

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870079

研究課題名(和文) -フッ素脱離による触媒的炭素-フッ素結合活性化

研究課題名(英文) Carbon-Fluorine Bond Activation via beta-Fluorine Elimination

研究代表者

藤田 健志 (FUJITA, Takeshi)

筑波大学・数理物質系・助教

研究者番号：60603066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)： -あるいは -フッ素脱離を経る、ビニル位およびアリル位炭素-フッ素結合の活性化手法を確立した。

まず、 -フッ素脱離を経由する2-トリフルオロメチル-1-アルケンとアルキンの脱フッ素カップリング反応を2種類開発した。触媒量の0価ニッケル錯体存在下、添加剤としてトリエチルシランを作用させると1,1-ジフルオロ-1,4-ジエンが触媒的に得られ、ジボロン化合物を作用させると2-フルオロシクロペンタジエンが得られた。また、0価ニッケル錯体存在下、1,1-ジフルオロエチレンとアルキンを反応させると、[2+2+2]環化によってジフルオロアレーンを得た。この反応は、 -フッ素脱離を経ることが分かった。

研究成果の概要(英文)： I achieved vinylic and allylic C-F bond activation based on beta- and alpha-fluorine elimination from nickelacycle intermediates.

I have developed two types of defluorinative coupling reactions of 2-trifluoromethyl-1-alkenes and alkynes via beta-fluorine elimination from nickelacycles. Addition of Et<sub>3</sub>SiH enabled a catalytic synthesis of 1,1-difluoro-1,4-dienes, while diboron compounds afforded 2-fluorocyclopentadienes via cleavage of two C-F bonds in a trifluoromethyl group. In both reactions, beta-fluorine elimination from the intermediary nickercyclopentenes served as a key elementary step. I have also achieved nickel-catalyzed [2+2+2] cyclization of 1,1-difluoroethylene and alkynes via sequential alpha-fluorine and beta-hydrogen elimination, which provides a direct method for the synthesis of fluoroarenes. An alkylborate reagent effectively promoted its catalytic reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 フッ素 遷移金属触媒 炭素-フッ素結合活性化 フルオロアルケン 脱離

### 1. 研究開始当初の背景

炭素-フッ素結合は高い結合エネルギーを持つ安定な化学結合であるため、あらかじめ化学的に活性化されていない限り、その切断を伴う化学変換は長年困難とされてきた。近年では遷移金属触媒による酸化的付加を利用した炭素-フッ素結合切断法が開発されているが、不活性な炭素-フッ素結合を切断するには激しい反応条件をししばしば必要とする。したがって、有機合成化学の中で脱フッ素化は依然として難しい反応とされていた。

一方、炭素-フッ素結合を遷移金属が切断する素反応過程として、β-フッ素脱離が知られる。有機金属化合物において金属のβ炭素上にフッ素置換基が存在する際、フッ素が脱離しアルケン部位と金属-フッ素結合が生成する。β-フッ素脱離は、不活性な炭素-フッ素結合をも穏和な反応条件下で切断することが可能で、有機金属化合物の反応の中でも起こり易いβ-水素脱離が競争する場合でも優先して進行する。しかしながら、β-フッ素脱離を経る反応では不活性な金属-フッ素結合が生成し、金属を触媒活性種へ戻すことが困難であったため、遷移金属触媒反応の中でβ-フッ素脱離を積極的に有効利用した例は限られていた。

### 2. 研究の目的

私はこれまでに、β-フッ素脱離を活用した有機金属化学反応を開発してきた。化学両論量の0価ニッケル錯体、アルキンおよび含フッ素アルケンの反応により生成するメタラサイクルからβ-フッ素脱離が起こること、室温から60℃程度の穏和な条件下で炭素-フッ素結合が切断される。さらに不飽和結合の分子内挿入による炭素-炭素結合生成やさらなるβ-フッ素脱離などを経て、フルオロアレーン、フルオロシクロペンタジエンといった含フッ素化合物が生成する。この一連の反応では、複数のフッ素置換基を有する含フッ素アルケンを経験して用いたため、1回あるいは2回の炭素-フッ素結合切断を経ても生成物に有用な含フッ素置換基を残すことができる。

ここで私は、複数のフッ素置換基を有する含フッ素アルケンを用いて、β-フッ素脱離を活用する有機金属化学反応を触媒反応として一般化し、医薬品や各種材料等に利用できる含フッ素化合物の汎用的な合成法へ展開しようと考えた。この手法は、β-フッ素脱離が鍵となって新しい分子骨格が構築されるとともに、所定の位置に含フッ素置換基を導入できる強力な化学変換法になる。

### 3. 研究の方法

β-フッ素脱離を活用する有機金属化学反応の触媒化を達成し、複数のフッ素原子を有するフルオロアルケン類を基質とする含

フッ素化合物の自在合成法の確立を目指した。次の二つの目標を念頭に置いた。

(1) 様々な形式の有機金属化学反応への応用: よく知られている有機金属化学反応を利用し、反応途中でβ-フッ素脱離が進行するように反応設計を行った。また、ジフルオロアルケンやトリフルオロメチルアルケン以外のフルオロアルケンへも本手法を展開した。

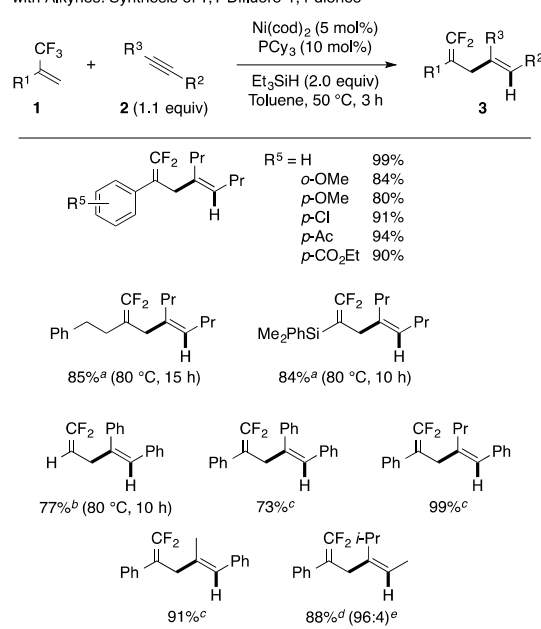
(2) 添加剤による触媒化の達成: 遷移金属を用いたβ-フッ素脱離を活用する反応では、不活性な金属-フッ素結合を持つ金属錯体が生成する。そのため、反応活性種に戻せる添加剤を探索することで、反応の触媒化を目指し、多様な含フッ素化合物の合成を行った。

### 4. 研究成果

ニッケル錯体を用いて2-トリフルオロメチル-1-アルケンとアルキンの酸化的環化を行い、生じるニッケラサイクルを利用して、二種類の脱フッ素化カップリングを達成した。

まず、触媒量の0価ニッケル存在下、2-トリフルオロメチル-1-アルケン1に対しアルキン2とトリエチルシランを作用させたところ、1,1-ジフルオロ-1,4-ジエン3が高収率かつ立体選択的に得られた (Table 1)。電子供与基や電子求引基が置換したアリール基、アルキル基およびシリル基の置換した2-トリフルオロメチル-1-アルケンが適用可能であり、またビニル位無置換の3,3,3-トリフルオロプロペンでも反応が進行した。対称アルキンの他に非対称アルキンを用いても反応は進行し、高い位置選択性で目的の生成物を与えた。

Table 1. Nickel-Catalyzed Defluorinative Coupling of Trifluoromethylalkenes with Alkynes: Synthesis of 1,1-Difluoro-1,4-dienes



<sup>a</sup> Ni(cod)<sub>2</sub> (10 mol%), PCy<sub>3</sub> (20 mol%), ZrF<sub>4</sub> (10 mol%).

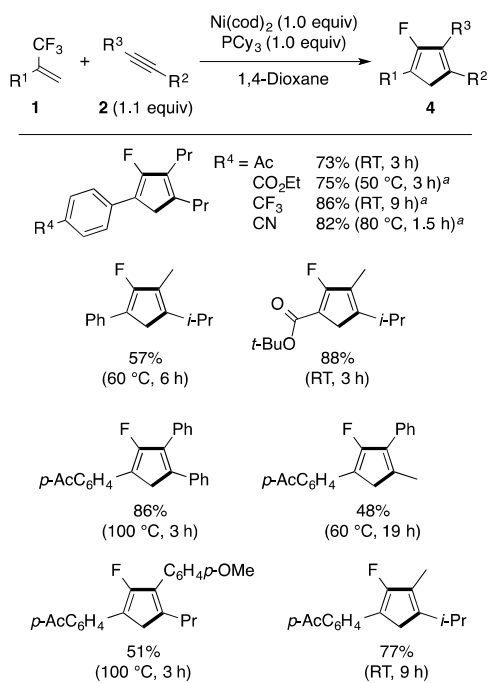
<sup>b</sup> Ni(cod)<sub>2</sub> (10 mol%), SIMes-HCl (10 mol%), *t*-BuOK (10 mol%).

<sup>c</sup> Room temperature. <sup>d</sup> Ni(cod)<sub>2</sub> (10 mol%), PCy<sub>3</sub> (20 mol%).

<sup>e</sup> Regioisomer ratio determined by <sup>19</sup>F NMR.

一方、化学量論量の 0 価ニッケルおよびトリシクロヘキシルホスフィン存在下で、トリエチルシランを添加せずに、2-トリフルオロメチル-1-アルケン 1 とアルキン 2 とを反応させたところ、[3+2]環化が進行し、二つの炭素-フッ素結合の切断を伴って 2-フルオロ-1,3-シクロペンタジエン 4 が生成した (Table 2)。本反応では、様々な置換基を有する 2-トリフルオロメチル-1-アルケンが適用可能であった。また、対称アルキンだけでなく非対称アルキンも適用可能であり、良好な収率かつ位置選択性で反応が進行した。

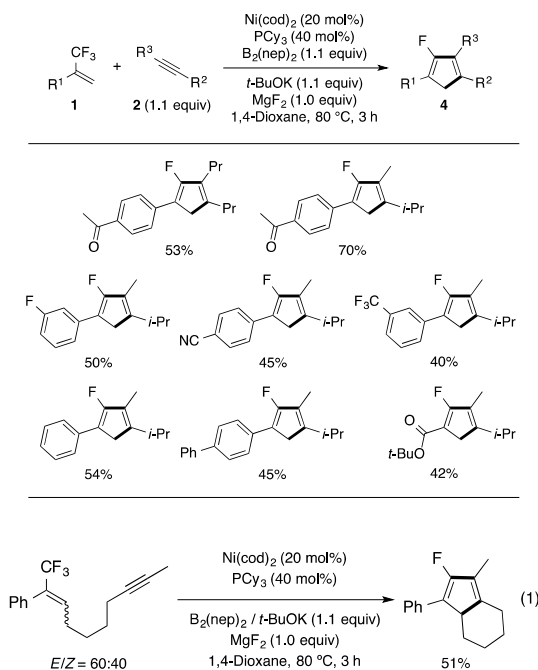
Table 2. Nickel-Mediated [3+2] Cycloaddition of Trifluoromethylalkenes with Alkynes: Synthesis of 2-Fluoro-1,3-cyclopentadienes



<sup>a</sup> Toluene was used as the solvent instead of 1,4-dioxane.

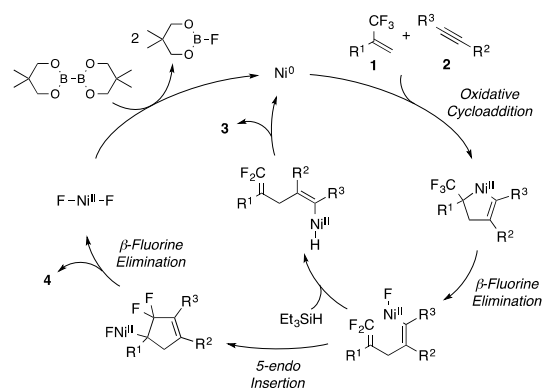
さらに、ジボロン化合物、*tert*-ブトキシカリウム、およびフッ化マグネシウムを添加することで、この反応の触媒化を達成した (Table 3)。この反応は、分子内反応にも適用することができた (式 1)。

Table 3. Nickel-Catalyzed [3+2] Cycloaddition: Synthesis of 2-Fluorocyclopentadienes



これらの反応の反応機構は、以下のように考えている (Scheme 1)。まず、0 価ニッケル錯体上でトリフルオロメチルアルケン 1 とアルキン 2 が酸化環化を起こし、ニッケラシクロペンテンを与える。続いて、β-フッ素脱離によりアルケニルニッケルフルオリドとなる。トリアルキルシランの存在下では、この中間体からの金属交換が起こり、アルケニルニッケルヒドリドが生じる。さらなる還元的脱離することにより、1,1-ジフルオロ-1,4-ジエン 3 が得られ、0 価ニッケル錯体が再生する。一方、トリアルキルシランが存在しない場合は、アルケニルニッケルフルオリドから 5-*endo* 型の再挿入および引き続く二度目のβ-フッ素脱離が起こることによって、2-フルオロ-1,3-シクロペンタジエン 4 を与え、ニッケルジフルオリドが生成する。ジボロン化合物を添加すると、ニッケルジフルオリドが還元されることで 0 価ニッケル錯体が再生する。

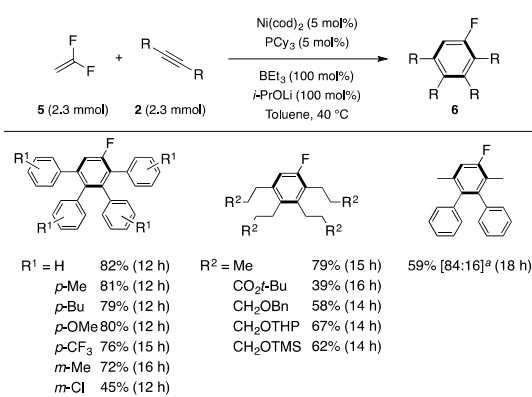
Scheme 1. Plausible reaction mechanisms



また、工業原料である 1,1-ジフルオロエチレンとアルキンから、ニッケル錯体を用いた[2+2+2]環化反応を利用し、フルオロアレーンを 1 段階で合成する手法を見出した。

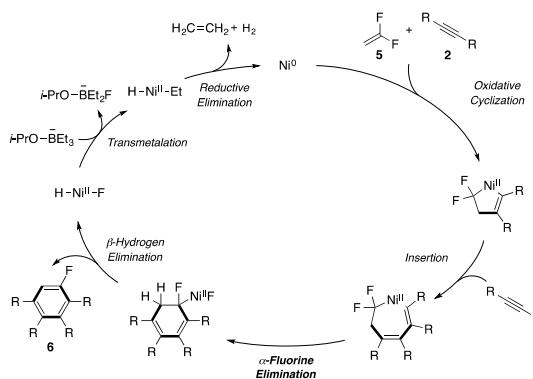
0 価ニッケルおよびトリシクロヘキシルホスフィン存在下、トルエン溶媒中で 1 気圧の 1,1-ジフルオロエチレン (5) とアルキン 2 とを反応させると、1 分子の 5 と 2 分子の 2 が選択的に付加環化し、多置換フルオロアレン 6 を与えた。この反応において、トリエチルボランとリチウムイソプロポキシドの混合系を用いると、反応で副生する二価ニッケルを再還元することができ、本反応の触媒化も達成した (Table 4)。アルキンの一般性を調べたところ、電子供与基あるいは電子求引基の置換したジアリールアセチレン、ジアルキルアセチレン、およびアルキルアリールアセチレンといった様々な内部アルキンが適用可能であった。本手法では、1,1-ジフルオロエチレンの炭素-フッ素結合と炭素-水素結合を連続的に切断しながら、多置換フルオロアレンを一段階で効率良く合成できる。

Table 4. Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition: Synthesis of Fluoroarenes



この反応の反応機構を明らかにするために、以下のような実験を行った。まず、1,1-ジフルオロエチレン (5)、アルキン、およびニッケル触媒の濃度を変化させながら初期反応速度を調べたところ、それぞれにおいて 1 次の濃度依存性が観測された。また、ジフルオロビニル基とアルキン部位を併せ持つエンインとアルキンを同様の条件下で反応させたところ [2+2+2] 環化が進行し、対応するフルオロアレンが得られた。このことから、反応機構は以下のように考えている (Scheme 2)。まず、0 価ニッケル錯体上で 5 と 1 分子のアルキン 2 が酸化的環化を起こし、ニッケラシクロペンテンを与える。さらに、アルキン 1 分子の挿入によってニッケラシクロヘプタジエンとなる。ここから  $\alpha$ -フッ素脱離によってシクロヘキサジエニルニッケルとなり、 $\beta$ -水素脱離によってフルオロアレン 6 が得られる。生じたヒドロニッケルフルオリドは、トリエチルボランとリチウムイソプロポキシドによって生じたボラートによって還元され、0 価の活性種が再生する。

Scheme 2. Plausible reaction mechanism



これまで、遷移金属を利用した有機合成で有効な利用例のなかった  $\beta$ -フッ素脱離を取り挙げ、この素反応過程を鍵とするフルオロアルケンの触媒的変換を達成した。また、本研究の進行中に  $\alpha$ -フッ素脱離が鍵過程となる反応も見出すことができた。遷移金属が促進するこれらのフッ素脱離を活用することで、穏和な条件における炭素-フッ素結合の活性化を伴う新しい化学変換手法を切り拓くことに成功した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- (1) Takeshi Fujita, Kazuki Sugiyama, Shohei Sanada, Tomohiro Ichitsuka, Junji Ichikawa, “Platform for Ring-Fluorinated Benzoheterole Derivatives: Palladium-Catalyzed Regioselective 1,1-Difluoroallylation and Heck Cyclization”, 査読有, *Organic Letters*, 18 巻, 2016, 248–251, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03390, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.5b03390>
- (2) Naoto Suzuki, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “A Method for Synthesis of Dibenzo[*g,p*]Chrysenes: Domino Friedel-Crafts-type Cyclization of Difluoroethenes Bearing Two Biaryl Groups”, 査読有, *Organic Letters*, 17 巻, 2015, 4984–4987, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02426, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.5b02426>
- (3) Takeshi Fujita, Tomohiro Arita, Tomohiro Ichitsuka, Junji Ichikawa, “Catalytic Defluoronative [3+2] Cycloaddition of Trifluoromethylalkenes with Alkynes via Reduction of Nickel(II) Fluorine Species”, 査読有, *Dalton Transactions*, 44 巻, 2015, 19460–19463, DOI: 10.1039/C5DT02160J, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLandin g/2015/DT/C5DT02160J>

- (4) Tomohiro Ichitsuka, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Nickel-Catalyzed Allylic C–F Bond Activation of Trifluoromethyl Groups via  $\beta$ -Fluorine Elimination: Synthesis of Difluoro-1,4-dienes”, 査読有, ACS Catalysis, 5 巻, 2015, 5947–5950, DOI: 10.1021/acscatal.5b01463, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscatal.5b01463>
- (5) Takeshi Fujita, Yota Watabe, Tomohiro Ichitsuka, Junji Ichikawa, “Ni-Catalyzed Synthesis of Fluoroarenes via [2+2+2] Cycloaddition Involving  $\alpha$ -Fluorine Elimination”, 査読有, Chemistry — A European Journal, 21 巻, 2015, 13225–13228, DOI: 10.1002/chem.201502744, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201502744/abstract>
- (6) Kohei Fuchibe, Toshiyuki Morikawa, Kento Shigeno, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Pinpoint-Fluorinated Phenacenes: New Synthesis and Solubility Enhancement Strategies”, 査読有, Organic Letters, 17 巻, 2015, 1126–1129, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02426, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.5b02426>
- (7) Tomohiro Ichitsuka, Tsuyohi Takanohashi, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “A versatile difluorovinylzinc–TMEDA complex with alkenyl, alkynyl, allyl, and benzyl halides”, 査読有, Journal of Fluorine Chemistry, 170 巻, 2015, 29–37, DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.12.003, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022113914003662>
- (8) Tomohiro Ichitsuka, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Double C–F Bond Activation through  $\beta$ -Fluorine Elimination: Nickel-Mediated [3+2] Cycloaddition of 2-Trifluoromethyl-1-alkenes with Alkenes”, 査読有, Angewandte Chemie International Edition, 53 巻, 2014, 7564–7568, DOI: 10.1002/anie.201402695, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201402695/abstract>
- 〔学会発表〕(計 20 件)
- (1) Yota Watabe, Shigeyuki Yamashita, Tomoya Nojima, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Silver-Catalyzed 2-Fluoroindole Synthesis via 5-endo-trig Cyclization of  $\beta,\beta$ -Difluorostyrenes”, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 03 月 26 日, 京都府京田辺市 同志社大学京田辺キャンパス
- (2) 鈴木直人・藤田健志・市川淳士, 「酸による  $sp^2$  炭素–フッ素結合活性化を利用した多環式芳香族炭化水素の合成」, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 03 月 25 日, 京都府京田辺市 同志社大学京田辺キャンパス
- (3) 小林優太郎・市塚知宏・藤田健志・市川淳士, 「ニッケル触媒によるアリル位炭素–フッ素結合の活性化: ジフルオロプロペン誘導体とヨードアレーンの還元的カップリング」, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 03 月 25 日, 京都府京田辺市 同志社大学京田辺キャンパス
- (4) 金野成樹・渡部陽太・市塚知宏・藤田健志・永木愛一郎・吉田潤一・市川淳士, 「フロマイクロリアクターによるトリフルオロメチルビニルリチウムのポリル化とその合成化学的利用」, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 03 月 25 日, 京都府京田辺市 同志社大学京田辺キャンパス
- (5) 池田崇明・新井優太・山村泰久・齋藤英樹・菱田真史・藤田健志・市川淳士・齋藤一弥, 「アルキル置換ジシクロヘキシルメタノールにおける単位格子の 5 倍化を伴う構造相転移」, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 03 月 25 日, 京都府京田辺市 同志社大学京田辺キャンパス
- (6) Takeshi Fujita, Naruki Konno, Yota Watabe, Tomohiro Ichitsuka, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida, Junji Ichikawa, “Flash Generation and Borylation of Trifluoromethylvinylolithium and Its Application to Cross-Coupling”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), 2015 年 12 月 16 日, Hawaii Convention Center, Honolulu, U.S.A.
- (7) Takeshi Fujita, Tomohiro Ichitsuka, Yota Watabe, Tomohiro Arita, Junji Ichikawa, “Vinylic and Allylic C–F Bond Activation via Nickel-Catalyzed Fluorine Elimination”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), 2015 年 12 月 15 日, Hilton Hawaiian Village, Honolulu, U.S.A.
- (8) 渡部陽太・市塚知宏・藤田健志・市川淳士, 「ジフルオロエチレンを用いた [2+2+2] 付加環化による触媒的フルオロアレーン合成」, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ, 2015 年 10 月 13 日, 東京都江戸川区 タワーホール船堀
- (9) 高橋一光・王晶晨・藤田健志・市川淳士, 「含フッ素アルコールを利用したブレンステッド酸触媒による多環式芳香族炭化水素の合成」, 第 38 回フッ素化学討論会, 2015 年 09 月 17 日, 東京都中央区 中央区立日本橋公会堂
- (10) 園田高明・鈴木直人・藤田健志・市川淳士・ヒンメル ダニエル・クロッシング イング, 「シリルカチオンによって促進されるフッ化芳香族化合物の分子内縮合環化反応機構に関する計算化学的考察」,

- 第 38 回フッ素化学討論会, 2015 年 09 月 17 日, 東京都中央区 中央区立日本橋公会堂
- (11) Yota Watabe, Tomohiro Ichitsuka, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Nickel-Catalyzed Fluoroarene Synthesis via  $\alpha$ -Fluorine Elimination and Its Mechanism”, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 03 月 29 日, 千葉県船橋市 日本大学船橋キャンパス
- (12) 玉晶晨・高橋一光・藤田健志・市川淳士, 「プレnstेटド酸触媒による脱水型芳香環増環反応: 多環式芳香族炭化水素の簡便合成」, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 03 月 28 日, 千葉県船橋市 日本大学船橋キャンパス
- (13) 渡部陽太・市塚知宏・藤田健志・市川淳士, 「ジフルオロエチレンとアルキンの触媒的[2+2]付加環化反応: フルオロアレーン合成とその反応機構研究」, 第 37 回フッ素化学討論会, 2014 年 09 月 17 日, 大阪府大阪市 大阪府立男女共同参画・青少年センター
- (14) 重野健斗・淵辺耕平・藤田健志・市川淳士, 「機能性材料を指向したピンポイントフッ素化フェナセンの合成と性質」, 第 37 回フッ素化学討論会, 2014 年 09 月 17 日, 大阪府大阪市 大阪府立男女共同参画・青少年センター
- (15) Naoto Suzuki, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Construction of Double Helical PAHs Domino Friedel–Crafts-type Cyclization of Difluoroalkenes”, International Symposium on the Synthesis and Application of Curved Organic  $\pi$ -Molecules and Materials, 2014 年 10 月 19 日, 京都府宇治市 京都大学宇治キャンパス
- (16) Takeshi Fujita, Tomohiro Ichitsuka, Yota Watabe, Tomohiro Arita, Junji Ichikawa, “C–F Bond Activation via  $\beta$ -Fluorine Elimination from Nickelacycles”, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014 年 07 月 17 日, 北海道札幌市 ロイトン札幌
- (17) 藤田健志, 「フッ素の性質を利用した有機合成化学」, 近畿大学講演会 (招待講演), 2014 年 07 月 05 日, 大阪府東大阪市 近畿大学東大阪キャンパス
- (18) 藤田健志・市塚知宏・渡部陽太・在田知央・市川淳士, 「ニッケル触媒によるビニル位およびアリル位 C–F 結合活性化とその合成化学的応用」, 第 105 回有機合成シンポジウム, 2014 年 06 月 10 日, 東京都目黒区 東京工業大学大岡山キャンパス
- (19) Ikko Takahashi, Jingchen Wang, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Bronsted Acid-Catalyzed Dehydrative Cycloaromatization Promoted in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol”, International Conference on Fluorine

- Chemistry 2014 Tokyo, 2014 年 05 月 29 日, 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜
- (20) 木下僚・鷹簀剛士・藤田健志・市川淳士, 「ヨウ素を用いたジフルオロアルケンの求電子的活性化による位置選択的環化反応」, 第 3 回 JACI/GSC シンポジウム, 2014 年 05 月 23 日, 東京都千代田区 東京国際フォーラム

〔図書〕(計 2 件)

- (1) 藤田健志・市川淳士, 「フッ素化学入門 2015—フッ素化合物の合成法」, 三共出版, 2015, 総ページ数 367 (pp112–115, pp172–175, pp179–181, pp193–199)
- (2) Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2”, Springer, 2014, 総ページ数 760 (pp 181–210)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤田 健志 (FUJITA Takeshi)

筑波大学・数理物質系・助教

研究者番号: 60603066