

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05414

研究課題名(和文) フッ素置換錯体を基盤とする有機フッ素化合物の触媒的合成法

研究課題名(英文) Catalytic Syntheses of Organofluorine Compounds Based on Fluorine-Substituted Complexes

研究代表者

淵辺 耕平 (FUCHIBE, Kohei)

筑波大学・数理物質系・准教授

研究者番号：10348493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：有機フッ素化合物は、医農薬として近年特にその重要性を増している。本研究課題では、触媒による高効率合成を実現するための鍵活性種としてジフルオロカルベン錯体に着目し、その調製法と活用法を開発した。具体的には、ニッケル(II)および銅(I)錯体からそれぞれ対応するジフルオロカルベン錯体を調製することができ、例えばシリルジエノールエーテルを出発物質として、 $\text{R}_2\text{Si}(\text{OR})_2$ -および $\text{R}_2\text{Si}(\text{OR})_2$ -ジフルオロシクロペンタノン両異性体を作り分けることが可能となった。本研究課題で我々が構築した構造は生理活性化合物にもしばしば含まれる汎用性が高いものであり、将来の医農薬の開発・製造につながる。

研究成果の概要(英文)：Organofluorine compounds have increased their importance as pharmaceuticals and agrochemicals especially in recent years. We have focused our attention on difluorocarbene complexes that realize highly efficient syntheses of organofluorine compounds with metal catalysts. It was disclosed that nickel(II) and copper(I) complexes generate the corresponding difluorocarbene complexes and that selective syntheses of isomeric $\text{R}_2\text{Si}(\text{OR})_2$ - and $\text{R}_2\text{Si}(\text{OR})_2$ -difluorocyclopentanone derivatives, starting from common silyl dienol ethers, were facilitated. The structures which we successfully constructed in this project were commonly found in those of biologically active compounds, leading to development and efficient manufacturing of pharmaceuticals and agrochemicals in future.

研究分野：遷移金属錯体

キーワード：触媒 フッ素 カルベン錯体 医薬 農薬 ニッケル 銅

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は、医農薬として近年特にその重要性を増している。フッ素非置換の一般的な有機化合物の合成では、触媒的な手法を採用することが、現在の主流となっている。しかし、有機フッ素化合物の合成には今なお化学量論的な反応が利用されることが多く、効率の面で課題を残していた(図1)。

有機フッ素化合物(医農薬)の合成

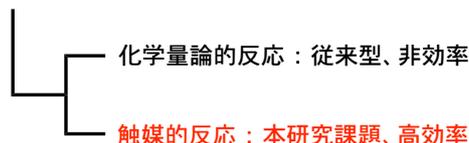


図1. 有機フッ素化合物の合成法 I

とりわけ遷移金属による触媒反応の導入が立ちおいていた要因の一つに、基盤となるフッ素置換錯体の不足がある。フッ素置換基は、フッ素の高い電気陰性度にもとづく電子求引性誘起効果と、非共有電子対に由来する電子供与性共鳴効果をあわせもつ。これら相反する効果は、フッ素置換錯体の反応性や安定性に複雑な擾動を与え、活性種としての魅力を高める反面、利用法開発を困難にする。また、フッ素置換基はフッ化物イオンとしての脱離能を有するため加水分解を起こすなど、フッ素非置換錯体にくらべて考慮すべき点が多く、触媒活性種としての利用が立ちおける原因となっていた。

2. 研究の目的

有機フッ素化合物の合成は、基本的に、フッ素の直接導入法とフルオロ炭素ユニットの導入法にわけられる(図2)。このうち後者は分子の骨格構築も織り込んだ手法であり、高い効率性が期待できる。

有機フッ素化合物(医農薬)の合成

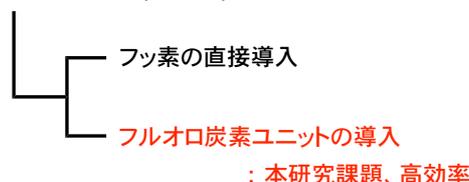


図2. 有機フッ素化合物の合成法 II

我々は、有機フッ素化合物合成を徹底的に高効率化するために、①フッ素置換錯体により触媒に進行する、②フルオロ炭素ユニット導入を狙った。

この目標を実現するためには、その基盤となる活性種の選択が大きな鍵となる。我々は、そのための新規フッ素置換錯体として、ジフルオロカルベン錯体 $L_nM=CF_2$ に着目した(L: 配位子, n: 配位数, M: 遷移金属、図3)。フッ素非置換のカルベン錯体 $L_nM=CR^1R^2$ は、有用合成中間体としてその地位を確立している。しかし我々が開発に着手した当時、ジフルオロカルベン錯体を合成に利用した例はなかった。

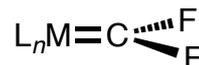


図3. ジフルオロカルベン錯体の構造

3. 研究の方法

ジフルオロカルベン錯体はその調製例も限られており、まずこれを確立する必要があった。我々は、ジフルオロカルベン錯体を発生させるための戦略として、以下に示す二つを策定した。すなわち、良い脱離基 LG を有するカルベン源 $M'-CF_2-LG$ を採用し、その α -脱離によりジフルオロカルベン錯体を効率良く発生させる(i)。また、中心金属上に電子供与性配位子 L を導入し、フッ素置換基により不安定化されていると考えられるジフルオロカルベン錯体を安定化する(ii)。

- (i) 良い脱離基を有するカルベン源の採用 (錯体発生速度論的促進)
- (ii) 中心金属への電子供与性配位子の導入 (錯体発生熱力学的促進)

また、生成物を医農薬として利用することを考え、用いるカルベン受容体および反応経路を設計した。

4. 研究成果

(1) ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体によるシリルエノールエーテルの触媒的ジフルオロシクロプロパン化反応

我々はまず、シリルエノールエーテルのジフルオロシクロプロパン化反応を開発した。先に述べた戦略に基づき詳細な検討を行った結果、強力な電子供与性を有するピンサー型 NHC 配位子をもつニッケル(II)錯体 **1** を触媒前駆体として、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)^[1] をカルベン源として用いると、目的のジフルオロシクロプロパン化が進行することを見出した(表1)。シリルエノールエーテルとしてさまざまな置換基を有するものが利用可能であり、対応するジフルオロ(シロキン)シクロプロパンを収率 63–78% で得た。また、ビニルエーテルでも同様なジフルオロシクロプロパン化が進行した(収率 40%)。

従来より、遊離ジフルオロカルベンを用いるジフルオロシクロプロパン化が知られていた。しかしこれらの手法は、カルベン発生に強塩基性条件や高温条件を要する。このため、シリルエノールエーテルへの適用は最近になるまで報告例がなかった。なおアルケンのジフルオロシクロプロパン化として見たとき、我々の手法は遷移金属触媒を利用する初めての例にもなった。

本反応の推定反応機構を、図4に示す。まず、ニッケル(II)錯体 **1** が TFDA と金属交換を起こし、ニッケル(II)カルボキシレート錯体が発生する。続いて脱炭酸が進行し、ジフルオロ(フルオロスルホニル)メチルニッケル(II)錯体が生じる。続いて二酸化硫黄とフッ化物イオンが脱離すること

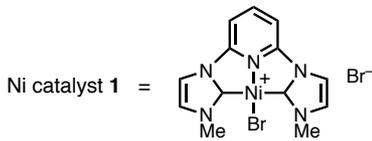
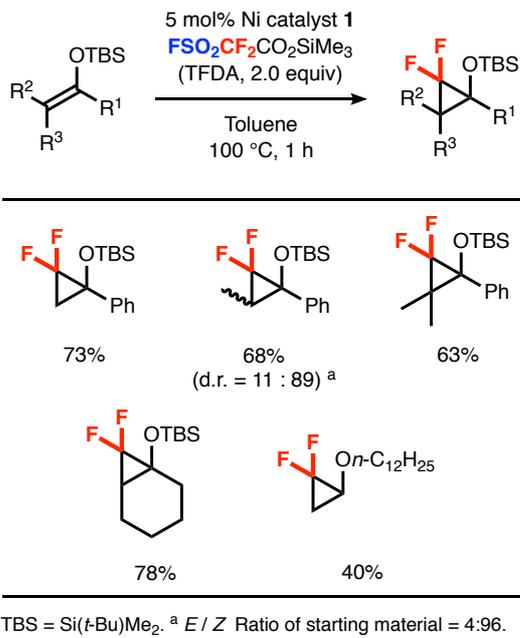


表 1. シリルエノールエーテルのジフルオロシクロプロパン化

で、ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体が生じる。ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体とシリルエノールエーテルのシクロプロパン化で、ジフルオロ(シロキシ)シクロプロパンが生成する。これと同時に、ニッケル(II)錯体 **1** が再生する。

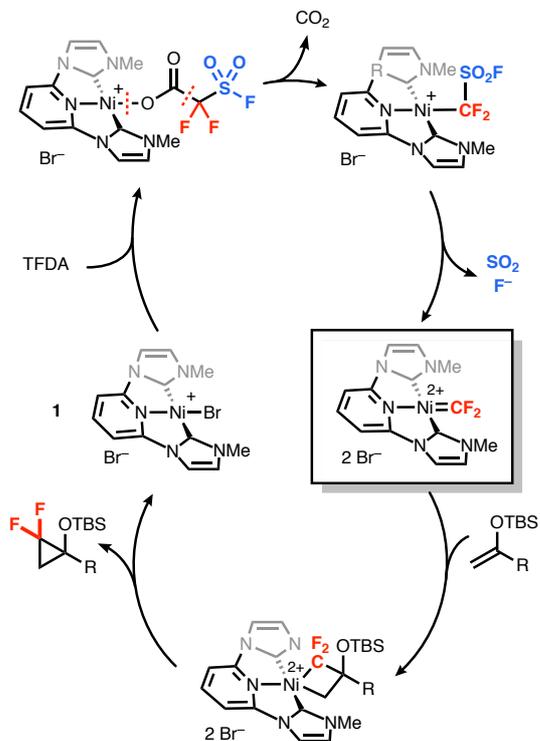


図 4. 推定反応機構

鍵中間体であるニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体を、アミノリシスを利用して同定することにも成功した。既知のルテニウム(II)ジフルオロカルベン錯体は、第一級アミンとカルベン炭素上で反応し、イソニトリル錯体を与えることが知られている^[2]。そこで、2,6-ジメチルアニリン存在下、ピンサー型 NHC-ニッケル(II) 錯体に TFDA を作用させた。得られた溶液を試料として、その高分解能質量スペクトルを測定したところ、対応するイソニトリル錯体に相当する質量電荷比と同位体パターンを有するイオンを観測した(図 5)。これは、遷移金属ジフルオロカルベン錯体を実験的に確認することに成功した、極めてまれな例である。

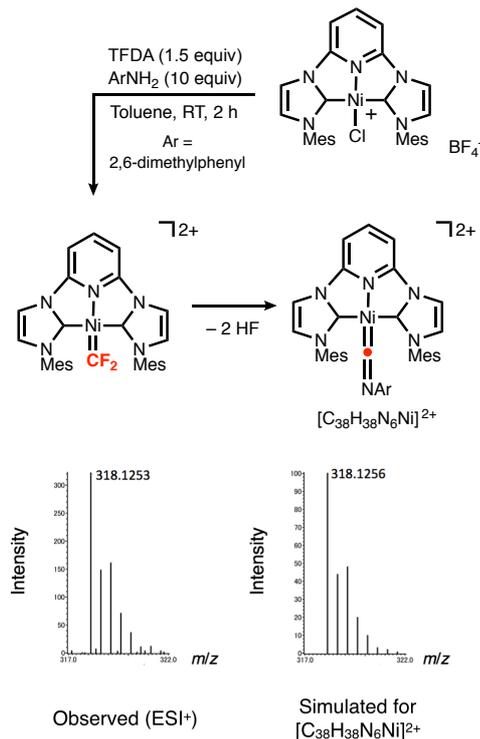
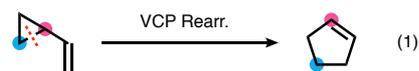


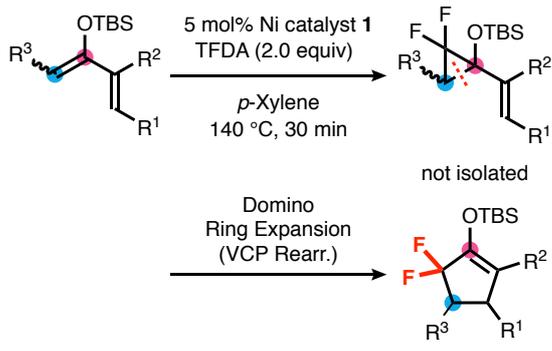
図 5. ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体のアミノリシス

(2) ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体によるシリルジエノールエーテルのドミノ ジフルオロシクロプロパン化/ビニルシクロプロパン転位: α,α -ジフルオロシクロペンタノン誘導体合成法

ビニルシクロプロパン転位 (VCP 転位、式 1) とは一般に、ビラジカル中間体を経て熱的に進行する [3+2] 型の環拡大反応である。



我々は、ニッケル(II)触媒によるシリルエノールエーテルのジフルオロシクロプロパン化をビニルシクロプロパン転位と組み合わせ、5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン (α,α -ジフルオロシクロペンタノン誘導体) を合成することを考えた(表 2)。すなわち種々の α,β -不飽和ケトンから調製したシリルジエノールエーテルに対し、140 °C においてジフル



	R ¹ = Ph	83%
	= <i>p</i> -ClC ₆ H ₄	79%
	= <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	80%
	= <i>n</i> -Pr	71%
	R ² = Me	73%
	R ² = Br	74%
	R ² = Ph	74%
	R ³ = Me	54% ^{a,b}
		60% ^c

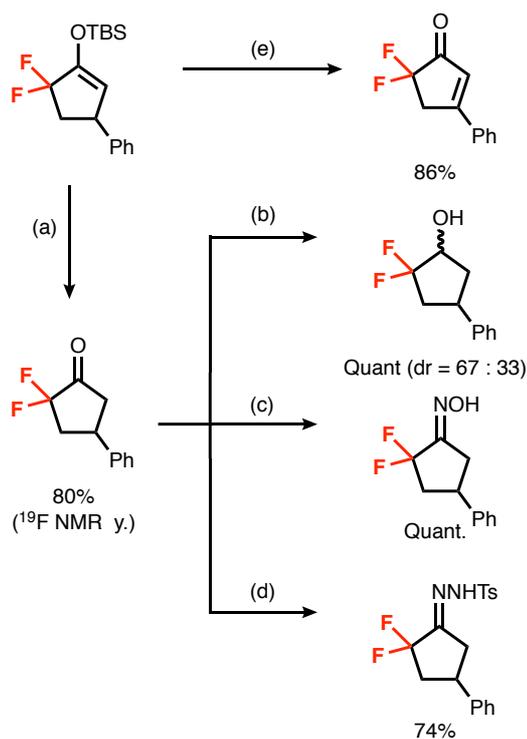
TBS = Si(*t*-Bu)Me₂. ^a ¹⁹F NMR yield based on (CF₃)₂C(C₆H₄*p*-CH₃)₂. ^b Single diastereomer. ^c Reaction was conducted with NaH (200 mol%) at 100 °C.

表 2. シリルジエノールエーテルからの 5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン合成

オロシクロプロパン化を施した。シロキシ置換したアルケン部位の選択的なジフルオロシクロプロパン化が進行したのち、生じたジフルオロ(ビニル)シクロプロパンの位置選択的ビニルシクロプロパン転位が起こり、期待した 5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンが収率 54–83% で得られた。一般に、*gem*-ジフルオロシクロプロパンではフッ素置換基の遠隔位の炭素-炭素結合が伸長しており、開裂が起こりやすい。このため、環拡大が位置選択的に進行したと理解できる。本手法は、ジフルオロカルベン錯体の反応性と *gem*-ジフルオロシクロプロパンの性質を組み合わせることで実現した合成反応ということになる。

シクロペンタノン^aは生理活性天然化合物に広く見られる基本的な構造であり、そのフッ素置換体の簡便合成法の開発は重要である。そこで、5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンの変換反応を試みた(図 6)。合成した 5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンに対して蟻酸酸性下、2 倍モル量のフッ化テトラブチルアンモニウムを作用させた。これによりシリルエノールエーテル部位の加水分解が進行し、対応する α,α -ジフルオロシクロペンタノン

が収率 80% で得られた(a)。続いて、そのケトンカルボニル基に対して各種官能基変換を行い、それぞれ対応する含フッ素アルコール(定量的, b)や含フッ素オキシム(定量的, c)、含フッ素ヒドラゾン(収率 74%, d)を得た。含フッ素ヒドラゾンについては単結晶 X 線構造解析を行い、ジフルオロメチレン部位が予測した位置に導入されていることを確認した(図 7)。このほか、5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンに対して *N*-ブロモスクシンイミドを作用させ、 α,α -ジフルオロシクロペンタノンを収率 86% で得ている(e)。



^a TBAF (2.0 equiv), THF/HCO₂H/H₂O (6:3:1), 55 °C, 1.5 d. ^b NaBH₄ (2.0 equiv), MeOH, reflux, 2 h. ^c NH₂OH·HCl (1.5 equiv), MeOH, 50 °C, 12 h. ^d TsNHNH₂ (1.5 equiv), MeOH, reflux, 9 h. ^e NBS (1.2 equiv), CH₂Cl₂ (0.007 M), RT, 4 d.

図 6. 5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンの変換反応

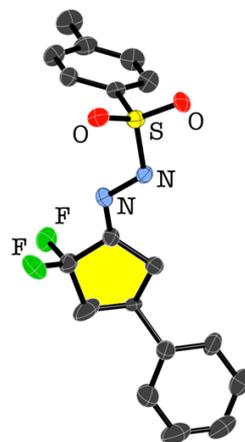
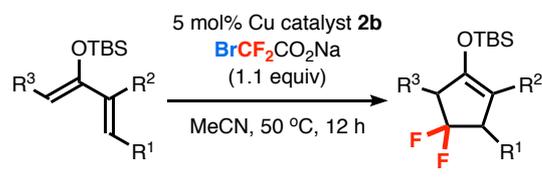


図 7. 含フッ素ヒドラゾンの ORTEP 図

(3) 銅(I)ジフルオロカルベン錯体によるシリルジエノールエーテルの[4+1]付加環化：β,β-ジフルオロシクロペンタノン誘導体合成法

遷移金属ジフルオロカルベン錯体を用いる利点の一つに、中心金属を変えることで反応経路を変更し、それまでとは異なる生成物を合成できることが挙げられる。具体的には、銅(I)ジフルオロカルベン錯体では、α,β-不飽和ケトン(オキサジエン)との[4+1]付加環化が進行することが知られている^[3]。この形式を、フッ素置換錯体で利用した。

検討の結果、4,7-ジメチルフェナントロリン配位子を有する銅(I)錯体 **2b** 存在下、シリルジエノールエーテルに対してプロモジフルオロ酢酸ナトリウムを作用させると、期待した 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン(β,β-ジフルオロシクロペンタノン誘導体)を収率 57-71%で合成できることを明らかとした(表 3)。すなわち、遷移金属ジフルオロカルベン錯体を利用して、α,α-およびβ,β-ジフルオロシクロペンタノン誘導体の両位置異性体を作りわけることに成功したことになる。



	R = H	71%
	R = Me	70%
	R = OMe	62%
	R = Br	59%
	2-naphthyl	59%
	Ph	69%
		63%
		57% (36 h)

TBS = Si(*t*-Bu)Me₂.

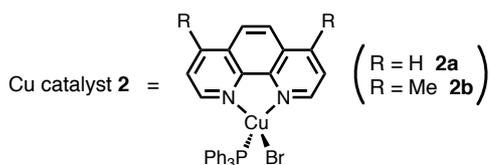
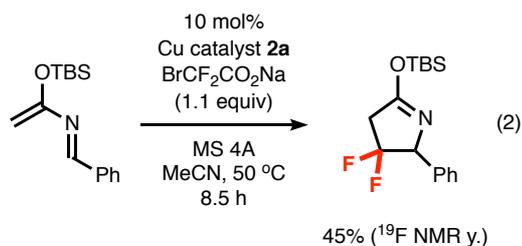


表 3. シリルジエノールエーテルからの 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン合成

この手法はシリルジエノールエーテルの窒素類縁体に適用することもでき、対応するフッ素置換ピロリン誘導体を合成することも可能となった(式 2)。



本反応の推定反応機構を、図 8 に示す。まず、銅(I)錯体がプロモジフルオロ酢酸ナトリウムと金属交換を起こし、銅(I)カルボキシレート錯体が発生する。ここから脱炭酸が進行したのち臭化物イオンが脱離することによって、銅(I)ジフルオロカルベン錯体が生じる。この銅(I)ジフルオロカルベン錯体が、(i)カルベン炭素上に直接シリルジエノールエーテルの求核攻撃を受けるか、または(ii)いったん銅(I)上にシリルジエノールエーテルの求核攻撃を受けたのち転位を起こすことで、ジフルオロアルキル銅(I)錯体が発生する。続いて、マイケル型の 5-endo-trig 環化が進行すれば、4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンが生成することになる。なお、銅(I)ジフルオロカルベン錯体は、ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体の場合と同様、プチルイソニトリル錯体の形でその生成を確認している。

上述の手法で合成した 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンを利用することで、生理活性化合物として期待されるβ-フルオロシクロペンタノン誘導体を合成することもできた(図 9)。すなわち 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンに対し、蟻酸酸性下 2 倍モル量のフッ化テトラブチルアンモニウムを作用させた。脱シリル化と脱フッ化水素が連続して進行し、それぞれ対応する 3-フルオロ-2-シクロペンテン-1-オンを収率 81-89%で得た。

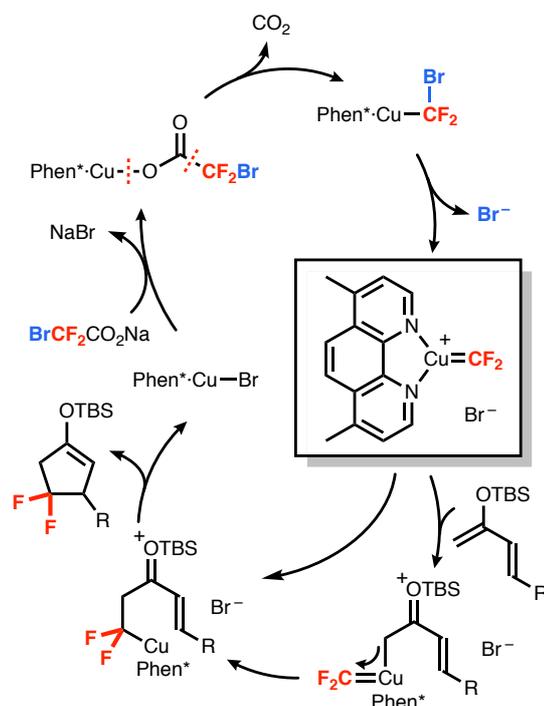


図 8. 推定反応機構

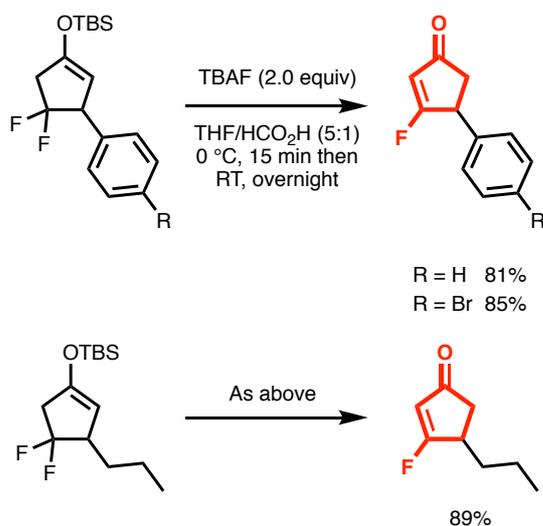


図 9. 3-フルオロ-2-シクロペンテン-1-オン合成

このように我々は本研究課題において、これまで有機合成化学に利用されてこなかった遷移金属ジフルオロカルベン錯体の新規調製法とその利用法を開発した。具体的には、ニッケル(II)および銅(I)ジフルオロカルベン錯体の利用に成功し、医薬品などとして有望な α,α -および β,β -ジフルオロシクロペンタノンの両誘導体とその類縁化合物の選択的合成法を確立した。

参考文献

- [1] Dolbier, W. R., Jr.; Tian, F.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Ait-Mohand, S.; Bautista, O.; Buathong, S.; Marshall Baker, J.; Crawford, J.; Anselme, P.; Cai, X. H.; Modzelewska, A.; Koroniak, H.; Battiste, M. A.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 459.
- [2] Clark, G. R.; Hoskins, S. V.; Jones, T. C.; Roper, W. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 719.
- [3] a) Storm, D. L.; Spencer, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1865; b) Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

- 1) Fuchibe, K.; Takayama, R.; Ichikawa, J. "Metal-Free Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanone Derivatives via Regioselective Difluorocyclopropanation/VCP Rearrangement of Silyl Dienol Ethers," *ARKIVOC* **2018**, *ii*, 72–80 (査読有, DOI: 10.24820/ark.5550190.p010.290).
- 2) 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-Difluorocarbene Comp-

lexes and Free Difluorocarbene," *Synthesis* **2018**, *50*, 514–528 (査読有, DOI: 10.1055/s-0036-1591728).

- 3) Fuchibe, K.; Aono, T.; Hu, J.; Ichikawa, J. "Copper(I)-Catalyzed [4 + 1] Cycloaddition of Silyl Dienol Ethers with Sodium Bromodifluoroacetate: Access to β,β -Difluorocyclopentanone Derivatives," *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4502–4505 (査読有, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02085).
- 4) Aono, T.; Sasagawa, H.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. "Regioselective Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanone Derivatives: Domino Nickel-Catalyzed Difluorocyclopropanation/Ring Expansion Sequence of Silyl Dienol Ethers," *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5736–5739 (査読有, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02726).

[学会発表] (計 20 件)

- 1) Fuchibe, K., "Method for the Synthesis of Pinpoint-Fluorinated PAHs from 1,1-Difluoroallenes," The International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017, 2017, Ho Chi Minh City (Vietnam).
- 2) 青野竜也, 胡極, 篠川恒, 瀧辺耕平, 市川淳士, "遷移金属触媒による位置選択的ジフルオロメチレン挿入法:ジフルオロシクロペンタノン誘導体の合成," 第 62 回有機金属化学討論会, 2015, 関西大学.
- 3) Fuchibe, K., Aono, T., Hu, J., Takayama, R., Koseki, Y., Bando, M., Ichikawa, J., "Catalytic Introduction of Difluoromethyl and Difluoromethylene Groups with Difluorocarbene and Its Complexes," The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), 2015, Honolulu (USA).

[図書] (計 2 件)

- 1) 瀧辺耕平, 丸善, 有機合成実験法ハンドブック, 2015, pp.71–73.
- 2) 瀧辺耕平, 市川淳士, シーエムシー出版, 有機分子触媒の開発と工業利用, 2018, pp. 152–163.

[その他]

ホームページ:

http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji_lab/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧辺 耕平 (FUCHIBE, Kohei)
筑波大学・数理物質系・准教授
研究者番号: 10348493