

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25288044

研究課題名(和文) 脱炭酸反応が拓く有機フッ素化合物の新合成戦略

研究課題名(英文) Decarboxylative Route to Organofluorine Compounds

研究代表者

網井 秀樹 (Amii, Hideki)

群馬大学・理工学府・教授

研究者番号：00284084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：フッ素原子の特異性によって含フッ素化合物は医薬品や農薬、材料として幅広く応用されている。近年では、芳香族化合物に対するトリフルオロメチル化が盛んに研究されているが、その一方で、ジフルオロメチレン基を導入する手法は限られている。私たちはこれまでに、脱炭酸反応を用いた芳香族ジフルオロメチル化合物の合成を報告している。今回、ジフルオロメチレン基の導入法として、脱炭酸反応を鍵反応とする炭素-炭素結合形成などを新たに開発した。すなわち、ジフルオロメチレン基を有する芳香族カルボン酸塩を用い、脱炭酸反応によって求核的、もしくはラジカル的に多様なジフルオロメチレン化合物に誘導した。

研究成果の概要(英文)：Fluorine-containing organic molecules play a pivotal role in the remarkable progress of medicinal, agricultural, and material sciences. Difluoromethylene compounds have been considerable synthetic targets because of their wide utility. Among them, difluoromethylated aromatic compounds (Ar-CF₂-R) have received a great deal of attention in the design of bioactive molecules. Previously, we reported the reaction sequence involving cross-coupling and decarboxylation to afford difluoromethyl aromatics (Ar-CF₂H). Herein we developed versatile decarboxylative transformations for the synthesis of aromatic compounds bearing functionalized difluoromethyl groups. Upon heating in DMSO or NMP at 170 °C with CuI, potassium 2-aryl-2,2-difluoroacetates underwent decarboxylation to generate aryldifluoromethyl anions (ArCF₂-), which reacted with electrophiles to afford a variety of gem-difluoromethylene compounds in moderate to good yields.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 フッ素 脱炭酸 炭素 炭素結合形成 ヘテロ元素化合物 ラジカル反応

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は、フッ素原子が醸し出す特異な性質により、医薬・農薬、並びに液晶等の機能性材料として注目を浴びている。例えば、フッ素原子の電気陰性度の大きさ（電子的効果）や炭素—フッ素結合の強さ、脂溶性の向上から、フッ素を含まない系と比較した場合の生物活性の飛躍的向上、代謝の阻害、材料としての強度増加などの様々な機能が期待できる。特に、医薬・農薬分野での有機フッ素化合物の応用は年々増加している。ジフルオロメチレン化合物（ $-\text{CF}_2-$ 基を有する化合物）は、エーテル（またはカルボニル化合物）の等配電子体として働くことが知られている。ジフルオロメチレン化合物を自在に合成することができれば、学術的のみならず産業面でも有効な手法となりうる。

2. 研究の目的

ジフルオロメチレン化合物の一般的な合成法として、1) カルボニル化合物のフッ素化 ($-\text{CO}- \rightarrow -\text{CF}_2-$)、2) 合成ブロックを用いる手法が知られている。前者は、高価で取扱困難な DAST (Et_2NSF_3)等をフッ素化剤として用いることから、大量合成には適さない手法である。合成ブロック法は、多岐にわたるフッ素化合物を得るには適した手法である。しかしながら、その調製の困難さからジフルオロメチレン基を有する合成ブロックの種類は限られている。顕著な生物活性などが期待されているにもかかわらず、ジフルオロメチレン化合物は、その合成技術が未熟であるため、応用研究が遅れている現状である。私たちはジフルオロメチル基 (HCF_2)の有用性に注目し、ジフルオロメチル基導入反応の開発に成功している。本芳香族ジフルオロメチル反応は、含フッ素カルボン酸誘導体を用いて、脱炭酸反応によってジフルオロメチル化芳香族化合物を得るための有効な手法として注目された。本研究では、脱炭酸反応を用いる含フッ素官能基の有機分子への導入法の確立、及びその応用展開を目的としている。

3. 研究の方法

脱炭酸反応による炭素—炭素結合形成、炭素—ヘテロ元素結合形成反応を検討する。さらに、求核的結合形成反応のみならず、ラジカルの脱炭酸反応による炭素—炭素結合形成反応にまで対象を拡張した。

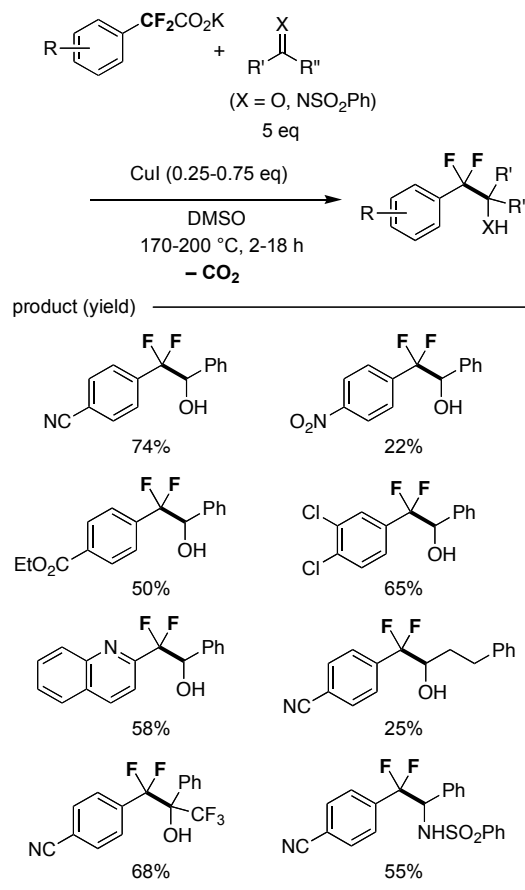
4. 研究成果

1. 脱炭酸反応による炭素—炭素結合形成反応の開発

2-アリールジフルオロ酢酸カリウム ($\text{Ar}-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{K}$)の脱炭酸反応により生じたアニオン種と求電子剤との反応を実施した。まず、今回の脱炭酸反応に用いる芳香

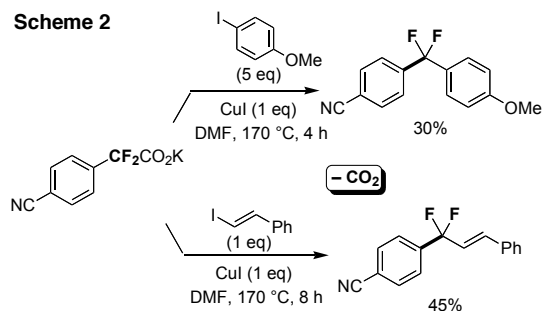
族ジフルオロメチレンカルボン酸塩を、銅触媒クロスカップリング反応と加水分解反応によって合成した。DMSO 溶媒中、2-アリールジフルオロ酢酸カリウムに対し、ヨウ化銅を用いて 170°C でアルデヒド、ケトンなどの求電子剤と反応させたところ、脱炭酸反応が進行し、興味深いことに、本脱炭酸反応では、ベンゼン環上にシアノ基、エステル基などの官能基を有するカルバニオン種 (ArCF_2^-)が、加熱する反応操作だけで発生したことになる (Scheme 1)。本脱炭酸炭素—炭素結合形成反応の求電子剤の適用範囲が広く、芳香族アルデヒドのみならず、脂肪族アルデヒド、ケトン、イミンが適用可能であり、それぞれ対応するジフルオロメチレン基を有するアルコールとアミンに誘導できた。

Scheme 1



続いて、有機ハロゲン化物との脱炭酸クロスカップリング反応を実施した。触媒としてヨウ化銅を用い、芳香族ヨウ化物、またはヨウ化ビニルとの脱炭酸クロスカップリング反応を行ったところ、望みの炭素—炭素結合形成反応が進行し、対応するジアリールジフルオロメタン、ジフルオロアリルベンゼンが中程度の収率で得られた (Scheme 2)。

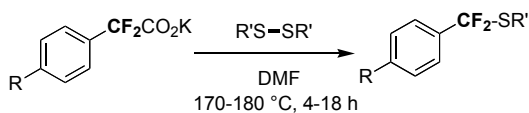
Scheme 2



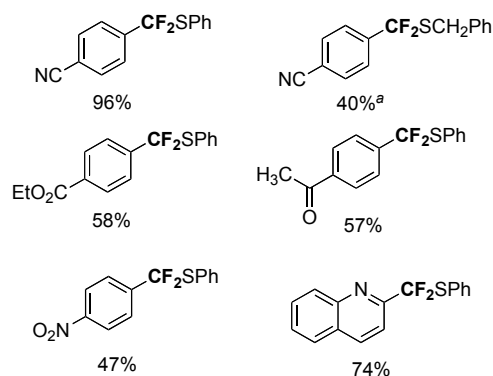
2. 脱炭酸反応による炭素-ヘテロ元素結合形成

脱炭酸反応によるジフルオロメチレン基の隣にヘテロ元素官能基 (X) を導入することを検討した。DMF 溶媒中、180°Cの加熱条件下、2-アリールジフルオロ酢酸カリウム (Ar-CF₂CO₂K) のに対しジフェニルジスルフィドを作用させると、脱炭酸炭素-硫黄結合形成反応が進行し、良好な収率で、(α-チオフェニル)ジフルオロメチル化芳香族化合物が得られた (Scheme 3)。本反応は、入手・合成容易なアリールジフルオロ酢酸塩をジスルフィドとともに加熱するだけで(α-チオフェニル)ジフルオロメチル化芳香族化合物に誘導できる、非常に便利な手法である。

Scheme 3



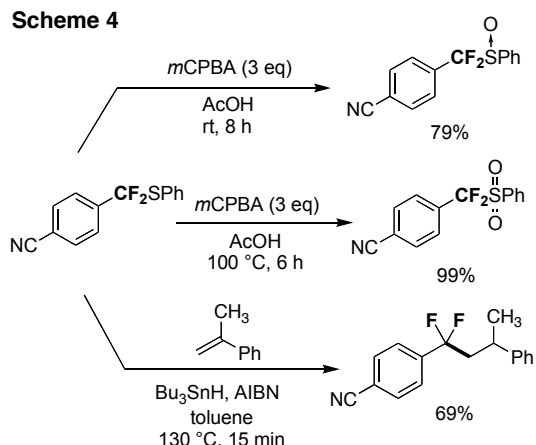
Product (yield)



a) CuI (1 eq) was used.

脱炭酸炭素-硫黄結合形成反応で得られた(α-チオフェニル)ジフルオロメチル化芳香族化合物の合成化学的応用を試みた。酸化条件を精密に制御することにより、スルホキシド、およびスルホンの作り分けに成功した (Scheme 4)。中でも、(α-チオフェニル)ジフルオロメチル化芳香族化合物とアルケンとの付加反応が円滑に進行する興味深い知見を得た。

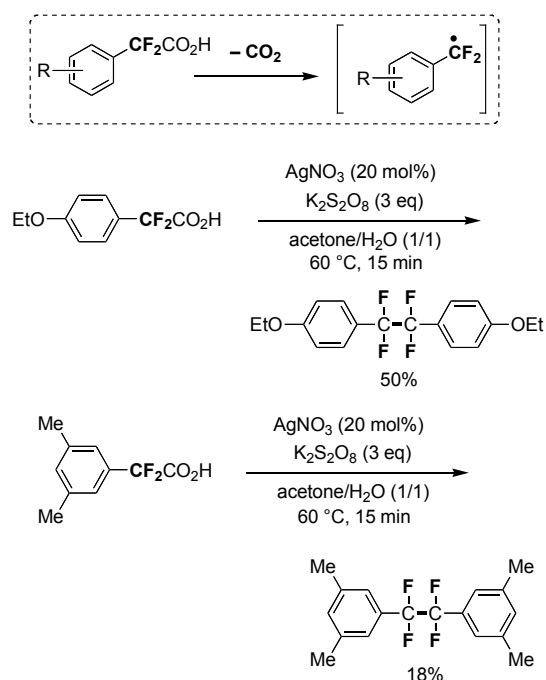
Scheme 4



3. ラジカル的炭素-炭素結合形成反応の開発 (1): 酸化的二量化反応

ラジカル的脱炭酸二量化反応の条件を精査した。銀/銅系酸化触媒を用い、電子供与基を有するアリールジフルオロ酢酸カリウムのラジカル的脱炭酸二量化反応を検討し、生成物の1,2-ジアリールテトラフルオロエチレンを合成した (Scheme 5)。

Scheme 5



分子内にビニル基を有する化合物を用いて、ラジカル的脱炭酸反応を試みたが、目的の環化生成物は得られなかった。

4. ラジカル的炭素-炭素結合形成反応の開発 (2): 部分フッ素化リン脂質化合物の合成と物性調査

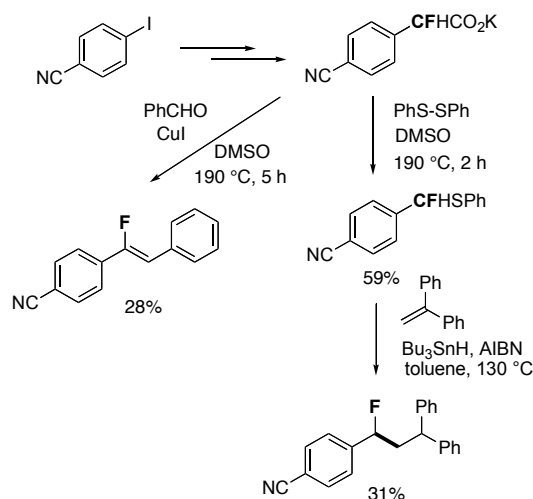
有機フッ素化合物を用いるアルケンへのラジカル付加反応については、その応用研究として、フッ素置換基を有するリン脂質化合物の選択的合成を行った。具体的には

ラジカル付加反応によって、ペルフルオロアルキル基を有するリン脂質化合物を合成した。ペルフルオロアルキル基のリン脂質物性に及ぼす効果（集合体形成の挙動などの変化）を綿密に調査した。

5. 脱炭酸による芳香族モノフルオロメチル化合物の合成

ヨウ化アリールを出発原料として銅触媒クロスカップリングによって誘導した 2-アリールジフルオロ酢酸エステルに対し、金属マグネシウムによる還元的脱フッ素化を行うことで 2-アリールモノフルオロ酢酸エステルに変換する手法を展開した。さらに、2-アリールフルオロ酢酸エステルの加水分解後、脱炭酸反応による炭素-炭素結合形成反応および炭素-硫黄結合形成反応を実施した。脱炭酸反応を経由して種々の官能基導入を行うことにより、様々な置換基を有するモノフルオロメチル化芳香族化合物に変換した (Scheme 6)。

Scheme 6



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 14 件)

- (1) H. Amii, R. Hayashi, M. Seo, Y. Katahira, A. Kobayashi, and K. Uneyama, 'Formation and structure of a fluorinated [2.2]paracyclophan-1-ene,' *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *152*, 90-93: 査読付.
- (2) M. Yoshino, T. Kikukawa, H. Takahashi, T. Takagi, Y. Yokoyama, H. Amii, T. Baba, T. Kanamori, M. Sonoyama, 'physicochemical Studies of Bacteriorhodopsin Reconstituted in Partially Fluorinated Phosphatidylcholine Bilayers,' *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, 5422-5429: 査読付.
- (3) 網井秀樹, '進化し続ける芳香族トリフルオロメチル化法', *ファルマシア*, **2014**, *50*, 19-23: 査読付.
- (4) J. Han, N. Shimizu, Z. Lu, H. Amii, G. B. Hammond, and B. Xu, 'Efficient Generation and Increased Reactivity in Cationic Gold via Brønsted Acid or Lewis Acid Assisted Activation of an Imidogold,' *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3500-3503: 査読付.
- (5) 網井秀樹, Ruppert-Prakash 試薬 (CF_3SiMe_3) の新しい使い方, *Fluorous Topics*, **2014**, *1*, 4-6: 査読付.
- (6) Y. Kageshima, C. Suzuki, K. Oshiro, and H. Amii, 'Highly Controlled Ring-Opening of Siloxydifluorocyclopropanes: A Versatile Route to Cyclic Fluoroketones', *Synlett*, **2015**, *26*, 63-66: 査読付.
- (7) T. Sugiishi, M. Matsugi, H. Hamamoto, and H. Amii, 'Enhancement of stereoselectivities in asymmetric synthesis using fluorinated solvents, auxiliaries, and catalysts', *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 1769-17282: 査読付.
- (8) T. Hasegawa, T. Shimoaka, Y. Tanaka, N. Shioya, K. Morita, M. Sonoyama, H. Amii, T. Takagi, T. Kanamori, 'An Origin of Complicated Infrared Spectra of Perfluoroalkyl Compounds Involving a Normal Alkyl Group', *Chem. Lett.*, **2015**, *44*, 834-836: 査読付.
- (9) T. Sugiishi, H. Amii, K. Aikawa, and K. Mikami, 'Carbon-carbon bond cleavage for Cu-mediated aromatic trifluoromethylations and pentafluoroethylations', *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 26661-26670: 査読付.
- (10) N. Shimizu, H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, K. Komoda, and H. Amii, 'Trifluoromethylation of Aryl Iodides Catalyzed by the Copper(I)-Phen Complex', *Org. Synth.*, **2016**, *93*, 147-162: 査読付.
- (11) Y. Okamoto, T. Motegi, K. Morita, T. Takagi, H. Amii, T. Kanamori, M. Sonoyama, and R. Tero, 'Lateral Diffusion and Molecular Interaction in a Bilayer Membrane Consisting of Partially Fluorinated Phospholipids', *Langmuir*, **2016**, *32*, 10712-10718: 査読付.
- (12) T. Shimoaka, Y. Tanaka, N. Shioya, K. Morita, M. Sonoyama, H. Amii, T. Takagi, T. Kanamori, and T. Hasegawa, 'Surface properties of a single perfluoroalkyl group on water surfaces studied by surface potential measurements', *J. Colloid Interface Sci.*, **2016**, *483*, 353-359: 査読付.
- (13) 杉石露佳, 網井秀樹, '便利! 汎用試薬を使うトリフルオロメチル化反応', *化学*, **2017**, *72*, 66-67: 査読付.

- (14) T. Sugiishi, D. Kawauchi, M. Sato, T. Sakai, and H. Amii, 'A Convenient Method for Catalytic Aromatic Pentafluoroethylation Using Potassium (Pentafluoroethyl)trimethoxyborate', *Synthesis*, **2017**, *49*, 1874-1878, 査読付.

[学会発表] (計 68 件)

- (1) H. Amii, 'Catalytic Aromatic Trifluoromethylation and Related Reactions', 4th International Fluorine Workshop, Tokyo, Japan, 2013.4.13~2013.4.14 (招待講演).
- (2) 網井秀樹, '触媒的芳香族トリフルオロメチル化と関連反応, 近畿化学協会 合成部会・平成25年度第1回合成フォーラム, 尼崎, 2013.5.10~2013.5.10 (招待講演) .
- (3) H. Amii, 'Copper-Catalyzed Aromatic Trifluoromethylation via β -Carbon Elimination', 17th European Symposium on Fluorine Chemistry, Paris, France, 2013.7.21~2013.7.25.
- (4) 網井秀樹, 'フッ素官能基導入クロスカップリング反応の新展開', 平成25年度有機合成夏季セミナー「明日の有機合成化学」, 大阪, 2013.9.2~2013.9.3 (招待講演) .
- (5) 富澤恵理, 川松達矢, 木村仁美, 網井秀樹, '脱炭酸反応によるジフルオロメチレン化合物の合成', 第36回フッ素化学討論会, つくば, 2013.10.3~2013.10.4.
- (6) 網井秀樹, 'フッ素系アルコールを活用する不斉触媒反応の創出' フルオラス科学研究会第6回シンポジウム, 岡山, 2013.11.1~2013.11.1 (招待講演) .
- (7) 網井秀樹, '脱炭酸反応によるジフルオロメチレン化合物の新合成戦略', 名古屋工業大学ナノライフものづくり研究会 名古屋, 2014.3.26~2014.3.26 (招待講演).
- (8) 木村仁美, 富澤恵理, 網井秀樹, '脱炭酸反応の基づく芳香族化合物への (α -チオフェニル) ジフルオロメチル基の導入, 日本化学会第94回春季年会' 名古屋, 2014.3.27~2014.3.30.
- (9) 網井秀樹, '触媒的芳香族トリフルオロメチル化と関連反応', 第26回万有札幌シンポジウム—有機合成化学の挑戦—, 札幌, 2014.7.5~2014.7.5 (招待講演) .
- (10) 網井秀樹, '触媒的芳香族トリフルオロメチル化と関連反応', 第30回若手科学者のための化学道場 (有機合成化学協会中国四国支部主催), 岡山, 2014.8.29~2014.8.30 (招待講演) .
- (11) 森田康平, 高橋 浩, 網井秀樹, 園山正史, 高木俊之, 金森俊幸, 長谷川 健, 'DMPC アシル鎖末端へのパープルオロアルキル基導入による膜物性への影響' 第65回コロイドおよび界面化学討論会, 東京, 2014.9.3~2014.9.5.
- (12) 森田康平, 高橋浩, 網井秀樹, 高木俊之, 金森俊幸, 長谷川 健, 園山正史, 'パープルオロアルキル基を導入した Dimyristoylphosphatidylcholine 二分子膜の物性・構造', 第8回分子科学討論会, 広島, 2014.9.21~2014.9.24.
- (13) H. Amii, 'Generation and Synthetic Applications of Trifluoromethyl Isobenzofurans', Vietnam Malaysia International Chemical Congress (VMICC), Hanoi, Vietnam, 2014.11.7~2014.11.10 (招待講演) .
- (14) H. Kimura, E. Tomizawa, T. Kawamatsu, and H. Amii, 'Decarboxylative Transformations for the Synthesis of Aromatic Compounds bearing Functionalized Difluoromethyl Groups', The Ninth International Symposium on the Integrated Synthesis (ISIS-9), Awaji, Japan, 2014.11.14~2014.11.15.
- (15) H. Amii, 'Decarboxylative Route to Difluoromethylene Compounds', The 21st International Symposium on Fluorine Chemistry (21stISFC) & the 6th International Symposium on Fluorous Technologies (ISoFT'15), Como, Italy, 2015.8.23~2015.8.23 (招待講演).
- (16) 春日 嶺, 網井秀樹, '脱炭酸二量化によるジアリールテトラフルオロエタン類の合成', 第38回フッ素化学討論会, 東京, 2015.9.17~2015.9.18.
- (17) 網井秀樹, '有機化合物へのフッ素官能基の導入と応用, 第4回フッ素化学研究講演会, 静岡, 2015.10.3~2015.10.3 (招待講演) .
- (18) 網井秀樹, '有機フッ素化合物の触媒的合成の新展開', 第12回触媒相模セミナー, 綾瀬, 2015.11.12~2015.11.13 (招待講演) .
- (19) 網井秀樹, '触媒的芳香族トリフルオロメチル化と関連反応の新開発, 日本化学会関東支部埼玉地区学術講演会, さいたま, 2015.11.26~2015.11.26 (招待講演) .
- (20) H. Amii, 'Ingenious Decarboxylative Route to Organofluorine Compounds', The 2015 International Chemical Society Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), Honolulu, USA, 2015.12.15~2015.12.20 (招待講演) .
- (21) 網井秀樹, '触媒的含フッ素官能基導入反応の新展開', 第31回有機合成化学セミナー, つくば, 2016.1.19, (招待講演) .
- (22) H. Amii, 'A Convenient Decarboxylative Route to Difluoromethylene Compounds, The 12th International Symposium on

- Organic Reactions (ISOR-12), Kyoto, Japan, 2016. 招待講演
- (23) H. Amii, 'Selective Synthesis of gem-Difluoromethylene Compounds', 18th European Symposium on Fluorine Chemistry, Kyiv, Ukraine, 2016.8.7~2016.8.12 (招待講演) .
- (24) H. Amii, 'Decarboxylative Route to Organofluorine Compounds', INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PURE & APPLIED CHEMISTRY (ISPAC), Kuching, Malaysia, 2016.8.15~2016.8.18 (招待講演) .
- (25) 上山晃平, 春日嶺, 杉石露佳, 網井秀樹, 'アリールジフルオロメチルラジカルの発生と反応', 第39回フッ素化学討論会, 佐賀, 2016.9.29~2016.9.30.
- (26) H. Amii, 'Recent Progress in Catalytic Aromatic Trifluoromethylation', International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC 2016), Taipei (Taiwan), 2016.11.10~2016.11.14, (招待講演) .

他42件

〔図書〕 (計 3 件)

- ① H. Amii, Y. Katahira, and A. Kobayashi, Wiley, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2014, RN01647.
- ② 網井秀樹, 鈴木千春, 高橋綾 (分担執筆) 海野雅史編集, 松本英之, 大谷朝男監修, 群馬大学エレメントイノベーション, フッ素の化学 in “炭素とケイ素の元素科学”, 2014, 56-65
- ③ 網井秀樹(分担執筆), (独) 日本学術振興会編・フッ素化学第 155 委員会編, フッ素化学入門 2015, 三共出版, 2015, pp. 121-124, 133-136, 144-147, 269-273, 282-285.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: ジフルオロメチレン化合物の製造方法

発明者: 網井秀樹, 富澤恵理, 木村仁美, 瀧花亮三

権利者: 国立大学法人群馬大学, セントラル硝子株式会社

種類: 特許権

番号: 特願 2013-206694

出願年月日: 2013 年 10 月 1 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 4 件)

名称: ジフルオロシクロプロパン化合物の製造方法

発明者: 網井秀樹, 大城幸純, 森本佳道, 松浦 誠

権利者: セントラル硝子株式会社

種類: 特許

番号: 5504898

取得年月日: 平成 26 年 3 月 28 日

国内外の別: 国内

名称: ジフルオロメチル化ヘテロアリール化合物の製造方法

発明者: 網井秀樹, 藤川憲一, 松浦 誠

権利者: 国立大学法人群馬大学, セントラル硝子株式会社

種類: 特許

番号: 5679855

取得年月日: 平成 27 年 1 月 16 日

国内外の別: 国内

名称: 芳香族ジフルオロメチル化合物の製造方法

発明者: 網井秀樹, 藤川憲一, 藤岡恭丘, 松浦 誠

権利者: セントラル硝子株式会社

種類: 特許

番号: 5696355

取得年月日: 平成 27 年 2 月 20 日登録

国内外の別: 国内

名称: 芳香族ジフルオロ酢酸エステルの製造方法

発明者: 網井秀樹, 藤川憲一, 藤岡恭丘, 松浦 誠

権利者: セントラル硝子株式会社

種類: 特許

番号: 5712481

取得年月日: 平成 26 年 3 月 28 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

網井 秀樹 (AMII HIDEKI)

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号: 00284084

(2)研究分担者

園山 正史 (SONOYAMA MASASHI)

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号: 40242242

(3)連携研究者

()

研究者番号: