

## 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 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23850005

研究課題名（和文） 有機ジカチオン種を用いた求電子的フッ素化反応の開発

研究課題名（英文） Electrophilic Fluorination Using Organodication Species

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

研究成果の概要（和文）：

ナフタレン骨格を持つ有機カルボジカチオン種に対して、フッ化セシウムを作用させたところ、フッ素架橋型カチオン種が効率的に生成した。これは、同様のフッ素カチオン等価体の生成法を大幅に改善する結果となった。今後は、このフッ素架橋型カチオン種を用いて、一電子移動反応により誘引されるラジカル反応を利用し、有機化合物のフッ素化反応を検討していきたい。一方新たに、ジヒドロアントラセン骨格を持つ有機カルボジカチオン種を調製することに成功した。この新しいジカチオン種は強力な酸化力を持つことがわかり、ナフトールの酸化的自己カップリング反応を効率的に促進することを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Treatment of the organo-dication species with a naphthalene framework with cesium fluoride afforded a fluorine-bridged cation in good yield. This protocol improved previous methodologies for preparation of similar fluorine cation species. For the future, I would like to try fluorination of organic compounds utilizing the fluorine cation thus formed, for example, via single electron transfer reactions. On the other hand, I succeeded in the preparation of another type of organo-dication species with a dihydroanthracene framework. This dication was found to serve as a strong oxidant, and effectively promoted the oxidative self-coupling of naphthols.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機合成化学

## 1. 研究開始当初の背景

フッ素原子は水素原子と類似の大きさを持つ反面、電気陰性度が全元素中最大という特徴を持つために、含フッ素化合物では薬理効果や化学的安定性等の特異な性質が

多く発現する。例えば、テフロンに代表される含フッ素ポリマーは耐熱性、耐溶媒性に優れた樹脂として広く利用され、種々の含フッ素ヘテロ環化合物はガンやエイズなどに有効な薬理活性を示す。これらの含フ

フッ素化合物が特異な性質を示すためには、分子構造中の特定の位置にフッ素置換基を有することが必須である。したがって、このような含フッ素化合物を合成するには、穏和な条件で進行する位置選択的なフッ素原子導入法が求められる。しかしながら、効果的にフッ素原子を導入する方法は少ない。また、医農薬として期待されるフッ素化芳香族化合物の効率的な合成は依然困難なままである。最近になって、パラジウム触媒を用いた芳香族フッ素化が報告されているが、基質一般性や位置選択性に問題を残す。したがって、穏和な条件で効率的にフッ素化を行うことができれば、一連の含フッ素化合物のライブラリを構築することが可能となり、応用研究に十分な量と種類の含フッ素化合物を供給できるようになる。

## 2. 研究の目的

含フッ素化合物は、医農薬および材料科学の分野で大きな注目を集めている。しかしながら現在、様々な骨格を持つ分子の特定の位置にフッ素原子を簡便かつ選択的に導入する方法が確立されているとは言い難い。そこで本研究課題では、ナフタレン骨格を有する有機ジカチオン化合物を用いてフッ化物イオンによる求電子的フッ素化法を開発し、一般的なフッ素原子導入法を確立する。ここで、有機ジカチオン種は酸化剤として働き、フッ化物イオンを取り込み、その極性転換を行うことで、フッ素カチオン等価体となる中間体を発生する。このカチオン中間体を様々な求核剤と反応させることにより、簡便で一般的なフッ素化反応を実現する。この有機ジカチオン種は、金属を含まないために安価で低毒性な環境調和型の反応剤である。

## 3. 研究の方法

ナフタレン骨格を有するジカチオン種とフッ化物イオンからフッ素架橋型カチオン中間体を調製し、これと様々な求核剤との反応によりフッ素化を試みる。種々の有機典型金属試薬、ジカチオン種を用いて反応条件の検討を行い、最適条件を見つける。フッ素架橋型カチオン中間体の生成法に関しても改善を行う。フッ素架橋型カチオン中間体の調製には、様々なフッ化物のスクリーニングおよび安価な無機フッ素化合物と添加剤の併用によって、より一般的で効果的なフッ素導入法を探索したい。また、ナフタレン以外の骨格を有するジカチオン種を調製し、その利用法を含めて検討する。

## 4. 研究成果

(1) ナフタレン骨格を持つ有機カルボジカチオン種は、フッ化物イオンを取り込みフッ素

架橋型カチオン種を生成することが知られる。その際、ジカチオン種の酸化力により、フッ化物イオンはフッ素カチオン等価体へと極性転換される。この中間体に対して様々な求核剤を反応させることにより、簡便で一般的な求電子的フッ素化反応を目指した。まず、このジカチオン種に対して、様々なフッ化物イオン源との反応からフッ素架橋型カチオン種の調製を検討した。このとき、フッ化セシウムをフッ化物イオン源として用いたところ、フッ素架橋型カチオン種が67%生成した (Scheme 1)。これまでも、他のフッ化物イオン源を用いて同様のフッ素架橋型カチオン種が生成するという報告があったが、収率は17%と低かったため、今回フッ素カチオン等価体の生成法を大幅に改善した。しかしながら、これとアリール、アルケニル、アルキニル、アルキル金属反応剤との反応を検討したところ、フッ素化された生成物は観測されなかった。ここで、X線結晶構造解析によりフッ素架橋型カチオン種の構造を同定したところ、フッ素原子は2つあるカルボカチオン中心の1つと共有結合している様子が見受けられ、化学的にフッ素カチオン等価体として働くかは疑問である (Figure 1)。今後は、このフッ素架橋型カチオン種を用いて、一電子移動反応により誘引されるラジカル反応を利用し、有機化合物のフッ素化反応を検討していきたい。

Scheme 1.

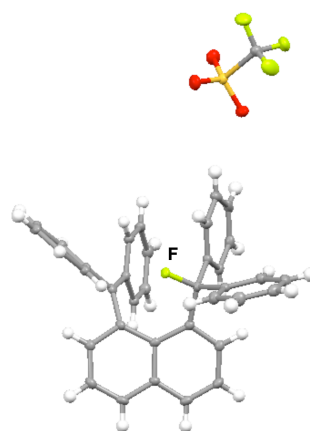
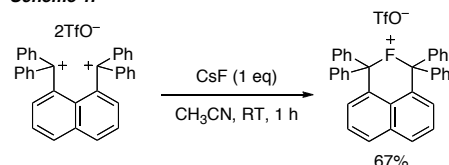
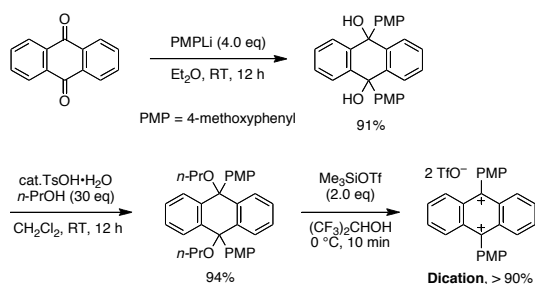


Figure 1. フッ素架橋型カチオンのX線結晶構造。

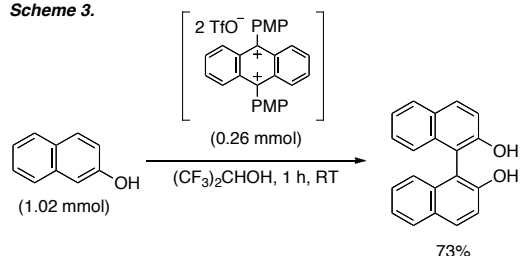
(2) 一方新たに、ジヒドロアントラセン骨格を持つ有機カルボジカチオン種を調製し、フッ化物イオンの極性転換を利用した求電子的フッ素化を目指した。アントラキノンを出発

物質とし、ジヒドロアントラセン骨格を有するジエーテルを合成した。このジエーテルに対し、2 倍モル量のトリメチルシリルトリフラートを作用させたところ、溶液は赤色へと変化し、ジカチオン化合物がほぼ定量的に生成した (Scheme 2)。この際、様々なフッ化物イオンを用いて、含フッ素カチオン中間体の調製を検討したが、その生成は確認できなかった。しかしながら、この新しいジカチオン種は強力な酸化力を持つことがわかり、ナフトールの酸化的自己カップリング反応を効率的に促進することを見出した (Scheme 3)。

Scheme 2.



Scheme 3.



## 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 2 件)

- (1) Takeshi Fujita, Kotaro Sakoda, Masahiro Ikeda, Masahiro Hattori, Junji Ichikawa, “Nucleophilic 5-endo-trig Cyclization of 3,3-Difluoroallylic Ketone Enolates: Synthesis of 5-Fluorinated 2-Alkylidene-2,3-dihydrofurans”, 査読有, Synlett, 24 巻, 2013, 57–60, DOI: 10.1055/s-0032-1317709, <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1317709>
- (2) Takeshi Fujita, Tomohiro Ichitsuka, Kohei Fuchibe, Junji Ichikawa, “Facile Synthesis of  $\beta,\beta$ -Difluorostyrenes via the Negishi Coupling of Thermally Stable 2,2-Difluorovinyl Zinc-TMEDA Complex”, 査読有, Chemistry Letters, 40 巻, 2011, 986–987, DOI: 10.1246/cl.2011.986, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cl/40/9/40\\_9\\_986/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cl/40/9/40_9_986/_article)

[学会発表] (計 20 件)

- (1) 高橋一光・藤田健志・市川淳士, 「(ビアリール-2-イル)アセトアルデヒドの分子内環化–脱水芳香族化:多環式芳香族炭化水素の簡便合成」, 日本化学会第 93 春季年会, 2013 年 03 月 23 日, 滋賀県草津市立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- (2) 鷹箸剛士・藤田健志・市川淳士, 「ヨウ素を用いるジフルオロアルケンの酸化のカチオン環化反応:ジフルオロジベンゾフルベンの合成」, 日本化学会第 93 春季年会, 2013 年 03 月 23 日, 滋賀県草津市立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- (3) 鈴木直人・藤田健志・市川淳士, 「ジフルオロアルケンのドミノ Friedel-Crafts 型環化によるマルチヘリカル構造の構築」, 日本化学会第 93 春季年会, 2013 年 03 月 23 日, 滋賀県草津市立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- (4) 市塚知宏・藤田健志・市川淳士, 「ニッケル錯体を用いるトリフルオロメチルアルケンのアルキンとの脱フッ素カップリング反応」, 日本化学会第 93 春季年会, 2013 年 03 月 22 日, 滋賀県草津市立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- (5) 市塚知宏・渡部陽太・藤田健志・市川淳士, 「ニッケル触媒を用いたジフルオロエチレンとアルキンの[2+2+2]付加環化による直接フルオロアレーン合成」, 日本化学会第 93 春季年会, 2013 年 03 月 22 日, 滋賀県草津市立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- (6) Tomohiro Ichitsuka, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Nickel-Catalyzed Synthesis of 1,1-Difluoro-1,4-dienes via C–F bond Activation of a Trifluoromethyl Group”, 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012 年 12 月 10 日, 茨城県つくば市 筑波大学大会館
- (7) Naoto Suzuki, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Two-Step Synthesis of PAHs via Brønsted Acid-Mediated Domino Cyclization of 1,1-Difluoro-1-alkenes”, 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012 年 12 月 10 日, 茨城県つくば市 筑波大学大会館
- (8) Ikko Takahashi, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “A Facile Synthesis of Phenacenes via Intramolecular Dehydrative Cycloaromatization of (Biaryl-2-yl)acetaldehydes”, 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012 年 12 月 10 日, 茨城県つくば市 筑波大学大会館
- (9) Kazuki Sugiyama, Shohei Sanada, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Regioselective

- Difluoroallylation with 3-Bromo-3,3-difluoropropene: Facile Synthesis of Fluorinated Benzoheterole Derivatives”, 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012年12月10日, 茨城県つくば市 筑波大学大学会館
- (10) Tomoya Nojima, Shigeyuki Yamashita, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Silver-Catalyzed Cyclization of  $\beta,\beta$ -Difluorostyrenes with an o-Nitrogen Substituent: Synthesis of 2-Fluoroindoles”, 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012年12月10日, 茨城県つくば市 筑波大学大学会館
- (11) Kazuki Sugiyama, Shohei Sanada, Yosuke Chiba, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Facile Synthesis of Fluorinated Benzoheterole Derivatives via Regioselective Allylic Substitution of 3-Bromo-3,3-difluoropropene”, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2012年11月14日, 京都府京都市 リーガロイヤルホテル京都
- (12) 市塚知宏・鷹箸剛士・藤田健志・市川淳士, 「ジフルオロビニル亜鉛-TMEDA 錯体のクロスカップリング: 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの一般的合成法」, 第59回有機金属化学討論会, 2012年09月15日, 大阪府吹田市 大阪大学吹田キャンパス
- (13) Kazuki Sugiyama, Shohei Sanada, Yosuke Chiba, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Regioselectivity-switchable allylic substitution of 3-bromo-3,3-difluoropropene with heteronucleophiles toward syntheses of fluorinated dihydrobenzoheteroles”, 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012年07月24日, 京都府京都市 京都テルサ
- (14) 鈴木直人・市塚知宏・藤田健志・市川淳士, 「逐次クロスカップリングによるジフルオロビニリデン基への異種置換基導入法」, 日本化学会第92春季年会, 2012年03月27日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス
- (15) 鷹箸剛士・藤田健志・市川淳士, 「ハロゲン化ベンジルおよびアリの触媒的ジフルオロビニル化」, 日本化学会第92春季年会, 2012年03月25日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス
- (16) 眞田翔平・藤田健志・市川淳士, 「ジフルオロメチル基を有するジヒドロベンゼンヘテロールの簡便合成」, 日本化学会第92春季年会, 2012年03月25日, 神奈川県横浜市 慶応義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス
- (17) Naoto Suzuki, Tomohiro Ichitsuka, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Facile Synthesis of Asymmetrically Disubstituted 1,1-Diaryl-2,2-difluoroethenes”, 2nd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012年02月09日, 茨城県つくば市 筑波大学大学会館
- (18) Ikko Takahashi, Masahiko Shinjo, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Dihydroanthracene-Based Dication as Organic Two-Electron Oxidant”, 2nd International Symposium on Creation of Functional Materials, 2012年02月09日, 茨城県つくば市 筑波大学大学会館
- (19) Tomohiro Ichitsuka, Tsuyoshi Takanohashi, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Facile Difluorovinylzinc-Diamine Complex via the Negishi Coupling Reaction”, 1st International Symposium on Creation of Functional Materials, 2011年12月17日, 茨城県つくば市 筑波大学大学会館
- (20) Shohei Sanada, Yosuke Chiba, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Synthesis of Difluoromethylated Heterocycles via Intramolecular Radical Cyclizations of 1,1-Difluoro-1-alkenes”, 1st International Symposium on Creation of Functional Materials, 2011年12月17日, 茨城県つくば市 筑波大学大学会館

〔図書〕 (計1件)

- (1) Takeshi Fujita, Junji Ichikawa, “Fluorine in Heterocyclic Chemistry”, Springer, 2013, 総ページ数 29

〔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

藤田 健志 (FUJITA TAKESHI)

筑波大学・数理物質系・助教

研究者番号: 60603066