

アルキンのジルコノエステル化体と求電子的フッ素化剤との反応の研究

The Reaction of Electrophilic Fluorinating Reagents with Zircono-Esterification Products of Alkynes

桐原 正之*、勝又 浩貴**

Masayuki KIRIHARA and Hiroki KATSUMATA

Abstract: The reaction of electrophilic fluorinating reagents with zircono-esterification products of alkynes was examined. The organozirconium compounds prepared from zirconocene dichloride, ethyl magnesium bromide, and alkynes reacted with electrophilic fluorinating reagents to produce brominated compounds instead of fluorinated compounds. The desired fluorinated compounds were obtained in low yields in the cases of the reaction of organozirconium compounds prepared from zirconocene dichloride, ethyl magnesiumchloride, and alkynes.

1. はじめに

アルキンのような炭素-炭素多重結合を有機金属試薬で処理して、片一方の炭素原子に金属原子を導入し、もう一方の炭素原子に炭素官能基を導入する反応は、カルボメタル化反応と呼ばれている。本反応で得られた化合物の金属原子は、さらに他の様々な官能基に変換可能であるため、有機合成化学上重要であり、多くの有機化学者によって活発に研究が行われている (Fig. 1) ¹⁾。

カルボメタル化反応

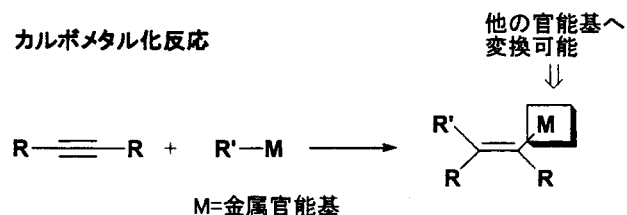


Fig. 1

カルボメタル化によって得られた化合物の金属原子に対して、*N*-クロロスクシンイミド、*N*-ブロモスクシンイミド、ヨウ素などの求電子的ハロゲン化剤を反応させて、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子に変換する反応は数多く報告されている¹⁾。しかしながら、求電子的フッ素化剤を反応させて、金属原子をフッ素原子に変換する例は全く報告されていなかった (Fig. 2)。

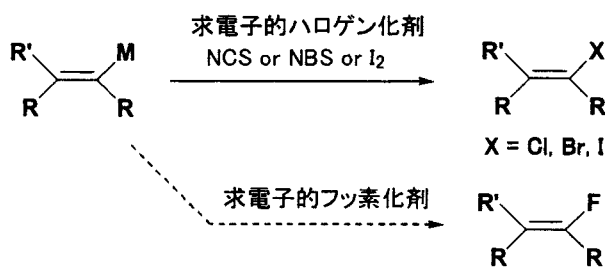


Fig. 2

もし、カルボメタル化によって生じた有機金属化合物の金属原子をフッ素原子に変換することができれば、一

連の反応で、アルキンに対して炭素官能基とフッ素原子を一気に導入することができ、有機合成化学上有用であると考えられる。

そこで我々は、アルキンのカルボメタル化体と求電子的フッ素化剤との反応の研究を行った。

2. アルキンのジルコノエステル化生成物と求電子的フッ素化剤との反応

アルキンのカルボメタル化反応として、高橋らによって開発されたカルボジルコニウム化反応を選んだ²⁾。この反応では、まずジルコノセンクロリドとエチルグリニャール試薬からジエチルジシクロペンタジエニルジルコニウムを調整し、これをアルキンと反応させることによりジルコノシクロペンテンを発生させる。これに対してクロロギ酸エチルを反応させると、エチレンが脱離してジルコノエステル化体が生成する (Fig. 3)。

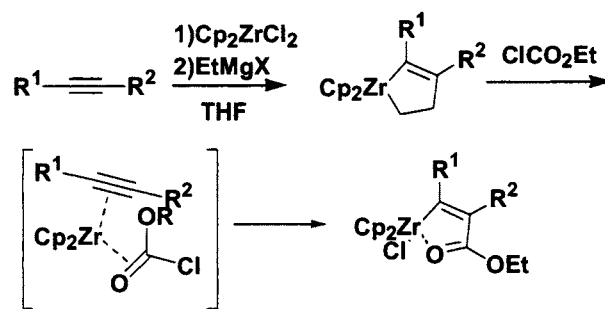


Fig. 3

このジルコノエステル化体に対して、求電子的フッ素化剤を作用させれば、ジルコニウム置換基をフッ素原子に置換できるのではないかと考えた (Fig. 4)。

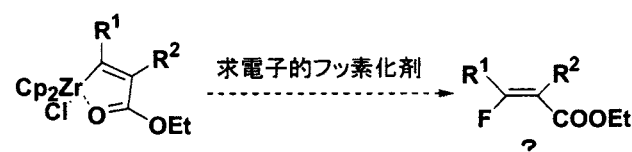


Fig. 4

2010年3月4日受理

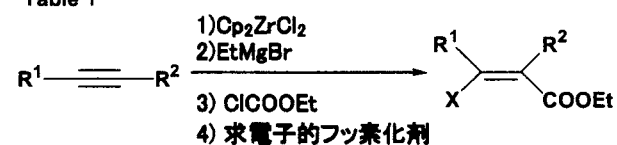
* 大学院理工学研究科

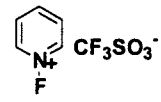
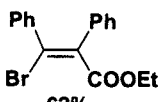
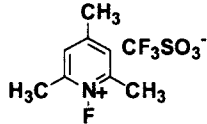
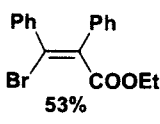

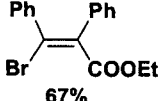
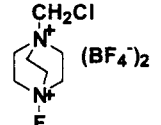
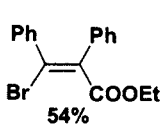
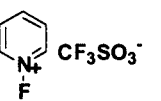
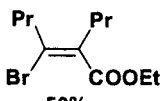
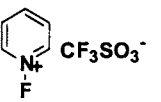
** 大学院理工学研究科 修了生

まず、有機ジルコニウム化合物を合成するときに臭化エチルマグネシウムを用い、各種アルキンとの反応を行ない、ジルコノエステル体を調製した。これに対して各種の求電子的フッ素化剤との反応を検討した (Table 1)。

求電子的フッ素化剤としては、*N*-フルオロピリジニウム塩類³⁾ (entries 1-3, 5-6) と selectfluorTM^{3,4)} (entry 4) を用いた

Table 1



Entry	Alkyne	求電子的フッ素化剤	Product
1	Ph—≡—Ph		 62%
2	Ph—≡—Ph		 53%
3	Ph—≡—Ph		 67%
4	Ph—≡—Ph		 54%
5	Pr—≡—Pr		 50%
6	Ph—≡—H		complex mixture

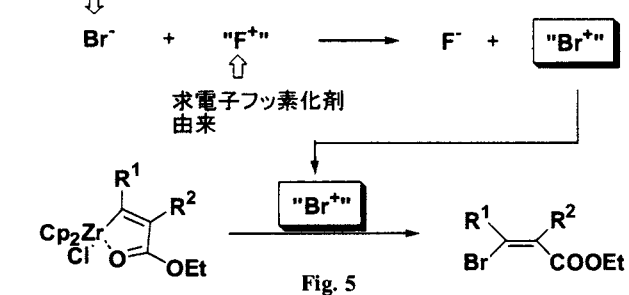
アルキンとしてジフェニルアセチレンや 4-オクチンを用いた場合 (entries 1-5) は、反応終了後の粗生成物の段階での ¹⁹F-NMR 測定により、ごくわずかに目的のフッ素化体の生成が認められたが、主生成物はジルコニウムが臭素に置き換わったものであり、フッ素化体を単離することはできなかった。フェニルアセチレンを用いた場合は複雑な混合物となってしまった (entry 6)。

なぜフッ素化体ではなくて臭素化体が主に得られたのかは、以下のように説明できる (Fig. 5)。

有機ジルコニウム化合物を調製するためのグリニャール試薬として、臭化エチルマグネシウムを用いたため、反応系内には臭化物イオン (臭素陰イオン) が存在する。

この臭化物イオンが求電子的フッ素化剤から生じたフッ素陽イオン等価体と反応し、臭化物イオンは臭素陽イオン等価体へと酸化され、フッ素陽イオン等価体はフッ化物イオン (フッ素陰イオン) へと還元される。そのため、有機ジルコニウム化合物は臭素陽イオン等価体と反応して、臭素置換体が得られる。

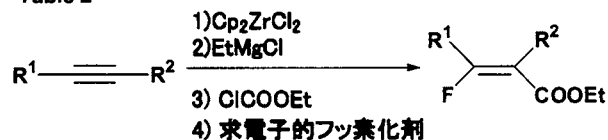
グリニャール試薬
由来



そこで、臭素化体の生成を避けるため、有機ジルコニウム化合物を調製する際に、臭化エチルマグネシウムではなく、塩化エチルマグネシウムを使用することにした。塩化物イオンの方が臭化物イオンよりも酸化されにくいいため、この条件であればフッ素化体も得られてくるのではないかと考えた。

ジルコノセンジクロリドと塩化エチルマグネシウムからジエチルジシクロペンタジエニルジルコニウムを調整し、これをアルキンと反応させた後、求電子フッ素化剤と反応させた (Table 2)。

Table 2



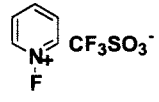
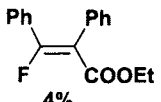
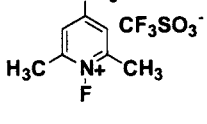

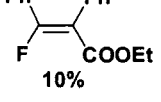
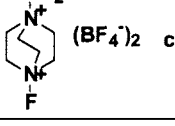
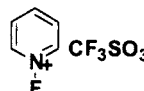
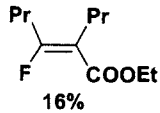
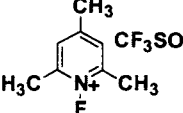
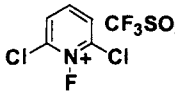
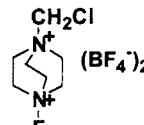
Entry	Alkyne	求電子的フッ素化剤	Product
1	Ph—≡—Ph		 4%
2	Ph—≡—Ph		complex mixture
3	Ph—≡—Ph		 10%
4	Ph—≡—Ph		complex mixture

Table 2

$$R^1 \text{---} \text{C}\equiv\text{C} \text{---} R^2 \xrightarrow[\text{4) 求電子的フッ素化剤}]{\begin{matrix} \text{1) Cp}_2\text{ZrCl}_2 \\ \text{2) EtMgCl} \\ \text{3) ClCOOEt} \end{matrix}} \begin{matrix} R^1 & & R^2 \\ & \backslash & / \\ & \text{C} & \\ & / & \backslash \\ \text{F} & & \text{COOEt} \end{matrix}$$

Entry	Alkyne	求電子的フッ素化剤	Product
5	Pr—C≡C—Pr		 16%
6	Pr—C≡C—Pr		complex mixture
7	Pr—C≡C—Pr		complex mixture
8	Pr—C≡C—Pr		complex mixture

反応生成物はいずれの場合も複雑な混合物になった。ただし、粗生成物の段階での ^{19}F -NMR 測定により、いずれの場合も目的のフッ素化体の生成が認められた。一部の反応の場合は、低収率ながら目的のフッ素化体を得ることができた (entries 1, 3, 5)。

3. 結論

アルキンのジルコノエステル化生成物と求電子的フッ素化剤との反応では、有機ジルコニウム化合物を調製する際に臭化エチルマグネシウムを用いると、フッ素化体ではなく臭素化体が主生成物として得られることが判った。一方、臭化エチルマグネシウムのかわりに塩化エチルマグネシウムを用いると、低収率ながら目的のフッ素化体を得ることができた。

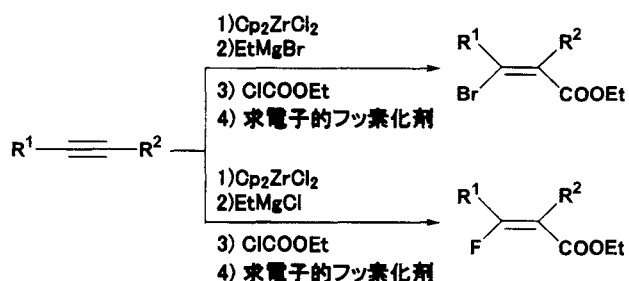


Fig. 6

4. 実験の部

赤外吸収スペクトル (IR) は JASCO FT/IR-8300 型を用いて測定した。水素核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR)

は、JEOL JNM-EX400 核磁気共鳴装置を用い、内部標準物質として、テトラメチルシラン (TMS) を用いて測定した。質量スペクトル (MS) は、島津 GCMS-QP1100EX 質量分析装置を用いて測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学 Silica Gel 60N (spherical, neutral) を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析は、メルク 標 TLC アルミニウムシート 20 x 20 cm シリカゲル 60 F254 を用いて行った。

アルキンのジルコノエステル化体と求電子的フッ素化剤との反応の一般操作法

窒素雰囲気下、ジルコノセンジクロリド (365 mg, 1.25 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に -78°C で、臭化エチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.89 mol/l, 2.8 ml, 2.5 mmol) または塩化エチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 mol/l, 2.5 ml, 2.5 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。次に -78°C でアルキン (1.0 mmol) を加え、 0°C に昇温して 3 時間攪拌した。次に 0°C でギ酸エチル (0.0096 ml, 1.0 mmol) を加えて、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応液に求電子的フッ素化剤 (2.0 mmol) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテル (20 ml x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチルを展開溶媒) により精製し、純品を得た。

Ethyl 3-bromo-2,3-diphenylacrylate

各種スペクトルデータは文献値²と一致した。

IR(neat) : 1709, 1186 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz),

4.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.10–7.26 (10H, m) MS

(m/z) : 332 (M^+ for ^{81}Br), 330 (M^+ for ^{79}Br).

Ethyl 3-bromo-2-propylhex-2-enoate

IR(neat) : 2962, 2932, 2872, 1725, 1638, 1458 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz),

0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.46

(2H, hex, $J=7.3$ Hz), 1.63 (3H, hex, $J=7.3$ Hz),

2.30 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.49 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.26

(2H, q, $J=7.1$ Hz) .

MS (m/z) : 264 (M^+ for ^{81}Br), 262 (M^+ for ^{79}Br).

Ethyl 3-fluoro-2,3-diphenylacrylate

IR(neat) : 1709, 1186 cm^{-1}

^{19}F -NMR (CDCl_3) δ : -73.69.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1$ Hz),

4.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.10–7.26 (10H, m)

MS (m/z) : 270 (M⁺).

Ethyl 3-fluoro-2-propylhex-2-enoate

IR(neat) : 1744, 1257 cm⁻¹

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : -76.10.

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.78-1.02 (6H, m), 1.19-1.53 (7H, m), 1.93-2.42 (4H, m), 4.08-4.26 (2H, m).

MS (m/z) : 202 (M⁺).

参考文献

- 1) I. Marek and J. F. Normat in *MeatI Catalyzed Cross Coupling Reactions*, ed. F. Diederich and P. J. Stang, Wiley-VCH, **1998**, 271-337; A. G. Fallis and P. Forgione, *Tetrahedron*, **57**, 5899-5913 (2001).
- 2) T. Takahashi, C. Xi, Y. Ura and K. Nakajima, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 3228-3229 (2000).
- 3) G. S. Lal, G. P. Pez, and R. G. Syvret, *Chem. Rev.*, **96**, 1737-1755 (1996).
- 4) L. Manral, *Synlett*, **2006**, 807-808.