

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14479

研究課題名(和文)トリフルオロメチルシランを用いるアルキンのカルボシリル化反応の開発と応用

研究課題名(英文) Developments and Applications of Alkyne Carbosilylation Using Trifluoromethylsilane

研究代表者

杉石 露佳 (Sugiishi, Tsuyuka)

群馬大学・大学院理工学府・助教

研究者番号：30636220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：トリフルオロメチルシランを用いてアルキンのカルボシリル化を達成させるために、触媒や添加剤をはじめとした反応条件や基質の検討を行った。本課題においては、トリフルオロメチルシランのシリル基の脱離を抑えて炭素-ケイ素結合を活性化することのみならず、トリフルオロメチル基のアルキンへの付加を促進させることも重要であるとわかった。種々のアルキンを用いて詳細に検討することにより、トリフルオロメチルシランの求核的トリフルオロメチル化剤および求電子的シリル化剤としての評価ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実験室で容易に取り扱うことができ、かつ比較的安価であるトリフルオロメチルシランを用い、医薬、農業、材料科学などにおいて必要とされているトリフルオロメチル化を、より原子効率よく短い合成経路で行える合成法の開発として、アルキンのカルボシリル化を目指した。その過程でハロアルケンの触媒的トリフルオロメチル化に成功した。本研究により、トリフルオロメチルシランの求核的トリフルオロメチル化剤および求電子的シリル化剤としての反応性が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In order to accomplish the alkyne carbosilylation using trifluoromethylsilane, the screening of the reaction conditions, such as the catalysts and the additives, and the substrates have been done. It appeared that the determining factor in this study is not only activation of the Carbon-Silicon bond but also acceleration of the addition of trifluoromethyl group to the alkynes. The role of trifluoromethylsilanes as the nucleophilic trifluoromethylation reagents and the electrophilic silylation reagents was evaluated during the screening using various alkynes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルボシリル化 トリフルオロメチルシラン 付加反応 遷移金属触媒 アルキン トリフルオロメチルアルケン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フッ素化合物は医薬、農薬、材料科学などにおいて様々な役割で注目を集めており、有機合成化学においてもより原子効率がよく合成経路の短いフッ素化法およびトリフルオロメチル化法が求められている。トリフルオロメチル化剤の中でもトリフルオロメチルトリメチルシラン CF_3SiMe_3 (Ruppert-Prakash 反応剤) は、安定性に優れており、実験室で容易に取り扱うことができ、かつ比較的安価であるため、求核的トリフルオロメチル化に好都合である。トリフルオロメチルシランをトリフルオロメチル化剤として用いる合成にて、一般的にシリル基は脱離基として設計されている。しかし、未だ報告例のない「トリフルオロメチルシランを用いるアルキンのカルボシリル化」においてトリフルオロメチルシランのシリル基も合成に活用することができると、次の合成段階にて前に導入されたシリル基を官能基として変換することが可能となり、多様なフッ素含有化合物の合成が期待される。

2. 研究の目的

当該研究の目的は、 CF_3SiMe_3 と遷移金属触媒を用いてアルキンにトリフルオロメチル基とシリル基を一段階で付加するカルボシリル化を可能にすることである。一段階でシリル基を有するトリフルオロメチル体を合成できることは、トリフルオロメチル化剤 CF_3SiMe_3 を原子効率よく利用することができ、次の合成段階にてクロスカップリングに用いるためのシリル化の工程を省くことができるという利点がある。

3. 研究の方法

CF_3SiMe_3 を用いたアルキンのカルボシリル化を実現するために、フッ化物を使わずに炭素 - ケイ素結合活性化剤となる遷移金属を検討する必要があると考えた。一般的に、 CF_3SiMe_3 によるトリフルオロメチル化は、 CF_3SiMe_3 からトリフルオロメチルアニオン種を生成させるためにフッ化セシウムやフッ化カリウムなどのフッ化物共存下で行う。フッ化物イオンは CF_3SiMe_3 のシリル基と結合形成し、炭素 - ケイ素結合が活性化され、系中でトリフルオロメチルアニオン種が生成する。フッ化物を用いたトリフルオロメチル化においては、形成されるフッ素 - ケイ素結合が強いいため、シリル基は脱離基として働く。一方、当該研究にて CF_3SiMe_3 のシリル基がアルキンに付加するためには、フッ化物以外の活性化剤を使う工夫が必要であると考えた。しかし、シリル基を脱離させずに CF_3SiMe_3 の炭素 - ケイ素結合を活性化する金属を見つける作業は挑戦的であった。

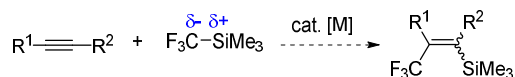
そこで、まずはトリフルオロメチル基のアルキンへの付加に重点を置き、 CF_3SiMe_3 と銅試薬を化学量論量用いたアルキンのカルボキcupレーションから行うことにした。

一方で、このカルボキcupレーションによる目的化合物の性質を調査すべく、求核的トリフルオロメチル化剤とアルキンとの反応によるトリフルオロメチルアルケンの合成を開発した。ハロアルケンのトリフルオロメチル化について、銅、配位子、フッ化セシウムを検討することにより、触媒化を行った。

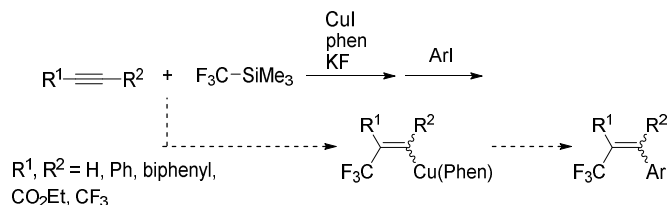
また、 CF_3SiMe_3 を用いたカルボシリル化について、反応性の高いアルキンを基質とする工夫をした。特に反応性が高いと考えられる環状アルキンに対して、トリフルオロメチル化およびシリル化のそれぞれの反応機構を調べることにより、研究目的であるカルボシリル化の最適条件を見出す戦略を立てた。

4. 研究成果

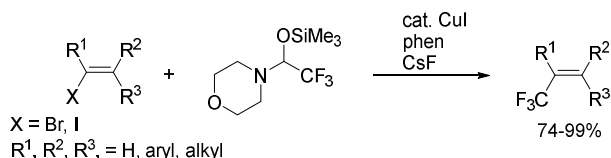
シリル基を脱離させずに CF_3SiMe_3 の炭素 - ケイ素結合を活性化するために、フッ化物を用いず、触媒として、1 価の銅、2 価のパラジウム、2 価の亜鉛、1 価および 3 価の金など、触媒作用が期待される一般的な金属塩と共に反応させた。溶媒検討や温度検討なども行ったが、原料回収となった。電子求引性置換基を有する電子不足アルキンも出発物質に用いたが、この検討においてもカルボシリル化は起きなかった。



次にフッ化カリウムを添加することとし、まずはアルキンに対して CF_3SiMe_3 によるトリフルオロメチル基の付加を進行させるための検討を行った。事前にアルキンではなくハロゲン化アリールを出発物質とした際に求核的トリフルオロメチル化が進行すること、つまり系中にて CF_3SiMe_3 がトリフルオロメチルアニオン種やトリフルオロメチル銅を発生することを確認し、その反応条件を利用することとした。本反応にてカルボキcupレーションを経由することを想定し、十分な時間が経過した後ハロゲン化アリールを作用させた。しかし、中間体および目的化合物は検出されなかった。上のフッ化物を用いずにカルボシリル化を狙った反応と同様にして電子求引性置換基を有する電子不足アルキンも出発物質に用いたが、目的の生成物は検出されなかった。これらの検討により、トリフルオロメチルアニオン種が系中にて発生する条件でもアルキンへの付加が起らないことがわかった。

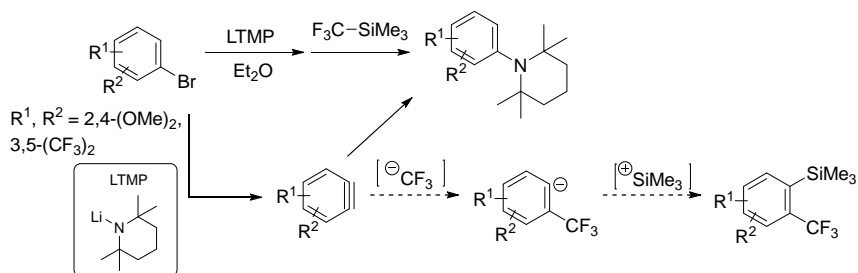


一方で、カルボキューレーションにおける目的化合物であるトリフルオロメチルアルケン
を、ハロアルケンのトリフルオロメチル化によって合成することを試みた。トリフルオロメチ
ル化剤に近年当研究室での開発に用いられているヘミアミナル等価体を用いたところ、種々
のハロアルケンから対応するトリフルオロメチルアルケンが高収率で得られた。また、銅 - 二
座配位子の触媒系の検討により、効率的な触媒化にも成功した。

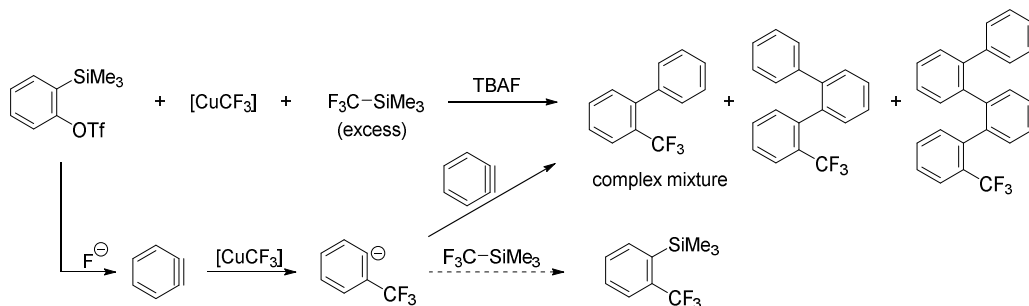


当初は、企画したカルボシリル化における課題を、フッ化物を用いずに CF_3SiMe_3 の炭素 - ケ
イ素結合を活性化し、シリル基をアルキンへ付加することであると考えていた。しかし、実際は
 CF_3SiMe_3 から生成したトリフルオロメチルアニオン種を発生させても、それをアルキンへ付加
させることさえ難しいとわかった。それは、上述のように、ルイス酸として知られる触媒を用い
る、またはアルキンを求電子性置換基で電子不足にする、などの対策をしても活性化できなかつ
たことにより明らかになってきた。

そこで、環状アルキンを用いることにより、出発物質の反応性を高める工夫を考案した。以前
に、アライン中間体をトリフルオロメチルアニオン種と反応させることで、トリフルオロメチル
化を進行させられることが報告されている。一方で、トリフルオロメチルシランをシリル化剤と
して利用した芳香族求核置換反応も報告例があり、これを当実験室にても再現することができ
た。つまり、アラインとの反応において、 CF_3SiMe_3 がトリフルオロメチル化剤として働くと同
時にシリル化剤として働く可能性があると考えられる。そのため、アライン中間体の発生法やフ
ッ化物の当量、試薬の添加方法に着眼し、環状アルキンのカルボシリル化が進行する反応条件を
検討した。しかし、トリフルオロメチル基は導入されず、アラインを発生させるために加えた TMP
が直接的に付加した生成物が与えられた。この結果から、トリフルオロメチルアニオン種の求核
性は高いアミンよりも低いとわかった。



そこで、トリフルオロメチルアニオンの求核性を高めるために、トリフルオロメチル銅を調製
してから用いる方法も試みた。ベンザインを発生させ、過剰な CF_3SiMe_3 存在下にてトリフルオ
ロメチル銅を加えることで、 CF_3SiMe_3 の求電子的役割を調査した。この場合はベンザインに対
して CF_3SiMe_3 によるトリフルオロメチル基の付加は進行したが、シリル基の付加は進行せず、
トリフルオロメチル化に続くオリゴマー化が進行した生成物が検出される結果となった。これ
は、ベンザインの方が CF_3SiMe_3 のケイ素体としての求電子性より高いためにフェニルアニオン
中間体がベンザイン同士と反応したためであると考えられる。



本研究課題を手掛けることにより、 CF_3SiMe_3 を用いたトリフルオロメチル基のアルキンへの求核付加は進行しにくいことがわかった。しかし、これの目的化合物に匹敵するトリフルオロメチルアルケンの合成として、ヘミアミナール等価体をトリフルオロメチル化剤として用いた、ハロアルケンの触媒的トリフルオロメチル化に成功することができた。また、ベンザインに対するトリフルオロメチル化およびシリル化はそれぞれが実際に進行することを確認したので、カルボシリル化も段階的に進行するように推定された。しかし、トリフルオロメチルアニオン種はアラインに求核付加しなかった。さらに、トリフルオロメチル銅とアラインとの反応ではトリフルオロメチル化が進行することを確認できたものの、その後シリル化よりオリゴマー化が優先し、 CF_3SiMe_3 はアラインのシリル化剤としては働かなかった。当該研究の遂行により、トリフルオロメチルシランの求核的トリフルオロメチル化剤および求電子的シリル化剤としての反応性を評価できた。

なお、本研究課題のアルキンのカルボシリル化は、本研究の遂行中も報告がなく、未だ成功例がないままである。この理由と解決策を明らかにするために計算化学を用いたアプローチも有効であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugiishi Tsuyuka, Matsumura Chihori, Amii Hideki	4. 巻 18
2. 論文標題 Synthesis of 3-fluoro-2,5-disubstituted furans through ring expansion of gem-difluorocyclopropyl ketones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 3459 ~ 3462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB02713K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inaba Masanori, Sakai Tatsuya, Shinada Shun, Sugiishi Tsuyuka, Nishina Yuta, Shibata Norio, Amii Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 Nucleophilic fluoroalkylation/cyclization route to fluorinated phthalides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 182 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.14.12	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Amii Hideki, Sugiishi Tsuyuka, Kawauchi Daisuke, Sato Mizuki, Sakai Tatsuya	4. 巻 49
2. 論文標題 A Convenient Method for Catalytic Aromatic Pentafluoroethylation Using Potassium (Pentafluoroethyl)trimethoxyborate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 e3 ~ e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1589477	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tsuyuka Sugiishi, Chihori Matsumura, and Hideki Amii
2. 発表標題 Synthesis of 3-Fluoro-2,5-disubstituted Furans from gem-Difluorocyclopropanes
3. 学会等名 2nd International symposium on Fluorine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 悠人, 田上 裕太, 杉石 露佳, 網井 秀樹
2. 発表標題 求核的モノフルオロメチル合成ブロックの合成と反応
3. 学会等名 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木檜 達哉, 渡部 鯨波, 杉石 露佳, 網井 秀樹
2. 発表標題 ベルフルオロアルキルリチウムの選択的発生と反応
3. 学会等名 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayari Sugiomi, Tsuyuka Sugiishi, Masayuki Kirihara, Hideki Amii
2. 発表標題 Difluorocyclopropanation of dehydroamino acid derivatives
3. 学会等名 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 海老沼明希, 杉石露佳, 網井秀樹
2. 発表標題 トリフルオロメチルアルキンを用いた含フッ素ピロールの合成
3. 学会等名 第42 回フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岳思辰, 小茂田和希, 杉石露佳, 網井秀樹
2. 発表標題 銅触媒を用いたハロアルケンのトリフルオロメチル化反応の開発
3. 学会等名 第42回フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海老沼明希, 杉石露佳, 網井秀樹
2. 発表標題 二種のアルキンを用いたトリフルオロメチルピロールの合成
3. 学会等名 第99日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岳思辰, 小茂田和希, 杉石露佳, 網井秀樹
2. 発表標題 触媒を用いたハロアルケンのトリフルオロメチル化: 基質適用範囲の調査
3. 学会等名 第99日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井佑哉, 坂井達也, 杉石露佳, 網井秀樹
2. 発表標題 タリイミジン誘導体合成を目指したトリフルオロメチル化反応
3. 学会等名 第99日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村千穂里、杉石露佳、網井秀樹
2. 発表標題 フッ素化シクロプロパンの環拡大反応による3-フルオロフランの合成
3. 学会等名 第76回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村千穂里・杉石露佳・網井秀樹
2. 発表標題 フッ素化シクロプロパンの環拡大反応による3-フルオロフランの合成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考