

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659005

研究課題名（和文）アート錯体を基軸とするフッ素官能基導入法の開発と機能性素子への展開

研究課題名（英文）Development of Perfluoroalkylation Based on the Ate Complex Chemistry

研究代表者

内山 真伸（UCHIYAMA MASANOBU）

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：00271916

研究成果の概要（和文）：ジアルキル亜鉛試薬と塩化リチウムからなる新規ハロゲン-アルキル混合型亜鉛アート錯体がパーフルオロ有機ハロゲン化物のメタル化ならびに求電子試薬との反応に極めて有効であることを実験化学、計算化学より見いだした。本法は、初めての 0°C から室温付近という温和な条件下でのパーフルオロアルキルアニオンの発生法であり高い化学選択性を有していたことから新たなパーフルオロ基導入法になりうると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The generation method of stable perfluoroalkylzinc reagents from perfluoroalkyl iodide using the combination of  $\text{Me}_2\text{Zn}$  and  $\text{LiCl}$  has been developed. Although perfluoroalkyllithium and Grignard reagents are unstable due to facile  $\alpha$ - or  $\beta$ -metal fluoride (M-F) elimination, the perfluoroalkylzinc species thus obtained is stable and can be utilized at room temperature. Theoretical investigations have revealed the origin of the stability, compared to that of lithium reagents. This system is also applicable for the generation of perfluorophenylzinc species. The application to the nucleophilic perfluoroalkylation and perfluorophenylation has been demonstrated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：フッ素導入反応、亜鉛アート錯体

## 1. 研究開始当初の背景

全元素中最大の電気陰性度を持つフッ素原子は、炭素との強い結合能を利用して数多くの機能性分子の基本構造として応用展開されている。生体内においては、フッ素原子はその原子半径が近いこと水素原子の擬似効果をもつ。ときには、生体内での安定化や

配座の固定化、吸収改善などを併せ持つこともある。したがって、生理活性物質中のある水素原子をフッ素原子におきかえるだけで生理活性が数十倍へと跳ね上がる例なども報告されており、新規活性化合物を創製する上でフッ素原子の導入検討は重要なステップである。一方で、放射性同位体  $^{18}\text{F}$  を用いた PET (Positron Emission Tomography) や

F-MRI 技術の進歩により、フッ素原子を含む化合物をトレーサーとして用いることで生体内の分子や細胞の挙動を捉える研究が急速に進められている。

以上のような背景から、『欲しい箇所に』『欲しいタイミングで』効率よくフッ素官能基を導入する技術は医学・薬学・農学・工学と幅広い分野において求められている。しかしながら、フッ素官能基導入法は現在でも限られており、その多様かつ化学/位置/立体選択的導入反応の開発が急務である。PET で用いる  $^{18}\text{F}$  は半減期が短いため、従来用いられてきた「あらかじめフッ素原子を導入した分子をビルディングブロック（合成原料）として用いる方法」では対応できない。加えて、 $\text{F}_2$  を基本とする  $\text{F}^+$  を用いる方法では、放射活性のあるフッ素分子の半分を無駄に使うことになるため、 $\text{F}^-$  を用いる迅速かつ高効率の反応が熱望されてきた。なかでも、 $\text{CF}_3^-$  や  $\text{C}_x\text{F}_y^-$ （パーフルオロアルキルアニオン）を用いる合成法は大変少なく、その開発が重要課題となっている。F-MRI では、一分子中 F 原子が一個では感度に問題があり、F を複数個有する必要がある。したがって、 $\text{CF}_3$ （トリフルオロメチル）基や  $\text{C}_x\text{F}_y$ （パーフルオロアルキル）基を目的の位置に合成の終盤で簡便に/迅速に/化学選択的に導入可能な反応が熱望されてきた。

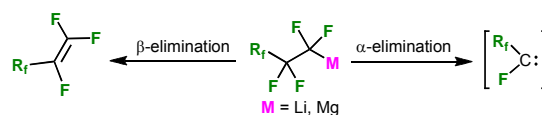
## 2. 研究の目的

本研究課題では『合成終盤で利用可能な化学選択的新規フッ素官能基導入法』をアート錯体の化学で切り拓くことを目的とする。 $\text{CF}_3^-$  をアニオン源として用いたアート錯体の創製やパーフルオロアルキルハライドなどから効率的なハロゲン-メタル交換反応などの新規調製法を検討し、申請者らが推し進め

てきた「元素科学」「物理化学」「計算科学」を組み合わせたフッ素官能基を含むアート錯体の基礎化学を確立することでフッ素官能基導入法の開発に挑む。

近年フッ素原子を含む化合物への期待は大きく、フッ素官能基を『欲しい箇所に』『欲しいタイミングで』『効率よく』導入する技術は幅広い分野において求められている。しかしながら、 $\text{CF}_3^-$  や  $\text{C}_x\text{F}_y^-$  を用いる合成法は大変少なく、その開発が重要課題となっている。

これは、含フッ素化合物アニオンが非フッ素含有カルボアニオンと比べて極度に不安定化されているからである。たとえば、フッ素含有・有機金属試薬の利用について考えると、代表的なリチウム試薬、Grignard 試薬あるいは通常の亜鉛（Reformatsky 型）試薬がパッと思いつくが、いずれも金属とパーフルオロアルキル基のフッ素原子との強力な相互作用が働き、容易に  $\alpha$  分解してカルベンを生じたり、 $\beta$  分解を起こしてオレフィンを生じさせたりして、 $-78^\circ\text{C}$  以下でも不安定であることが知られる（Scheme 1）。また、仮に極低温下でパーフルオロアルキルアニオンを生成させても、フッ素の強力な電子求引性のため求核力が低下しており、極低温下ということもあり目的の反応性を保つことができない。そのため、未来フッ素化学を牽引しうる有機金属化学、元素化学の創製は急務である。



Scheme 1. Drawback of traditional  $\text{R}_\text{F}$ -Metal species

本研究は、実験的および理論的手法を駆使して『錯体化学を基軸とした高活性分子種のデザイン』『有機合成化学を基盤とする新規

方法論・反応剤の開発』『物理化学・理論化学を駆使した反応機構の解析』という三つの柱から構成されます。これら三つの柱を有効に活用し、新規方法論開発からその解析までを連続的に行うことで、それぞれ単独だけではなし得なかったより価値の高い方法論の創製を目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究課題では『合成終盤で利用可能な化学選択的新規フッ素官能基導入法』をアート錯体の化学で切り拓く。主に亜鉛や銅を中心金属として有するアート錯体を主に用いて、反応の検討を行う。それぞれの検討によって得られる情報を相互にフィードバックすることにより、フッ素官能基を有する新たなアート錯体の化学を切り開く。検討にあたっては実験的手法のみならず、計算化学などの理論的手法を取り入れ、深い理解を目指す。

- 不安定化されているフッ素化合物のメタル化条件を室温付近までマイルドにする
- パーフルオロアルキルアート錯体の配位子転移能の選択性を実用レベルまで上昇させる。(計算化学を用いたインシリコ解析・予測を同時に行う)
- 求電子試薬との反応を多様化する (パーフルオロアルキル基ならではの新たな反応開発も目指す)
- パーフルオロアルキル基部分の多様性を目指す。(長鎖パーフルオロアルキル基から CF<sub>3</sub> 基まで)
- パーフルオロアルキルアート錯体の安定性の起源を、結晶解析、理論解析を通して明らかにする。

### 4. 研究成果

#### (1) 反応条件の検討

C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>I をモデル基質として種々の亜鉛試薬とのヨウ素-亜鉛交換反応をジエチルエーテル溶媒を用いて検討を行った (Table 1)。その結果、Entry 2 に示す、系内で調製した Me<sub>2</sub>Zn を用いるとヨウ素-亜鉛交換反応が 0°C でも円滑に進行し、その後のベンズアルデヒドとの反応により、期待したアルコール生成物を得られる事が判明した。一方、市販されている Me<sub>2</sub>Zn を用いて反応を行ったところ、期待するアルコール生成物が得られなかった事より、系内で副生した LiCl が重要な役割を持つことが明らかとなった。さらに、反応条件ならびに種々のアルキル配位子を有する亜鉛試薬を検討した結果、THF 中 Me<sub>2</sub>Zn を用いた場合にもっとも良い収率で目的生成物が得られた (Entry 6)。

Table 1. Screening of zinc reagents for halogen-zinc exchange reaction

$$\text{C}_4\text{F}_9\text{I} \xrightarrow[\text{(1.5 eq) Et}_2\text{O, 0}^\circ\text{C, 1 h}]{\text{Zinc reagent (1.0 eq)}} [\text{C}_4\text{F}_9\text{-Zn}^n] \xrightarrow[\text{rt, 16 h}]{\text{PhCHO}} \text{Ph-CH(OH)-C}_4\text{F}_9$$

Entry	Zinc reagent	(Prepared from)	Yield (%)
1	MeZnCl	(ZnCl <sub>2</sub> +1MeLi)	0
2	Me <sub>2</sub> Zn	(ZnCl <sub>2</sub> +1MeLi)	62
3	Me <sub>3</sub> ZnLi	(ZnCl <sub>2</sub> +1MeLi)	0
4	Me <sub>4</sub> ZnLi <sub>2</sub>	(ZnCl <sub>2</sub> +1MeLi)	0
5*	Me <sub>2</sub> Zn	(LiCl-free)	0
6*	Me <sub>2</sub> Zn · LiCl	(Me <sub>2</sub> Zn+2LiCl)	43(89**)

\*LiCl-free commercial Me<sub>2</sub>Zn solution was used.

\*\*Under optimized conditions in THF.

以上より、ジメチル亜鉛試薬と LiCl からなる新規ハロゲン-アルキル混合型亜鉛アート錯体が、パーフルオロ有機ハロゲン化合物のメタル化ならびに求電子試薬との反応に極めて有効である事を見いだした。本法は、初めての 0°C から室温付近という温和な条件下での

パーフルオロアルキルアニオンの発生方法である。

## (2) 基質一般性の検討

最適化したジメチル亜鉛と LiCl の系を用い、各種パーフルオロアルキルハライドとのハロゲン-メタル交換反応と、それに続くベンズアルデヒドへの付加反応を検討した (Table 2)。その結果、炭素鎖の長さに関係なく、パーフルオロアルキルヨードとのヨウ素-亜鉛交換反応は高収率で進行し、対応するアルコール生成物が得られた (Entries 1-3)。さらに、パーフルオロフェニルヨードを用い、ヨウ素-亜鉛交換反応と、それに続くベンズアルデヒドへの付加反応を検討したところ、対応するアルコール生成物が得られ、本反応はパーフルオロアリルハライドに対しても有用であることが明らかとなった (Entry 4)。一方、パーフルオロアルキルブロミドになると反応が遅くなることが判明した (Entry 5)。

Table 2. Screening of perfluoroalkyl halides

Entry	R <sub>F</sub> -X	Yield (%)
1	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -I	89
2	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -I	90
3	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -I	91
4	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> -I	92
5	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Br	35

次に本反応の適用範囲を明らかにする目的で、各種アルデヒド類とパーフルオロアルキル亜鉛試薬との反応を検討した (Figure 1)。その結果、アリール上の官能基にかかわらず、また、ピリジンやチオフェンのような複素環を持つアルデヒド類においても高収率で対応するアルコール生成物が得られた。

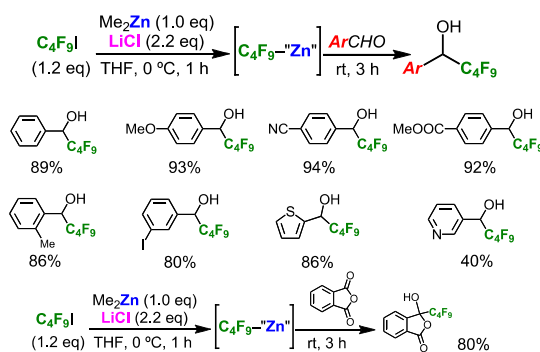


Figure 1. Substrate scope (perfluoroalkylation)

次に、パーフルオロフェニル亜鉛試薬との反応を検討した (Figure 2)。その結果、パーフルオロアルキル化の場合と同様、アリール上の電子供与基、電子求引基の有無にかかわらず、円滑に反応が進行することを見いだした。

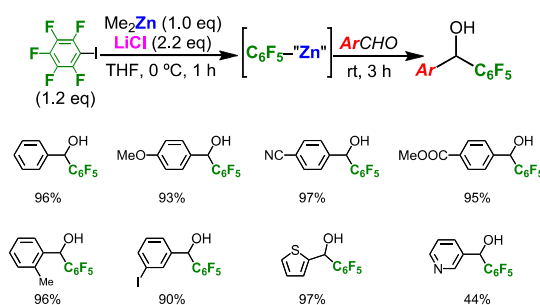
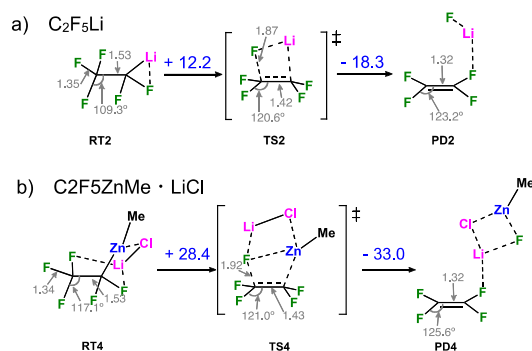


Figure 2. Substrate scope (perfluorophenylation)

## (3) パーフルオロメタル種の安定性の考察

パーフルオロ金属種の安定性について、理論計算より考察した。始めにパーフルオロアルキルリチウム種について C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>Li をモデル基質とし、密度汎関数法を用いてフッ素とリチウムの脱離反応経路を計算した (Scheme 2-a)。その結果、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>Li の β 脱離活性化エネルギーはわずか 12.2 kcal/mol であり、低温下でも容易に分解反応が進行しうることがわかった。一方で、新規に開発した亜鉛-アート錯体により生じるパーフルオロアルキル亜鉛種について、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>ZnCH<sub>3</sub>・LiCl をモデル化合物と

して同様に脱離過程を計算した結果、 $\beta$ 脱離活性化エネルギーは 28.4 kcal/mol まで上昇した (Scheme 2-b)。この高い脱離活性化エネルギーのため、本反応は温和な条件下でも進行したと考えられる。



Scheme 2. Theoretical study on the  $\beta$ -elimination of  $C_2F_5$ -Metal species

## 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)

[学会発表] (計 2 件)

(1) 王 軒、尾崎 孝爾、滝田 良、内山 真伸、  
温和な条件下で亜鉛試薬を用いるパーフル  
オロアルキル基導入反応の開発、第 5 回分子  
科学討論会、2011 年 9 月 20 日、札幌

(2) 内山 真伸、合成化学、物質化学、生命科  
学を切り拓く元素化学研究、日本薬学会第  
133 年会、2013 年 3 月 28 日、横浜

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内山 真伸 (UCHIYAMA MASANOBU)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：00271916