有機溶媒に難溶な CsF を用いる 触媒的不斉フッ素化反応の新展開

堤 亮祐

Catalytic Asymmetric Fluorination Using CsF Sparingly Soluble in Organic Solvent

Ryosuke Tsutsumi

Metal fluorides such as KF and CsF are inexpensive and easy-to-handle nucleophilic fluorinating reagents while their insolubility in most organic solvents often causes a problem in their synthetic use. In this review, examples of nucleophilic fluorination promoted by a hydrogen-bonding donor are described. Moreover, a recent research on asymmetric nucleophilic fluorination using a chiral hydrogen-bond donor catalyst is introduced.

薬理活性分子に対し、フッ素原子を導入すると脂溶性や pK_a 等の物性の調節、代謝安定性の向上等様々な効果が期待できるため、フッ素原子の導入法は、医・農薬開発分野で注目を集めている。特に、KF や CsF のような金属フッ化物を求核的フッ素化剤として利用できれば、コストや安全性の面から望ましい。しかし、これら有機合成に利用する場合、一般的な有機溶媒に不溶であることがしばしば問題となる。これに対し近年、適切な水素結合ドナーがフッ化物イオンの可溶化および反応性の制御に有効であることがわかってきた¹⁾。本稿では水素結合ドナーがもつ求核的フッ素化の促進効果と、その最近の展開として、キラルな水素結合ドナー触媒を用いる不斉求核的フッ素化反応について解説する。

1. 水素結合ドナーによる求核的フッ素化の促進

フッ化物イオンは水中では強く溶媒和されており、求核力が非常に低い。しかし自然界では、酵素による水中での求核的フッ素化が実現されている。2004年に放線菌 *Streptomyces cattleya* がもつフッ素化酵素の X 線結晶構造が得られ、これにより触媒されるフッ素化反応の機構が明らかにされた(図 1)²⁾。基質である S-アデノシル-L-メチオニン (SAM) は、複数のアミノ酸残基によって活性部位に結合し、フッ化物イオンによる求核置換反

応で、5'-フルオロ-5'-デオキシアデノシン (5'-FDA) へと変換される。この際、周辺のアミノ酸残基からの水素結合供与は、フッ化物イオンを反応に適切な位置へと導くだけでなく、脱水和により求核力を向上させることで反応を促進するとされている。

有機合成においても適切な水素結合ドナーにより求核的フッ素化反応が促進されることが知られている。Chi らは、メタンスルホン酸エステル 1 への CsF を用いたフッ素化反応が、3 級アルコールを溶媒とすると MeCN や DMF といったよく用いられる非プロトン性極性溶媒に比べて効率的に進行することを報告した(スキーム 1)³⁾。

Scheme 1 Solvent effect on S_N2 reaction with CsF.

これは「プロトン性溶媒は求核種の反応性を低下させるため S_N2 反応の溶媒には適さない」という一般的認識には反する結果である。このアルコール溶媒の効果については次のように説明されている。1. フッ化物イオンへの水素結合供与により Cs-F 間のイオン結合を弱め、フッ化物イオンを可溶化する。2. 水素結合の供与によりフッ化物イオンは適度な求核力を保持しつつも塩基性が低下しており副反応が抑制される。3. 脱離基であるスルホナートはアルコールとの水素結合により脱離能が向上する(図 2)。

Fig. 1 Representation of SAM bound to fluorination enzyme undergoing nucleophilic fluorination.

Fig. 2 Proposed effect of tertiary alcohol on nucleophilic fluorination.

2. キラル水素結合ドナーを用いる触媒的不斉フッ素化

2018年, Gouverneurらは, キラルなビスウレア6を用いたCsFによる触媒的求核的フッ素化反応を報告した(スキーム2)^{4a)}。

Scheme 2 Asymmetric nucleophilic fluorination with CsF under hydrogen-bonding catalysis.

本反応では, 分子内S_N2反応によりエプスルホニウムブロミドAが生成し, 触媒6の作用でAはCsFとの間でアニオン交換を起こす(A → B)。DFT計算により, このアニオン交換は, 無触媒の場合に比べ非常に有利であることが示されている。その駆動力は, 6が臭化物イオンよりもフッ化物イオンとより強固な水素結合を形成することであり, 反応を進行させるための鍵となっている。最後に, フッ化物イオンがエプスルホニウムを立体選択的に開環し, キラルな生成物5が得られる(図3)。

Fig. 3 Reaction mechanism of catalytic asymmetric fluorination with CsF.

本反応の最適触媒である6bは分子内のウレア窒素のうち, 1個のみがアルキル化された特異な構造をもつが, この構造にたどり着いた経緯が興味深い。研究の初期段階では, すべてのウレア窒素がフリーの触媒6aが用いられ, 著者らは当初6aとフッ化物イオンとの間に, 図4のa, bに示すような相互作用を想定していた。しかし, MD計算を用いた配座探索により, フッ化物イオンと3個のNHが水素結合し, 残りのNHが反対側

を向いたsyn-anti型の構造cが予想外に安定であることがわかった。そこで, この窒素をアルキル化したところ, 反応は問題なく進行し, かつ嵩高いイソプロピル基を導入することでエナンチオ選択性も向上することが見出された。

Fig. 4 Possible binding modes of fluoride ion with 6a.

さらに最近, 同じ研究グループから類似の不均フッ素化反応がより安価なKFを用いても達成できることが報告された^{4b)}。KFはCsFよりも結晶の格子エネルギーが高く, より難易度の高い反応であることも注目に値する。

おわりに

以上, 水素結合ドナーが金属フッ化物を用いた求核的フッ素化反応に与える効果と, これを応用した触媒的不斉フッ素化について紹介した。本戦略に基づいた実用的フッ素化法開発のさらなる発展に期待したい。

文 献

- (a) J.-W. Lee, M. T. Oliveira, H. B. Jang, S. Lee, D. Y. Chi, D. W. Kim, C. E. Song, *Chem. Soc. Rev.*, **45**, 4638 (2016); (b) S. Liang, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.*, **23**, 17850 (2017)
- (a) C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *Nature*, **427**, 561 (2004); (b) X. Zhu, D. A. Robinson, A. R. McEwan, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 14597 (2007)
- (a) D. W. Kim, D.-S. Ahn, Y.-H. Oh, S. Lee, H. S. Kil, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. Ryu, D. H. Moon, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 16394 (2006); (b) D. W. Kim, H.-J. Jeong, S. T. Lim, M.-H. Sohn, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.*, **73**, 957 (2008)
- (a) G. Pupo, F. Ibba, D. M. H. Ascough, A. C. Vicini, P. Ricci, K. E. Christensen, L. Pfeifer, J. R. Morphy, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *Science*, **360**, 638 (2018); (b) G. Pupo, A. C. Vicini, D. M. H. Ascough, F. Ibba, K. E. Christensen, A. L. Thompson, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 2878 (2019)

(2019年11月30日受理)

堤 亮祐 立教大学理学部化学科・助教 博士 (工学) [所属研究室主宰者] 山中正浩教授 [経歴] 2014年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程修了 (大井貴史教授), 同年4月よりテキサス大学オースティン校化学科博士研究員 (Michael J. Krische教授), 2016年5月より東京大学薬学部博士研究員 (金井求教授), 2017年4月より現職。[受賞等] 第4回大津会議アワードフェロー。[研究テーマ] 有機合成化学, 触媒的不斉合成。[連絡先] e-mail: r.tsumi@rikkyo.ac.jp