

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860010

研究課題名(和文) 亜鉛を鍵とするパーフルオロアルキル化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Perfluoroalkylation Reactions based on Organozinc Reagents

研究代表者

平野 圭一 (HIRANO, KEIICHI)

東京大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：40633392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：Lewis塩基により活性化されたジアルキル亜鉛とRF-Xのハロゲン-亜鉛交換反応による、安定かつ高活性なRF亜鉛種の発見法を確立した。LiClによる活性化で生じるRFZnMe(Cl)Liが、室温にて種々のカルボニル化合物を高い官能基許容性にてRF化することを見出した。DMPUを配位子とするRF亜鉛試薬は、120℃においても分解せず、銅触媒によるアリールハライドとのクロスカップリング反応により多彩なRF化アレーンを与えることを見出した。さらに、ホスフィンオキシドを活性化剤に用いることで、パーフルオロアリール亜鉛種による臭化アリール類のSN2型置換反応が高官能基選択的に進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：We developed facile and efficient methods for preparation of RF-zinc species via halogen-zinc exchange between RF-X and dialkylzincs activated by Lewis bases. A stable RF-zincate, RFZn(Cl)MeLi, is generated by using LiCl as an activator and this zinc reagent efficiently perfluoroalkylates various carbonyl compounds at rt. Use of DMPU as an activator forms even more thermally stable RF-zinc, RFZnR(dmpu), and this zinc reagent participates in copper-catalyzed cross-coupling with aryl halides at 120°C. The excellent thermal stability of RF-zinc reagents compares favorably with the Li- and Mg-counterparts, which require cryogenic reaction conditions, and will certainly find further applications. Moreover, we have discovered the allylic polyfluoroarylation reaction of allylic bromides using ArF-Zn activated by phosphine oxides.

研究分野：有機化学

キーワード：パーフルオロアルキル化 パーフルオロアリール化 フッ素 亜鉛 ハロゲン-金属交換

## 1. 研究開始当初の背景

フッ素およびフッ素系官能基は医薬品や機能性分子に頻用されている。それに伴い様々なフッ素化および CF<sub>3</sub> 化反応が開発されてきた。その一方で、より長いアルキル基が多フッ素化されたパーフルオロアルキル基 (R<sub>F</sub> 基) 導入反応の例は圧倒的に少なかった。その原因の一つとして、R<sub>F</sub> 化反応に用いられる R<sub>F</sub>-Li や R<sub>F</sub>-Mg 試薬が非常に不安定であり、容易に分解してしまうことが挙げられる。これらのような極低温下でのみ取り扱える不安定な活性種ではなく、室温ないしはそれ以上の温度で安定かつ反応性が高い新たな金属試薬の開発およびその多彩な反応開発への応用が求められていた。

## 2. 研究の目的

これに対し、我々はより熱的に安定な R<sub>F</sub> 亜鉛試薬の発生活法を開発し、様々な形式の R<sub>F</sub> 基-炭素結合形成反応の開発を目指した。特に、求核力の高いアート錯体をデザインすることで、そのカルボニル化合物への付加反応 (R<sub>F</sub> 基-sp<sup>3</sup> 炭素結合形成) を実現すると共に、クロスカップリング反応による R<sub>F</sub> 化アレーンの効率的合成法 (R<sub>F</sub> 基-sp<sup>2</sup> 炭素結合形成) を実現することで、医薬品および機能性材料開発における構造最適化にも耐えうる方法論を確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

R<sub>F</sub> 亜鉛試薬の調製法としては (1) TMS-R<sub>F</sub> からのトランスメタル化反応、(2) R<sub>F</sub>-H の脱プロトン化、(3) R<sub>F</sub>-X のハロゲン-亜鉛交換反応が挙げられる (図 1)。試薬の入手性、コストおよび反応操作の容易さから、(3) のハロゲン-亜鉛交換が最適と考え、本手法を基軸とした R<sub>F</sub> 亜鉛試薬の発生活法とその反応性を精査した。

"Preparative Methods of Organometallic Reagents"		
1) Transmetalation	2) Deprotonation metalation	3) Halogen-metal exchange
<b>TMS-R<sub>F</sub></b>	<b>R<sub>F</sub>-H</b>	<b>R<sub>F</sub>-I</b>
☹ Not commercially available (C4-)	☹ Gaseous at rt (~C4)	☺ Liquid above 0 °C
☹ High cost (C3: ¥ 3294/mmol) @Sigma-Aldrich	☹ TMP <sub>2</sub> Zn: tedious preparation	☺ Inexpensive (C3: ¥ 432/mmol) @Sigma-Aldrich
Problem of availability...	Non-trivial handling...	Operationally benign & good availability!!

図 1. R<sub>F</sub> 亜鉛試薬の調製法

## 4. 研究成果

### 4-1. R<sub>F</sub> 亜鉛アート錯体の発生活法とカルボニル R<sub>F</sub> 化反応の開発

我々は、0 °C 下、LiCl で活性化した Me<sub>2</sub>Zn に R<sub>F</sub>-X を作用させることで、系中で R<sub>F</sub>-Zn(Cl)Me<sub>2</sub>Li が発生し、これが室温下、種々のカルボニル化合物と反応することを見出した。特に、一般に高活性な有機金属試薬を苦手とするエステル基やシアノ基、さらにはヨード基を有するアルデヒドを基質として用いても、これらを損なうことなく反応

が進行した (図 2)。また、活性なケトンや酸無水物への付加も円滑に進行した。

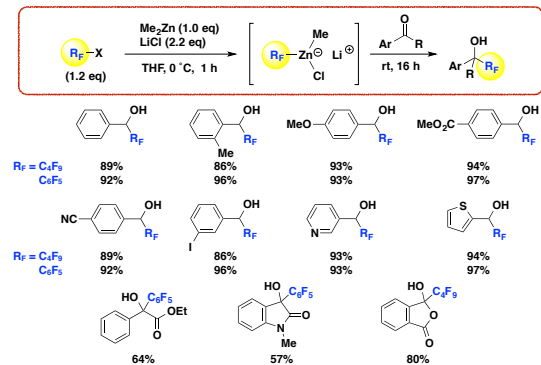


図 2. R<sub>F</sub> 亜鉛アート錯体による R<sub>F</sub> 化反応

また、様々な長さのパーフルオロアルキル基を導入することもできた (図 3)。

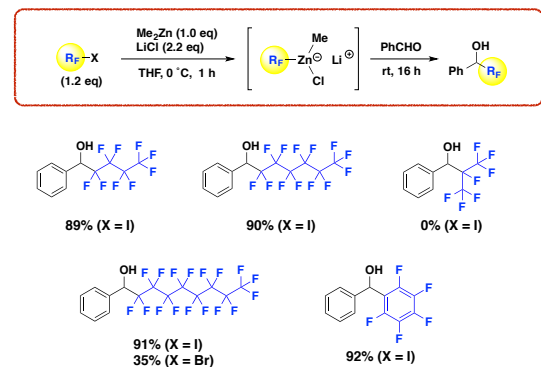


図 3. R<sub>F</sub> 基の一般性

本亜鉛錯体は、極低温での反応が必須である R<sub>F</sub>-Li や R<sub>F</sub>-Mg 試薬と一線を画す、熱的に安定かつ反応性に富む R<sub>F</sub> 化試薬である。DFT 計算による解析により、R<sub>F</sub> 金属種の代表的な分解経路である *syn*-β-フッ素脱離の活性化エネルギーを R<sub>F</sub>-Li および R<sub>F</sub>-Mg 試薬について調べたところ、それぞれ 13.9 kcal/mol、15.2 kcal/mol であり (Eq. 1 & Eq. 2)、これらの金属種は室温において容易に分解することがわかった (図 4)。一方で、我々の亜鉛アート錯体 R<sub>F</sub>-Zn(Cl)Me<sub>2</sub>Li は有意に高い活性化障壁 (28.5 kcal/mol) を有することが示され (Eq. 3)、本錯体が室温で安定に扱えることが理論的にも支持された。

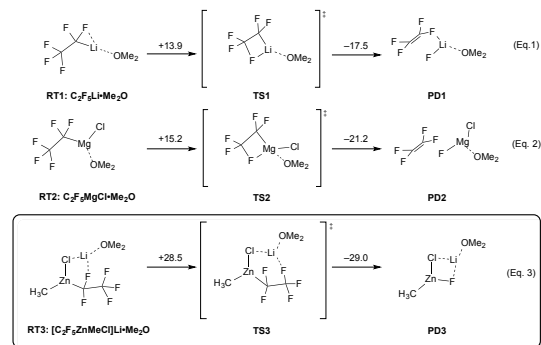


図 4. DFT 計算によるリチウム・マグネシウム錯体と亜鉛錯体の安定性の比較

論文 : *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10993-10996.

(Selected as Hot Paper)

## 4-2. 高熱安定性を有する中性 R<sub>F</sub> 亜鉛の発生法と銅触媒によるアリールハライドの R<sub>F</sub> 化反応の開発

4-1 で開発したアート錯体 R<sub>F</sub>-Zn(Cl)Me•Li を用いて 10 mol% の CuCl 存在下、オルトヨード安息香酸エステルとのクロスカップリングを行ったところ、低収率ながら目的物が得られた (図 5)。

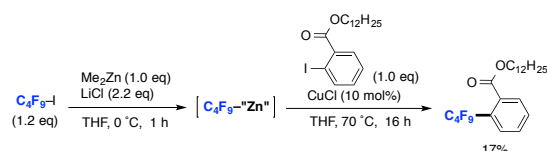


図 5. R<sub>F</sub> 亜鉛アート錯体を用いたクロスカップリング反応

図 4 の計算結果を考慮すると、本亜鉛種は室温では安定であるものの、加熱条件下では分解する可能性が考えられたため、ヨウ化パーフルオロアルキルの亜鉛化条件を精査した。種々の配位子/溶媒を検討したところ、DMPU (ジメチルプロピレンウレア) を用いた際に安定な亜鉛試薬が生じ、ヨウ化銅を触媒として 95 °C で反応を行うことで 89% 収率で目的のカップリング体を得た (図 6)。また、R<sub>F</sub> 基はその長さによらず高い収率で導入され、本条件下、フルオロアレーンの導入を行うこともできた。一方、本条件下においては分岐型 R<sub>F</sub> 基であるパーフルオロイソブロピル化体は得られなかった。

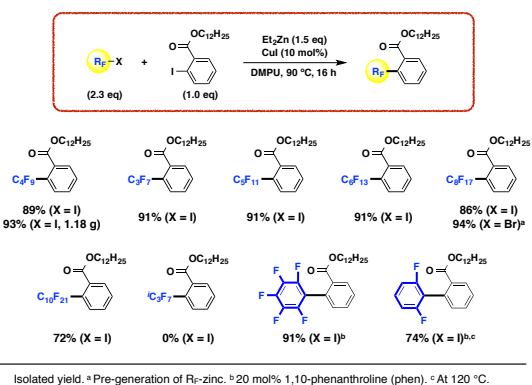


図 6. 中性 R<sub>F</sub> 亜鉛試薬を用いたカップリング反応

本手法では、広範なアリールハライドを求電子剤として用いることができた (図 7)。特に、アントラキノンやボロン酸エステル骨格を有するヨウ化アリールを用いても、これらが損壊せずに目的物のみを与えるなど、高い官能基許容性をもって反応が進行した。さらに種々のヘテロアレーンに R<sub>F</sub> 基を導入することもでき、一分子の多点に R<sub>F</sub> 化反応を行うことも可能であった。また、ヨウ化アリールの代わりに臭化アリールを用いても、良好な収率で反応が進行した。

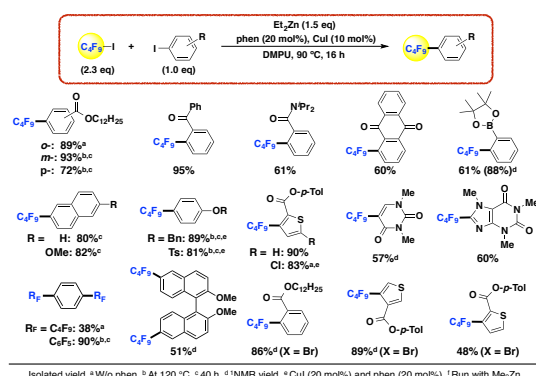


図 7. 基質適用範囲

論文 : *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3895-3900.

(Selected as Hot Paper)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- [1] “Dialkylzinc-mediated allylic polyfluoroarylation reaction”  
Daisuke Kurauchi, Keiichi Hirano,\* Hisano Kato, Tatsuo Saito, Kazunori Miyamoto, Masanobu Uchiyama, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5849-5853. (Tetrahedron Prize 2014 Special Issue to Prof. Barry M. Trost)
- [2] “Perfluoroalkyl and -aryl Zinc Ate Complexes: Generation, Reactivity, and Synthetic Application”  
Xuan Wang, Keiichi Hirano,\* Daisuke Kurauchi, Hisano Kato, Naoyuki Toriumi, Ryo Takita, Masanobu Uchiyama,\* *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10993-10996. (Selected as a Hot Paper)
- [3] “Dialkylzinc-Mediated Cross-Coupling Reaction of Perfluoroalkyl and Perfluoroaryl Halides with Aryl Halides”  
Hisano Kato, Keiichi Hirano,\* Daisuke Kurauchi, Naoyuki Toriumi, Masanobu Uchiyama,\* *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3895-3900. (Selected as a Hot Paper / Highlighted in TCI News 4/13)

[学会発表] (計 3 件)

- [1] 平野圭一 (奨励賞受賞講演)  
「アート錯体化を基盤とするヘテロ原子導入反応の開発 : パーフルオロアル

キル化、ホウ素化、芳香族水酸化および  
アミノ化反応」

日本薬学会第136年会(2016年3  
月27日、神奈川県、横浜市、パシフィ  
コ横浜)

- [2] 倉内大介、平野圭一、加藤久乃、内山真  
伸(口頭発表)

「有機亜鉛試薬を用いたフルオロアリ  
ール基求核置換反応の開発」

日本薬学会第135年会(2015年3  
月28日、兵庫県、神戸市、神戸学院大  
学)

- [3] 倉内大介、平野圭一、加藤久乃、内山真  
伸(ポスター発表、優秀ポスター発表賞)

「有機亜鉛試薬を用いたパーフルオロ  
アリアル基求核置換反応の開発」

第4回 CSJ 化学フェスタ2014 (2  
014年10月14日、船堀、東京都、  
タワーホール船堀)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 「芳香族化合物のパーフルオロアルキ  
ル化反応」

発明者: 内山真伸、平野圭一

権利者: 国立大学法人東京大学

種類: 特許

番号: 2015-086221

取得年月日: 2015年5月7日

国内外の別: 国内

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平野 圭一 (Hirano Keiichi)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号: 40633392

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし