

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13943

研究課題名(和文) フッ素置換遷移金属カルベン錯体を經由する含フッ素化合物の触媒的合成法

研究課題名(英文) Catalytic Syntheses of Fluorine-Containing Compounds via Fluorine-Substituted Transition Metal Carbene Complexes

研究代表者

市川 淳士 (ICHIKAWA, Junji)

筑波大学・数理工質系・教授

研究者番号：70184611

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：含フッ素有機化合物は、近年になって医農薬としての利用例が増加しており、その効率的な合成法が求められている。本研究課題では、含フッ素化合物の高効率合成を実現するため、活性種として遷移金属ジフルオロカルベン錯体に着目し、その調製法と触媒的な利用法を開発した。ニッケル(II)および銅(I)錯体からそれぞれ対応するジフルオロカルベン錯体を調製することができ、シリルジエノールエーテルとの反応により、 α -および β -ジフルオロシクロペンタノン両異性体を作り分けることに成功した。得られた骨格は生理活性化合物にしばしば含まれるものであり、本手法は医農薬の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：Fluorine-containing compounds have increased their importance as pharmaceuticals and agrochemicals especially in recent years. We have focused our attention on difluorocarbene complexes that would realize highly efficient syntheses of organofluorine compounds with metal catalysts. We disclosed that nickel(II) and copper(I) complexes generated the corresponding difluorocarbene complexes and that selective syntheses of isomeric α -, β - and γ -difluorocyclopentanone derivatives were facilitated starting from common silyl dienol ethers. The structures that we successfully constructed in this project are ubiquitously found in biologically active compounds, which leads to development of pharmaceuticals and agrochemicals.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒 フッ素 カルベン錯体 ニッケル 銅 医薬 農薬

1. 研究開始当初の背景

含フッ素化合物は、医農薬として近年特にその重要性を増している。しかしながら、有機フッ素化合物の合成には、今なお化学量論的な反応を利用することが多く、効率の良い触媒的な手法の開発が望まれている。

触媒的な反応の導入が立ちおくれた要因の一つに、基盤となるフッ素置換錯体の不足がある。フッ素置換基は、フッ素の高い電気陰性度に基づく電子求引性(誘起効果)と、非共有電子対に由来する電子供与性(共鳴効果)を併せ持つ。これら相反する効果は、フッ素置換錯体の反応性や安定性に複雑な影響を与える。また、フッ化物イオンとしての脱離能を有するなど、フッ素置換錯体は考慮すべき点が多く、触媒活性種としての利用が立ち遅れていた。

2. 研究の目的

有機フッ素化合物の合成は、基本的に、フッ素の直接導入法とフルオロ炭素ユニットの導入法に分けられる(図1)。後者は、分子の骨格構築も織り込んだ手法であり、効率良いの合成が期待できる。

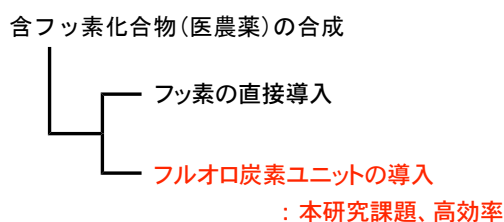


図1. 有機フッ素化合物の合成法

我々は、有機フッ素化合物の合成を高効率化するために、①フッ素置換錯体により触媒的に進行する、②フルオロ炭素ユニットの導入を狙った。

この目標を実現するために、基盤となる反応活性種の選択が大きな鍵となる。我々は、新規フッ素置換錯体として、ジフルオロカルベン錯体 $LM=CF_2$ に着目した(L: 配位子, M: 遷移金属、図2)。我々が開発に着手した当時、カルベン錯体 $LM=CR^1R^2$ は既に有用合成中間体としてその地位を確立していたが、ジフルオロカルベン錯体を合成に利用した例はまだなかった。

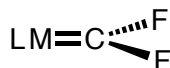


図2. ジフルオロカルベン錯体の構造

3. 研究の方法

ジフルオロカルベン錯体はその調製例も限られており、まずこれを確立する必要があった。我々は、ジフルオロカルベン錯体を発生させるための戦略として、以下に示す二つを設定した。すなわち、(i)良好な脱離基 LG を有するカルベン源 $M'-CF_2-LG$ を採用し、ジフルオロカルベン

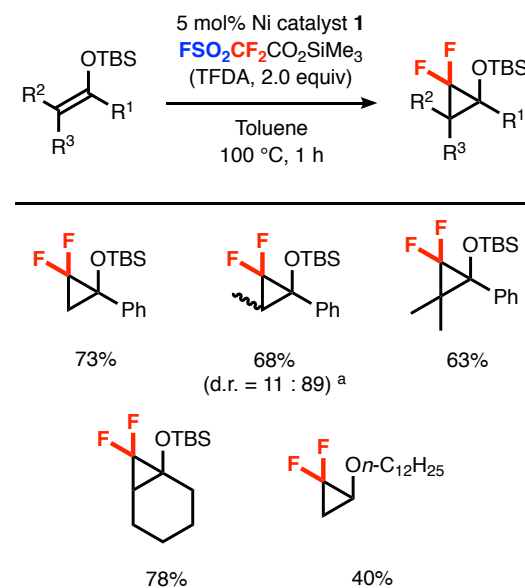
錯体の効率的な発生を促す。また、(ii)中心金属上に電子供与性配位子 L を導入し、フッ素置換基の電子求引性により不安定と考えられるジフルオロカルベン錯体を安定化する。

また、生成物を医農薬として利用することを念頭に、カルベン受容体および反応経路を設計し、ジフルオロカルベン錯体の合成中間体としての活用方法を探索した。

4. 研究成果

(1) ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体によるシリルエノールエーテルの触媒的ジフルオロシクロプロパン化

我々はまず、シリルエノールエーテルのジフルオロシクロプロパン化反応を開発した。先に述べた戦略に基づいて検討を行った結果、触媒前駆体として強い電子供与性のピンスー型 NHC 配位子を持つニッケル(II)錯体 **1** を、カルベン源としてトリメチルシリル 2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル酢酸(TFDA)^[1]を用いると、目的のジフルオロシクロプロパン化が進行することを見出した(表1)。シリルエノールエーテルとして種々の置換基を有するものが利用可能であり、対応するジフルオロ(シロキシ)シクロプロパンを収率 63-78%で得ることができた。また、ビニルエーテルでも同様なジフルオロシクロプロパン化が進行した(収率 40%)。



TBS = Si(*t*-Bu)Me₂. ^a E/Z Ratio of starting material = 4:96.

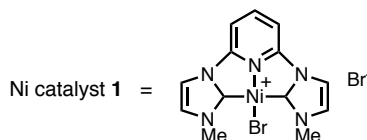


表1. シリルエノールエーテルのジフルオロシクロプロパン化

従来より、遊離ジフルオロカルベンを用いるジフルオロシクロプロパン化が知られていた。しかしこれらの手法は、カルベン発生に強塩基性条件や高温条件を要したため、シリルエーテルへの適用は最近になるまで報告例がなかった。我々の方法は、遷移金属ジフルオロカルベン錯体を活用する初めてのジフルオロシクロプロパン化である。

本反応の推定反応機構を、図3に示す。まず、ニッケル(II)錯体 **1** が TFDA とアニオン交換を起こし、ニッケル(II)カルボキシレート錯体が発生する。続いて脱炭酸が進行し、ジフルオロ(フルオロスルホニル)メチルニッケル(II)錯体となる。続いて二酸化硫黄とフッ化物イオンが脱離することで、ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体を生じる。これがシリルエーテルをシクロプロパン化し、ジフルオロ(シロキシ)シクロプロパンが生成すると共に、ニッケル(II)錯体 **1** が再生する。

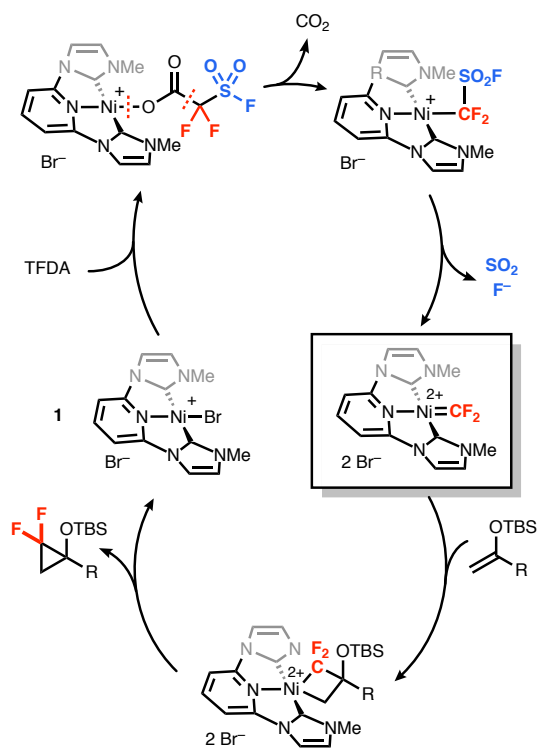


図3. 推定反応機構

鍵中間体であるニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体は、アミノリシスを利用して同定することに成功した。既知のルテニウム(II)ジフルオロカルベン錯体は、第一級アミンとカルベン炭素上で反応し、イソニトリル錯体を与えることが知られている^[2]。そこで、2,6-ジメチルアニリン存在下、ピンサー型 NHC-ニッケル(II) 錯体に TFDA を作用させた。得られた溶液の高分解能質量スペクトルを測定したところ、期待するイソニトリル錯体に相当する質量電荷比と同位体パターンを観測した(図4)。

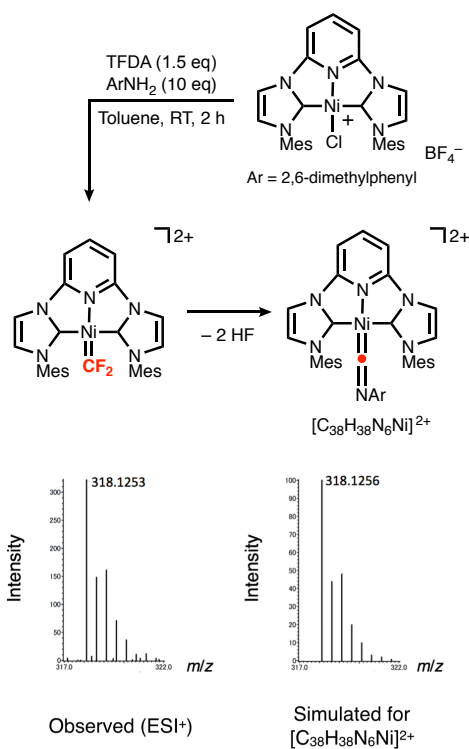
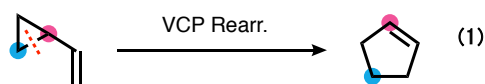


図4. ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体のアミノリシス

(2) ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体によるシリルジエーテルの連続ジフルオロシクロプロパン化/ビニルシクロプロパン転位: α,α -ジフルオロシクロペンタン誘導体の合成法

ビニルシクロプロパン転位 (VCP 転位、式1)とは、ビラジカル中間体を経て熱的に進行する[3+2] 型の環拡大反応である。



我々は、ニッケル(II)触媒によるシリルエーテルのジフルオロシクロプロパン化にこのビニルシクロプロパン転位と組み合わせ、5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンタン (α,α -ジフルオロシクロペンタン誘導体)を合成することとした(表2)。すなわち、種々の α,β -不飽和ケトンから調製したシリルジエーテルに対し、140 °C でジフルオロシクロプロパン化を行ったところ、シロキシ置換したアルケン部位の選択的なジフルオロシクロプロパン化が進行した。さらに、生じたジフルオロ(ビニル)シクロプロパンの位置選択的ビニルシクロプロパン転位が起こり、期待した 5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンタンが収率 54-83%で得られた。

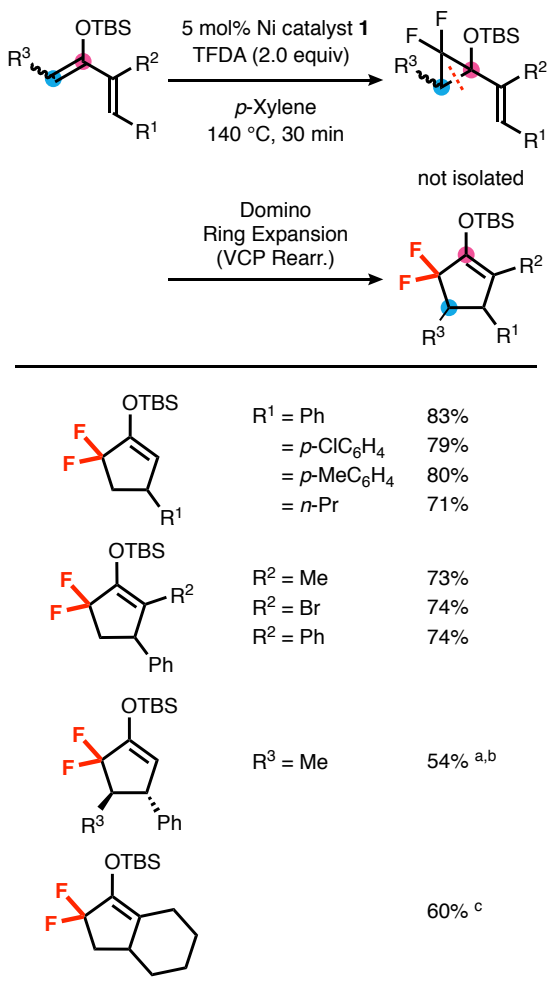
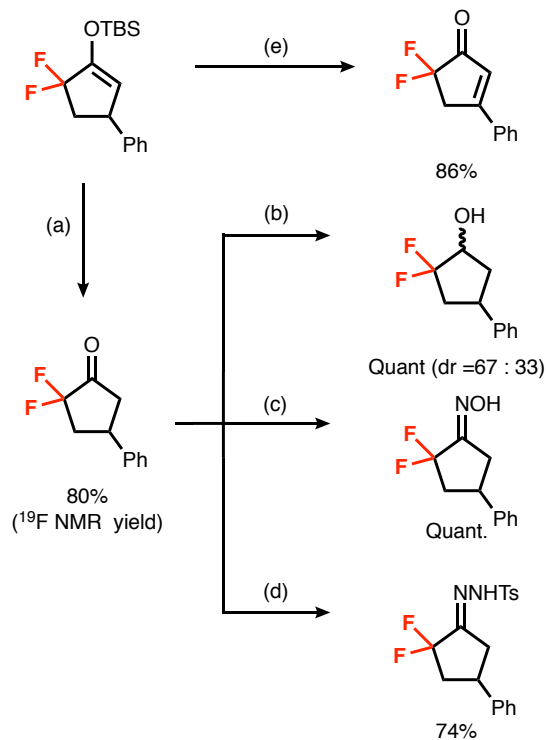


表2. シリルジエノールエーテルからの5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン合成

gem-ジフルオロシクロプロパンでは、フッ素置換基の遠隔位の炭素-炭素結合が伸張しており、この位置での開環が起こり易い。このため、環拡大が位置選択的に進行したと理解できる。本手法は、ジフルオロカルベン錯体の反応性と *gem*-ジフルオロシクロプロパンの性質を組み合わせることで実現した合成反応である。

シクロペンタノン骨格は生理活性天然物に広く見られる基本的な構造であり、そのフッ素置換体の簡便合成法の開発は重要である。そこで、5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンの変換反応を試みた(図5)。合成した5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンに対してギ酸酸性下、フッ化テトラブチルアンモニウムを作用させた。これによりシリルエノールエーテル部位の加水分解が進行し、対応する α,α -ジフルオロシクロペンタノンが収率80%で得られた(a)。続いて、ケトンカルボニル基に対して各種官能基変換を行い、それぞれ対応する含フッ素アルコール(定量的, b)や含フッ素オキシム(定量的, c)、含フッ素ヒドラゾン(収率74%, d)を得た。含フッ素ヒドラゾンについては単結晶X線構造解析を行い、ジフルオロメチレン部位が予測した位置に導入されていることを確認した(図6)。この他、5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンに対して*N*-ブロモスクシンイミドを作用させ、 α,α -ジフルオロシク

ロペンテンンを収率86%で得た(e)。



^a TBAF (2.0 equiv), THF/HCO₂H/H₂O (6:3:1), 55 °C, 1.5 d.
^b NaBH₄ (2.0 equiv), MeOH, reflux, 2 h. ^c NH₂OH·HCl (1.5 equiv), MeOH, 50 °C, 12 h. ^d TsNHNH₂ (1.5 equiv), MeOH, reflux, 9 h. ^e NBS (1.2 equiv), CH₂Cl₂ (0.007 M), RT, 4 d.

図5. 5,5-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンの変換反応

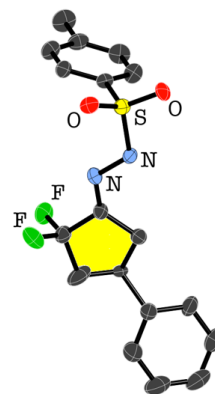
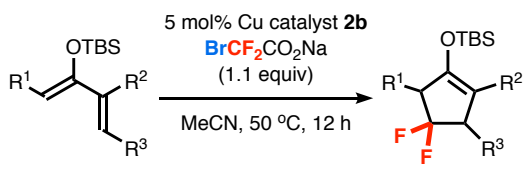


図6. 含フッ素ヒドラゾンのORTEP図

(3) 銅(I)ジフルオロカルベン錯体によるシリルジエノールエーテルの[4+1]付加環化： β,β -ジフルオロシクロペンタノン誘導体の合成法

遷移金属ジフルオロカルベン錯体を用いる利点の一つに、中心金属を換えることで反応経路を変更し、異なる生成物を合成できることが挙げられる。具体的には、銅(I)ジフルオロカルベン錯体に注目した。銅(I)カルベン錯体では、 α,β -不飽和ケトン(オキサジエン)との[4+1]付加環化反応が進行することが知られている^[3]。この反応形式を、フッ素置換銅錯体に利用した。

検討の結果、4,7-ジメチルフェナントロリン配位子を有する銅(I)錯体の存在下、シリルジエノールエーテルに対してブロモジフルオロ酢酸ナトリウムを作用させると、期待した 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン (β,β -ジフルオロシクロペンタノン誘導体) が収率 57-71% で合成できることを見出した(表3)。先のニッケル錯体の結果と合わせると、我々は遷移金属ジフルオロカルベン錯体を利用して、 α,α -および β,β -ジフルオロシクロペンタノン誘導体の両位置異性体を作り分けることに成功した。



	R = H	71%
	R = Me	70%
	R = OMe	62%
	R = Br	59%

	2-naphthyl	59%
	Ph	69%
		63%
		57% (36 h)

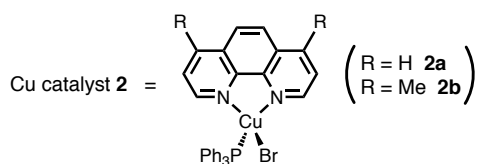


表3. シリルジエノールエーテルからの 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテン合成

この手法は窒素類縁体に適用することも可能であり、対応するフッ素置換ピロリン誘導体を合成することができた(式2)。

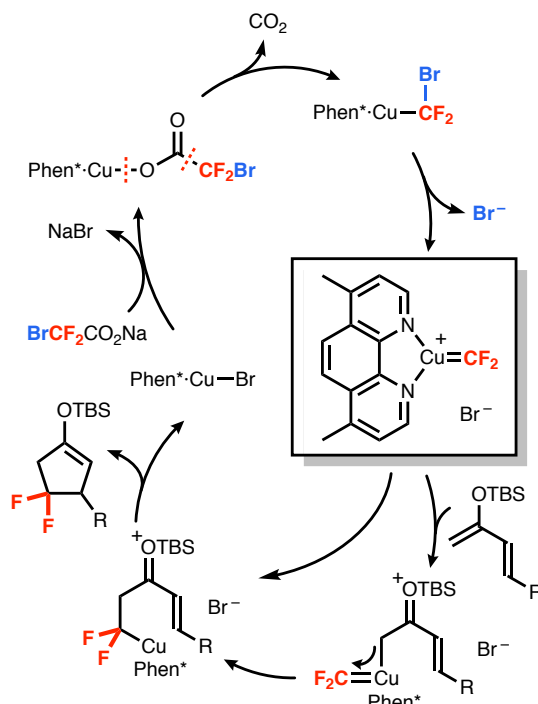
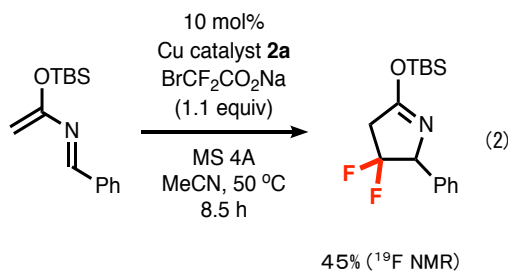


図7. 推定反応機構

本反応の推定反応機構を、図7に示す。まず、銅(I)錯体がブロモジフルオロ酢酸ナトリウムとアニオン交換を起こし、銅(I)カルボキシレート錯体が発生する。ここから脱炭酸が進行した後、臭化物イオンが脱離することによって、銅(I)ジフルオロカルベン錯体が生じる。これが、(i)カルベン炭素上に直接シリルジエノールエーテルの求核攻撃を受けるか、または(ii)いったん銅(I)上に攻撃を受けた後に転位を起こすことで、ジフルオロアルキル銅(I)錯体が発生する。続いて、Michael 型の 5-endo-trig 環化が進行し、4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンが生成する。なお銅(I)ジフルオロカルベン錯体は、ニッケル(II)ジフルオロカルベン錯体の場合と同様、ブチルイソニトリル錯体に変換しその生成を確認している。

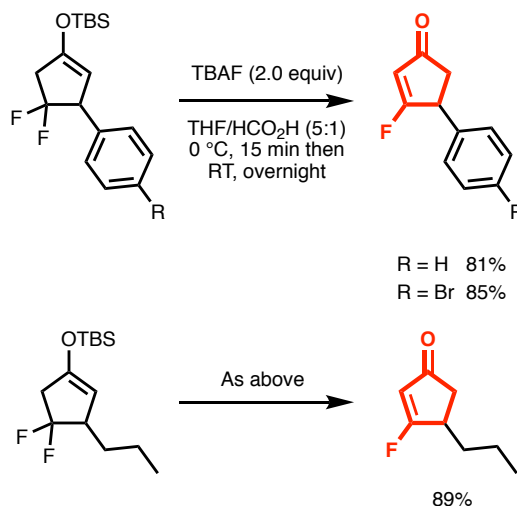


図8. 3-フルオロ-2-シクロペンテン-1-オン合成

上述の手法で得た 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンを利用して、生理活性物質として期待される β -フルオロシクロペンタノン誘導体を合成することもできた(図8)。すなわち 4,4-ジフルオロ-1-シロキシシクロペンテンに対し、ギ酸酸性下

フッ化テトラブチルアンモニウムを作用させたところ、脱シリル化と脱フッ化水素が連続して進行し、対応する3-フルオロ-2-シクロペンテン-1-オンを収率81-89%で与えた。

このように我々は本研究課題において、これまで有機合成化学に利用されてこなかった遷移金属ジフルオロカルベン錯体の新規調製法とその利用法を開発した。具体的には、ニッケルおよび銅ジフルオロカルベン錯体の利用に成功し、医薬品などとして有望な α,α -および β,β -ジフルオロシクロペンタノン誘導体とその類縁化合物の合成法を確立した。

参考文献

- [1] Dolbier, W. R., Jr.; Tian, F.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Ait-Mohand, S.; Bautista, O.; Buathong, S.; Marshall Baker, J.; Crawford, J.; Anselme, P.; Cai, X. H.; Modzelewska, A.; Koroniak, H.; Battiste, M. A.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 459.
- [2] Clark, G. R.; Hoskins, S. V.; Jones, T. C.; Roper, W. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 719.
- [3] a) Storm, D. L.; Spencer, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1865; b) Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- 1) Fuchibe, K.; Takayama, R.; Ichikawa, J. "Metal-Free Synthesis of α,α -Difluorocyclopentanone Derivatives via Regioselective Difluorocyclopropanation/VCP Rearrangement of Silyl Dienol Ethers," *ARKIVOC* **2018**, *ii*, 72-80
- 2) Fuchibe, K.; Takayama, R.; Aono, T.; Hu, J.; Hidano, T.; Sasagawa, H.; Fujiwara, M.; Miyazaki, S.; Nadano, R.; Ichikawa, J. "Regioselective Syntheses of Fluorinated Cyclopentanone Derivatives: Ring Construction Strategy Using Transition-Metal-Difluorocarbene Complexes and Free Difluorocarbene," *Synthesis* **2018**, *50*, 514-528
- 3) Fuchibe, K.; Takayama, R.; Yokoyama, T.; Ichikawa, J. "Regioselective Synthesis of α -Fluorinated Cyclopentanones by Organocatalytic Difluorocyclopropanation and Fluorine-Directed and Fluorine-Activated Nazarov Cyclization", *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2831-2838.
- 4) Fuchibe, K.; Aono, T.; Hu, J.; Ichikawa, J. "Copper(I)-Catalyzed [4 + 1] Cycloaddition of Silyl Dienol Ethers with Sodium Bromodifluoroacetate: Access to β,β -Difluorocyclopentanone Derivatives," *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4502-45054

[学会発表] (計 50 件)

- 1) Ichikawa, J. "Controlled Generation of Metal and Free Difluorocarbenes And Its Synthetic Application", [Invited] Eolipila 2018, Research Colloquium in Chemistry, Lima (Peru), 2018, 3, 26
- 2) 市川淳士「含フッ素小分子から生理活性物質の構成要素を作る—フッ素置換基の特性を活用して—」、[招待] 第1回フッ素と医療の研究最前線、桐生、2017年12月26日。
- 3) Ichikawa, J. "Regioselective CF₂ Insertion with Metal and Free Difluorocarbenes: Syntheses of Fluorinated Cyclopentanone Derivatives", [Invited] 10th Japanese-French Seminar on Fluorine, Kanazawa, 2017, 9, 29
- 4) Ichikawa, J. "Syntheses of Fluorinated Cyclopentanone Derivatives via Regioselective CF₂ Insertion with Transition Metal Difluorocarbene Complexes", [Invited] The 253rd ACS National Meeting, San Francisco, California (USA), 2017, 4, 2.
- 5) 市川淳士、「含フッ素小分子から生理活性物質や電子材料の構成要素を作る—フッ素置換基の特性を活用する分子変換法—」、[招待]第4回 FlowST ワークショップ、つくば、2017年2月24日
- 6) Ichikawa, J. "Regioselective CF₂ Insertion by Transition metal Difluorocarbene complexes: Access to fluorinated cyclopentanones", [Invited] The 6th Korea-Japan-China Joint Seminar on Fluorine Chemistry, Changwon (Korea), 2016, 9, 9.
- 7) 市川淳士、「含フッ素小分子から生理活性物質や電子材料の構成要素を作る —フッ素置換基の特性を活用して—」、[招待] フッ素化学の最前線とフッ素化学工業セミナー、東京、2016年5月12日。

[図書] (計 1 件)

- 1) 市川淳士、 潤辺耕平
有機分子触媒の開発と工業利用
シーエムシー出版、2018、 pp. 152-163.

[その他]

ホームページ:

http://www.chem.tsukuba.ac.jp/junji_lab/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川 淳士 (ICHIKAWA Junji)
筑波大学・数理物質系・教授
研究者番号: 70184611