

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月28日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22655010

研究課題名（和文）ジフルオロカルベン錯体を利用する有機フッ素化合物の触媒的合成

研究課題名（英文）Catalytic Synthesis of Organofluorine Compounds Based on Difluorocarbene 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

研究成果の概要（和文）：遷移金属ジフルオロカルベン錯体は、有機フッ素化合物合成のための有望な活性種である。筆者は、ピンサー型 NHC 配位子を有するニッケル錯体触媒存在下、トリメチルシリル 2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル酢酸(TFDA)をシリルエノールエーテルに作用させ、フッ素置換環状シリルエノールエーテルを収率良く得た。反応系中では、ニッケルジフルオロカルベン錯体が生成しており、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と環拡大が連続して進行している。

研究成果の概要（英文）：Transition metal difluorocarbene complexes are promising active species for the synthesis of organofluorine compounds. We treated silyl enol ethers with trimethylsilyl 2,2-difluoro-2-fluorosulfonylacetate (TFDA) in the presence of pincer-type NHC nickel complex catalyst. By this reaction, cyclic silyl enol ethers bearing fluorine substituent were obtained in good yield. It is supposed that nickel difluorocarbene complex is generated in situ, and that sequential difluorocyclopropanation and ring expansion proceed to give the products.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	0	2,100,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	300,000	3,400,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：ジフルオロカルベン錯体・フッ素化合物・触媒

## 1. 研究開始当初の背景

フッ素は、全元素中で水素に次いで小さな van der Waals 半径を有する。このため、ある有機分子中の水素原子を一部フッ素原子に置換しても、生体はこれを母体の化合物と区

別することができず、体内に取り込んでしまう(ミミック効果)。一方、炭素-フッ素結合は極めて安定であるため、一般に体内での代謝を受けにくい(ブロック効果)。これらの効果により、フッ素置換した有機化合物は、もとの化合物に比べて生理活性が大きく変化

(向上)する。また、脂溶性の増大による体内動態の改善が見られる場合も多い。このように、医薬品をデザインする際、有機化合物にフッ素原子を導入することは、その生理活性の向上や作用選択性の変更を考える上で最も有効な手段の一つとなっている。

しかし、現段階において含フッ素有機化合物の合成法は十分に整備されているとはいえない。現在もっとも多く見られる含フッ素有機化合物の合成法は、①有機化合物に対してフッ素化試薬を作用させてフッ素原子を導入する方法か、②比較的安価で大量に入手可能な含フッ素化合物を出発物質として用い、一般的な有機合成反応を利用して多段階を経て目的化合物を合成する方法である。しかしながら、これらの方法を用いた場合、フッ素原子導入時における反応の制御や、多段階合成による効率低下が問題となる場合も多い。

筆者は、生理活性物質を含む種々の含フッ素有機化合物の高効率合成に向けて、新しい方法論の開拓に取り組むこととした。

## 2. 研究の目的

上述の背景のもと筆者は、有機フッ素化合物の高効率合成のための新規活性種として遷移金属ジフルオロカルベン錯体を開発しようと考えた(図1)。

Grubbs らによるオレフィンメタセシス触媒を始めとして、現在の有機合成化学においてカルベン錯体はすでに大きな役割を果たしている。従って、フッ素置換されたカルベン錯体を調製することができれば、種々の含フッ素有機化合物を合成するための有用なツールとなる。またフッ素は、高い電気陰性度に起因する強力な電子求引性を有しながら、非共有電子対による電子供与性を併せ持つなど、多くの興味深い特徴を有している。これらフッ素の特性が遷移金属錯体へ付与されることによって、本来の錯体にはなかった反応性が新たに発現することも期待できる。

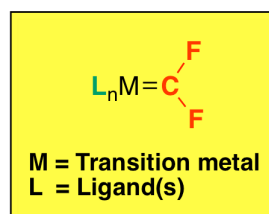


図1. 遷移金属ジフルオロカルベン錯体の一般式

しかし、対応する(フッ素を含まない)カルベン錯体に比べて、フッ素置換カルベン錯体は不安定であり、合成法についての基礎的知見でさえほとんど知られていない。

そこで本研究では、フッ素置換カルベン錯体を利用する含フッ素有機化合物の触媒的合成の実現に向けて、次の二点を検討することとした。

- (1)ジフルオロカルベン錯体の調製法の確立
- (2)ジフルオロカルベン錯体の反応性の探索

## 3. 研究の方法

フッ素は強力な電子求引性効果を有している。このため、遷移金属ジフルオロカルベン錯体は極端に電子不足となっており、不安定化されている。

したがって、ジフルオロカルベン錯体調製の鍵は、電子供与による錯体の電子的安定化ということになる。本研究では、錯体安定化の切り札として *N*-ヘテロ環状カルベン配位子(NHC配位子)を利用することとした(図2)。NHC配位子は、カルベン炭素に隣接する窒素原子からの電子押出しのために強力な電子供与能を有している。また窒素上の置換基により嵩高くなっており、反応過程における配位不飽和種などが安定化される。しかも窒素上の置換基を変更することで、電子的要因と立体的要因を調整できるという利点もあるため、錯体の安定性と反応性のバランスをとることが重要となる本研究に最適である。

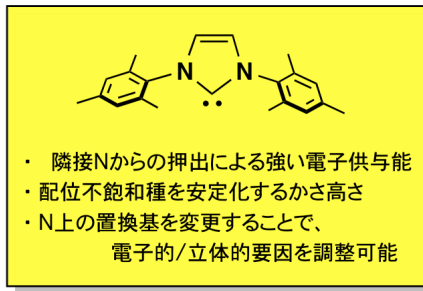


図 2. 典型的な NHC 配位子とその特徴

また、ジフルオロカルベン配位子源とジフルオロカルベン発生法についても検討を行う。トリフルオロメチル（トリメチル）シラン等、 $\text{CF}_3$  金属種の  $\alpha$  脱離のほか、最近開発されたトリメチルシリル 2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル酢酸(TFDA)への酸化的付加等を中心に、徹底的に検討を行う。

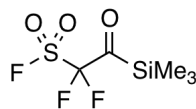


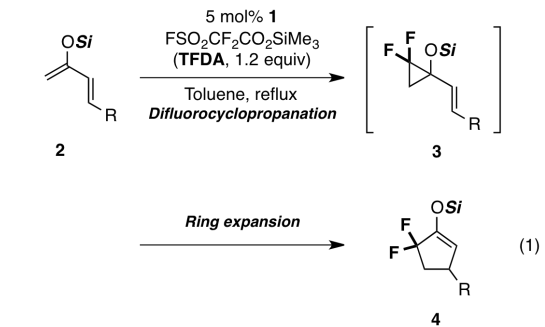
図 3. TFDA の構造

#### 4. 研究成果

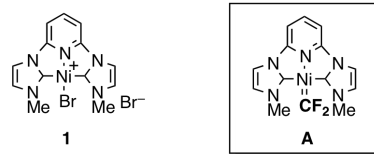
(1) ニッケルジフルオロカルベン錯体の調製とドミノジフルオロシクロプロパン化-環拡大反応：有機フッ素化合物合成のための遷移金属触媒による新しいアプローチ

筆者は、ピンサー型 *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を有するニッケル錯体触媒 **1** 存在下、トリメチルシリル 2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル酢酸(TFDA)をシリルエノールエーテル **2** に作用させた。これにより、フッ素置換した環状シリルエノールエーテル **4** を収率良く得た (式 1)。反応系中では、ニッケルジフルオロカルベン錯体 **A** が生成しており、**2** のジフルオロシクロプロパン化 (**3** の生成)と[3+2]型の環拡大が連続して進行しているものと考えられる (ドミノ反応)。

図 4 に、ニッケルジフルオロカルベン錯体 **A** によるジフルオロシクロプロパン化の推定触媒サイクルを示す。触媒前駆体から系中で生じた **B** に対し、まず TFDA の硫黄-フッ素結合が酸化的付加を起こし、フッ化スルホニ



Si	R	Yield
SiMe <sub>3</sub>	Ph	78%
Si( <i>t</i> -Bu)Me <sub>2</sub>	Me	29% (45% <b>3</b> )



ル中間体 **C** が生じる。**C** から脱二酸化硫黄が進行し、中間体 **D** を与える。続いて **D** から脱炭酸、脱フッ化シリル化ののち、ニッケルジフルオロカルベン錯体 **A** が生成する。**A** がシリルエノールエーテル **2** をジフルオロシクロプロパン化すると同時に **B** が再生し、触媒サイクルが成立する。

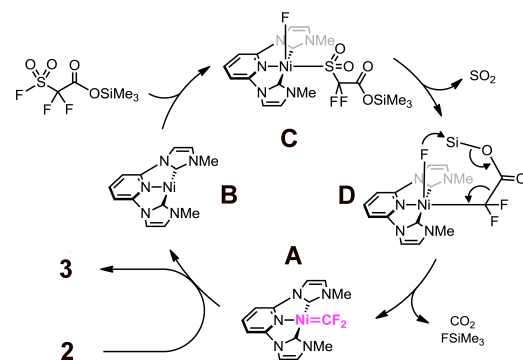


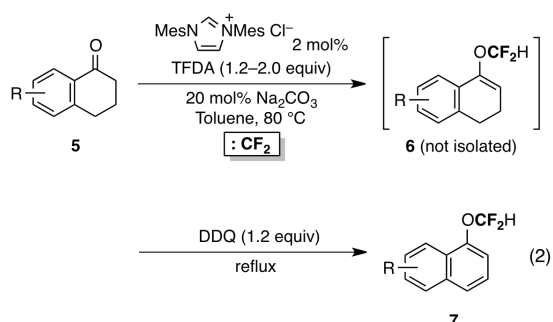
図 4. 推定触媒サイクル

(2) NHC による遊離ジフルオロカルベン生成：有機触媒による生成速度の制御と活用

遷移金属ジフルオロカルベン錯体の類縁種である遊離ジフルオロカルベンも、有機フッ素化合物合成のための重要な中間体である。TFDA を触媒量のフッ化物イオンで活性化してジフルオロカルベンを発生させる手

法はすでに知られていたが、その速度を制御することは難しかった。これに対して筆者は、NHC を触媒として利用することで TFDA からの遊離ジフルオロカルベンの生成速度を制御し、有機フッ素化合物合成に利用することに成功した。

すなわち NHC 触媒存在下、六員環ケトン **5** に対して TFDA を作用させ、対応するエノールのジフルオロメチルエーテル **6** を収率良く得た。この際、**6** がさらにジフルオロシクロプロパン化された化合物は生じなかった。**6** は DDQ で脱水素することで、生理活性化合物によく見られるアリール=ジフルオロメチ



<b>5</b>	<b>7</b>	Yield
		81%
		75% (X = Br) 77% (X = Cl)
		79%
		91%
		86%
		90%
		78%
		63%

ル=エーテル **7** へと導けた (式 2、図 5)。

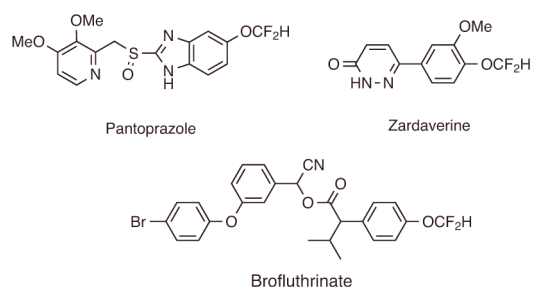


図 5. 生理活性を有するアリール=ジフルオロメチル=エーテル

本反応の推定触媒サイクルを図 6 に示す。系中で生じた NHC が TFDA のシリル基を求核攻撃し、脱炭酸、脱二酸化硫黄、フッ化物イオンの脱離とともに遊離ジフルオロカルベンが生じる。遊離フルオロカルベンは、六員環ケトンとカルボニル酸素上で反応し、生じたオキシカルベニウム塩の水素移動により、エノールのジフルオロメチルエーテルを与える。一方、遊離ジフルオロカルベンの発生と同時に生じたシリルイミダゾリニウム塩 **E** は、フッ化物イオンにより脱シリル化され NHC を生じることで、触媒サイクルが成立する。

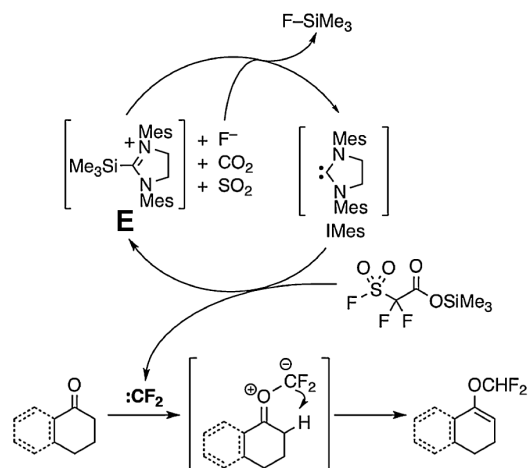
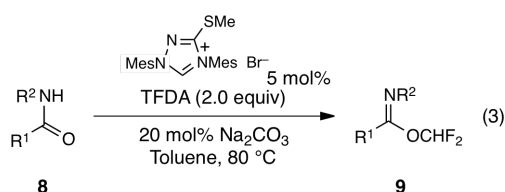


図 6. 推定触媒サイクル

本手法はほぼ中性条件下で触媒的に遊離ジフルオロカルベンを発生できる極めて希な手法である。この利点を利用して、イミド酸ジフルオロメチルの合成にも挑戦した。イミド酸ジフルオロメチルは、合成中間体として、また生理活性化合物の部分構造として期

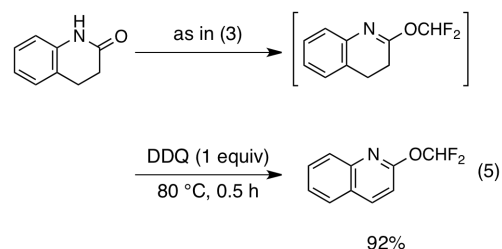
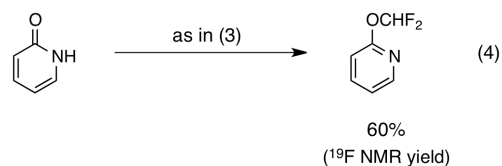
待がもたれる化合物である。これまでイミド酸ジフルオロメチルは第二級アミドのカルボニル酸素上を遊離ジフルオロカルベンでジフルオロメチル化することで合成されてきた。しかし、遊離ジフルオロカルベンを発生させるために必要な強塩基性条件下、アミド窒素も競争的にジフルオロメチル化されることが問題点として残っていた。

筆者はこれまで同様の条件下、発生させた遊離ジフルオロカルベンを第二級アミド **8** に作用させた。その結果、アミド酸素上の選択的ジフルオロメチル化が進行し、それぞれ対応するイミド酸ジフルオロメチル **9** を高収率で得ることができた (式3)。



<b>8</b>	<b>9</b>	Yield
		80%
		81%
		66%
		74%
		62%
		62%
		72%
		67%

このほか、環状第二級アミドを利用するジフルオロシロキシピリジンや、脱水素化と組み合わせたジフルオロシロキシキノリンの合成にも成功している (式4,5)。



## 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 5 件)

① Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Aono, T.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. "NHC-Catalyzed Generation of Difluorocarbene and its Application to Difluoromethylation of Oxygen Nucleophiles," *J. Fluorine Chem.* (査読あり) **2012**, *133*, 52–60 (DOI: 10.1016/j.jfluchem.2011.09.012).

② Oh, K.; Fuchibe, K.; Yokota, M.; Ichikawa, J. "Facile Synthesis of Substituted 1,1-Difluoroallenes via Carbonyl Difluorovinylidene," *Synthesis* (査読あり) **2012**, *44*, 857–861 (DOI: 10.1055/s-0031-1290157).

③ Fuchibe, K.; Jyono, H.; Fujiwara, M.; Kudo, T.; Yokota, M.; Ichikawa, J. "Domino Friedel–Crafts-Type Cyclizations of Difluoroalkenes Utilizing the  $\alpha$ -Cation-Stabilizing Effect of Fluorine: An Efficient Method for Synthesizing Angular PAHs," *Chem. Eur. J.* (査読あり) **2011**, *17*, 12175–12185 (DOI: 10.1002/chem.201100618).

④ Fujita, T.; Ichitsuka, T.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. "Facile Synthesis of  $\beta,\beta$ -Difluorostyrenes via the Negishi Coupling of

Thermally Stable 2,2-Difluorovinyl Zinc-TMEDA Complex," *Chem. Lett.* (査読あり) **2011**, *40*, 986–988 (DOI: 10.1246/cl.2011.986).

⑤ Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. "NHC-Catalyzed Difluorocarbene Generation and Its Application to Aryl Difluoromethyl Ether Synthesis," *Chem. Lett.* (査読あり) **2011**, *40*, 1189–1191 (DOI: 10.1246/cl.2011.1189).

〔学会発表〕(計3件)

① 篠川恒・涸辺耕平・市川淳士、「ニッケル触媒によるシロキシジエンのジフルオロシクロプロパン化と骨格転位：フッ素置換シロキシシクロペンテンの合成」、日本化学会第91春季年会、2011年3月29日、神奈川大学横浜キャンパス、4C8-29.

② 涸辺耕平・青野竜也・篠川恒・小関雄太・市川淳士、「NHC触媒によるアミドのジフルオロメチル化反応：イミド酸ジフルオロメチルの合成」、日本化学会第91春季年会、2011年3月27日、神奈川大学横浜キャンパス、2C1-43.

③ 小関雄太・青野竜也・篠川恒・涸辺耕平・市川淳士、「NHC触媒を用いるジフルオロカルベンの発生：アリールジフルオロメチルエーテルおよびイミド酸ジフルオロメチルの合成」、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月22日、つくば国際会議場、2P010.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

涸辺 耕平 (FUCHIBE KOHEI)

筑波大学・数理物質系・准教授

研究者番号：10348493