

氏名	チョウ セイウ ZHAO Zhengyu
学位の種類	博士（ナノメディシン科学）
学位記番号	博第1307号
学位授与の日付	2024年3月22日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	Silyl Borane-mediated or Mechanochemical Promoted C-F Bond Activation of Fluorinated Compounds (シリルボランまたはメカノケミカル促進による C-F 結合の活性化を基盤とする分子変換の開発)
論文審査委員	主査 教授 出羽 毅久 教授 柴田 哲男 教授 林 秀敏 (名古屋市立大学)

論文内容の要旨

C-F bond activation stands as a transformative frontier in modern chemistry, revolutionizing our ability to manipulate and utilize fluorinated compounds. The formidable stability of the carbon-fluorine bond has historically posed a challenge, yet recent advances in catalytic methodologies have propelled this field into the spotlight. Leveraging transition metals and innovative ligands, researchers have unlocked unprecedented avenues for C-F bond cleavage, enabling the strategic modification of a wide array of fluorinated substrates. This paradigm shift extends far beyond the realm of synthetic chemistry. The impact of C-F bond activation reverberates across diverse industries, from pharmaceuticals to materials science. It underpins the creation of potent pharmaceuticals and agrochemicals, offering improved efficacy and safety profiles. Furthermore, the introduction of fluorinated moieties has led to breakthroughs in materials design, yielding compounds with enhanced electronic properties and thermal stability. At this pivotal juncture of exploration, I have pioneered a groundbreaking methodology for C-F bond activation, culminating in the successful orchestration of multiple bond formations, including C-Si, C-C, and C-N, through the auspices of this protocol.

In Chapter 1, noteworthy advancements were showcased in activating unactivated fluoroarenes through exceptional methodologies. Various bond formation reactions including C-C, C-B, C-N,

C-O, C-Si, and C-P bonds were exemplified, elucidating specific reaction mechanisms. Furthermore, a concise summary and prospects stemming from these accomplishments in this field are provided.

In Chapter 2, the realization of defluorosilylation in aryl fluorides to access aryl silanes was demonstrated under transition-metal-free conditions, employing an inert C-F bond activation. This process was meticulously described, showcasing the effectiveness of silylboronates and K⁺OT⁻Bu in mediating the defluorosilylation, which proceeded seamlessly at ambient temperature, yielding a diverse array of aryl silanes in commendable yields. While a comparative experiment underscored the higher efficiency of the Ni catalyst in facilitating this transformation, the transition-metal-free protocol bears distinct advantages from a green chemistry standpoint.

In Chapter 3, we elucidated an effective silylboronate-mediated cross-coupling reaction between aryl fluorides and arylalkanes, all achieved under transition-metal-free conditions at ambient temperature. The synergistic interplay of silylboronate and K⁺OT⁻Bu assumes paramount importance in orchestrating a radical process, culminating in the cleavage of both C-F and C-H bonds within the respective coupling precursors, ultimately yielding the coveted cross-coupling product. This versatile cross-coupling protocol finds wide-ranging applicability across a diverse spectrum of aryl fluorides, each bearing a C(sp²)-F bond. Furthermore, this methodology seamlessly extends its reach to encompass various coupling partners endowed with a C(sp³)-H bond, including diarylmethanes, diarylethanes, and monoarylalkanes. Noteworthy is the facile access to a multitude of di- and triarylalkanes, some bearing tertiary or quaternary carbon centers, all obtained in yields ranging from moderate to high. We assert that this developed silylboronate-mediated cross-coupling methodology constitutes a valuable and substantive contribution to the burgeoning field of C-F and C-H activation chemistry.

In Chapter 4, we unveiled a sophisticated silylboronate-mediated protocol for the selective defluorinative cross-coupling of organic fluorides with secondary amines, executed through a transition-metal-free approach. The harmonious interplay of silylboronate and potassium tert-butoxide facilitates the cross-coupling of C-F and N-H bonds at ambient temperature, circumventing the formidable energy barriers associated with thermally induced S_N2 or S_N1 amination processes. A key distinction of this transformation lies in its exceptional selectivity, wherein the C-F bond of the organic fluoride is activated by silylboronate, leaving potentially cleavable C-O, C-Cl, heteroaryl C-H, or C-N bonds, as well as CF₃ groups, unaffected. This innovative method enables the efficient one-step synthesis of tertiary amines, bearing aromatic, heteroaromatic, and/or aliphatic groups, by judiciously employing electronically and sterically

diverse organic fluorides in conjunction with N-alkylanilines or secondary amines. Notably, the

protocol extends its utility to the late-stage synthesis of potential drug candidates, encompassing their deuterium-labeled analogs.

In chapter 5, we describe a silyl-boronate-mediated cross-coupling strategy that directly combines unreactive aryl fluorides with acetonitrile. The α -arylation of nitriles is a central pathway for the synthesis of α -aryl nitriles and is an essential scaffold in pharmaceutical research. Although numerous methods such as radical nucleophilic aromatic substitution (SRN1), aryne reactions, nucleophilic aromatic substitution (SNAr), and transition metal catalysis exist, they often suffer from narrow substrate compatibility and struggle with inert aryl halides coupled with acetonitrile. This protocol performed under ambient conditions, eliminates the need for transition-metal catalysts or photoirradiation, and provides α -aryl nitriles in commendable yields. This transformative method demonstrates unparalleled versatility, accommodating a wide range of aryl fluorides and even unreactive alkyl nitriles, ensuring selective monoarylation, and avoiding diarylation byproducts.

In chapter 6, we developed solvent-free mechanochemical deoxyfluorination of carboxylic acids to acyl fluorides mediated by 1,1,2,2-tetrafluoroethyl-N,N-dimethylamine (TFEDMA) using a ball mill. This method facilitated high product yields in shorter reaction times, even for sterically challenged carboxylic acids. We also realized mechanochemical coupling of acyl fluorides and amines, as well as the TFEDMA-mediated direct mechanochemical coupling reaction of carboxylic acids with amines via a sequential one-pot deoxyfluorination/coupling pathway. Furthermore, this protocol has been expanded to peptide synthesis. The efficiency of the protocol, in terms of speed, its solvent-free characteristics, and its favorable E-factor, aligns well with the requirements of current environmental policies.

In Chapter 7, an explication of the dissertation summary was provided.

論文審査結果の要旨

炭素原子とフッ素との結合（C-F 結合）は、炭素原子がつくる化学結合の中で最も強固である。この C-F 結合の堅牢性を生かして、医薬品、農薬、冷媒、電子材料など幅広い分野で有機フッ素化合物は使用されている。一方、C-F 結合を切断し、新しい化学結合に変換することが出来れば、有機フッ素化合物の新たな有用性の開拓が期待出来る。C-F 結合の切断・化学変換には、遷移金属や紫外線、高温等が必要であるが、温和な条件下での手法の開発が望まれている。当該学位申請者は、これまでの範疇には属さない新しい手法で C-F 結合の活性化に成功し、学位論文として提出した。学位論文は 7 章から構成されている。第 1 章では、C-F 結合の切断・活性化・化学変換に関するこれまで研究背景を解説している。第 2 章では、シリルボロン酸塩とカリウム *tert*-ブトキシド (KO^tBu) を用いる C-F 結合の活性化反応（以下、シリルボロン酸・KO^tBu 法とする）を開発し、芳香族フッ素化物を芳香族ケイ素化物に変換する手法を実現している (*Front. Chem.* 誌に 2021 年発表)。第 3 章では、シリルボロン酸・KO^tBu 法にて、芳香族フッ素化物と芳香族メタン類とのクロスカップリング反応を実現し、医薬品合成に応用可能な 2 つ、あるいは 3 個の芳香族置換基を持つ芳香族メタン類の合成に成功している (*Chem.Sci.* 誌に 2023 年発表)。第 4 章では、同じくシリルボロン酸・KO^tBu 法を用いて、芳香族フッ素化物と第二級アミンの選択的クロスカップリング反応を達成している。これまで芳香族ハロゲン化物と第二級アミンのクロスカップリング反応は、遷移金属触媒、光照射、高温などの反応条件が必要であったが、当該学位申請者のシリルボロン酸・KO^tBu 法では、それらの触媒や条件を必要とせず、室温で速やかに目的物の合成が可能である。この手法を用いて医薬品候補物質の合成にも成功している (*Nat. Commun.* 誌に 2023 年発表)。第 5 章では、シリルボロン酸・KO^tBu 法にて、芳香族フッ素化物とアセトニトリルとのクロスカップリング反応に成功している。芳香族化合物とアセトニトリルとの直接的なクロスカップリング反応は、有機合成化学における未解決課題であり、遷移金属触媒を用いても達成されていない。当該学位申請者の手法では、常温条件下で反応が進行し、選択的にクロスカップリング反応が進行するこれまでの常識を越えた成果といえる。第 6 章では、C-F 結合の生成反応（カルボン酸フッ化物の合成）と切断反応（カルボン酸フッ化物からアミド結合形成反応）に関してボールミルを用いた手法で成功している。カルボン酸フッ化物は、有機合成化学において有用な合成素子であるが、合成に必要な試薬が高価で爆発性があること、加えて環境負荷の観点の問題もあり産業での利用が進んでいないのが現状である。当該学位申請者は、1,1,2,2-テトラフルオロエチル-N,N-ジメチルアミンを媒介として、メカノケミカル合成手法を使用し、無触媒・無溶媒でカルボン酸からカルボン酸フロリドを得る手法を見出した。得られたカルボン酸フロリドを、アミンとのメカノケミカルカップリング反応によって、無触媒・無溶媒で、C-F 結合を切断し、アミドやペプチドへと変換することにも成功した (*ACS Sustainable Chem. Eng.* 誌に 2024 年発表)。第 7 章では、本論文の総括である。

これらは、4 編の有審査論文（うち、第 1 著者 1 編）としてまとめられており、本論文は、学位論文として十分価値あるものと認められる。