

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20939

研究課題名(和文) 触媒的フッ素脱離による含フッ素化合物の系統的合成

研究課題名(英文) Systematic Synthesis of Fluorine-Containing Compounds via Transition Metal-Catalyzed 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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：金属によるフッ素脱離を広範な有機金属化学反応に適用し、含フッ素化合物の触媒的合成法を確立した。一般に用いられる有機金属化学の素反応過程とフッ素脱離を組み合わせて、反応設計を行った。ここでは、主に (i) 求電子的活性化 (ii) 酸化的環化 (iii) 酸化的付加および挿入 を利用した。いずれの場合も、金属-フッ素結合を有する低反応性の副生成物が生じると考えられるが、適切な添加剤によって活性種を再生し、触媒化を達成した。

研究成果の概要(英文)：I established a methodology for the catalytic synthesis of fluorine-containing compounds by applying metal-mediated fluorine elimination to a wide variety of organometallic reactions. Rational combination of typical organometallic elementary steps with fluorine elimination processes enabled catalytic C-F bond activation. Herein, I mainly utilized (i) electrophilic activation of unsaturated bonds, (ii) oxidative cyclization, and (iii) an oxidative addition-insertion sequence, for the setup of organometallic intermediates suitable for fluorine elimination. Although, in such cases, inert metal fluorides were formed during reactions, I succeeded in regeneration of catalytically active species by addition of appropriate reagents.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 フッ素 金属触媒

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。このため、特に活性化されていない状態で、その切断を伴う化学変換を行うことは有機合成化学の長年の課題であった。近年では低原子価遷移金属による酸化的付加を利用した炭素-フッ素結合の切断法がいくつか開発されているものの、そのような反応では一般に過酷な条件が必要とされている。

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-フッ素脱離やα-フッ素脱離がある。有機金属化合物において金属のβあるいはα炭素上にフッ素置換基が存在すると、フッ素が脱離して金属-フッ素結合を生じ、同時に炭素-炭素二重結合(β-フッ素脱離)や炭素-炭素単結合(α-フッ素脱離)が生成する。こうしたβおよびα-フッ素脱離は、不活性な炭素-フッ素結合でも穏和な反応条件下で切断できるため、これらの化学変換に有望な素反応過程である。しかしながら、このような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。このため、βおよびα-フッ素脱離を有効活用した例は限られていた。

私はこれまでに、βおよびα-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。0価ニッケル錯体、含フッ素アルケン、およびアルキンの酸化的環化により生成するメタラサイクルからβおよびα-フッ素脱離が起こることを見出し、室温から80℃程度の穏和な条件下でフルオロシクロペンタジエン、ジフルオロジエン、さらにはフルオロアレーンの合成に成功した。ここでは、生成するニッケル-フッ素結合をフッ素と親和性の高い半金属化合物によって変換し、活性種へと戻すことで反応の触媒化も達成した。これらの反応では、複数のフッ素置換基を有する含フッ素アルケンを経てもなお、有用な含フッ素置換基を生成物内に残すことができた。

2. 研究の目的

本研究課題では、遷移金属触媒による炭素-フッ素結合切断の手法として、穏和な条件下で選択的かつ効率的に進行する「β-フッ素脱離」および「α-フッ素脱離」に着目し、これを活用する含フッ素化合物の汎用的合成法を確立する。ここでは、複数のフッ素置換基を有する基質の選択的な炭素-フッ素結合切断を行うことで、生成物の特定の位置にフッ素置換基を導入する。これにより、医農薬や各種材料等の広範な用途へ応用可能な含フッ素化合物群の合成を目指す。

3. 研究の方法

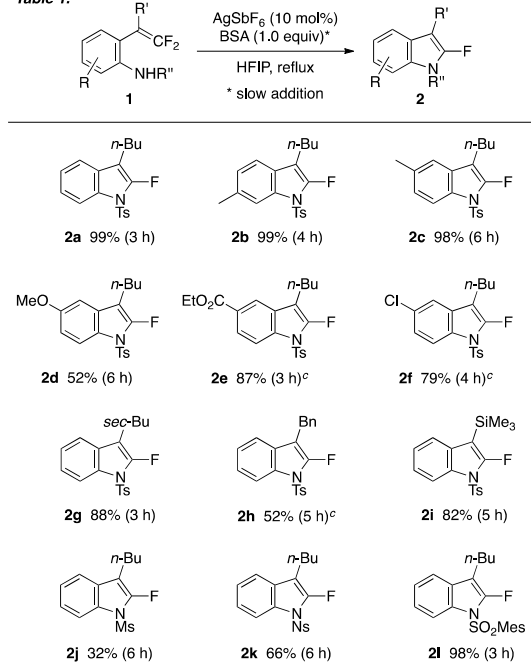
フッ素脱離を広範な有機金属化学反応に適用し、含フッ素化合物の触媒的合成法を

確立した。一般に用いられる有機金属化学の素反応過程とフッ素脱離を組み合わせ、反応設計を行った。ここでは、主に (i) 求電子の活性化 (ii) 酸化的環化 (iii) 酸化的付加および挿入 を利用した。いずれの場合も、金属-フッ素結合を有する低反応性の副生成物が生じると考えられるが、適切な添加剤によって活性種を再生し、触媒化を達成した。

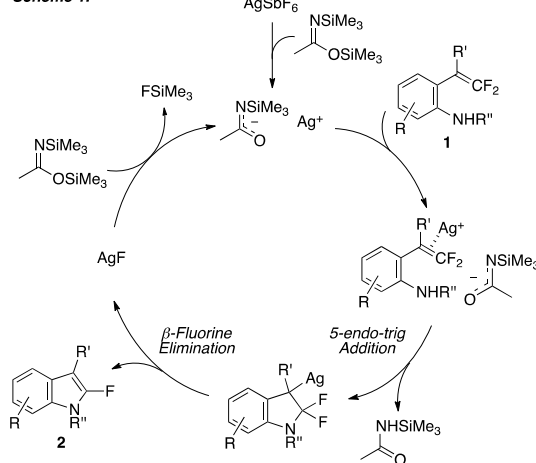
4. 研究成果

(1) 銀触媒によるフルオロインドール合成
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 1 に対して、1 価の銀錯体を使用させると、フルオロインドール 2 が得られた。さらに、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 (Table 1)。

Table 1.



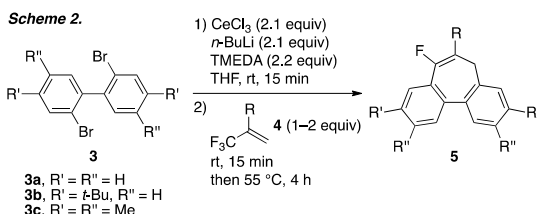
Scheme 1.



この反応ではまず、カチオン性銀(I)錯体によるジフルオロアルケン部位の求電子的活性化が起こり、1の分子内アミノメタリ化が進行する (Scheme 1)。続くβ-フッ素脱離によって、2-フルオロインドール2が生成物として得られる。反応で生成する不活性なフッ化銀(I)がBSAと反応することで、活性なカチオン性銀錯体が再生する。

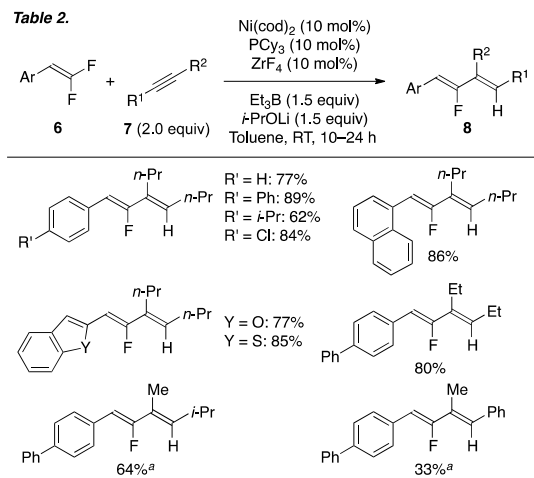
(2)セリウムを用いたドミノC-F結合活性化による七員環構築

2,2'-ジプロモビアリール3から調製される2,2'-ジリチオビアリールおよびN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンの混合物に対して塩化セリウム(III)を作用させ、さらに2-トリフルオロメチル-1-アルケン4と反応させたところ、二本のC-F結合が切断されて、フルオロジベンゾ[7]アヌレン5が得られた (Scheme 2)。この反応では、セリウムによるβ-フッ素脱離を伴うトリフルオロメチル-1-アルケン4のS_N2'反応およびS_NV反応が連続的に起こり、炭素七員環が構築された。



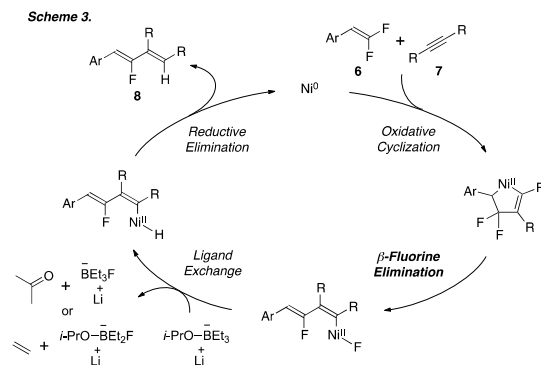
(3)ニッケル触媒によるアルキンのヒドロアルケニル化

0価ニッケル触媒およびトリエチルボランとリチウムイソプロポキシドから調製されるボラートの存在下、β,β-ジフルオロオスチレン6に対してアルキン7を作用させたところ、フッ素の脱離を伴うヒドロアルケニル化が進行し、2-フルオロ-1,3-ジエン8が得られた (Table 2)。この反応は、ジフルオロジエンにも適用でき、フルオロトリエンを合成することもできた。



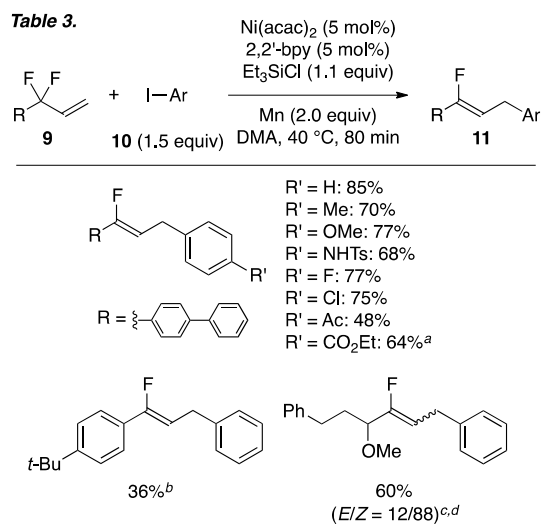
a: Single regioisomer.

この反応では、0価ニッケル、6、および7の酸化的環化によって生じるβ,β-ジフルオロニッケルシクロペンテンからのβ-フッ素脱離が進行する (Scheme 3)。生じるジエニルニッケルフルオリドは、ボラートとの金属交換による水素導入と続く還元的脱離によって、2-フルオロ-1,3-ジエン8を与える。



(4)ニッケル触媒によるジフルオロアリル化合物とヨウ化アリールとの還元的カップリング

ニッケル触媒、マンガン、およびクロロシランの存在下、ジフルオロアリル化合物9に対してヨウ化アリール10を作用させたところ、モノフルオロアルケン11が得られた (Table 3)。この反応は、様々な置換基を有するジフルオロアリル化合物9およびヨウ化アリール10に適用することができた。



a: Me₃SiCl (1.5 equiv). b: Yield was determined by ¹⁹F NMR measurement using PhCF₃ as an internal standard. c: DMF, 90 °C. d: Diastereomer ratio was determined by ¹⁹F NMR measurement.

この反応は、ヨウ化アリール10の酸化的付加から開始すると考えられ、途中でマンガンによる還元を受けながら、ジフルオロアリル化合物9の挿入およびβ-フッ素脱離によってモノフルオロアルケン11が生成する。現在、反応機構の詳細について、引き続き検討を行っている。

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 11 件)

- (1) Takeshi Fujita, Naruki Konno, Yota Wababe, Tomohiro Ichitsuka, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida, Junji Ichikawa, “Flash generation and borylation of 1-(trifluoromethyl)vinyllithium toward synthesis of α -(trifluoromethyl)styrenes”, 査読有, Journal of Fluorine Chemistry, 207 巻, 2018, 72–76, DOI: 10.1016/j.jfluchem.2018.01.004, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022113917305420>
- (2) Takeshi Fujita, Ryo Kinoshita, Tsuyoshi Takanohashi, Naoto Suzuki, Junji Ichikawa, “Ring-size-selective construction of fluorine-containing carbocycles via intramolecular iodoarylation of 1,1-difluoro-1-alkenes”, 査読有, Beilstein Journal of Organic Chemistry, 13 巻, 2017, 2682–2689, DOI: 10.3762/bjoc.13.266, <https://www.beilstein-journals.org/bjoc/articles/13/266>
- (3) Kohei Fuchibe, Kento Shigeno, Nan Zhao, Hiromichi Aihara, Rikuo Akisaka, Toshiyuki Morikawa, Takeshi Fujita, Kie Yamakawa, Toshihiro Shimada, Junji Ichikawa, “Pinpoint-fluorinated polycyclic aromatic hydrocarbons (F-PAHs): Syntheses of difluorinated subfamily and their properties”, 査読有, Journal of Fluorine Chemistry, 203 巻, 2017, 173–184, DOI: 10.1016/j.jfluchem.2017.09.002, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022113917303718>
- (4) Yota Watabe, Kohei Kanazawa, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Nickel-Catalyzed Hydroalkenylation of Alkynes through C-F Bond Activation: Synthesis of 2-Fluoro-1,3-dienes”, 査読有, Synthesis, 49 巻, 2017, 3569–3575, DOI: 10.1055/s-0036-1588842, <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1588842>
- (5) Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Synthetic Methods for Ring-Fluorinated Pyrrole Derivatives”, 査読有, Heterocycles, 95 巻, 2017, 694–714, DOI: 10.3987/REV-16-SR(S)6, <https://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/abst/24897>
- (6) Ikko Takahashi, Masaki Hayashi, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Bronsted Acid-catalyzed Tandem Cycloaromatization of Naphthalene-based Bisacetals: Selective Synthesis of ortho-Fused Six-hexagon Benzenoids”, 査読有, Chemistry Letters, 46 巻, 2017, 392–394, DOI: 10.1246/cl.161122, <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.161122>
- (7) Kazuya Saito, Takaaki Ikeda, Yasuhisa Yamamura, Hideki Saitoh, Mafumi Hishida, Yutaro Kobayashi, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Cell-quintupling: Structural phase transition in a molecular crystal, bis(trans-4-butylcyclohexyl)methanol”, 査読有, The Journal of Chemical Physics, 146 巻, 2017, 74503, DOI: 10.1063/1.4976318, <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.4976318>
- (8) Takeshi Fujita, Marina Takazawa, Kazuki Sugiyama, Naoto Suzuki, Junji Ichikawa, “Domino C-F Bond Activation of the CF₃ Group: Synthesis of Fluorinated Dibenzo[*a,c*][7]annulenes from 2-(Trifluoromethyl)-1-alkenes and 2,2'-Diceribiaryls”, 査読有, Organic Letters, 19 巻, 2017, 588–591, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03743, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.6b03743>
- (9) Takeshi Fujita, Ikko Takahashi, Masaki Hayashi, Jingchen Wang, Kohei Fuchibe, Junji Ichikawa, “Facile Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Bronsted Acid Catalyzed Dehydrative Cycloaromatization of Carbonyl Compounds in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol”, 査読有, European Journal of Organic Chemistry, 2017, 262–265, DOI: 10.1002/ejoc.201601406, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.201601406>
- (10) Naoto Suzuki, Takeshi Fujita, Konstantin Yu. Amsharov, Junji Ichikawa, “Aluminium-mediated aromatic C-F bond activation: regioswitchable construction of benzene-fused triphenylene frameworks”, 査読有, Chemical Communications, 52 巻, 2016, 12948–12951, DOI: 10.1039/c6cc07199f, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLandin/g/2016/CC/C6CC07199F#!divAbstract>
- (11) Takeshi Fujita, Yota Watabe, Shigeyuki Yamashita, Hiroyuki Tanabe, Tomoya Nojima, Junji Ichikawa, “Silver-catalyzed Vinylic C-F Bond Activation: Synthesis of 2-Fluoroindoles from β,β -Difluoro-*o*-sulfonamidostyrenes”, 査読有, Chemistry Letters, 45 巻, 2016, 964–966, DOI: 10.1246/cl.160427, <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.160427>

〔学会発表〕(計 16 件)

- (1) 渡部陽太・武石匡史・藤田健志・市川淳

- 士, 「ロジウム(I)触媒による炭素-酸素結合活性化を経由したビフェニレンと酢酸ビニルの[4+2]環化:置換フェナントレンの合成」, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年 3 月 22 日, 千葉県船橋市 日本大学
- (2) Yota, Wababe, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Defluorinative Arylation of Fluoroalkenes via Transition Metal-Catalyzed Fluorine Elimination”, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年 3 月 20 日, 千葉県船橋市 日本大学
- (3) 藤田健志, 「金属触媒によるフッ素脱離を活用した炭素-フッ素結合活性化法 ~ フロン類の有効再利用に向けて~」, K-CONNEX ファーストコンタクトプログラム (招待講演), 2018 年 2 月 22 日, 大阪府摂津市 ダイキン工業株式会社
- (4) 藤田健志, 「フロンガスの有効再利用を指向した触媒的炭素-フッ素結合活性化法」, CUPAL ワークショップ (招待講演), 2017 年 11 月 27 日, 茨城県つくば市 物質・材料研究機構
- (5) 渡部陽太・小林優太郎・金沢康平・藤田健志・市川淳士, 「Ni 触媒を用いたアリル位およびビニル位 C-F 結合活性化を経るフルオロアルケン合成」, 第 40 回フッ素化学討論会, 2017 年 11 月 15 日, 鳥取県鳥取市 鳥取県立県民文化会館
- (6) 藤田健志・小林優太郎・金沢康平・渡部陽太・市塚知宏・高橋一光・市川淳士, 「ニッケル触媒による β -フッ素脱離を活用したアリルおよびビニル炭素-フッ素結合活性化: 還元的カップリングとヒドロアルケニル化」, 第 64 回有機金属化学討論会, 2017 年 9 月 8 日, 宮城県仙台市 東北大学
- (7) 渡部陽太・市塚知宏・金沢康平・藤田健志・市川淳士, 「遷移金属によるフッ素脱離過程を活用したビニル位炭素-フッ素結合活性化: フルオロアレン類の簡便合成法」, 第 111 回有機合成シンポジウム, 2017 年 6 月 8 日, 岡山県岡山市 岡山大学
- (8) 林雅樹・高橋一光・藤田健志・市川淳士, 「不定形高次多環式芳香族炭化水素の合成法: TfOH-in-HFIP 触媒によるタンデム型芳香環増環法」, 第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2017 年 5 月 20 日, 東京都豊島区 学習院大学
- (9) 戸村文弥・藤田健志・市川淳士, 「環状共役トリエノンとボランによるトロピリウム合成とその発光特性」, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 18 日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学
- (10) 福田拓也・鈴木直人・藤田健志・市川淳士, 「酸によるヘテロ芳香族炭素-フッ素結合活性化: 縮合ヘテロ環化合物の合成」, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 17 日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学
- (11) 高橋一光・藤田健志・市川淳士, 「プレnstेटド酸触媒による不活性アルキンの分子内ヒドロアリル化: フェナセン類の高効率合成」, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 17 日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学
- (12) 藤田健志・森岡龍太郎・在田知央・市川淳士, 「ジフルオロホモアリル化合物の求核的 5-endo-trig 環化: フッ素置換ジヒドロヘテロールの合成」, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16 日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学
- (13) 林雅樹・高橋一光・藤田健志・市川淳士, 「プレnstेटド酸触媒によるカチオン環化反応を用いたタンデム型芳香環増環法」, 第 6 回 CSJ 化学フェスタ, 2016 年 11 月 16 日, 東京都江戸川区 タワーホール船堀
- (14) 渡部陽太・山下茂之・野島智也・藤田健志・市川淳士, “Silver-Catalyzed Vinylic C-F Bond Activation: Synthesis of 2-Fluoroindoles from β,β -Difluoro-*o*-sulfonamidostyrenes”, 第 63 回有機金属化学討論会, 2016 年 9 月 14 日, 東京都新宿区 早稲田大学
- (15) Kohei Kanazawa, Yota Watabe, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Nickel-Catalyzed Hydroalkenylation of Alkynes via C-F Bond Activation: 2-Fluoro-1,3-diene Synthesis”, 20th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2016 年 7 月 14 日, 京都府京都市 京都テルサ
- (16) Yota Watabe, Shigeyuki Yamashita, Tomoya Nojima, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “2-Fluoroindole Synthesis via Silver-Catalyzed 5-endo-trig Cyclization of β,β -Difluorostyrenes”, The 12th International Symposium on Organic Reactions”, 2016 年 4 月 23 日, 京都府京都市 京都テルサ

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 1、1、1、3、3、3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールと脂肪族炭化水素系溶媒を用いた二相系反応媒体
 発明者: 市川淳士、藤田健志、高橋一光
 権利者: 同上
 種類: 特許
 番号: 解く含 2017-039790
 出願年月日: 2017 年 3 月 2 日
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

TRIOS

<http://www.trios.tsukuba.ac.jp/researcher/000000>

0665

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-9666-022X>

ResearcherID

<http://www.researcherid.com/rid/Q-5564-2017>

市川淳士研究室ウェブサイト

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