

氏名（本籍） はっ とり ひろ ゆき 服 部 寛 之（愛知県）  
学位の種類 博士（工学）  
学位記番号 甲第1159号  
学位授与の日付 2023年3月19日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
学位論文題目 **Mechanistic Study on Palladium/  
Phosphine-Catalyzed Reactions of Acyl  
Fluorides, and Its Application to a Novel  
Fluorination Reaction**  
(フッ化アシルのパラジウム／ホスフィン触  
媒反応に関する反応機構解明と、新規フッ素  
化反応への応用)

論文審査委員 (主査) 教授 坂井 教郎  
教授 有光 晃二 嘱託教授 西原 寛  
教授 倉持 幸司 教授 青木 伸

## 論文内容の要旨

本論文は、序論、二章からなる本論、および結論の四章から構成される。

初めに、第一章として序論を述べる。含フッ素カルボン酸誘導体であるフッ化アシルは、カルボン酸誘導体の中でも取り扱い容易で適度な反応性を示す中程度の炭素求電子剤として注目されており、そのような特徴的な性質を有するフッ化アシルの分子変換が近年多数報告されている。それらの反応では、フッ化アシルの炭素-フッ素結合を切断することで、カルボニル化合物やフッ素化合物などの高付加価値化合物の部分構造へ変換できる。特に、他のアシル求電子剤を用いては起こりえない、フッ化アシル独自の反応を見出すことは、学術的に意義がある。本論文では、フッ化アシルのパラジウム触媒反応について反応機構解明をおこなうとともに、フッ素化反応への応用を検討した。以下に本論の概要を述べる。

第二章では、フッ化アシルとパラジウム錯体との化学量論的反応によるアシルパラジウム錯体の合成およびその反応性について述べる。フッ化アシルの分子変換の方法論のひとつとして、遷移金属を利用した触媒的な手法が広く研究されている。低原子価遷移金属によりフッ化アシルの炭素-フッ素結合を切断し、アシル金属フルオリド中間体を触媒的に発生

させることで、アシル化やアリール化、フッ素化などの様々な反応へ応用できるためである。しかし、実際にアシル金属フルオリド中間体を観測した例はニッケル触媒反応のみであり、他の金属種に関しても同様の中間体を經由しているかは不明である。当研究室では、以前にパラジウム触媒によるフッ化アシルの分子変換をいくつか報告している。第二章では、その知見を基に、フッ化アシルとパラジウム錯体との化学量論的反応によるアシルパラジウム錯体の合成およびその反応性について調査し、アシルパラジウム中間体の直接観測を試みた。まず、酢酸パラジウムに対してトリシクロヘキシルホスフィン ( $\text{PCy}_3$ ) およびトリエチルシランを加えることで  $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$  へ還元したのち、3 当量のフッ化アシルを添加し  $100^\circ\text{C}$  で加熱した。その粗生成物をトルエン/ヘキサンから再結晶すると黄緑色結晶が得られたため単結晶 X 線回折により構造解析したところ、得られた錯体は、予想していたアシルパラジウムフルオリドではなく、フッ化アシルが 2 分子反応した アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体であることが判明した。この機構を明らかにするために、段階的な NMR 反応追跡をおこなったところ、一段階目の酢酸パラジウムの還元では、パラジウム(0)の生成に加え酢酸シリルの副生が確認された。また、二段階目のフッ化アシルの添加では、所望のアシル(カルボキシラト)パラジウムの形成に伴いフッ化アセチルの発生が確認された。これらの結果から、パラジウム(0)とフッ化アシル、酢酸シリルからアシル(アセタト)パラジウム中間体が生成したのち、その中間体のアセチル基ともう一分子のフッ化アシルとのアシル基交換が進行することで、対応するアシル(カルボキシラト)パラジウムが形成していると推定した。パラジウム近傍でのアシル基交換過程は、4 当量の  $\text{PCy}_3$  存在下、酢酸パラジウムとフッ化ベンゾイル誘導体を反応させると、対応する安息香酸パラジウム誘導体とフッ化アセチルが生成したことから支持される。また、有機金属試薬としてヒドロシランあるいはボロン酸との化学量論的反応を検討したところ、対応するアルデヒドとケトンがそれぞれ得られたことから、アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体がフッ化アシルのパラジウム触媒反応における中間体の一つであることが示唆された。

第三章では、ホスフィン触媒によるフッ化アシルとカルボン酸とのアシル基交換反応について述べる。第二章では、アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体の生成機構調査の過程で、化学量論量の  $\text{PCy}_3$  存在下、酢酸パラジウムがフッ化アシルとアシル基交換しフッ化アセチルを生成することが判明した。この結果は、ホスフィンによりフッ化アシルをフッ素化剤として利用できることを示唆するものである。フッ化アシルのアシル基交換反応を利用したフッ化アシル合成はこれまでも報告されているものの、遷移金属触媒存在下、あらかじめ調製した活性なカルボン酸誘導体を反応基質として用いなければならなかった。そこで第三章では、ホスフィン触媒による安定で入手容易なカルボン酸とフッ化アシルとのアシル基交換反応を利用した直接フッ化アシル合成法の開発を目指した。種々の反応条件を検討した結果、10 mol % の  $\text{PCy}_3$  存在下、カルボン酸に対して 1.2 当量のフッ化 2,6-ジフルオロベンゾイルを加え *N*-メチルピロリドン溶媒中  $80^\circ\text{C}$  で加熱することで、所望のアシル基交換反応が進行し、良好な収率で対応するフッ化アシルと 2,6-ジフルオロ安息香酸へ変換できることが明らかとなった。特に、ホスフィン触媒とフッ化アシルの検討から、電子豊富なホスフィン触媒と電子不足なフッ化アシルがアシル基交換を促進させることが示唆さ

れた。さらに、基質一般性の拡張を検討したところ、様々な安息香酸誘導体に加えケイ皮酸誘導体に対して所望のアシル基交換反応が進行することが判明した。一方、2位にカルボニル基を含む官能基を有する安息香酸や、脂肪族カルボン酸については、生成物の過反応や分解による収率の大幅な低下が確認された。そこで、より温和な条件を検討したところ、室温下 2 当量のフッ化 2,6-ジフルオロベンズイルを用いることで中程度はあるものの目的のフッ化アシルを選択的に合成することに成功した。また、いくつかの対照実験により、本反応ではカルボン酸とフッ化アシルから非対称なカルボン酸無水物を形成したのちフッ素化が進行することで、触媒的にアシル基交換反応が進行し、目的のフッ化アシルが生成すると推定した。さらに、逆反応の進行を調査するために生成物同士のアシル基交換反応をおこなったところ、ほとんど進行しなかった。したがって、生成物の安定性が反応の進行に大きく寄与していることが示唆された。

以上、本学位論文では、フッ化アシルのパラジウム触媒反応について反応機構解明をおこなうとともに、フッ素化反応への応用を検討した。そして、フッ化アシルのアシル基交換反応を重要な反応過程とする新規分子変換を見出した。すなわち、アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体の形成を見出し、カルボン酸の直接フッ素化によるフッ化アシル合成法を開発した。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、序論、二章からなる本論、および結論の全四章から構成される。審査では、学位申請者に学位論文の内容を公表してもらい、その後の質疑応答により学位論文および申請者の研究者としての能力について審査した。

### 1. 緒言

含フッ素カルボン酸誘導体であるフッ化アシルは、カルボン酸誘導体の中でも取り扱い容易で適度な反応性を示す中程度の炭素求電子剤として注目されており、そのような特徴的な性質を有するフッ化アシルの分子変換が近年多数報告されている。それらの反応では、ルイス塩基あるいは遷移金属触媒によりフッ化アシルの炭素-フッ素結合を切断することで、カルボニル化合物や芳香族化合物、あるいは有機フッ素化合物などの高付加価値化合物に含まれる部分構造へ変換できる。しかし、フッ化アシルは一般的に炭素求電子剤として利用され、フッ素源として活用する手法はいまだ少ない。したがって、新たなフッ素化反応の開発は重要な課題である。一方、遷移金属触媒による分子変換は、近年精力的に開発されているものの、実験的に反応機構を明らかにしている報告は非常に限定的である。新たに触媒反応を設計する上で、素反応の理解は肝要である。

このような背景から、本学位論文では、フッ化アシルのパラジウム触媒反応について反応機構解明をおこなうとともに、フッ素化反応への応用を検討した。

## 2. 本学位論文の概要

本学位論文は、申請者がおこなったフッ化アシルを用いた分子変換に関する反応機構解明と、それに基づく新規分子変換反応に関する研究のまとめであり、序論、本論、および結論から構成されている。

第一章の序論では、フッ化アシルの分子変換を系統的に記載しており、その合成中間体としての有用性と現状の課題について述べている。

第二章では、フッ化アシルのパラジウム触媒反応に関する反応機構解明について述べている。フッ化アシルの分子変換の方法論のひとつとして、遷移金属を利用した触媒的な手法が広く研究されている。低原子価遷移金属によりフッ化アシルの炭素-フッ素結合を切断し、アシル金属フルオリド中間体を触媒的に発生させることで、アシル化やアリール化、フッ素化などの様々な反応へ応用できるためである。しかし、実際にアシル金属フルオリド中間体を観測した例はニッケル触媒反応のみであり、他の金属種に関しても同様の中間体を經由しているかは不明であった。本章では、フッ化アシルとパラジウム錯体との化学量論的反応によるアシルパラジウム錯体の合成およびその反応性について調査することで、アシルパラジウム中間体の直接観測を試みている。実際に、酢酸パラジウム、トリシクロヘキシルホスフィン (PCy<sub>3</sub>)、およびトリエチルシランから発生させた Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> に対して、3 当量のフッ化アシルを添加し 100 °C で加熱すると、フッ化アシルが 2 分子反応した アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体が得られることを単結晶 X 線構造解析および NMR により明らかにしている。そして、この生成機構を明らかにするために、種々の段階的な NMR 反応追跡をおこなうことで、アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体の形成に、酢酸パラジウムからの酢酸シリルの発生と、ホスフィン存在下でのフッ化アシルのカルボキシレートとのアシル基交換が関与していることを実証している。また、有機金属試薬としてヒドロシランあるいはボロン酸との化学量論的反応を検討することで、アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体がフッ化アシルのパラジウム触媒反応における中間体の一つであることを明らかにしている。本成果は、フッ化アシルのパラジウム中間体を観測した初めての報告である。

第三章では、フッ化アシルを用いた新規フッ素化反応として、ホスフィン触媒によるフッ化アシルとカルボン酸とのアシル基交換反応について述べている。フッ化アシルのアシル基交換反応を利用したフッ化アシル合成はこれまでも報告されているものの、遷移金属触媒存在下、あらかじめ調製した活性なカルボン酸誘導体を反応基質として用いなければならなかった。一方、第二章では、アシル(カルボキシラト)パラジウム錯体の生成機構調査の過程で、化学量論量の PCy<sub>3</sub> 存在下フッ化アシルのアシル基交換が進行し、カルボン酸誘導体がフッ化アシルへ変換されることを明らかにしている。本章では、この結果から、ホスフィンによりフッ化アシルをフッ素化剤として利用し、新たなフッ化アシル合成法を開発できることを予想している。実際に、触媒量の PCy<sub>3</sub> 存在下、安定で入手容易なカルボン酸に対して 1.2 当量のフッ化 2,6-ジフルオロベンゾイルを加え

*N*-メチルピロリドン溶媒中 80 °C で加熱することで、所望のアシル基交換反応が進行し、対応するフッ化アシルを合成できることが明らかとなった。さらに、安息香酸誘導体、ケイ皮酸誘導体、あるいは脂肪族カルボン酸など、幅広い基質に対して所望のアシル基交換反応が進行することを見出しており、本手法の実用性を実証している。また、いくつかの対照実験により反応機構の解明を試みており、本反応ではカルボン酸とフッ化アシルから非対称なカルボン酸無水物を形成したのちフッ素化が進行することで、触媒的にアシル基交換反応が進行し、目的のフッ化アシルが生成すると推定している。さらに、生成物同士を用いた逆反応の検討や置換基効果の調査から、生成物の安定性が反応の進行に大きく寄与していることを明らかにしている。本成果は、フッ化アシルをカルボン酸のフッ素化剤として利用した初めての例である。

第四章の結論では、第二章と第三章の成果をまとめ、今後の展望を述べている。

以上、本学位論文では、フッ化アシルのパラジウム/ホスフィン触媒反応に関して反応機構解明をおこなうとともに、フッ素化反応への応用を検討した。特に、素反応として新たに見出したホスフィンによるフッ化アシルのアシル基交換反応は、実用的な新規フッ素化反応へ展開された。本研究で見出された知見および分子変換反応は有機合成の今後の発展に大きく寄与するものと確信している。よって、本学位論文は博士（工学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。