

# 化学反応から見たフッ素の特異性

京都工芸繊維大学 大学院工芸科学研究科 分子化学系 教授 今野 勉

## 1. はじめに

フッ素化合物は、医農薬品、ディスプレイ材料、高分子材料、化学エネルギー材料、半導体関連材料など、これまでさまざまな分野で活用されており、いまなお、その利用領域は拡大している。たった1つの元素を基軸として、これほどまでに応用展開された例は他に類を見ないといっても過言ではないであろう。その発展の根源は、(1) 全元素中、最大の電気陰性度、(2) 水素に次ぐ小さなファンデルワールス半径（水素よりも20%程度大きい）、(3) 強固な炭素-フッ素結合、(4) Lewis塩基性、といったフッ素の特性に由来している。

こうしたフッ素の特性に起因したフッ素化合物の分子特性については、先の寄稿論文にて詳細に説明されている<sup>1)</sup>。それゆえ本稿では、化学反応の視点から、フッ素あるいはフッ素含有置換基の特性を解説することに主眼を置き、下記の反応を取り上げることにした。

- ・フッ素含有  $sp^2$  炭素での求核置換反応
- ・フッ素置換カルボカチオンを経由する反応
- ・フッ素-金属相互作用を利用する反応
- ・ $CF_3$ 基の立体電子効果を利用する反応
- ・ $CF_3$ 基の電子求引効果を利用する反応

## 2. フッ素含有 $sp^2$ 炭素での求核置換反応

フルオロアルケンあるいはフルオロアレーンの求核剤による置換反応は、古くから活発に研究さ

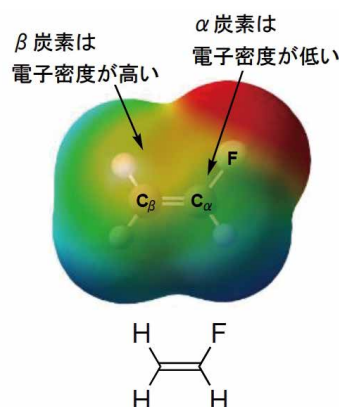


図1 フルオロエチレンの静電ポテンシャルマップ

れてきた、工業的利用例も多い重要な反応である。本反応は、二重結合への求核剤の付加、続くフッ化物イオンの脱離を伴う「付加-脱離機構」で進行する。本反応が効率よく進行する理由は、フルオロエチレンの静電ポテンシャルマップから容易に理解できる。図1に示す通り<sup>2)</sup>、電気陰性度の大きいフッ素で電子密度が高く、炭素-炭素二重結合間は、電子密度が低い。加えて、2つの炭素上の電子密度を比較すると、フッ素が直接結合する  $\alpha$  炭素 ( $C_\alpha$ ) は電子密度が低い一方、 $\beta$  炭素 ( $C_\beta$ ) は  $\alpha$  炭素よりも電子密度が高い。

これは、フッ素の電子求引性誘起効果 ( $-I$ 効果) とともに、フッ素-炭素間の短い結合長に起因して、フッ素の非共有電子対とアルケンの  $\pi$  電子との間に大きな静電反発が生じるため、 $\alpha$  炭素上の  $\pi$  電子が  $\beta$  炭素に追いやられ、 $\alpha$  炭素がより陽性を帯びる一方、 $\beta$  炭素はより陰性を帯びるためである ( $+I\pi$ 効果) (図2)。その結果、フルオロアルケンにおける  $\alpha$  炭素は高い求電子性を有する。この高

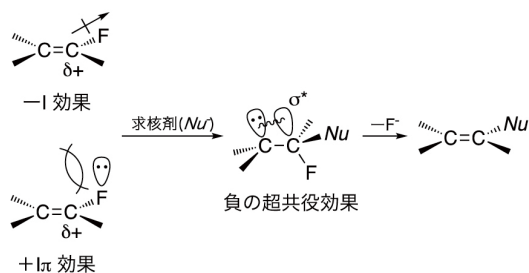


図2 フルオロアルケンの付加-脱離機構

い求電子性を有する $\alpha$ 炭素への求核剤の攻撃によって生じる中間体アニオンもまた、フッ素の負の超共役効果によって安定化を受けており、ゆえに、一般に求核付加段階を律速段階とする、フルオロアルケンあるいはフルオロアレーンの求核剤による置換反応はスムーズに進行する。この求核置換反応を利用した合成例として、抗菌剤として知られるレボフロキサシンの全合成を図3に示した。本全合成では、フルオロベンゼン誘導体への2回の求核置換反応が利用されている<sup>3)</sup>。

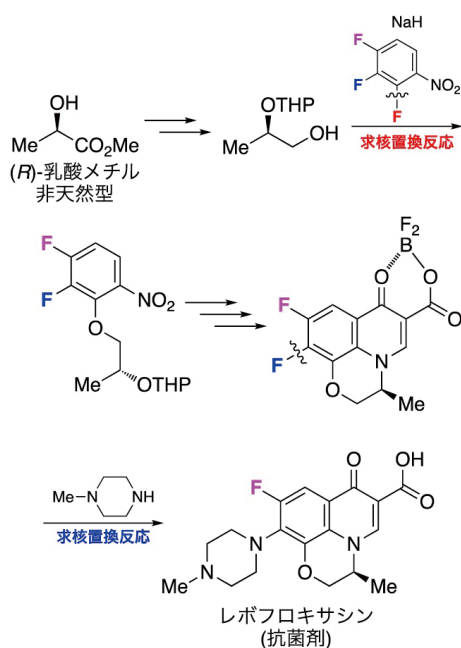


図3 レボフロキサシンの全合成

フッ素が結合する $sp^2$ 炭素での求核置換反応は、他のハロゲンの場合と比べ、特に効率よく進行する。この理由は、他のハロゲン化合物では、電子求引性誘起効果(-I効果)がフッ素に比べて弱い上に、炭素-ハロゲン間の結合長が長く、ハロ

ゲン原子の非共有電子対と $\pi$ 電子との静電反発(+I $\pi$ 効果)が緩和されているため、 $\alpha$ 炭素がそれほど高い求電子性を持たないためだ。これに加えて、フッ素に比べて大きな他のハロゲンでは、求核剤とハロゲン間の立体障害が大きく、ハロゲンを有する $sp^2$ 炭素への求核剤の接近を妨げる結果、反応の進行が抑制されるためである。

### 3. フッ素置換カルボカチオンを経由する反応

フッ素置換カルボカチオンは、フッ素の最大の電気陰性度由来する、大きな電子求引性誘起効果(-I効果)によって不安定化される一方、フッ素の非共有電子対を利用した、炭素-フッ素間の共鳴により安定化される(図4)。一般に、前者の誘起効果よりも、後者の共鳴効果が強く働くため、結果的にフッ素置換カルボカチオンは安定化される。この共鳴効果は、一見、他のハロゲンでも発現しうものと思われがちだが、実際はそうではない。フッ素の場合、炭素-フッ素間の共鳴は、同じ2p軌道を利用した共鳴であるため、軌道間の重なりが高效率であるのに対し、塩素や臭素の場合、3p軌道あるいは4p軌道を利用した共鳴となり、軌道の重なり効率が悪いからだ。

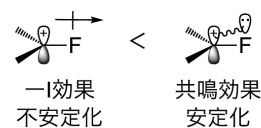


図4 フッ素置換カルボカチオンにおけるフッ素の効果

ゆえに、フルオロアルケンの求電子付加反応あるいは求電子置換反応は、他のハロゲン化アルケンの反応に比べて、よりスムーズに反応が進行する。

こうしたフッ素の $\alpha$ -フルオロカチオン安定化効果を利用した反応は、近年数多く報告されている(図5)。例えば、ジフルオロエキソメチレン化合物を用いたFriedel-Crafts型反応では、Brønsted酸であるマジック酸( $FSO_3H \cdot SbF_5$ )だけでなく(式

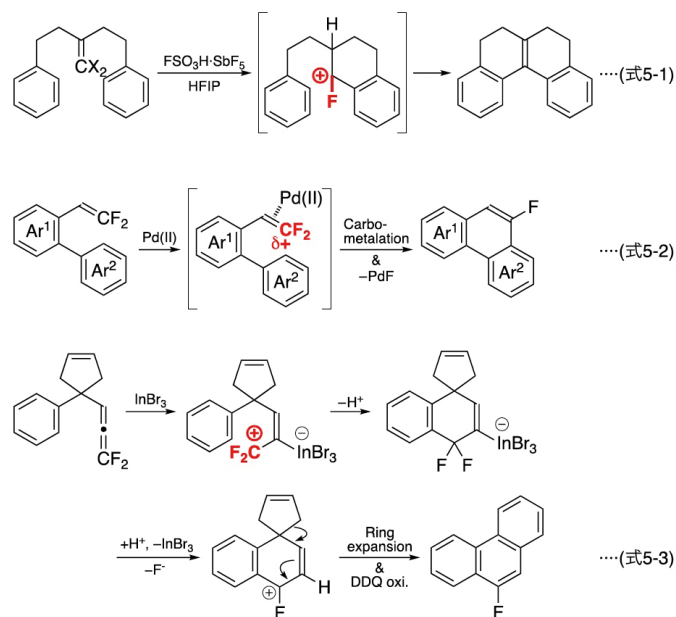


図5  $\alpha$ -フルオロカチオンの安定化効果を利用する反応

5-1), カチオン性Pd(II)種 (式5-2) や臭化インジウム (式5-3) といったLewis酸によっても, 効率的に $\alpha$ -フルオロカチオンが生成し, この中間体を鍵として, さまざまな多環式化合物が合成されている<sup>4)</sup>。

#### 4. フッ素-金属相互作用を利用する反応

フッ素は非共有電子対を有するため, さまざまな金属に対してLewis塩基性を示す。このLewis塩基性を巧みに利用して, 反応の位置選択性や立体選択性などを制御した例が多数報告されている (図6)。

芳香環のオルト位にフッ素を有するベンジルオキシラン誘導体に対し, アルミニウムアセチドを作用させると, アセチドがオキシランの無置換炭素 ( $C^2$ 炭素) を高位置選択的に攻撃し, 対応するホモプロパルギルアルコールを独占的に与える (式6-1)。一方, フッ素をもたないベンジルオキシランでは, こうした位置選択性はほとんど観測されない。この選択性の相違は, フッ素-アルミニウム相互作用の有無が鍵となっており, フッ素化合物の場合は, アルミニウムがオキシランの酸素とともにフッ素にも配位するため, 酸素- $C^2$ 炭素結合長が酸素- $C^1$ 炭素結合長に比べて伸長し

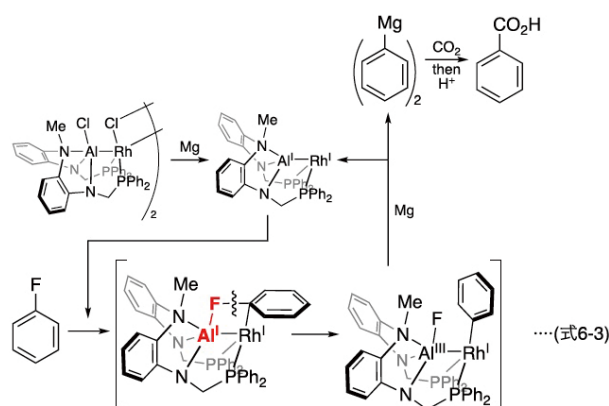
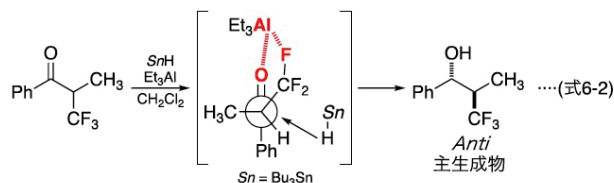
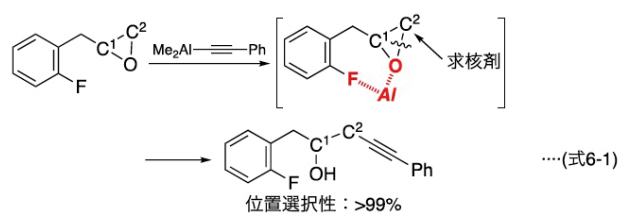


図6 フッ素-金属相互作用を利用する反応

ており, 前者の結合開裂が進行しやすいとされている<sup>5)</sup>。

$\alpha$ 位の不斉中心にトリフルオロメチル ( $CF_3$ )

基を有するケトンに対し、スズヒドリドを用いた還元反応を行う場合、トリエチルアルミニウムを添加することで、アルミニウムがカルボニル酸素とともにフッ素にも配位し、キレーション制御の下で反応が進行するため、*Anti*異性体が主生成物として得られる (式6-2)<sup>6)</sup>。

近年では、このフッ素-アルミニウムの強い相互作用を利用して、炭素-フッ素結合を積極的に有機合成に利用する研究が多く報告されている。例えば、通常、金属マグネシウムだけの作用では発生できない、フッ化アリールからのGrignard試薬の生成も、金属マグネシウムとともにAl-Rh異種二核錯体を触媒に用いることで可能となる (式6-3)。すなわち、金属マグネシウムによる還元によって生成するAl(I)-Rh(I)含有錯体のAl(I)がフッ素に配位することで炭素-フッ素結合が弱まり、隣接するRh(I)への炭素-フッ素結合の酸化的付加が促進される。その後、過剰な金属マグネシウムによってAl(III)が還元され、再びAl(I)-Rh(I)含有錯体が再生するとともに、Grignard試薬が生成する。このGrignard試薬に、求電子剤である二酸化炭素を作用させ、続いて酸で処理すると、対応するカルボン酸が得られる<sup>7)</sup>。

## 5. CF<sub>3</sub>基の立体電子効果を利用する反応

フッ素は水素よりも、ファンデルワールス半径がわずかに20%程度大きいにすぎず、ゆえに1~2個のフッ素を有機分子に導入した場合、その20%程度の差は分子特性に大きな影響を与えないことが多い。しかし、より多くのフッ素を密接させるように有機分子に導入すると、分子特性が大きく変化する。9-アントリル基含有の第二級アルコールあるいは2つのフェニル基のオルト位に置換基を有するビフェニルにおける、単結合の回転に伴うエネルギー障壁から、CF<sub>3</sub>基の立体的かさ高さが見積もられている (図7)<sup>8,9)</sup>。その結果によると、CF<sub>3</sub>基の場合、概ねイソプロピル (*i*-Pr) 基程度のかさ高さを有するとされている。

このCF<sub>3</sub>基のかさ高さは、 $\alpha$ -アリルオキシ酢酸エステル [2, 3]-Wittig転位反応における高立

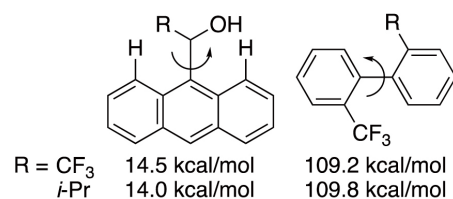
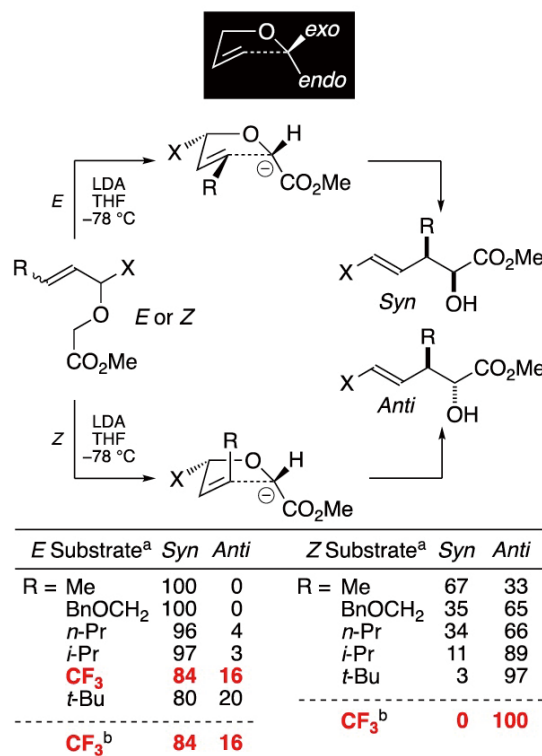


図7 回転に伴うエネルギー障壁

体選択性発現に一役買っている<sup>10)</sup>。一般に、 $\alpha$ -アリルオキシ酢酸エステルを用いた [2, 3]-Wittig転位反応では、*E*, *Z*のいずれの基質を用いた場合でも、5員環遷移状態において、CO<sub>2</sub>Me基が*endo*側を占める遷移状態が有利とされている。したがって、アリル部の $\gamma$ 位に置換基Rをもつ*E*体を用いた場合、一般に*Syn*選択性が発現するが、R基とCO<sub>2</sub>Me基とのゴースユ反発が大きくなるほど、この選択性は低下する。実際、置換基Rとして、CH<sub>3</sub>基、BnOCH<sub>2</sub>基、*n*-Pr基、*i*-Pr基、ならびに*t*-Bu基と、かさ高さを増加させると、生成物の*Syn*:*Anti*選択性が100:0から80:20まで低下する (図8: *E*体基質の結果参照)。一方、 $\gamma$ 位に置換基Rをもつ*Z*体を用いた場合、R基が擬アキシ



a) Otherwise noted, substrates having H as X substituent were used.  
b) Substrates having a benzyloxymethyl group as X substituent were used.

図8 高立体選択的 [2, 3]-Wittig反応

アル配置となるため、元来、遷移状態は不利であるが、R基とCO<sub>2</sub>Me基の立体反発が大きくなるほど、遷移状態は相対的に有利となり、*Anti* 選択性が向上する (図8: *Z*体基質の結果参照)。

さて、CF<sub>3</sub>基含有基質の結果を見てみよう。*E*体の基質の場合では、84%という比較的高い*Syn* 選択性が得られ、*Z*体の基質の場合では、*Anti* 体が単一異性体として得られており、*i*-Pr基と同程度とされる、CF<sub>3</sub>基のかさ高さを巧みに利用した高立体選択的反応であることがわかるであろう。

## 6. CF<sub>3</sub>基の電子求引効果を利用する反応

CF<sub>3</sub>基は、フッ素原子の強い電気陰性度由来して、強い電子求引効果を発現する。そのため、CF<sub>3</sub>基近傍の結合がより強固になることで、選択性が発現するケースが認められる (図9)。

例えば、光学活性なα-CF<sub>3</sub>-アリルメシラートに、パラジウム触媒存在下、各種カルボキシレートあるいはアミンを作用させると、光学純度を保持したまま、γ-CF<sub>3</sub>-アリルエステルあるいはアミンが高位置選択的に得られる (式9-1)<sup>10)</sup>。この高い位置選択性は、反応途中に生じるπ-アリルパラジウム錯体において、強い電子求引性のCF<sub>3</sub>基のために、パラジウム中心がCF<sub>3</sub>基により近接した錯体となっており、加えて求核剤が、かさ高いCF<sub>3</sub>基を避け、CF<sub>3</sub>基から遠い炭素をもっぱら攻撃するためであると説明されている。

遷移金属存在下での、CF<sub>3</sub>基含有アルキンへのヒドロメタル化、カルボメタル化反応においても同様の現象が観測されている (式9-2)。すなわち、CF<sub>3</sub>基の強い電子求引性のために、遷移金属 (M) にアルキンが配位したアルキン-金属錯体において、CF<sub>3</sub>基が結合したC<sup>1</sup>炭素と遷移金属との結合

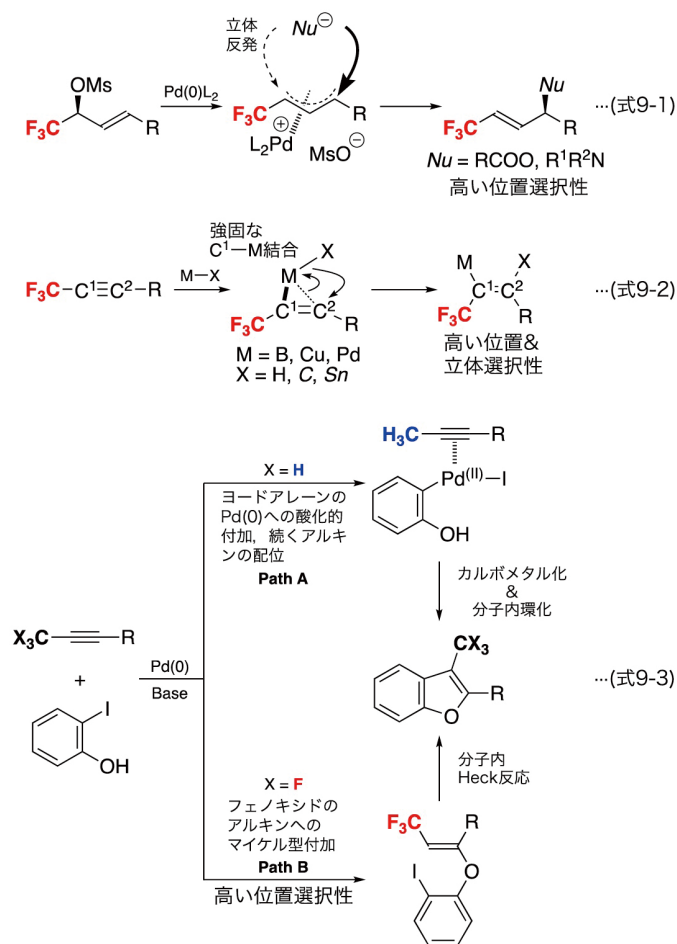


図9 CF<sub>3</sub>基の電子求引性を活用した反応

が強固になる一方、もう一方のC<sup>2</sup>炭素と遷移金属との結合が弱くなるため、CF<sub>3</sub>基から遠いC<sup>2</sup>炭素へとXが優先して転位するために、高い位置選択性が発現する<sup>12)</sup>。

また、多重結合にCF<sub>3</sub>基が結合した場合、CF<sub>3</sub>基の強い電子求引能力によって、π電子密度が低下するため、求核剤によるマイケル付加型の反応が進行しやすい。とりわけ、図2で示した負の超共役安定化効果を生じるように、高位置選択的に付加反応が進行する。例えば、パラジウム触媒存在下での、アルキンとヨードフェノールを用いたベンゾフラン誘導体の合成では、非フッ素系アルキンの場合、反応はPd(0)へのヨードフェノールの酸化的付加から開始され、続いてアルキンが配位し(Path A)、その後カルボメタル化ならびに酸素求核剤の分子内求核置換、還元的脱離を経て、生成物が得られる。一方、含フッ素アルキンを用いると、CF<sub>3</sub>基の強い電子求引性のために、フェノキシドのアルキンへのマイケル付加型の反応が優先して進行し、まずアリールビニルエーテルが生成する(Path B)。ここから分子内Heck反応が進行し、生成物を与える。非フッ素系化合物におけるアルキンの挿入過程では、置換基に依存して挿入方向が変化するのに対して、CF<sub>3</sub>-アルキンの反応では、前述したようにフッ素の負の超共役効果によって、マイケル型付加が高位置選択的に進行するため、3-CF<sub>3</sub>-ベンゾフランが単一異性体として得られる(式9-3)<sup>12)</sup>。

## 7. おわりに

本稿では、化学反応の視点から、フッ素あるいはフッ素含有置換基の特性に関して解説させていただいた。まとまりのない散文的内容になってしまったことについてはお許しいただきたい。そうした散文的内容たらしめた所以は、水素と類似し

たファンデルワールス半径をもちつつも、わずかに大きなフッ素は、有機分子に導入する位置、ならびにその導入数、時にはその立体化学に応じて、さまざまな効果を複合的に発現しうるからである。

近年では、ペンタフルオロスルファニル(SF<sub>5</sub>)基、トリフルオロメチルチオ(SCF<sub>3</sub>)基など、特異なフッ素含有置換基にも大きな関心が寄せられており、そうした置換基の挙動に注目が集まっている。本稿がそうした置換基の挙動解明の一助となれば幸いである。

## 引用・参考文献

- 1) フッ素原子の特性が含フッ素化合物に与える影響, 山崎孝, ニチアス技術時報 No.384, 2019.
- 2) 構造最適化には, B3LYP汎関数に基づく密度汎関数(DFT)計算を行なった。すべての原子の基底関数には6-311+G\*基底を用いた。
- 3) (a) 藤原敏洋, 江幡勉, 特開平02-000732. (b) 藤原敏洋, 江幡勉, 特開平01-250369.
- 4) K. Fuchibe, Y. Mayumi, N. Zhao, S. Watanabe, M. Yokota, J. Ichikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7825-7828 and references cited therein.
- 5) T. Ooi, N. Kagoshima, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5754-5755.
- 6) T. Hanamoto, T. Fuchikami, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4969-4971.
- 7) I. Fujii, K. Semba, Q.-Z. Li, S. Sakai, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11674-11652.
- 8) I. de Rigi, A. Virgili, M. de Moragas, C. Jaime, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 27-31.
- 9) C. Wolf, W. König, A. C. Roussel, *Liebigs Ann.* **1995**, 781-786.
- 10) T. Konno, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2005**, *63*, 26-39.
- 11) T. Konno, K. Nagata, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1768-1775.
- 12) T. Konno, *Synlett* **2014**, *25*, 1350-1370 and references cited therein.

## 筆者紹介



今野 勉

京都工芸繊維大学  
大学院工芸科学研究科 分子化学系  
教授