

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410045

研究課題名(和文)シグマボンドメタセシスを基軸とする触媒的フッ素化反応の開発

研究課題名(英文)Development of catalytic fluorination reactions based on sigma-bond metathesis

研究代表者

国安 均(Kuniyasu, Hitoshi)

大阪大学・工学研究科 准教授

研究者番号：00252594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：触媒的フッ素化反応の開発に取り組み、以下の成果を得た。(1)パラジウム触媒存在下、アレンをヨウ化アリール、フッ化セシウムと反応させることにより、アリール基とフッ素の付加反応が進行した。(2)銅触媒存在下、アルキンをベンゾイルフルオリド、第3級アルコールと反応させることにより、アルキンのヒドロフッ素化反応によりフッ化ビニル誘導体が得られることを見出した。(3)銅触媒存在下、エポキシドをベンゾイルフルオリドにより処理することによりフッ素の導入を伴ったエステル生成反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：This project was focused on the development of fluorination reaction using safe and cheap fluorinating reagents. The developed catalytic fluorination reactions are as follows. (1) By reacting allene with aryl iodides and cesium fluoride in the presence of a palladium catalyst, the addition reaction of aryl group and fluorine proceeded. (2) By reacting alkyne with benzoyl fluoride and a tertiary alcohol in the presence of a copper catalyst, hydrofluorination reaction took place to give fluorinated alkene derivatives. (3) By treating the epoxide with benzoyl fluoride in the presence of a copper catalyst, arylfluorination of epoxides occurred to yield fluorinated esters via C-O bond cleavage.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヒドロフッ素化 カルボフッ素化 アルキン エポキシド

1. 研究開始当初の背景

フッ素は全元素中最も大きな電気陰性度を有し、有機分子中に導入することにより、近傍に存在する官能基の酸性度や塩基性度、分子全体のダイポールモーメント、水素結合能など特性が変化する。またフッ素は、脂質親和性、生体適合性、代謝に対する安定性などを増加させる。しかし、フッ素官能基を有する有機化合物は天然にはほとんど存在しないことより、合成化学的なフッ素原子導入による供給手法が必要不可欠である。ところが、他の炭素ハロゲン元素の結合形成法が多数存在するのは対照的に、炭素-フッ素結合の効率的な形成手法は今なお非常に限定されている。近年、フッ素化反応ならびにフルオロアルキル基を導入する反応が多数開発されるに至っているが、その反応様式は限られていた。

付加反応は不飽和結合に二つの官能基を一挙に導入可能であることより、合成化学上有用かつ原子効率に優れた反応であるが、不飽和結合に対してフッ素と炭素官能基を導入する付加反応は分子内反応が数例知られるのみで、分子間反応についてはごく最近 Doyle らによって 1 例が報告されたのみであった。

2. 研究の目的

以上の背景のもと本研究では含フッ素有機化合物の炭素-フッ素結合を切断し、不飽和結合へと付加させる新規触媒的合成手法の開拓を目的とした。あわせて、不飽和結合にかえてひずみエネルギーを有する炭素ヘテロ原子結合の切断を伴ったフッ素および炭素官能基の導入反応の可能性も探求し、原子効率に優れた含フッ素化合物の合成手法の開発を目指した。なお、研究に当たっては、安定かつ毒性の低いフッ素源を利用することとした。これは、フッ素化反応に利用されるフッ素、フッ化水素の高い毒性および近年開発が進むフッ素化剤の多くが高価かつ安定性に劣ることがフッ素化反応開発のボトルネックとなっていると考えたためである。

3. 研究の方法

我々は、炭素官能基と、16 族のヘテロ元素である硫黄あるいはセレン（カルコゲン元素）官能基とをアルキンやアレンに導入する“カーボカルコゲネーション”をすでに多数開発している。これらの反応は one-pot で、炭素-炭素結合と、炭素-硫黄あるいは炭素-セレン結合を形成する有用な有機合成手法である。例えば、チオエステル(1)を用い、触媒を適切に選択することで末端アルキン 2 に対するアリールチオレーションにより 3 を(図1左)、アロイルチオレーションにより 4 を(図1右)選択的に合成できる。また、分子内反応に適用することで、ビニルカルコゲニド部位を有するラクタム類が得られる。また、

これらの触媒反応の鍵過程として含まれる金属-カルコゲニド元素間へのアルキン挿入反応に関して、化学量論反応でその過程を詳細に解明することにも成功している。

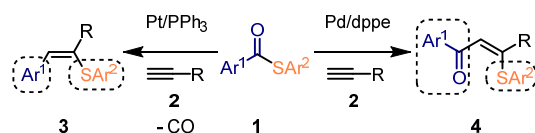


図1 チオエステルを用いるカーボチオレーション

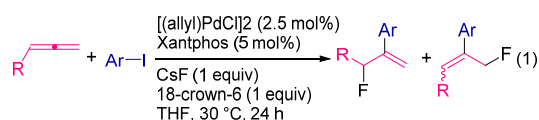
よって、上記の反応と同様に系中で金属フッ素錯体を発生させることができれば、類似の付加反応が進行するものと考えた。遷移金属による炭素-フッ素結合の酸化的付加による切断反応は知られているものの依然として難易度の高い反応であることから、より酸化的付加が容易な有機ハロゲン化合物とフッ素アニオン源を組み合わせた触媒系を検討することとした。

上記とは別に、種々の遷移金属錯体と酸ハロゲン化物との反応により遷移金属上のハロゲノ基と酸ハロゲン化物のハロゲノ基の交換反応が結合メタセシス機構により進行することを明らかにしている。本反応を利用すると、付加反応の鍵活性種である金属フッ素錯体を対応する酸フッ化物と適切な金属錯体より系中で生成できるものと期待できる。よって酸フッ化物をフッ素源とする付加反応についても合わせて検討した。

4. 研究成果

(1) ヨウ化アリールとフッ素イオンを用いたアレンのアリールフッ素化反応

パラジウム触媒存在下、アレンとヨウ化アリールとの反応を種々のフッ素イオン源を添加して行ったところ、フッ化セシウムとクラウンエーテルを組み合わせることで、反応が良好に進行し、対応するアリールフッ素化物が位置異性体混合物として得られた(式1)。本反応ではクラウンエーテルの添加は必須であり、クラウンエーテル非存在下では痕跡量の生成物が得られるのみであった。また、クラウンエーテルを触媒量用いた場合には収率の顕著な低下がみられた。これは、セシウムイオンとクラウンエーテルとの錯形成が、反応の進行に従い生じるヨウ化セシウムのほうがより有利であるためであると考えられる。



基質適用範囲を検討した結果、ハロゲン化アリールについてはヨウ化物に限定されるものの、本触媒反応は種々の一置換アレンに適用可能であることが明らかになった。

反応機構研究の結果、本反応はヨウ化アリールの Pd(0) への酸化的付加、アレンの挿入、

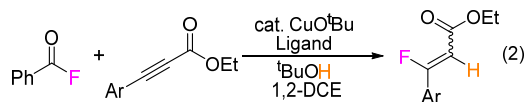
アニオン交換反応と続く還元的脱離により生成物を与えることを明らかにした。Doyleらは類似の反応において、ヨウ化アリのルの酸化付加後にアニオン交換により生じるAr-Pd-F錯体へのアレンの挿入の可能性を示しているが、本触媒系では、この反応経路を取らないことを単離したPd錯体の化学量論反応により明らかにした。

また、アレンが挿入した π -アリルパラジウム錯体の単離、構造決定にも成功した。

(2) 酸フッ化物をフッ素源とするアルキンのヒドロフッ素化反応

酸フッ化物は酸ハロゲン化物の中では比較的安定であることより、これをフッ化水素などの毒性の高いフッ素化試薬の代替として利用できれば、その合成化学的価値は大きい。これまでも、いくつかのグループが酸フッ化物をフッ素化試薬として利用した反応を報告しているが、その多くは、系中でアルコールなどの求核剤と反応させることによりフッ化水素を発生させている。一方、これまでに見出した酸ハロゲン化物と金属錯体との結合メタセシスによるアニオン交換反応を利用することができれば、フッ化水素を発生させることなく酸フッ化物をフッ素化試薬として利用できると考えた。そこで、種々の遷移金属錯体とベンゾイルフルオリドとの反応を検討した。その結果、銅アルコキシドとNHCもしくはホスフィン配位子を組み合わせるにより、反応が室温で進行することを見出した。いくつかの配位子では生じた銅フッ素錯体を直接観測することはできなかったが、共生成物であるエステルが生成することより、アニオン交換反応が進行したものと考えている。また、NHC配位子を用いた場合には対応する銅フッ素錯体の生成を ^{19}F NMRにより確認した。

次に、銅アルコキシドを触媒として用いベンゾイルフルオリドとアルキンとの反応を検討した結果、ベンゾイルフルオリドをフッ素源、第3級アルコールをプロトン源とするアルキンのヒドロフッ素化反応が高収率で進行することを見出した(式2)。



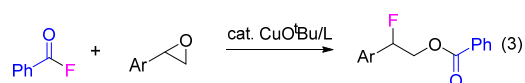
本反応ではZ-オレフィンが主生成物として得られる。すなわち、フッ素と水素は形式的にアンチ付加する特徴を有する。反応機構研究の結果、反応生成物の立体は反応条件下安定であること、1,4-付加により銅アレノートを生成する機構はエネルギー的に不利であることが明らかとなった。これらのことより、1,2-付加により生じるビニル銅錯体が異性化することによりアンチ付加生成物を与えると考えている。

また、本反応に有効であったBINAPと銅アルコキシド、ベンゾイルフルオリドを反応

させることにより $[\text{CuF}(\text{binap})]_2$ 錯体の単離およびX線結晶構造解析による構造決定に成功した。

(3) アロイルフルオリドによるエポキシドのアロイルフッ素化反応

不飽和炭化水素基質にかえてエポキシドを銅触媒存在下、ベンゾイルフルオリドと反応させることにより、炭素-酸素結合の開裂とフッ素化を伴いエステルが得られることを見出した(式3)。本反応では、(2)項に示した反応と同様に銅アルコキシドとベンゾイルフルオリドより銅フッ素錯体が生じ、これがエポキシドへと付加することにより生じる銅アルコキシドがベンゾイルフルオリドと反応することにより進行するものと考えている。



本反応は種々のスチレンオキシド誘導体に対して高い触媒活性を示した。興味深いことに、フッ素はベンジル位に位置選択的に導入される。スチレンオキシドの置換基効果を精査した結果、銅フッ素錯体がルイス酸として炭素-酸素結合を活性化し、ベンジルカチオン中間体を経る機構を示唆する結果が得られた。すなわち、本反応の位置選択性は、求核置換型の機構ではなく、ベンジルカチオンを経る機構により説明される。

以上、本研究では不飽和結合およびエポキシドの触媒的フッ素化反応を開発した。開発した触媒系の特徴として、毒性の高いフッ素やフッ化水素にかえて安定なフッ化セシウムや酸フッ化物を利用できる点が挙げられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計13件)

- (1) Hitoshi Kuniyasu, Takuya Nakajima, Takashi Tamaki, Takanori Iwasaki, Nobuaki Kambe "Regioselective Cis Insertion of DMAD into Au-P Bonds: Effect of Auxiliary Ligands on the Reaction Mechanism" *Organometallics* 2015, 34, 1373-1376. (査読有) DOI: 10.1021/acs.organomet.5b00078.
- (2) Hitoshi Kuniyasu, Atsushi Sanagawa, Takuya Nakajima, Takanori Iwasaki, Nobuaki Kambe "Halogen exchange by reaction of $\text{CpRu}(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2$ with $\text{MeC}(\text{O})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) and its mechanistic study" *J. Organomet. Chem.* 2014, 769, 34-37. (査読有) DOI: 10.1016/j.jorganchem.2014.06.018.

〔学会発表〕(計89件)

- (1) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、岩崎孝紀、

- 神戸宣明、酸フルオリドをフッ素源とするエポキシドの触媒的アロイルフッ素化反応、第6回CSJ化学フェスタ2016、2016年11月16日、東京(タワーホール船堀)
- (2) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、岩崎孝紀、神戸宣明、酸フルオリドをフッ素源とするエポキシドの触媒的アロイルフッ素化反応、第63回有機金属化学討論会、2016年09月15日、東京(早稲田大学西早稲田キャンパス)
- (3) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、岩崎孝紀、神戸宣明、酸フルオリドをフッ素源とするエポキシドの触媒的フッ素化反応、第5回JACI/GSCシンポジウム、2016年06月03日、兵庫(ANAクラウンプラザホテル神戸)
- (4) Takuya Nakajima, Hitoshi Kuniyasu, Takashi Tamaki, Takanori Iwasaki, Nobuaki Kambe, Regioselective cis insertion of DMAD into Au-P bonds: Effect of auxiliary ligands on reaction Mechanism, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015), 2015年12月15日~2015年12月20日, Honolulu (USA)
- (5) Daigo Shiozaki, Hitoshi Kuniyasu, Masato Nakazaki, Takanori Iwasaki, Nobuaki Kambe, The Copper-Catalyzed Hydrofluorination of alpha, beta Acetylenic Esters and Aroylfluorination of Epoxides, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015), 2015年12月15日~2015年12月20日, Honolulu (USA)
- (6) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、岩崎孝紀、神戸宣明、銅触媒を用いたエポキシドのアロイルフッ素化反応、第48回有機金属若手の会 夏の学校、2015年07月13日~2015年07月15日、滋賀(白浜荘)
- (7) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、岩崎孝紀、神戸宣明、酸フルオリドをフッ素源として用いた銅触媒によるフッ素化反応、日本化学会第96春季年会、2016年03月24日~2016年03月27日、京都(同志社大学京田辺キャンパス)
- (8) 中島拓耶、国安均、若狭崇志、真川敦嗣、岩崎孝紀、神戸宣明、Pd/Xantphos触媒存在下、CsF/ArI/18-crown-6を用いるアレン類のアリールフッ素化反応、第5回CSJ化学フェスタ2015、2015年10月13日~2015年10月15日、東京(タワーホール船堀)
- (9) 中島拓耶、国安均、玉置喬士、岩崎孝紀、神戸宣明、Au-PPh₃結合間へのDMADのシス挿入反応、錯体化学会第65回討論会、2015年09月21日~2015年09月23日、奈良(奈良女子大学)
- (10) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、岩崎孝紀、神戸宣明、銅触媒存在下、ベンゾイルフルオリドをフッ素源とする、 α -アセチレニックエステルのヒドロフッ素化反応およびエポキシドのベンゾイルフッ素化反応、第62回有機金属化学討論会、2015年09月07日~2015年09月09日、大阪(関西大学千里山キャンパス)
- (11) 中崎雅人、国安均、真川敦嗣、岩崎孝紀、Bobuatong, Karan、江原正博、神戸宣明、Cu-O結合とC-F結合との間でのシグマ結合メタセシスを利用した銅触媒を用いるアルキンのヒドロフッ素化反応、第61回有機金属化学討論会、2014年9月23-25日、福岡県福岡市(九州大学)
- (12) 中島拓耶、国安均、若狭崇志、真川敦嗣、岩崎孝紀、神戸宣明、Pd/Xantphos触媒存在下、CsF/ArI/18-crown-6を用いたアレン類のアリールフッ素化反応の機構研究、第61回有機金属化学討論会、2014年9月23-25日、福岡県福岡市(九州大学)
- (13) 中崎雅人、国安均、真川敦嗣、岩崎孝紀、Bobuatong, Karan、江原正博、神戸宣明、ベンゾイルフルオリドをフッ素源とした銅触媒存在下 α,β -アセチレニックエステルのヒドロフッ素化反応、第41回有機典型元素化学討論会、2014年11月27-29日、山口県宇部市(宇部市文化会館)
- (14) 中島拓耶、国安均、玉置喬士、岩崎孝紀、神戸宣明、Au-PPh₃結合間へのDMADのシス挿入反応、石油学会関西支部 第23回研究発表会、平成25年12月5日、京都府京都市(京都大学桂キャンパス)
- (15) 塩崎大悟、国安均、中崎雅人、真川敦嗣、岩崎孝紀、神戸宣明、銅触媒を用いたエポキシドのアロイルフッ素化反応、日本化学会第95春季年会、平成27年3月26~29日、千葉県船橋市(日本大学船橋キャンパス)
- (16) Atsushi SANAGAWA, Hitoshi KUNIYASU, Takuya NAKAJIMA, Daisuke NAKANE, Takanori IWASAKI, Karan BOBUATONG, Yunpeng LU, Masahiro EHARA, Nobuaki KAMBE, σ -Bond Metatheses between Transition-Metal (Pt, Pd, Au and Ru) Halides and Acid Halides, ICOMC 2014 Post-Symposium in Osaka "New Aspects of Reactive Organometallic Complexes of Transition Metals", Osaka, 2014, July 19.
- (17) Atsushi SANAGAWA, Hitoshi KUNIYASU, Takuya NAKAJIMA, Daisuke NAKANE, Takanori IWASAKI, Karan BOBUATONG, Yunpeng LU, Masahiro EHARA, Nobuaki KAMBE, " σ -Bond Metatheses between Transition-Metal (Pt, Pd, Au and Ru) Halides and Acid Halides" The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), Ryoton Sapporo, Sapporo, Hokkaido, 2014, July 13-18.

- (18) Takuya NAKAJIMA, Hitoshi KUNIYASU, Takashi TAMAKI, Takanori IWASAKI, and Nobuaki KAMBE, “cis-Insertion of DMAD into the Au-P Bond of Au(SAr)(PPh₃)”, The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), Ryoton Sapporo, Sapporo, Hokkaido, 2014, July 13-18.
- (19) Masato NAKAZAKI, Hitoshi KUNIYASU, Atsushi SANAGAWA, Takanori IWASAKI, Karan BOBUATONG, Masahiro EHARA and Nobuaki KAMBE, “Cu-Catalyzed hydrofluorination of α,β -acetylenic esters with benzoyl fluoride as a F-source”, The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), Ryoton Sapporo, Sapporo, Hokkaido, 2014, July 13-18.

〔図書〕(計 1 件)

- (1) 國安 均、化学同人出版、化学英語 10
1 第 1 版 第 1 1 刷、2015、181

6 . 研究組織

(1)研究代表者

国安 均 (KUNIYASU, Hitoshi)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：00252594