

専攻名 化学
 学籍番号 201530087
 学生氏名 渡部 陽太
 学位名 博士(理学)
 指導教員 市川 淳士

博士論文題目

Development of Transition Metal-Based Catalytic System for C-F Bond Activation via Fluorine Elimination
 (フッ素脱離による炭素-フッ素結合活性化のための遷移金属触媒系の開発)

第1章 序論

炭素-フッ素結合は、結合解離エネルギーが極めて大きく強固であり、選択的な活性化は困難な課題である。このため近年では、遷移金属触媒を用いた炭素-フッ素結合活性化を経る合成反応が注目されている。しかし、その多くは酸化的付加によって炭素-フッ素結合を切断するものであり、この手法は一般的に過酷な条件を必要とし、同時に適用範囲も限られていた。

炭素-フッ素結合の切断手法として、(i) 酸化的付加の他に、含フッ素有機金属中間体から進行する (ii) α -フッ素脱離および (iii) β -フッ素脱離という過程がある (Figure 1)。これらの過程は、一般に酸化的付加に比べて穏和な条件で炭素-フッ素結合を切断できるにもかかわらず、合成反応にほとんど用いられてこなかった。本研究ではこの点に着目し、フッ素脱離を活用する炭素-フッ素結合の活性化を検討することとした。ただし、ここには解決すべき問題が二つある。一つ目は、(a) フッ素脱離可能な含フッ素有機金属中間体をいかに発生させるかである。また、フッ素脱離で生じる金属フッ化物は、強固な金属-フッ素結合を持つだけでなく、時に金属とフッ素が架橋した多量体を形成し不活性な錯体となる。このため二つ目の問題は、(b) 金属フッ化物をいかに触媒として再生するかである。

(i) Oxidative addition

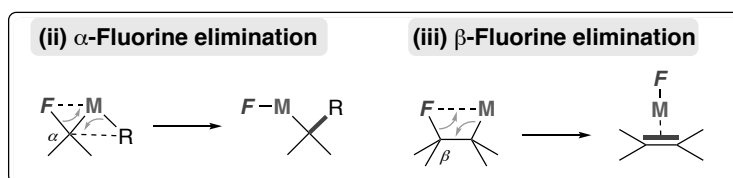
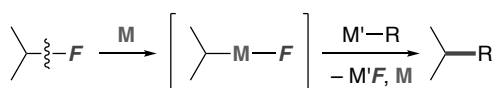


Figure 1. C-F bond cleavage with transition metals

本研究では、 α -および β -フッ素脱離が抱える上記の二つの問題を解消して合成反応へ利用することにより、炭素-フッ素結合の効率的活性化法の確立を目指した。ここでは、フルオロアルケン類のアルケン部位を足がかりとした多様な炭素-金属結合形成により、フッ素脱離可能な含フッ素遷移金属中間体の幅広い構築を狙った。すなわち、酸化的環化、挿入、あるいはアミノメタル化を用

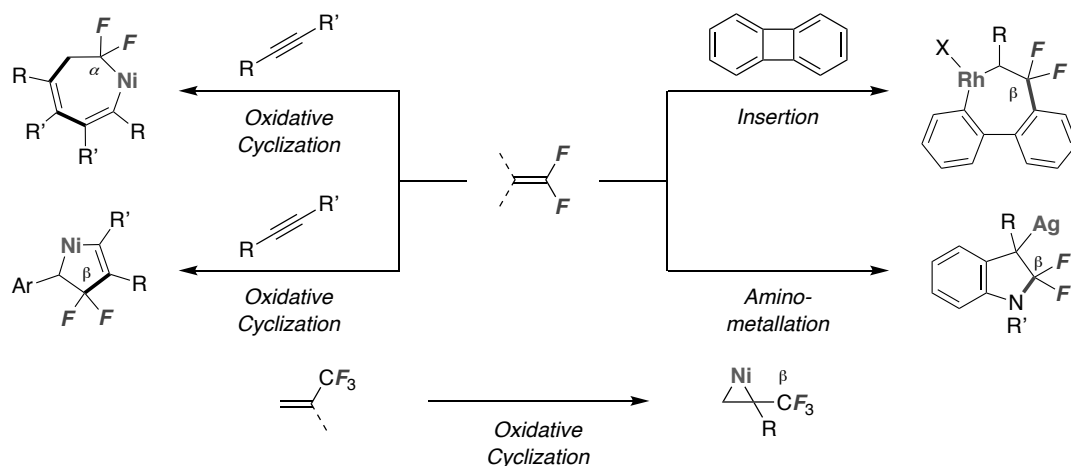


Figure 2. Construction of α - and β -fluorine-containing organo transition metal intermediates

いることで適切な中間体を発生させれば、期待したフッ素脱離による炭素-フッ素結合活性化が可能なることを明らかにした (Figure 2)。また、反応によって生じる不活性な金属フルオリド錯体に対し、遷移金属よりもフッ素と強固な結合を作るホウ素、ケイ素、リチウムの化合物をフッ素捕捉剤として存在させることにより、遷移金属上のフッ素を置換して触媒再生を達成した (Figure 3)。こうした手法を用いることで、入手容易な 1,1-ジフルオロ-1-アルケンあるいは 2-トリフルオロメチル-1-アルケンの炭素-フッ素結合を一本だけ選択的に切断することに成功し、含フッ素アレーン類およびアルケン類を合成することができた。本論文は 6 章より構成されており、以下にその詳細を述べる。

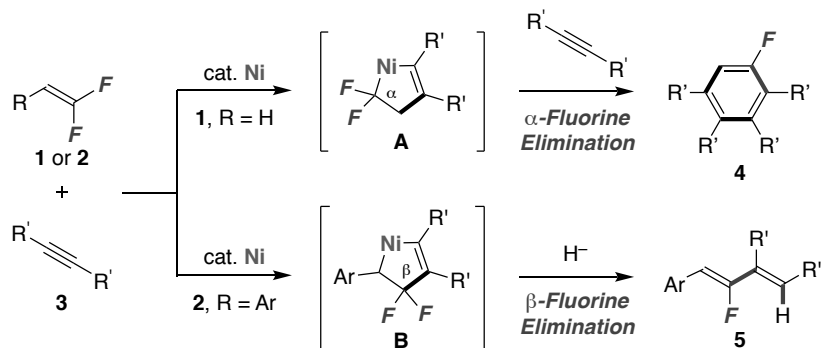


Figure 3. Regeneration of catalytic species

第 2 章 ニッケル触媒による 1,1-ジフルオロ-1-アルケンとアルキンの脱フッ素カップリング

遷移金属触媒による酸化的環化は、種々の不飽和化合物間で結合を形成する重要な素反応過程である。1,1-ジフルオロエチレン (1) もしくは β,β -ジフルオロスチレン (2) とアルキン (3) を用いてニッケル触媒による酸化的環化を行うと、フッ素脱離可能なニッケラサイクル (A または B) を構築することができる。こ

Scheme 1. Selective C-F bond activation of 1,1-difluoro-1-alkenes

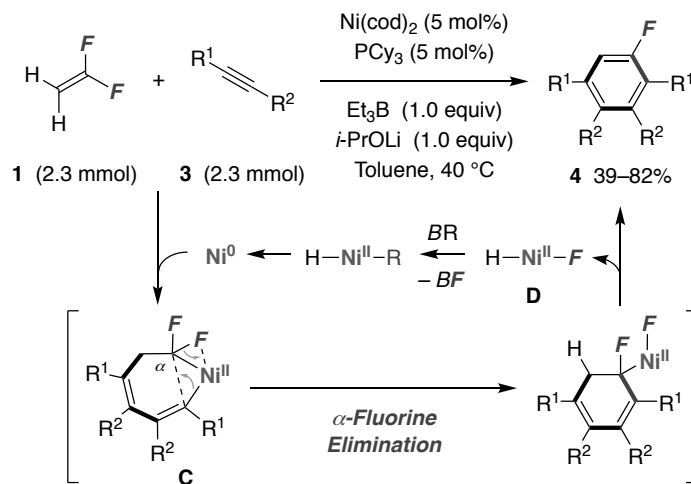


こから α -あるいは β -フッ素脱離を経ることで、フルオロアレーン (4) および 2-フルオロ-1,3-ジエン (5) の合成を行った (Scheme 1)。

2-1. α -フッ素脱離を用いるジフルオロエチレンとアルキンの[2+2+2]環化^[1]

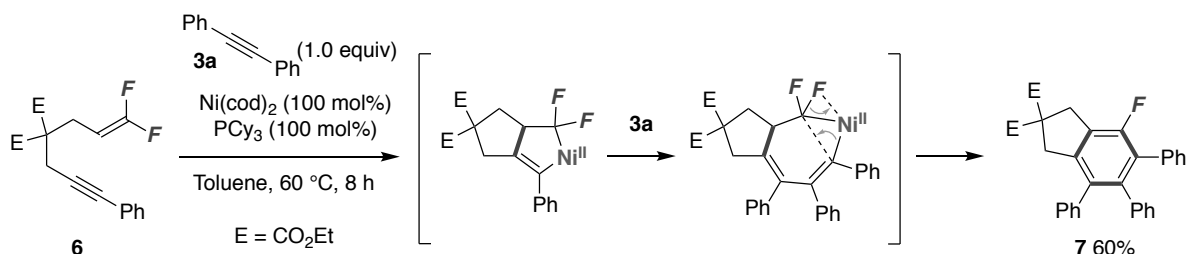
まず、0価ニッケル錯体存在下 1,1-ジフルオロエチレン (**1**) とアルキン **3** とを反応させたところ、四置換フルオロベンゼン **4** が収率良く得られた (Scheme 2)。ここでは、**1** と **3** からニッケラサイクル **C** を形成後に α -フッ素脱離を経ることで、**1** の C-F および C-H 結合を C-C 結合へと変換し、フルオロアレーンを合成することができた。本反応では、強固な Ni-F 結合を有するニッケル(II)錯体 **D** が生成する。ここで、フッ素と親和性の高い有機ホウ素化合物 (Et₃B と *i*-PrOLi から生成するボラート) による配位子交換を経ることで、0価ニッケルを再生することができた。

Scheme 2. Fluorobenzene synthesis via α -fluorine elimination



次に、酸化的環化における **1** の位置選択性を確認した。すなわち、 α -フッ素脱離が可能なニッケラサイクルのみを生じる基質として 1,1-ジフルオロ-1,6-エンイン **6** を選び、アルキン **3a** と反応させたところ、この場合にも対応する五員環が縮環したフルオロアレーン **7** を収率良く与えた (Scheme 3)。これは、本反応で α -フッ素脱離が鍵過程であることを示唆している。

Scheme 3. Fluorobenzene synthesis from 1,1-difluoro-1,6-enyne and alkyne

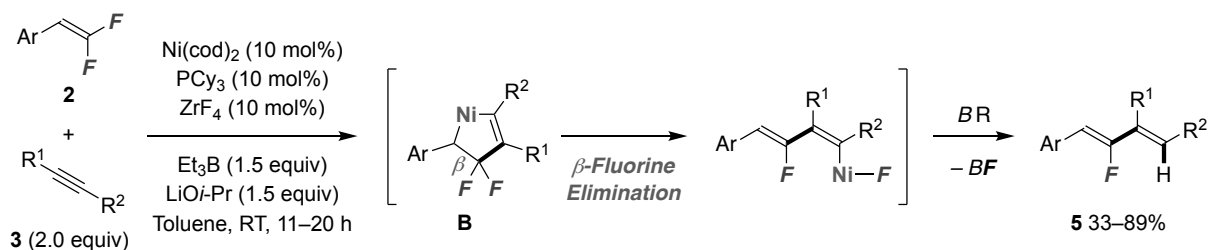


2-2. β -フッ素脱離を用いるアルキンのヒドロフルオロアルケニル化反応^[2]

1,1-ジフルオロ-1-アルケンのビニル位にアリール基が置換した β, β -ジフルオロスチレン **2** では、アリール基がニッケルに配位しながら酸化的環化を起こすと考えられる。つまり、生じるメタラサイクル中間体のフッ素の位置を β 位に変更できると期待した。**2** とアルキン **3** とを用いて、触媒量の Ni(cod)₂、PCy₃、および ZrF₄ 存在下、Et₃B と LiOi-Pr から生じるボラートをヒドリド源として作用させることで、2-フルオロ-1,3-ジエン **5** が得られた (Scheme 4)。

反応速度実験から、本反応は期待した酸化的環化が位置選択的に進行し、 β, β -ジフルオロニッケラシクロペンテン **B** を形成していることが示唆された。ここから β -フッ素脱離を経ることで、**2** のビニル位 C-F 結合のうち一本を選択的に切断することができた。本反応では、 β -フッ素脱離後に生じるビニルニッケルフルオリドが、ボラート (Li-PrOBEt₃) との配位子交換を経て、フッ素置換基

Scheme 4. 2-Fluoro-1,3-diene synthesis via β -fluorine elimination



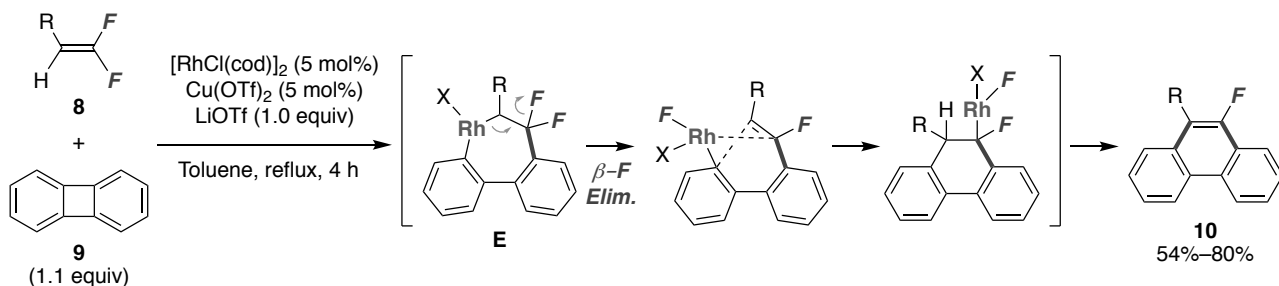
がエチル基またはイソプロピルオキシ基に変換される。続く β -水素脱離と還元的脱離を経て **5** を与え、0 価のニッケル錯体が再生している。

第3章 ロジウム触媒による1,1-ジフルオロ-1-アルケンとビフェニレンの[4+2]環化

炭素環化合物の炭素-炭素結合を酸化的付加で切断し、生じるメタラサイクルにフルオロアルケンが挿入すれば、フッ素脱離可能な含フッ素遷移金属中間体を構築できる。ここでは、ロジウム触媒を用いたビフェニレン (**9**) の C-C 結合切断によって生じるローダサイクルを利用し、これにジフルオロアルケン **8** を挿入させて、含フッ素ローダサイクル **E** を構築しようと考えた。

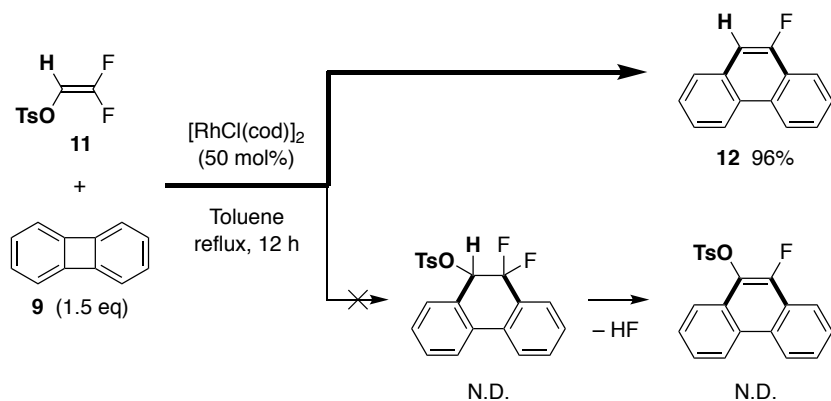
ロジウム錯体存在下、**8** と **9** とを反応させたところ、フルオロフェナントレン **10** を合成することができた (Scheme 5)。この反応は、ロジウム触媒のみよりも銅触媒を添加した方が良い結果を与え、さらにフッ素と親和性の高いリチウム塩を化学量論量添加することで触媒的に進行し、**10** が高収率で得られた。

Scheme 5. Rh-catalyzed [4+2] cyclization of difluoroalkenes with biphenylenes



ここで、2,2-ジフルオロビニルトシラート **11** に対して化学量論量のロジウム錯体とビフェニレン (**9**) を作用させた。その結果、**E** の還元的脱離で生成するジフルオロシクロヘキサジエンやその脱フッ化水素を経て生じるフルオロフェナントレンは全く観測されず、9-

Scheme 6. [4+2] Cyclization of 2,2-difluorovinyl tosylate

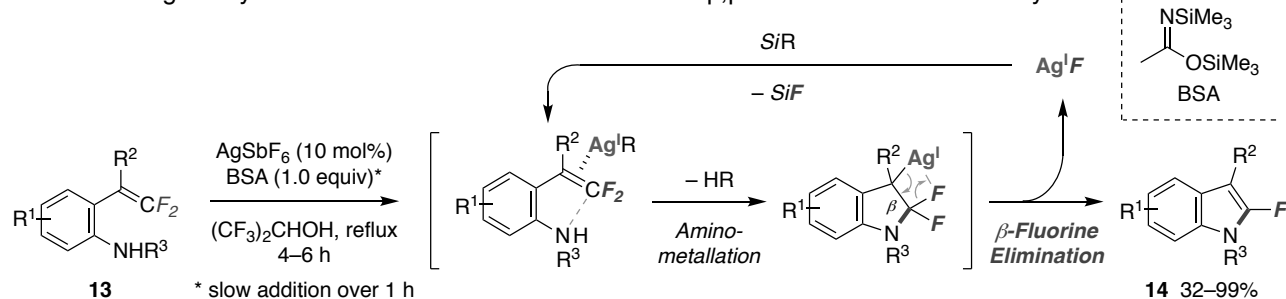


フルオロフェナントレン **12** のみを選択的に与えた (Scheme 6)。この結果は、ローダサイクル **E** のβ-フッ素脱離と続く再挿入を経てフルオロフェナントレンが生成する、想定した機構を支持している。

第4章 銀触媒によるジフルオロ-*o*-スルホンアミドスチレンの分子内脱フッ素アミノ化^[3]

1,1-ジフルオロ-1-アルケンに対し、カチオン性金属錯体への配位によってそのアルケン部位を求電子的に活性化することができれば、弱い求核剤を用いても付加反応が進行して、含フッ素遷移金属中間体が構築できると考えた。すなわち、*o*位にスルホンアミド基を有するβ,β-ジフルオロスチレン **13** を用いて、分子内脱フッ素アミノ化反応を設計した。

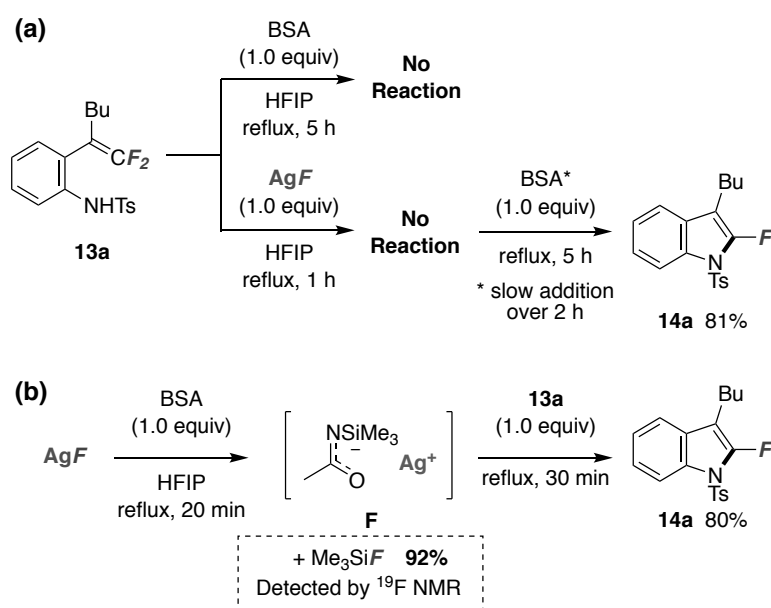
Scheme 7. Ag-catalyzed intramolecular defluoroamination of β,β-difluoro-*o*-sulfonamidostyrenes



ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) 溶媒中、β,β-ジフルオロ-*o*-スルホンアミドスチレン **13** に対して、1価の銀錯体を作用させると、フルオロインドール **14** が得られた。この反応では、フッ素脱離後に反応不活性なフッ化銀が生じるため、このままでは反応は触媒的に進行しない。そこで、フッ素と親和性の高い有機ケイ素化合物である*N,O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) を添加したところ、反応の触媒化に成功した (Scheme 7)。

反応機構を明らかにするため、BSAの役割を調べた。**13a**に対してBSAもしくはフッ化銀のみを作用させても反応が起らなかったが、フッ化銀を加えた後にBSAを作用させると**14a**が得られた (Scheme 8a)。ここで、フッ化銀とBSAをあらかじめ混合すると、¹⁹F NMR測定によりトリメチルシリルフルオリドが観測できた (Scheme 8b)。これはカチオン性銀錯体 **F** の生成を意味しており、これに対して**13a**を作用させると円滑に環化反応が進行した。

Scheme 8. Mechanistic studies on Ag-catalyzed cyclization



これらの結果より、反応で生じるフッ化銀から BSA によって反応活性なカチオン性銀錯体 **F** が再生されることを明らかにした。

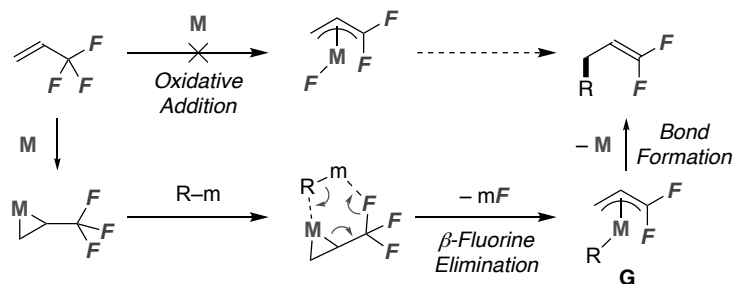
第5章 ニッケル触媒を用いた2-トリフルオロメチル-1-アルケンによるインドールのジフルオロアリル化

前章までで、遷移金属触媒を用いたアルケン部位での結合形成にフッ素脱離を組み合わせるにより、C-F結合の活性化が行えることを示した。本手法に対して汎用性のさらなる拡大を狙い、より困難なトリフルオロメチル基の C-F 結合活性化に挑戦した。すなわち、2-トリフルオロメチル-1-アルケンから誘導される含フッ素メタラシクロプロパンから、求核的な金属反応剤によりフッ素脱離とフッ素捕捉を同時に行えば、ジフルオロアリル金属 **G** への変換を経てカップリング反応（形式的な辻-Trost 反応）が達成できると考えた (Scheme 9)。具体的には、メタル化したインドールを求核剤として使い、2-トリフルオロメチル-1-アルケンの C-F 結合活性化を経るインドールの位置選択的ジフルオロアリル化を行った。

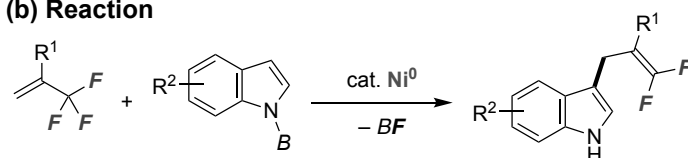
2価ニッケル触媒とボラート存在下、トリフルオロメチルアルケン **15** とインドール **16** とを反応させると、3位が選択的にジフルオロアリル化されたインドール **17** が得られた (Scheme 10a)。本反応の機構を調べるため、トリフルオロメチルアルケン **15a** に対して化学量論量の0価ニッケルおよび 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (dppf) を作用させた。その結果、 π -アリルニッケルではなくニッケラシクロプロパン **18a** の生成が ^{19}F および ^{31}P NMR で確認できた。この **18a** を用いて、ボラートとインドールから生成する *N*-インドリルボラート **19a** を作用させたところ、同じジフルオロアリル化されたインドール **17a** が得られた (Scheme 10b)。これらの結果は、フッ素脱離とフッ素捕捉が同時に進行して C-F 結合の切断が起こる、想定した機構と矛盾しない。

Scheme 9. Defluorinative coupling of CF_3 -alkenes with indoles

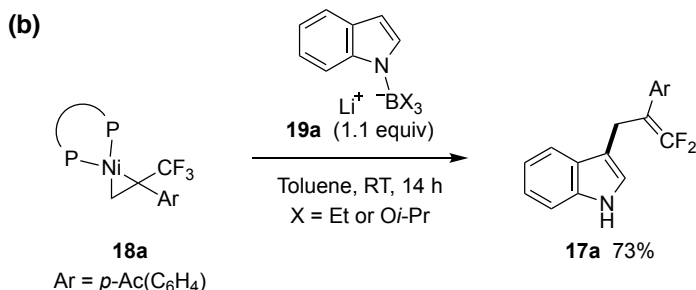
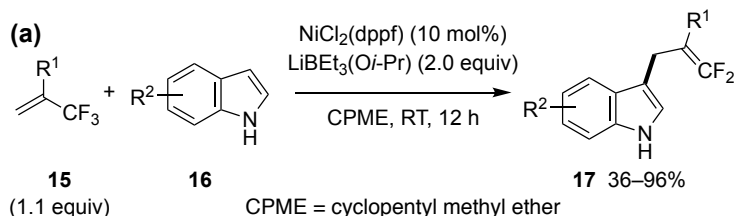
(a) Concept (Formal Tsuji-Trost reaction)



(b) Reaction



Scheme 10. Difluoroallylation of indoles



これらの結果は、フッ素脱離とフッ素捕捉が同時に進行して C-F 結合の切断が起こる、想定した機構と矛盾しない。

この反応では、トリフルオロメチル基の C-F 結合のうち一本だけを選択的に活性化することに成功している。

第 6 章 総括

本研究では、フルオロアルケン類に対して遷移金属触媒とフッ素捕捉剤を組み合わせた触媒系を採用することにより、活性化が困難とされてきた炭素-フッ素結合を効率的に切断し変換できる、汎用性の高い戦略を確立した。すなわち、フルオロアルケン類を用いて有機金属化合物に特有の素反応過程を行うことで、フッ素脱離可能な含フッ素遷移金属中間体を構築し、フッ素脱離による炭素-フッ素結合の切断を行うことで、その化学変換を達成した。さらに、触媒となる遷移金属に加えて、フッ素と親和性の高い金属化合物を合わせて用いることにより、フッ素脱離後に生じる金属フルオリドの配位子交換を経て、触媒が効率良く再生されることを明らかにした。これらの手法を用いることで、1,1-ジフルオロ-1-アルケンおよび 2-トリフルオロメチル-1-アルケンに対し、ビニル位あるいはアリル位炭素-フッ素結合の選択的かつ高効率な化学変換法を確立した。

【発表論文リスト】

- [1] Fujita, T.; Watabe, Y.; Ichitsuka, T.; Ichikawa, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13225.
- [2] Watabe, Y.; Kanazawa, K.; Fujita, T.; Ichikawa, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 3569.
- [3] Fujita, T.; Watabe, Y.; Yamashita, S.; Tanabe, H.; Nojima, T.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 964.

【参考論文】

- [1] Fujita, T.; Konno, N.; Watabe, Y.; Ichitsuka, T.; Nagaki, A.; Yoshida, J.; Ichikawa, J. *J. Fluorine Chem.*
doi: 10.1016/j.jfluchem.2018.01.004