

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25708018

研究課題名(和文)炭素-フッ素結合の位置選択的切断に立脚したパーフルオロ化合物の自在合成

研究課題名(英文)Preparation of perfluoro compounds through the regioselective cleavage of a carbon-fluorine bond

研究代表者

大橋 理人(Ohashi, Masato)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60397635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,300,000円

研究成果の概要(和文)：パーフルオロ化合物に含まれる複数の炭素-フッ素結合の中から、特定の炭素-フッ素結合を位置選択的に切断する手法を確立した。例えば、プロピレンの全ての水素がフッ素に置換されたヘキサフルオロプロピレンの炭素-フッ素結合は0価パラジウムによって切断されるが、このときに添加するルイス酸を適切に選択することにより、アリル位とビニル位の炭素-フッ素結合を位置選択的に切断できることを明らかにした。また、フルオロアルキル錯体上でのフッ素脱離、およびフッ素脱離を制御する手法を確立した。

研究成果の概要(英文)：The Pd(0)-mediated regioselective C-F bond cleavage of perfluoroalkene has been developed by adopting the proper choice of the Lewis acid additive. Thus, the addition of tris(pentafluorophenyl)borane to eta²-hexafluoro propylene Pd(0) complex allowed the sp³-C-F bond cleavage in a selective manner to yield a cationic perfluoroallyl complex. In contrast, the use of BF₃-etherate resulted in the quantitative sp²-C-F bond cleavage to yield a perfluoropropenyl complex.

We found that the allylic C-F bond cleavage would be the kinetically dominant process in our system, and that both steric hindrance and nucleophilicity of the counter anion or the resultant conjugated base would be the key to determine the structure of C-F bond cleavage product.

研究分野：有機金属化学、錯体化学、触媒化学

キーワード：炭素フッ素結合活性化 分子変換反応 パーフルオロ化合物 パラジウム ニッケル 銅

1. 研究開始当初の背景

PTFEをはじめとする含フッ素樹脂は燃料電池などの高機能製品の製造に欠かせない材料として生産されており、その用途は今もなお拡大の一途を辿っている。一方、原料モノマー（パーフルオロアルケン）に種々の置換基を導入し、含フッ素樹脂のさらなる機能向上を目指す試みは、それらの汎用的合成法が確立されていないことから未着手の領域である。最もシンプルな置換体であるトリフルオロビニル化合物 ($\text{CF}_2=\text{CFR}$) でさえも、今後規制対象となる可能性が高い代替フロンから合成せねばならないのが現状である。それゆえ、合成が比較的容易なパーフルオロ化合物の炭素-フッ素結合を位置選択的に切断し、多様なパーフルオロ誘導体へと変換する新たな手法の開発が急務である。

研究代表者は、有機フッ素化合物の基幹工業原料である四フッ化エチレン (TFE; $\text{CF}_2=\text{CF}_2$) の分子変換を可能にする新規触媒反応プロセスの開発に着手し、化学的に強固な TFE の C-F 結合が Pd(0) と LiI との協奏効果により室温で切断されることを見出した。この C-F 結合活性化に関する知見をもとに、Pd(0)触媒を用いた TFE と種々のジアリール亜鉛とのクロスカップリング反応を開発し、TFE を有用なトリフルオロステレン誘導体へ高収率かつ高選択的に変換する世界で唯一の触媒反応の創出に成功した。さらに、本触媒反応は有機ホウ素試薬を用いた鈴木宮浦クロスカップリングへと展開した。この反応では、ホウ素試薬の活性化に従来必須とされてきた外部塩基の役割をフルオロパラジウム中間体が担うため、外部添加剤を加えることなく C-C 結合形成が円滑に進行する。また、一連の C-F 結合活性化の化学をパーフルオロアレン類に展開し、種々の含フッ素ビアリール誘導体が効率よく得られる分子変換反応の開発にも成功している。

これまでの研究成果を踏まえ、本研究では機能性材料として多様な用途展開の可能性を秘めたパーフルオロ化合物の自在合成法の確立を目指す。

2. 研究の目的

(1) パーフルオロ化合物の C-F 結合を位置選択的に切断できる遷移金属活性種を創出する。

(2) パーフルオロ化合物の位置選択的 C-F 結合切断を鍵過程とするクロスカップリング反応を開発する。

(3) パーフルオロアルケンの還元的二量化を基盤とするパーフルオロ化合物の革新的合成法を確立する。

3. 研究の方法

(1) **パーフルオロ化合物の選択的 C-F 結合切断を可能にする遷移金属活性種の創出**：TFE の C-F 結合が Pd(0) と LiI との協奏効果によって速やかに切断されることを明らかに

するとともに、LiI 以外に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ や $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ などの Lewis 酸の添加が TFE の C-F 結合切断に有効であることを見出していた研究代表者は、TFE 以外の様々なパーフルオロ化合物の C-F 結合を位置選択的に活性化することができれば、多種多様な置換基を有するパーフルオロ化合物の自在合成が実現できるとの着想に至った。そこで、遷移金属やホスフィン配位子、添加剤や溶媒の種類がパーフルオロ化合物の C-F 結合切断の位置選択性に及ぼす影響を系統的に精査し、遷移金属活性種によるパーフルオロ化合物の位置選択的 C-F 結合活性化を実現する。

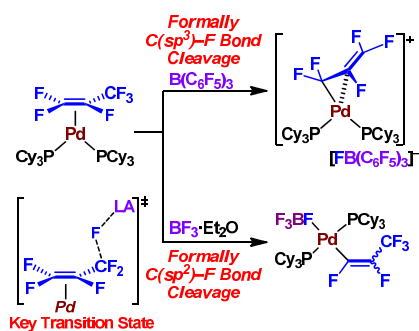
(2) **位置選択的 C-F 結合切断を経る C-C 結合形成反応の開発**：パーフルオロ化合物の自在合成を実現するためには、C-F 結合を位置選択的に切断した後に新たな C-C 結合形成反応が効率よく進行することが不可欠である。そこで、(1) で開発した遷移金属活性種とパーフルオロ化合物との反応で生じる錯体と種々の炭素求核剤との量論反応を実施し、C-C 結合形成反応が進行する条件を確立する。

(3) **パーフルオロアルケンの還元的二量化**：研究代表者は、マグネシウム (Mg) 存在下、TFE を塩化亜鉛で処理すると塩化トリフルオロビニル亜鉛が中程度の収率で得られることを見出した。塩化トリフルオロビニル亜鉛は様々なトリフルオロビニル化合物の合成シントンとして有用な化学種であり、その原料は安価な Mg と塩化亜鉛、TFE のみであることから、本反応の実用性は極めて高い。そこで、トリフルオロビニル亜鉛種を用いたパーフルオロ化合物の合成法の開発に取り組む。

4. 研究成果

(1) **パーフルオロ化合物の選択的 C-F 結合切断を可能にする遷移金属活性種の創出**：

(1-a) パラジウム上でのパーフルオロアルケンの位置選択的 C-F 結合切断：パーフルオロ化合物の 1 つであるヘキサフルオロプロピレン ($\text{CF}_2=\text{CFCF}_3$) を Pd(0) に予め配位させた錯体 $[(\text{PCy}_3)_2\text{Pd}(\text{CF}_2=\text{CFCF}_3)]$ をモデル化合物として用い、C-F 結合の位置選択的活性化に取り組んだところ、適切な Lewis 酸添加剤を用いることにより、位置選択的な C-F 結合切断が達成されることを見出した。すなわち、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ をモデル錯体に作用させると、ヘキサフルオロプロピレンの末端ビニル位の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-F}$ 結合切断が進行し、パーフルオロ-1-プロペニルパラジウム錯体が定量的に得られた。これに対し、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ を Lewis 酸添加剤として用いたところ、アリル位の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-F}$ 結合が切断され、ユニークな η^2 -配位様式を持つカチオン性パーフルオロアリルパラジウム錯体を与えた(スキーム 1、図 1)。



スキーム 1

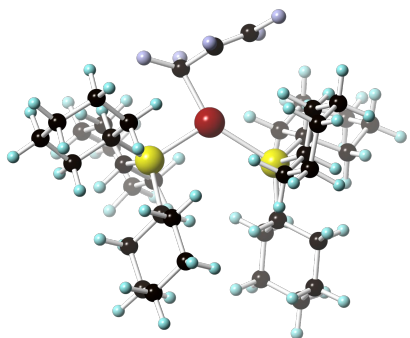
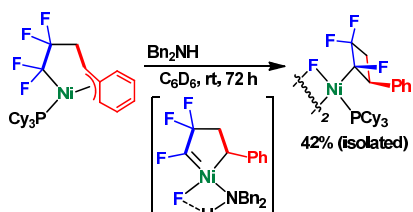


図 1 カチオン性パーフルオロアシルパラジウム錯体の分子構造

また、パーフルオロデセン ($\text{CF}_2=\text{CFC}_8\text{F}_{17}$) を上述の反応に適用し、同様の位置選択的な C-F 結合切断が起こることを確認し、本反応の一般性を実証した。これらの反応機構解明と位置選択性発現の理由を理論化学計算から考察したところ、反応の初期過程においては、ルイス酸添加剤の種類によらず、アリル位の C-F 結合が速度論的に切断されていること、および、この過程で生じた共役塩基や対アニオンの嵩高さや求核性が生成物の構造決定に重要な役割を果たしていることを明らかにした。特に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を添加剤として用いた際には、アリル位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-F}$ 結合切断に引き続き、2 度目の C-F 結合切断を経てパーフルオロ-1-プロペニルパラジウム錯体へと異性化する興味深い機構を明らかにした。

(1 - b) フルオロアルキルニッケル錯体上での位置選択的 C-F 結合切断：さらに、 $\text{Ni}(0)$ 上での四フッ化エチレン (TFE; $\text{CF}_2=\text{CF}_2$) とスチレンとの酸化的環化によって生じるニッケラサイクルの α -フッ素脱離 (α -位の C-F 結合切断) がアミンの添加によって促進されることを明らかにするとともに (スキーム 2) 生じたフルオロカルベン種が Ni-C 結合間に挿入することによりシクロブタン環が構築されていることを単結晶 X 線構造解析により明らかにした (図 2)。



スキーム 2

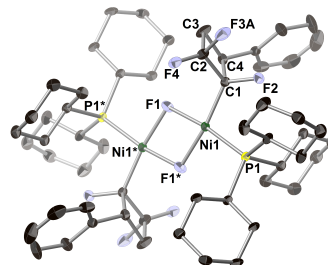
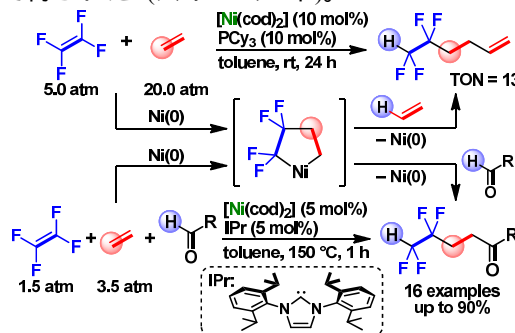


図 2 ビスフルオロ架橋ニッケル二核錯体の ORTEP 図

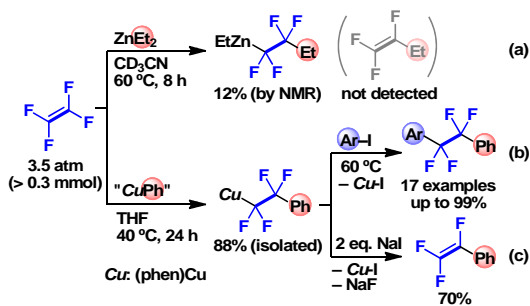
これに対し、TFE とエチレンとの酸化的環化によって生じる 5 員環ニッケラサイクルに対して、 α -フッ素脱離がアミンの添加によって同様の促進効果が見られるかどうか検討したが、有意な促進効果は見られなかった。しかしながら、この過程において TFE とエチレンから構成される 5 員環ニッケラサイクルを鍵中間体とする 2 種類のニッケル触媒を用いた三量化反応の開発に成功した (スキーム 3)。すなわち、TFE とエチレンとの共三量化が $\text{Ni}(0)$ 触媒存在下で化学選択的に進行し、ポリエチレンの変性剤として有用な 5,5,6,6-テトラフルオロ-1-ヘキセンを与えることを見出した (スキーム 3 上)。一方、この反応をアルデヒド存在下で行うと、TFE、エチレン、アルデヒドの選択的交差三量化が進行し、対応する含フッ素ケトンが単一の生成物として得られた (スキーム 3 下)。



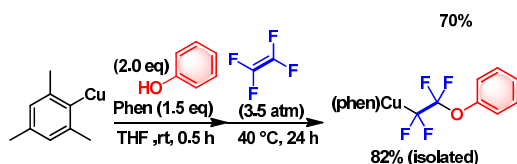
スキーム 3

(1 - c) フルオロアルキル銅錯体上でのフッ素脱離 (β -位の C-F 結合切断) の制御：有機リチウム試薬や Grignard 試薬を TFE に作用させると、TFE に対する有機金属試薬の付加、すなわち、TFE のカルボメタレーションとこれに続く β フッ素脱離が速やかに進行し、トリフルオロビニル化合物を与えることが知られている。研究代表者は、前述の TFE と有機亜鉛試薬とのクロスカップリングの反応条件を精査する過程で、TFE に ZnEt_2 を作用させると対応する付加体が捕捉できることを見出している (スキーム 4 a)。この結果は、後続の β フッ素脱離の速度が付加する金属の種類に強く依存していることを示すと同時に、このような付加体が TFE から簡便に調製 / 保存できれば、種々のテトラフ

フルオロエチレン鎖を有する化合物の合成前駆体として有用である。そこで、研究代表者らは、TFE に対するカルボカップリングを鍵過程とするフルオロアルキル銅錯体の発生法を確立し、これを合成前駆体とする TFE の非対称ジアリル化を開発した(スキーム 4 b)。本手法を用いることにより、TFE から液晶材料として実用化されている化成品前駆体が短工程で合成できる。さらに、本手法を TFE のオキシカップリングに拡張し、フルオロアルキルエーテルの実用的な合成法の創出に成功した(スキーム 5)。



スキーム 4

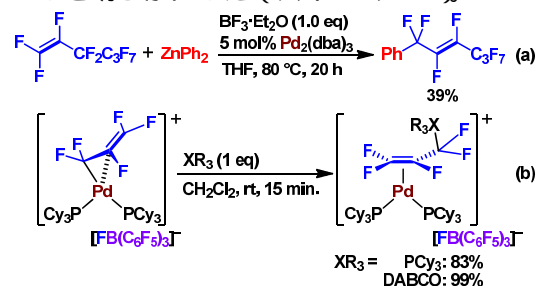


スキーム 5

一方、得られたフルオロアルキル銅錯体に対し NaI や MgBr₂ などのルイス酸を有するハライド塩を添加したところ、β フッ素脱離が進行しトリフルオロビニル化合物に誘導できることを見出した(スキーム 4 c)。本手法は、フルオロアルキル錯体におけるβ-位 C-F 結合切断過程の進行を添加剤の有無で制御できることを示している。

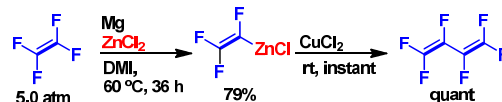
(2) 位置選択的 C-F 結合切断を経る C-C 結合形成反応の開発:(1-a)で見出した位置選択的な C-F 結合切断によって得られるパラジウム錯体と求核剤との反応を検討した。触媒量の Pd(0) 存在下、パーフルオロヘキセンとジフェニル亜鉛とのクロスカップリング反応をルイス酸添加剤として BF₃·Et₂O を添加した条件下にて行ったところ、アリル位の C-F 結合切断を経由したクロスカップリング体が収率 39%にて得られた(スキーム 6 a)。この結果は、BF₃·Et₂O を添加剤として用いた際もアリル位の C-F 結合切断が優先して進行していることを示唆しており、計算化学手法から得られた結果と矛盾しない。これに対して、B(C₆F₅)₃ を Lewis 酸添加剤として用いた際に得られるカチオン性パーフルオロアリルパラジウム錯体と種々の炭素求核剤との反応を検討したが、同定できない複雑な混合物を与え、有意な結果は得

られなかった。一方、アミンやホスフィンなどの 15 族元素を含む求電子剤 (XR₃; X = N or P) とは速やかに反応し、新たな C-X 結合形成を伴って対応するオニウム塩が生成することを明らかにした(スキーム 6 b)。



スキーム 6

(3) パーフルオロアルケンの遷元的二重化: 研究代表者らが見出した塩化トリフルオロビニル亜鉛の直接合成法の最適化に取り組んだところ、塩化トリフルオロビニル亜鉛の大幅な収率改善と純度向上を達成した。得られた亜鉛種は、ドライエッチャントとして有用なヘキサフルオロブタジエンに一工程で変換可能である(スキーム 7)。一方、塩化トリフルオロビニル亜鉛とパーフルオロアルキルヨードとの反応では、パーフルオロアルケンの生成が確認されたが、その収率は低い値に留まった。



スキーム 7

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 32 件、全て査読有り)

(1) *Nickel(0)-Mediated Transformation of Tetrafluoroethylene and Vinylarenes into Fluorinated Cyclobutyl Compounds.* M. Ohashi, Y. Ueda, S. Ogoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2435–2439.

(2) *Copper-Catalyzed Reaction of Trifluoromethylketones with Aldehydes via a Copper Difluoroenolate.* R. Doi, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 341–344. (Highlighted in *Synfacts* **2016**, 12, 78.)

(3) *Nickel-Catalyzed Formation of Fluorine-Containing Ketones via the Selective Cross-Trimerization Reaction of Tetrafluoroethylene, Ethylene, and Aldehydes.* M. Ohashi, H. Shirataki, K. Kikushima, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6496–6499. (Highlighted in *C&E News* **2015**, 93, 28.)

(4) 2,2,3,3-Tetrafluoronickelacyclopentanes Generated via the Oxidative Cyclization of Tetrafluoroethylene and Simple Alkenes: A Key Intermediate in Nickel-Catalyzed C-C Bond-Forming Reactions. M. Ohashi, T. Kawashima, T. Taniguchi, K. Kikushima, S. Ogoshi, *Organometallics* **2015**, *34*, 1604–1607. (Highlighted in *C&E News* **2015**, *93*, **28**.)

(5) Copper-Mediated One-Pot Synthesis of Trifluorostyrene Derivatives from Tetrafluoroethylene and Arylboronate. K. Kikushima, H. Sakaguchi, H. Saijo, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1019–1021.

(6) Synthesis, Characterization, and Unique Catalytic Activities of a Fluorinated Nickel Enolate. R. Doi, K. Kikushima, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3276–3282.

(7) Fluoroalkylcopper(I) Complexes Generated by the Carbocupration of Tetrafluoroethylene: Construction of a Tetrafluoroethylene-Bridging Structure. H. Saijo, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15158–15161. (Highlighted in *Synfacts* **2015**, *11*, **85**.)

(8) Regioselective C-F Bond Activation of Hexafluoropropylene on Pd(0): Formation of a Cationic η^2 -Perfluoroallylpalladium Complex. M. Ohashi, M. Shibata, S. Ogoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13578–13582.

(9) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Perfluoro Organic Compounds. M. Ohashi, S. Ogoshi, *Catalysts* **2014**, *4*, 321–345.

(10) Base-Free Hiyama Coupling Reaction via a Group 10 Metal Fluoride Intermediate Generated by C-F Bond Activation. H. Saijo, H. Sakaguchi, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Organometallics* **2014**, *33*, 3669–3672. (ACS Editors' Choice)

(11) Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Perfluoroarenes with Diarylzinc Compounds, M. Ohashi, R. Doi, S. Ogoshi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2040–2048.

(12) Carbon-fluorine bond activation of tetrafluoroethylene on palladium(0) and nickel(0): thermally- or Lewis acidic additive-promoted oxidative addition. M. Ohashi, M. Shibata, H. Saijo, T. Kambara, S. Ogoshi, *Organometallics* **2013**, *32*, 3631–3639.

[学会発表](計194件、うち招待講演10件)

(1) Transition-metal mediated transformations of tetrafluoroethylene into polyfluorinated organic

compounds. Masato Ohashi, 27th International Conference on Organometallic Chemistry 2016 (ICOMC 2016), 2016/07/21, Melbourne Convention and Exhibition Centre (Australia)

(2) フルオロアルキル鎖を有する遷移金属活性種の創製と分子変換への応用. 大橋 理人, 第55回錯体化学若手の会・近畿支部勉強会, 2016/11/19, 奈良女子大学

(3) Development of Transition-Metal Complexes Directed toward Transformation of Perfluoro Compounds into Valuable Organofluorine Compounds. Masato Ohashi, 日本化学会第96春季年会 若い世代の特別講演会, 2016/03/26, 同志社大学

(4) パーフルオロ化合物から有用含フッ素化合物への高効率変換反応の開発. 大橋 理人, 第1回桜花城北セミナー, 2015/11/17, 大阪工業大学大宮キャンパス

(5) ポリフルオロ化合物から有用含フッ素化合物への高効率変換反応の開発. 大橋 理人, 旭硝子中央研究所 講演会, 2015/11/11, 旭硝子株式会社 中央研究所(横浜市)

(6) パーフルオロ化合物から有用含フッ素化合物への高効率変換反応の創出. 大橋 理人, 第9回フッ素化学セミナー, 2015/9/16, お茶の水女子大学

(7) 10族遷移金属への配位を鍵過程とするパーフルオロ化合物の自在変換反応. 大橋 理人, 第34回有機合成若手セミナー, 2014/8/5, 大阪大学 豊中キャンパス

(8) パーフルオロ化合物の炭素-フッ素結合切断を基盤とするフルオラス化合物の精密合成. 大橋 理人, フルオラス科学研究会第6回シンポジウム, 2013/11/1, 岡山国際交流センター

(9) 10族遷移金属上でのパーフルオロオレフィン類の炭素-フッ素結合切断とクロスカップリング反応への応用. 大橋 理人, 第46回有機金属若手の会夏の学校, 2013/7/9, 宮城蔵王ロイヤルホテル

[図書](計2件)

(1) Catalytic Transformations of Fluorinated Olefins. M. Ohashi, S. Ogoshi, *Topics in Organomet. Chem.* **2015**, *52*, 197–216.

(2) 1,2,2-トリフルオロスチレン, 生越 専介, 大橋 理人, *フッ素化学入門 2015 フッ素化合物の合成法* **2015**, p175-177. 独立行政法人日本学術振興会・フッ素化学第155委員会 編, 三共出版

〔産業財産権〕

○出願状況（計 15 件）

(1) 名称：含フッ素イミダゾリウム塩の製造方法

発明者：大橋理人、生越専介、足達健二

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2017-39918

出願年月日：2017 年 3 月 2 日

国内外の別：国内

(2) 名称：含フッ素アルコキシ銅錯体

発明者：生越専介、大橋理人、菊嶌孝太郎
柴沼俊、足達健二

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2016-46331

出願年月日：2016 年 3 月 9 日

国内外の別：国内

(3) 名称：置換されたオレフィンの製造方法

発明者：生越専介、大橋理人、菊嶌孝太郎
柴沼俊、足達健二、永井隆文

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2015-183496

出願年月日：2015 年 9 月 16 日

国内外の別：国内

(4) 名称：有機フッ素化合物の製造方法

発明者：生越専介、大橋理人、菊嶌孝太郎
永井隆文

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2015-47774

出願年月日：2015 年 3 月 10 日

国内外の別：国内

(5) 名称：含フッ素錯体化合物、及び含フッ素錯体化合物を用いる含フッ素有機

発明者：生越専介、大橋理人、菊嶌孝太郎
柴沼俊、足達健二、永井隆文

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2015-31146

出願年月日：2015 年 2 月 19 日

国内外の別：国内

(6) 名称：含フッ素（シクロ）アルケニル基を有するフッ素化合物の製造方法

発明者：生越専介、大橋理人、菊嶌孝太郎
中村新吾、柴沼俊、足達健二、永井隆文

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2014-256700

出願年月日：2014 年 12 月 18 日

国内外の別：国内

(7) 名称：含フッ素化合物の製造方法

発明者：生越専介、大橋理人、
柴沼俊、足達健二、永井隆文

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2014-48239

出願年月日：2014 年 3 月 11 日

国内外の別：国内

○取得状況（計 1 件）

名称：Method for producing fluorine-containing (cyclo)alkenylzinc halide compounds

発明者：Sensuke Ogoshi, Masato Ohashi, Takabumi Nagai, Kenji Adachi, Takashi Shibamura

権利者：国立大学法人大阪大学
ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特許第 5738486 号

取得年月日：2015 年 5 月 1 日

国内外の別：国際

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

大橋 理人 (OHASHI MASATO)

大阪大学・工学研究科・准教授

研究者番号：60397635