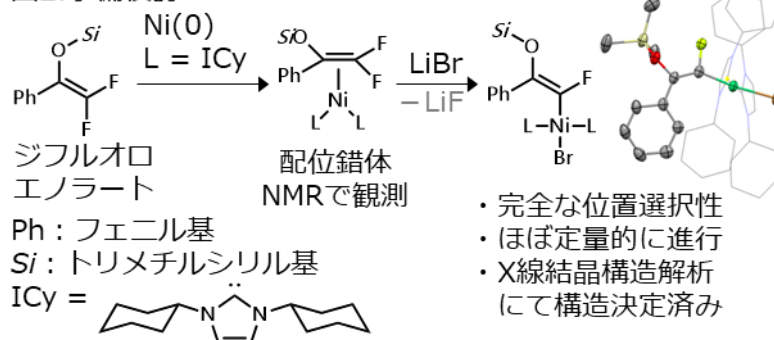


オロエノラートは幾何異性体を有さない。金属錯体がふたつのフッ素の一方を識別し、位置選択的な結合切断が起こることで、幾何異性が制御された含フッ素エノラートを合成できる。

3. 研究の方法

予備検討として、ジフルオロエノラートと Ni(0)錯体の反応を検討したところ、核磁気共鳴分光法 (NMR) にて Ni とエノラートの配位錯体が観測された(図2)。この錯体に臭化リチウムを作用させたところ、完

図2.予備検討

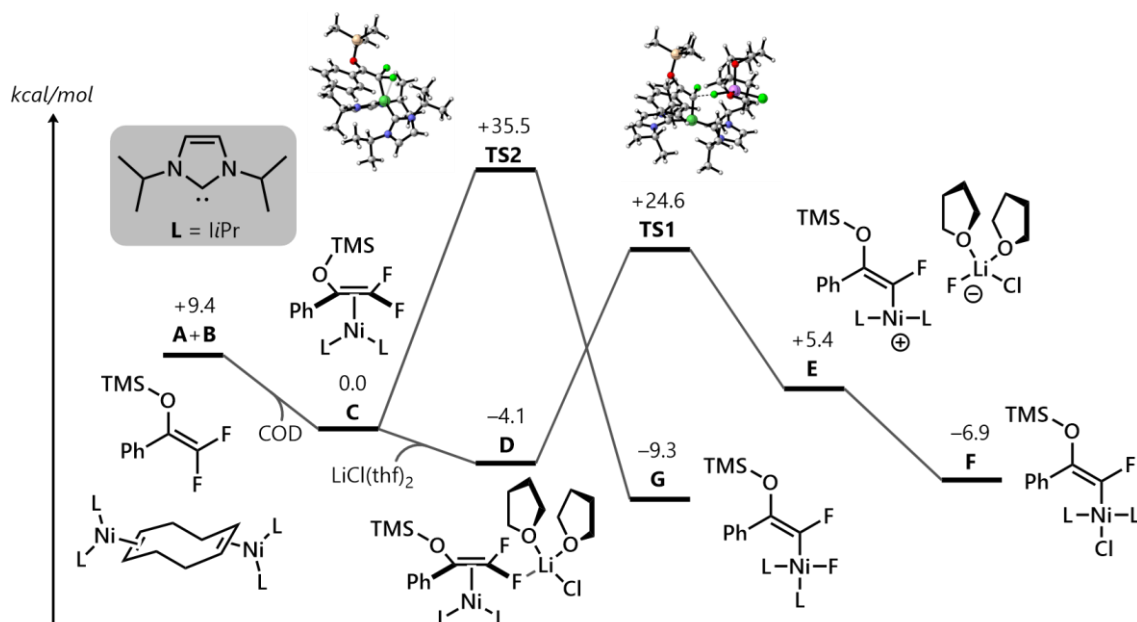


全な位置選択性で酸化的付加が進行した。生成したニッケル錯体の構造は X 線結晶構造解析にて決定した。添加したリチウム塩はルイス酸として作用し、フッ素の脱離を促進するとともに、フッ化物イオンの捕捉剤として機能したと考えられる。本実験結果は金属錯体によるジフルオロエノラートの位置選択的変換反応の実現可能性を強く支持するものである。以上の知見をもとに錯体の反応性の探求、求核剤との反応の検討を進めた。また、位置選択性の検証を計算化学に基づき進めて、原理解明に取り組んだ。

4. 研究成果

(1)位置選択性の解明

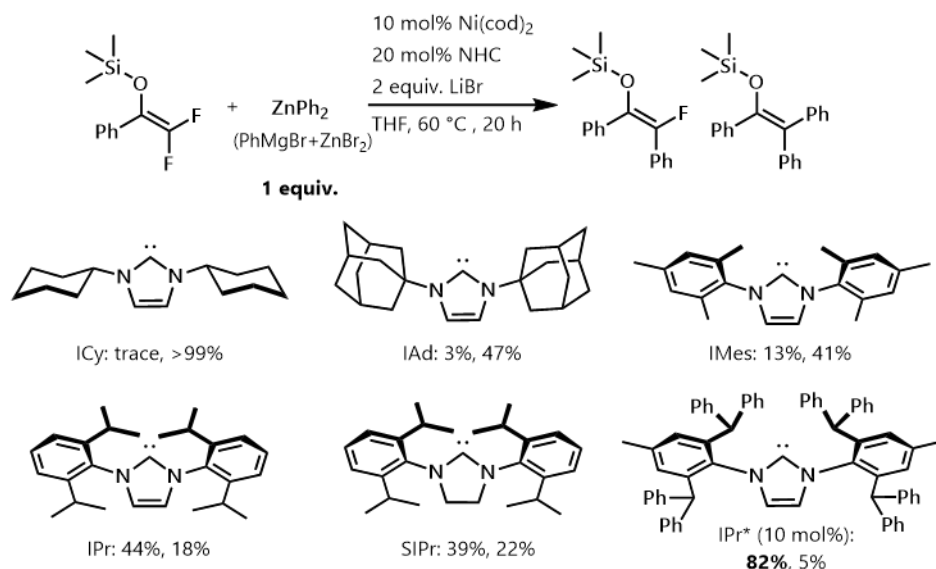
予備検討で得られた酸化的付加反応の位置選択性について、量子科学計算を用いて検証した。反応は π 錯体 C を経由して進行していることが示唆された。また、直接的な酸化的付加よりも Li 塩が作用した経路の活性化エネルギーがより低く見積もられたため、リチウム塩がルイス酸として作用して酸化的付加を促進したことが示唆された。実験的に切断されなかった方のフッ素の切断については計算によって再現することが出来なかった。そこで、Cavallo らによって開発された SambVca を用いて錯体 C の二つのフッ素のまわりの立体環境を可視化したところ、切断されたフッ素の周りは立体的に空いていた一方で、切断されなかった方のフッ素の周りはケイ素の置換基や配位子の置換基によって囲まれていることが明らかになった。この結果から、ルイス酸が立体障害を受けたために位置選択的な酸化的付加が進行したと結論付けた。



(2)触媒反応の開発

当量反応および計算化学により得られた知見をもとに、クロスカップリング反応の開発を検討した。種々検討を行った結果、Ni 触媒存在下、シリルジフルオロエノラートに対して Grignard 試薬から調製したジアリール亜鉛を反応させることで、一方のフッ素が変換されたシリルフルオロエノラートが高収率で得られることを見出した (図 3)。Ni 触媒の配位子の選択が重要であることを明らかにした。すなわち、当量反応で用いていた ICy を用いた場合には二置換体が主生成物として得られた一方で、嵩高い IPr*を用いた反応では二置換体の生成はほぼ完璧に抑制することが出来た。この反応はいくつかの基質に適用可能であることを実験的に立証した。

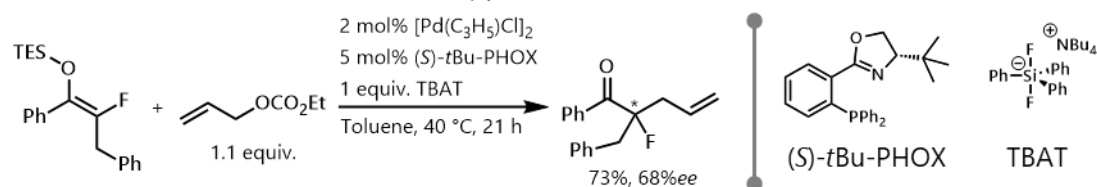
図3. シリルジフルオロエノラートの触媒的な脱フッ素官能基化反応



(3)辻・Trost 反応の検討

合成したシリルフルオロエノラートを用いた不斉辻・Trost 反応の開発に着手した。シリルフルオロエノラートの活性化剤として TBAT を用い、Pd 触媒の配位子として (*S*)-*t*Bu-PHOX を用いたところ、中程度のエナンチオ選択性で目的生成物が得られることを見出した (図 3)。この結果から、シリルフルオロエノラートが実際に含フッ素 3 級不斉炭素構築に有効であることが実証された。

図4. シリルフルオロエノラートの触媒的不斉辻・Trost反応



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yabuta Akimasa, Oonishi Yoshihiro, Doi Ryohei, Morisaki Kazuhiro, Sato Yoshihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Palladium-catalyzed decarboxylative cyclization of α -acyloxyketones having an allene moiety in the tether	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 539 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2NJ04657A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogoshi Sensuke, Doi Ryohei, Zhou Yuyang	4. 巻 55
2. 論文標題 Transformation of Tetrafluoroethylene Using Transition-Metal Complexes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 857 ~ 867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1983-5059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Doi Ryohei, Yasuda Masashi, Kajita Naoki, Koh Kenta, Ogoshi Sensuke	4. 巻 145
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Exhaustive Hydrodefluorination of Perfluoroalkyl Arenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 11449 ~ 11456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c03471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koshiba Mikiko, Furuki Yuto, Morisaki Kazuhiro, Doi Ryohei, Sato Yoshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of 2,3 Disubstituted Indoles by Nickel(0) Catalyzed Migratory Cycloisomerization of α -Alkynylanilides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202300272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi Ryohei, Kajiwara Koki, Negoro Taiki, Koh Kenta, Ogoshi Sensuke	4. 巻 25
2. 論文標題 Regioselective C-F Bond Transformations of Silyl Difluoroenolates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5542 ~ 5547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c02057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhou Yuyang, Doi Ryohei, Ogoshi Sensuke	4. 巻 59
2. 論文標題 Difluoromethylene insertion into fluoroalkyl copper complexes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11504 ~ 11507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3cc03481j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ryohei Doi, Masashi Yasuda, Naoki Kajita, Sensuke Ogoshi
2. 発表標題 Nickel-Catalyzed Hydrodefluorination of Perfluoroalkylarenes via C(sp ³)-F Bond Cleavage
3. 学会等名 XXII International Symposium on Homogeneous Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土井良平、安田雅、梶田尚希、生越専介
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いたパーフルオロアルキルアレーンの脱フッ素水素化
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周裕洋、土井良平、生越専介
2. 発表標題 フルオロアルキル銅錯体へのジフルオロカルベン挿入反応の開発
3. 学会等名 第11回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周裕洋、土井良平、生越専介
2. 発表標題 フルオロアルキル銅錯体のホモログ化
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶田尚希、安田雅、土井良平、生越専介
2. 発表標題 Ni(0)触媒存在下におけるパーフルオロアルキルアレーンの脱フッ素水素化反応
3. 学会等名 第11回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶田尚希、安田雅、土井良平、生越専介
2. 発表標題 Ni(0)/NHC 触媒による長鎖パーフルオロアルキルアレーンの脱フッ素水素化
3. 学会等名 日本化学会秋季事業 第12回 CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶原光稀、土井良平、根来大輝、生越専介
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いたジフルオロシリルエノラートのC-F結合切断を伴うクロスカップリング反応の開発
3. 学会等名 第45回フッ素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根来大輝, 梶原光稀, 土井良平, 生越専介
2. 発表標題 Ni触媒を用いたC - F結合切断を経るクロスカップリング反応によるモノフルオロシリルエノールエーテルの合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関