

Title	創薬研究効率化を指向した炭素-フッ素結合活性化法の開発
Sub Title	Development of carbon-fluorine bond dissociation for drug development
Author	岡村, 俊孝(Okamura, Toshitaka)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>ホウ素ラジカル源としてNHCボランを用い、様々なフッ素化合物の脱フッ素化を試みた。検討の結果、ジエチルフルオロマロン酸に対し、照射下、NHCボランを作用させると脱フッ素化が進行し、マロン酸ジエチルが得られた。本反応は、室温条件下、ホウ素試薬を用いた初の脱フッ素化の例である。</p> <p>一方で、ニトロ基を有するフルオロメチルベンゼンを用いると、脱フッ素化は進行せず、アゾキシベンゼンが得られた。これは、ニトロ基がニトロソ基に変換された後、二量化し生成したと考えられる。NHCボランがニトロ基を還元する反応機構は未だ明らかでない点、ニトロソ基が創薬や機能性材料の合成に有用な中間体であることから、本反応のメカニズムの解明と実用化を目指して研究を開始した。</p> <p>当初、NHCボランから発生したホウ素ラジカルがニトロ基の酸素原子と反応し、酸素-ホウ素結合を形成したのちにニトロソベンゼンを与えるメカニズムを考えた。しかし、本反応はニトロ基が励起したピラジカル中間体に対し、NHCボランが水素移動反応を起こしてニトロソベンゼンを与える機構であることを見出した。NHCボランが水素移動反応に関与する例は、高分子合成に用いられた例のみであり、本研究のような低分子合成に利用された例はなく、申請者が初めて確立した応用例となる。</p> <p>続いて、確立したニトロソベンゼン発生法の有用性を確かめるべく、ニトロソDiels-Alder反応へと適用した。本反応は、金属塩の添加が効果的であり、塩化マグネシウムを添加した際に収率が向上した。目的物の環化成績体を41%で得られたが、副生成物であるアゾキシベンゼンも得られた。このため、アゾキシベンゼンが得られない条件の探索を引き続き行う。具体的には、添加する金属塩の最適化を行う。さらに、NHCボランは様々な誘導体合成が可能のため、NHCボランの置換基検討による更なる収率の向上を目指す。</p> <p>To achieve carbon-fluorine bond dissociation, I focused on NHC-borane. Screening results showed that NHC-borane cleaved the C-F bond of diethyl fluoro malonate. This is the first example of NHC-borane breaking the carbon-fluorine bond.</p> <p>In contrast, when NHC-borane was used with 3-nitrobenzyl fluoride, no carbon-fluorine bond cleavage occurred, but the nitro group was reduced and azoxybenzene was formed. The reaction mechanism by which NHC borane reduces nitro groups is not clear. Therefore, a detailed investigation was conducted. As a result, this reaction was found to be a HAT reaction of NHC borane to a biradical intermediate excited by nitrobenzene to give nitrosobenzene.</p> <p>This method was applied to the nitroso Diels-Alder reaction to obtain the bicyclic product in moderate yield. Going forward, I plan to continue synthesizing various molecules using the developed methods.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220189">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220189</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	助教(有期)	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	岡村 俊孝	氏名(英語)	Toshitaka Okamura		
研究課題(日本語)						
創薬研究効率化を指向した炭素-フッ素結合活性化法の開発						
研究課題(英訳)						
Development of Carbon-Fluorine Bond Dissociation for Drug Development						
1. 研究成果実績の概要						
<p>ホウ素ラジカル源として NHC ボランを用い、様々なフッ素化合物の脱フッ素化を試みた。検討の結果、ジエチルフルオロマロン酸に対し、光照射下、NHC ボランを作用させると脱フッ素化が進行し、マロン酸ジエチルが得られた。本反応は、室温条件下、ホウ素試薬を用いた初の脱フッ素化の例である。</p> <p>一方で、ニトロ基を有するフルオロメチルベンゼンを用いると、脱フッ素化は進行せず、アゾキシベンゼンが得られた。これは、ニトロ基がニトロソ基に変換された後、二量化し生成したと考えられる。NHC ボランがニトロ基を還元する反応機構は未だ明らかでない点、ニトロソ基が創薬や機能性材料の合成に有用な中間体であることから、本反応のメカニズムの解明と実用化を目指して研究を開始した。</p> <p>当初、NHC ボランから発生したホウ素ラジカルがニトロ基の酸素原子と反応し、酸素-ホウ素結合を形成したのちにニトロソベンゼンを与えるメカニズムを考えた。しかし、本反応はニトロ基が励起したピラジカル中間体に対し、NHC ボランが水素移動反応を起こしてニトロソベンゼンを与える機構であることを見出した。NHC ボランが水素移動反応に関与する例は、高分子合成に用いられた例のみであり、本研究のような低分子合成に利用された例はなく、申請者が初めて確立した応用例となる。</p> <p>続いて、確立したニトロソベンゼン発生法の有用性を確かめるべく、ニトロソ Diels-Alder 反応へと適用した。本反応は、金属塩の添加が効果的であり、塩化マグネシウムを添加した際に収率が向上した。目的物の環化成績体を 41%で得られたが、副生成物であるアゾキシベンゼンも得られた。このため、アゾキシベンゼンが得られない条件の探索を引き続き行う。具体的には、添加する金属塩の最適化を行う。さらに、NHC ボランは様々な誘導体合成が可能のため、NHC ボランの置換基検討による更なる収率の向上を目指す。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>To achieve carbon-fluorine bond dissociation, I focused on NHC-borane. Screening results showed that NHC-borane cleaved the C-F bond of diethyl fluoro malonate. This is the first example of NHC-borane breaking the carbon-fluorine bond.</p> <p>In contrast, when NHC-borane was used with 3-nitrobenzyl fluoride, no carbon-fluorine bond cleavage occurred, but the nitro group was reduced and azoxybenzene was formed. The reaction mechanism by which NHC borane reduces nitro groups is not clear. Therefore, a detailed investigation was conducted. As a result, this reaction was found to be a HAT reaction of NHC borane to a biradical intermediate excited by nitrobenzene to give nitrosobenzene.</p> <p>This method was applied to the nitroso Diels-Alder reaction to obtain the bicyclic product in moderate yield. Going forward, I plan to continue synthesizing various molecules using the developed methods.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			