

# 炭素-フッ素共有結合の不飽和結合への付加反応

## フッ化アシルによるカルボフッ素化への挑戦と脱線

飛翔する  
若手研究者

荻原陽平

岐阜大学工学部化学・生命工学科 准教授

炭素-フッ素 (C-F) 結合を炭素-炭素不飽和 (C=C, C≡C) 結合へと付加させる「カルボフッ素化」は、有機合成化学において重要な興味深い素過程を多く含む (C-F 結合切断, C-C 結合形成, C-F 結合形成)。本稿では、カルボフッ素化に向けた筆者らによる挑戦と脱線の経緯および最近達成されたカルボフッ素化の例について紹介する。

### カルボフッ素化の設計 (2014 年)

炭素-フッ素共有結合 (C-F 結合) は「切れにくい結合」であると同時に「つくりにくい結合」でもある。したがって、この相反する 2 つの過程 (C-F 切断/形成) を、1 つの化学反応で達成 (両立) できれば、“面白い” し、そしてたぶん、“すごい”。

2014 年に坂井教郎先生 (東京理科大学) に助教として拾っていただいた筆者は、冒頭のようなフワとした研究背景 (?) に基づいて「不飽和結合 (三重結合) に対する C-F 結合の付加反応」すなわち「カルボフッ素化反応」を着想し、研究を開始した。研究の指針と反応の設計は次のとおりである。

「①切れやすい種類の C-F 結合」で「②原料合成も簡単」、「③付加の選択性も一義的」なおかつ「④結合しやすい種類の C-F 生成物」など。「コンセプト実証が目的だから」という言い訳の下、条件を考えた末、「パラジウム触媒によるフッ化アシル **1** の分子内付加反応」を発想した (図 1)。

フルオロカルボニル基 “-(C=O)F” を持

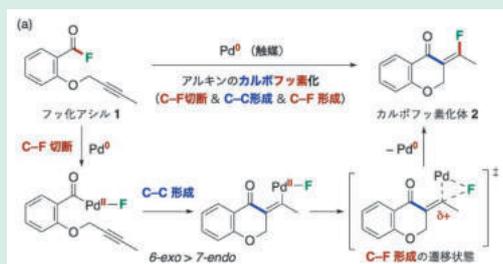


図 1 想定していたカルボフッ素化

つ化合物は“フッ化アシル”と呼ばれ、現在では比較的認識されつつあるものの<sup>1)</sup>、当時はあまり有機合成反応 (特に遷移金属触媒反応) には利用されていなかった。筆者は「Rovis らによるフッ化アシルの“室温”クロスカップリング反応<sup>2)</sup>」および「塩素アナログである“塩化アシル (酸クロ)”の高い反応性」との類推から、「①C-F 切断の難易度は低いはず」と考え、フッ化アシル **1** を選択した。また「②**1** は市販サリチル酸誘導体から三段階で簡単に合成できる」(後述)。分子内環化なので、「③付加の配向はおおよそ制御できる」であろう。目的生成物 **2** に至る最終過程は、個人的なこだわりから「2 価パラジウム種からの還元的脱離」で C-F 結合を形成したい<sup>3)</sup>。この素過程は、遷移状態において「求核性の低いフッ化物イオンの求核攻撃」とみなすことができるため、エネルギー障壁が高い、という問題が予想される。一方、筆者の設計した反応であれば、序盤で  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル骨格を構築しているため、電子不足  $\beta$ -炭素上で「④(還元的脱離による) C-F 形成も起こりやすい (はず)」と期待した。あとは実証するだけだ。実験あるのみ。

### カルボフッ素化への挑戦と脱線 (2014~2022 年)

坂井研に配属されたばかりの卒研生とともに、研究を開始した。新歓実験にはもってこいの素材である 3 工程を経て **1** を合成し、Buchwald らによる C-F 還元的脱離の条

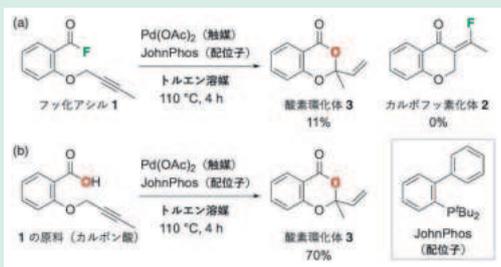


図2 (a) **1**を用いたカルボフッ素化の試み、(b) **1**の前駆体カルボン酸の新規環化反応

件<sup>4)</sup>を参考にカルボフッ素化を試みた。望む生成物**2**は全く観測されなかったものの、代わりに酸素を含む環化体**3**が少量生成していることがわかった(図2a)。この酸素はどこから? と思いつつ、見知らぬ反応(結果的に新反応)に出会ってしまった。しかもあらかじめ酸素を含んでいる基質(カルボン酸)は、**1**の前駆体として手元に大量にある。この状況で飛びつかないわけにはいかない。すぐにカルボン酸を用いて同様の条件で反応を行うと、予想どおり酸素で環化した化合物**3**が選択的に生成した(図2b)。

これらの結果は、2つの示唆を与えてくれた。1つ目はもちろん、カルボン酸の環化による**3**の生成反応である。この初期検討を行った4年生は、「簡単な原料合成」と「フッ化アシルを使った first trial」でタネを見つけ、「カルボン酸に適用して新反応収率70%」という、反応開発における最短ルートを開いた、驚異的な“引き”の持ち主である。この成功体験に味を占めたかどうかはわからないが、彼はその後、博士課程まで進学し、関連するカルボン酸誘導体の環化反応を展開した<sup>5)</sup>。

2つ目の示唆は、フッ化アシルのC-F結合は、(少なくとも触媒存在下では)予想したとおり割と反応性がある、ということだ。この反応性にも興味を持ち、フッ化アシルを用いた様々な反応開発へと展開することができた<sup>6)</sup>。もちろん、当初から狙っていたカルボフッ素化の検討(健闘)も行っていたが、残念ながら、筆者のグループによる実現には至っていない。

**カルボフッ素化の達成(2020年~)**  
(ただし、筆者らは未達成)

カルボフッ素化は2020年に達成された。

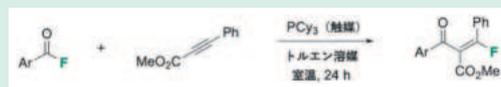


図3 鷹巣らによる分子間カルボフッ素化

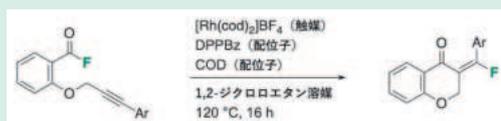


図4 鷹巣らによる分子内カルボフッ素化

鷹巣らは、ホスフィン触媒によって、フッ化アシルのC-F結合が電子不足アルキンに付加することを報告した(図3)<sup>7,8)</sup>。この報告以降、フッ化アシルのC-F結合の不飽和結合への付加が次々と見いだされ、生越らによるテトラフルオロエチレンのカルボフッ素化や<sup>9)</sup>、Studerらによるベンソフラン<sup>10)</sup>およびgem-ジフルオロアルケン<sup>11)</sup>の二重結合部位への付加などが報告されている。また鷹巣らは、ロジウム触媒による分子内カルボフッ素化も報告している。この論文は、フッ化アシルC-F結合のアルケンへの付加が中心だが、アルキンへの付加も同様に進行する(図4)<sup>12)</sup>。反応機構は全く異なるものの、筆者による当初の分子設計も“筋”は悪くなかったようだ。引き続き脱線しつつも、諦めずにC-F還元的脱離を含む反応に取り組んでいこうと思う。

本稿で記載した筆者らによる研究は、すべて坂井教郎教授のご指導の下、実施したものです。坂井先生ならびに研究に関わって下さった学生(特に、佐藤和哉博士、桜井優香博士)に心から感謝申し上げます。

- 1) T. Tian, Q. Chen, Z. Li, Y. Nishihara, *Synthesis* **2022**, 54, 3667.
- 2) Y. Zhang, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15964.
- 3) 萩原陽平, 有機合成化学協会誌 **2015**, 73, 1020.
- 4) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, 325, 1661.
- 5) Y. Ogiwara, K. Sato, N. Sakai, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5296.
- 6) Y. Ogiwara, N. Sakai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 574.
- 7) H. Fujimoto, T. Kodama, M. Yamanaka, M. Tobisu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 17323.
- 8) H. Fujimoto, S. Yamamura, N. Takenaka, M. Tobisu, *Synthesis* **2023**, 55, 899.
- 9) N. Ishida, H. Iwamoto, D. E. Sunagawa, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Synthesis* **2021**, 53, 3137.
- 10) X. Yu, Q.-Y. Meng, C. G. Daniliuc, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 7072.
- 11) X. Yu, A. Maity, A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202310288.
- 12) T. Yoshida, M. Ohta, T. Emmei, T. Kodama, M. Tobisu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202303657.

© 2025 The Chemical Society of Japan



おぎわら・ようへい  
(経歴) 2014年慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻後期博士課程修了(垣内史敏教授), 博士(理学)。同年東京理科大学理工学部助教, 19年同講師(坂井教郎教授), 22年東京都立大学大学院理学研究科特任准教授(野村琴広教授)を経て, 24年から現職。[専門] 有機合成化学, 有機金属化学。[趣味] 読書(化学と工業)。  
E-mail: ogiwara.yohei.j4@f.gif-u.ac.jp