

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05794

研究課題名(和文)炭素-フッ素結合活性化を起点とする新規分子変換反応の開発

研究課題名(英文)Development of new synthetic methods by the C-F bond activation

研究代表者

川面 基 (KAWATSURA, Motoi)

日本大学・文理学部・教授

研究者番号：50360243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、主に二種類の含フッ素有機化合物と求核剤とのパラジウム触媒反応を検討し、いずれも炭素-フッ素結合の開裂を起点とした新しいタイプの反応を実現した。例えば、分子内にフッ素原子を1つ有する2-フルオロアリルエステルでの反応においては、様々な求核剤を位置選択的に導入する手法の確立に成功した。また、分子内にトリフルオロオレフィン有する2,3,3-トリフルオロアリルカーボネートと求核剤との反応では、フェノキシドアニオンなどの求核剤が導入されつつ、分子内でフッ素原子が収束してトリフルオロメチル基が構築される反応の実現に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医農薬品や機能材料として有用な含フッ素有機化合物の更なる効率的な変換手法の確立を目指した研究を行い、これまでに例の無いパラジウム触媒反応を実現した。例えば、強固な結合である炭素-フッ素結合の開裂を伴いつつ求核剤となる有機分子2つを一挙の導入する反応や、含フッ素有機化合物に求核剤を導入しつつ分子内でフッ素原子を移動させつつトリフルオロメチル基を構築するタイプの反応の実現に成功した。更には、末端のジフルオロオレフィンに対して位置選択的なヒドリド還元を進行させてジフルオロメチル基を構築する反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：I examined the Pd-catalyzed reactions of two types of fluorine-containing allylic esters with nucleophiles, and succeeded in achieving new type of reactions. For example, the reaction of 2-fluoroallylic esters with several types of nucleophiles provided three components coupling product in high regioselectivity. Furthermore, I demonstrated the reactions of 2,3,3-trifluoroallylic esters with several types of nucleophiles and succeeded in obtaining the trifluoromethyl group containing coupling products, which was proceeded through the C-2 attack of nucleophiles to allylic component and fluorine atom shift from C-2 position to C-3 position. I also examine the reaction of 2,3,3-trifluoroallylic esters with hydride, and succeeded in constructing difluoromethyl group in regioselectively.

研究分野：有機合成

キーワード：フッ素 パラジウム トリフルオロメチル基 炭素-フッ素結合活性化 ジフルオロメチル基

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年含フッ素化合物に関する研究開発が活発になされている。しかし、その多くは通常の有機分子に対するフッ素化やトリフルオロメチル化の開発が主流であり、一般に特殊な反応性を示す事が知られている。含フッ素有機化合物の新しい分子変換反応の開発には更なる検討の余地が残されていた。さらに、近年活発に研究されている遷移金属触媒反応を含フッ素有機化合物へと応用しつつ含フッ素化合物ならではの特異な反応を実現した例は限られていた。そこで本研究では遷移金属触媒を用いた含フッ素有機化合物の新たな反応例の実現や系統的な反応性の理解が得られる事が期待されていた。

2. 研究の目的

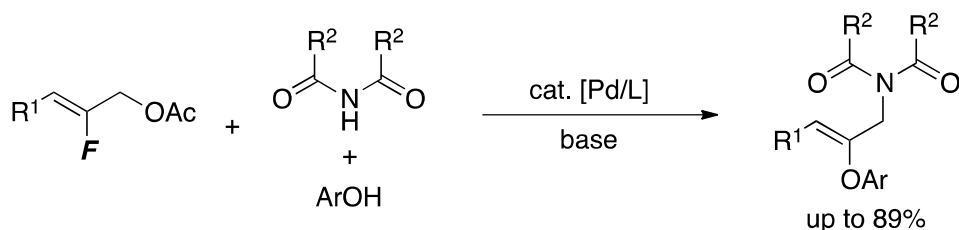
含フッ素有機化合物は通常の有機化合物とは異なる特異な反応性を示す事が知られているが、未だそれらの系統的理解は進んでいない。そこで、本研究においては、分子内にフッ素原子をそれぞれ1つあるいは3つ有する含フッ素アリルエステル類に絞り、それぞれに対して求核剤との遷移金属触媒カップリング反応を検討し、これまでに知られていない新しい反応を実現する事を目的とした。具体的にはパラジウム触媒存在下ではアリル位置換反応が進行する反応条件下において、強固な結合として知られる炭素-フッ素結合の開裂を鍵とし、それを起点とした新たな反応系、すなわち通常のアリル位置換反応とは異なる反応を進行させる事を目指して研究を立案した。

3. 研究の方法

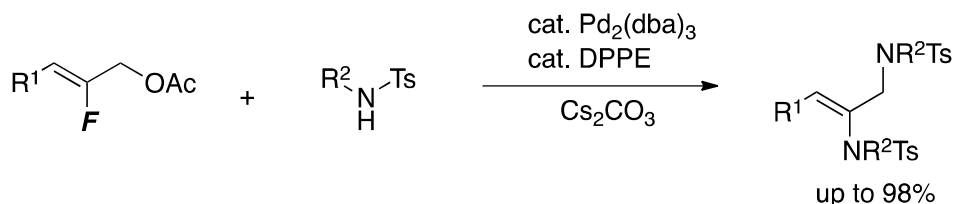
今回の反応においては、パラジウムを触媒としたカップリング反応の検討を中心に行った。また、反応基質である含フッ素有機化合物としてはフッ素原子を1つ有する2-フルオロアリルエステル類とフッ素原子をオレフィン上に3つ有する2,3,3-トリフルオロアリルエステル類という、いずれも含フッ素アリルエステル類とし、それらに対してパラジウム触媒存在下で様々な求核剤を作用させ、これまでに知られていない新しいカップリング反応、すなわち通常のアリル位置換反応とは異なる反応を進行させる事を目指した。具体的には一般的な遷移金属触媒反応の開発と同様に、それぞれの含フッ素化合物と求核剤存在下で様々なパラジウム触媒や反応溶媒、塩基あるいは添加物などの検討を行い、目的とする反応あるいはこれまでに知られていない新たな反応を実現する触媒反応条件の最適化を行った。またモデル反応系における反応が実現した後は、様々な含フッ素有機化合物および類似の求核剤での反応検討を行い、新規触媒反応の適用範囲の検討も行った。

4. 研究成果

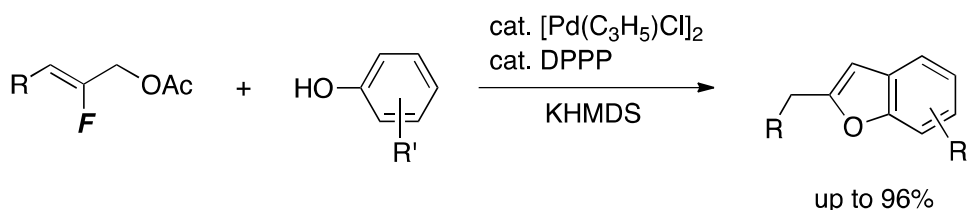
分子内にフッ素原子を1つ有するアリルエステル類として2-フルオロアリルエステル類を調製し、それらに対する様々な求核剤とのパラジウム触媒反応の検討を行った。その結果、通常はアリル位へ求核剤が導入されてアリル位置換体が得られるのに対して、本反応では求核剤がアリル位の2位、すなわちフッ素原子が存在する位置に導入されつつ、さらに3位にも求核剤が導入されたダブル置換体が得られる事を確認した。具体的には本研究以前に我々が報告しているマロネートアニオンなどの炭素求核剤やフェノール類などの酸素求核剤を二分し導入するダブル置換反応系を参考し、これまでに実現されていなかった窒素求核剤での反応を検討した。当初、窒素求核剤での反応は目的通りに進行しなかったが、窒素求核剤をイミドとし、さらにはフェノール類を共存させることで、目的通りに炭素-フッ素結合を開裂させつつ位置選択的に窒素および酸素求核剤を導入させることに成功した。本反応は酸素求核剤が2位に導入され、窒素求核剤が3位に導入されるという完全な位置選択性を伴った三成分連結反応であり、窒素および酸素官能基を有する有機分子を一挙に構築する新しい反応である。



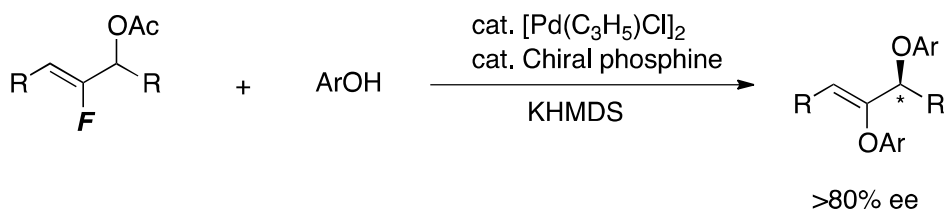
また、窒素求核剤を二分子導入する反応としては、求核剤をスルホンアミドとすることで進行し、ダブルスルホンアミド化反応をも実現した。



さらに、既に我々が報告しているフェノール類でのダブルフェノキシ化反応の発展系として、一分子のフェノキシドアニオンをアリル基 2 位に導入しつつ、連続するフリーデルクラフツ型の分子内環化反応を進行させることで様々なベンゾフラン誘導体をワンポットで構築する事にも成功した。本反応は酸素求核剤をアリル基の 2 位に導入し、その後の炭素-フッ素結合の開裂を経たアリル基 3 位での分子内環化によってベンゾフラン誘導体を得るものであり、位置選択的な環化反応を伴う新しいベンゾフラン誘導体合成手法である。

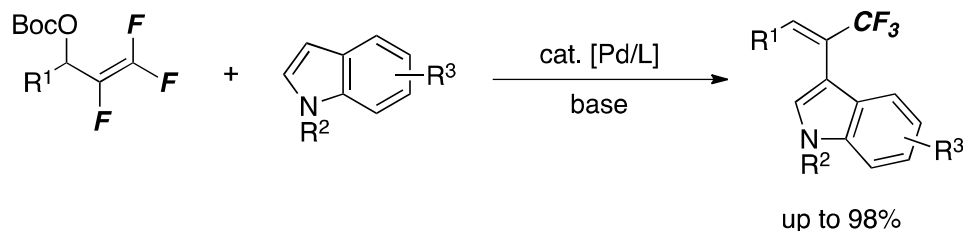


同時に、酸素求核剤を用いた反応に関しては、フェノキシドアニオンを 2 分子導入する反応において、パラジウム触媒に不斉配位子を組み込むことでエナンチオ選択的なダブルエーテル化反応が進行する事も見いだした。本反応に関しては現在最適反応条件を検索中ではあるものの、既に目的とするキラルなダブル置換体が 80%以上のエナンチオ選択性で得られる事を確認している。

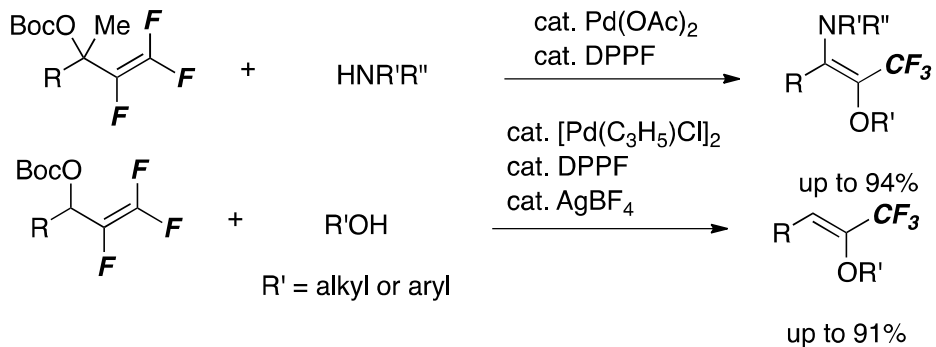


一方、分子内に 3 つのフッ素原子を有する含フッ素アリルエステル類と求核剤とのパラジウム触媒反応の検討も行った。具体的にはオレフィン上に 3 つのフッ素原子を有する 2,3,3-トリフルオロアリルエステル類を反応基質とし、幾つかの求核剤とのパラジウム触媒反応の検討を行った。

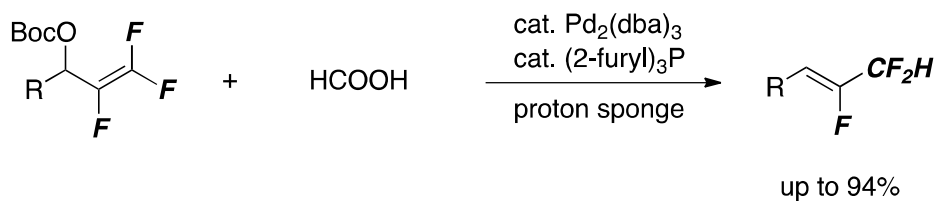
今回の研究においては、まず最初にインドールを求核剤とした反応を検討した。その結果、インドール 3 位の炭素を求核剤としたアルキル化反応が進行する事を確認できた。具体的にはインドール 3 位における求核攻撃がアリル位の 2 位に対して起こり、その位置にあったフッ素原子が分子内で転位してトリフルオロメチル基が構築されるという反応が進行した。本反応によって様々なタイプの含トリフルオロメチル基インドール誘導体の合成にも成功し、その一部に関しては殺細胞毒性に関する生物活性試験も実施中である。



また、本反応は我々の報告以外には例の無い全く新しいタイプの反応であることから、更に酸素求核剤での検討も行った。その結果、酸素求核剤としてフェノール由来のフェノキシドあるいはアルコール由来のアルコキシドのいずれを用いても同様な反応が進行する事が確認できた。その結果、それらの反応ではいずれも分子内でのトリフルオロメチル基構築が進行した結果の含トリフルオロメチル基エノールエーテルが位置および立体選択的に得られる事が確認できた。また、既に報告しているアミン求核剤での反応例に関して、反応基質を3級のトリフルオロアリルカーボネートとした反応も検討した。その結果、目的の反応が予想通りに進行し、トリフルオロメチル基を有する4置換のエナミンを得る事にも成功した。



更に、本研究の過程において、求核剤をヒドリドとした場合には目的とする反応は進行しなかったが、ヒドリドの求核攻撃が位置選択的に進行し、ジフルオロメチル基が位置選択的に構築される事も見いだした。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki, K.; Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 56
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Benzylic Substitution of Benzyl Esters with Stabilized Carbon Nucleophiles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 3273-3276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC09899B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oshimoto, K.; Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Synthesis of Benzoxazoles via the Copper-Catalyzed Hydroamination of Alkynes with 2-Aminophenols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 4225-4229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB00572B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuji, H.; Hashimoto, K.; Kawatsura, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Benzylic Substitution of Benzyl Esters with Malonates as a Soft Carbon Nucleophile	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 8837-8841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami, S.; Sonehara, T.; Iwakami, K. Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of trifluoromethyl-group-containing cyclopentadienones by the palladium-catalyzed [2+2+1] cycloaddition of aryl- and trifluoromethyl-group substituted internal alkynes and carbon monoxide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 598-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.01.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino, Y.; Isa, K.; Hanakawa, T.; Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 74
2. 論文標題 Intramolecular Construction of Trifluoromethyl Group by the Palladium-Catalyzed Reaction of 2,3,3-Trifluoroallyl Esters with O-Nucleophiles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1555-1564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.02.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchi, Y.; Watanabe, H.; Kogawa, M.; Zhou, B.; Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Double amination of 2-fluoroallylic acetates by palladium catalysts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 1264-1267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.02.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe, K.; Miyazaki, Y.; Okubo, M.; Zhou, B.; Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Asymmetric Propargylic Amination of Propargylic Carbonates Bearing an Internal Alkyne Group	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 5448-5451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b01953	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Udagawa, T.; Watanabe, H.; Kogawa, M.; Tsuchi, Y.; Yamamoto, M.; Kawatsura, M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Synthesis of 2-substituted benzofuran derivatives by the palladium-catalyzed intermolecular coupling of 2-fluoroallylic acetates with phenols	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 227-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2016.12.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kogawa, M.; Watanabe, H.; Yamamoto, M.; Tsuchi, Y.; Zhou, B.; Kawatsura, M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Regioselective Three-Component Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 2-Fluoroallylic Acetates with Phenols and Imides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2071-1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanakawa, T.; Isa, K.; Isobe, S.; Hoshino, Y.; Kawatsura, M.	4. 巻 82
2. 論文標題 Intramolecular Construction of Trifluoromethyl Group by The Palladium-Catalyzed Alkylation of 2,3,3-Trifluoroallyl Esters with Indoles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 2281-2287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.6b03085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Udagawa, T.; Tsuchi, Y.; Takehara, I.; Kogawa, M.; Watanabe, H.; Yamamoto, M.; Tsuji, H.; Kawatsura, M.	4. 巻 73
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Intermolecular Coupling of 2-Haloallylic Acetates with Phenols, and Construction of 2-Substituted Benzofuran Derivatives Through the Intramolecular Cyclization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 6573-6579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2017.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Kazuki Toriumi, Yukiko Tsuchi, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Synthesis of Tetrasubstituted Furan Derivatives by the Palladium-Catalyzed Reaction of 2-Fluoroallylic Carbonates with Ketoesters
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 20) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Honda, Masaki Kogawa, Yukiko Tsuchi, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Asymmetric Double Etherification of 2-Chloroallylic Acetates
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 20) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shota Futaki, Keisuke Otake, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Hydride Reduction of Trifluoroallylic Carbonates with Formic Acid
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 20) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月敦史, 星野祐二, 辻 裕章, 川面 基
2. 発表標題 Pd触媒を用いた2,3,3-トリフルオロアリルカーボネートと末端アルキンによるトリフルオロメチル基を有する1,3-エンインの合成
3. 学会等名 第42回フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Mochizuki, Yuji Hoshino, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Synthesis of Trifluoromethyl Group Substituted 1,3-Enynes by the Palladium-Catalyzed Alkynylation of 2,3,3-Trifluoroallylic Carbonates with Terminal Alkynes
3. 学会等名 28th International Conference of Organometallic Chemistry (ICOMC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shota Futaki, Keisuke Otake, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Hydride Reduction of Trifluoroallylic Carbonates with Formic Acid
3. 学会等名 28th International Conference of Organometallic Chemistry (ICOMC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Honda, Masaki Kogawam Yukiko Tsuchi, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Double Substitution of 1,3-Disubstituted-2-chloroallylic Acetates with Phenols
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC 14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Miyazaki, Ikuma Takehara Taisyun Hanakawa, Kazuki Isa, Hiroaki Tsuji, Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Palladium-catalyzed Reactions of 2,3,3-Trifluoroallylic Carbonates with Arylboronic Acids
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC 14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Hoshino, Taisyun Hanakawa, Kazuki Isa, Hiroaki Tsuji, and Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Intramolecular Construction of Trifluoromethyl Group in the Palladium-catalyzed Reaction of Fluorine-containing Allylic Carbonates with Oxygen Nucleophiles
3. 学会等名 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Tsuchi, Masaki Kogawa, Hirotaka Watanabe, and Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Palladium-catalyzed Double Sulfonamidation of 2-Fluoroallylic Acetates
3. 学会等名 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keisuke Otake, Taisyun Hanakawa, Kazuki Isa, and Motoi Kawatsura
2. 発表標題 Synthesis of Tetrasubstituted Olefins by the Palladium-catalyzed Amination through the Intramolecular Construction of Trifluoromethyl Group
3. 学会等名 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星野祐二, 伊佐一希, 花川太駿, 辻 裕章, 川面 基
2. 発表標題 パラジウム触媒による含フッ素アリルカーボネートと酸素求核剤との反応による分子内トリフルオロメチル基の構築
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土 雪子, 渡邊弘高, 古川雅希, 辻 裕章, 川面 基
2. 発表標題 Pd触媒による2-フルオロアリルアセテートのダブルスルホンアミド化反応
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----