

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25288045

研究課題名(和文)ハロゲン引力を駆動力とする触媒の開発と不斉炭素の構築

研究課題名(英文) Development of novel catalysts inducing halogen bonding and its application for asymmetric synthesis.

研究代表者

柴田 哲男 (Norio, Shibata)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40293302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：ハロゲン結合を創出する鍵は、電子不足官能基の導入にある。そこで様々なフッ素官能基を分子に導入する手法の開拓研究を行い、トリフルオロメチルチオ化試薬、ペンタフルオロフェニル化試薬、ペンタフルオロスルファニルフェニル化試薬などいくつかのフッ素官能基化試薬の開発に成功した。また、フッ素官能基を構造内に挿入したフタロシアニンやサブフタロシアニンの合成にも成功した。さらにフッ素官能基化したサブフタロシアニンを用いる触媒的光トリフルオロメチル化反応に成功した。また、合成した様々な化合物のハロゲン結合の可能性を精査し、ハロゲン結合能力を持つ新触媒の開発に成功し、ハロゲン結合誘発型向山アルドール反応を行った。

研究成果の概要(英文)：The key for the development of novel molecules inducing halogen bonding is the introduction electron-deficient fluorinated functional group into the structures. Therefore I first studied the development of new reagents for fluoro-functionalized reagents. After investigation, we developed novel trifluoromethylthiolation reagent, pentafluorophenylation reagent, and pentafluorosulfanylphenyl reagent. In addition, I succeeded the design and synthesis of fluoro-functionalized phthalocyanines and subphthalocyanines. Furthermore, corresponding fluoro-functionalized subphthalocyanine shows the remarkable ability for catalytic trifluoromethylation under LED red light. Finally, I investigated the halogen-binding possibility of various compounds thoroughly and I found the novel catalyst for Mukaiyama-aldol reaction based on the halogen bonding.

研究分野：フッ素化学

キーワード：フッ素 ハロゲン結合 試薬 電子吸引力 触媒

1. 研究開始当初の背景

有機化学において分子を秩序正しく組織するにおいて、分子間相互作用である非共有結合は非常に重要な因子である。水素結合、配位結合、ベンゼン環同士のスタッキングなどがそれにあたり、非共有結合は触媒などの機能性分子をデザインするうえで欠かすことはできない。しかし最近になって、この3つの非共有結合以外の新たな非共有結合が注目を集めるようになってきた。ハロゲン原子による結合、Halogen Bonding である。Halogen Bonding とはハロゲン原子をアクセプター、窒素や酸素原子などをドナーとして起こる分子間の相互作用である。一例をあげるとエチレンジアミンとテトラフルオロ-1,2-ジヨードエタンを 1:1 の割合で混合すると Halogen Bonding により一次元に連なった構造が形成され、結晶が析出する。この結晶は Halogen Bonding の強い相互作用により融点が 105 °C にも上る。このように Halogen Bonding は非常に強力な非共有結合であり、そのほかの特徴として特異的かつ指向性が高いことがあげられる。そこで当該研究では、水素結合に匹敵する強度を有する「ハロゲン結合(Halogen Bonding)」を分子間引力とした触媒、試薬、反応を設計合成することを目的とする。また、ハロゲン結合を誘引する官能基の導入反応の開発も行う。さらにはハロゲン結合によって連結・自己組織化する現象の発見を目指す。

2. 研究の目的

ハロゲン結合を作り出すには、電子不足官能基の導入が不可欠である。そこで、
 (1) 電子不足官能基 (C₆F₅, SF₅Ar, SO₂CF₃Ar) の導入試薬の開発を行う。
 (2) 電子不足 電子系物質であるフッ素で覆われたフタロシアニンやサブフタロシアニンを触媒とした新しい反応の開発を行う。
 (3) 上記の基礎的知見を応用して、これまでに知られていないハロゲン結合を誘発する新触媒を開発し、新しい反応開発を行う。さらにその反応を足がかりに最終目標である不斉炭素の構築に挑む。
 ここで(1)および(2)については、既に論文あるいは学会発表しているの、(3)について詳細を述べる。(1)および(2)については、発表論文(学会発表を含む)を項目5に記載する。

3. 研究の方法

上記研究(2-(1), 2-(2))で合成した低分子化合物を徹底的に検証した。その結果、位が塩素化された ケトエステル類において、我々の期待していた構造に遭遇した(図1)。即ち、化合物1のX線構造解析を行ったところ、分子間における塩素原子と酸素原子間の距離(L = 3.04 Å)は、両原子の van der Waals 半径の和(3.27 Å)に対して0.27 Å 短いことが判明した。さらに、位を臭素化した化合物2を合成し、X線構造解析を行

ったところ、臭素 酸素間の距離(L = 2.98 Å)は van der Waals 半径の和(3.37 Å)より0.39 Å短い結果となった。以上のことから、電子求引性の置換基を近傍にもつ sp³ 炭素に結合したハロゲン原子がハロゲン結合供与体として機能することが期待された。

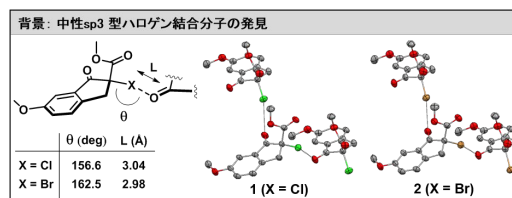


図1

超分子化合物設計のためのハロゲン結合利用は多数の報告例があるが、ハロゲン結合を触媒として有機合成化学的に利用した例は非常に限られている。特に近年報告されているイオン性ハロゲン結合型触媒に対して、本化合物群のような中性なハロゲン結合型触媒は、カウンターアニオンなどの触媒機構に係る他の因子を排除できるため、純粋なハロゲン結合のみを議論できる。しかしながら、中性なハロゲン結合型触媒の報告例は Bolm や Huber らによるわずか数例である。

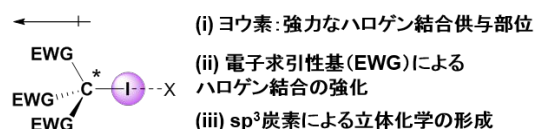


図2

これらの知見を元に、ハロゲン結合を誘発する新触媒の設計に取りかかった(図2)。汎用ハロゲン原子の中で最も分極率の大きいヨウ素原子は最も強いハロゲン結合供与原子として振る舞うことが知られている。従って、含ヨウ素分子を中心に触媒の分子設計を行い、ハロゲン結合による反応開発を行うこととした。また、本研究の応用として ケトエステル類のような不斉中心となり得る sp³ 炭素 ヨウ素結合を有する新たな触媒を設計することで、不斉反応への応用を念頭に研究を展開した。

4. 研究成果

まず始めに、電子求引性置換基としてペンタフルオロフェニル(C₆F₅)基を想定し、新規ハロゲン結合型触媒の合成を検討した。具体的には我々が上記(2-(1))で開発した C₆F₅ 化試薬を用いて初めて合成されたケトンの位炭素に対して、塩基性条件下 NIS を用いたヨウ素導入反応を検討した。しかしながら、想定した反応物は得られずに、中間体として得られたヨウ素付加体のヨウ素が脱離した不飽和ケトンが生成することを確認した(図3)。同様に、ケトエステル類についても位炭素へのヨウ素化反応を試みた。しかし、

得られた生成物は他のハロゲン付加体に比べて、有機溶媒中の安定性に乏しく、クロロホルム中にてヨウ素の脱離を伴う分解が確認された。以上の結果より、ケトンの位にヨウ素を有するような触媒骨格は不適であると結論付け、本研究から除外することとした。

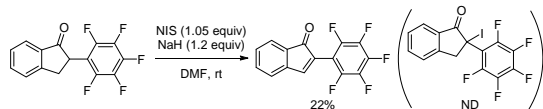


図 3

続いて、我々は強力な電子求引性基としてスルホニル基を想定し研究を展開することとした。即ち、我々が独自に開発したフッ素官能基化試薬 FBSM に見られるビススルホニル骨格を有した sp^3 炭素に着目し、同骨格にヨウ素原子を導入することでハロゲン結合型触媒としての機能を明らかにすることとした。

まず、FBSM をヨウ素化した FIBSM の合成に取りかかった。アセトニトリル中、炭酸セシウムを塩基として用い、FBSM の位炭素へのヨウ素分子によるヨウ素化反応を行い、目的物である FIBSM を 94% 収率で得ることに成功した。本化合物は黄色～白色の固体であり、室温にて保管が可能である。本化合物の単結晶 X 線構造解析を行ったところ、興味深いことに、ケトエステルと同様に分子間でのヨウ素原子 酸素原子の間にハロゲン結合が観測された。図 4 に ORTEP 図を示した。即ち、ヨウ素 酸素間の距離 ($L = 2.93 \text{ \AA}$) は van der Waals 半径の和 (3.50 \AA) より 0.57 \AA 短い結果となった。また、炭素 ヨウ素 酸素のなす角度は 176.3° であり、強い方向性をもつハロゲン結合の性質を示唆している。

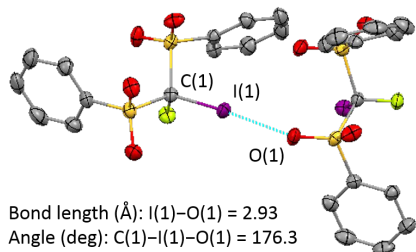


図 4

さらに FIBSM がハロゲン結合供与体として機能することを明らかにするため、ハロゲン結合受容体として知られているピリジン誘の導体との共結晶の作成を検討した。その結果、3,5-Lutidine (2 当量) を FIBSM のジクロロメタン溶液に対して加えた後、溶媒蒸発法により室温にて共結晶化させることに成功した。得られた結晶について単結晶 X 線構造解析を行ったため、その結果を図 5 に示した。ヨウ素 窒素間の距離 ($L = 2.64 \text{ \AA}$) は van der Waals 半径の和 (3.53 \AA) より 0.89 \AA 短く、二分子の間には強力なハロゲン結合が形成されていることが示唆される。また、FIBSM

のみの単結晶では炭素 窒素結合の距離が 2.13 \AA であるのに対し、FIBSM と 3,5-Lutidine の共結晶では、FIBSM の炭素 窒素結合の距離は 2.18 \AA であり、やや伸長化した。

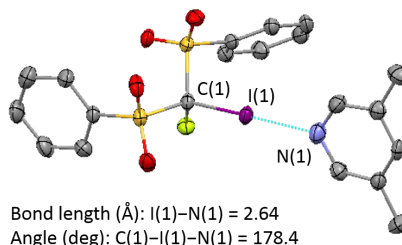


図 5

続いて我々が以前に開発した環状のビススルホニル骨格を有するモノフルオロメチル化試薬である FBDT についても、炭素に同様の反応条件にてヨウ素原子を導入し、FIBDT を合成することに成功した。次に合成した FIBDT についても X 線構造解析を行ったところ、予想通り分子間でのヨウ素 酸素間に強固なハロゲン結合を見出した。即ち、ヨウ素 酸素間の距離 ($L = 2.97 \text{ \AA}$) は van der Waals 半径の和 (3.50 \AA) より 0.53 \AA 短い結果となった (図 6)。

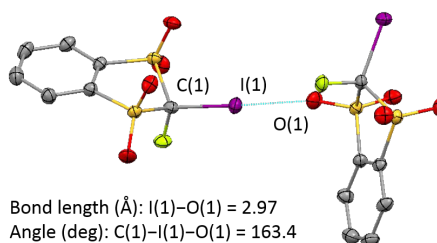


図 6

また、位炭素に導入されているフッ素原子の効果を検討するため、フッ素を塩素に置換した CIBSM の合成を試みた。しかしながら、CIBSM をヨウ素化するために、FBSM や FBDT と同様に塩基性条件下、種々のヨウ素化剤との反応を検討したが目的物である CIBSM は得られず、炭素に塩素が 2 つ導入された CCBSM が低収率で得られる結果となった。CCBSM については、NMR, LC-MS とともに単結晶 X 線構造解析を行って同定をした。なお、CCBSM の分子間における塩素原子と酸素原子間の距離 ($L = 3.21 \text{ \AA}$) は、両原子の van der Waals 半径の和 (3.27 \AA) よりも 0.06 \AA 短いという結果が得られた (図 7)。

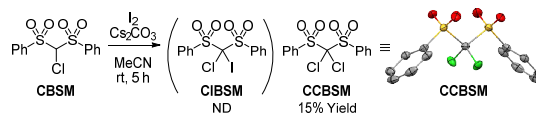


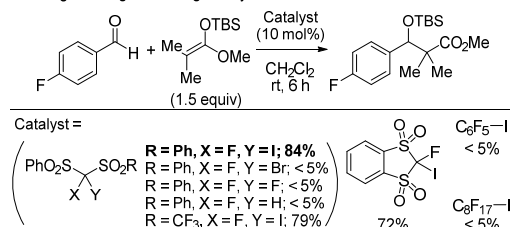
図 7

続いて、X 線構造解析において分子間ハロゲン結合が観測された FIBSM 及びその類縁分子を触媒として用い、4-フルオロベンズアル

デヒドをモデル基質として、カルボニルの酸素のハロゲン結合による活性化を伴う向山アルドール反応を行った(図 8)。その結果、

位炭素にフッ素とヨウ素を有する鎖状ビスルホニル骨格の触媒である FIBSM が最も良い収率で目的物であるアルドール付加体を与えることが判明した。また、最適構造である FIBSM のヨウ素原子をより弱いハロゲン結合供与性の元素である臭素や、フッ素に換えた場合、収率は顕著に減少した。さらに、ヨウ素原子を水素に置換した場合、プレンステッド酸触媒として機能することが期待されたが、本反応において目的物はほとんど得られなかった。また、フェニルスルホニル基の一方を、より強力な電子求引性基として知られているトリフルル(SO₂CF₃)基に置換した場合も良好な収率で目的物を与えた。しかしながら、トリフルル基を有する本触媒は空气中で不安定であり、室温にて触媒の分解が観測された。環状のビスルホニル骨格を有する FIBDT も本反応にて、良好な触媒作用を示した。一方、従来のハロゲン結合供与体としてペンタフルオロヨードベンゼン(C₆F₅I)やペルフルオロオクチルヨード(C₈F₁₇I)についても、同様の条件で検討を行ったが、目的物のアルドール付加体はほとんど得られなかった。

Screening of Halogen bonding Catalysts^[a]



[a] Yields were calculated by crude ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard.

図 8

ハロゲン結合型触媒 FIBSM を用い、種々の基質において向山アルドール反応を検討した(図 9)。その結果、FIBSM を系中に 10 mol% 添加することで、アルデヒド類及びケトン類に対する向山アルドール反応が進行し、良好な収率を与えることが判明した。

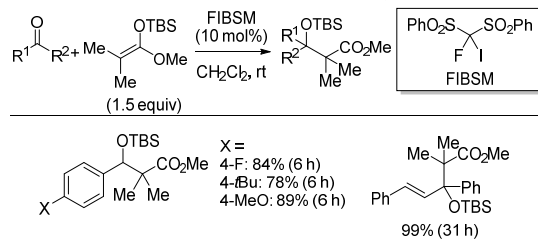
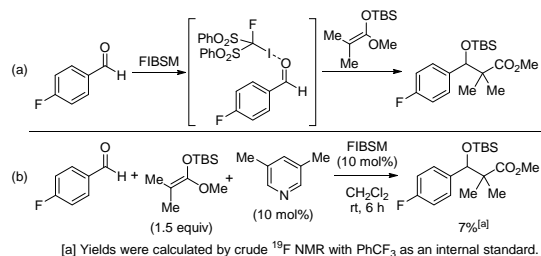


図 9

本触媒反応は、カルボニルの酸素と触媒のヨウ素の間に生じるハロゲン結合により活性化を受けていると考えられる(図 10(a))。実際に触媒を添加しない場合、本反応は進行しない。また、反応系中により強力なハロゲン結合錯体を形成する 3,5-Lutidine を 10 mol% 添加することで、収率が大幅に低下する。これは触媒と基質のハロゲン結合による相

相互作用が、3,5-Lutidine により阻害されたためと考えられる(図 10(b))。



[a] Yields were calculated by crude ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard.

図 10

さらなる本触媒の可能性を探るため、FIBSM を触媒として用い、脱塩素化を伴うクロロイソクロマンを反応基質としたモデル反応を行った(図 11)。その結果、無触媒での反応に対して目的物の収率が大幅に向上した。この実験結果は、本分子 FIBSM がハロゲン結合性のアニオンレセプターとして触媒的に機能することを支持している。

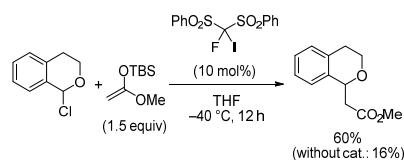


図 11

本触媒はヨウ素に結合する炭素が sp³ 炭素であり、本触媒を不斉触媒に応用が可能であると考えた。即ち、分子骨格中のスルホニル基の一方をスルホキンド(SO)部位に変換することで、不斉ハロゲン結合分子の合成を行うこととした。中性ハロゲン結合分子を駆動力とする不斉触媒は未開拓であり、挑戦的な課題である。まず始めに(+)-メントールとベンゼンスルホニルクロライドとの反応性生物を再結晶することにより、光学活性なスルフィン酸エステルを合成した。得られたスルフィン酸エステルに対し、別途合成した 1-フルオロメチルスルホニルベンゼンを LiHMDS 存在下にて反応させ、キラルな -フルオロスルホキンドを得た。スルホキンドは 2 つのジアステレオマーの混合物であったが、続くヨウ素化反応を行った後に、分離が可能であった(図 12)。

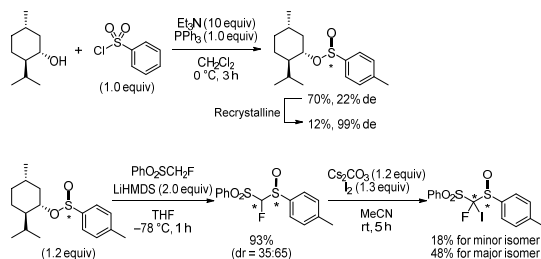


図 12

続いて、得られた光学活性なハロゲン結合型触媒を用いて不斉反応を検討した。触媒は前項にて合成したスルホキンドの major 体を用いた。反応条件としてクロロイソクロマン

を反応基質，シリルケテンアセタールを求核剤として用い， -40°C ，THF もしくは TBME を溶媒として用いた (図 13(a))。その結果，得られた付加生成物はラセミ混合物であることが判明した。また，前項と同様に合成した光学活性スルホキシドを用い，アルデヒドに対するエナンチオ選択的向山アルドール反応を検討した (図 13(b))。しかしながら，本反応においても反応は進行するものの，得られる化合物はラセミ体の混合物であった。今後，構造精査により不斉発現を目指す。

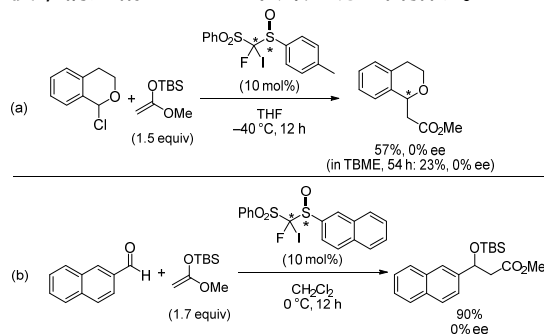


図 13

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件)

N. Iida, K. Tanaka, E. Tokunaga, S. Mori, N. Saito, N. Shibata, "Synthesis of Phthalocyanines with a Pentafluorosulfanyl Substituent at Peripheral Positions", *ChemistryOpen*, **2015**, 4(6), 698-702, DOI:10.1002/open.201500165, 査読有

K. Matsuzaki, K. Okuyama, E. Tokunaga, N. Saito, M. Shiro, N. Shibata, "Synthesis of Diaryliodonium Salts Having Pentafluorosulfanylarenes and Their Application to Electrophilic Pentafluorosulfanylarylation of C-, O-, N-, and S-Nucleophiles", *Org. Lett.*, **2015**, 17(12), 3038-3041, DOI:10.1021/acs.orglett.5b01323, 査読有

K. Matsuzaki, K. Okuyama, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, "Sterically Demanding Unsymmetrical Diaryl-3-iodanes for Electrophilic Pentafluorophenylation and an Approach to β -Pentafluorophenyl Carbonyl Compounds with an All-Carbon Stereocenter", *ChemistryOpen*, **2014**, 3(6), 233-237, DOI:10.1002/open.201402045, 査読有

N. Iida, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, "Pentafluorosulfanyl (SF_5) in dyes: C3-Regioselective synthesis of β -mono-substituted subphthalocyanine with SF_5 -phenyl group", *J. Fluorine Chem.*, **2014**, 171, 120-123, DOI:10.1016/j.jfluchem.2014.08.016,

査読有

N. Iida, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, "Synthesis and property of novel phthalocyanine having a 3,5-bis-pentafluorosulfanylphenyl group on the β -peripheral position", *J. Fluorine Chem.*, **2014**, 168, 93-98, DOI:10.1016/j.jfluchem.2014.09.012, 査読有

Y.-D. Yang, E. Tokunaga, H. Akiyama, N. Saito, N. Shibata,

"Bis(pentafluorosulfanyl)phenyl Azide as an Expedient Tool for Click Chemistry toward Antitumor Pharmaceuticals", *ChemMedChem*, **2014**, 9(5), 913-917, DOI:10.1002/cmdc.201400059, 査読有

X. Wang, G. Liu, X.-H. Xu, N. Shibata, E. Tokunaga, N. Shibata,

"S-((Phenylsulfonyl)difluoromethyl)thiophenium Salts: Carbon-Selective Electrophilic Difluoromethylation of β -Ketoesters, β -Diketones, and Dicyanoalkylidenes", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53(7), 1827-1831, DOI:10.1002/anie.201309875, 査読有

[学会発表] (計 97 件 うち招待講演 26 件) 広村知也, "フタロシアニンを触媒に用いるアルケン類への光トリフルオロメチル化反応の開発", 日本薬学会 第 136 年会, 2016.3.26-29, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

K. Matsuzaki, "Photo-radical Trifluoromethylation catalyzed by Trifluoroethoxycoated subphthalocyanine", 日本化学会 第 96 春季年会 (2016), 2016.3.24-27, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都府京田辺市)

K. Matsuzaki, "Development of electrophilic pentafluorophenylation and pentafluorosulfanylarylation using diaryliodonium salts", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), 2015.12.15-20, Honolulu, Hawaii (USA)

柴田哲男, "忘れ去られた原子団 SF_5 基を持つ合成ツールの開発", 第 10 回プロセス化学ラウンジ, 2015.12.4-5, 和光純薬工業株式会社湯河原研修所 (静岡県熱海市) (招待講演)

柴田哲男, "ペンタフルオロスルファニル基 (SF_5) を持つ複素環化合物の合成", 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2015.11.25-27, 幕張国際研修センター (千葉県千葉市)

Prajwalita Das, "Synthesis and Application of Diaryliodonium Salts for Trifluoromethanesulfonyl-arylation",

第30回農薬デザイン研究会, 2015.11.12, メルパルク京都(京都府京都市)
広村知也, "フタロシアン類による可視光を利用した光トリフルオロメチル化反応の開発", 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 2015, 2015.11.1, 金城学院大学(愛知県名古屋市)
松崎浩平, "含フッ素サブフタロシアンを用いる光トリフルオロメチル化反応", 第41回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015.10.26-27, 近畿大学(大阪府東大阪市)
奥山健太, "SF₅ アリール基導入試薬の開発と反応", 第5回CSJ化学フェスタ2015, 2015.10.13-15, タワーホール船堀(東京都江戸川区)
徳永恵津子, "含フッ素フタロシアンのプロトン感応性を用いたプロトンセンサーの開発研究", 第38回フッ素化学討論会, 2015.9.17-18, 中央区立日本橋公会堂(東京中央区)
K. Matsuzaki, "Development of Novel Reagents for Electrophilic SF₅-arylation", The 3rd International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2015), 2015.7.13-15, Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan)
N. Shibata, "Synthesis and Property of Novel Phthalocyanine Having Pentafluorosulfanyl (SF₅) Group on the Peripheral Positions", 227th ECS Meeting, 2015.5.24-28, Chicago (USA) (招待講演)
N. Shibata, "Novel Reagents for Electrophilic Pentafluorosulfanylphenylation of C, O, S and N Nucleophiles", Japan/Russian Conference on Fluorine Chemistry and Friends 2014, 2014.12.8-10, Department of Nanopharmaceutical Sciences Nagoya Institute of Technology (Nagoya, Japan) (招待講演)
森悟, "トリフルオロエトキシ基によるサブフタロシアン 空間への分子補足", 2014年度色材研究発表会, 2014.10.23-24, 名古屋市工業研究所(愛知県名古屋市)
K. Matsuzaki, "Asymmetric Synthesis of -Pentafluorophenyl Ketones Bearing an All-Carbon Stereogenic Center", IGER International Symposium on Chemical Science in Asia Facilitating Singapore-Japan Scientific Interchange, 2014.5.26-28, Noyori Conference Hall, Nagoya University (Nagoya, Japan)
奥山健太, "-ペンタフルオロフェニルケトン類の不斉アルキル化反応の開発",

日本化学会第94春季年会, 2014.3.27-30, 名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市)
松崎浩平, "超原子価ヨウ素試薬を用いる -ペンタフルオロフェニルケトン類の合成", 日本化学会第94春季年会, 2014.3.27-30, 名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市)
松崎浩平, "求電子的ペンタフルオロフェニル化試薬の開発", 第28回農薬デザイン研究会, 2013.11.8-8, メルパルク京都(京都府京都市)
松崎浩平, "ジアリールヨードニウム塩を用いたペンタフルオロフェニル化反応", 第59回日本薬学会東海支部 総会・大会, 2013.7.6-6, 名城大学薬学部(愛知県名古屋市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計5件)

名称: ジアリールヨードニウム塩
発明者: 柴田哲男, 松崎浩平, 奥山健太
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 2014-164814
出願年月日: 2014年8月13日
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/shibata/>

6. 研究組織

(1)研究代表者
柴田 哲男 (SHIBATA Norio)
名古屋工業大学 大学院工学研究科・教授
研究者番号: 40293302

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし