

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410048

研究課題名(和文)カルボニル化合物の触媒的フッ素化反応の開発

研究課題名(英文)Catalytic Fluorination of Carbonyl Compounds

研究代表者

北村 二雄(KITAMURA, Tsugio)

佐賀大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00153122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、猛毒で危険なフッ素ガスを用いない安全かつ簡便なフッ素化反応を開発した。入手容易なフッ化水素酸をヨードシルベンゼンと組み合わせるという単純な操作で、1,3-ジカルボニル化合物から含フッ素ジカルボニル化合物を簡便かつ安全に製造する方法を開発した。フッ化水素酸/PhIO反応剤を用いるケトンのフッ素化反応を開発した。フッ素ガスを用いないケトンの直接的フッ素化はこれまで例がなく、有用なフッ素化技術として有用である。ヨードベンゼンを触媒とする触媒的フッ素化反応を開発した。ヨードベンゼン触媒によるフッ素化反応は遷移金属を全く使用しないため、メタルフリーの画期的な触媒反応が達成できる。

研究成果の概要(英文)：The conventional synthetic method needs dangerous fluorine gas as a fluorine source. Therefore, a safe and convenient fluorination process is desirable. On the basis of the previous results on hypervalent iodine chemistry, this study is aimed at developing a safe and convenient fluorination reaction without dangerous fluorine gas. (1) A safe and convenient synthetic method of fluorinated dicarbonyl compounds has been developed by a simple procedure using commercially available hydrofluoric acid and iodosylbenzene. (2) Fluorination of ketones has been developed using HF reagents/PhIO. This method is useful as a convenient fluorination reaction because there are no reports for direct fluorination of ketones. (3) Catalytic fluorination of carbonyl compounds has been developed using iodobenzene catalyst. Since this catalytic fluorination does not need transition metal catalysts, metal-free, epoch-making catalytic fluorination is achieved.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 フッ素化反応 超原子価ヨウ素 触媒反応

1. 研究開始当初の背景

農薬、医薬品などの合成中間体として極めて有用な 2-フルオロ-1,3-ジカルボニル化合物の合成に関しては、国内外においても主にフッ素ガスを用いて合成されている。したがって、従来の合成法は、基本的には危険なフッ素ガスを必要とする方法となっている。このような状況から、安全かつ簡便なフッ素化プロセスが切望されているのが現状である。

フッ素化剤としては、フッ素ガスの他に、FCIO₃、CH₃COOF、N-フルオロピリジニウム塩、N-フルオロスルタム等のフッ素化剤を用いる方法が報告されている。しかし、これらのフッ素化剤も、その合成にはフッ素ガスが必要である。したがって、本研究は、フッ素ガスを用いない方法として、新しいフッ素化反応と位置付けできるもので、本反応の開発により、新しいプロセスの開発につながるものと考えられる。

そこで、我々がこれまで行ってきた超原子価ヨウ素の研究成果(2011年ヨウ素学会賞受賞)を基礎に、フッ素と超原子価ヨウ素が安定な結合を形成し、反応剤に利用できることを検討してきた。フッ素ガスの代替としてフッ化水素酸を用いる方法はこれまで研究がなく、フッ化水素酸のみでは反応は起こらない。その解決策として、我々はヨードシルベンゼンと組み合わせフッ素化を可能とする新技术を発見し、その予備的成果をすでに得た(*Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2392)。種々の基質への適用範囲を調べることににより、本反応がカバーできる分野が明らかになり、実用的に要望のある分野を絞ることが可能となる。

また、ヨードシルベンゼンについては、我々はすでにベンゼンから(ジアセトキシヨード)ベンゼンを合成する反応を発見しているため(*Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7889)、この方法により簡便に提供できる状況にある。

我々はヨードベンゼンが酸化剤により容易に酸化され超原子価ヨウ素反応剤となることをすでに見出している(*Synthesis*, **2005**, 1932; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6984; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2006**, *79*, 142)。ヨードシルベンゼンの代わりに、より安価で取り扱い易いヨードベンゼンを触媒として用いることができれば、本フッ素化反応は画期的な反応となる。従来の触媒反応と異なり、メタルフリーの触媒的フッ素化反応が開発できると考えた。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、これまでの超原子価ヨウ素化学に関する研究成果を基礎に、猛毒で危険なフッ素ガスを用いない安全かつ簡便なフッ素化反応を開発することを目的に、以下の項目について研究期間内に実施し、明らかにすることとした。

入手容易で安価なフッ化水素酸(市販品)をヨードシルベンゼン(PhIO)と組み合わせ

せるという単純な操作で、1,3-ジカルボニル化合物から含フッ素ジカルボニル化合物を簡便かつ安全に製造する方法を開発した。フッ素ガスを用いないため、特殊な設備や熟練した技術も必要とせず、簡便にフッ素化反応が実施可能となる。

フッ化水素酸/PhIO 反応剤を用いるケトンのフッ素化反応を開発した。フッ素ガスを用いないケトンの直接的フッ素化はこれまで例がなく、有用な技術が開発可能となる。

ヨードベンゼンを触媒とする触媒的フッ素化反応を開発した。ヨードベンゼン触媒によるフッ素化反応は遷移金属を全く使用しないため、メタルフリーの画期的な触媒反応が達成できる。

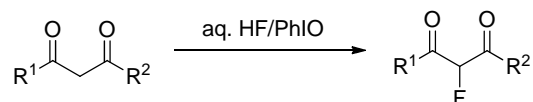
3. 研究の方法

フッ化水素酸とヨードシルベンゼンを用いるフッ素化反応により、2-フルオロ-1,3-ジカルボニル化合物を合成する安全かつ簡便なフッ素化反応を確立する。種々の置換基を有する β -ケトエステルに適用し、本反応の有用性を明らかにするとともに、加水分解/脱炭酸により、モノフルオロケトン誘導体へ容易に変換する方法も開発する。さらに、従来困難であったケトンの直接的フッ素化反応について行い、本反応の有用性を明らかにする。ヨードベンゼンを触媒とする、新規なフッ素化反応を開拓する。ヨードベンゼンを触媒的に利用できれば、ヨードシルベンゼンの合成を必要としない、メタルフリーの画期的なフッ素化反応が開発できる。

4. 研究成果

(1) 1,3-ジカルボニル化合物のフッ化水素酸/PhIO によるフッ素化反応の開発

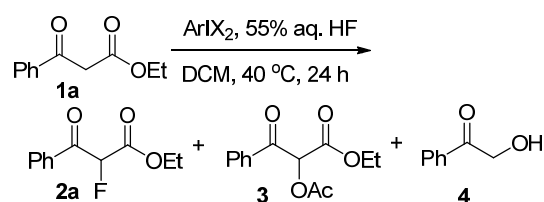
フッ化水素酸とヨードシルベンゼンを混ぜて調製した反応溶液を 1,3-ジカルボニル化合物と反応させることにより、2-フルオロ-1,3-ジカルボニル化合物を合成した。ここでは、本反応が起ることはすでに予備的に見出している(T. Kitamura, S. Kuriki, M. H. Morshed, Y. Hori, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2392)ので、種々の置換基を有する 1,3-ジカルボニル化合物にこの反応を適用し、本反応の一般性を明らかにした。



まず、反応条件を最適化するため、ベンゾイル酢酸エチル(1a)を基質として用い、超原子価ヨウ素反応剤を検討した。結果を Table 1 に示す。1a に安定な超原子価ヨウ素化合物である PhI(OAc)₂ 1.2 mmol、55 % aq. HF 10mmol、DCM 中 24 時間温度 40 °C で撹拌したとき、 α 位がモノフッ素化された 2a を 39 % という低い収率で与えた。低収率の原因として、フッ素の代わりにアセトキシ基が導入された 3、加水分解された化合物である 4

が、それぞれ 41 %、16 %の収率で生成したためである。そこで、PhI(OCOCF₃)₂を用いると **2a** を 7 %でしか与えず、収率の改善には至らなかったが、ArIO を用いることで **2a** の収率は大幅に改善され、副生成物も確認されなかった。

Table 1. Optimization of Fluorination Reaction of **1a**^a



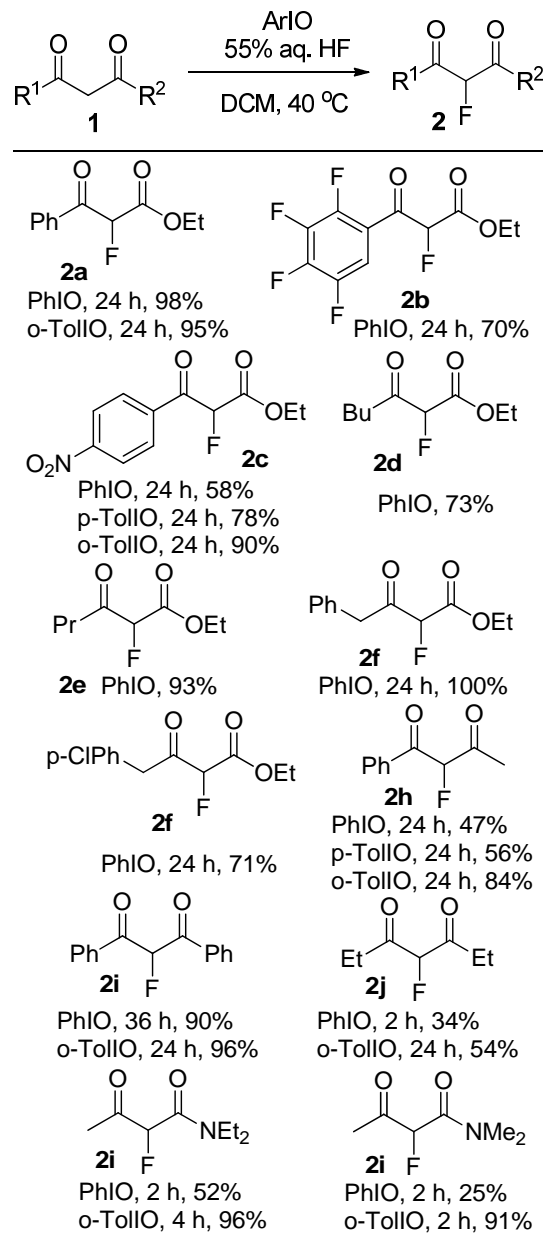
ArIX ₂	Yield (%) ^b		
	2a	3	4
PhI(OAc) ₂	39	41	16
PhI(OCOCF ₃) ₂	7	-	31
PhIO	98	-	N. D. ^c
<i>o</i> -TolIO	95	-	N. D. ^c

^aConditions: **1a** (1 mmol), ArIX₂ (1.2 mmol), 55%aq. HF (10 mmol), DCM (2 ml), 40 °C, 24 h. ^bIsolated yields. ^cProducts **3** and **4** were not detected.

反応の一般性を検討するため、決定された最適条件を用いて、1,3-ジカルボニル化合物との反応を行った。結果を Table 2 に示す。超原子価ヨウ素として PhIO を用いることで、ベンゾイル酢酸エチル **1a** に加え、2,3,4,5-テトラフルオロ誘導体 **1b**、脂肪族の 3-オキソエステルである **1d**、**1e**、**1f**、**1g** でそれぞれ 1 位がモノフッ素化された化合物 **2b**、**2d-2g** を非常に高収率で与えた。さらに、ジケトンであるジベンゾイルメタン **1i** でも良好な収率で **2i** を与えた。ベンゾイル酢酸エチル誘導体 **1c**、1-フェニル-1,3-ブタンジオン **1h** では中程度の収率で **2c**、**2h** を与えた。そこでヨードシルベンゼンに置換基を導入することで、反応の向上を狙った。ヨードシルベンゼンのパラ位にメチル基を導入すると、4-ニトロフェニル誘導体 **1c** は 58 %から 78 %まで収率は改善した。オルト位にメチル基を導入した *o*-TolIO を用いるとさらに収率は向上し、90 %まで改善した。同様に、1-フェニル-1,3-ブタンジオン **1h** でも適応すると、*p*-TolIO では 10 %程度しか収率改善に至らなかったが、*o*-TolIO を用いることで劇的に収率は向上した。脂肪族ジケトンである **1j** では PhIO を用い、34 %と低収率でしか **2j** を与えなかったが、*o*-TolIO を用いることで 54 %まで向上した。低収率でしか得られなかった理由の一つとして、揮発性の高さであると考

えられる。さらに、ケトアミド化合物である **1k**、**1l** でも *o*-TolIO を用いることで **2k**、**2l** の劇的に収率は改善した。**1l** はフッ化水素酸の代わりに Et₃N·5HF を用いることで **2l** を高収率で与えた。

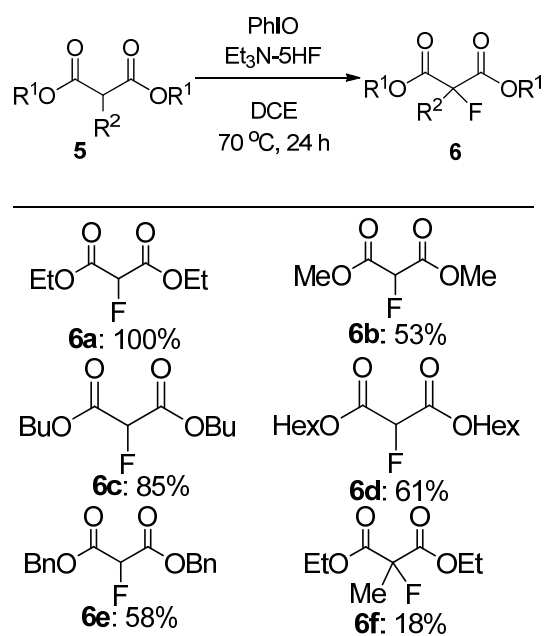
Table 2. Scope of Fluorination Reaction of **1a**



次に、これまでの実験での最適条件（超原子価ヨウ素として PhIO 2.5 mmol、フッ化水素酸として Et₃N·5HF 4 mmol、DCE 中、温度 70 °C、24 時間攪拌）を用いて、マロン酸エステル **5** のフッ素化反応を行った。結果を Table 3 に示す。マロン酸ジエチル **5a** に適応するとさせると定量的に 1 位がモノフッ素化された 2-フルオロマロン酸ジエチル **6a** を与えた。また、ブチル基が置換した **5c** でも非常に高収率で 2-フルオロマロン酸ジブチル **6c** を与えた。しかしながら、アルキル鎖が短いメチル基、長いヘキシル基が置換した

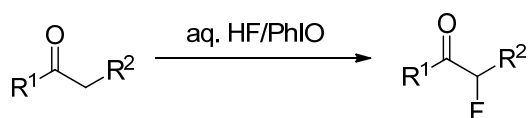
マロン酸ジエステル **5b**, **5d** では、45-61 %と中程度の収率でそれぞれ **6b**, **6d** を与えた。この理由として、加水分解していることが考えられる。また、ベンジル基が置換した **5e** でも、中程度の収率でしか **6e** を与えなかった。さらに、 α 位にメチル基が置換した 2-メチルマロン酸ジエチル **5f** では、立体効果により 18 %でしか **6f** を与えなかった。

Table 3. Fluorination Reaction of Malonic Esters **5**^a



(2) ケトンのフッ素化反応の開発

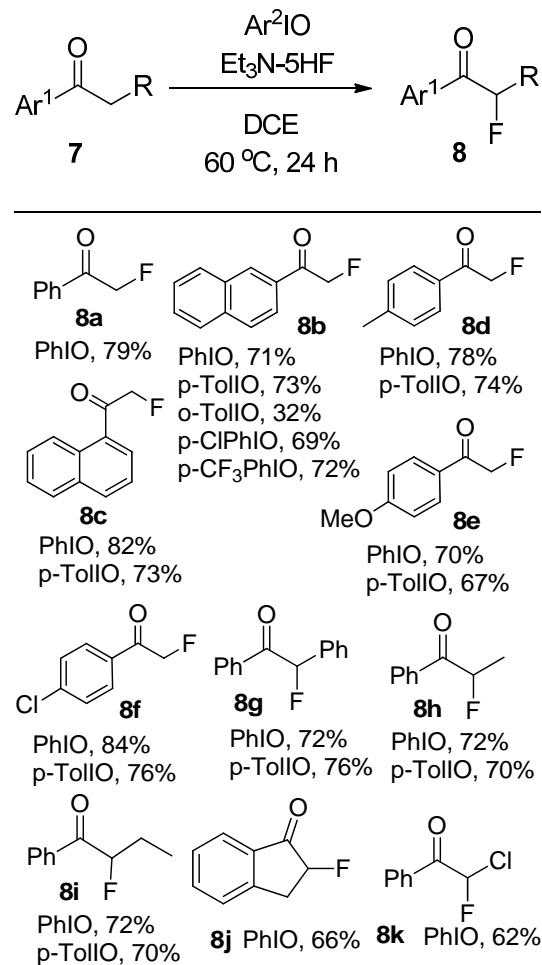
従来のケトンのフッ素化反応は、エノラートイオンに対して求電子的フッ素化剤によりフッ素化することにより行われている。ケトンの直接的フッ素化は非常に有用であるため、同様のフッ素化反応をケトンについて行い、本反応の有用性を明らかにする。



1,3-ジカルボニル化合物との反応で検討した最適条件を基に、最適条件を決めた結果、超原子価ヨウ素として PhIO 1.2 mmol、フッ化水素酸として Et₃N·5HF 4 mmol、DCE 中、温度 60 °C、24 時間撹拌を行った。結果を Table 4 に示す。アセトフェノン **7a** と反応させると、 α 位がモノフッ素化された **8a** を 79%、2-アセチルナフタレン **7b** でも 71% という収率で **8b** を与えた。さらに 2-アセチルナフタレン **7b** で Ar¹O の置換基効果を検討した。1,3-ジカルボニル化合物との反応では、モノフルオロ体を良好な収率で与えたオルト位にメチル基が置換した *o*-TolIO を用いると低収率でしかモノフルオロ体 **8b** を与えなかった。しかしながら、パラ位にメチル基が置換

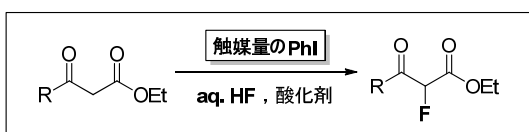
した *p*-TolIO では良好な収率で **8b** を与えた。さらに、パラ位に電子求引基であるクロロ、トリフルオロメチル基が置換した Ar¹O でも同様に良好な収率で **8b** を与え、電子効果による置換基効果はみられなかった。また、ナフタレンの 1 位にアセチル基が置換した 1-アセチルナフタレン **7c** でも PhIO、*p*-TolIO を用い、73-82 %で **8c** を与えた。また、アセトフェノンのアリール基の検討を PhIO、*p*-TolIO を用いて行い、電子供与基であるメチル基、メトキシ基がパラ位に置換した **7d**, **7e**、電子求引基であるクロロ基が置換したアセトフェノン誘導体 **7f** でもそれぞれ高収率で **8d-8f** を与えた。次に、 β 位に置換基をもつアセトフェノン誘導体での検討を行った。アルキル鎖が置換したプロピオフェノン **7g**、ブチロフェノン **7h**、フェニル基が置換したベンジルフェニルケトン **7i** でも、それぞれ位がモノフッ素化された **8g-8i** を 70-76 %の収率で与えた。加えて、環状ケトン **7j**、クロロ基が置換した **7k** でも、モノフッ素化体 **8j**, **8k** をそれぞれ 66、62 %で与えた。

Table 4. Fluorination Reaction of Acetophenone derivatives **7**^a

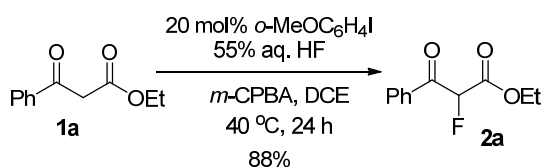


(3) ヨードベンゼンによる触媒的フッ素化反応の開発

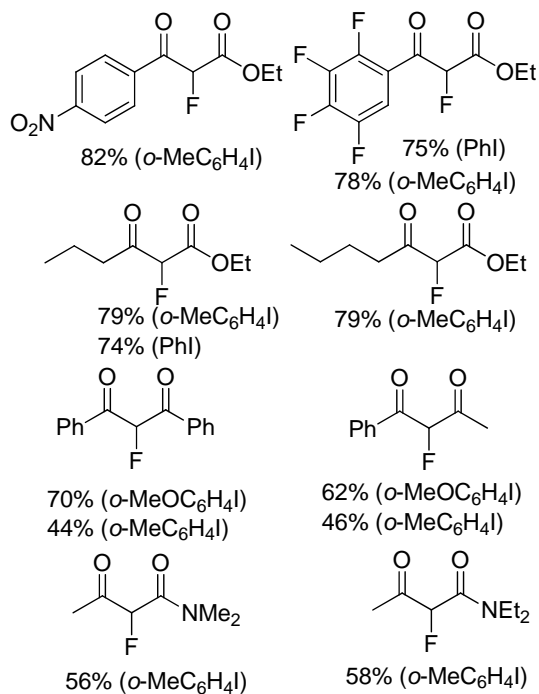
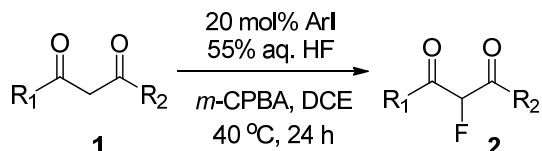
フッ化物イオンは酸化されにくいので、酸化剤存在下でヨードベンゼンを選択的に酸化しヨードシルベンゼンを発生できれば、本フッ素化反応を触媒的に起こすことが可能となる。ヨードベンゼン類を触媒的に利用できれば、ヨードシルベンゼンの合成を必要としない、画期的なフッ素化反応が開発できる。そこで、酸化剤存在下触媒量のヨードベンゼンまたはヨードアレンを用い、フッ化水素酸による α -ケトエステルのフッ素化反応を検討する。種々の酸化剤、種々のヨードアレンを検討し、触媒サイクルが達成するよう種々の反応条件を検討し、触媒的フッ素化反応の開発を行った。



ベンゾイル酢酸エチル(1a)をモデル基質とした上記の触媒的フッ素化反応についての最適条件を検討した。反応条件の検討によって、酸化剤は *m*-CPBA、触媒としてのヨウ化アリールは、ヨードベンゼンのオルト位に電子供与基であるアルキル基やメトキシ基が付いたものが良い収率を与えた。電子吸引基であるニトロ基やハロゲンを持つものは、より低い収率となった。その結果、下記に示すように *o*-ヨードアニソールを触媒とするフッ素化反応により 2-フルオロベンゾイル酢酸エチル(2a)を最高 88%の収率で得ることができた。



本触媒的フッ素化反応の一般性を調べるため、ヨウ化アリール触媒として、ヨードベンゼン、*o*-ヨードトルエン、*o*-ヨードアニソールを触媒として用いた、様々な 1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応を行った。結果を次に示す。



5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計5件)

Tsugio Kitamura, Kensuke Muta, and Juzo Oyamada, Hypervalent Iodine-Mediated Fluorination of Styrene Derivatives: Stoichiometric and Catalytic Transformation to 2,2-Difluoroethylarenes, 査読有, J. Org. Chem., Vol. 80, pp. 10431-10436, 2015

Tsugio Kitamura, Kensuke Muta, Juzo Oyamada, A Convenient Synthesis of 2-Fluoro- and 2-Chloromalonic Esters Mediated by Hypervalent Iodine, 査読有, Synthesis, Vol. 47, pp. 3241-3245, 2015

Tsugio Kitamura, Kensuke Muta, Kazutaka Muta, Hypervalent Iodine-Promoted α -Fluorination of Acetophenone Derivatives with a Triethylamine · HF Complex, 査読有, J. Org. Chem., Vol. 79, pp. 5842-5846, 2014

Tsugio Kitamura, Kazutaka Muta, Satoshi Kuriki, Catalytic fluorination of 1,3-dicarbonyl compounds using iodoarene catalysts, 査読有, Tetrahedron Lett., Vol. 54, pp. 6118-6120, 2013

Tsugio Kitamura, Satoshi Kuriki, Kensuke Muta, Mohammad Hasan Morshed, Kazutaka Muta, Keisuke Gondo, Yuji Hori,

Masaya Miyazaki, Facile Synthesis of 2-Fluoro-1,3-dicarbonyl Compounds with Aqueous Hydrofluoric Acid Mediated by Iodosylarenes, 査読有, Synthesis, Vol. 45, pp. 3125-3130, 2013

[学会発表](計17件)

Tsugio Kitamura, Kensuke Muta, Juzo Oyamada, Hypervalent Iodine-Mediated Fluorination of Styrene Derivatives, 日本化学会第96春季年会(平成28年3月)

牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素により促進されるスチレン類の gem-ジフッ素化反応、第18回ヨウ素学会シンポジウム(平成27年9月)

牟田健祐、北村二雄、小山田重蔵、超原子価ヨウ素によって促進されるスチレン類の gem-ジフッ素化反応、第52回化学関連支部合同九州大会(平成27年6月)

牟田健祐、北村二雄、ヨードシルアレンにより促進されるカルボニル化合物のフッ素化反応の開発、第25回万有福岡シンポジウム(平成27年5月)

牟田健祐、北村二雄、小山田重蔵、メタルフリーでヨードシルアレンにより促進されるカルボニル化合物のフッ素化反応、日本化学会第95春季年会(平成27年3月)

Kensuke Muta, Juzo Oyamada, Tsugio Kitamura, Iodosylarene-Promoted Fluorination of Acetophenone Derivatives, The 9th Saga University-Daegu University Joint Seminar (International Seminar)(平成26年11月)

Kazutaka Muta, Juzo Oyamada, Tsugio Kitamura, Catalytic Fluorination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Iodoarene Catalysts, The 9th Saga University-Daegu University Joint Seminar (International Seminar)(平成26年11月)

牟田健祐、北村二雄、ヨードシルアレンを用いたアセトフェノン誘導体の簡便なフッ素化反応、第17回ヨウ素学会シンポジウム(平成26年9月)

Kazutaka Muta, Tsugio Kitamura, Catalytic Fluorination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using an Iodoarene Catalyst, 4th International Conference on Hypervalent Iodine

Chemistry(平成26年7月)

北村二雄、牟田和高、栗木聡、ヨードアレンを触媒とする1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応、第51回化学関連支部合同九州大会(平成26年6月)

牟田健祐、北村二雄、ヨードシルアレンを用いたアセトフェノン誘導体の簡便なフッ素化反応、第51回化学関連支部合同九州大会(平成26年6月)

牟田健祐、北村二雄、ヨードシルアレンを用いたアセトフェノン誘導体の簡便なフッ素化反応、日本化学会第94春季年会(平成26年3月)

牟田和高、北村二雄、ヨードアレンを触媒とする1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応、日本化学会第94春季年会(平成26年3月)

北村二雄、牟田和高、牟田健祐、宮崎真佐也、ヨードシルアレンを用いるフッ素化反応の開発、第16回連携大学院産学官交流セミナー(平成26年2月)

北村二雄、牟田和高、牟田健祐、ヨードアレンを触媒とする1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応、第40回有機典型元素化学討論会(平成25年12月)

北村二雄、牟田和高、栗木聡史、ヨードアレンを触媒とする1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応、第16回ヨウ素学会シンポジウム(平成25年9月)

北村二雄、牟田和高、栗木聡史、触媒的フッ素化反応の開発、第50回化学関連支部合同九州大会(平成25年6月)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 二雄 (KITAMURA, Tsugio)
佐賀大学・大学院工学系研究科・教授
研究者番号: 00153122