

令和元年6月6日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17899

研究課題名(和文)ケイ素-フッ素間の親和性を活用したポリフルオロ化合物の触媒的脱フッ素置換反応

研究課題名(英文)Catalytic defluorination of polyfluoro-compounds inducing substitution reactions utilizing affinity between silicon and fluorine atoms

研究代表者

菊島 孝太郎 (Kikushima, Kotaro)

立命館大学・薬学部・助教

研究者番号：40609880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒドロシランおよび触媒量のフッ化物塩を組み合わせることにより、ポリフルオロアレーンの脱フッ素水素化反応が進行することを見出した。種々のポリフルオロアレーンに対して有効であり、それぞれに対応する脱フッ素水素化生成物を与えた。量論反応および化学計算の結果、系中で発生するヒドロシリケートが鍵中間体であることが分かった。また本反応は協奏的な芳香族求核置換反応を経て進行することが明らかとなった。

有機ケイ素化合物としてエチニルシランやチエニルシランを用い、触媒量のフッ化物塩存在下でポリフルオロアルケンと反応させたところ、アルケン部位のフッ素原子が置換された生成物を与えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

含フッ素有機化合物は医薬品や農薬、機能性材料の創出において注目されているが、その合成は必ずしも容易ではない。本研究では含フッ素有機化合物の新たな合成法の創出を目的とし、フッ化物塩と有機ケイ素化合物を用いたポリフルオロ化合物の触媒的脱フッ素水素化および置換基導入反応を開発した。遷移金属を用いない触媒的脱フッ素水素化反応は前例がない。従来の遷移金属によるC-F結合活性化で問題となる金属-フッ素間の強い親和性を逆に活かし、ポリフルオロ化合物との付加脱離反応に組み込んだ。新たな還元的水素化反応や炭素-炭素結合形成反応であり、医薬品や機能性材料を合成する際の手段の一つとなる。

研究成果の概要(英文)：Hydrodefluorination of polyfluoroarenes proceeded in the presence of hydrosilane and a catalytic amount of fluoride salt. Various polyfluoroarenes could be employed as a substrate to afford the corresponding hydrodefluorination products. We carried out the stoichiometric reactions and computational chemistry to study the reaction mechanism. Hydrosilicates, which were generated in situ from hydrosilane and fluoride, are key intermediates for the hydrodefluorination. Moreover, the reaction proceeds through concerted aromatic nucleophilic substitution reaction.

When ethynylsilanes and thienylsilanes were used as a organosilicon compound, fluorine atoms attached to alkene moiety of polyfluoroalkenes were substituted with the corresponding carbon functional groups in the presence of fluoride salt.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素 水素化反応 置換反応 ケイ素

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

含フッ素有機化合物は、幅広い科学系分野でその重要性が益々認知されてきている。フッ素原子を導入した医薬品や農薬、有機材料が高い機能性を示すことが知られており、既に実用化されている。その反面、含フッ素有機化合物の自在合成は、有機合成化学が成熟しつつある現代でも依然として困難であり、産業的・学術的に切望されている。例えば、芳香環にフッ素原子を導入する触媒反応でさえ最近になってようやく報告された。

フッ素化反応と対照的な合成アプローチ、すなわちポリフルオロ化合物の脱フッ素を伴う置換基導入反応も有力な手法である。例えば、パーフルオロベンゼンやテトラフルオロエチレン (TFE) に有機リチウム種や有機マグネシウム種などの求核剤を作用させると、付加脱離反応を経由して有機基が導入される。また、後周期遷移金属 (Pd, Ni, Rh など) によってパーフルオロアレーンの C-F 結合が活性化されることが見出され、脱フッ素水素化やカップリング反応などの触媒的分子変換に展開されている。しかしながら遷移金属触媒による C-F 結合の活性化は、反応途中で強固な金属-フッ素結合を経由するため、触媒サイクルの構築には常に触媒や配位子、添加剤の厳密な選定および条件検討が必要である。また、遷移金属を用いる反応は大量合成や反応後の残留金属の除去にコストがかかり、医薬品合成や機能性材料の製造においては大きな問題となる。そのため、遷移金属を用いない炭素-フッ素結合の変換反応は重要であり、興味もたれている。そこで研究代表者は、遷移金属による炭素-フッ素結合の活性化ではなく、求核剤とポリフルオロ化合物との付加脱離反応を経る炭素-フッ素結合置換反応に着目し、含フッ素有機化合物の分子変換反応を開発することとした。

## 2. 研究の目的

研究代表者はこれまでにテトラフルオロエチレン (TFE) を出発物質に用いた触媒的 C-F 結合活性化や置換反応などの分子変換について報告してきたが、遷移金属触媒の使用が必須であった。研究代表者は、産業界への展開を指向し、遷移金属に頼らないポリフルオロ化合物の分子変換反応の開発を目的とした。求核剤に有機ケイ素化合物を用い、ケイ素原子とフッ素原子との親和性を活用した触媒サイクル構築を目指すこととした。

## 3. 研究の方法

触媒量のフッ化物塩とヒドロシランを組み合わせることにより、ヒドロシランとフッ化物イオンから系中で発生するヒドロシリケートのヒドリド移動に基づいた、アルデヒドやケトンの還元的水素化反応が進行することが報告されている。反応後に発生するヒドロキシオンがヒドロシランを活性化するため、フッ化物塩は触媒量の添加のみで反応が進行する。研究代表者は、本反応サイクルがパーフルオロ化合物の触媒的脱フッ素水素化に応用できると考えた (Figure 1)。系中で発生するヒドロシリケートがポリフルオロアレーンに求核攻撃して Meisenheimer 型中間体を形成し、続く  $\beta$  フッ素脱離によって水素化が進行すると考えられる。本研究ではまず、反応条件を詳細に検討し、種々のポリフルオロアレーンの触媒的脱フッ素水素化反応の確立を目指す。詳細な反応機構については、量論反応や計算化学を活用して解明を目指す。

脱フッ素水素化反応において、ヒドロシランに代わって有機ケイ素化合物を用いることにより、脱フッ素置換反応が進行する。実際に、フッ化物イオン存在下、パーフルオロベンゼンとアルキニルシランやチエニルシランから脱フッ素を伴ってポリマーが生成すると報告されている。但し、基質が極めて限られている点やポリマー合成のみである点など一般性に欠いていた。本研究では、パーフルオロ化合物としてパーフルオロアルケンを用い、アルキニルシランやチエニルシランなど有機ケイ素化合物との反応を検討することとした。得られる生成物は共役系が拡張した含フッ素有機化合物であり、発行特性をはじめとする機能性が期待できる。種々の共役系拡張型含フッ素有機化合物を合成し、その機能について知見を得る。

## 4. 研究成果

### (1) 脱フッ素水素化反応

本研究では遷移金属触媒に頼らないポリフルオロ化合物の分子変換反応の開発を目的とした。ヒドロシランとフッ化物イオンを組み合わせることにより、ケトンやアルデヒドの還元的水素化が触媒的に進行することが知られている。カルボニル化合物に代えて、ポリフルオロアレーンを出発物質に用いれば、脱フッ素水素化反応を経た C-F 結合の水素化が進行すると考えた。

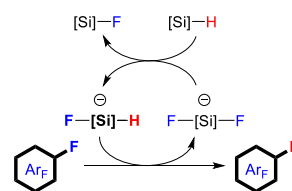


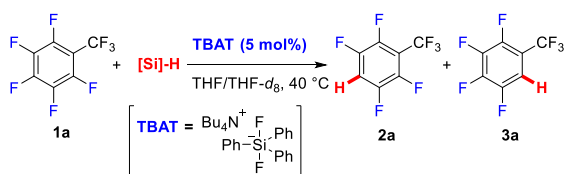
Figure 1. Transition-metal-free catalytic hydrodefluorination.

## ① オクタフルオロトルエンを用いた反応条件検討

以上の考えの下、オクタフルオロトルエンを出発物質に用いて、脱フッ素水素化反応の検討を行った。オクタフルオロトルエンに対して、2.0 当量のトリエチルシランおよび 5 mol% のテトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロシリケート (Bu<sub>4</sub>NPh<sub>3</sub>SiF<sub>2</sub>, TBAT) を用い、THF および重水素化 THF の混合溶媒中で、40 度にて反応を行った。20 時間後に <sup>19</sup>F NMR の測定を行ったところ、トリフルオロメチル基に対してパラ位のフッ素原子が水素化された脱フッ素水素化化合物が 89% の収率で生成していることが分かった。このときトリフルオロメチル基は全く水素化されておらず、選択的にアレーンの C-F 結合が水素化されていた。収率向上を目指して、市販されている種々のヒドロシランを用いて脱フッ素水素化反応の検討を行った。ジメチルフェニルシランやメチルジフェニルシラン、トリフェニルシランを用いた際に短時間でほぼ定量的に目的物が得られた。またジヒドロシランを用いた場合は、ケイ素上の二つの水素原子が反応に関与することが分かった。すなわち、原料に対して 0.55 当量のジエチルシランを用いて反応を行ったところ、トリフルオロメチル基に対してパラ位またはオルト位が水素化された化合物がそれぞれ 96% および 4% の収率で得られた。一方で、ジフェニルシランを用いた場合は、高収率で目的物を得るためには反応時間の延長が必要であった。本反応はシロキサンやポリメチルヒドロシロキサンなどのヒドロシランを用いた場合も問題なく進行した。ヒドロシランとしてジエチルヒドロシランを用い、溶媒検討を行った。ジオキサンやトリグリムなどのエーテル系溶媒のみならず、低極性の炭化水素溶媒であるヘキサンやベンゼンを用いた場合も問題なく反応が進行し、非プロトン性極性溶媒であるジメチルホルムアミド (DMF) も使用可能であった。溶媒に THF、水素源にジヒドロシランを用い、わずか 0.1 mol% の TBAT を用いた場合にも高収率で脱フッ素水素化反応が進行した。

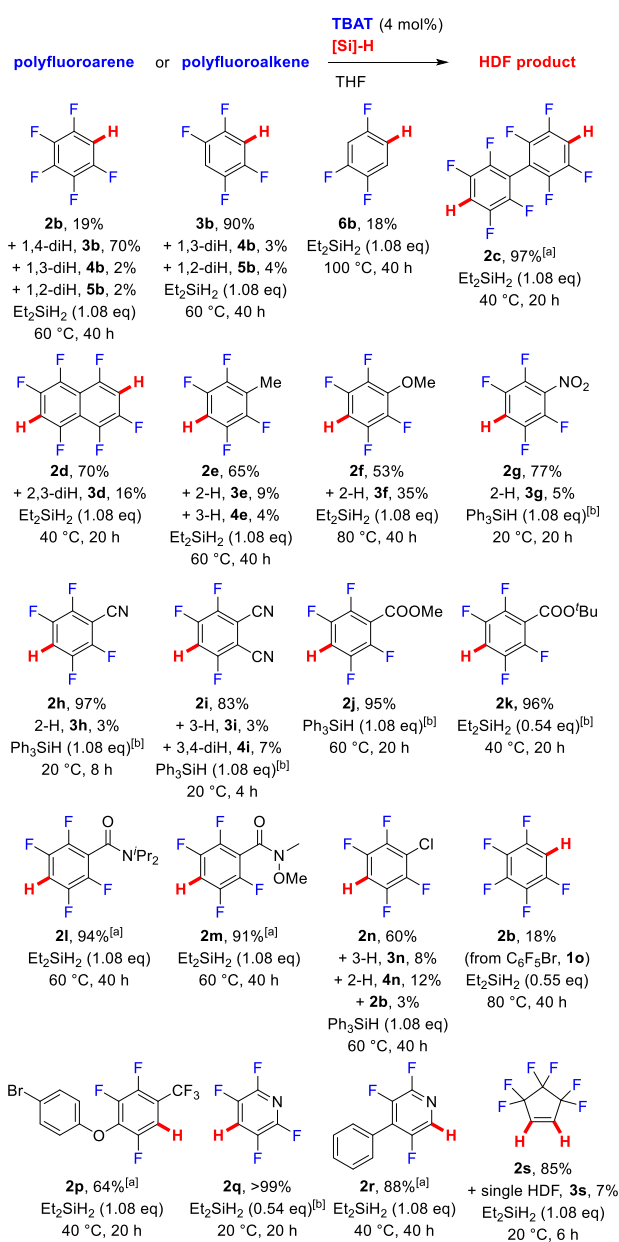
## ② 種々のポリフルオロアレーンを用いた脱フッ素水素化反応

種々のポリフルオロアレーンを用いて基質適用性についての検討を行った。ヘキサフルオロベンゼンを基質に用いた場合、1 つの C-F 結合の水素化のみで止めることが困難であり、2 つのフッ素原子が水素置換された化合物が混合物として生成した。1.08 当量のジエチルヒドロシランを用いて



[Si]-H	t	Yield (NMR)		
		2a	3a	
Et <sub>3</sub> SiH	2.0 eq	20 h	89%	0%
Ph <sub>3</sub> SiH	1.1 eq	6 h	98%	0%
Me <sub>2</sub> PhSiH	1.1 eq	4 h	>99%	0%
MePh <sub>2</sub> SiH	1.1 eq	4 h	>99%	0%
Et <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	0.55 eq	2 h	96%	4%
Ph <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	0.55 eq	20 h	86%	2%
(MeO) <sub>3</sub> SiH	2.0 eq	20 h	91%	0%
(SiMe <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> O	0.55 eq	2 h	94%	4%
PMHS	10.0 eq	3 h	93%	4%

**Scheme 1.** HDF reaction of octafluorotoluene using a catalytic amount of TBAT with various hydrosilanes. General conditions: **1a** (0.12 mmol), hydrosilane, TBAT (5 mol%), and THF/THF-*d*<sub>6</sub> (0.50 mL) were mixed in J. Young NMR tube. Yields were determined by <sup>19</sup>F NMR.

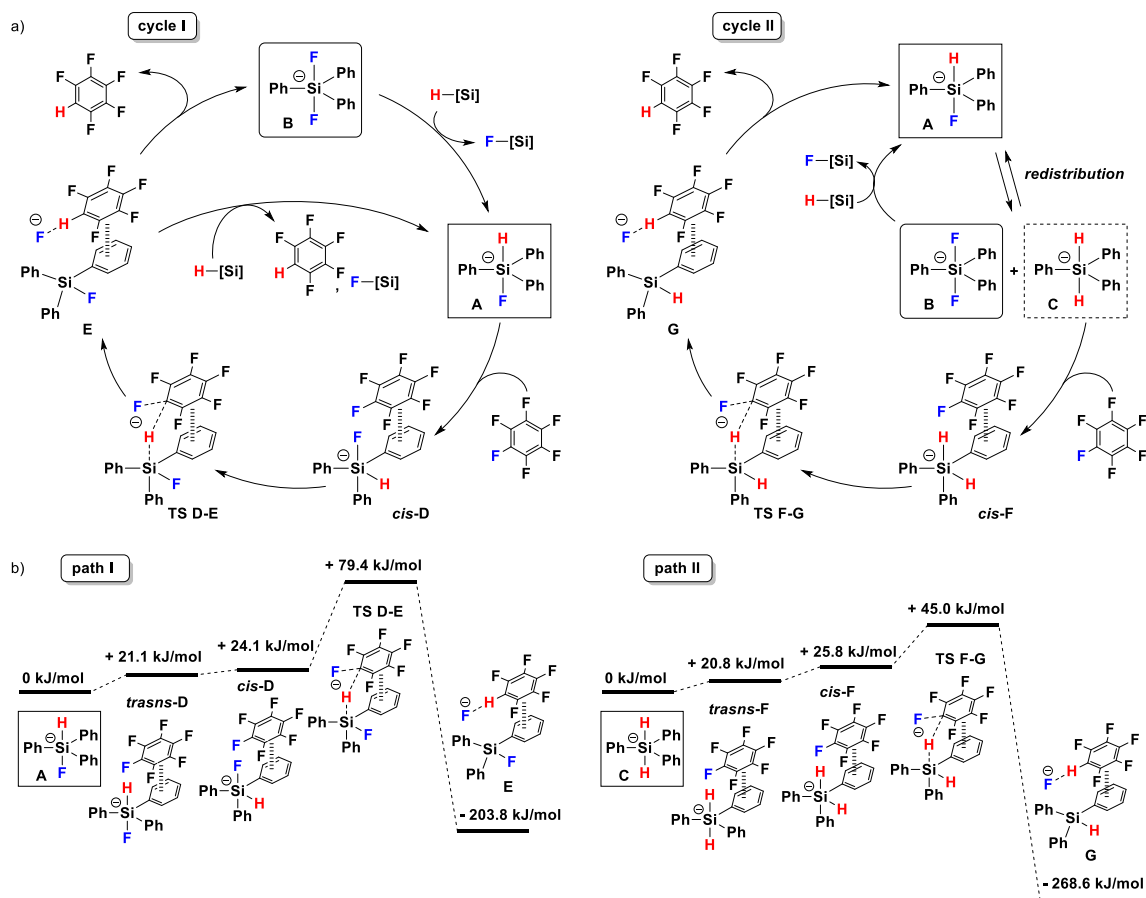


**Scheme 2.** Hydrophilic-catalyzed HDF reaction of various polyfluoroarenes and octafluorocyclopentene. General conditions: **1** (0.50 mmol), hydrosilane, TBAT (4 mol%), and THF (0.50 mL) were mixed in J. Young NMR tube. Yields of the products with high volatility were determined by <sup>19</sup>F NMR. [a] Isolated yield. [b] With 1 mol% TBAT.

60 °Cにて反応を行ったところ、1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンが主生成物として70%の収率で得られ、ペンタフルオロベンゼンが19%の収率で得られた。ペンタフルオロベンゼンを用いて同様の条件下で反応を行ったところ、1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンが90%の収率で生成し、位置異性体生成物との混合物が得られた。1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンを出発物質に用いると、100 °Cにて反応を行った場合においても脱フッ素水素化生成物は低収率にとどまった。基質に二環性パーフルオロアレーンを用いた場合も1つの水素置換のみで反応を止めることは困難であった。1.08当量のジエチルヒドロシランを用いることで、2つのフッ素原子が水素置換された化合物として得た。次にフッ素原子以外の置換基を持つポリフルオロアレーンを用いて反応を行った。電子供与性置換基として作用するメチル基やメトキシ基を有する基質を用いたところ反応性は低く、1つのフッ素を水素置換するにも加熱条件が必要であった。一方で、電子求引性置換基として作用するニトロ基やシアノ基を有する基質を用いた場合は反応性が高く、1 mol%のTBATを用いて室温にて反応を行った場合においても原料は完全に消失し、これらの置換基は全く還元されることなく対応する目的物を与えた。さらにエステルやアミドを有するポリフルオロアレーンにも適用可能であり、90%以上の収率で脱フッ素水素化反応生成物を与えた。さらにフッ素原子以外のハロゲンを有するポリフルオロアレーンを基質に用いて検討を行った。クロロペンタフルオロベンゼンを用いたところ、脱フッ素水素化生成物の位置異性体混合物に加えて、塩素原子が水素化されたペンタフルオロベンゼンがわずかながら得られた。ブロモペンタフルオロベンゼンを用いた場合には、臭素原子のみが水素化されたが収率は18%にとどまった。一方で、4-ブロモフェノキシ基を有するポリフルオロアレーンを用いた場合、臭素原子は水素化されずに脱フッ素水素化反応のみが進行した。ヘテロアレーンにも適用可能であり、ポリフルオロピリジンの脱フッ素水素化反応が高収率で進行した。また、パーフルオロアルケンの脱フッ素水素化反応も進行し、アルケン部位に結合したフッ素原子の水素化が進行した。

### ③ ヒドロシリケートの生成を経由する反応機構

本触媒的脱フッ素水素化反応はヒドロシリケートの生成を経由して進行していると考えられる。ヒドロシランとフッ化物イオンから生成するヒドロフルオロシリケート **A** がポリフルオロアレーンと  $\pi$ - $\pi$  スタッキングによって配位し、*cis* 体 (*cis*-**D**) への異性化と遷移状態 **D-E** を経るヒドリド移動によって中間体 **E** を与えると考えられる。脱離したフッ素原子がヒドロシラン



**Figure 2.** Proposed reaction mechanism and energy profiles for the present HDF reaction. The dotted lines in TS **D-E** and TS **F-G** represent the bonds involved in the transition state, albeit that they are not representative of the degree of the activation. DFT Calculations were carried out using the B3PW91 functional in combination with the 6-311++G\*\* basis set and Grimme's DFT-D3 London-dispersion correction with Becke-Johnson damping (D3BJ). The solvent (THF) was modeled by application of a polarizable continuum model (PCM). The energy profiles represent the relative Gibbs energies.

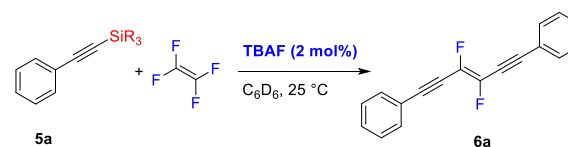
またはフルオロシランと反応することにより、ヒドロフルオロシリケート **A** またはジフルオロシリケート **B** を再生し、触媒サイクルが完結する。別の触媒サイクルとして、ヒドロフルオロシリケート **A** の再分配によって生成するジヒドロシリケート **C** が直接の水素源となる機構が考えられる。先の触媒サイクルと同様に、*cis*-**F** への異性化と遷移状態 **F-G** を経るヒドリド移動によって中間体 **G** を与える。脱離したフッ素原子がヒドロシランと反応してシリケート **A** を再生すると考えられる。それぞれの反応サイクルについて DFT 計算を行った結果、遷移状態 **F-G** の方が遷移状態 **D-E** より相対 Gibbs エネルギーが低く、触媒サイクル II で反応が進行すると考えられる。また、いずれの反応サイクルにおいても Meisenheimer 型中間体を經由せず、ひとつの遷移状態のみを経る協奏的な芳香族求核置換 ( $CS_NAr$ ) 反応で進行すると考えられる。

## (2) 脱フッ素置換基導入反応

上述の触媒的脱フッ素水素化反応では、ヒドロシランとフッ化物イオンとを組み合わせることにより、出発物質であるポリフルオロアレーンのフッ素原子がヒドロシランの水素原子によって置換される。ヒドロシランの代わりにチエニルシランやエチニルシランを用いて反応を行うと、チエニル基やエチニル基などの炭素置換基によってフッ素原子が置換されると考えた。

### ① TFE の脱フッ素置換基導入反応

1-フェニル-2-トリメチルシランおよび触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) の重ベンゼン溶液に TFE を加圧し、室温にて 10 時間静置した。 $^{19}F$  NMR 測定を行ったところ、TFE の 2 つのフッ素原子がエチニル基で置換された生成物が *cis* 体および *trans* 体の約 1:2 混合物として得られた。基質濃度を高くすると反応性が向上し、定量的に置換生成物が得られた。出発物質としてフェニル基上に置換基を導入したエチニルシランやヘテロ芳香族であるチオフェンやフランが結合したエチニルシランを用いたところ、それぞれ対応する置換生成物が得られた。

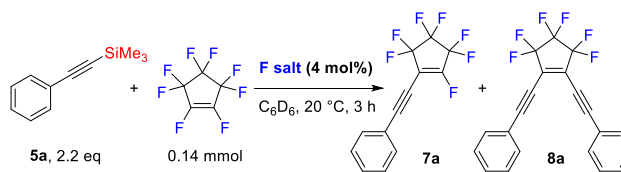


5a (mmol)	TFE (atm, mmol)	Yield (trans/cis)
R = Me (0.1)	3.5, >0.3	94 (62, 32)
R = Me (0.3)	4.0, >0.35	99 (68, 31)
Et (0.3)	4.0, >0.35	98 (67, 31)
<i>i</i> Pr (0.3)	4.0, >0.35	99 (68, 31)

**Scheme 3.** Reaction of TFE with **5a** in the presence of 5 mol% of TBAF. General conditions: **5a**, TFE, TBAF, and solvent (0.50 mL) were mixed in J. Young NMR tube. Yields were determined by  $^{19}F$  NMR.

### ② オクタフルオロシクロペンテンの脱フッ素置換基導入反応

パーフルオロアルケンとしてオクタフルオロシクロペンテンを用い、2.2 当量の 1-フェニル-2-トリメチルシランおよび触媒量の TBAF を重ベンゼン溶媒中、室温にて静置した。3 時間後に  $^{19}F$  NMR を測定したところ、アルケン部位に結合している 2 つのフッ素原子がエチニル基によって置換された生成物が高収率で得られた。フッ化物塩として、(TBAT) やトリスジメチルアミノスルホニウムトリメチルジフルオロシリケート (TASF) を用いたところ、ほぼ定量的に対応する置換生成物を与えた。次にフェニル基上に置換基を有する基質やヘテロ芳香族を有するエチニルシランを用いて反応性の検討を行ったところ、対応する置換生成物を与えた。さらに、有機ケイ素化合物にチエニルシランを用いた場合、ベンゾチオフェンにて置換された生成物が定量的に得られた。



F salt	Yield (7a, 8a)	
TBAF	10%	69%
dry TBAF	7%	89%
TBAT	0%	>99%
TASF	0%	>99%

**Scheme 4.** Reaction of octafluorocyclopentene with **5a** in the presence of a catalytic amount of fluoride salt. General conditions: **5a**, octafluorocyclopentene, fluoride salt, and  $C_6D_6$  (0.50 mL) were mixed in J. Young NMR tube. Yields were determined by  $^{19}F$  NMR.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 発表タイトル: Cu(I)-Catalyzed Pentafluoroethylation of Aryl Iodides in the Presence of Tetrafluoroethylene and Cesium Fluoride: Determining the Route to Key Pentafluoroethyl Cu(I) Intermediate  
 発表者: Ohashi Masato, Naoyoshi Ishida, Kota Ando, Yu Hashimoto, Anna Shigaki, Kikushima Kotaro, Ogoshi Sensusuke  
 雑誌名: Chemistry A European Journal  
 ページ等: 2018 年、24 巻、9794~9798 ページ  
 DOI: 10.1002/chem.201802415  
 査読: 有

- ② 発表タイトル: Transition-Metal-Free Catalytic Hydrodefluorination of Polyfluoroarenes by Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution with a Hydrosilicate  
発表者: 菊島 孝太郎、Grellier Mary、Ohashi Masato、Ogoshi Sensuke  
雑誌名: Angewandte Chemie International Edition  
ページ等: 2017年、56巻、16191～16196ページ  
DOI: 10.1002/anie.20178003  
査読: 有

〔学会発表〕(計 10 件)

- ① 発表タイトル: ヒドロシリケート触媒の協奏的芳香族求核置換反応を経るポリフルオロアレーンの脱フッ素水素化反応  
発表者: 菊島 孝太郎、Mary Grellier、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第40回フッ素化学討論会  
発表年: 2017年
- ② 発表タイトル: フッ化物イオン存在下、ポリフルオロアレーンとアリルシランとの反応  
発表者: 植田 雄剛、菊島 孝太郎、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第7回CSJ化学フェスタ  
発表年: 2017年
- ③ 発表タイトル: ヒドロシリケート触媒を用いるポリフルオロアレーンの脱フッ素水素化反応  
発表者: 菊島 孝太郎、Mary Grellier、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第112回有機合成シンポジウム  
発表年: 2017年
- ④ 発表タイトル: ヒドロシリケートの芳香族求核置換反応を経る触媒的脱フッ素水素化反応  
発表者: 菊島 孝太郎、Mary Grellier、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第10回有機触媒シンポジウム  
発表年: 2017年
- ⑤ 発表タイトル: ケイ素—フッ素間の親和性を活用した触媒的脱フッ素水素化反応  
発表者: 菊島 孝太郎、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第20回ケイ素化学協会シンポジウム  
発表年: 2016年
- ⑥ 発表タイトル: 遷移金属触媒を用いないポリフルオロアレーンの脱フッ素水素化反応: ケイ素—フッ素間の親和性を活用した触媒系構築  
発表者: 菊島 孝太郎、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第33回有機合成セミナー  
発表年: 2016年
- ⑦ 発表タイトル: 触媒量のフッ化物塩とヒドロシランを用いるポリフルオロアレーンの脱フッ素水素化反応  
発表者: 菊島 孝太郎、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第39回フッ素化学討論会  
発表年: 2016年
- ⑧ 発表タイトル: 触媒量のフッ化物塩を用いたシリルチオフェン誘導体の分子変換反応  
発表者: 菊島 孝太郎、山内 泰宏、前田 恭吾、大橋 理人、生越 専介  
学会名: 第46回複素環化学討論会  
発表年: 2016年
- ⑨ 発表タイトル: Hydrodefluorination of Polyfluoroarenes without Transition-Metal  
発表者: 菊島 孝太郎、大橋 理人、生越 専介  
学会名: Bremen Fluorine Days 2016 (国際学会)  
発表年: 2016年
- ⑩ 発表タイトル: パーフルオロ化合物を原料とする分子変換反応の開発  
発表者: 菊島 孝太郎  
学会名: 第13回相模フッ素セミナー  
発表年: 2016年