

パラジウム触媒により発生させた有機スズ反応剤 を経由するフェノール類のハロゲン化

亀山 雅之^{*1}, 成田 美咲^{*2}, 飯島 道弘^{*3}, 西井 圭^{*3}

Halogenation Reaction of Phenols via Organotin Reagents Generated by a Palladium Catalyst

Masayuki KAMEYAMA, Misaki NARITA, Michihiro IIJIMA, and Kei NISHII

The organic fluorochemicals have an important position in the field of pharmaceutical products and pesticides. The synthesis of fluoroarene by the reaction of phenols with electrophilic fluorination reagents in the presence of palladium complex and stannous chloride (II) was studied. The synthesis of bromoarene by the similar reaction system was investigated. The reactions of tin intermediates with ethyl Grignard reagent were examined. The desired haloarenes in these reactions were not observed in GCMS analysis.

KEYWORDS : Organotin Reagents, Palladium Catalyst, Halogenation, Phenols

1. 緒言

フッ素原子は水素原子に次いで原子半径が小さいため、生体はフッ素原子を識別できない。また、フッ素原子は電気陰性度が最大であり、炭素-フッ素結合は非常に強固で切断され難いため、置換反応や還元反応等の結合の切断は容易に起こらない。これらの特徴により、薬理効果の発現および作用選択性の向上などが期待されている¹⁾。

フッ素原子を含む市販の医薬品は約 150 種類存在し、医薬品全体の 20% を占めている²⁾。

Fludiazepam はベンゼン環にフッ素原子が導入されており、脳内の神経受容体に結合することによって抗不安作用や鎮静作用などを示す。Nadifloxacin が窒素含有の芳香環にフッ素原子を有しており、細菌の DNA 複製を妨害し、それを死滅させる抗菌剤として使用されていることは、その代表例である(Figure 1)³⁾。このように、有機フッ素化合物は医薬品や農薬の分野において、非常に重要な位置を占めている。しかし、芳香環にフッ素原子を導入する汎用性の高い反応は少なく、優れた C-F 結合生成反応の開発が望まれている。

*1 物質工学科 (Department of Materials Chemistry and Bioengineering), E-mail: kameyama@oyama-ct.ac.jp

*2 平成 25 年度専攻科複合工学専攻修了、現大日精化工業株式会社 (Dainichiseika Color & Chemicals Manufacturing Co., Ltd)

*3 物質工学科 (Department of Materials Chemistry and Bioengineering)

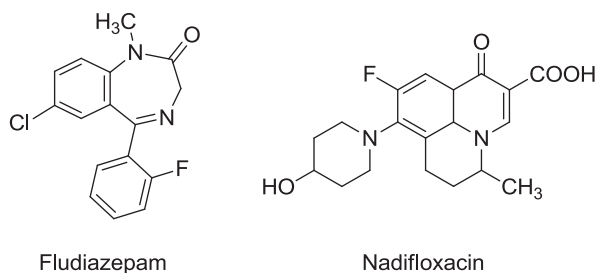


Figure 1 フッ素原子を含む医薬品

一方、有機 EL 材料には多くのアリール基が連結した化合物が用いられている。Rubrene は、消費電力が少なく、大画面にすることが可能で柔軟性のある有用な材料として携帯電話やテレビのディスプレイへの利用が進んでいる (Figure 2)⁴⁾。

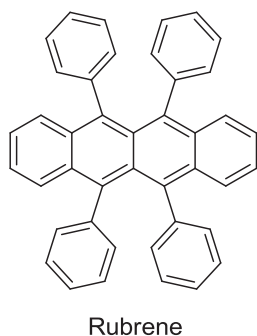
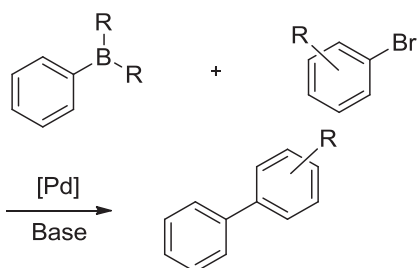


Figure 2 有機 EL 材料

一般にこの種の有機 EL は、ブromoアレーンを原料として鈴木-宮浦カップリングを用いてアリール基を連結することにより合成される。このカップリング反応は、パラジウム触媒下、有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物との反応により、新しい炭素-炭素結合を形成する反応である⁵⁾。従って、ブromoアレーンの簡便な合成法の開発は、有機材料の分野において非常に重要である。



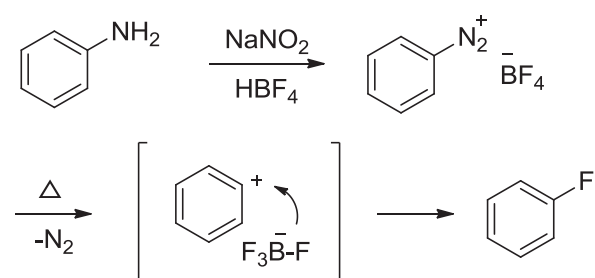
これまでに、我々はパラジウム錯体存在下、有機スズ化合物によるアルケンのカルボスタニル化の研究において、トリクロロスズ化学種が脱離基

として働くことを見出した⁶⁾。この反応は従来のパラジウム触媒による有機スズ化合物とハロアレーンとのカップリング反応とは異なる、新しい有機スズ化合物の反応への展開を期待させるものである。

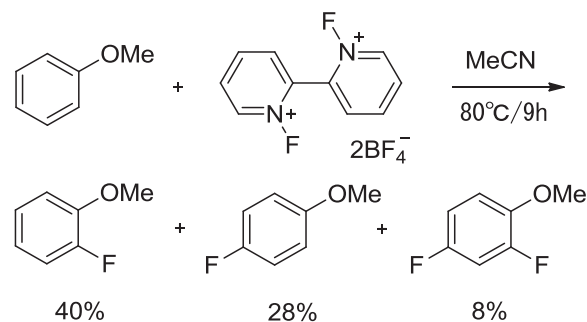
本論文では、我々のグループが開発したパラジウム触媒によるカルボスタニル化の化学を用いた、フェノール類へのハロゲン原子の導入の検討結果について述べる。

2. フッ素化反応

電子不足な芳香環に対するフッ素原子の導入は、古典的な方法として Balz-Schiemann 反応が知られている。この反応はアニリンのジアゾ化により芳香族ジアゾニウムテトラフルオロボレートを得た後、熱分解により対応するフルオロアレーンを与える反応である⁷⁾。

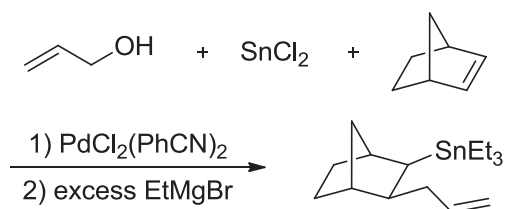


一方、電子豊富な芳香族化合物は求電子的フッ素化剤と反応してフルオロアレーンに変換できる。梅本らは、アニソールを求電子的フッ素化剤 N,N'-ジフルオロビピリジニウムビステトラフルオロボレート (MEC-31) で処理するとフルオロアニソールが生成することを報告している。

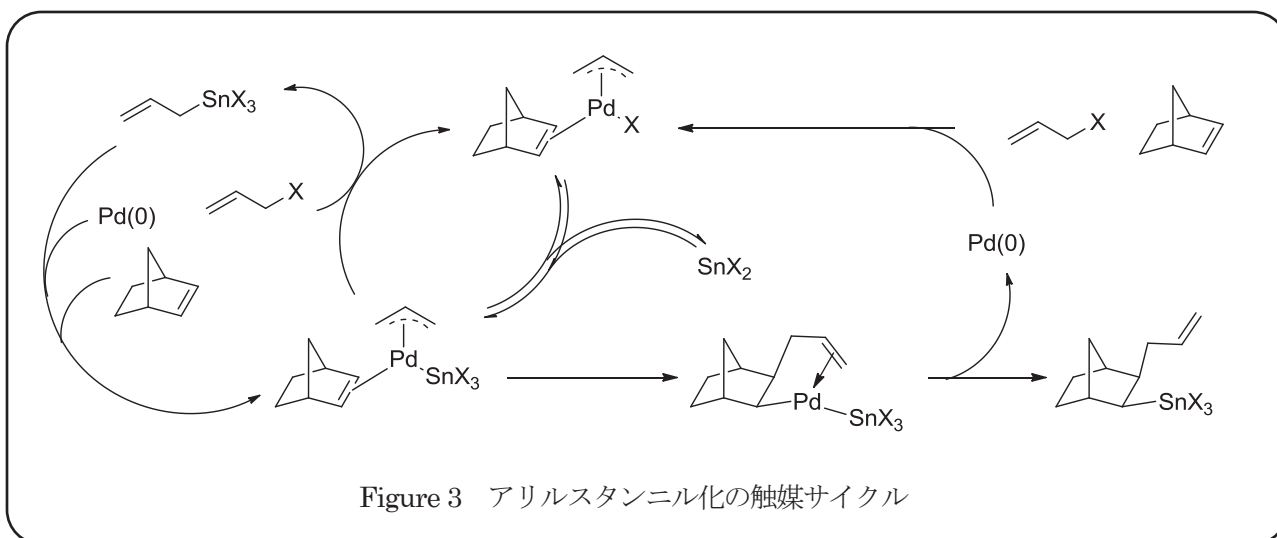


しかし、この反応は三種類の位置異性体の混合物が生成し、その位置選択性が低いことが欠点となっている⁸⁾。

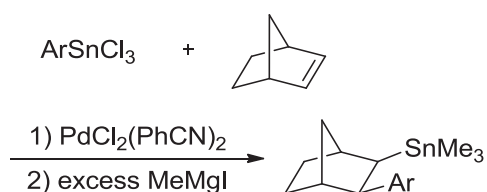
普神と我々のグループは、パラジウム触媒存在下アリアルアルコールと塩化スズ(II)、ノルボルネンを反応させた後、過剰の Grignard 試薬で処理すると、アリル基とトリクロロスタンニル基が付加したノルボルナン誘導体が生成することを見つけている⁶⁾。



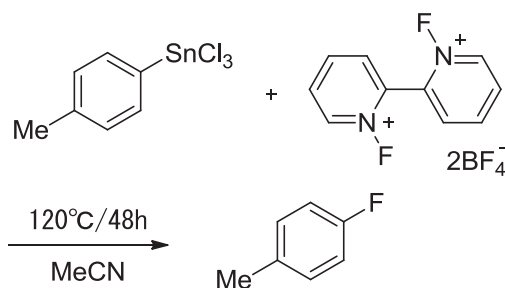
このアリルスタンニル化は、 π -アリル錯体を経由し、以下のようなサイクルで反応が進行すると説明される(Figure 3)。



同様に、パラジウム触媒存在下アリアルトリクロロスズをノルボルネンと反応させると、アリルスタンニル化が起こる⁶⁾。

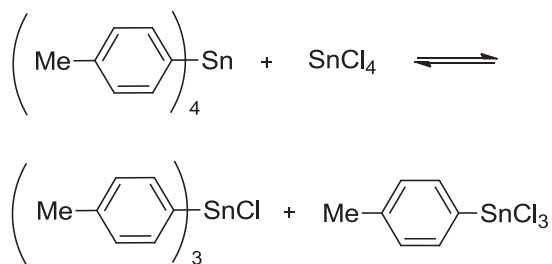


更に我々は *p*-トリルトリクロロスズと MEC-31 と反応させると、低収率であるが *p*-フルオロトルエンが得られることも見つけている⁹⁾。

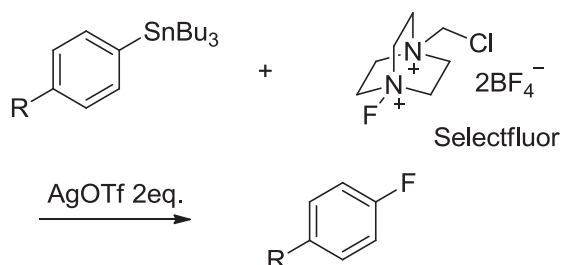


これら結果はパラジウム触媒によりトリクロロスズ基がよい脱離基として働くことを示唆する。

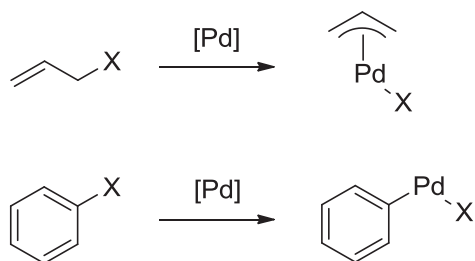
しかしながら、この反応の原料となる *p*-トリルトリクロロスズは、テトラトリルスズと四塩化スズの再分配で合成し、減圧蒸留により精製する必要があるという欠点を持つ。



近年、Ritter らは二等量の銀トリフラートと N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビステトラフルオロボレート(Selectfluor)により、アリールトリブチルスズのフッ素化が可能であると報告している¹⁰⁾。

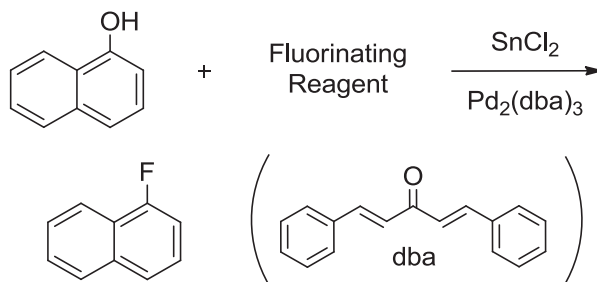


この反応は温和な条件で進行し、置換基の性質に影響無く、よい収率でフルオロアレーンを与える。しかし、有機スズ化合物は一般に炭素基が数多く置換するほど毒性が増加する。即ち、この反応では毒性の高いアリールトリブチルスズが必要である。また、高価な銀塩を二等量必要としているため、芳香環にフッ素原子を導入する方法として実用的ではない。



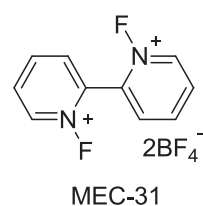
一般に、パラジウム触媒はハロゲン化アリールとの反応により Pd π-アリール錯体を与える。また、ハロゲン化アリールも同様に Pd アリール錯体を与える。

そこで我々は、普神らのアリールアルコール、パラジウム錯体、塩化スズ(II)の反応系を、フェノール類に応用する新しい芳香族求電子置換反応の開発を期待し、パラジウム錯体および塩化スズ(II)を用いるフェノール類と求電子的フッ素化剤との反応によるフルオロアレーンの生成を検討した。

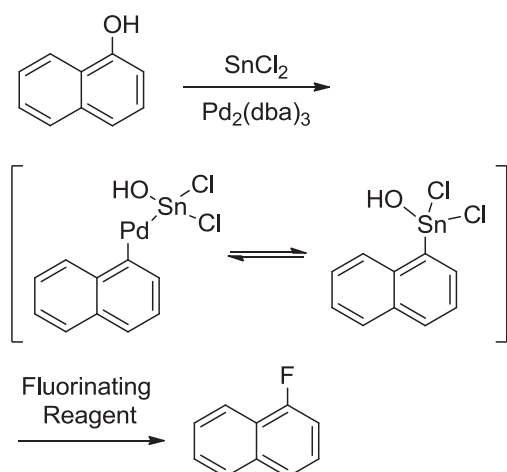


この反応では毒性のあるテトラオルガノスズを使わないこと、さらに反応後は無害な無機スズ化合物しか生成しないことから、前述のアリールトリブチルスズを用いる反応に比べ、グリーンな反応といえる。

この反応ではフェノール誘導体をトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂(dba)₃)と塩化スズ(II)と反応させ、アリールスズ中間体を発生させる。次に、このアリールスズを求電子的フッ素化剤により処理し、目的のフルオロアレーンが生成すると考えた。



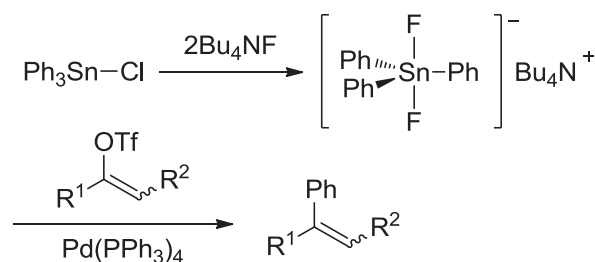
フェノール誘導体には、生成物の確認が容易な α-ナフトールを用いた。フッ素化剤として、MEC-31 と Selectfluor の 2 種を検討した。これらは室温で安定であり、取り扱いが容易な求電子的フッ素化剤である。MEC-31 は単位重量あたりの有効フッ素含量が高いことが特長であり¹¹⁾、Selectfluor は熱に強いフッ素化剤であることを特長としている¹²⁾。



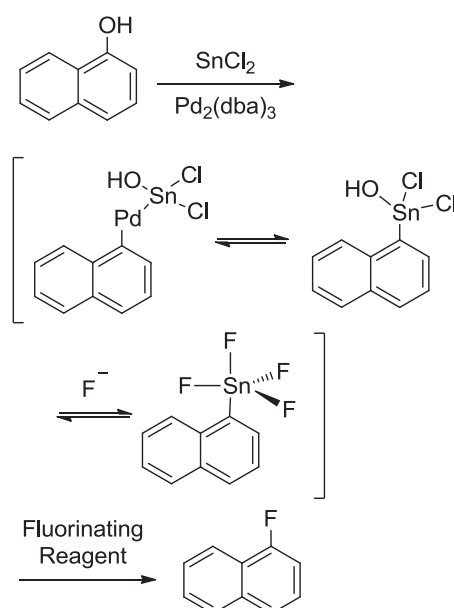
反応は、求電子的フッ素化剤を所定の溶媒中の α -ナフトール、塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ に加え、室温で行った。溶媒には、フッ素化反応で一般に使用されるアセトニトリル、非プロトン性極性溶媒のジメチルホルムアミド(DMF)、沸点の高いエーテル系溶媒であるジメトキシエタン(DME)を検討した。しかし、生成物をガスクロマトグラフ質量分析計(GCMS)で分析した結果、目的のフルオロナフタレンは確認できなかった。

目的物が得られなかった原因として、想定している中間体が生成する前にフッ素化剤が分解している可能性を考えた。そこで、 α -ナフトール、塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ の混合物を室温で数時間攪拌した後、フッ素化剤を加え、反応を行ったが、目的物は確認できなかった。一般に、パラジウム錯体とプロモアレーンとの反応により酸化的付加体を形成するには、 80°C 程度の熱が必要とされている。そのため、 α -ナフトールに塩化スズ(II)、パラジウム触媒を加えスズ化学種を生成する際、適度な加熱が必要である。

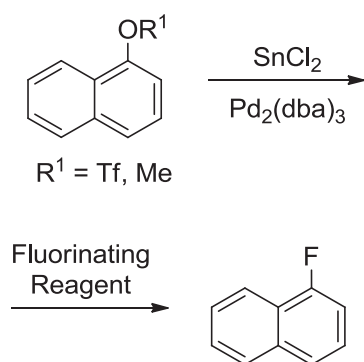
ケイ素化合物やスズ化合物は電気陰性度の大きいフッ素原子や酸素原子などにより金属が高配位化すると、アピカル位の有機基と金属の結合が長くなることが知られている。ハロゲン化有機スズは、フッ化物イオンの添加によって、容易に高配位スズ種に変換できる。Martinez らは、塩化トリフェニルスズにフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)を2等量作用させテトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルスタナートを調製し、この反応剤が交差カップリング反応に高い反応性を示すことを見つけている¹³⁾。



そこで、我々が想定している中間体のスズ化学種も、種々のフッ化物イオン源で高配位化すると脱離しやすくなるのではないかと考え、フッ化カリウムとTBAFをそれぞれ4等量加えて同様の反応を行った。反応混合物をGCMSで分析したところ、生成物中に目的物は確認できなかった。同様の反応を 80°C で行ったが、目的物は確認できなかった。今回、フッ化物イオン源は化学量論量である4等量使用した。5配位のスズ化学種は弱い平衡ながら、6配位の配座をとることが分かっている。そのため、4等量以上のフッ化物イオン源を使用することで、反応が円滑に進行すると推測される。溶媒はDMFを使用した。フッ化カリウムは溶解せず、攪拌終了後も粉末状の固体としてフラスコ内に沈殿していた。この結果はフッ化カリウムをよく溶かす極性溶媒の検討が必要であることを示している。



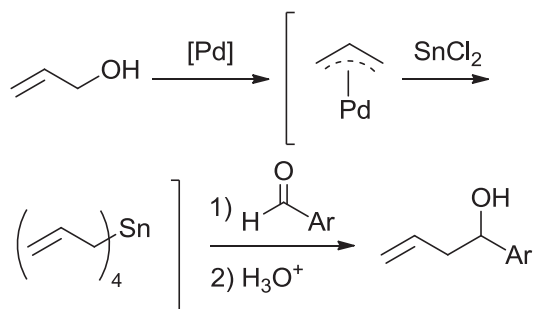
次に、ヒドロキシ基より良い脱離基を持つ基質を検討した。一般的により脱離基と言われている *p*-トルエンスルホニル基(トシル基)、メトキシ基を持つ基質を使用した。まず、ナフチルトシレート(II)を塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、フッ素化剤と反応させた。GCMS で分析したところ、生成物中に目的物は確認できず、原料が確認された。ナフチルトシレートを用いた反応の生成物中には痕跡量の α -ナフトールが確認できた。これは、ナフチルトシレートの合成段階での未反応の α -ナフトールだと考えられる。



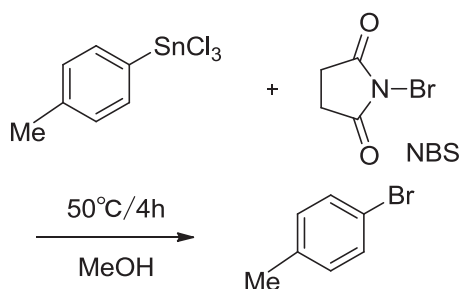
次に、メトキシナフタレンを塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、フッ素化剤と反応させた。GCMS で分析したところ、生成物中に目的物は確認できず、原料が確認された。

3. 臭素化反応

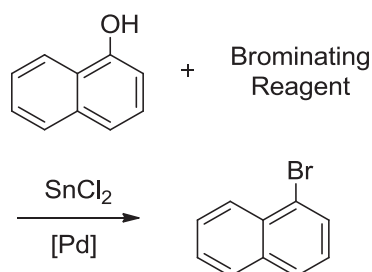
増山らは、パラジウム触媒存在下アリルアルコールと塩化スズ(II)を反応させ、パラジウムの π -アリル錯体を経て発生させたアリルスズ化学種とアルデヒドの反応によるカルボニルアリル化を報告している¹⁴⁾。これはアリルアルコールに対しアルデヒドが求電子的に反応することを示している。



一方、我々のグループでは、*p*-トリルトリクロロスズがメタノール中で NBS と反応し臭素化物を与えることを見つけている。このことはパラジウム錯体による活性化無しにトリクロロスタニル基が脱離基として働くことを示している。この反応は温和な条件で進行し、高収率で臭素化物を与える反応であるが、*p*-トリルトリクロロスズは毒性の高いテトラトリルスズから合成する必要があり、ブロモアレーンの合成法として実用的ではない。



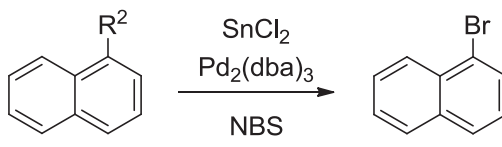
そこで我々が検討しているフッ素化反応と同様の反応系に対して求電子的臭素化剤を用いてブロモアレーンの生成を検討した。



まず、塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を用いずに、 α -ナフトールと臭素化剤 NBS を反応させた。生成物を GCMS で分析した結果、目的物は確認できず、原料の他にナフチル環に臭素が置換した化合物が確認された (Table 1)。これは NBS から発生した Br^+ がナフチル環に求核攻撃してできた生成物だと考えられる。ナフタレンはベンゼンよりも求電子置換反応が起こりやすく、また水酸基は芳香族に対する求電子置換反応においてオルト・パラ配向性を示す。このためナフチル環の 2 位と 4 位に臭素原子が導入されたと推測される。塩化

スズ(II)とパラジウム触媒を加えない場合、水酸基は脱離基として働かず、ナフチル環の水素原子が置換反応を起こすことが分かった。

Table 1 NBS による臭素化反応

		
R ²	temp.(°C)	time(h)
OH	-	-
OH	80	1
OTs	80	1
OMe	80	1
OCOMe	80	1

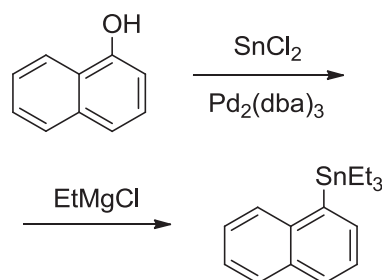
次に、 α -ナフトールと塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を加え 80°Cまで加熱した後に、NBSを加え反応を行った。生成物中には、臭素が導入されたナフトールが確認された。ナフチル環の水素原子に対する置換反応よりも、脱離基の脱離と臭素の置換反応を速く進めるため、良い脱離基を持つ基質を検討した。原料にナフチルトシラートを使用し、塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、NBSと反応させた。GCMSにより生成物を分析した結果、ナフタレンの臭素置換体が確認された。このとき、 α 位はトシル基ではなく、水酸基に変化していた。この α -ナフトールは原料中に含まれていた未反応の α -ナフトールまたは臭素化反応中にわずかに混入した水によって加水分解された α -ナフトールだと考えられる。同様の目的でメトキシナフタレンを用いて反応を行ったところ、生成物にはナフタレン環に臭素が置換した化合物が確認された。酢酸1-ナフチルとの反応では、原料の他に α -ナフトール、ナフタレン環に臭素が置換した化合物が確認された。この反応でも α 位は水酸基に変化していた。

4. 発生させたスズ化学種のアシル化

反応

想定している中間体が反応溶液中で生成しているかを確認するために、スズ化学種のアシル化を行った。塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 α -ナフトールの混合物に 2mol/L 塩化エチルマグネシウムの THF 溶液を反応させた。

生成物を、ヘキサン:酢酸エチル=9:1の展開溶媒を用いるシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)で分離した。紫外線照射により極性の低いスポットが観察された。生成物と目的物の標品の¹H-NMRを比較したところ、生成物中には水酸基のピークが大きく観察された。生成物中に、1.0~2.0ppm 付近にみられるエチル基由来のピークは確認できなかった。GCMSで分析したが、目的物は確認されなかった。



同様の反応を、ブロモナフタレンを用いて 80°Cで行い、生成物を GCMS で分析したところ、テトラエチルスズと原料の回収が確認された。この反応の条件検討は今後の検討課題である。

5. 結論

塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を用いて α -ナフトールなどのフッ素化反応を検討した。種々の反応条件での反応を行ったが、目的のフッ素化物は得られなかった。同様の反応を臭素化反応に適用しても目的物は得られず、ナフタレンの臭素置換体が確認された。これは、NBSがナフタレン環に対する求電子置換反応により生成したと考えられる。目的のフッ素化物や臭素化物が得られなかった原因

を調べた。塩化スズ(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 α -ナフトールを反応させた後、反応溶液に Grignard 試薬を加えてアルキル化を行った。目的物は得られず、テトラエチルスズが確認された。これは、パラジウムの還元的脱離が起らず、想定しているスズ中間体が生成していないことを示唆する。

今回想定した反応系ではハロゲン化が進行しないことが分かった。一方、芳香環に対するトリフルオロメチル化は、銅を用いて活性な“ $\text{Cu}-\text{CF}_3$ ”を発生させることにより成功している。そこで、芳香環に対するフッ素化にも、銅化合物の添加による活性種“ $\text{Cu}-\text{F}$ ”を発生させる経路を検討することにより目的の反応が成功すると期待される。

6. 実験方法

6. 1 α -ナフトールのフッ素化反応

三方コック、ラバーセプタムを備えた 20mL の二つ口ナスフラスコに撹拌子、 $\text{SnCl}_2(\text{II})$ (0.1907g, 1.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0203g, 0.025mmol)、DMF(1mL)を入れた。 α -ナフトール(0.1441g, 1.0mmol)を DMF(2mL)に溶解しシリンジで加えた。次に、MEC-31(0.1939g, 0.5mmol)を DMF(2mL)に溶解しシリンジで加えた。室温で一晩反応させた。

6. 2 添加剤を加えた α -ナフトールのフッ素化反応

三方コック、ラバーセプタムを備えた 20mL の二つ口ナスフラスコに撹拌子、 $\text{SnCl}_2(\text{II})$ (0.1907g, 1.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0203g, 0.025mmol)、DMF(1mL)を入れた。 α -ナフトール(0.1441g, 1.0mmol)を DMF(2mL)に溶解しシリンジで加え、さらに Ar ガスを強く出しながら、KF(粉末)(0.2324g, 4.0mmol)を加え、室温で半日反応させた。その後、MEC-31(0.1939g, 0.5mmol)を DMF(2mL)に溶解しシリンジで加え、室温で半日撹拌した。

6. 3 ナフチルトシレートの合成

三方コック、キャップを備えた 20mL の二つ口ナスフラスコに、氷冷下で塩化トシル

(1.6075g, 9.335mmol)、 Et_3N (7mL)、 α -ナフトール(0.7131g, 4.947mmol)を加え、一晩反応させた。反応溶液を氷水、次いでエーテルで洗浄した。有機層をさらに 1.0mol/L HCl 水溶液、次いで 5% NaHCO_3 水溶液で洗浄した後、氷水で洗浄すると白桃色の結晶が得られた。結晶は少量のエーテルで再結晶した。

6. 4 α -ナフトールの臭素化反応

NBS(0.1780g, 1.0mmol)の MeCN 溶液を用いて、 α -ナフトールのフッ素化と同様な方法で反応させた。

6. 5 α -ナフトールのアルキル化反応

三方コック、ラバーセプタムを備えた 20mL の二つ口ナスフラスコに撹拌子、 $\text{SnCl}_2(\text{II})$ (0.1907g, 1.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0203g, 0.025mmol)、DMF(1mL)を入れた。 α -ナフトール(0.1441g, 1.0mmol)を DMF(2mL)に溶解しシリンジで加え、室温で一晩反応させた。反応溶液に 2mol/L EtMgCl THF 溶液(5mL)を氷冷下でゆっくり滴下後、さらに室温で一晩撹拌した。

参考文献

- 1) 日本学術振興会編, 「フッ素化学入門 2010」, 三共出版, 2010
- 2) K. Müller, C. Fach, F. Diederich, *Science*, 2007, 317, 1881.
- 3) 小林輝明監修, 「薬の事典 2000 年版」, 成美堂出版, 1999
- 4) 時任静雄, 安達千波矢, 村田英幸共著, 「有機 EL ディスプレイ」, オーム社, 2005
- 5) 辻二郎著, 「有機合成のための遷移金属触媒反応」, 東京化学同人, 2008
- 6 (a) K. Fugami, T. Enokido, K. Kawata, M. Kameyama, M. Kosugi, *Main Group Met. Chem.*, 1999, 22, 511; (b) K. Fugami, K. Kawata, T. Enokido, Y. Mishida, S. Higashiyama, D. Koyama, M. Kameyama, M. Kosugi, *J. Organomet. Chem.*, 2000, 611, 433; (c) 普神敬悟, 亀山雅之, 小杉正紀, 有機合成化学協会誌, 2003, 769
- 7) 西井温良著, 「有機フッ素化学(I)」, 技報堂, 1970
- 8) T. Umemoto, M. Nagayoshi, K. Adachi, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3379
- 9) (a) 諏訪智紀, 小山工業高等専門学校平成 13 年度卒業研究, (b) 両角秀勝, 小山工業高等専門学校平成 14 年度

卒業研究

- 10) T. Furuya, A. E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 1662
- 11) “ファインケミカル”, ダイキン工業株式,
<http://www.daikin.co.jp/chm/products/fine/fine01.html>, (2013-9-3)
- 12) “Oxidizing Agents”, Organic Chemistry Portal,
<http://www.organic-chemistry.org/chemicals/oxidations/selectfluor.shtm>, (2013-9-3)
- 13) A. G. Martinez, J. O. Barcina, A. de Fresno Cerezo, L. Subramanian, R. *Synlett.* 1994, 1047
- 14) Y. Masuyama, J. P. Takahara, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4473

【受理年月日 2016年 9月30日】

