

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21186

研究課題名(和文)遷移金属ジフルオロカルベン錯体の創製と有機フッ素化合物の触媒的合成への展開

研究課題名(英文)Creation of Transition Metal Difluorocarbene Complexes and Their Application to Catalytic Syntheses of Organofluorine Compounds

研究代表者

市川 淳士(Ichikawa, Junji)

筑波大学・数理工学系・教授

研究者番号：70184611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：高効率な有機フッ素化合物合成のための中間体として、フッ素置換遷移金属カルベン錯体を取り上げ、その調製法と利用法を検討した。その結果、金(I)触媒の存在下で1,1-ジフルオロアレンにアルデヒドを作用させると、[3+2]付加環化によりフラン骨格を有する金(I)カルベン錯体が生じることを見出した。このカルベン錯体は二つのフッ素により置換されており、 β -水素移動と続く脱フッ化水素を経ることで、2-フルオロフランの位置選択的合成法を提供する。遊離ジフルオロカルベンとチオカルボニル化合物との反応も併せて検討し、1,1-ジフルオロアルケンの合成法や、2-フルオロチオフェンの位置選択的合成法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フッ素置換遷移金属カルベン錯体の性質には、学術的な観点から興味を持たれていた。しかし実際には調製例自体が少なく、性質は未知であった。本研究課題により、ジフルオロアレンの付加環化でフッ素置換環状金(I)カルベン錯体が調製できること、また、発生した錯体は β -水素移動を起こすことが明らかになった。また、併せて見出した遊離ジフルオロカルベンの反応性も、これまでに知見が少なく、今後これを配位子として利用する際に重要な情報となる。我々が合成法を確立したフルオロフランやフルオロチオフェン、ジフルオロアルケンは、いずれも生理活性化合物や合成中間体として有用なものであり、今後医薬開発等の領域に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Fluorine-substituted transition metal carbene complexes are promising intermediates for the synthesis of organofluorine compounds. Thus, the preparation and utilization of the complexes were investigated. 1,1-Difluoroallenes were treated with aldehydes in the presence of a gold(I) catalyst. [3+2] Cycloaddition proceeded and the expected gold(I) carbene complexes bearing a tetrahydrofuran ring were generated. β -Hydrogen migration and subsequent dehydrofluorination of the complexes facilitated the regioselective synthesis of 2-fluorofurans. The utilization of free difluorocarbene was also investigated. (Regioselective) syntheses of 1,1-difluoroalkenes and 2-fluorothiophenes by the reaction with thiocarbonyl compounds were developed.

研究分野：有機合成化学、有機フッ素化学

キーワード：カルベン フッ素 触媒 チオフェン フラン ジフルオロアルケン 金

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は、医薬品から機能性材料にいたる広範な分野で有用性を示す。このため、その合成法の確立が急務である。有機フッ素化合物の合成には、大別すると「フッ素導入による手法」と「含フッ素炭素骨格の構築による手法」があるが、医薬品等に用いられる有機フッ素化合物の合成を考える場合、一般に困難を伴うフッ素化を経ない後者の優位性が高い。しかし、含フッ素炭素骨格の構築による有機フッ素化合物の合成には、活性種や反応条件の選択、反応基質の設計等の考慮すべき要素が多く、十分に開発されているとは言い難い。

2. 研究の目的

遷移金属カルベン錯体(炭素-遷移金属二重結合を有する化合物, $L_nM=CR_2$, M = 遷移金属, L = 配位子, n = 配位数, Figure 1)は、合成中間体としての有用性が既に確立されている。このことから、フッ素置換基を有するカルベン錯体は、有機フッ素化合物を合成するための中間体として有望である。またフッ素置換基は、 σ 受容性と π 供与性という相反する電子的効果を併せ持つ。このため、フッ素置換遷移金属カルベン錯体はフッ素により相反する電子的擾動を受けることとなり、その性質には学術的な観点からも興味を持たれる。しかし実際にはその調製例自体が少なく、特に触媒的な合成反応は極めて限られていた。

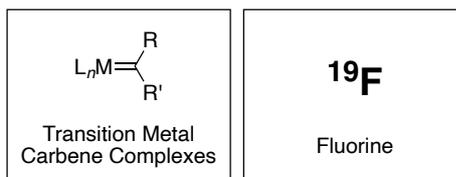


Figure 1.

本研究課題では、学術と産業の両方に貢献する有機フッ素化合物の高効率合成を志向し、1)炭素骨格構築を伴うフッ素置換カルベン錯体の発生法と利用法の確立を目指した。また、金属カルベン錯体の調製に関連して、2)フッ素置換遊離カルベンについてもその発生法と利用法を検討した。

3. 研究の方法

フッ素置換カルベン錯体を調製するためのプラットフォームとして、1,1-ジフルオロアレン **1** を採用した。1,1-ジフルオロアレンは、入手容易な各種アルデヒドあるいはケトンから、我々独自のジフルオロビニリデン化で得られる¹⁾。1,1-ジフルオロアレン **1** に対し、適切な遷移金属触媒 L_nM^+ を作用させると (Scheme 1)、 π 配位を経てアリル型カチオン中間体 **A** が生じる²⁾。フッ素置換基には、その非共有電子対により α 位のカルボカチオンを安定化する効果がある (Figure 2)。このため、**A** では正電荷がフッ素置換基の α 位に局在化しており、求核剤 **X** は位置選択的な付加を起こす。生じる付加中間体 **B** において、金属の β 位で求電子剤 **Y** との反応が起これば、炭素骨格構築を行いつつ、標的とするフッ素置換カルベン錯体 **C** を調製できると考えた。

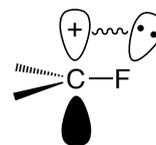
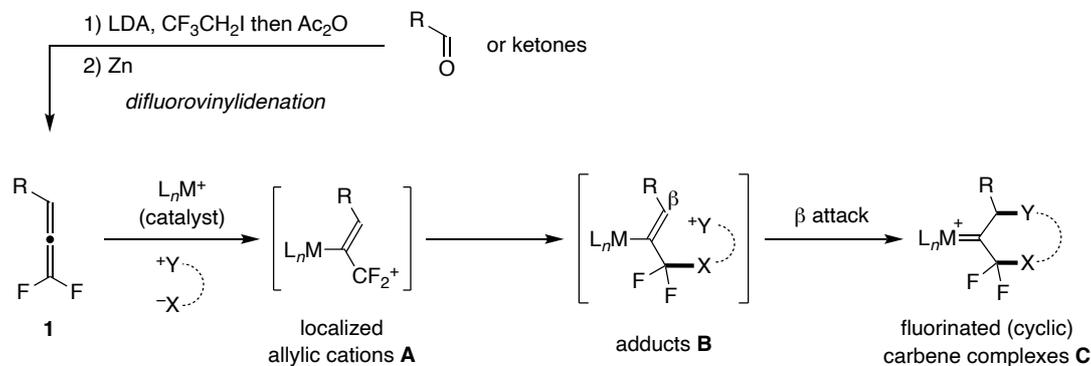


Figure 2.



Scheme 1.

4. 研究成果

(1) 炭素骨格構築を伴うフッ素置換カルベン錯体の発生活と利用法

1,1-ジフルオロアレン **1** からアリル型カチオン中間体 **A** を発生させる上で、適した遷移金属触媒の探索を行なった。その結果、金(III)または金(I)触媒によるヘテロ元素求核剤の位置選択的な付加反応を見出した³⁾。1,1-ジフルオロアレン **1** に対し、触媒量の塩化金(III)またはカチオン性金(I)錯体存在下、フェノールや酢酸、スルホン酸等の酸素求核剤(硬い求核剤)を作用させることで (Table 1)、1,1-ジフルオロアリルエーテルや 1,1-ジフルオロアリルエステル **2** を選択的に得た。ここでは、期待したアリル型カチオン中間体 **A'** が発生しており、正電荷が局在化したフッ素置換基の α 位へ求核攻撃が進行している。一方、窒素求核剤であるベンズアミドや硫黄求核剤であるベンゼンチオール(柔らかい求核剤)では位置選択性が変化し、3,3-ジフルオロアリルアミン **3** や 3,3-ジフルオロアリルチオエーテル **4** を与えた(式 1,2)。

アリル型カチオン中間体 **A'** の発生を確認できたため、さらに反応剤を検討したところ、アルデヒドを用いた場合に位置選択的な[3+2]付加環化反応が進行し、環状フッ素置換カルベン錯体 **C'** が発生することを見出した (X^-Y^+ 型の反応剤による環形成)。具体的には、カチオン性金(I)錯体の存在下で 1,1-ジフルオロアレンに対し、種々のアルデヒドを作用させた。これにより、2,2-ジフルオロ-2,5-ジヒドロフラン **5** を得た (Table 2)。反応系内では付加中間体 **B'** が生じ、期待した金原子の β 位での閉環により環状フッ素置換カルベン錯体 **C'** が生成すると考えている (Scheme 2, 上段)。生じた **C'** は、1,2-水素移動と脱メタル

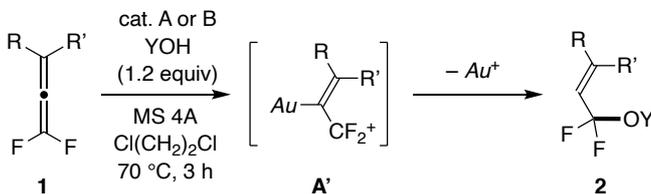


Table 1.

Entry	R	R'	YOH	Yield / % (catalyst)
1	PhCH_2CH_2	H	PhOH	2a 78, E only (cat. A)
2	PhMe_2C	H	PhOH	2b 64, E only (cat. A)
3	PhCH_2CH_2	Me	PhOH	2c 77, E/Z = 77:23 (cat. A)
4	PhCH_2CH_2	H	MeCO_2H	2d 85, E only (cat. A)
5	PhCH_2CH_2	H	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2e 94, E only (cat. B)
6	PhCH_2CH_2	H	MeSO_3H	2f 92, E only (cat. B)

cat. A: 4 mol% AuCl_3 ; cat. B: 3 mol% $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$, 3 mol% AgSbF_6 .

¹⁹F NMR yield based on an internal standard PhCF_3 .

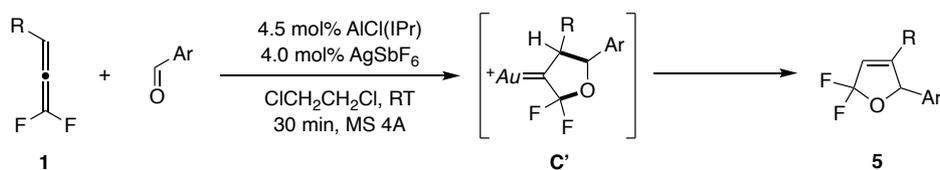
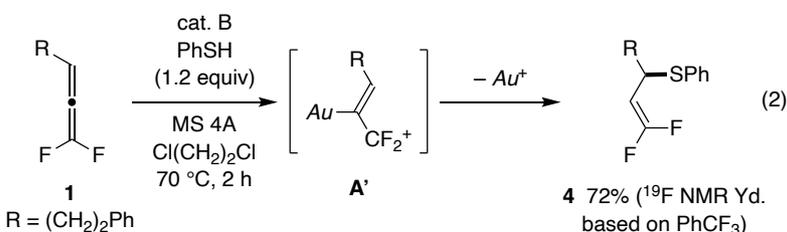
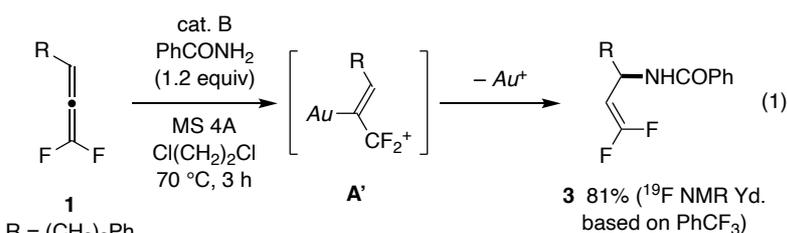
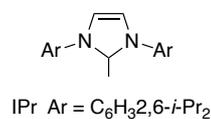
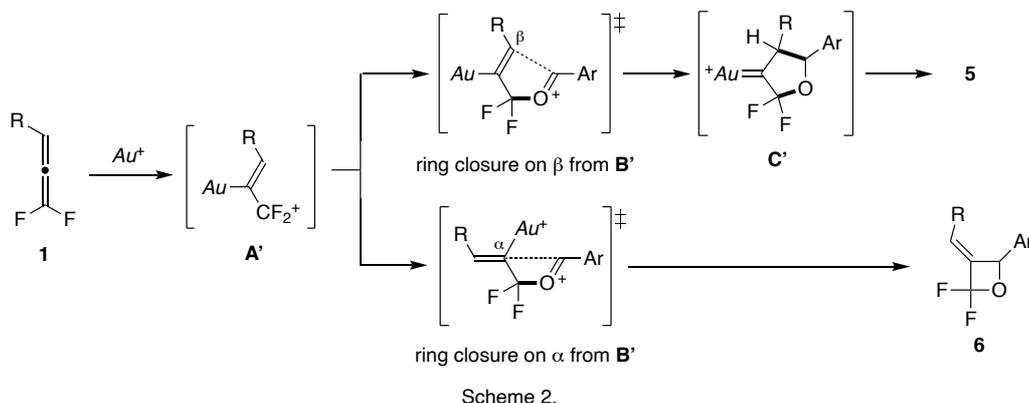


Table 2.

Entry	Ar	Yield / %
1	Ph	5a 47
2	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-}i\text{-Me}$	5b 73
3	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-}i\text{-Ph}$	5c 69
4	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-}i\text{-Br}$	5d 38



Unpublished results. ¹⁹F NMR yield based on an internal standard PhCF_3 . R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$.



化により **5** となる。本反応は、フッ素置換した金(I)カルベン錯体の初めての調製例である。生成した **5** は、アルミニウムルイス酸の存在下、塩基で処理することにより脱フッ化水素が進行し、2-フルオロフラン **6** を与えた(式3)。

これらの検討過程で我々は、金触媒を選択することで、1,1-ジフルオロアレン **1** とアルデヒドの反応形式を [3+2] から [2+2] 付加環化に変更できることを見出した。すなわち、触媒として塩化金(III)を用い、**1** に種々のアルデヒドを作用させることにより、3-アルキリデン-2,2-ジフルオロオキサタン **7** を選択的に得た (Table 3)。 **7** は、付加中間体 **B'** から金原子の α 位での閉環により生成している (Scheme 2, 下段)。

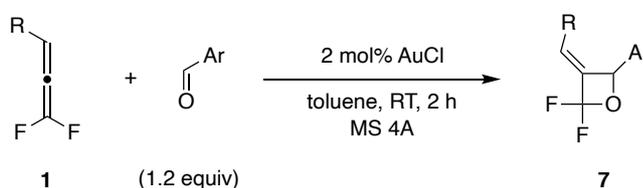
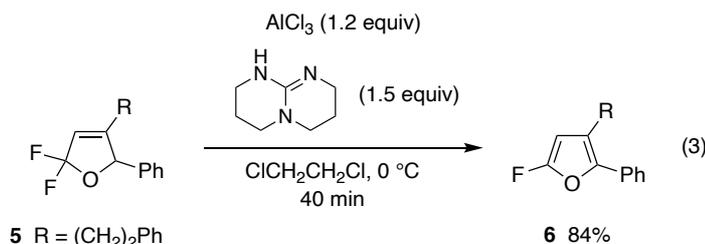


Table 3.

Entry	Ar	Yield / % (catalyst)
1	Ph	5a 77
2	C ₆ H ₄ - <i>m</i> -OMe	5b 72
3	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Cl	5c 76
4	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂	5d 84

¹⁹F NMR yield based on an internal standard PhCF₃. R = CH₂CH₂Ph.

(2) フッ素置換遊離カルベンの発生法と利用法

カルベン炭素上にフッ素が二つ置換した遊離ジフルオロカルベン (:CF₂) は、遷移金属ジフルオロカルベン錯体を調製するための直接的な前駆体である。我々はすでに、遊離ジフルオロカルベンを発生させる触媒的発生法を報告しているが⁴⁾、さらに遊離ジフルオロカルベンの反応性を調べた。その結果、我々の手法で発生させた遊離ジフルオロカルベンをチオケトンあるいはジチオエステルに作用させると、Barton-Kellogg 型のジフルオロメチリデン化が進行することを明らかにした (Table 4)⁵⁾。すなわち、触媒量のプロトンスポンジ存在

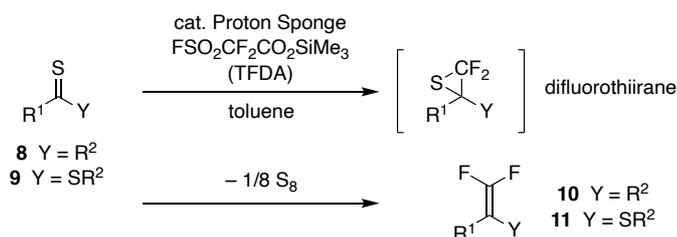


Table 4.

Entry	R ¹	Y	t / h	Yield / %	Method
1	C ₆ H ₄ <i>p</i> -OMe	C ₆ H ₄ <i>p</i> -OMe	5	10a 77	A
2	Ph	C ₆ H ₄ <i>o</i> -Ph	2	10b 89	A
3	<i>o</i> -Tol	<i>o</i> -Tol	0.5	10c 77	A
4	Ph	SPh	1	11a 87	B
5	<i>n</i> -pentyl	SPh	0.5	11c 70	A
6	Ph	SMe	0.5	11d (82)	A

Isolated yield [¹⁹F NMR yield based on an internal standard (CF₃)₂C*p*-Tol₂ in parentheses]. Method A: 5 mol% proton sponge, TFDA (2 equiv) over 1 min, reflux; method B: 5 mol% proton sponge, TFDA (2 equiv) over 5 min, 60 °C then 100 °C. Proton sponge = 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene.

下で、チオケトン **8** またはジチオエステル **9** に 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸トリメチルシリル (TFDA) を作用させた。これにより、**8,9** の硫黄原子がジフルオロメチリデン基に置き換わった 1,1-ジフルオロアルケン **10,11** を得た。反応系内では、チオカルボニル基と遊離ジフルオロカルベ

ンの [2+1] 付加環化によりジフルオロチイランが生じ、ここから単体硫黄の脱離により **10,11** となる。
ジチオエステルと遊離ジフルオロカルベンの反応を検討する過程で、フッ素置換したチオフェン環の構築法も開発した⁶⁾。すなわち、チオフェンジチオエステル **12,13** に対しモレキュラーシーブス **4A** 存在下、プロモジフルオロ酢酸リチウムを作用させた (Table 5)。ジフル

オロチイランにおいて、ジフルオロメチレン基の対角位で炭素-炭素結合の開裂を伴う環拡大が進行し、続くフッ化水素の脱離を経て、有機電子材料として有望なフルオロ (チエノチオフェン) **14,15** を得た。また、**16** から同様のチエノフラン合成にビニル位でのフッ素置換を組み合わせることにより、 π 共役系をさらに拡張したジベンゾ (チエノチエノフラン) **17** を合成することにも成功した (式 4)。

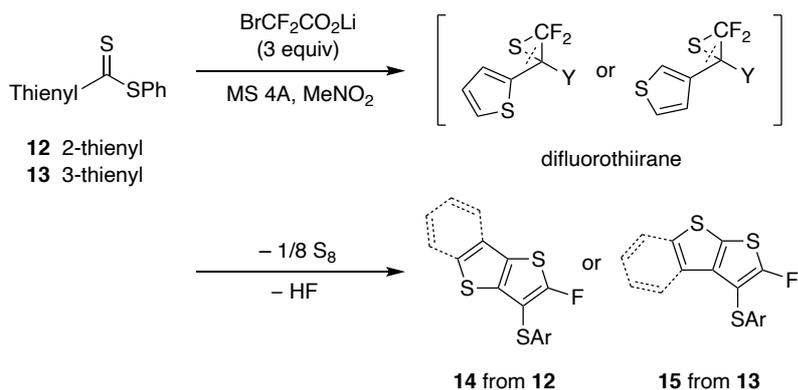
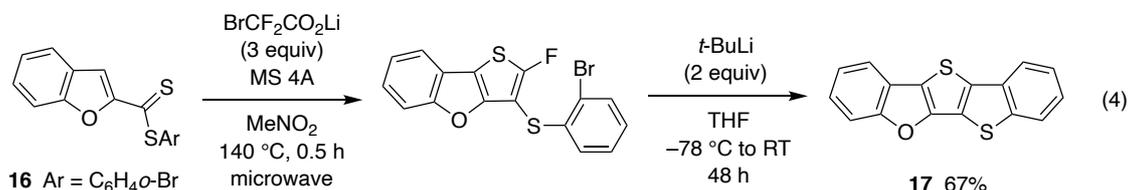


Table 5.

Entry	thienyl	t / h	Yield / %	Method
1	12a 2-thienyl	7	14a 81	A
2	12b benzothiophen-2-yl	1	14b 73	B
3	13a 3-thienyl	7	15a 81	A
4	13b benzothiophen-3-yl	1	15b 73	B

Method A: conventional heating, reflux; method B: microwave, 140 °C.



<引用文献>

- M. Yokota, K. Fuchibe, M. Ueda, Y. Mayumi, J. Ichikawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3994–3997;
 - K. Fuchibe, M. Abe, K. Oh, J. Ichikawa, *Org. Synth.* **2016**, *93*, 352–366.
- K. Fuchibe, Y. Mayumi, N. Zhao, S. Watanabe, M. Yokota, J. Ichikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7825–7828;
 - K. Fuchibe, Y. Mayumi, M. Yokota, H. Aihara, J. Ichikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 942–949.
- K. Fuchibe, M. Abe, M. Sasaki, J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.* **2020**, *232*, 109452–109452.
- K. Fuchibe, Y. Koseki, H. Sasagawa, J. Ichikawa, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1189–1191;
 - K. Fuchibe, R. Takayama, T. Yokoyama, J. Ichikawa, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2831–2838.
- K. Fuchibe, A. Yamada, K. Hachinohe, K. Matsumoto, J. Ichikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 2451–2465.
- K. Fuchibe, I. Mukohara, A. Yamada, D. Miyazaki, R. Takayama, J. Ichikawa, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 169–174.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Morioka Ryutaro, Fujita Takeshi, Ichikawa Junji	4. 巻 103
2. 論文標題 Facile Synthesis of 2-Fluorobenzofurans: 5-endo-trig Cyclization of α , β -Difluoro- α -hydroxystyrenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Helvetica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 e2000159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hlca.202000159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Takeshi, Takeishi Masafumi, Ichikawa Junji	4. 巻 22
2. 論文標題 Copper-Catalyzed [3 + 2] Annulation of Azides with a (Difluorovinyl)zinc Complex, Fluoroacetylene Equivalent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9253 ~ 9257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.0c03476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Takeshi, Shoji Noriaki, Yoshikawa Nao, Ichikawa Junji	4. 巻 17
2. 論文標題 Helicene synthesis by Bronsted acid-catalyzed cycloaromatization in HFIP [(CF ₃) ₂ CHOH]	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 396 ~ 403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3762/bjoc.17.35	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 市川淳士
2. 発表標題 メチルアレーンを起点とするPAH合成 フルオロアルケンの連続カチオン環化を利用して
3. 学会等名 日本フッ素化学会 プレ産学連携部会研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋田源太郎、森岡龍太郎、藤田健志、市川淳士
2. 発表標題 酸による炭素-フッ素結合活性化を利用したジフルオロペンタジエンのNazarov型環化: フッ素置換シクロペンタジエンの合成
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木みぞれ、須藤恭介、不死原立樹、淵辺耕平、市川淳士
2. 発表標題 金(I)触媒を用いたジフルオロアレンの[2+2]付加環化によるジフルオロメチリデン置換シクロブタンの合成
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向原伊吹、山田淳史、淵辺耕平、市川淳士
2. 発表標題 ジフルオロチランの環拡大を経るチオフェン環構築法環フッ素化チエノヘテロールの合成
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森岡龍太郎、在田知央、藤田健志、市川淳士
2. 発表標題 フルオロアルケンの求核的5-endo-trig環化による環フッ素化フラン類の合成
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀧辺耕平、向原伊吹、津田修成、山田淳史、重野健斗、市川淳士
2. 発表標題 フッ素置換基の特徴を利用するフッ素置換 拡張型チオフェン誘導体の合成法
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichikawa, J.
2. 発表標題 Cyclizations in Cation-Stabilizing Hexafluoroisopropyl Alcohol (HFIP)
3. 学会等名 The 10th International Symposium of Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森岡龍太郎、福田拓也、藤田健志、市川淳士
2. 発表標題 Acid-Mediated C-F/C-H Coupling of Fluorobenzofurans with Arenes
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学市川淳士研究室ウェブサイト
http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji_lab/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------