

パーフルオロアルケン類の有用フッ素化合物への変換反応

大阪大学 大学院工学研究科

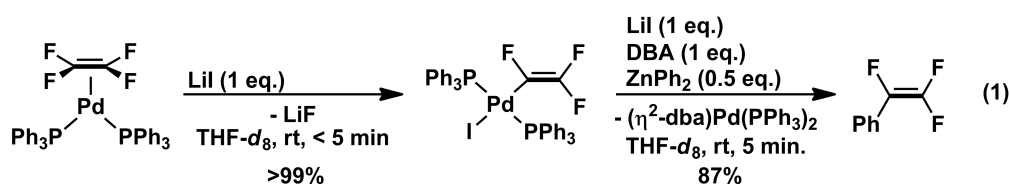
生越 専介

1. はじめに

テトラフルオロエチレン (TFE) はテフロン®をはじめとする含フッ素ポリマーの基幹工業原料として大量に生産、消費されているが、医薬品・農薬・機能性材料など多岐に渡る含フッ素化製品の製造原料としてほとんど利用されていないのが現状である。一方、TFE に含まれるフッ素原子の1つがベンゼン環に置換されたトリフルオロスチレンとその誘導体は機能性高分子材料の原料モノマーとして知られており、これらを直接合成できる新たな分子変換手法の開発が強く望まれている。これを達成しうる方法の1つとして、遷移金属触媒を用いて TFE の C-F 結合を選択的に切断し、新たな C-C 結合を構築する経路が考えられる。しかし、遷移金属上での TFE の C-F 結合切断はこれまでにわずか 3 例の量論反応で達成されたのみである¹⁾。現在、含フッ素化合物の C-F 結合活性化を伴う数多くの優れた均一系触媒反応が開発されているにもかかわらず²⁾、TFE を基質とする触媒反応は存在していなかった。本講演では、TFE の C-F 結合活性化がパラジウムとヨウ化リチウムとの協奏効果、或いは塩基性の高い PCy₃ により達成されることを見出すとともに、これを鍵過程とする TFE と有機金属試薬とのクロスカップリング反応へと展開したので、以下に紹介する³⁾。

2. TFE と芳香族亜鉛類との反応

TFE とパラジウム(η^2 -CF₂=CF₂)Pd(PPh₃)₂ を等モル量の LiI で処理すると、室温で速やかに C-F 結合の酸化的付加が進行し、*trans*-(PCy₃)₂Pd(I)(CF=CF₂) が得られることを見出した (eq 1)。この錯体の単結晶 X 線構造解析を行ったところ、TFE の C-F 結合が切断されて生じたトリフルオロビニル基とヨウ化物イオンが互いにトランス位を占める構造であることが確認された (Figure 1)。この酸化的付加の進行には LiI の添加が必須であり、(η^2 -CF₂=CF₂)Pd(PPh₃)₂ の重ベンゼン溶液のみを 100 °C に加熱しても期待した C-F 結合切断は全く進行しなかった。



LiI およびジベンジリデンアセトン存在下、得られたトリフルオロビニルパラジウム(II)ヨード錯体の THF 溶液に ZnPh_2 を作用させたところ、87% の高収率でトリフルオロスチレン (TFS) が得られた (eq 1)。一方、LiI を加えずに同様の反応を行ったところ、TFS の収率は大幅に低下した。これは、LiI を加えることにより、 ZnPh_2 よりも求核性に富むジンケート($[\text{Ph}_2\text{ZnI}]\text{Li}$) が系中に生じ、その結果、トリフルオロビニルパラジウム錯体とのトランスメタル化が促進されたためと考えられる。

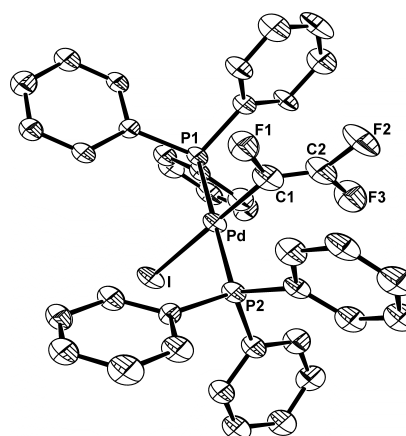
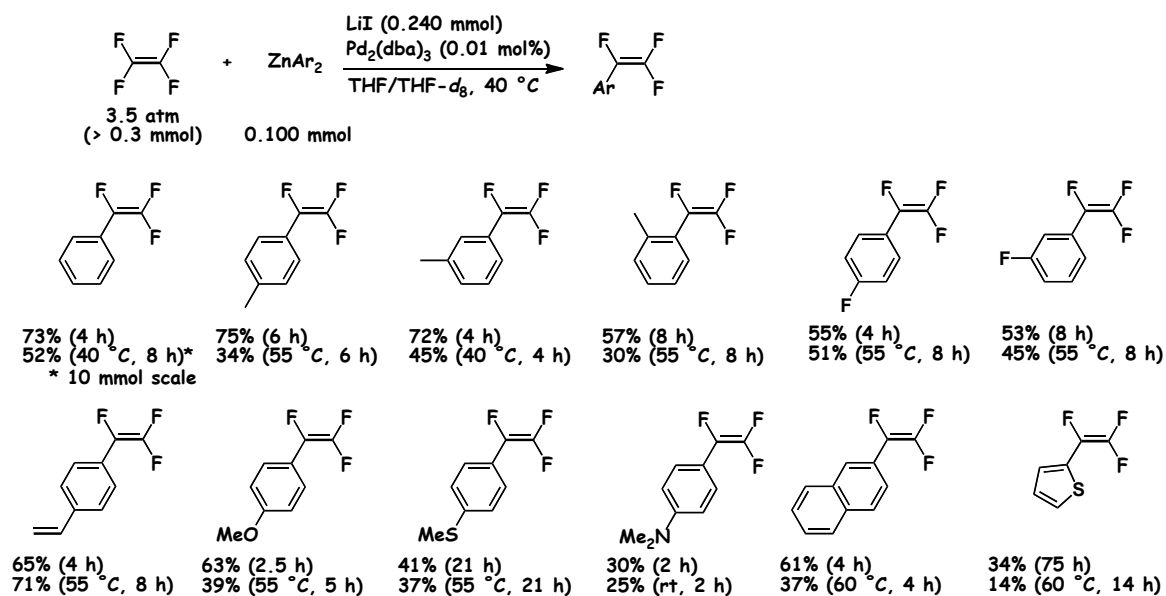


Figure 1. Molecular structure of *trans*-(PPh_3)₂ Pd(I)(CF=CF_2) with thermal ellipsoids at the 30% probability level. H atoms are omitted for clarity.

Scheme 1. Pd(0)-Catalyzed Coupling Reaction of TFE with ZnAr_2 in the presence of LiI.^a



^a Yields, based on aryl group, were determined by ¹⁹F NMR analysis of the crude product using α,α,α -trifluorotoluene as an internal standard. The values in lower line are of isolated yields.

上述の量論反応の結果を踏まえ、0 価パラジウム触媒および LiI 存在下、TFE とジ ZnPh_2 とのクロスカップリング反応を検討した。10mol% のパラジウム錯体存在下、 PhMgBr と ZnCl_2 との反応により発生させた ZnPh_2 とのクロスカップリング反応においては、LiI を添加しなくても収率 48% にて目的とする化合物が得られた。量論反応において MgBr_2 も酸化的付加を促進させる事を確認しており、この事実と実験結果は矛盾し

ない。また、配位子として PPh_3 を用いていたが、ホスフィン配位子を加えない場合に最も良い収率 ($\text{TON} = 8100$) でトリフルオロスチレンを与えることが分かった (Scheme 1)。本触媒反応は多様な置換基を有するアリール基のみならず、チオフェン環やナフタレン環の導入にも適用可能であり、対応するトリフルオロビニル化合物を中程度から良好な収率で与えた。しかしながら、トリフルオロスチレン類は室温に置いても高濃度では徐々に二量化反応を進行させヘキサフルオロシクロブタン類を与えてしまうために、単離収率が低下する傾向があった。また、芳香族マグネシウム化合物から芳香族亜鉛類を調製するために、求核攻撃を受けやすい置換基を持つ芳香環をカップリング反応に使用することは難しい。そこで、芳香族ホウ素化合物との反応を検討した。

3. パラジウム(0) を触媒とする TFE との種々のアリールボロン酸エステルとのクロスカップリング反応

10 mol% の $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、20 mol% の PCy_3 、および塩基として 1.1 当量の Cs_2CO_3 存在下、TFE と 5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane を THF 中 100 °C にて加熱したところ、トリフルオロスチレンが 65% の収率で得られた (Table 1, Run 1)。一方、塩基として CsF や K_3PO_4 を用いた場合には、トリフルオロスチレンの収率は大きく低下した (Runs 2 and 3)。興味深いことに、ホウ素化合物を用いる鈴木-宮浦クロスカップリング反応では一般に塩基の添加が必要不可欠であるにもかかわらず、塩基を加えずに反応を行った場合にも Cs_2CO_3 を用いた場合と同程度の収率で目的生成物が得られた (Run 4)。ジアリール亜鉛を用いたクロスカップリング反応では有効であった LiI を添加剤として用いると、トリフルオロスチレンは全く生じなかった (Run 5)。さらに、種々の単座ホスフィン配位子を用いて反応条件を精査したところ、 P^iPr_3 を用いた場合に最もよい収率でトリフルオロスチレンを与えることが分かり、その収率は塩基を全く添加せずとも 83% に達した (Run 7)。これに対して、0 価ニッケルを触媒として用いた場合には、 Cs_2CO_3 を添加したときのトリフルオロスチレンの収率は 44% に留まった。また、塩基を加えずに行った場合には目的の反応はほとんど進行しなかった (Runs 10 and 11)。以上の結果から、Run 7 の条件を本触媒反応の最適条件と定め、ボロン酸エステルの基質展開を行った。Scheme 2 に最適条件下における基質展開の結果の一部をまとめた。本触媒反応では多種多様な置換基を有するアリール基が適用可能であり、特に、クロロやフルオロ基で置換されたアリール基を有するボロン酸エステルを用いた場合も、これらの置換基を損なうことなく対応するトリフルオロスチレン誘導体が得られた。一方、4-ブロモフェニル基を有する目的生成物は全く得られなかった。さらに、本触媒反応は、

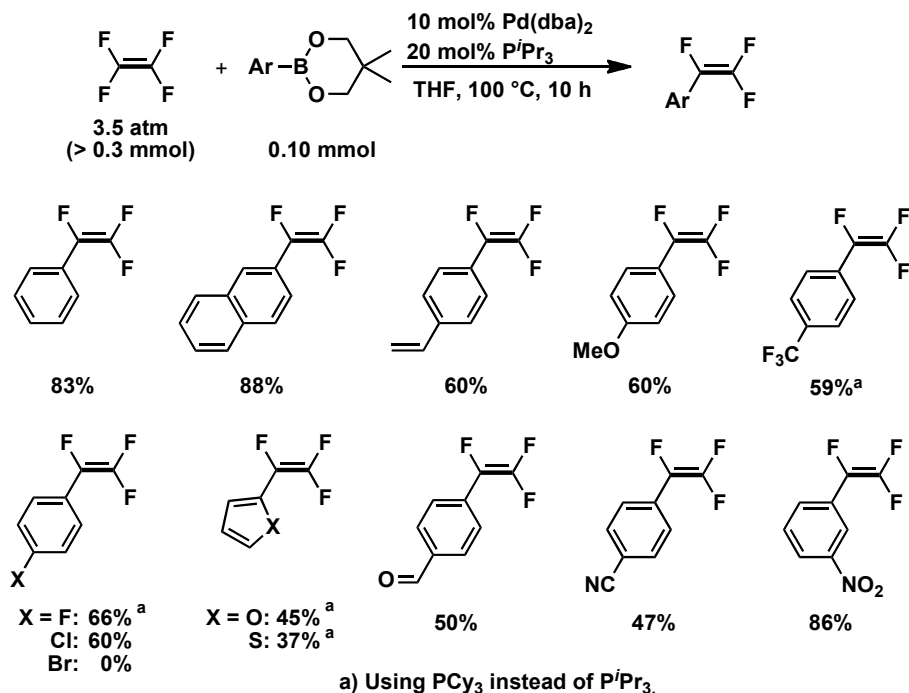
Grignard 試薬と塩化亜鉛から調製される有機亜鉛試薬を用いた反応条件下では共存することが困難なアルデヒドやシアノ基、ニトロ基を有するアリール基で置換されたトリフルオロスチレン誘導体を合成することが可能である。

Table 1. Pd(0)-Catalyzed Additive FreeCoupling Reaction of TFE with Aryl boronate

Run	catalyst	ligand	base	Yield (%)	Run	catalyst	ligand	base	Yield (%)
1	Pd(dba) ₂	PCy ₃	1.1 eq Cs ₂ CO ₃	65	7	Pd(dba) ₂	P ⁱ Pr ₃	none	83
2		PCy ₃	1.1 eq CsF	21	8		P ⁿ Bu ₃	none	44
3		PCy ₃	1.1 eq K ₃ PO ₄	6	9		PPh ₃	none	0
4		PCy ₃	none	66					
5*		PCy ₃	none	0	10	Ni(cod) ₂	PCy ₃	1.1 eq Cs ₂ CO ₃	44
6		P ^t Bu ₃	none	17	11		PCy ₃	none	5

* Run with Lil (1.0 eq) as an additive.

Scheme 2. Pd(0)-Catalyzed Additive FreeCoupling Reaction of TFE with Aryl boronate

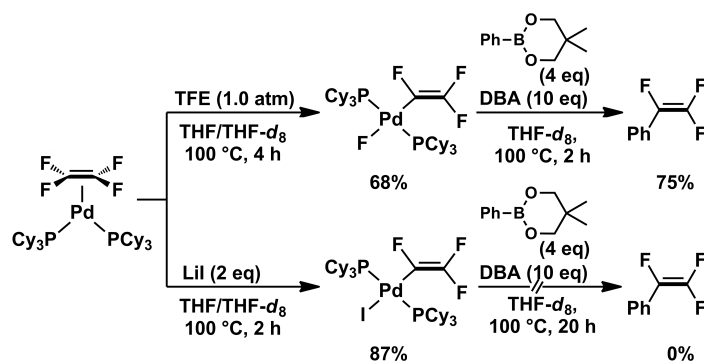


4. 0 価パラジウム上での TFE の C-F 結合活性化とフルオロパラジウム中間体の捕捉

反応機構に関する知見を得るため、量論反応による検討を行った。TFE が Pd(0) に η^2 配位した $(\eta^2\text{-CF}_2=\text{CF}_2)\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ を TFE 雰囲気下 100 °C にて加熱すると、炭素—フッ素結合の切断が進行し、*trans*- $(\text{PCy}_3)_2\text{Pd}(\text{F})(\text{CF}=\text{CF}_2)$ へと変換されることを見出した (Scheme 3)。一方、上述した PCy₃ の代わりに PPh₃ を支持配位子として有する類縁体を同様に 100 °C に加熱したところ、期待された炭素—フッ素結合の切断は全く進行せず、原料錯体が分解するのみであった。この結果は、パラジウム上での TFE の炭素—フッ素結合切断には電子供与性の高い配位子が必要であることを示すものであり、PPh₃ を配位子として用いると触媒反応が全く進行しないことと矛盾しない。

得られた *trans*- $(\text{PCy}_3)_2\text{Pd}(\text{F})(\text{CF}=\text{CF}_2)$ に対して過剰量の DBA 存在下、5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane を 100 °C にて作用させたところ、トランスメタル化、還元的脱離が進行し、トリフルオロスチレンが収率 75% にて得られた (Scheme 3)。これに対して、 $(\eta^2\text{-CF}_2=\text{CF}_2)\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ をヨウ化リチウムで処理することによって得られる *trans*- $(\text{PCy}_3)_2\text{Pd}(\text{I})(\text{CF}=\text{CF}_2)$ は、同様の条件下で 5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane と全く反応しなかった。このフェニルボロン酸エステルに対するフルオロパラジウム錯体とヨードパラジウム錯体との反応性の違いは、TFE から切断されたフッ素原子がホウ素との間に非常に強い結合を生じさせ、ボロン酸エステルとのトランスメタル化を有利に進行させる重要な役割を担っていることを強く示唆するものである。

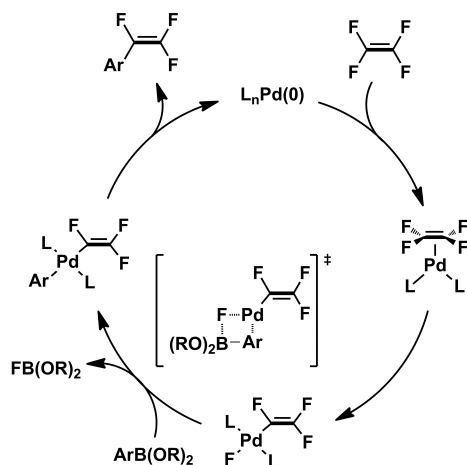
Scheme 3. Difference of The Reactivity of Pd-F between Pd-I Complexes



本触媒反応の推定機構を Scheme 4 に示す。0 価パラジウム上に配位した TFE の C-F 結合切断は、加熱条件下、電子供与性のホスフィン配位子によって促進され、トリフルオロビニルパラジウムフルオライド中間体を与える。生じた中間体のフルオライド配位子はアリールボロン酸エステルとのトランスメタル化を効率よく進行させ、続く還元

的脱離を経由してトリフルオロスチレン誘導体が生じるとともに、0 価パラジウム種が再生し触媒サイクルが成立していると考えられる。

Scheme 4. A Plausible Mechanism



4. まとめ

以上のように、我々は0価パラジウム触媒を用いた TFE とアリール亜鉛およびアリールボロン酸エステルとの新規クロスカップリング反応を開発し、トリフルオロスチレン誘導体を高収率かつ高選択的に得ることに成功した。アリール亜鉛との反応においては、LiI が酸化的付加とトランスメタル化の両段階に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、アリールボロン酸エステルとの反応においては、熱力学的に強固な結合である TFE の C-F 結合切断が添加剤なしで可能となる触媒系の開発を達成した。さらに、トリフルオロビニルパラジウムフルオライド中間体がアリールボロン酸エステルとのトランスメタル化に対して特異な活性を示すことを明らかにした。

参考文献

- (1) (a) Hacker, M. J.; Littlecott, G. W.; Kemmitt, R. D. W. *J. Organomet. Chem. Soc.* **1973**, *47*, 189–193. (b) Booth, B. L.; Casey, G. C.; Haszeldine, R. N. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *219*, 401–408. (c) Anderson, D. J.; McDonald, R.; Cowie, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3741–3744.
- (2) (a) Richmond, T. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3241–3244. (b) Braun, T.; Perutz, R. N. *Chem. Commun.* **2002**, 2749–2757. (c) Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1957–1985. (d) Meier, G.; Braun, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1546–1548. (e) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119–2183.
- (3) Ohashi, M.; Kambara, T.; Hatanaka, T.; Saijo, H.; Doi, R.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3256–3259.