

財団使用欄

令和5年7月20日 受理
No. 1

完了報告書

(兼 会計報告書)

令和5年7月11日

公益財団法人 シオノ健康財団

理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 齊藤 亜紀夫



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	Nフルオロピリジニウム塩による含フッ素複素環合成法の開発と医薬資源への応用
------	---------------------------------------

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

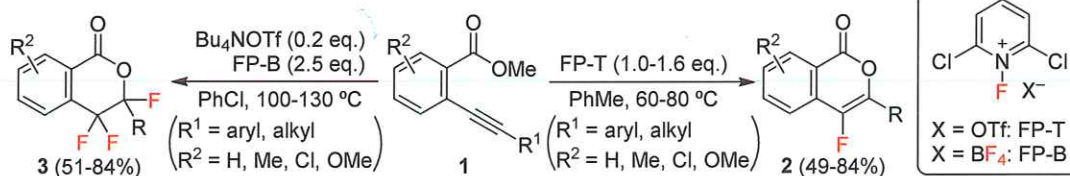
提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	サイトウ アキオ 齊 藤 亜紀夫	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	サイトウ アキオ 齊 藤 亜紀夫		
	住 所			
	連 絡 先 ・ 郵 送 先	〒184-8588 東京都小金井市中町 2-24-16 (TEL) 042-388-7667 (FAX) 042-388-7667 (E-mail) akio-sai@cc.tuat.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

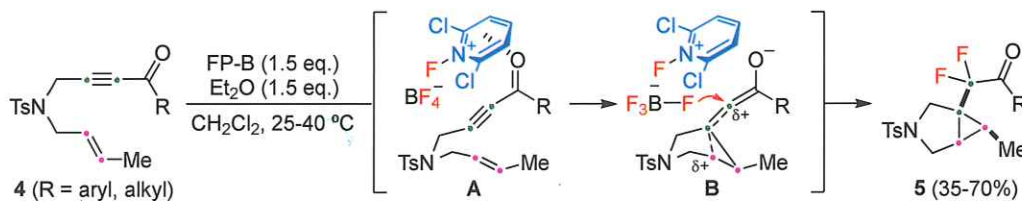
(1) 活動成果

有機フッ素化合物は、生理活性の面で優れた特徴を発現する例が数多く知られているため、医薬品や農薬の候補となりうる複素環化合物にフッ素原子を選択的に導入できる試薬や方法が現在もなお盛んに研究されている。さらに、希少性や毒性の高い遷移金属の使用を回避した有機合成法の確立は、持続可能な社会を築く上で今後ますます重要となる。そこで本研究では、*N*-フルオロピリジニウム塩によるアルキンやカルボニル化合物の活性化を利用したメタルフリーな含フッ素複素環化合物の合成法の開発に取り組んだ。

その結果、2,6-ジクロロ-*N*-フルオロピリジニウム塩 FP-T を *o*-アルキニル安息香酸エステル **1** に作用させると、フルオロイソクマリン **2** が収率よく得られることが明らかとなった。さらに、触媒量の相間異動触媒 Bu₄NOTf 存在下、ピリジニウム塩を FP-B に変更して増量することによってトリフルオロイソクロマン **3** の選択的合成も可能であった。なお、イソクロマン **3** のフッ素源として、フルオロピリジニウムと共に BF₄が必要であったため、FP-B を使用した。また、FP-B よりも溶解性の高い FP-T を発生させるために、相間異動触媒 Bu₄NOTf を添加した。イソクマリン誘導体は抗アレルギー作用や抗菌作用、プロテアーゼ阻害などの幅広い生理活性を示すだけでなく、様々な生理活性物質の合成中間体としても有用であることから、本手法は含フッ素複素環化合物の重要な合成法の1つとして位置づけられる。



フルオロピリジニウム塩 FP-B は Et₂O 存在下で、7-エン-2-イノン類 **4** の環化異性化反応によるフッ素含有アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン **5** の合成にも適用できた。計算化学の結果から、フルオロピリジニウム塩はフッ素源としてだけでなく、基質 **4** のカルボニル基の活性化剤 (中間体 **A**) として機能していることが示唆された。なお、Et₂O の添加は、BF₄ による中間体 **B** への求核フッ素化過程で副生する BF₃ の捕捉に寄与していると考えている。上記のフルオロイソクマリン合成法も含め、これらのフルオロ環化反応は、汎用の「遷移金属触媒とフッ素化試薬」の組み合わせでは、実現できなかったため、本研究成果は有機合成化学において有益な知見を提供するものである。



本研究成果の一部は下記の論文で掲載しております。

D. Sato, A. Tsubouchi, Y. Watanabe, K. Noguchi, K. Miyamoto, M. Uchiyama, A. Saito, *Org. Chem. Front.*, **2023**, *10*, 1112 【Selected as Cover Picture】

S. Tsubata, A. Tsubouchi, A. Saito, *Org. Chem. Front.*, **2023**, *10*, 2618 【Selected as Cover Picture】

(2) 今後の課題

本研究の中核となる *N*-フルオロピリジニウム塩はこれまでに、カルボアニオンや中性求核種のフッ素化試薬として汎用されている。しかし、これらの手法では、窒素-フッ素結合の均等開裂を伴うラジカル機構あるいはフッ素原子に直接的に作用する機構 (S_N2 機構) が主体である。さらに、他のピリジニウム塩を含むカチオン性芳香族複素環化合物においても、本研究のようなカルボニル基の活性化に利用した有機合成法は知られていない。それゆえ、*N*-フルオロピリジニウム塩を基質 (特にカルボニル化合物) の活性化に活用していくことが期待される。しかし、*N*-フルオロピリジニウム塩を様々な基質の活性化剤としていくためには、様々な種類の *N*-フルオロピリジニウム塩が必要となり、市販の *N*-フルオロピリジニウム塩が少ないことから、*N*-フルオロピリジニウム塩の新たな合成法の開発が今後望まれる。また、フッ素化以外の反応にも展開していく上では、*N*-フルオロピリジニウム塩と同等以上の活性化能を有するピリジニウム塩の開発も今後の課題となる。