

平成 22 年 2 月 28 日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18350054

研究課題名（和文） 含フッ素カルベン種の高機能化による有機フッ素化合物合成法の開発

研究課題名（英文） New synthesis of organofluorine compounds using fluorinated carbenes and their derivatives

研究代表者

網井 秀樹 (AMII HIDEKI)

神戸大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：00284084

研究成果の概要：

本研究は、有機フッ素化合物の新しい合成ルートの開発を行なうものである。

有機フッ素化合物は、フッ素原子の醸し出す種々の興味深い特性により、医薬農薬並びに材料等の広い分野への応用が注目されている。本研究において、含フッ素カルベン、含フッ素アルキル金属種などの含フッ素活性種を用い、新たにジフルオロメチレン化合物およびトリフルオロメチル化合物の効率的合成法を開発することに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
2007年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	15,800,000	4,740,000	20,540,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機合成化学・有機フッ素化合物・有機金属化学・選択的変換・カルベン

## 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。本研究に関連するジフルオロメチレン化合物（ $-\text{CF}_2$ -基を有する化合物）、トリフルオロメチル化合物（ $\text{CF}_3$ -基を有する化合物）には顕著な生理活性を示すものが報告されているが、有機フッ素化合物の合成技術は、一般的な有機合成反応開発の進展と比較すると非常に遅れており、効率的かつ選択的な有機フッ素化合物の合成法の開発が強く望まれ

ている。

## 2. 研究の目的

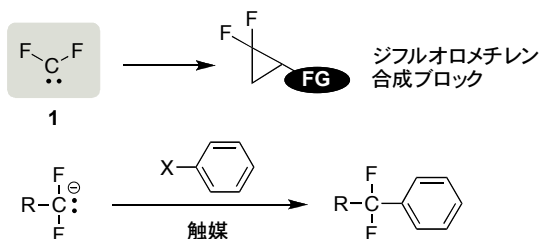
本研究は、有機フッ素化合物の新しい合成ルートの開発を行なうものである。有機フッ素化合物の合成は、有効な医薬、農薬などの生理活性物質、新しい液晶、有機 EL 素子などの機能性材料を創製する上で非常に重要な研究課題である。「含フッ素官能基の有機化合物への導入」は有機フッ素化合物合成の

基幹技術の1つである。本研究は、「含フッ素官能基の有機化合物への導入」について、有機活性種化学、有機金属化学の観点から攻略するものである。

### 3. 研究の方法

本研究は、ジフルオロメチレン化合物合成に対し有効な手法として、最もシンプルな構成単位としてジフルオロカルベン ( $\text{:CF}_2$ , **1**) に着目し、これを多岐にわたるフッ素化合物合成に展開するものである (Scheme 1)。また、有機化合物へのフルオロアルキル基導入反応、すなわち、含フッ素アルキルアニオン種 (及びその等価体) と遷移金属触媒反応を実施した。以降に、その成果について述べる。

#### Scheme 1

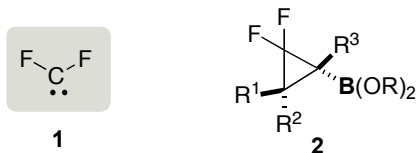


### 4. 研究の成果

(1) ジフルオロカルベン種由来の含フッ素合成ブロックの創製：ホウ素化ジフルオロシクロプロパンの合成とその応用

ジフルオロカルベン ( $\text{:CF}_2$ , **1**) は、最もシンプルなジフルオロメチレン基 ( $-\text{CF}_2-$ ) 導入ブロックである。ジフルオロカルベンはこれまで二量化、シクロプロパン化、OH 間挿入反応に用いられてきた。ジフルオロシクロプロパン類は様々な生理活性が期待できる化合物であり、その合成ブロックの創製は重要な研究課題である。私たちは、ジフルオロカルベンから誘導できる新しい含ホウ素合成ブロック **2** に注目した (Scheme 2)。

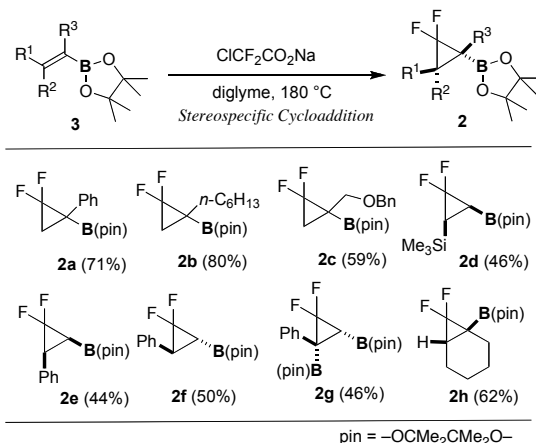
#### Scheme 2



クロロジフルオロ酢酸ナトリウムの熱分解により発生したジフルオロカルベン ( $\text{:CF}_2$ ) と、アルケニルボロン酸エステル **3** との環化付加反応を行なった。その結果、原料のアルケニルホウ素化合物の立体化学を保

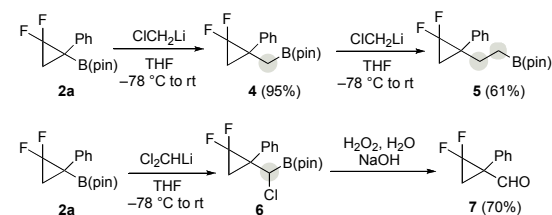
持しつつ、ホウ素化ジフルオロシクロプロパン **2** が良好な収率で得られた (Table 1)。

Table 1



ホウ素化合物 **2** の「ジフルオロシクロプロパン合成ブロック」としての応用を次に示す。ホウ素化ジフルオロシクロプロパン **2a** に対し、クロロメチルリチウムを作用させると、炭素—ホウ素結合間に炭素原子が一つ挿入した生成物 **4** が高収率で得られた (Scheme 3)。また、カルベノイド反応剤としてジクロロメチルリチウムを用いてジフルオロシクロプロパン **2a** に対しクロロメチル基を導入した後、化合物 **6** に対し塩基性条件下、過酸化水素酸化を行なうと、ホルミル基を有するジフルオロシクロプロパン **7** に変換することができた。

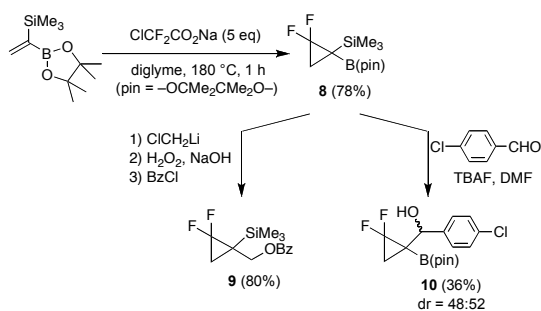
#### Scheme 3



(2) 二官能性ジフルオロシクロプロパン合成ブロックの創製と応用

複数個の変換可能な官能基を有するジフルオロシクロプロパン合成ブロックは、多様なジフルオロシクロプロパン合成に有効である。私たちは新たに、二官能性ジフルオロシクロプロパン合成ブロックを開発した。すなわち、ホウ素及びケイ素官能基を有する化合物 **8** を合成し、ホウ素及びケイ素置換基の特徴を活かしつつ、化合物 **8** の官能基選択的な炭素—炭素結合形成反応を行なった (Scheme 4)。

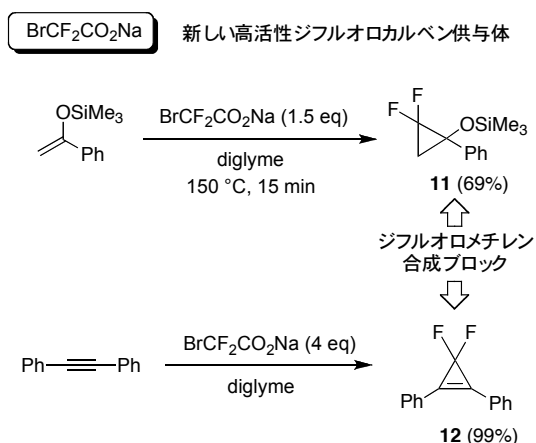
### Scheme 4



### (3) 高活性ジフルオロカルベン源の開発

*gem*-ジフルオロシクロプロパンは、一般的にはジフルオロカルベン種とアルケンとの環化付加反応によって合成できる。多くのジフルオロカルベン種発生法が研究されているが、一般的な手法としてクロロジフルオロ酢酸ナトリウムの熱分解を用いる方法がある。しかしながらこの従来法は、環化付加反応の完結のためには高温条件とクロロジフルオロ酢酸塩を過剰量用いることが必要であった。今回私たちは、新しいジフルオロカルベン種発生源としてブロモジフルオロ酢酸ナトリウムを用いることにより、従来法よりも格段に温和な条件にて、高い収率でジフルオロシクロプロパン合成を行なうことに成功した。特に本カルベン源を用いると、従来法では合成が困難であった官能基を有するジフルオロシクロプロパン類 **11**、ジフルオロシクロプロペン類 **12** を選択的に合成することができた (Scheme 5)。

### Scheme 5



### (4) 銅錯体形成による芳香族トリフルオロメチル化反応の高効率化

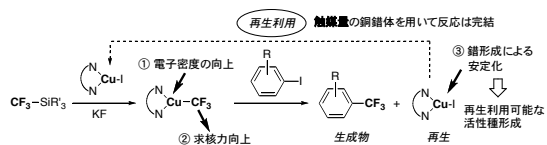
遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応などの炭素—炭素結合形成反応は、多くの分野で役立つ基幹技術である。現在、そ

の適用基質の拡張、不斉触媒反応への展開、その触媒として鉄や銅などの汎用代替金属の利用が活発に研究されている。

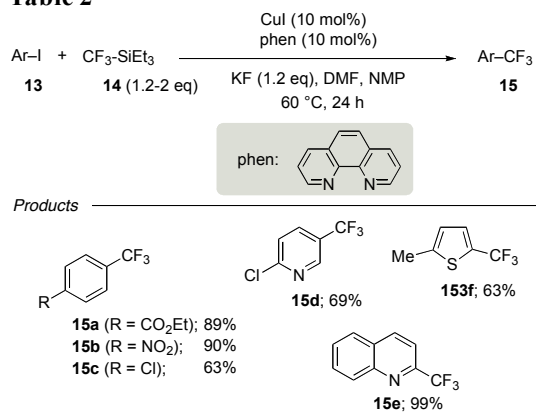
芳香族ヨウ化物を用いるトリフルオロメチル基導入クロスカップリング反応は、位置選択的に芳香環にトリフルオロメチル基が導入できる点で有用である。しかしながら、これまでのトリフルオロメチル基導入反応においては、触媒の反応効率が悪く、触媒の銅塩を1等量以上必要としていた。遷移金属の使用量削減という観点から、私たちは新たに錯形成効果を活かして、触媒の芳香族トリフルオロメチル化反応の高効率化に取り組んだ。

トリフルオロメチル基導入クロスカップリング反応において、次に述べる「配位子を有する銅錯体を用いる効果」を期待した。すなわち、窒素2座配位子を配位させることにより、1) 中心金属(銅)への電子供与に伴うトリフルオロメチル銅中間体の求核性の向上、2) 再生利用可能な銅触媒の錯形成による安定化を目論み、銅錯体使用量の軽減化を試みた (Scheme 6)。

### Scheme 6

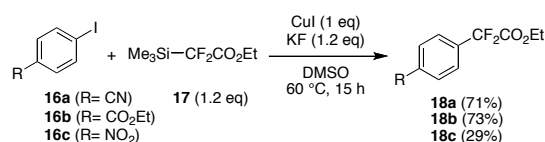


ヨウ化アリール **13** とトリエチル(トリフルオロメチル)シラン (**14**) との銅触媒クロスカップリング反応は、1991年に淵上らによって報告されているが、その系において銅触媒の反応効率が非常に悪く、反応完結のためには銅塩を等量以上必要としていた。私たちは、上記概念に基づく触媒系の設計を施し、銅錯体使用量の軽減化を目指した。種々の錯体触媒を検討した結果、銅—フェナントロリン (phen) 錯体がトリフルオロメチル基導入クロスカップリング反応に対し有効な触媒活性を示すことを見出した (Table 2)。0.1 等量の銅錯体を用いることにより、様々な芳香族ヨウ化物 **13** のトリフルオロメチル化クロスカップリングが穏やかな条件下にて進行し、対応するトリフルオロメチル化生成物 **15** が良好な収率で得られた。

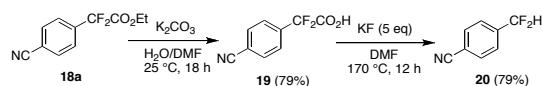
**Table 2**

### (5) 触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発

芳香族ジフルオロメチレン基導入法の開発を目指し、研究を行なった。ジフルオロ酢酸エチルエステル部位導入源として、 $\alpha$ -シリルジフルオロ酢酸エチルエステル **15** を用いることにした。ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶媒中、1 当量のヨウ化銅(I)、及びフッ化カリウム存在下、ヨウ化アリール **16** に対し  $\alpha$ -シリルジフルオロ酢酸エチルエステル **15** を反応させると、良好な収率で目的の芳香族ジフルオロ酢酸エチルエステル化合物 **18** が得られた (Scheme 7)。

**Scheme 7**

また、導入したジフルオロ酢酸エチルエステル部位の変換反応も検討した。2-アリールジフルオロ酢酸 **19** を DMF 中、フッ化カリウム触媒存在下、170 °C に加熱することにより脱炭酸反応が進行し、良好な収率でジフルオロメチル化合物 **20** が得られた (Scheme 8)。

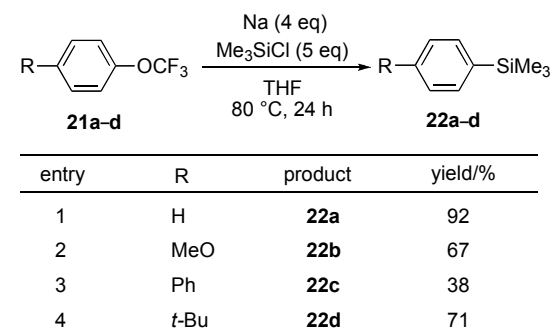
**Scheme 8**

### (6) トリフルオロメトキシ芳香族化合物の炭素—酸素結合切断反応の開発

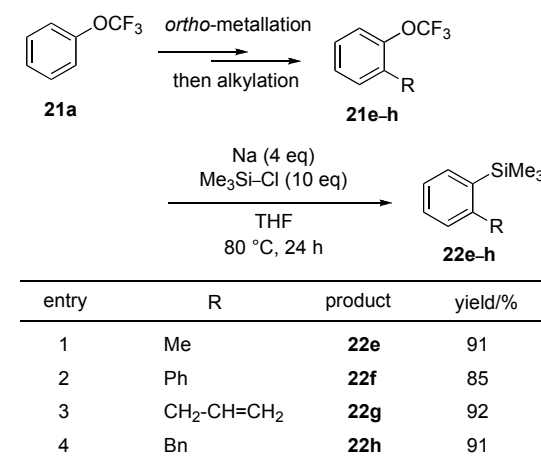
炭素—水素結合、炭素—炭素結合、炭素—フッ素結合等の不活性結合種の活性化反応

の有機合成への応用が大きな注目を浴びている。有機フッ素化合物の電子移動型反応に基づく不活性結合種の選択的切断反応に着目した。今回、低原子価典型金属を用いる芳香族エーテルの炭素—酸素結合切断反応の開発を試み、その結果、トリフルオロメトキシベンゼンを基質として用いた場合、芳香族炭素—酸素結合が選択的に切断されることを明らかにした。

テトラヒドロフラン (THF) 溶媒中、トリフルオロメトキシアリール **21** に対し金属ナトリウム及び塩化トリメチルシリルを作用させると、還元的炭素—酸素結合活性化反応が進行し、アリールトリメチルシラン **22** が得られた (Table 3)。

**Table 3**

トリフルオロメトキシ基の2つの特性 (オルトメタル化反応の配向基、還元的条件下での脱離基) を巧みに利用する分子変換反応を開発し、オルト位二置換ベンゼン **22** の位置選択的合成に成功した (Table 4)。

**Table 4**

以上、本計画研究を系統的に遂行することより、多様なフッ素化合物の新しい合成法の開発とその応用、および新しい反応の開拓に成功した。ここで得られた知見は、新たな生理活性物質、機能性材料の発見に繋がる可能性があるため、有機合成化学のみならず、医学、薬学並びに材料科学への大いなる貢献が期待できる。

#### 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 6 件)

- ① Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. 'Aromatic Trifluoromethylation Catalytic in Copper' *Chem. Commun.* **2009** (14), 1909-1911: 査読付.
- ② Amii, H.; Uneyama, K. 'C-F Bond Activation in Organic Synthesis' *Chem. Rev.* **2009**, *109* (5), 2119-2183: 査読付.
- ③ Iijima, A.; Amii, H. 'Selective Aromatic Carbon-Oxygen Bond Cleavage of Trifluoromethoxyarenes: A Trifluoromethoxy Group as a Convertible Directing Group' *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (41), 6013-6015: 査読付.
- ④ Uneyama, K.; Katagiri, T.; Amii, H. 'α-Trifluoromethylated Carbanion Synthons' *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (7), 817-829: 査読付.
- ⑤ Fujioka, Y.; Amii, H. 'Boron-Substituted Difluorocyclopropanes: New Building Blocks of gem-Difluorocyclopropanes' *Org. Lett.* **2008**, *10* (5), 769-772: 査読付.
- ⑥ Guo, Y.; Fujiwara, K.; Amii, H.; Uneyama, K. 'Selective Defluorination Approach to N-Cbz-3,3-difluoro-2-difluoromethylenepyrrole and Its Application to 3,3-Difluoroproline Dipeptide Synthesis' *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (22), 8523-8526: 査読付.

[学会発表] (計 15 件)

- ① 近藤 秀昭・大石 真弘・網井 秀樹、「ヘテロ環化合物へのトリフルオロメチル基の触媒的導入」、日本化学会第 8 9 春季年会 (日本大学理工学部船橋キャンパス) (2009.3.30).
- ② 森川 悟史・網井 秀樹、「アルコール部位を持つ軸不斉ホスフィン配位子の合成と応用」、日本化学会第 8 9 春季年会 (日本大学理工学部船橋キャンパス) (2009.3.28).
- ③ 道上 恭佑・森川 悟史・網井 秀樹、「新しい軸不斉有機分子触媒合成とその応用」、

日本化学会第 8 9 春季年会 (日本大学理工学部船橋キャンパス) (2009.3.27).

- ④ Hideki Amii, 'Selective Activation of C-F and C-O Bonds for Organic Synthesis' Research Colloquium in Universite Paris Diderot (Paris 7), Paris, France (2009.3.18).
- ⑤ 網井 秀樹、「含フッ素官能基導入法の開発と応用」、グローバル COE 「統合物質科学」セミナー (京都大学桂キャンパス) (2008.12.13).
- ⑥ 早川 修平・網井 秀樹、「遷移金属触媒を用いたケイ素置換フランの位置選択的合成」、第 28 回有機合成若手セミナー (大阪大学) (2008.11.12).
- ⑦ Masahiro Oishi, Hideaki Kondo and Hideki Amii, 'Aromatic Trifluoromethylation Catalytic in Copper', The Fifth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-5), Kobe (2008.9.6).
- ⑧ 網井 秀樹、「新しいジフルオロシクロプロパン合成ブロックの創製とその応用」、第 15 回有機フッ素化学化学セミナー (岡山大学) (2008.8.30).
- ⑨ Yoshimichi Morimoto, Yasutaka Fujioka, and Hideki Amii, 'Synthesis and Application of Boryl- and Silyl-Substituted Difluorocyclopropanes' XXIII International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2008), Rennes (2008.7.17).
- ⑩ 大石 真弘・網井 秀樹、「触媒的トリフルオロメチル基導入反応の開発」、日本化学会第 8 8 春季年会 (立教大学) (2008.3.26).
- ⑪ 網井 秀樹、「ジフルオロメチレン基、トリフルオロメチル基の入れ方と使い方」、第四回 有機元素化学セミナー (京都大学宇治キャンパス) (2007.11.20).
- ⑫ Yasutaka Fujioka and Hideki Amii, 'Synthesis and Applications of Boryl-Substituted Difluorocyclopropanes' 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14), Nara (2007.8.3).
- ⑬ 森本 佳道・藤岡 恭丘・網井 秀樹、「官能基を有するジフルオロシクロプロパンの合成化学的応用」、日本化学会第 8 7 春季年会 (関西大学) (2007.3.28).
- ⑭ Akinori Iijima and Hideki Amii, 'Selective C-O Bond Functionalization of Trifluoromethoxybenzene' The 10th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-10), Kyoto, PA-090 (2006.11.14).
- ⑮ 藤岡 恭丘・網井 秀樹、「ホウ素化ジフルオロシクロプロパンの合成とその応用」、第 30 回フッ素化学討論会 (鳥取) (2006.11.9).

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

- ① 網井 秀樹・大城 幸純・森本 佳道・松浦 誠、「ジフルオロシクロプロパン化合物の製造方法」、特願 2010-003201 (2010.1.8).
- ② 網井 秀樹・藤川 憲一・藤岡 恭丘・松浦 誠、「芳香族ジフルオロメチル化合物の製造方法」、特願 2009-263315 (2009.11.18).
- ③ 網井 秀樹・藤川 憲一・藤岡 恭丘・松浦 誠、「芳香族ジフルオロ酢酸エステルの製造方法」、特願 2009-263316 (2009.11.18).

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

網井 秀樹 (AMII HIDEKI)  
神戸大学・大学院理学研究科・准教授  
研究者番号：00284084

### (2) 研究分担者

林 昌彦 (HAYASHI MASAHIKO)  
神戸大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号：60192704

### (3) 連携研究者

なし