

## N-フルオロベンズアミドのエナンチオ選択的分子内フッ素移動反応に有効なキラル鉄(II)触媒の開発

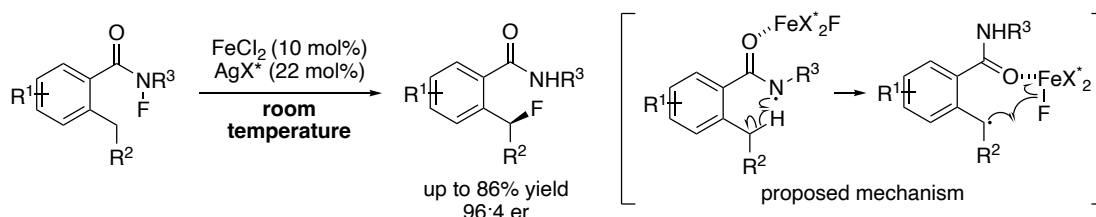
(名大院工)○張 養浩・大村 修平・石原 一彰

Development of Chiral Iron(II) Catalysts for Enantioselective Intramolecular Fluorine Transfer of *N*-Fluorobenzamides (Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Yanghao Zhang, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara

The replacement of C–H bonds for C–F bonds is known as an effective strategy to improve the metabolic stability and lipophilicity of pharmaceuticals, and therefore C–H fluorinations have received great attention in recent years. A variety of radical C–H functionalizations have been reported so far, but highly enantioselective fluorination has been accomplished only by enzymatic catalysis.<sup>1)</sup> Here, we found that enantioselective intramolecular fluorine transfers of *N*-fluorobenzamides proceeded in the presence of 10 mol% of FeCl<sub>2</sub> with 22 mol% of chiral silver salts. The cleavage of the C–H bonds under mild conditions was enabled by 1,5-hydrogen atom transfer (HAT),<sup>2)</sup> and the subsequent asymmetric radical fluorination by chiral iron(III) fluorinating species (FeX<sup>\*</sup><sub>2</sub>F), which is assumed to be generated in the reaction system, afforded the corresponding C–H fluorinated compounds with high enantioselectivity.

**Keywords:** C–H Functionalization, Fluorination, Chiral Iron(II) Catalyst, *N*-Fluoroamide, Hydrogen Atom Transfer

医薬品の代謝安定性や脂溶性を向上させる手段として、分子内の水素をフッ素に置き換える手法が注目されている。こうした背景の下、C–H フッ素化反応が近年盛んに開発されている。近年、C–H 結合の均等開裂を利用した C–H 官能基化反応が注目されているものの、高エナンチオ選択的フッ素化反応の報告例は酵素触媒を用いる手法に限られている<sup>1)</sup>。今回、10 mol%の FeCl<sub>2</sub> と 22 mol%のキラル銀塩を組み合わせることで、フルオロベンズアミドの分子内フッ素移動反応がエナンチオ選択的に進行することを見出した。1,5-水素原子移動(HAT)を利用することで室温条件下での C–H 結合の切断が可能となり<sup>2)</sup>、反応系中で生成すると想定されるキラル鉄(III)フッ素化剤(FeX<sup>\*</sup><sub>2</sub>F)を用いることで、目的生成物を高エナンチオ選択的に得た。



1) (a) Zhao, Q.; Chen, Z.; Soler, J.; Chen, X.; Rui, J.; Ji, N. T.; Yu, Q. E.; Yang, Y.; Garcia-Borràs, M.; Huang, X. *Nat. Synth* **2024**, 3, 958. (b) Zhao, L.-P.; Mai, B. K.; Cheng, L.; Gao, F.; Zhao, Y.; Guo, R.; Wu, H.; Zhang, Y.; Liu, P.; Yang, Y. *Nat. Synth* **2024**, 3, 967.

2) Groendyke, B. J.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12771.