

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655073

研究課題名(和文) 不斉炭素-フッ素結合活性化は実現可能か？

研究課題名(英文) Challenge to Enantioselective C-F Bond Activation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：有機フッ素化合物は、フッ素原子の特異な性質により、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。特に、光学活性有機フッ素化合物は、医農薬分野で重要視されている。今回、有機フッ素化合物の不斉合成法の開発を試みた。まず有機アルミニウム化合物による有機フッ素化合物の選択的C-F結合活性化反応を実施した結果、脱フッ素化生成物が得られた。本反応では全てのフッ素原子が脱離するが、ジフルオロメチレン基がカルボニル基に、ヒドロキシル基がメチル基に変換されたユニークな反応である。クロスカップリング法によりジフルオロメチレン基質化合物を合成し、還元的脱フッ素化を実施しモノフルオロ化合物を得た。

研究成果の概要(英文)：Organofluorine compounds are widely used as materials such as polymer, liquid crystals, pharmaceutical and agrochemical compounds, and so on. Meanwhile, a new technology for highly selective synthesis of enantiomerically pure organofluorine compounds has been required. Toward stereoselective C-F bond activation, we examined Lewis acid-mediated defluorinative alkylation using gem-difluoromethylene compounds. Organoaluminum compounds were found to promote C-F bond activation of -fluoro ethanol derivativeness. When , -difluoro ethanols were treated with a stoichiometric amount of trimethylaluminum, defluorination and the subsequent methylation proceeded smoothly to give the ketones in moderate yields. For the preparation of several gem-difluoromethylene substrates, we developed the cross-coupling routes to 2-aryl-2,2-difluoroacetates. Furthermore, a new strategy for the synthesis of monofluoro compounds involving Mg-promoted defluorination of 2-aryldifluoroacetates have been invented.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 フッ素 不活性結合 不斉反応 脱フッ素化 クロスカップリング 選択的変換

### 1. 研究開始当初の背景

結合解離が困難な結合種 (不活性結合種) を「選択的に切断する技術」を用いて望みの分子を作ることができれば、従来の煩雑な行程を一挙に簡素化できる事などの有機合成化学の新展開を引き出すことになる。一般的に、C-C 結合、C-H 結合及び C-F 結合等の不活性結合種を切断する反応の開発は困難と考えられており、これらの選択的切断反応の新規開発は学術的に挑戦的な研究課題である。従来の光学活性有機フッ素化合物の合成法は、不斉フッ素化、含フッ素化合物を用いる不斉水素化や不斉炭素-炭素結合形成反応、ラセミ混合物の光学分割などの手法で合成されている。一方、C-F 結合活性化反応は、反応例そのものが限られており、これを鍵反応とする有機フッ素化合物の不斉合成は実現されていない。

### 2. 研究の目的

今回、不斉 C-F 結合活性化反応、すなわち、含フッ素化合物中の 1 個の C-F 結合を立体選択的に切断する新技術を開発できれば、多様な光学活性有機フッ素化合物合成に展開できると着想した。エナンチオ選択的 C-F 変換反応の実現可能性を徹底的に検討し、有機フッ素化合物への変換反応の新開発を目指す。

### 3. 研究の方法

不斉 C-F 結合活性化反応、特に *gem*-ジフルオロメチレン化合物のエナンチオ選択的脱フッ素化反応はこれまでに例がなく、その実現が困難であると予想される。不斉反応を実施する前に、まず、化学量論量の Lewis 酸反応剤を用いて、*gem*-ジフルオロメチレン化合物の選択的脱モノフルオロ化を検討することとした。

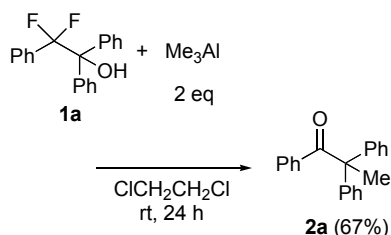
### 4. 研究成果

#### (1) アルミニウム反応剤を用いる 2,2-ジフルオロエタノール類の脱フッ素化変換反応

私たちは今回、β 位にフッ素原子を有するアルコールを基質とする炭素-フッ素結合活性化反応を検討した。

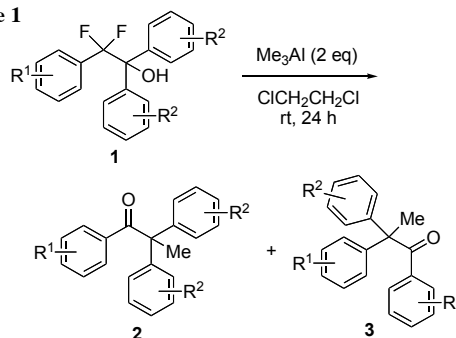
原料として 2,2-ジフルオロ-1,1,2-トリフェニルエタノール (**1a**) を用いて、トリメチルアルミニウムを作用させた。その結果、脱フッ素化生成物 **2a** が得られた (Scheme 1)。

Scheme 1



本反応は形式的には、ジフルオロメチレン基がカルボニル基に、ヒドロキシル基がメチル基に置換された様式となる。次に、様々な置換フェニル基を有する基質 **1** を用いて、本反応を実施した。脱フッ素/メチル化されたケトン体 **2** と共に、アリール基が転位を伴う脱フッ素ケトン体 **3** が生成することが明らかとなった (Table 1)。

Table 1

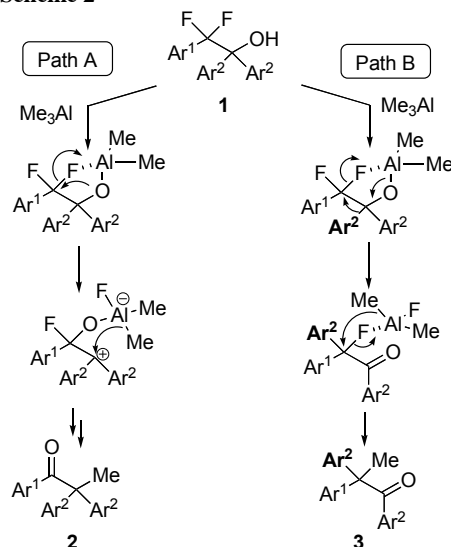


entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>2</b> (%) <sup>a</sup>	<b>3</b> (%) <sup>a</sup>
1	4-Me	H	35	24
2	4-CO <sub>2</sub> Et	H	<5	16
3	4-Cl	H	20	37
4	H	4-OMe	9	47
5	H	3-OMe	21	19

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

化合物 **2** および **3** の生成機構については、以下のように推測する (Scheme 2)。2 種の生成物が得られたことから、2 つの反応が競争して起こったと考えられる。反応機構について、Path A と B のいずれも五員環遷移状態を形成し、Path A では反応中間体中のアルコキシドの酸素がフッ素の根元の炭素に求核攻撃してフッ素が脱離し、Path B では酸触媒セミピナコール転位後、フルオロ基がメチル基に置換されたと考えられる。

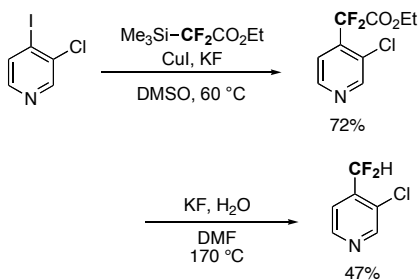
Scheme 2



(2) アルミニウム反応剤を用いる 2,2-ジフルオロエタノール類の脱フッ素化変換反応プロキラルな基質（ジフルオロメチレン化合物）の合成

ヨウ化アリールと  $\alpha$ -シリルジフルオロ酢酸エチルを、1 当量のヨウ化銅、及びフッ化カリウム存在下で反応させることによりクロスカップリング反応が進行し、芳香族ジフルオロ酢酸エチルエステルが得られた。次に、クロスカップリング反応で導入したジフルオロ酢酸エステル部位の変換反応を検討した。具体的には、エチルエステル化合物を加水分解生成物である 2-アリールジフルオロ酢酸をフッ化物塩存在下で加熱することにより、脱炭酸反応が進行し、芳香族ジフルオロメチレン化合物へと変換することに成功した。興味深いことに、基質として  $\alpha$ -ヘテロアリールジフルオロ酢酸エステルを用いると、ワンポット操作で加水分解と脱炭酸が進行することを見出した (Scheme 3)。

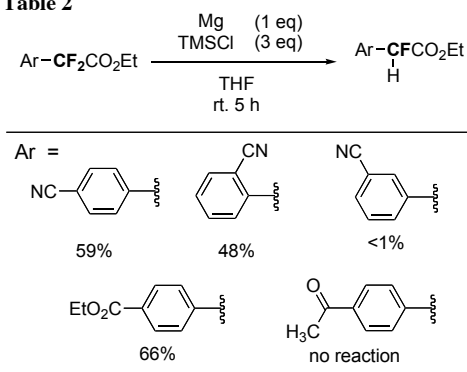
Scheme 3



(3) ジフルオロメチレン化合物からの還元的炭素-フッ素結合活性化

2-アリールジフルオロ酢酸エステルに対し、マグネシウム/塩化トリメチルシリル還元系を作用させると、温和な反応条件で選択的な脱フッ素化が進行し、モノフルオロ化合物が中程度の収率で得られた (Table 2)。

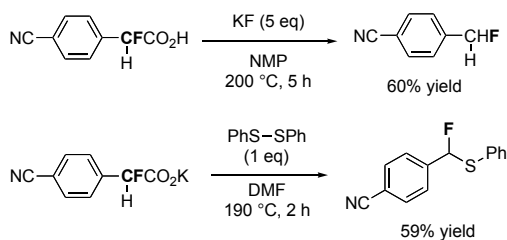
Table 2



この選択的炭素-フッ素結合活性化反応により誘導した 2-アリールフルオロ酢酸エステルは、合成ブロックとして、様々なモノフルオロメチレン化合物に誘導可能である (Scheme 4)。本反応により結果、不斉炭素原子を有するモノフルオロ化合物が選択的

に得られたので、今後は不斉触媒化の研究を進める予定である。

Scheme 4



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 3 件)

- (1) T. Sugiishi, M. Matsugi, H. Hamamoto, and H. Amii, Enhancement of Stereoselectivities in Asymmetric Synthesis using Fluorinated Solvents, Auxiliaries, and Catalysts, *RSC Adv.*, **5**, 17269-17282 (2015): 査読付.
- (2) 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.*, **152**, 90-93 (2013): 査読付.
- (3) K. Fujikawa, A. Kobayashi, and H. Amii, 'An Efficient Route to Difluoromethylated Pyridines', *Synthesis*, **44**, 3015-3018 (2012): 査読付.

[学会発表] (計 7 件)

- (1) 北原 拓, 杉石 露佳, 網井 秀樹, '脱プロトン化によるフルオロアルキルカルボアニオンの発生と反応', 日本化学会第95回春季年会, 日本大学(船橋), 2015.3.26-29
- (2) 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, 岡山国際交流センター国際会議場(岡山), 2013.11.1.
- (3) 小林 晃, 藤川 憲一, 網井 秀樹, 'アルミニウム反応剤を用いる2,2-ジフルオロエタノール類の脱フッ素化変換反応', 第36回フッ素化学討論会, つくば国際会議場(つくば), 2013.10.3-4.
- (4) 清水 直登, 近藤 秀昭, 大石 真弘, 藤川 憲一, 網井 秀樹, ' $\beta$ 炭素脱離による触媒的芳香族トリフルオロメチル化反応', 日本化学会第93回春季年会, 立命館大(草津), 2013.3.22-25.
- (5) Y. Kageshima and H. Amii, 'Highly Controlled Ring-Opening of Siloxydifluorocyclopropanes: A Versatile Route to Cyclic Fluoroketones', The First International TetraUniversity Meeting (Post ASiSIV), Tsukuba Univ., Tsukuba, Japan, 2012.10.24-25.

- (6) M. Kasumi and H. Amii, 'Difluorocyclopropene-Based Novel  $\pi$ -Conjugated Systems', The First International TetraUniversity Meeting (Post ASiSIV), Tsukuba Univ., Tsukuba, Japan, 2012.10.24-25.
- (7) A. Kobayashi and H. Amii, 'Cross-Coupling/Decarboxylation Sequence for the Synthesis of Difluoromethylated Aromatics', The First International TetraUniversity Meeting (Post ASiSIV), Tsukuba Univ., Tsukuba, Japan, 2012.10.24-25.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔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

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：