

令和元年6月18日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04105

研究課題名(和文) ピンポイントフッ素化した多環式芳香族化合物の系統的合成と機能開発

研究課題名(英文) Development of Systematic Methods for Regioselective Syntheses of Fluorine-Substituted Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

研究代表者

市川 淳士 (Ichikawa, Junji)

筑波大学・数理工質系・教授

研究者番号：70184611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：フルオロアルケン(1,1-ジフルオロ-1-アルケン、1,1,2-トリフルオロ-1-アルケン、1,1-ジフルオロアレン、2-トリフルオロメチル-1-アルケン)の特異な反応性と、フッ素置換基の σ -カチオン安定化効果を利用して、フッ素置換した多環式芳香族炭化水素(F-PAH)の合成法を確立した。本研究課題で構築した独自のF-PAHライブラリを活用し、主として有機半導体の観点からその物性を調べた。具体的にはF-PAHのエネルギー準位や移動度、有機溶媒に対する溶解性、結晶中におけるパッキング構造を解明し、いずれもフッ素導入により好ましい影響をもたらされていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、F-PAH合成法の開発を通じて、有機合成化学におけるフッ素置換基の σ -カチオン安定化効果の有用性を実証した。F-PAHのみならず、含フッ素医薬品などの合成にもフッ素置換基の σ -カチオン安定化効果を利用することが可能である。

また、F-PAHはフッ素置換基をもたないPAHよりも空気酸化による劣化を起こしにくいこと、また、デバイス作成に際して高真空を必要としないなど、多くの有用な性質を備えていることを明らかにし、実用的な面からも社会に貢献できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We have developed the synthetic methods for fluorine-substituted polycyclic aromatic hydrocarbons (F-PAHs), which were based on the characteristic reactivities of fluoroalkenes (1,1-Difluoro-1-alkenes, 1,1,2-trifluoro-1-alkenes, 1,1-difluoroallenes, and 2-trifluoromethyl-1-alkenes) and the alpha-carbocation stabilizing effect of fluorine substituents. By using the F-PAH library originally built up in this project, their physical properties were investigated mainly from the viewpoint of organic semiconductors. Thus, advantageous effects of fluorine introduction were found on (i) the energy levels, (ii) mobilities, (iii) solubilities in organic solvents, and (iv) packing structures in crystals.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素 多環式芳香族炭化水素 チオフェン 触媒 カルボカチオン 環化 電子材料 有機半導体

1. 研究開始当初の背景

多環式芳香族炭化水素 (PAH) は、ベンゼン環が二炭素以上を共有して長く連結した化合物群である。PAH には、直線構造を有するものと曲折構造を有するものがある (図 1)。直線構造を有する PAH はアセンと呼ばれる。一方、曲折構造を有する PAH は、ジグザグ状のフェナセン、らせん状のヘリセン、環状のサーキュレン等にさらに細かく分類される。PAH は、その特徴的な 共役構造から一般に特異な電気的・光学的特性を示す。しかし PAH 全般の系統的・網羅的な合成法は未だ整備されておらず、加えて酸化への不安定性や有機溶媒に対する難溶性も、これら PAH による新材料開発やそのナノテクノロジーへの応用研究を阻んできた。

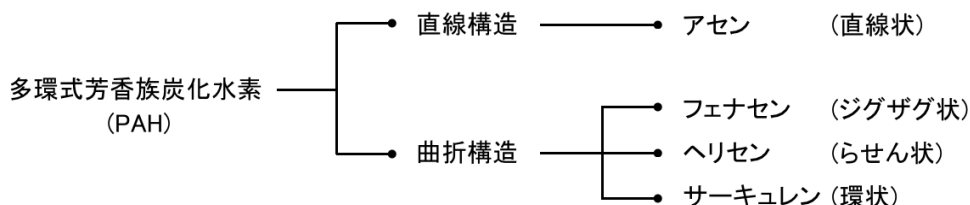


図 1. 多環式芳香族炭化水素の分類

2. 研究の目的

本研究ではまず、i) 特定の位置を選択的にフッ素置換した多環式芳香族炭化水素 (ピンポイントフッ素置換 PAH、F-PAH) の自在合成法を開発し、構築した F-PAH ライブラリを用いて主に有機半導体の観点から、ii) F-PAH の物性を系統的に調べた。

3. 研究の方法

我々は、フルオロアルケン (1,1-ジフルオロ-1-アルケン、1,1,2-トリフルオロ-1-アルケン、1,1-ジフルオロアレン、2-トリフルオロメチル-1-アルケン) の特異な反応性と、フッ素置換基の α -カチオン安定化効果 (図 2) に着目した。フルオロアルケンは、フッ素置換によりその不飽和結合部位が求電子的になっている。しかし、その反応性は必ずしも充分ではなく、ベンゼン環のような弱い求核剤との反応では、求電子的活性化 (求電子剤による活性化) が必要となる。我々は、遷移金属錯体やルイス酸によりフルオロアルケンの様々な形式の求電子的活性化を行い、具体的には Friedel-Crafts 型カチオン環化による多様な F-PAH の合成を目指した。

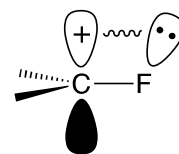


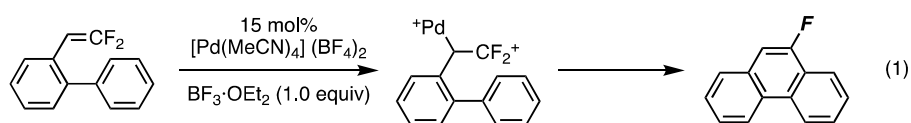
図 2. フッ素置換基の α -カチオン安定化効果

4. 研究成果

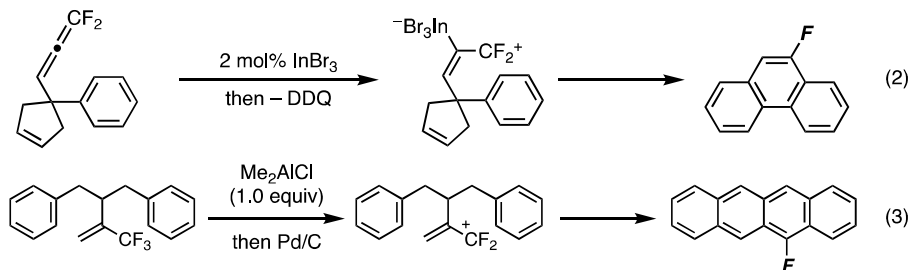
(1) F-PAH 自在合成法の開発とライブラリ構築

(1-1) モノフルオロ PAH 合成法

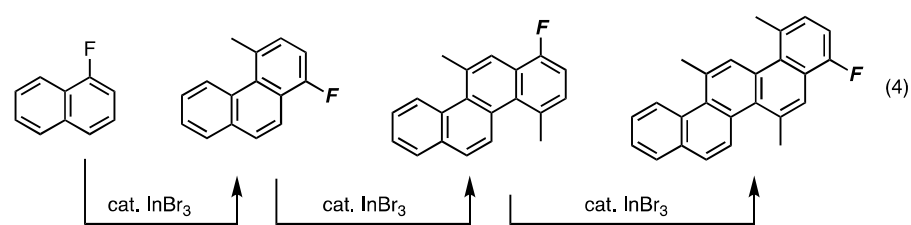
我々は、カチオン性パラジウム (II) 触媒を用いる 1,1-ジフルオロアルケンの Friedel-Crafts 型環化 (式 1)、



臭化インジウム (III) 触媒を用いる 1,1-ジフルオロアレンの Friedel-Crafts 型環化 (式 2)、アルミニウムルイス酸を用いる 2-トリフルオロメチル-1-アルケンの Friedel-Crafts 型環化 (式 3) を報告した。これらのうち、



の臭化インジウム (III) 触媒による環化を反復利用して、市販の 1-フルオロナフタレンからベンゼン環を一つずつ増環し、一連の化合物を得た (式 4)。



(1-2) ジフルオロ PAH 合成法

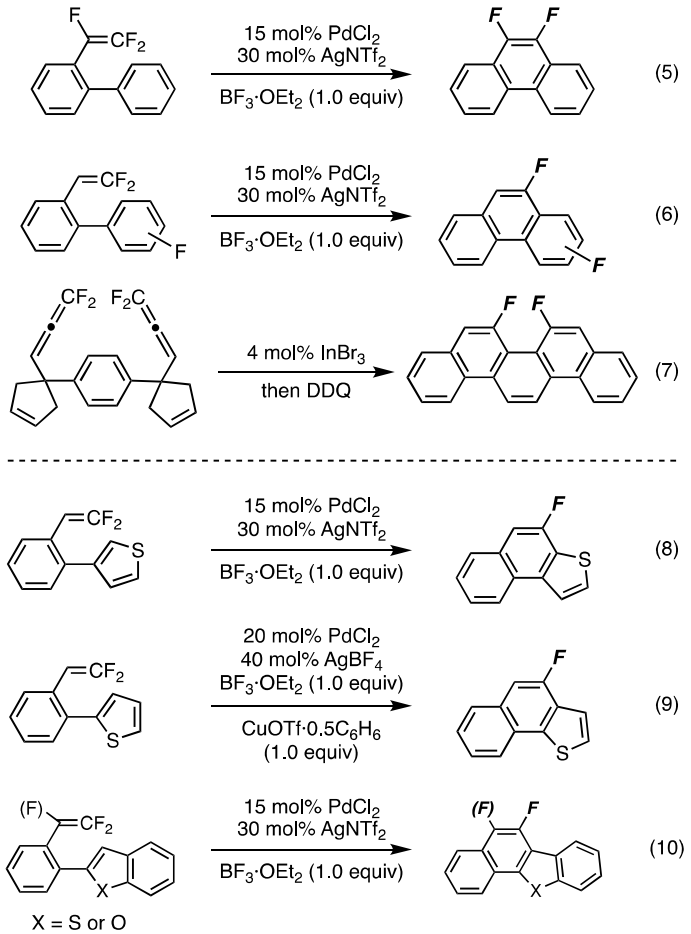
のカチオン性パラジウム(II)触媒を用いて 1,1,2-トリフルオロアルケンの環化を行い、種々の *vic*-ジフルオロ PAH を収率良く得た(式 5)。また、1,1-ジフルオロアルケンの環化基質に二つ目のフッ素置換基を導入し、隣接位でない位置にピンポイントでフッ素二置換したジフルオロ PAH も合成した(式 6)。の臭化インジウム(III)触媒による 1,1-ジフルオロアレンの環化をタンデム形式で行い、ジフルオロ PAH も合成した(式 7)。

(1-3) モノ(ジ)フルオロヘテロ PAH 合成法

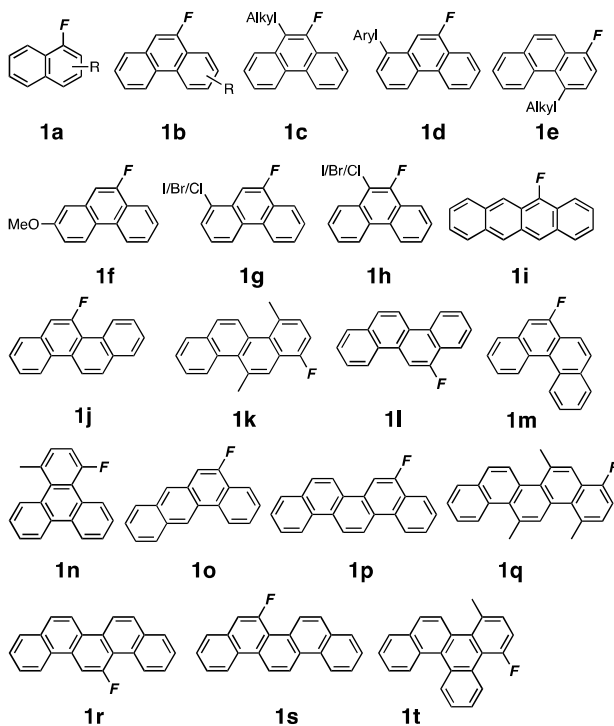
有機半導体には、ベンゼン環だけでなくチオフェン環を含むものも多くある。これらヘテロ PAH の合成を指向し、閉環部位としてチオフェン環を配置した。1,1-ジフルオロおよび 1,1,2-トリフルオロアルケンの環化(式 8,9)を行うことにより、フルオロナフトチオフェンを合成することができた。また、類縁体のナフトフランの合成にも成功した(式 10)。

(1-4) F-PAH ライブラリの構築

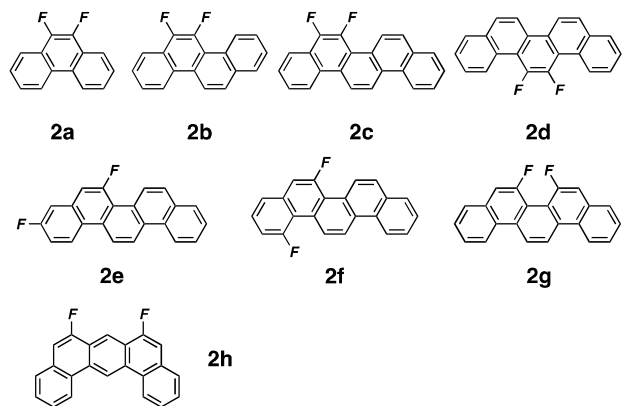
これまでに開発した反応を用いて、ピンポイントでモノフルオロおよびジフルオロ化した F-PAH のライブラリを構築した(図 3)。系統的にフッ素化された PAH のライブラリはこれまでになく、F-PAH の合成法を開発した我々独自の化合物ライブラリである。



Monofluoro PAHs



Difluoro PAHs



Mono(Di)fluoro HeteroPAHs

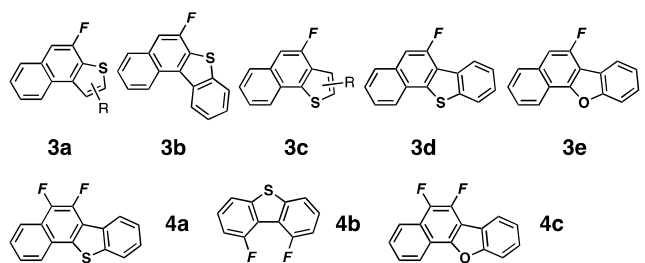


図 3. ピンポイント モノ(ジ)フルオロ (ヘテロ)PAH ライブラリ

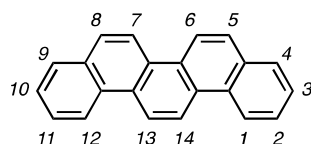
(2) F-PAH の物性と機能

我々は、フルオロアルケンの求電子的活性化を達成したことで、F-フェナセンを主とする F-PAH ライブラリを構築した。このライブラリを利用して、主に有機半導体の観点から F-PAH の物性を調べた。F-PAH の物性に関する系統的な研究例は、これまでに知られていない。

(2-1) F-PAH のエネルギー準位と半導体特性

化合物のエネルギー準位は、効率的な電子デバイスを作成する上で重要なパラメータである。まず紫外可視吸光スペクトルの吸収端から F-ピセンの HOMO-LUMO エネルギーギャップ E_g を求めたところ、3.61 eV から 3.69 eV であった(表 1)。これらの値はピセン(2.1 eV)には及ばないものの、フッ素の置換していないピセン(3.71 eV)に比べて例外なく小さくなっている。また、微分パルスボルタンメトリーから求めた F-ピセンの酸化電位 E_{OX} をもとに HOMO エネルギー準位 E_{HOMO} を見積もったところ、-5.84 eV から -5.72 eV であることが分かった。母核であるピセンの値は -5.62 eV であり、F-ピセンは HOMO エネルギー準位でも、例外なくピセンに比べて HOMO が深くなっている。すなわち、耐酸化性が向上している。 E_{HOMO} と E_g から、LUMO エネルギー準位 E_{LUMO} を見積もった結果、F-ピセンの E_{LUMO} は -2.23 eV から -2.03 eV であった。5-フルオロピセン(**1p**)と 13-フルオロピセン(**1r**)は実際に半導体特性を示し、その動作極性は p 型であった(表 2)。

表 1. ピンポイントモノ(ジ)フルオロピセンのエネルギー準位と溶解度



Entry	Compound		E_g	E_{HOMO}	E_{LUMO}	Solubility in THF	
			(eV)	(eV) ^a	(eV)	(10 ⁻² mol/L) ^b	(wt%)
1	5-Fluoropicene	1p	3.69	-5.72 (-0.10)	-2.03	1.4 (2)	0.48
2	6-Fluoropicene	1s	3.63	-5.72 (-0.10)	-2.09	16 (25)	5.3
3	13-Fluoropicene	1r	3.68	-5.75 (-0.13)	-2.07	9.3 (15)	3.1
4	13,14-Difluoropicene	2d	3.63	-5.81 (-0.19)	-2.18	2.8 (4)	0.98
5	1,6-Difluoropicene	2f	3.61	-5.84 (-0.22)	-2.23	8.1 (13)	2.9

^a The decrease against picene [$E_g(\text{picene}) = 3.71$ eV, $E_{HOMO}(\text{picene}) = -5.62$ eV] is indicated in parentheses.

^b The solubility relative to picene is indicated in parentheses.

フッ素で完全に置換したペルフルオロピセンは n 型の半導体特性を示すことが知られており、ピンポイントフッ素化 PAH はこの点でポリフルオロピセンとは異なる。13-フルオロピセン(**1r**)は、トルエンを用いた湿式のスピンキャスト法でもデバイスを作成することができた。これには、次に述べる溶解度向上の効果が現れている。

表 2. ピンポイント PAH の半導体特性

Compound		mobility / cm ² V ⁻¹ s ⁻¹	
		vacuum deposition	spin casting
5-Fluoropicene	1p	2.8 × 10 ⁻⁵	—
13-Fluoropicene	1r	6.6 × 10 ⁻²	1.3 × 10 ⁻⁴

(2-2) F-PAH の溶解度

PAH の溶解度は、先に述べたように湿式で有機半導体デバイスを作成する上で重要な要素である。我々は F-PAH ライブラリを活用して、THF への溶解度を調べた。Lambert-Beer の法則に基づいて F-PAH の溶解度を求めたところ、ピセンの THF への溶解度が 0.0064 mol/L (0.20 wt%) であったのに対し、フッ素を導入したピセンではいずれも溶解度の向上が認められ、特に 6-フルオロピセン(**1s**)はピセンの 25 倍(0.16 mol/L, 5.3 wt%)の溶解度を示した。F-PAH のこれらの溶解度と双極子モーメントの間に直接相関はないようだが、F-PAH の溶解度に対して、フッ素導入の強力な増強効果を初めて明らかにした。

(2-3) F-PAH の平面性

PAH の平面性は、その半導体特性を考える上で重要である。そこで、合成した F-ピセンの単結晶 X 線結晶構造解析を行い、平面性をピセンと比較した。その結果、モノフルオロピセンのねじれはピセンと比較してわずかに大きい程度であった(図 4)。

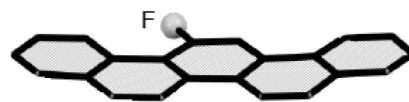


図 4 . 13-フルオロピセン (1r) の構造

また vic-ジフルオロピセンは、ピセンよりもむしろ平面性を

保っていた。tert-ブチル基やフェニル基などの置換基導入では、溶解度向上の代償として PAH の平面性を損なう場合がある。これに対してフッ素置換基は、その小ささゆえに平面性を保持できるのが強みである。

(2-4) F-PAH のパッキング構造

有機半導体の結晶中におけるパッキング構造は、その性能に大きく関係している。結晶中での F-PAH の配列を調べたところ、フッ素置換基に由来する特異な構造が見られた。例えば 9-フルオロフェナントレン 1f はその結晶構造において、フッ素置換したベンゼン環とメトキシ置換したベンゼン環の間に静電的相互作用に基づくとみられるスタッキングを起こしていた(図 5a)。また、C-F...H-C 相互作用を介した連結構造も有しており(図 5b)、F-PAH は結晶状態において共役面方向に配列し易い性質があることが分かった。この性質は、通常存在する C-H... π 相互作用を妨げることにもなる。これらの知見は、F-PAH を有機半導体として見たときの分子設計に重要な指針を与える。

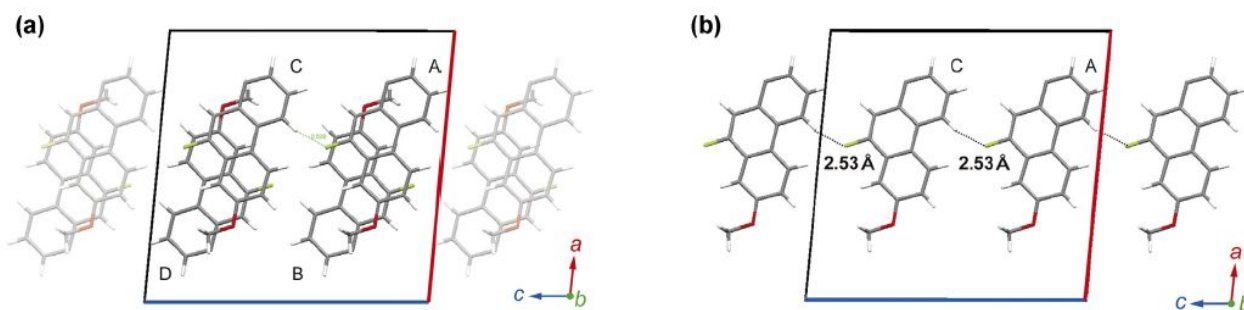


図 5 . 9-フルオロフェナントレン 1f のパッキング構造

(2-5) ^{19}F 核 NMR における低磁場シフト

^1H NMR において、芳香環に直接結合した ^1H 核が環電流の磁気異方性効果により低磁場シフトすることはよく知られている。この効果は ^{19}F NMR でも観測されると考えられるが、これまで系統的に調べた研究例はなかった。我々が単結晶 X 線結晶構造解析により構造を確定した F-PAH の ^{19}F NMR における化学シフトを詳細に調べたところ、モノフルオロ PAH ではその効果はおよそ 11–19 ppm、vic-ジフルオロ PAH ではおよそ 8–14 ppm であった。この知見は、今後 F-PAH の構造決定等に重要な役割を果たす。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件、全て査読あり)

1. Fujita, T.; Morioka, R.; Arita, T.; Ichikawa, J. “ sp^3 Carbon–Fluorine Bond Activation in 2,2-Difluorohomoallylic Alcohols via Nucleophilic 5-endo-trig Cyclisation: Synthesis of 3-Fluorinated Furan Derivatives”, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 12938–12941. DOI:10.1039/C8CC04643C [Cover Picture].
2. Fuchibe, K.; Oki, R.; Hatta, H.; Ichikawa, J. “Single C–F Bond Activation of the CF_3 Group with a Lewis Acid: CF_3 -Cyclopropanes as Versatile 4,4-Difluorohomoallylating Agents”, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 17932–17935. DOI:10.1002/chem.201805054.
3. Fujita, T.; Takahashi, I.; Hayashi, M.; Wang, J.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. “Facile Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Cycloaromatization of Carbonyl Compounds in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol”, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2, 262–265. DOI:10.1002/ejoc.201601406.
4. Takahashi, I.; Hayashi, M.; Fujita, T.; Ichikawa, J. “Brønsted Acid-catalyzed Tandem Cycloaromatization of Naphthalene-based Bisacetals: Selective Synthesis of ortho-Fused Six-hexagon Benzenoids”, *Chem. Lett.* **2017**, 46, 392–394. DOI:10.1246/cl.161122.

5. Fuchibe, K.; Hatta, H.; Oh, K.; Oki, R.; Ichikawa, J. “Lewis Acid-Promoted Single C–F Bond Activation of the CF₃ Group: S_N1'-type 3,3-Difluoroallylation of Arenes with 2-Trifluoromethyl-1-alkenes”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5890–5893. DOI:10.1002/anie.201701985.
6. Fuchibe, K.; Imaoka, H.; Ichikawa, J. “Synthesis of Pinpoint-Fluorinated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Benzene Ring Extension Cycle Involving Microwave-Assisted S_NAr Reaction”, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 2359–2363. DOI:10.1002/asia.201700870 [Cover Picture].
7. Fuchibe, K.; Shigeno, K.; Zhao, N.; Aihara, H.; Akisaka, R.; Morikawa, T.; Fujita, T.; Yamakawa, K.; Shimada, T.; Ichikawa, J. “Pinpoint-fluorinated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (F-PAHs): Syntheses of Difluorinated Subfamily and Their Properties”, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 173–184. DOI:10.1016/j.jfluchem.2017.09.002.
8. Fujita, T.; Kinoshita, R.; Takanohashi, T.; Suzuki, N.; Ichikawa, J. “Ring-Size-Selective Construction of Fluorine-Containing Carbocycles via Intramolecular Iodoarylation of 1,1-Difluoro-1-alkenes”, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2682–2689. DOI:10.3762/bjoc.13.266.
9. Fujita, T.; Sugiyama, K.; Sanada, S.; Ichitsuka, T.; Ichikawa, J. “Platform for Ring-Fluorinated Benzoheterole Derivatives: Palladium-Catalyzed Regioselective 1,1-Difluoroallylation and Heck Cyclization”, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 248–251. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03390.
10. Suzuki, N.; Fujita, T.; Amsharov, K. Y.; Ichikawa, J. “Aluminium-mediated Aromatic C–F Bond Activation: Regioswitchable Construction of Benzene-fused Triphenylene Frameworks”, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12948–12951. DOI: 10.1039/C6CC07199F [Cover Picture].
11. Fuchibe, K.; Abe, M.; Oh, K.; Ichikawa, J. “Preparation of 1,1-Difluoroallenes by Difluorovinylideneation of Carbonyl Compounds”, *Org. Synth.* **2016**, *93*, 352–366. DOI: 10.15227/orgyn.093.0352.

〔学会発表〕(計 58 件)

1. Ichikawa, J. “Single C–F Bond Activation of the CF₃ Group Using Lewis Acid Promoters”, 24th Winter Fluorine Conference, Florida (USA), 2019, 1, 13-18 [Invited].
2. Ichikawa, J. “Single C–F Bond Activation of the CF₃ Group Using Lewis Acid Promoters”, The 22nd International Symposium on Fluorine Chemistry, Oxford (UK), 2018, 7, 26 [Invited].
3. Ichikawa, J. “Syntheses of Fluorinated Cyclopentanone Derivatives via Regioselective CF₂ Insertion with Transition Metal Difluorocarbene Complexes”, The 253rd ACS National Meeting, San Francisco (USA), 2017, 4, 2 [Invited].

〔図書〕(計 2 件)

1. 淵辺耕平・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』「14. 有機触媒によるジフルオロカルベンの発生制御とその利用」, 2018、pp. 152-163.
2. 藤田健志・淵辺耕平・市川淳士、シーエムシー出版 『有機フッ素化合物の最新動向』「7. フッ素脱離を利用する炭素-フッ素結合活性化反応の現状」, 2018、pp. 74-93

〔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：特願 2017-039790

出願年：2017. 3. 2

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等：http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji_lab/

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者：なし