

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06214

研究課題名(和文)理論化学と実験化学が拓く高フッ素系官能基化法の開発と機能発現

研究課題名(英文) Merging Theoretical and Experimental Chemistry towards Introduction of Fluorinated Functional Groups

研究代表者

平野 圭一 (Hirano, Keiichi)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：40633392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

研究成果の概要(和文)：フッ素は医薬品や機能性分子によく見られる元素であり、医薬化学・材料科学の進展には新たなフッ素系置換基導入反応の開発が重要である。我々は、遷移金属アミド塩基を用いた芳香環の直接的メタル化反応により生じるアリール金属とパーフルオロアルキル超原子価ヨウ素試薬の反応により、芳香環上に位置選択的にパーフルオロアルキル基を導入する反応の開発に取り組んだ。アミド銅アテ塩基によるメタル化-パーフルオロアルキル化では目的物が得られることを見出した。さらなる収率改善および適用範囲の拡充を目指して新たなアミド銀アテ塩基をデザインし、これを用いた芳香族メタル化反応の開発も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者ら独自のアミド型銅アテ塩基を用いた芳香環のメタル化反応を基盤として多種多様な(ヘテロ)芳香環に高い RF 基を導入する手法の確立に取り組み一定の成果を得たが、高収率で目的物を得るには至らなかった。そこで全く新しいメタル化反応として、芳香環の直接的銀化反応を開発し、生じるアリール銀を用いる方針を立てた。申請者らが設計した $\text{TMP2Ag}(\text{CN})\text{Li}_2$ は複雑に官能基化された芳香環でも速やかに銀化できることを見出した。アリール銀の発生法ならびに反応性の化学はまだ未開拓であるが、本成果により簡便にアリール銀が発生できるようになったので、これを契機に研究が活発化すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Efficient chemical processes for introduction of fluorine-containing functional groups are of highly importance since fluorine is widely found among pharmaceuticals and functional materials. We have conducted a research dealing with aromatic perfluoroalkylation on the basis of deprotonative metalation of arenes with transition metal-based amide ate bases. Arylcopper species generated by deprotonative metalation were found to be perfluoroalkylated in combination with perfluoroalkyliodanes. In addition, we also worked on development of novel deprotonative metalation methodology in order to improve the process above. A silver ate base was newly designed and found to be highly reactive and chemoselective in deprotonative metalation reaction.

研究分野：有機化学

キーワード：フッ素 芳香族メタル化 銅 銀

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

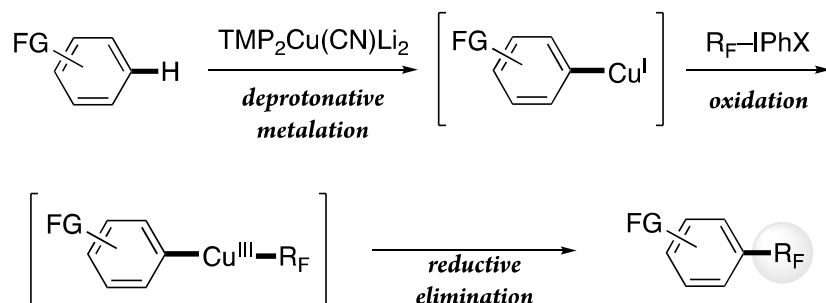
フッ素は医薬品を含む機能性材料に頻繁にみられる元素である。これに伴い、フッ素またはフッ素を含む官能基（例えば CF_3 基など）を効率よく、位置・化学選択的に導入する反応の開発は重要であり、活発な研究がおこなわれてきた。しかしながら、より多くのフッ素を含む官能基であるパーフルオロアルキル基 (R_F 基) の導入法は限定的であり、特に立体的に嵩高い R_F 基の導入に関してはほとんど前例がなかった。

2. 研究の目的

そこで申請者は、芳香環の温和な条件下でのメタル化反応を基軸とした「芳香環の R_F 化反応の開発」に取り組んだ。申請者らはすでに、アミド型銅アート塩基 $\text{TMP}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ が様々な芳香環を極めて高い官能基許容性を持ってメタル化できることを見出しており、このメタル化方法を基盤として多種多様な芳香環およびヘテロ芳香環に嵩高い R_F 基を導入する手法の確立を目的とした。

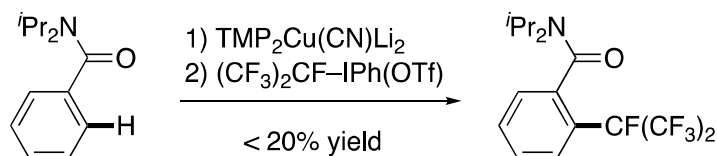
3. 研究の方法

$\text{TMP}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ により芳香環の C-H 結合をメタル化することでアリール銅種を発生させ、これに R_F -ヨードンを作用させることにより中心金属である銅を酸化させつつ $\text{ArCu}(\text{III})\text{R}_F$ 種を発生させ、還元的脱離により Ar-R_F を得る反応デザインのもと研究を行なった。

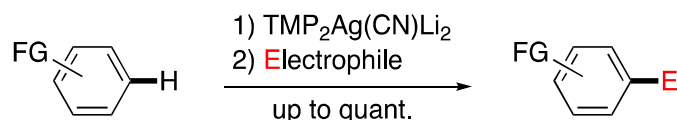


4. 研究成果

検討の結果、嵩高い R_F 基である $(\text{CF}_3)_2\text{CF}$ 基を有するヨードン $(\text{CF}_3)_2\text{CF-IPh}(\text{OTf})$ とアリール銅アート種の反応が進行することを見出したが、intensive な条件の精査後も、高収率で目的物を得るには至らなかった。



そこで新しいメタル化試薬により他のアリール金属種を発生させる手法を開発し、 R_F 化反応に用いる方針に転換した。まず、同族ながらも研究例に乏しいアリール銀に着目し、これを高い官能基許容性をもって発生させる方法の開発に取り組んだ。 $\text{TMP}_2\text{Ag}(\text{CN})\text{Li}_2$ を新たに設計し、これを脱プロトンのメタル化に用いたところ極めて高い化学選択性、位置選択性をもって様々な(ヘテロ)芳香環を銀化(deprotonative argentation)できることを見出した。特筆すべきことに、トリフルオロメタンスルホニル基を FG として持つ芳香環であってもこれを損なわず銀化が進行する。



現時点ではこの新メタル化反応を R_F 化反応に適用するところまで至っていないが、今後引き続き検討を続けていく予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

1. Alkynylboration Reaction Leading to Boron-containing π -Extended *cis*-Stilbenes as a Highly Tunable Fluorophore
Marina Nogami, Keiichi Hirano,* Kensuke Morimoto, Masaru Tanioka, Kazunori Miyamoto, Atsuya Muranaka, Masanobu Uchiyama* *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 3392-3395.
2. Transition Metal-Free *trans*-Selective Alkynylboration of Alkynes
Marina Nogami, Keiichi Hirano,* Misae Kanai, Chao Wang, Tatsuo Saito, Kazunori Miyamoto, Atsuya Muranaka, and Masanobu Uchiyama* *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 12358-12361.
3. Allylic Borylation of Tertiary Allylic Alcohols: A Divergent and Straightforward Access to Allylic Boronates
Kohei Harada, Marina Nogami, Keiichi Hirano,* Daisuke Kurauchi, Hisano Kato, Kazunori Miyamoto, Tatsuo Saito, and Masanobu Uchiyama* *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, 565-569.
4. Rhodium-catalyzed (Perfluoroalkyl)olefination of Acetanilides Leading to Perfluoroalkylated Aromatics
Kohei Harada, Noriyuki Tezuka, Keiichi Hirano,* Kazunori Miyamoto, Tatsuo Saito, and Masanobu Uchiyama* *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 1442-1444.

〔学会発表〕(計13件)

1. 第44回反応と合成の進歩シンポジウム, 2018年11月5日, 熊本, 11族元素アート錯体を利用した芳香族 C-H 結合の直接的変換反応の開発(東京大学、理化学研究所)手塚 則亨, 平野 圭一, 内山 真伸.
2. 第8回 CSJ 化学フェスタ 2018, 2018年10月23日, 東京, 求核的ホウ素を用いた新規含ホウ素環状化合物の合成開発とその応用(東京大学、理化学研究所)森本 賢介、平野 圭一、内山 真伸.
3. オルガノメタリックセミナー, 2018年10月15日, 広島, 広島大学工学部, 元素の特性を活かしたヘテロ原子導入法の開発: 実験化学と理論計算のシナジー, 平野 圭一.
4. 第29回基礎有機化学討論会, 2018年9月7日, 東京, 新たな蛍光分子の創製を指向したアルキニルアミドのアルキニルホウ素化反応(東京大学、理化学研究所)野上 摩利菜、森本 賢介、平野 圭一、谷岡 卓、宮本 和範、村中 厚哉、内山 真伸.
5. 日本化学会第98春季年会, 2018年3月21日, 千葉, ヘテロ原子導入反応を指向したアニオン型分子活性化法の開発(東京大学、理化学研究所)平野 圭一.
6. 第43回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2017年11月6日, 富山, 遷移状態制御による三重結合のアルキニルホウ素化反応(東京大学、理化学研究所)野上 摩利菜, 平野 圭一, 内山 真伸.
7. フルオラス科学研究会 第10回シンポジウム, 2017年10月13日, 東京, 野口研究所, 実験化学と理論計算化学が拓くヘテロ原子導入反応, 平野 圭一.
8. 日本薬学会 第137年会, 2017年3月25日, 仙台, 銀アート塩基を用いた芳香族脱プロトン化反応の開発(東京大学、理化学研究所)手塚 則亨, 平野 圭一, 内山 真伸.
9. 日本薬学会 第137年会, 2017年3月25日, 仙台, 三重結合に対するトランス選択的アルキニルホウ素化反応の開発(東京大学、理化学研究所)野上 摩利菜, 平野 圭一, 内山 真伸.
10. 日本化学会第97春季年会, 2017年3月16日, 神奈川, 銅アート塩基の新展開: 芳香環

の直接的な水酸化・アミノ化反応(東京大学、理化学研究所)手塚 則亨, 下條 弘平, 平野 圭一, 滝田 良, 内山 真伸.

11. 第 42 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年 11 月 8 日, 静岡, アート型銅塩基を基軸とする C-H 結合の位置選択的水酸化・アミノ化反応(東京大学、理化学研究所)手塚 則亨, 下條 弘平, 平野 圭一, 滝田 良, 内山 真伸.
12. 第 46 回 複素環化学討論会, 2016 年 9 月 28 日, 金沢, 銅アート塩基を用いた芳香環・ヘテロ芳香環の水酸化およびアミノ化反応(東京大学、理化学研究所)平野 圭一, 手塚 則亨, 下條 弘平, 滝田 良, 内山 真伸.
13. 第 109 回 有機合成シンポジウム, 2016 年 6 月 8 日, 東京, 銅の特性を生かした芳香族 C-H 結合の直接的な水酸化およびアミノ化反応(東京大学、理化学研究所)手塚 則亨, 下條 弘平, 平野 圭一, 滝田 良, 内山 真伸.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。