

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：23803
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K06479
研究課題名(和文) アニオン性相間移動触媒の多機能化による高難度不斉フッ素化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Highly Difficult Asymmetric Fluorinations with Anionic Phase-Transfer Catalyst

研究代表者

江上 寛通 (Egami, Hiromichi)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：50553848

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々が独自に開発したキラルジカルボキシラート型相間移動触媒の機能を拡張し、Pd触媒のカウンターアニオンおよびC-H活性化段階の塩基として複数の役割を持たせることで、不斉C-Hフッ素化反応の達成を狙ったものの、これまで用いてきたジカルボキシラートそのものでは反応が進行しないことがわかった。そこで、新たに複合機能型キラルカルボン酸を設計し、その合成法を確立した。このものを用いることで、C-Hフッ素化反応を進行させることに成功した。一方、電子不足アルケンへのフッ素官能基化は未だ困難な課題であるが、我々のキラルジカルボキシラートを用いることで、ジフルオロアルケン類の不斉フルオロ環化反応に初めて成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しいフッ素化合物を供給する方法論の開発は、生命科学研究において重要な継続課題である。しかしながら、最も効率的と考えられるC-H結合のフッ素化に関して、その立体制御を成す一般的な方法論は未だ確立されていない。そのため、C-Hフッ素化反応の立体制御法の開発を目指した本研究は学術的な意義および挑戦性が高い。本研究で蓄積した知見から、C-Hフッ素化反応のための新たなキラルカルボン酸の基礎デザインを構築することに成功した。今後より洗練された触媒系に昇華することで、キラルフッ素化合物のケミカルスペースが拡充されることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Although we tried to investigate the asymmetric C-H fluorination with a chiral dicarboxylate phase-transfer catalyst, which was developed by our group and was expected to extend its functionality to have multiple roles as the chiral counter anion of Pd catalyst and as a base unit during C-H activation, our dicarboxylate did not promote the C-H fluorination. Therefore, we designed a new multifunctional chiral carboxylic acid for the C-H fluorination and established its synthetic method. The C-H fluorination was found to proceed under Pd-catalysis with the chiral carboxylic acid.

On the other hand, we have successfully developed the asymmetric fluorocyclization of difluoroalkenes under anionic phase-transfer conditions, where fluorofunctionalizations of electron deficient alkenes are still difficult. To our best knowledge, this is the first report on the asymmetric fluorocyclization of difluoroalkenes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素 触媒 不斉

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フッ素は特異な性質をもつため、生物活性分子の適切な位置にフッ素を組み込むことで代謝安定性、脂溶性や体内動態などが改善され、生物活性を向上させることができる。そのため、フッ素を有機分子に導入することは、生命科学研究において基本戦略のひとつとなっている。しかしながら、フッ素を含む天然有機化合物はわずかにしか存在しないことから、含フッ素有機化合物の供給には化学合成が必須となる。また、生体内がキラルな環境にあり、光学異性体が体内で異なる作用を示すことから、合成する化合物の立体化学を制御することの重要性は明らかである。以上を考慮すると、フッ素導入における不斉制御を実現する分子変換反応は重要な研究課題である。

我々の研究グループでは独自にアニオン性キラル相間移動触媒を設計・合成し、このものを用いることでアルケン類および芳香属化合物の不斉フッ素官能基化反応を開発してきた。この時成功の鍵となったのが、Selectfluor が溶けない溶媒を用いることで自発的なラセミ反応を防ぎつつ、相間移動触媒と Selectfluor により系中で調製されるキラルなフッ素化剤を介し反応が進行することであった。

一方でステップエコノミーおよびアトムエコノミーの観点から、C-H 結合を直接変換する方法論が近年活発に研究されている。遷移金属触媒、中でも Pd 触媒を用いて C-H 活性化を経由する反応は数多く検討され、フッ素化反応においてもその有効性が示されてきた。しかしながらその不斉反応への適応はほとんどなされておらず、成功例は Yu らが報告したベンズアルデヒド類のベンジル位フッ素化のみであり (*Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 755.)、不斉 C-H フッ素化反応は未だ開拓の余地を大きく残している。

2. 研究の目的

本研究では独自に積み上げてきたキラル相間移動触媒の化学を拡張し、遷移金属触媒化学と有機的に融合させることで、未開拓な不斉 C-H フッ素化反応をはじめとする高難度の不斉フッ素官能基化反応を開発することである。

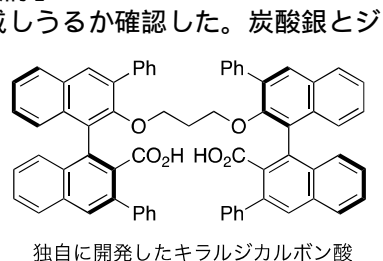
3. 研究の方法

これまで C-H 官能基化反応において多くの知見の蓄積がある Pd を遷移金属触媒として用い、我々独自のキラルカルボキシラートを遷移金属触媒のキラルカウンターアニオンおよび C-H 活性化段階における塩基として機能させることで、C-H フッ素化反応における立体選択性の発現を狙った。また、C-H フッ素化反応は一般的に高温を必要とするために、均一系反応としたときフッ素化剤による副反応の進行も懸念され、官能基許容性にも課題があった。そこで、非極性溶媒を積極的に用い、不均一系反応とすることで副反応を抑制し、キラルジカルボキシラートが相間移動触媒としての役割も同時に果たすことで、効率よく望みのフッ素化反応のみを進行させる反応系の構築を目指した。

4. 研究成果

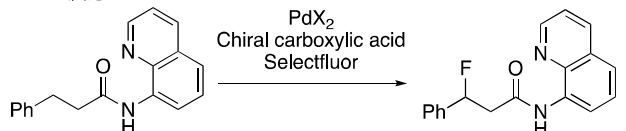
【キラルカルボキシラートを用いる不斉 C-H フッ素化反応の検討】

はじめに当研究室で開発したジカルボン酸が Pd と錯体を形成しうるか確認した。炭酸銀とジカルボン酸を混合し、そこに PdCl₂(MeCN)₂ を添加し質量分析を行ったところ、望みの錯体の質量ピークが観測できたものの、不安定なため単離することはできなかった。そこでピピリジン配位子としてもつ Pd(OAc)₂(bpy) とジカルボン酸を混合したところ、Pd ジカルボキシラート-ピピリジン錯体の形成が確認でき、このものは安定で精製が可能であった。再結晶により単結晶が得られ次第、X 線構造解析を行い、詳細な構造情報を得る予定である。



錯体触媒の形成が確認されたので、次に実際の C-H フッ素化反応を検討した。まずピピリジン配位子をもつ錯体で種々条件検討したが、全く触媒活性を示さなかったため、ピピリジンが触媒作用を阻害していると考え、ジカルボン酸と Pd(OAc)₂ から系中で触媒調製する手法にて検討することとした。また、これまでの検討からピリジンが Pd の良い配位子になることが示唆されたため、3-フェニルプロピオン酸と 8-アミノキノリンを縮合したアミドを C-H フッ素化のモデル基質として設定した。種々条件を検討したものの、ほとんど反応が進行しなかったことから、カルボン酸が高

モデル反応



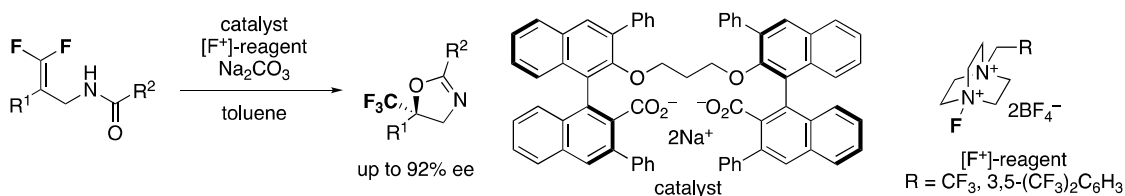
高すぎるために C-H 活性化段階が不利となっていると考えた。そこで、ジカルボン酸の 3,3'位の Ph 基を除いたものも別途合成して用いたが、残念ながら望みのフッ素化体は得られなかった。

以上のことから、C-H フッ素化反応のための新たなキラルカルボン酸が必要と考えた。基礎検討から塩基の添加による反応加速効果を確認できたため、キラルカルボン酸に塩基部位を導入した新規キラルカルボン酸を設計し、その合成法を確立した。このものを用いると、低極性溶媒中でも C-H フッ素化反応が進行することを見出した。一方、立体選択性は未だ不十分であるため、新規キラルカルボン酸の構造修飾により、この問題を解決していく予定である。

【ジフルオロアルケン類の不斉フルオロ環化反応の開発】

当研究室ではこれまでアルケン類の不斉フッ素官能基化反応を報告してきたが、比較的反応性が高い基質を中心に用いてきた。多種多様なキラルフッ素官能基化物を供給するためには、未だ困難とされている電子不足な基質にも適応できることが望ましい。そこで今回、求電子的な反応剤との反応性が低いジフルオロアルケンに着目した。すなわち、分子内に求核部位をもつジフルオロアルケン類にフッ素化を施すことで、トリフルオロメチル(CF₃)基の構築を行いつつ隣接炭素にキラリティーを誘起し、新規キラル CF₃ 化ヘテロ環類を与える手法を着想した。

種々検討の結果、これまで用いてきた Selectfluor では収率が中程度であったことから、Selectfluor 誘導体を合成し、検討したところ、十分な反応性と選択性で望みのキラル CF₃ 化オキサゾリン類を与えた。良好な結果を得るには置換基 R¹ が電子豊富である必要があるなどの制限はあるものの、初のジフルオロアルケン類の不斉フッ素官能基化反応を達成することができた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Igarashi Chino, Mayumi Tomoya, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Asymmetric Fluorocyclization of Difluoroalkenes with Concomitant Formation of a Trifluoromethyl Group	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1723 ~ 1727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.4c00312	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 江上寛通、濱島義隆	4. 巻 80
2. 論文標題 アニオン性相間移動触媒の創製と不斉フッ素化反応の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 632-644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.80.632	査読の有無 無
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 Otsubo Minami, Sakimoto Kousuke, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 96
2. 論文標題 Dearomative enantio- and diastereoselective difluorination of resorcinol derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132355 ~ 132355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132355	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 Niwa Tomoki, Nishibashi Kousuke, Sato Hitomi, Ujiie Kiyoshi, Yamashita Kenji, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 143
2. 論文標題 Structure Dependence in Asymmetric Deprotonative Fluorination and Fluorocyclization Reactions of Allylamine Derivatives with Linked Binaphthyl Dicarboxylate Phase-Transfer Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 16599 ~ 16609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c06783	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18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 崎元耕祐、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 脱芳香環化を伴うヒドロキシピリジン類のエナンチオ及び位置選択的フッ素化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 兼房千尋、栗原莉緒、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 ジカルボキシラート型相間移動触媒を用いたエナミド類の不斉フルオロエーテル環化反応の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 五十嵐千乃、眞弓友耶、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 トリフルオロメチル基形成を伴うジフルオロアルケン類の不斉フルオロアミド環化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 五十嵐千乃、眞弓友耶、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 ジフルオロアルケン類のトリフルオロメチル基形成を介した不斉フルオロアミド環化反応
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江上寛通、五十嵐千乃、眞弓友耶、濱島義隆
2. 発表標題 トリフルオロメチル基形成を伴うジフルオロアルケン類の不斉フルオロアミド環化反応
3. 学会等名 第46回フッ素化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江上寛通、大坪海波、蛸野大輝、堀田亮、崎元耕祐、増田航佑、山下賢二、丹羽智紀、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いる脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第38回創薬セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 五十嵐千乃、眞弓友耶、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 トリフルオロメチル基形成を伴うジフルオロアルケン類の不斉フルオロ環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江上寛通、丹羽智紀、西橋幸佑、佐藤 瞳、氏家 清、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 ジアニオン型相間移動触媒を用いるアリルアミドの不斉フッ素化反応とその反応機構に関する研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大坪海波、崎元耕祐、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 レゾルシノール類の脱芳香環化型不斉ジフッ素化反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十嵐千乃、眞弓友耶、江上寛通、濱島義
2. 発表標題 トリフルオロメチル基形成を伴うジフルオロアルケン類の不斉フルオロ環化反応の開発
3. 学会等名 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2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江上寛通
2. 発表標題 触媒開発が拓く不斉フッ素官能基化反応
3. 学会等名 第16回フッ素化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大坪海波、堀田亮、蠟野大輝、丹羽智紀、山下賢二、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いたインドール誘導体の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江上寛通、蛸野大輝、堀田亮、大坪海波、崎元耕祐、増田航佑、丹羽智紀、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いる脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崎元耕祐、大坪海波、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 レゾルシノール類の脱芳香環化型不斉ジフッ素化反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大坪海波、堀田亮、蛸野大輝、丹羽智紀、山下賢二、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いたインドール誘導体の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第50回複素環化学討論
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崎元耕祐、大坪海波、江上寛通、濱島義
2. 発表標題 レゾルシノール類の脱芳香環化型不斉ジフッ素化反応
3. 学会等名 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2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江上寛通、蛸野大輝、大坪海波、崎元耕祐、増田航佑、丹羽智紀、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 ナフトール類およびレゾルシノール類の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第44回フッ素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromichi Egami, Taiki Rouno, Tomoki Niwa, Kousuke Masuda, Kenji Yamashita, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Asymmetric Dearomative Fluorination of 2-Naphthols with Dicarboxylate Phase-Transfer Catalyst
3. 学会等名 AIMECS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------