

# 芳香族フッ素化反応の遷移金属触媒を用いる触媒化

## Transition Metal Catalyzed Aromatic Fluorination

研究代表者 岡山大学工学部精密応用化学科 助手 網井 秀樹

Research Assistant, Dep. of Applied Chemistry, OKAYAMA Univ.

Hideki AMII

Transition metal catalyzed selective aromatic fluorination was examined. Firstly, reactions of aromatic palladium(II) complexes, which were synthesized and isolated, with fluoride ion were explored. Nucleophilic substitution reaction at Pd to afford the Ar-Pd-F complexes seems to be difficult because of less nucleophilicity of fluoride ion and less stability of Pd-F complexes. But fortunately, we have found the reduction of Pd(II) phosphine complexes to Pd(0) with use of fluoride ion, which is promising for a facile and effective method to generate the low-valent transition metal species.

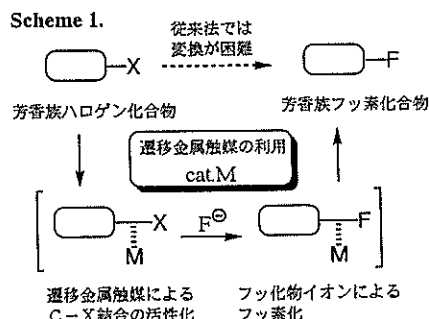
### 1. 研究目的

芳香族フッ素化合物は生理活性を示したり、興味深い物性を有するため、医薬や農薬、液晶、有機導電体など機能性物質として注目を浴びている。従ってこれらの合成研究は製薬、材料科学の方面において重要課題である。芳香族フッ素化合物の合成法はこれまでいくらかの研究例があるが、これらは、1) 高価で取り扱いの困難なフッ素化剤を用いていること、2) 目的の生成物以外の等量（あるいはそれ以上の量）の副生成物を伴うこと、3) 反応性の制御

（目的部位のみを選択的にフッ素化できること）が困難であること等、問題点が多い。従来法の中で最も有望な芳香族フッ素化法として、芳香族ハロゲン化物のフッ化物イオンによる求核置換反応によるフッ素化（Hallex法）がある。この手法の一部工業化も行われているが、この手法は苛酷な反

応条件を要するために実用面（官能基を有する基質への適用など）で多くの問題点が残されている現状である。

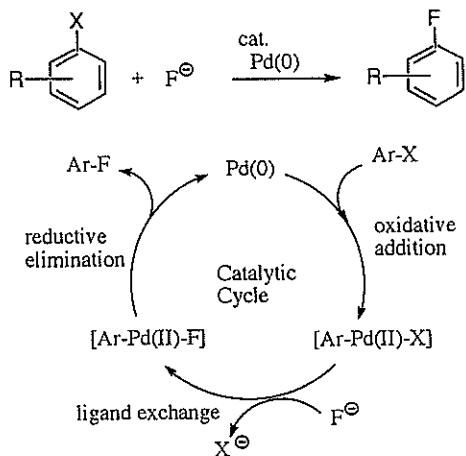
そこで本研究は、この芳香族求核置換反応における基質の適用範囲を拡張すること、及び反応条件を穏やかにすることを目的とする。具体的には触媒量の遷移金属触媒を利用して、芳香族ハロゲン化物の炭素-ハロゲン結合を活性化し、これにフッ化物イオンを反応させ、芳香族フッ素化反応を行う。（Scheme 1）



## 2. 1. 方法

以下に示す触媒サイクル機構を設計し、本触媒的芳香族フッ素化反応の検討を行なった。(Scheme 2)

Scheme 2. Catalytic Cycle of Aromatic Fluorination



本触媒サイクルは3つの素反応 (①芳香族ハライドの遷移金属錯体への酸化的付加、②遷移金属錯体上でのフッ素化物イオンとのハロゲン交換、及び③還元的脱離による炭素-フッ素結合生成) から成り立っており、最終的に低原子価金属活性種を再生することができれば、触媒量の遷移金属錯体を用いるだけで芳香族フッ素化反応の達成

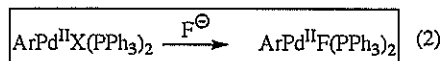
が見込まれる。本研究で新たに調査したのは、第2段階(遷移金属錯体上でのフッ素化物イオンとのハロゲン交換)である。

## 2. 2. 結果及び考察

有機金属錯体とフッ化物イオンとの反応 (錯体レベルでの反応検討)

① 遷移金属ホスフィン錯体とフッ化物イオンとの反応

本触媒反応の開発に先立ち、その中間体、すなわちあらかじめ有機ハライドを酸化的付加させた遷移金属錯体(パラジウム、ニッケルなど)を常法に従い合成し(式1)、これを単離精製してこれを出発原料に用いて錯体上でのフッ素化物イオンとのハロゲン交換の挙動について調査した。(式2: 遷移金属当量反応; 触媒プロセスの素反応解析、反応に適用できる金属錯体の検索を行なった。)



結果の一例をTable 1にまとめた。フッ化物イオン源として無機フッ化物(フッ化

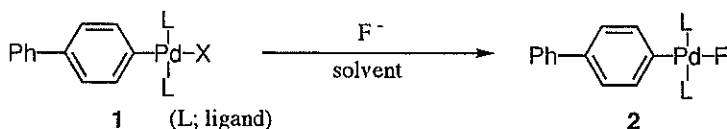


Table 1

entry	X	L (ligand)	1	F <sup>-</sup> source	solvent	conditions	results
1	Br	2PPh <sub>3</sub>	<b>1a</b>	KF	CH <sub>3</sub> CN	80 °C, 24 h	recovery of <b>1a</b>
2	Br	2PPh <sub>3</sub>	<b>1a</b>	CsF	CH <sub>3</sub> CN	80 °C, 24 h	recovery of <b>1a</b>
3	OTf	2PPh <sub>3</sub>	<b>1b</b>	CsF	THF	80 °C, 24 h	recovery of <b>1b</b>
4	Br	2PPh <sub>3</sub>	<b>1a</b>	TBAF	THF	25 °C, 3 h	formation of Ph <sub>3</sub> P=O
5	Br	dppe	<b>1c</b>	TBAF	THF	25 °C, 3 h	formation of Ph <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> P(O)Ph <sub>2</sub>

Tf; trifluoromethanesulfonyl, TBAF; tetrabutylammonium fluoride  
dppe; bis(diphenylphosphino)ethane

カリウム、フッ化セシウム)を用いると原料の錯体(1)が反応せず、全くの原料回収に終わった(entry 1-3)。反応性を向上するためフッ化物イオン源として有機溶媒に可溶性フッ化テトラブチルアンモニウムを用いると目的のフッ素化錯体こそ得られなかったが、興味深いことにホスフィン配位子の酸化が起こり、ホスフィンオキシド(5)が定量的に得られた(entry 4,5)。

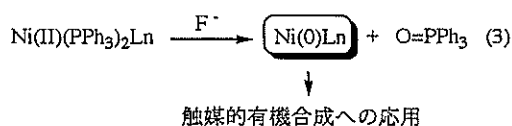
これ以外にもフッ素源の検討(Bu<sub>3</sub>SnF, XeF<sub>2</sub>等)、溶媒系の検討(DMSO, DMF等)を多く行なったが、いずれも目的のフッ素化錯体は得られなかった。Entry 4,5のホスフィンオキシド(5)が生成する系では、生成物として、ビフェニル(7)及び0価パラジウム沈殿(8)を伴うことより、以下に示すフッ化物イオンがリン原子上を攻撃するような様式の反応機構を経由して反応が進行しているものと考えられる。

### (Scheme 3)

本現象(フッ化物イオンが介する2価パラジウム種の還元反応)は同様のニッケル錯体の場合にも観測でき、0価ニッケル及び

ホスフィンオキシド(5)の生成を確認した。

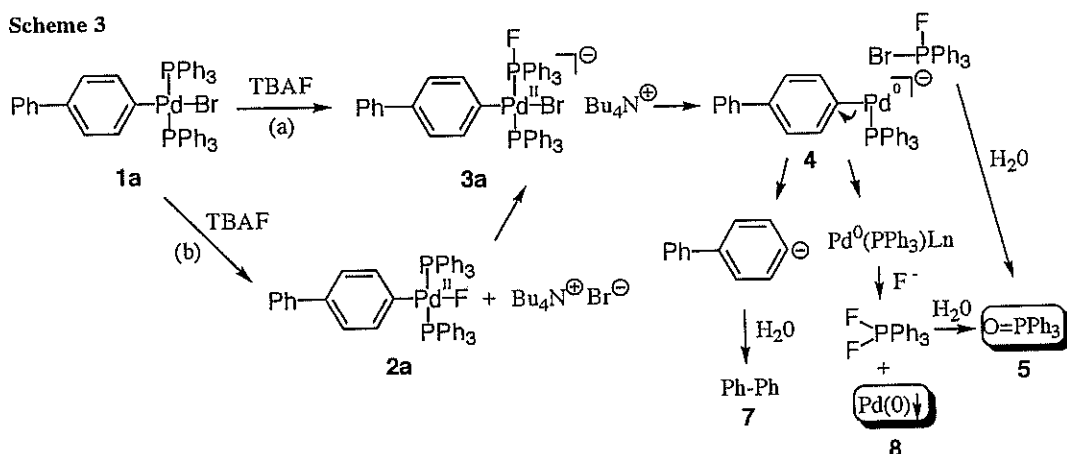
この現象は、一般的に不安定なため発生及び取扱困難な0価ニッケル種を安定かつ取扱容易な2価ニッケル種及びフッ化物イオンから容易に発生すること及びこれを活性種とする触媒反応に応用展開できるものと考えられる。(式3)

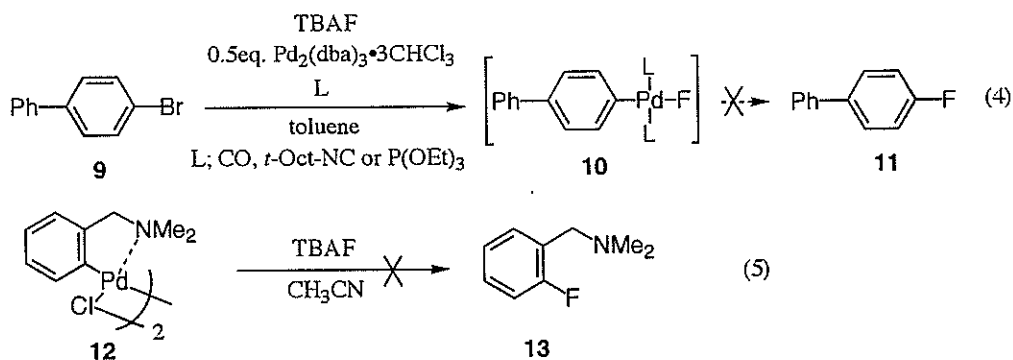


### ② ホスフィン配位子を持たない遷移金属錯体とフッ化物イオンとの反応

前述の通り、遷移金属ホスフィン錯体はその配位子のホスフィンがフッ化物イオンの攻撃を受けて反応してしまい、目的の芳香族フッ素化反応を起こすに至らなかった。そこで、フッ化物イオンが選択的にパラジウム原子上あるいは芳香族置換基を攻撃するよう、触媒系を検討した。すなわち、

Scheme 3





ホスフィン以外の配位子を有するパラジウム錯体系の系中発生を試み、それを用いてそのフッ素化について検討した。

一酸化炭素、イソシアニド及びホスファイトを配位子としての芳香族フッ素化(式4)を試みたが、これらの錯体の不安定性により、芳香族フッ素化には至らなかった。

また分子内の窒素原子のパラジウムへの配位を利用したホスフィンフリーの錯体

(12)を用いてのフッ素化を試みたが、いずれの場合も目的のフッ素化錯体は得られず、原料回収に終わった(式5)。

#### まとめ

遷移金属錯体のフッ化物イオンによる求核置換反応が起こりにくい原因として考えられることは、1) フッ化物イオンの求核力の不足、2) 生成するパラジウム-フッ素結合の不安定性に起因すると考えられる。現在までのところ、フッ化物イオンのパラジウムへの求核反応よりも、フッ化物イオンが介する配位子との反応が優先しうることがわかった。

### 3. 研究成果

遷移金属錯体とフッ化物イオンとの反応について調査した。その結果、目的の芳香族フッ素化反応を起こす系を見出すことができなかったが、遷移金属錯体上の配位子とフッ化物イオンとの興味深い酸化還元反応を見出すことができた。

### 4. 今後の課題と発展

芳香族フッ素化合物の効率的合成法の開発は、有機合成化学の分野のみならず、医学薬学、材料工学などのあらゆる分野で強く望まれており、その意味で社会的にも与える影響が大きい。従ってこれからも基礎的な知見を根気強く集積し、芳香族フッ素化反応を成就させたい。

遷移金属錯体とフッ化物イオンとの反応に関する知見を蓄える観点から、さらなるフッ化物イオンとの相性を考慮して中心金属の選択(白金、ロジウム、コバルトなど)、配位子の選択(窒素配位子など)を幅広く行なう。また本研究を行なう際見出したフッ化物イオンによる低原子価金属種を利用する触媒反応の応用も併せて行なう予定である。