

令和元年6月10日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13990

研究課題名(和文)ジフルオロメチル基由来の水素結合は有機反応の制御因子となりうるか？

研究課題名(英文) Research of the effects of the hydrogen bonds derived from difluoromethyl group on selective organic reactions

研究代表者

網井 秀樹 (Amii, Hideki)

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号：00284084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ジフルオロメチル基が醸し出す水素結合場の有機反応への応用の可能性を調査することである。まず、芳香族ジフルオロメチル化反応を調査した。o-ブロモヨードベンゼンに対し、銅触媒ジフルオロ酢酸部位導入クロスカップリング反応を行い、選択的にヨード基をジフルオロ酢酸部位に変換した。その後、ベンゼン環上のブロモ基をリチオ化し、分子内環化を試みたところ、ジフルオロベンゾシクロブテノン中間体が開環して、o-ジフルオロメチル安息香酸が選択的に得られた。また、ジフルオロメチル基とカルボニル基の分子内水素結合の有無を検証した。さらに、ジフルオロメチル基を有する有機分子触媒の合成を進めてきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、合成反応としての新規性、すなわち、ジフルオロメチル化合物の新しい合成法を開発できた点である。ジフルオロメチル基(HCF₂)を有する化合物は、トリフルオロメチル基(CF₃)を有する化合物と比べると、一般的に合成が困難であるために、様々な分野でその応用例が極めて乏しい。本研究では、ベンゼン環にジフルオロメチル基とカルボン酸部位が導入できた。さらに、水素結合ドナーとしての可能性の探索を行った。現時点では社会的に有用な化合物創製には至っていないが、本研究で得られた基礎化学的知見は、将来の医薬品などの有用化合物の選択的合成に繋がると期待している。

研究成果の概要(英文)：The present research deals with the effects of the hydrogen bonds derived from difluoromethyl group on selective organic reactions. The difluoromethyl group has been proposed to act as a hydrogen bond donor to a carbonyl oxygen atom. For the effective introduction of a difluoromethyl group into organic molecules, we discovered selective synthesis of o-(difluoromethyl) benzoates by halogen-lithium exchange of (o-bromophenyl)difluoroacetates followed by quenching under basic conditions. Employing EtOH as a quenching agent for the reactions of (o-bromophenyl) difluoroacetates with n-butyllithium in THF at -78 °C afforded the corresponding o-(difluoromethyl) benzoates. Furthermore, the intramolecular hydrogen bonding between the difluoromethyl group and the ester moieties in o-(difluoromethyl)benzoates was observed by ¹H NMR and IR spectra. Now, we continue the preparation of new organocatalysts possessing difluoromethyl group.

研究分野：有機化学

キーワード：フッ素 水素結合 ジフルオロメチル基 カルボニル基 分子触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

水素結合は、電気陰性度が大きな原子に共有結合で結びついた水素原子が、近傍に位置した窒素、酸素、硫黄などの孤立電子対と形成する非共有結合性の引力的相互作用である。水素結合は、一般的にはファンデルワールス力より強いが、共有結合やイオン結合よりはるかに弱い相互作用である。水素結合は、タンパク質の高次構造形成、核酸の二重らせん構造形成の重要な駆動力となっている。水素結合反応場は、有機合成反応に広く利用されている。特に水素結合は、触媒的不斉反応における立体選択性を飛躍的に向上させる反応制御因子として活用されている。特に、医薬・農薬化合物には光学活性化合物が多く、これを効率良く合成するためには、さらなる新しい構造を有する分子触媒の開発が必要とされる。

2. 研究の目的

有機フッ素化合物は、フッ素原子が醸し出す特異な性質により、医薬・農薬、並びに液晶等の機能性材料として注目を浴びている。有機化合物にフッ素を導入すると、電子求引効果によって酸性度の向上、水素結合能の発現が期待できる。ジフルオロメチル基 (HCF_2) は、トリフルオロメチル基 (CF_3) と比べると、薬学、材料科学などの様々な分野でその応用例が極めて乏しい。今回、有機合成化学におけるジフルオロメチル基の応用、特に水素結合ドナーとしての機能を触媒反応への応用することを着想した。

3. 研究の方法

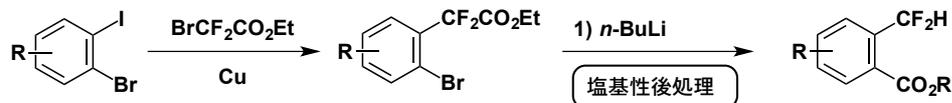
ジフルオロメチル基を有する触媒候補化合物を合成し、ジフルオロメチル基由来の水素結合について、有機反応への応用の可能性を検討調査する。ジフルオロメチル基が醸し出す水素結合場を用いた触媒的不斉合成反応はこれまでに例がなく、その実現が困難であると予想される。従って、ジフルオロメチル基を有する補助基について、立体選択的反應への利用検討から着手する。まず、ジフルオロメチル基由来の分子内水素結合が（基質中の）カルボニル基を活性化できるか否かを調査する。その後、本申請者は、ジフルオロメチル基由来の「弱い水素結合供与能」に着目し、ジフルオロメチル基を有する有機分子触媒を設計し、有機分子触媒内の芳香族部位へのジフルオロメチル基の導入を試みる。

4. 研究成果

(1) *o*-ジフルオロメチル安息香酸エステルの新合成法の開発

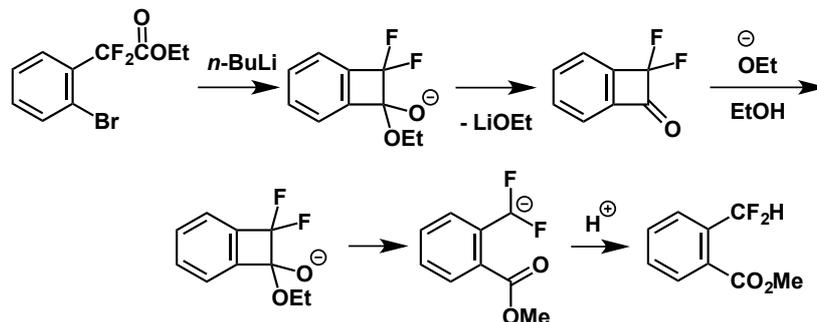
まず、ジフルオロメチル基を有する補助基の可能性探索から着手した。ジフルオロメチル基の水素結合ドナー、および弱酸性を利用したカルボニル化合物のアリル化を検討した。そのための基質分子の合成を行った。ベンゼン環のオルト位にジフルオロメチル基をもつベンズアルデヒド ($o\text{-OHC-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{H}$) を設計した。有機化合物にジフルオロメチル基を導入する反応の報告例が乏しいので、まず、芳香族ジフルオロメチル化反応を調査した。*o*-ブromoヨードベンゼンに対し、銅触媒ジフルオロ酢酸部位導入クロスカップリング反応を行い、ヨード基を選択的に変換した。その後、ベンゼン環上のブromo基をリチオ化し、分子内環化を試みたところ、ジフルオロベンゾシクロブテノン中間体が開環して、*o*-ジフルオロメチル安息香酸が選択的に得られた (Scheme 1)。

Scheme 1



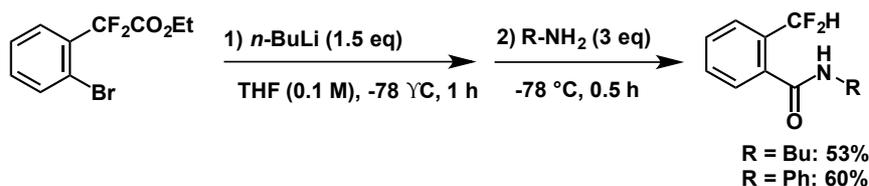
今回開発した反応は、以下に示す反応機構で進行していると予測される。まず、ハロゲン-リチウム交換反応によりリチオ化した後に分子内環化が起こる。ここでリチウムエトキシドとして脱離することでジフルオロベンゾシクロブテノンが生じる。そこに反応停止剤のエタノール由来のエトキシドイオンが求核付加することで環が開裂し、電子の移動によってアニオンが移動したのちにプロトンが付加することで目的物が得られたと考えられる (Scheme 2)。

Scheme 2



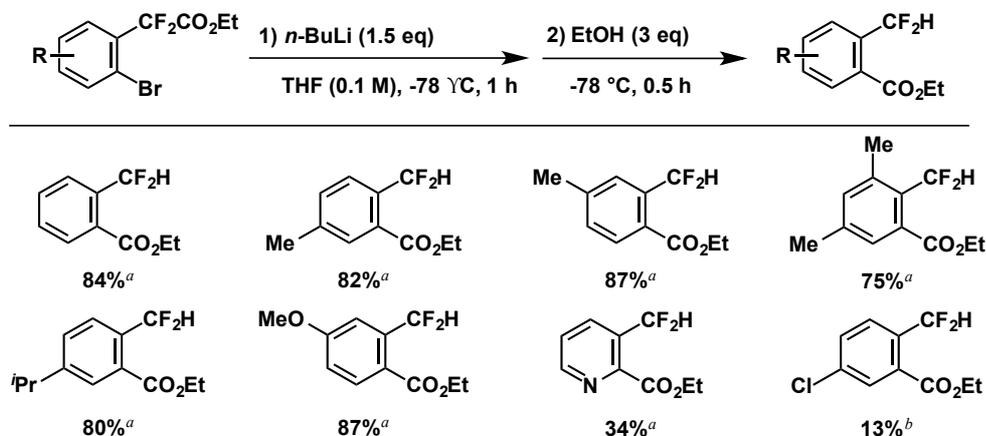
先述の反応機構において、ベンゾシクロブテノン中間体の存在を証明すべく、求核剤の検討を実施した。反応停止剤（クエンチ剤）としてエタノールの代わりにアミンを加えると、*o*-ジフルオロメチル安息香酸アミドが得られた（Scheme 3）。

Scheme 3



上記の変換反応は、ベンゼン環にジフルオロメチル基とカルボン酸部位が導入できる観点から、合成化学的に興味深い。この反応性の一般性を調査し、様々な置換基を有する *o*-ジフルオロメチル安息香酸エステルを得ることに成功した（Table 1）。さらに、ピリジンなどの含窒素ヘテロ芳香族化合物への誘導が円滑に進行したので、ジフルオロメチル基とヘテロ芳香族部位を有する有機分子触媒の合成を実施したい。

Table 1



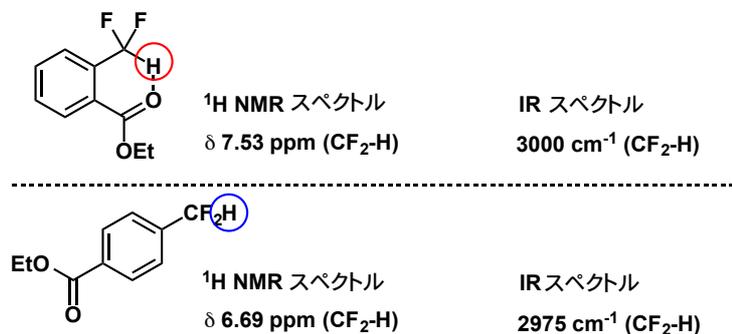
^a Isolated yield.

^b Determined by ¹⁹F NMR analysis using hexafluorobenzene as an internal standard.

今後は、本反応を足がかりにして、*o*-ジフルオロメチルベンズアルデヒドに誘導して、目的の「ジフルオロメチル基を補助基」とする反応基質を合成する。

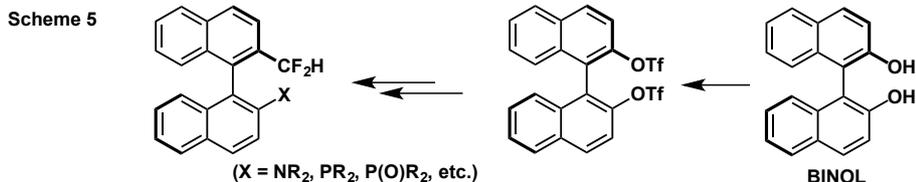
さらに、ジフルオロメチル基の水素結合ドナーとする分子触媒合成を指向して、ジフルオロメチル基とカルボニル基の分子内水素結合の有無を詳細に調査してきた。種々の分光学的手法を用いて、ジフルオロメチル基とカルボニル基の分子内水素結合の存在について検証しているが、現在のところ、¹H NMR と IR において、分子内水素結合の存在を示唆するデータを得ることができた（Scheme 4）。

Scheme 4

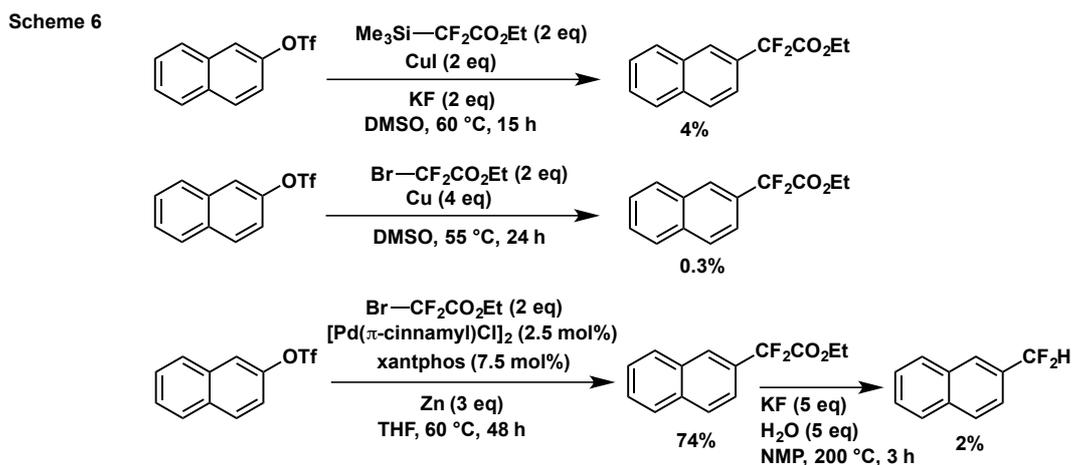


(2) ジフルオロメチル基を有する有機分子触媒の合成の試み

ジフルオロメチル基由来の「弱い水素結合供与能」に着目し、ジフルオロメチル基を有するキラル有機分子触媒を設計した（Scheme 5）。芳香族部位へのジフルオロメチル基の導入については、私たちが開発した銅触媒クロスカップリング法（Amii *et al. Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5560）などを用いる予定で研究を進めた。ジフルオロメチル基導入クロスカップリング反応において、光学活性化合物の入手がより容易なトリフラート体を出発原料に用いることが重要である。



しかしながら、ジフルオロメチル化反応において、トリフレート体を基質として用いる報告例は非常に少ない。まず、モデル実験として、ナフトール誘導体を用いて、ジフルオロメチル化クロスカップリング反応を実施したが、銅触媒クロスカップリング法は低収率でしか目的物のジフルオロ酢酸エステルが得られなかった (Scheme 6)。一方、Hartwig, Liao らのパラジウム触媒反応 (*Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2610) を用いると、目的のエステルが良好な収率 (74%) で得られた。現在、エステル部位の脱炭酸ジフルオロメチル化を検討中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 3 件)

- (1) K. Komoda, A. Shimokawa, and H. Amii, 'Solvent-Promoted Catalyst-Free Nucleophilic Fluoroalkylation of Aldehydes', *ChemistrySelect*, **2019**, *4*, 2374-2378: 査読有.
- (2) H. Amii, 'Enolate-Based Strategies to Construct gem-Difluoromethylene Compounds', *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2017**, *75*, 1125-1132: 査読有.
- (3) Z. Lu, J. Han, O. Okoromoba, N. Shimizu, H. Amii, C. Tormena, G. B. Hammond, B. Xu, 'Predicting Counterion Effects Using a Gold Affinity Index and a Hydrogen Bonding Basicity Index', *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5848-5851: 査読有.

〔学会発表〕 (計 9 件)

- (1) T. Oshima, K. Komoda, T. Sugiishi, and H. Amii, 'New Synthesis of *o*-(Difluoromethyl)benzoates', The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14), Kyoto, Japan, 2018.11.12~2018.11.16.
- (2) H. Amii, 'Recent Progress of Aromatic Difluoromethylation and the Related Reactions', 1st International Symposium of Soft Molecular Activation Research Center (SMARC), Chiba, Japan, 2018.7.31~2018.8.1 (招待講演).
- (3) H. Amii, 'Synthesis and Reactions of Fluorinated Benzocyclobutenone Derivatives', The 22nd International Symposium on Fluorine Chemistry (ISFC-22), Oxford, UK, 2018.7.22~2018.7.27 (招待講演).
- (4) 大嶋拓也, 小茂田和希, 杉石露佳, 網井秀樹, '*o*-ジフルオロメチル安息香酸エステルの新合成法の開発', 第 53 回有機反応若手の会, 熊谷, 2018.7.4~2018.7.6.

- (5) 網井秀樹, ‘ジフルオロメチレン化合物合成の新展開’, フッ素化学の最前線とフッ素化学工業セミナー2018, 摂津, 2018.5.17~2018.5.18 (招待講演).
- (6) 大嶋拓也, 小茂田和希, 杉石露佳, 網井秀樹, ‘*o*-ジフルオロメチル安息香酸エステルの新合成法の開発’, 日本化学会第 98 春季年会 2018, 船橋, 2018.3.20~2018.3.23.
- (7) 甲谷渉, 杉石露佳, 網井秀樹, ‘アリールジフルオロメチルアニオン種の不飽和エステルへの共役付加反応’, 第 40 回フッ素化学討論会, 鳥取, 2017.11.14~2017.11.15.
- (8) 甲谷渉, 杉石露佳, 網井秀樹, ‘アリールジフルオロメチルアニオン種を用いる炭素-炭素結合形成反応’, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜 2017.3.16~2017.3.19.
- (9) 小茂田和希, 杉石露佳, 網井秀樹, ‘フッ素化ベンゾシクロブテノン類の合成と反応’, 平成 28 年度日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会, 高崎, 2016.12.13~2017.12.13.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

※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。