

専攻名 化学
 学籍番号 201530083
 学生氏名 高山 亮
 学位名 博士(理学)
 指導教員 市川 淳士

博士論文題目: Development of Methods for Regioselective Introduction of Difluoromethylene Unit Using Difluorocarbene

(ジフルオロカルベンを用いる位置選択的ジフルオロメチレンユニット導入法の開発)

第一章 序

含フッ素有機化合物は、医農薬や機能性材料の分野で有望視されており、効率的な合成法の確立は重要な課題である。含フッ素有機化合物の合成法には主に、①直接フッ素導入法、②ビルディングブロック法の二つの方法がある。筆者は、フッ素原子の導入と化合物の骨格構築を同時に行うことができるビルディングブロック法に着目し、中でも高反応性の含フッ素一炭素ユニットであるジフルオロカルベン (:CF₂) を取上げ、含フッ素有機化合物の効率的な合成を目指した。

ジフルオロカルベンの発生には、これまで強塩基性条件や高温条件、有毒な試薬を用いる必要があった。近年になって、これらの厳しい条件を必要としないカルベン源として、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) が開発された (Figure 1)。しかし、触媒 (NaF) によって反応系中に過剰のジフルオロカルベンが発生し、カルベンの二量化や目的生成物とカルベンの過剰反応を起こすという問題を抱えていた (Scheme 1)。

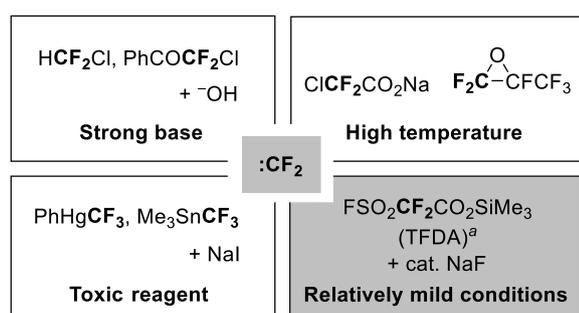
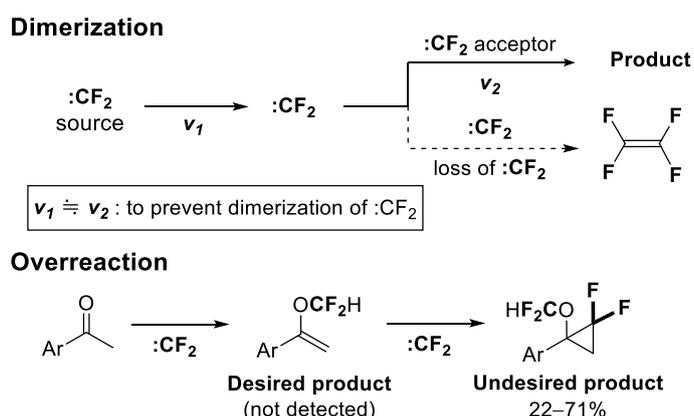


Figure 1. Conventional methods of :CF₂ generation.

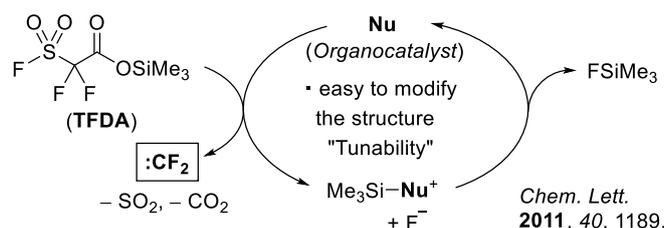
a: Dolbier, W. R., Jr. et al. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 459.
 Review: Dailey, W. P. et al. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1585.

この問題に対して筆者の所属する研究室では、有機触媒によるカルベン発生速度の制御を考えた。すなわち、有機触媒が合成化学的にその構造を容易に改変できる利点を活かし、触媒の求核力を調節することでジフルオロカルベンの発生制御を行った (Scheme 2)。実際、



Dolbier, W. R. Jr. et al. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4210.

Scheme 1. Problems in the reactions of :CF₂.



Scheme 2. Organocatalytic generation of :CF₂.

Chem. Lett.
2011, 40, 1189.

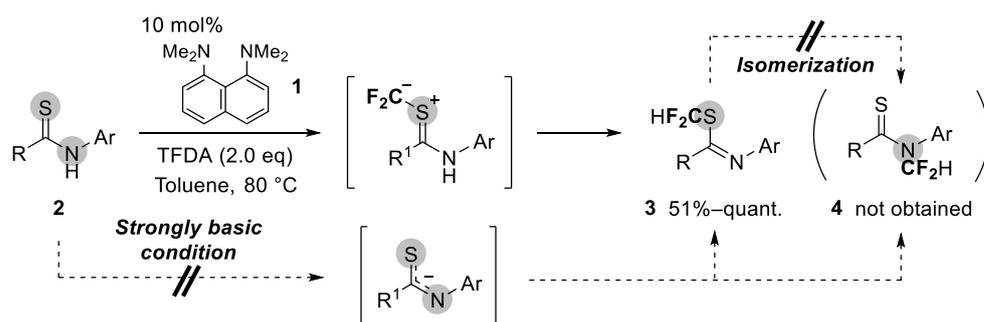
有機触媒として *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) を用いることで、過剰反応の抑制に成功していた。

筆者は本博士論文において、NHC よりもさらに穏和な条件下で TFDA を分解し、ジフルオロカルベンを発生させることができる有機触媒として、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン (Proton sponge™) を見出した。これにより、従来の厳しいジフルオロカルベン発生条件では達成困難であった位置選択的な反応を実現した。

第二章 チオカルボニル化合物へのジフルオロメチレンユニット導入法

2-1. チオアミドの硫黄選択的ジフルオロメチル化 (発表論文 1)

筆者は、ヘテロ原子上での選択的なジフルオロカルベンの反応として、チオアミドの硫黄選択的ジフルオロメチル化反応を検討した (Scheme



Scheme 3. Synthesis of *S*-difluoromethyl thioimidates.

3)。Proton sponge を活

性化剤とした TFDA によるジフルオロカルベン発生法は、中性に近い条件で行えるため、一般に強塩基存在下で加水分解しやすいチオカルボニル化合物のジフルオロメチル化も可能と考えた。

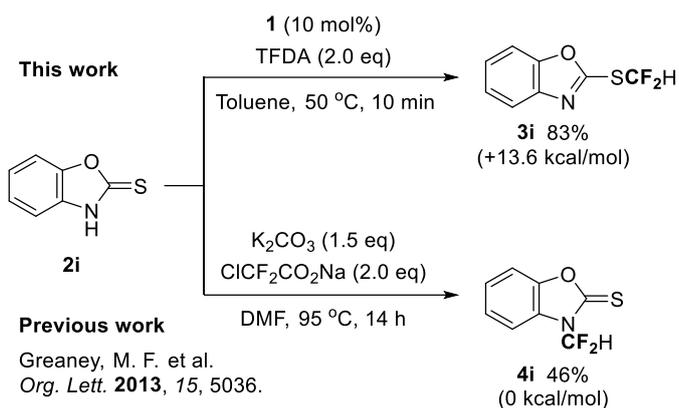
Proton sponge (1, 10 mol%) 存在下、チオアミドやチオカルバマート **2a-h** に対して 2 倍モル量の TFDA を作用させると、*S*-ジフルオロメチル化が選択的に進行し、目的の *S*-ジフルオロメチルチオイミダート **3a-h** を収率 51%-quant で与えた (Table 1)。この際、*N*-ジフルオロメチル化体 **4** の生成は確認されなかった。本

反応では、ジフルオロカルベンが **2** の求核攻撃を受けた後、続くプロトン移動によりジフルオロメチル化体 **3** が得られる。**2** はその硫黄原子上に高い電子密度を有するため、*S*-ジフルオロメチル化が優先して進行する。ここでは、穏和な条件下での反応を可能にしたことで **3** から **4** への異性化を抑制し、*S*-ジフルオロメチル化体 **3** が選択的に得られたと解釈できる。

Table 1. Synthesis of *S*-difluoromethyl thioimidates and thioiminocarbonates.

Entry	R ¹	R ²	2	Temp. / °C	3 / % (dr)
1	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	2a	80	quant. (79:21), 3a
2	Me	H	2b	80	70 (77:23), 3b
3	Me	4-Cl	2c	80	75 (73:23), 3c
4	Ph	H	2d	80	85 (48:52), 3d
5	Ph	4-Cl	2e	80	51 (60:40), 3e
6	Ph	4-Me	2f	80	76 (63:37), 3f
7	OMe	H	2g	50	93 (100:0), 3g
8	<i>Oi</i> -Pr	4-OMe	2h	50	97 (100:0), 3h

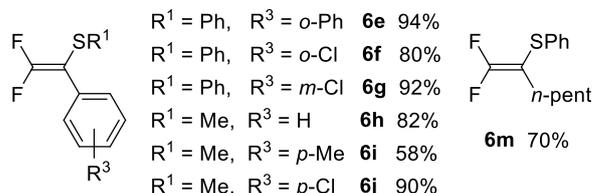
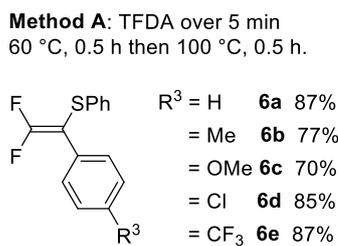
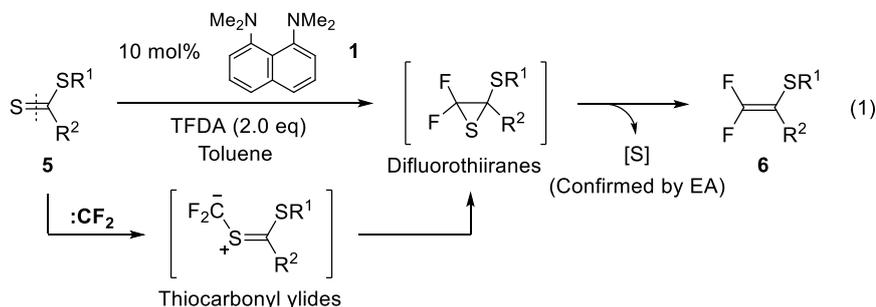
環状チオカルバマート **2i** は、クロロジフルオロ酢酸ナトリウムの熱分解により発生させたジフルオロカルベンで処理すると、*N*-ジフルオロメチル化体 **4i** のみを与える (Scheme 4, 下段)。これに対して本法では、上と同様に *S*-ジフルオロメチル化が選択的に進行し、従来法とは異なる生成物として **3i** を得ることに成功した (Scheme 4, 上段)。



Scheme 4. *S*- and *N*-Selective difluoromethylation.

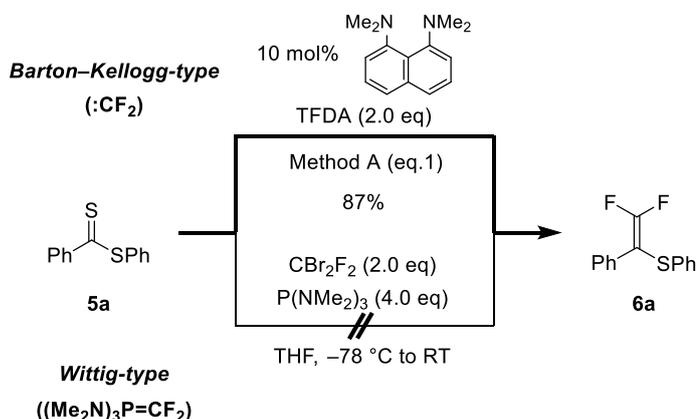
2-2. ジチオエステルのジフルオロメチリデン化：硫黄置換ジフルオロアルケン合成 (発表論文 2)

ジフルオロアルケンの合成には、カルボニル化合物に対してジフルオロメチレンイリドを作用させる求核的な手法 (Wittig 型反応) が広く用いられるが、求電子性の低いエステル類には適用できない。そこで筆者は、エステル類に対して電子不足



カルベンであるジフルオロカルベンを作用させる求電子的な手法を開発した (Barton-Kellogg 型反応, 式 1)。すなわち、ジチオエステル **5** に対してジフルオロカルベンを作用させると、チオカルボニル部位がジフルオロメチレン化され、合成中間体として有望な硫黄置換ジフルオロアルケン **6** が得られることを見出した。

5 mol% の Proton sponge (**1**) 存在下、ジチオエステル **5a-m** に対して 2 倍モル量の TFDA を作用させたところ、目的の硫黄置換ジフルオロアルケン **6a-m** が 58-94% で得られた (式 1)。ここでは、系内で発生したジフルオロカルベンと **5** からチイラン中間体が生じ、続いて単体硫黄が脱離している。ジチオエステルのジフルオロメチリデン化は、従来のジフルオロメチレンイリドを用いる求核的な手法では進行しない (Scheme 5, 下段)。本求電子的手法の開発により、ジフルオロメチリデン化の基質適用範囲を拡大できた。



Scheme 5. Difluoromethylation of dithioester.

第三章 ジエノールシリルエーテルへのジフルオロメチレンユニット導入法

3-1. ジエノールシリルエーテルの位置選択的ジフルオロシクロプロパン化 (発表論文 3)

炭素原子上での位置選択的反応として、ジフルオロカルベンによるジエノールシリルエーテルのジフルオロシクロプロパン化を検討した。すなわち、ジエノールシリルエーテルの二つのアルケン部位のうち、シロキシ基の置換した電子豊富なアルケン部位を選択的にジフルオロシクロプロパン化できると考えた。

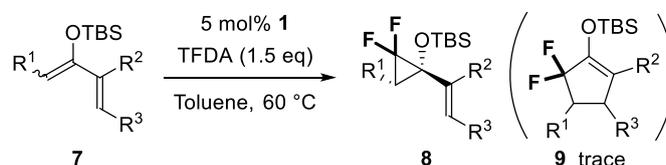
TFDA に対する活性化剤として Proton sponge (1, 5 mol%) を用い、ジエノールシリルエーテル **7a-h** に 1.5 倍モル量の TFDA を作用させたところ、予想通りシロキシ基の置換したアルケン部位で選択的にジフルオロ

シクロプロパン化が進行し、目的の **8a-h** が収率 75–96% で得られた (Table 3)。本反応では、60 °C という穏やかな温度での反応を達成したことにより、**8** からシクロペンテン **9** への熱的な環拡大 (第三章、3-2) を抑制し、ジフルオロ(ビニル)シクロプロパン **8** の単離にも成功した。

3-2. 選択的シクロプロパン化/環拡大による含フッ素五員環エノールエーテル合成 (発表論文 4)

筆者は、上述したジフルオロシクロプロパン化に位置選択的な環拡大を組み合わせることで、含フッ素五員環エノールエーテルを一挙に合成した。すなわち、ジエノールシリルエーテル **7a-j** と遊離ジフルオロカルベンを反応させて **8a-j** を得た (第三章、3-1) 後、これを単離せずに 140 °C に昇温すると、熱的な環拡大が位置選択的に進行し、含フッ素シクロペンタノンの合成鍵中間体となる五員環エノールエーテル **9a-j** を収率 45–90% で与えた

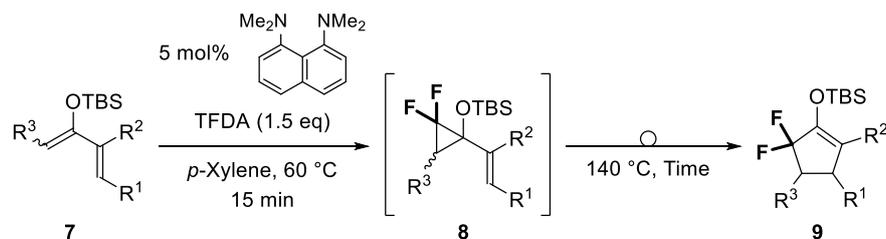
Table 3. Difluorocyclopropanation of silyl dienol ethers.



Entry	R ¹ (Z/E)	R ²	R ³	7	Time / min	8 / % (cis/trans)
1	H	H	Ph	7a	10	76, 8a
2	H	H	C ₆ H ₄ <i>p</i> -Me	7b	15	79, 8b
3	H	H	C ₆ H ₄ <i>p</i> -Cl	7c	15	83, 8c
4	<i>i</i> -Pr (91:9)	H	Ph	7d	25	78 (82:18), 8d
5	<i>n</i> -Bu (92:8)	H	<i>n</i> -Bu	7e	15	75 (92:8), 8e
6	H	Me	Ph	7f	15	92, 8f
7	H	Br	Ph	7g	15	96, 8g
8	H	-(CH=CH) ₂ -		7h	15	80, 8h

Isolated yields. TBS = -Si^t-BuMe₂.

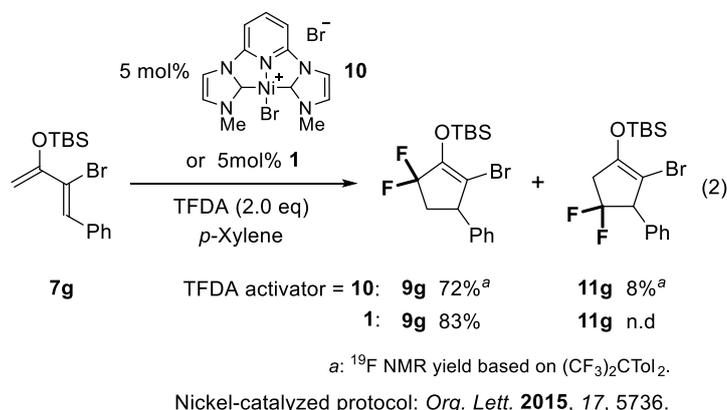
Table 2. Synthesis of 5,5-difluorocyclopent-1-en-1-yl silyl ethers.



Entry	R ¹	R ²	R ³	7	Time / h	9 / % ^a
1	Ph	H	H	7a	0.5	80 9a
2	C ₆ H ₄ <i>p</i> -Me	H	H	7b	0.5	85 9b
3	C ₆ H ₄ <i>p</i> -Cl	H	H	7c	0.5	81 9c
4	C ₆ H ₄ <i>p</i> -CF ₃	H	H	7d	0.5	90 9d
5	<i>n</i> -Pr	H	H	7e	1	77 9e
6	Ph	Me	H	7f	1	90 9f
7	Ph	Br	H	7g	1	83 9g
8	-(CH ₂) ₄ -		H	7h	2	66 9h
9	Ph	H	<i>i</i> -Pr	7i	1	45 9i
10	<i>n</i> -Bu	H	<i>n</i> -Bu	7j	1	49 9j

(Table 2)。ジフルオロシクロプロパン化と環拡大をそれぞれ最適な温度域で行うことにより、高効率な **9** への変換を達成した。

既に当研究室では、ニッケル触媒を用いた含フッ素五員環エノールエーテルの合成法を報告している。これに対し本反応は、メタルフリーで進行する含フッ素五員環エノールエーテル合成法である。ニッケル触媒による合成法と比較するため、基質 **7g** に Ni 触媒 **10** の存在下で反応を行ったところ、目的の **9g** の他に位置異性体 **11g** が 8% 得られた (式 2)。一方、有機触媒を用いる本手法では **9g** のみが選択的に得られた。つまり、メタルフリーでの反応を達成すると共に、環拡大における位置選択性も実現している。



3-3. 選択的シクロプロパン化/ナザロフ環化による含フッ素シクロペンテノン合成 (発表論文 3,5)

筆者は、フッ素の α -カチオン安定化効果 (+R 効果、Figure 2) を利用する位置選択的ナザロフ環化 (含フッ素シクロペンテノン合成) を計画した (Table 3)。すなわち、ジエノールシリルエーテルの位置選択的ジフルオロシクロプロパン化 (第三章、3-1) で得られる **8** に対して触媒量のフッ化物イオンを作用させ、開環と脱離により α -フルオロビニル=ビニル=ケトン **12** を得る。

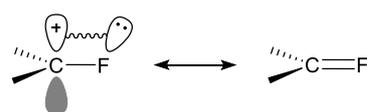
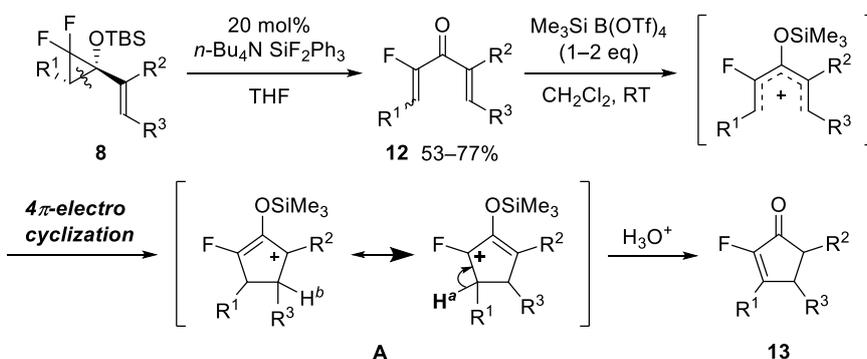


Figure 2. α -Carbocation stabilizing effect.

12 にルイス酸を作用させてナザロフ環化を行うと、生じるシクロペンテニルカチオン中間体 **A** においてフッ素の α -カチオン安定化効果により正電荷がフッ素の α 位に局在化する。このため、その隣接位から **H^a** が選択的に脱プロトンして、フッ化ビニル型のナザロフ環化生成物 (シクロペンテノン) **13** を与えると考えた。加えて、中間体 **A** を安定化することにより、反応の加速も期待した。

まず、テトラヒドロフラン溶媒中、**8** に対してフッ化物イ

Table 3. Regioselective synthesis of α -fluorocyclopentenones.



Entry	R ¹	R ²	R ³	12 (Z/E)	Me ₃ Si B(OTf) ₄ / eq	Time / h	13 / %
1	H	H	Ph	12a	1.0	1	51, 13a
2	H	H	C ₆ H ₄ p-Me	12b	1.0	1	57, 13b
3	H	H	C ₆ H ₄ p-Cl	12c	1.0	0.5	74, 13c
4	<i>i</i> -Pr	H	Ph	12d (98:2)	1.2	1	88, 13d
5	<i>n</i> -Bu	H	<i>n</i> -Bu	12e (100:0)	2.0	2	79, 13e
6	<i>n</i> -Bu	H	<i>n</i> -Bu	12e (0:100)	2.0	2	70, 13e
7	H	-(CH ₂) ₄ -		12j	1.0	0.25	79, 13j

Isolated yields. TBS = -Si^t-BuMe₂.

オン源である *n*-Bu₄N SiF₂Ph₃ (TBAT, 20 mol%) を作用させると、 α -フルオロビニル=ビニル=ケトン **12** が収率 53–77% で得られた。次に、**12** に対して Me₃Si B(OTf)₄ を作用させたところ、ナザロフ環化が円滑に進行して、期待したシクロペンテノン **13** を位置選択的に与えた (Table 3)。

中間体 **A** のモデル構造 **A'** について理論計算 (B3LYP/6-31G*, Figure 3) を行い、電荷の分布を調べたところ、フッ素の α 位の炭素上 (C¹) に正電荷が集中していた (*s-cis*: +0.362, *s-trans*: +0.354)。また、フッ素の置換していない構造についても同様の計算を行うと、フッ素置換した構造とは異なり、正電荷はシロキシ基の置換した炭素上 (C²) に集中していた (*blank*: +0.348)。このことから、本反応における選択性はフッ素置換基によって発

現していることが分かる。次に、**A** から脱プロトンした中間体 **B1**、**B2** についてエネルギー計算を行ったところ、目的のフッ化ビニル構造を持つ **13** を

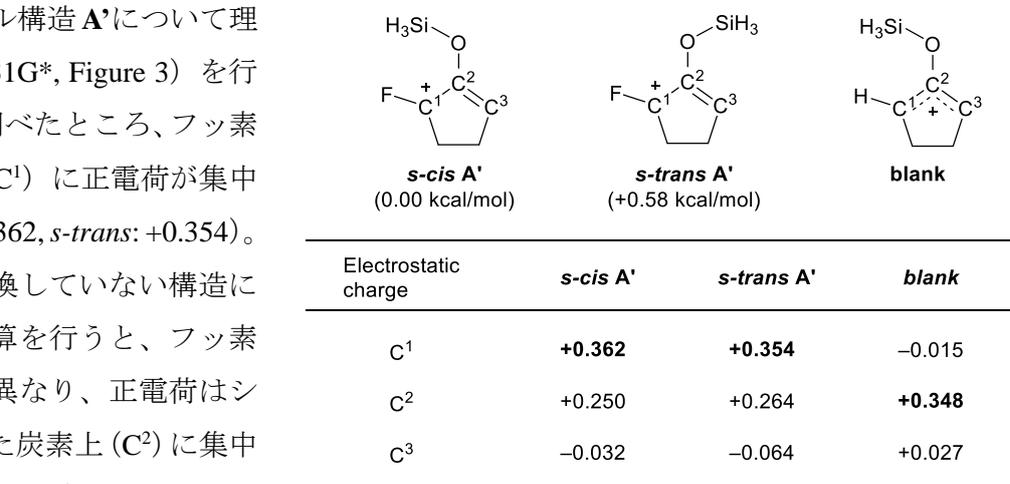
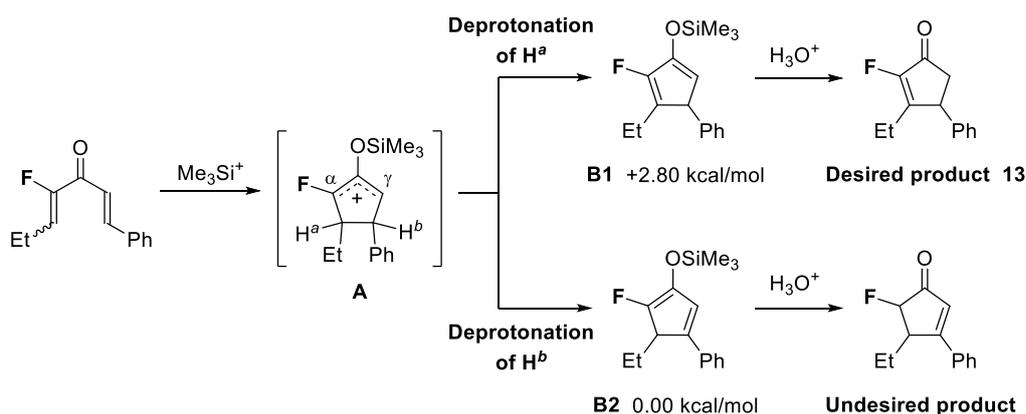


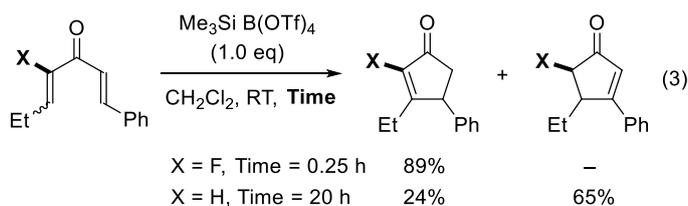
Figure 3. Calculated properties of cyclopentenyl cation intermediates **A'**.



Scheme 6. Calculated energy of cyclopentadiene intermediates **B1** and **B2**.

与える **B1** は **B2** よりも 2.8 kcal/mol 不安定であった (Scheme 6)。このことは、本反応で熱力学的に不安定な生成物が得られたことを示している。以上の結果より本ナザロフ環化では、カチオン中間体 **A** においてフッ素の +R 効果により正電荷がフッ素の α 位に局在化し、脱プロトンの位置を制御している。これにより、速度論支配による生成物が選択的に得られたと考えている。

フッ素が置換していない基質を用い、フッ素置換基によるナザロフ環化の加速効果についても調べた。その結果、フッ素置換基により反応が約 80 倍加速されることが分かった (式 3)。これは、フッ素の +R 効果によ



りカチオン中間体 **A** が安定化されたためと考えられる。すなわち本ナザロフ環化は、フッ素置換基により完全な選択性と高い反応性の両方が発現している特徴ある反応系と言える。

第四章 総括

筆者は本博士論文において、TFDA を効率的に活性化する有機触媒として 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン (Proton sponge™) を見出し、従来よりも低温かつ中性に近い穏和な条件下でジフルオロカルベンを発生させることに成功した。これにより、従来 of 厳しい発生条件では困難であったジフルオロカルベンの位置選択的な反応を実現した。

発表論文

1. Fuchibe, K.; Bando, M.; Takayama, R.; Ichikawa, J. “Organocatalytic, Difluorocarbene-Based S-Difluoromethylation of Thiocarbonyl Compounds” *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 133.
2. Takayama, R.; Yamada, A.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. “Synthesis of Sulfanylated Difluoroalkenes: Electrophilic Difluoromethylidenation of Dithioesters with Difluorocarbene” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5050.
3. Fuchibe, K.; Takayama, R.; Yokoyama, T.; Ichikawa, J. “Regioselective Synthesis of α -Fluorinated Cyclopentenones via Organocatalytic Difluorocyclopropanation and Fluorine-Directed and -Activated Nazarov Cyclization” *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2831.
4. Takayama, R.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. “Metal-Free Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanone Derivatives via Regioselective Difluorocyclopropanation/VCP Rearrangement of Silyl Dienol Ethers” *ARKIVOC.* **2018**, *ii*, 72.
5. Fuchibe, K.; Takayama, R.; Aono, T.; Hu, J.; Hidano, T.; Sasagawa, H.; Fujiwara, M.; Miyazaki, S.; Nadano, R.; Ichikawa, J. “Regioselective Syntheses of Fluorinated Cyclopentanone Derivatives: Ring Construction Strategy Using Transition Metal and Free Difluorocarbenes” *Synthesis* **2017**, *in press*. (doi: 10.1055/s-0036-1591728)