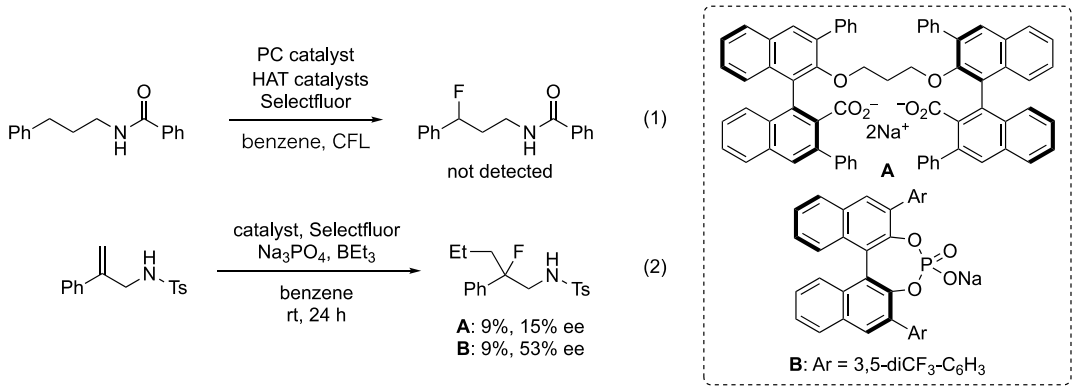
110　新規相間移動触媒設計に基づく選択的C-Hフッ素化反応	江上　寛通

【目的】生物活性物質の適切な位置へフッ素を導入することにより、代謝安定性、脂溶性や体内動態を改善し、生物活性を向上させることができるため、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重要な戦略のひとつとなっている。しかし、フッ素を含む天然有機化合物はほとんどなく、含フッ素有機化合物を供給するには、化学合成が必須となる。生体内がキラルな環境下にあることから、光学異性体は生体内で異なる作用を示すため、立体化学を識別する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。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近年 C-H 官能基化が注目され、フッ素化においても Mn ポルフィリン錯体やケトン触媒を用いた触媒的 C-H フッ素化反応の開発が活発に行われているものの、その不斉制御は未開拓である。そこで本研究では立体選択的な C-H フッ素化反応の開発を目指した。

【方法と結果】我々が最近開発した相間移動触媒を用いることで系内にキラルなフッ素化剤を調製し、このものと別途水素原子引き抜き（HAT）触媒により調製した炭素ラジカルとを反応させることで、C-H フッ素化における立体制御が可能になるものと期待した。そこで C-H フッ素化を促進する HAT 触媒を見出すため、アニオン性相間移動触媒と相互作用できるアミド基質を用いて種々検討した（式 1）。特に光照射下における C-H フッ素化反応に適応されているケトン触媒を中心に検討したが、相間移動触媒が使用できる非極性溶媒中では HAT 自体が困難であることが明らかとなった。今後は遷移金属触媒との組み合わせによる C-H フッ素化も検討する予定である。一方で C-H フッ素化における不斉誘起は、炭素ラジカルとフッ素化剤との反応による C-F 結合形成段階で起こる。そのため、相間移動触媒により調製されるキラルなフッ素化剤が炭素ラジカルとの反応において、立体制御可能か確認した。すなわち、Et_3B と酸素により発生させたエチルラジカルをアルケン基質に付加させることでベンジルラジカルを調製し、このものを相間移動触媒条件に付した。その結果、中程度ながら不斉誘起を確認することができた。この知見はラジカル中間体を経る反応においても不斉フッ素化反応が可能であることを示す重要な知見であり、今後のさらなる展開が期待される。

相間移動触媒による不斉フッ素化



110. 新規相間移動触媒設計に基づく選択的 C-H フッ素化反応

江上　寛通

静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学講座

Key words：フッ素，ラジカル，相間移動触媒

緒　言

フッ素は 1. 電気陰性度が全元素中最大、2. 水素についで 2 番目に小さい、3. 分極しにくく分子間力が小さい、という特徴を持つ。そのため、有機分子中の水素をフッ素に置換することで、立体的にはほとんど変化させることなく、近傍の官能基の酸性度など、化学的性質を大きく変化させることができる。また C-F 結合は C-H 結合に比べて強く、フッ素置換された部分構造は酸化などの代謝に対して抵抗性を持つ。すなわち生物活性物質の適切な位置へフッ素を導入することにより、代謝安定性、脂溶性や体内動態を改善し、生物活性を向上させることができる。このことから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非常に重要な戦略のひとつとなっている。しかし、フッ素を含む天然有機化合物はほとんどなく、現在までに発見されたものは 20 種類にも満たない。すなわち含フッ素有機化合物を供給するには、化学合成が必須となる。生体内がキラルな環境下にあることから、光学異性体は生体内で異なる作用を示すため、立体化学を識別する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［1］。

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。フッ素化反応に関しても、2012 年に Groves らが Mn ポルフィリン錯体を用いた触媒的 C-H フッ素化反応を報告して以降、金属錯体やケトン類を触媒に用いた C-H フッ素化がいくつか報告されている［2］。しかしながら、その不斉反応への応用は未開拓であり、不斉 C-H フッ素化の開発が強く望まれている。我々の研究グループでもこれまで Selectfluor を用いたフタルイミド化合物の光励起による C-H フッ素化反応を開発している（図 1a）［3］。これはカルボニルの光励起によるラジカル生成が反応の駆動力である。これに加え、アルケン類の不斉フッ素官能基化反応の開発にも精力的に取り組んでおり、最近、相間移動触媒活性の高い新規ジアニオン性相間移動触媒 **1** の開発に成功し、この触媒を用いることで 6-*endo* 型不斉フルオロアミド環化に初めて成功した［4］。本反応では、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に対し、基質のアミドが水素結合を介し反応が進行することで不斉が誘起される。

以上の背景を基に、本研究では不斉 C-H フッ素化反応の開発を目指した。

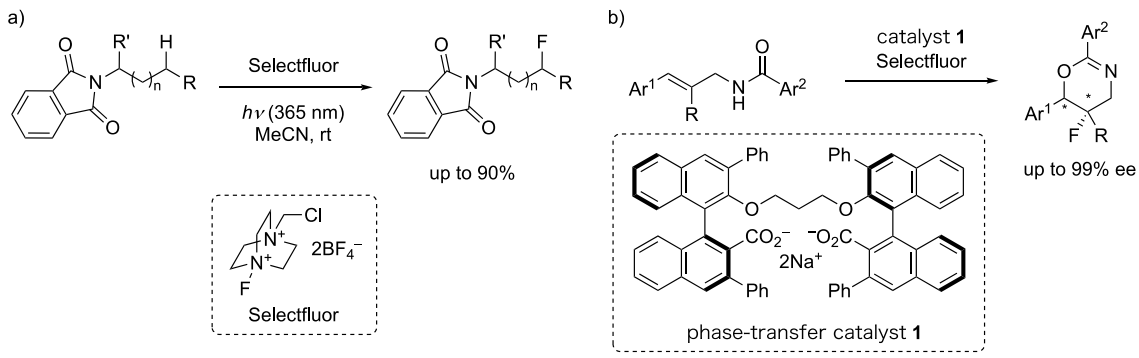


図 1. これまでの研究

a）フタルイミド化合物の C-H フッ素化反応。

b）アリルアミド類の不斉フッ素環化反応。

方法・結果および考察

1. 基質設計および水素原子引き抜き触媒の検討

C–H フッ素化は、1. 水素原子引き抜き過程と、2. フッ素導入過程、の 2 段階に分けて考えることができる。そこでこれまでの知見から、過程 1. を光励起したケトン触媒によって行い、過程 2. において 1. で発生したラジカル種と、相間移動触媒によってキラル環境下におかれたフッ素化剤とを反応させることで、不斉 C-H フッ素化反応を実現することを考えた。そのため、水素結合ドナー部位をもち、コンフォメーションが均一な環状アミド **2** を初期検討の基質として設定した（図 2)。これまでに C-H フッ素化反応を促進する水素原子引き抜き（HAT）触媒がいくつか報告されているものの、基質によって適切な触媒が異なることが知られているため、まずは均一溶媒系にて、C-H フッ素化が進行するか確認することとした（図 2)。その結果、予想に反して望みの化合物 **3** は全く得られなかった。頻繁に C-H 官能基化で用いられるベンゾフェノンでは反応が進行せず、9-フルオレノンやジベンゾスベレノン、アントラキノン、フタルイミドでは HAT は進行しているものの、フッ素が脱離した化合物 **4** を主生成物として得た。このことから、アミドのα位をメチル基でマスクした化合物 **5** を合成し、基質に用いたが、いずれの HAT 触媒を用いた時も目的の **6** は確認されず、芳香環上にフッ素が導入された化合物 **7** が確認されるのみであった（図 2 下部)。この時フッ素はアミドのオルト位とパラ位に付加したと考えられる異性体が約 1 : 1 の比で得られた。これはベンジル位近傍がジメチル基により嵩高くなり、反応できなくなったためと推察できる。なお、本反応は触媒なしでも進行するが、触媒を添加し光照射を行った方がより反応の進行が速いことがわかっており、触媒制御によるベンゼン環の位置選択的フッ素化へと展開できる可能性を示すデータであると考えている。

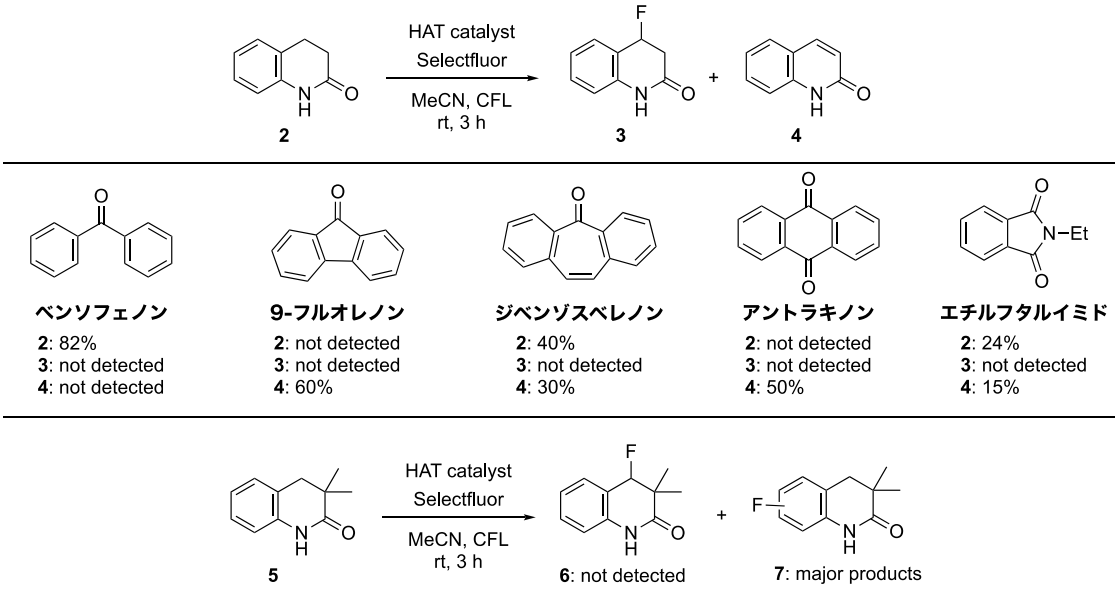


図 2. 環状アミドのフッ素化反応

そこで次に鎖状のアルキルアミド **8** を基質に用いることとした（図 3)。その結果、ジベンゾスベレノン、エチルフタルイミド、チオキサントンにて望みの C-H フッ素化が効率よく進行することがわかった。一方で単純アルキル化合物での C-H フッ素化で用いられているアントラキノンやベンジルでは複雑混合物を与え、キサントンでは反応が進行せず化合物 **8** を回収する結果となった。

この検討結果を受けて、次にベンゼンやトリフルオロトルエンなどの非極性溶媒中にてジベンゾスベレノン、エチルフタルイミド、チオキサントンを HAT 触媒として、相間移動触媒 **1** を用いて種々の条件検討を行った。しかしながら残念なことに、C-H フッ素化が進行する条件を見いだすことができず、様々な条件にて原料回収という結果となった。このことからケトン類を HAT 触媒とした場合、電子移動が有利な極性溶媒中では C-H 引き抜き反応が進行するのに対し、非極性溶媒中では C-H 引き抜き反応が遅いために反応が進行しなかったものと考えた。

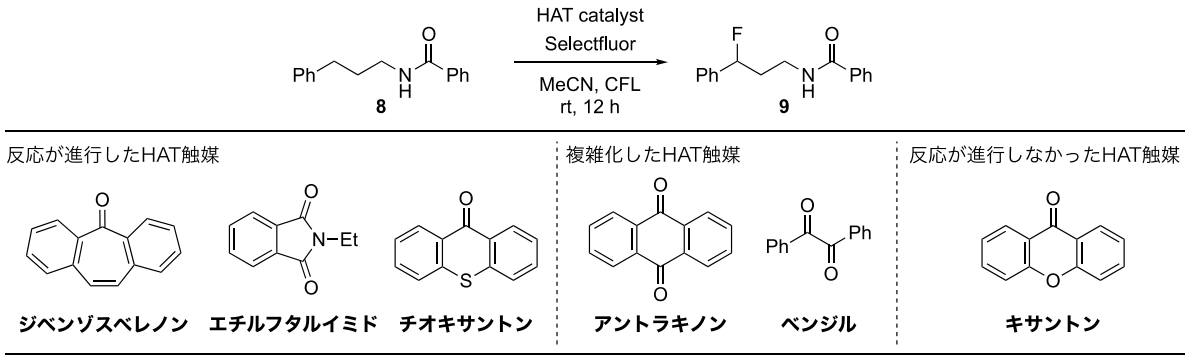


図 3. 鎖状アルキルアミドのフッ素化反応

2. 光増感剤を持つ基質の設計と検討

既述の HAT 触媒の検討から、非極性溶媒中では HAT 触媒による分子間での水素原子引き抜きが困難であることが明らかとなったため、分子内に光増感部位を持つ基質 **8** を設計し合成した。このものは MeCN 中では C-H フッ素化反応の良い基質となったが、予期に反してベンゼンなどの非極性溶媒中では、相間移動触媒が存在しても全く反応が進行せず、化合物 **9** が得られないことがわかった（図 4 式 1)。また、当研究室で報告した C-H フッ素化［3］に適応できた基質 **10** も用いたが、同様に化合物 **11** は得られなかった。このことはフタルイミド骨格の光励起による活性化は、非極性溶媒中では C-H フッ素化には利用できないことを示している。そのため、未だ他の光増感剤に関する検討の余地はあるものの、今後はカルボニル系触媒にこだわらず遷移金属触媒との組み合わせによる不斉 C-H フッ素化反応も検討する予定である。

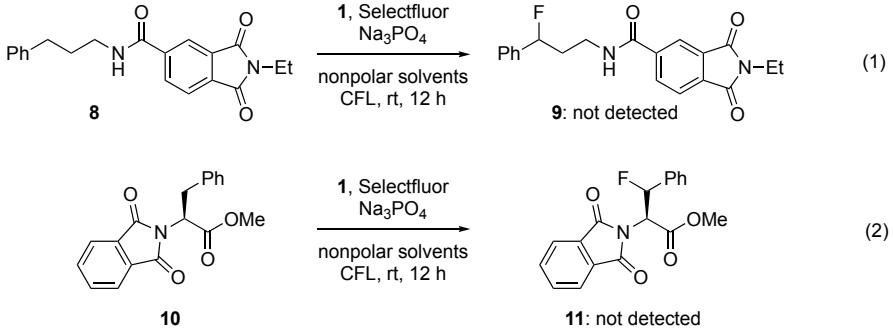


図 4. 鎖状アルキルアミドのフッ素化反応

3. その他の C–H フッ素化反応の試み

2018 年、Humbeck らにより、アルキルピリジンを基質にすることでベンジル位選択的に C-H フッ素化が進行することが報告された［5］。これを参考に相間移動触媒 **1** を用いて検討したところ、非極性溶媒のみでは反応自体が進行しないものの、MeCN との混合溶媒を用いることで C-H フッ素化が進行することがわかった（図 5)。また、わずか 5%ee ではあるものの不斉誘起が見られた。今後、さらなる条件検討により反応効率とエナンチオ選択性の向上を目指す。

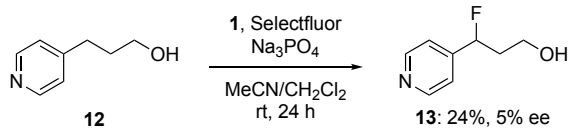


図 5. アルキルピリジンのベンジル位 C-H フッ素化反応

4. アルケンのラジカル的フッ素化反応

これまでの検討から不斉 C-H フッ素化反応を実現するためには、HAT 過程を促進する触媒を精査する必要があることがわかった。しかしながら C-H フッ素化においてキラリティーが誘起されるのは、HAT 後に生じる炭素ラジカルとフッ素化剤との反応段階である。そこで相間移動触媒により構築されるキラルなフッ素化剤が、炭素ラジカルと立体制御を伴って反応するのか確認することとした。具体的にはアルケンへのラジカル種の付加反応で炭素ラジカルを調製し、相間移動触媒存在下、フッ素化を行った（図 6）。目的の化合物 **16** は低収率ではあったものの、相間移動触媒 **1** を用いた時に有意な不斉誘起を認めた。さらにリン酸アニオン **14** を触媒とした時、53%ee もの選択性が発現した。このことは当初の期待通り、キラルなフッ素化剤を相間移動触媒により調製すれば、炭素ラジカル種との反応において不斉誘起が可能であることを示している。今後、この知見を活かしたラジカル反応における不斉フッ素化の展開が期待される。

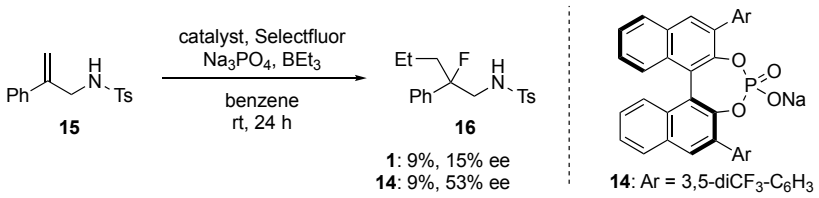


図 6. アルケンのラジカル的不斉フッ素化反応

共同研究者・謝辞

本研究は、静岡県立大学薬学部医薬品創製化学研究室で行われた研究である。本研究に助成いただいた上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げる。

文　献

1) Müller K, Faeh C, Diederich F. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition. Science 2007 Sep 28: 317(5846):1881-6. PMID: 17901324 DOI: 10.1126/science.1131943

2) Szpera R, Moseley DFJ, Smith LB, Sterling AJ, Gouverneur V. The Fluorination of C–H Bonds: Development and Perspectives. Angew. Chem. Int. Ed. 2019 Oct 14;58(42):14824-14848. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30759327 DOI: 10.1002/anie.201814457

3) Egami H, Niwa T, Sato H, Hotta R, Rouno D, Kawato Y, Hamashima Y. Dianionic Phase-Transfer Catalyst for Asymmetric Fluoro-cyclization. J. Am. Chem. Soc. 2018 Feb 28; 140(8):2785-2788. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29424534 DOI: 10.1021/jacs.7b13690

4) Egami H, Masuda S, Kawato Y, Hamashima Y. Photofluorination of Aliphatic C–H Bonds Promoted by the Phthalimide Group. Org. Lett. 2018 Mar 2; 20(5):1367-1370. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442520 DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00133

5) Danahy KE, Cooper JC, van Humbeck JF. Benzylic Fluorination of Aza-Heterocycles Induced by Single-Electron Transfer to Selectfluor. Angew. Chem. Int. Ed. 2018 Apr 23;57(18):5134-5138. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29486098 DOI: 10.1002/anie.201801280