

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32665

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13701

研究課題名(和文) 分子内フッ素原子移動によるトリフルオロメチル基構築を鍵とする新規触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of the new palladium-catalyzed reactions including the construction of trifluoromethyl group by the intramolecular fluorine atom shift

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：分子内に3つのフッ素原子を有する2,3,3-トリフルオロメチルアリルエステルと各種求核剤とのパラジウム触媒反応を行い、求核剤をアリル基の2位へ導入しつつ、2位のフッ素原子を分子内で2位から3位へと転位させトリフルオロメチル基を構築する反応系の研究を行った。その結果、窒素、酸素、炭素それぞれを求核剤とした反応を進行させる事に成功し、それぞれ対応するトリフルオロメチルエナミンやトリフルオロメチル基を有するインドール誘導体やエノールエーテル誘導体を合成する事に成功した。

研究成果の概要(英文)：We examined the reaction of 2,3,3-trifluoroallylic esters with several nucleophiles, such as nitrogen, oxygen, or carbon nucleophiles, by palladium catalysts, then we succeeded in progressing the new types of reactions, which provides trifluoromethyl group possessing organic compounds, which were produced by the attack of nucleophiles on to C-2 position of allylic group, and sequential intramolecular fluorine atom shift. We further demonstrated this types of palladium-catalyzed reaction with several types of nucleophiles, and succeeded in obtaining several types of trifluoromethylenamines, trifluoromethyl group containing 3-substituted indole analogues, or trifluoromethyl group possessing enol ethers.

研究分野：合成化学

キーワード：パラジウム フッ素 アミノ化 アルキル化 エーテル化

1. 研究開始当初の背景

パラジウム触媒によるアリルエステル類と求核剤との反応はアリル位置換体を与えるアリル位置換反応として有名であり、様々なタイプの研究がなされていた。その一方で、分子内にフッ素原子を有する含フッ素アリルエステルを反応基質とした反応の例は少なく、特に分子内のオレフィン上に3つのフッ素原子を有するトリフルオロアリルエステルと求核剤とのパラジウム触媒反応の報告例は殆ど無かった。一方、含フッ素化合物の分子変換反応の開発は近年重要性を増しており、例えば様々な含トリフルオロメチル基化合物の合成研究なども活発になされている。しかし、その殆どは既に構築したトリフルオロメチル基を特定の反応基質に導入するという手法ばかりであり、分子内に存在する3つのフッ素原子を収束させてトリフルオロメチル基を構築する反応は知られていなかった。

2. 研究の目的

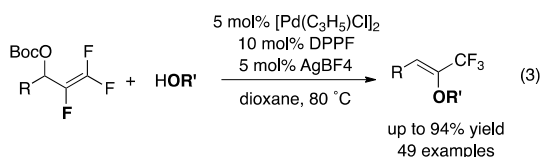
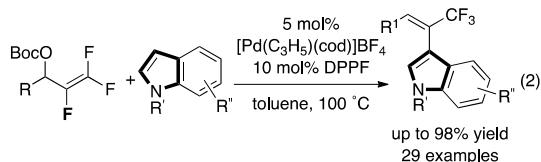
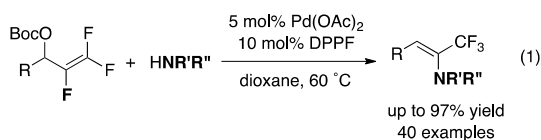
上記の背景に基づいて、本研究においては2,3,3-トリフルオロアリルエステルと求核剤とのパラジウム触媒反応を行い、通常のアリル位置換反応とは異なる反応を進行させる事を目的とした。具体的には求核剤をアリル基の2位へ導入し、さらには2位に存在していたフッ素原子を分子内で転位させてトリフルオロメチル基を構築するというものである。また、求核剤としては予備的実験結果からアミンなどの窒素求核剤が使用可能であることが認められたことから、まず第1に窒素求核剤を用いた反応すなわちトリフルオロメチルエナミン合成の実現を目指し、その後、酸素求核剤や炭素求核剤による分子内トリフルオロメチル基構築を伴う、分子間エーテル化およびアルキル化反応を実現する事を目的とした。

3. 研究の方法

含フッ素アリルエステルとして2,3,3-トリフルオロアリルカーボネートを用い、求核剤としてはアミンを用いた反応系の検討を第1に行い、その結果に基づいて求核剤を酸素求核剤や炭素求核剤としたパラジウム触媒反応検討を行った。本研究においては、いずれも目的とする反応を進行させるパラジウム触媒系の探索と構築を中心に行った。すなわち、それぞれの反応系に対して様々なパラジウム触媒前駆体と配位子、さらには反応溶媒や反応温度を精査しつつ、状況に応じて添加剤を加えるなどしながら求核剤をアリル基の2位へ導入しつつ、分子内の3つのフッ素原子を収束させてトリフルオロメチル基を構築する反応系実現を目指した。なお、実際の研究手法としては、特異な手法を用いることなく、パラジウム触媒を中心とした反応条件のスクリーニングを行い、それらの結果を各種機器分析で解析しつつ最適触媒反応条件を

詰めるという方法で行った。

4. 研究成果



2,3,3-トリフルオロアリルカーボネートに対して、求核剤をアミンとしたパラジウム触媒検討を行い、Pd(OAc)₂/DPPF を触媒とした時にアミン求核剤がアリル基の2位に導入され、その位置に存在していたフッ素原子が分子内で1,2-転位を起こしてトリフルオロメチル基を構築する反応系を確立する事ができた(式1)。なお、本反応系においては脂肪族一級アミンを用いた反応結果が低収率となるが、それ以外の様々なタイプのアミンにおいて良好な収率で反応が進行し、それぞれ対応するトリフルオロメチルエナミンが得られる事を確認した。

また、炭素求核剤としてはインドール3位によるアルキル化反応が進行する事も見いだした(式2)。その場合にはパラジウム触媒として[Pd(C₃H₅)(cod)]BF₄/DPPF が最適であり、反応溶媒と反応温度もそれぞれトルエンと100℃が最適である事を見だし、様々なインドール類による反応でトリフルオロメチル基を有するインドール誘導体を合成する事に成功した。

さらに、酸素求核剤による反応実現を目指した研究も行い、トリフルオロメチル基を有する様々なエノールエーテル類手法の開発にも成功した(式3)。なお、エーテル化反応においては、ジオキサン溶媒中、80℃においてパラジウム触媒である[Pd(C₃H₅)Cl]₂/DPPFと共に触媒量のAgBF₄を添加することで目的の反応が円滑に進行する事を見いだした。なお、本反応における酸素求核剤としてはアルコール類の他に様々なフェノール類も使用可能であり、多様なエノールエーテル類が良好な収率で合成可能である。

以上、本研究においては、それぞれ最適なパラジウム触媒存在下で2,3,3-トリフルオロアリルカーボネートと窒素、酸素あるいは炭素求核剤によるアミノ化、エーテル化あるいはアルキル化反応を進行させる事に成功し、いずれもアリル基2位に存在するフッ素原子の分

子内移動によってトリフルオロメチル基を構築させつつ、それぞれ対応するトリフルオロメチルエナミン、含トリフルオロメチル基エノールエテルあるいは含トリフルオロメチル基インドール誘導体を一挙に合成する触媒反応系を確立する事に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Hanakawa, T.; Isa, K.; Isobe, S.; Hoshino, Y.; Kawatsura, M. “Intramolecular Construction of Trifluoromethyl Group by The Palladium-Catalyzed Alkylation of 2,3,3-Trifluoroallyl Esters with Indoles” *J. Org. Chem.* 査読有, **2017**, *82*, 2281–2287. DOI: 10.1021/acs.joc.6b03085

Mizuno, S.; Shinozawa, T.; Terasaki, S.; Kawatsura, M. “Regioselective Construction of α,α -Disubstituted Allylic Amines by the Ruthenium-Catalyzed Allylic Amination of Tertiary Allylic Acetates” *Org. Lett.* 査読有, **2017**, *19*, 504–507. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03672

Kogawa, M.; Watanabe, H.; Yamamoto, M.; Tsuchi, Y.; Zhou, B.; Kawatsura, M. “Regioselective Three-Component Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 2-Fluoroallylic Acetates with Phenols and Imides” *Synlett* 査読有, **2017**, *28*, 1071–1074. DOI: 10.1055/s-0036-1588143

Udagawa, T.; Watanabe, H.; Kogawa, M.; Tsuchi, Y.; Yamamoto, M.; Kawatsura, M. “Synthesis of 2-substituted benzofuran derivatives by the palladium-catalyzed intermolecular coupling of 2-fluoroallylic acetates with phenols” *Tetrahedron Lett.* 査読有, **2017**, *58*, 227–230. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.12.01

Shinozawa, T.; Terasaki, S.; Mizuno, S.; Kawatsura, M. “Kinetic Resolution of Racemic and Branched Monosubstituted Allyl Acetates by a Ruthenium-Catalyzed Regioselective Allylic Etherification” *J. Org. Chem.* 査読有, **2016**, *81*, 5766–5774. DOI: 10.1021/acs.koc.6b00939

Ishikawa, T.; Sonehara, T.; Murakami, S.; Minakawa, M.; Kawatsura, M. “Synthesis of Trifluoromethyl Group Substituted Ethyl Picolinate Derivatives by the Cobalt-Catalyzed Regioselective Inter molecular [2+2+2] Cycloaddition” *Synlett* 査読有, **2016**, *27*, 2029–2033. DOI: 10.1055/s-0035-1562432

Ikeda, K.; Futamura, T.; Hanakawa, T.; Minakawa, M.; Kawatsura, M. “Palladium-catalyzed Allylic Alkylation of Trifluoromethyl Group Substituted Racemic and Acyclic Unsymmetrical 1,3-Disubstituted Allylic Esters with Malonate Anions” *Org.*

Biomol. Chem. 査読有, **2016**, *14*, 3501–3505. DOI: 10.1039/c6ob00449k

Ishikawa, T.; Sonehara, T.; Minakawa, M.; Kawatsura, M. “Copper-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Internal Alkynes with Anilines and Amines” *Org. Lett.* **2016**, 査読有, *18*, 1422–1425. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00352

Kuki, S.; Futamura, T.; Suzuki, R.; Yamamoto, M.; Minakawa, M.; Kawatsura, M. “Palladium-catalyzed Regioselective Hydroalkylation of 2-Fluoroallyl Acetates: Synthesis of Vinylmalonic Acid Esters” *Synlett* **2015**, 査読有, *26*, 1715–1719. DOI: 10.1055/S-0034-1380747

Isa, K.; Minakawa, M.; Kawatsura, M. “Palladium-Catalyzed Amination of 2,3,3-Trifluoroallyl Esters: Synthesis of Trifluoromethylenamines by the Intra- molecular Fluorine Shift and CF_3 Group Construction” *Chem. Commun.* 査読有, **2015**, *51*, 6761–6764. DOI: 10.1039/C5CC01212K

Kanazawa, Y.; Yokota, T.; Ogasa, H.; Watanabe, H.; Hanakawa, T.; Soga, S.; Kawatsura, M. “Chemoselective Amination of Bromiodobenzenes with Diarylamines by Palladium/Xantphos or Ligand-free Copper Catalysts” *Tetrahedron* **2015**, 査読有, *71*, 1395–1402. DOI: 10.1016/j.tet.2015.01.028

〔学会発表〕(計 13 件)

竹原生真, 花川太駿, 伊佐一希, 川面 基 “パラジウム触媒による 2,3,3-トリフルオロアリルカーボネートとアリールボロン酸との反応” 日本化学会第 97 春季年会; 4D3-19, 慶應大学日吉キャンパス (神奈川県・横浜市), 2017 年 3 月 19 日

星野祐二, 花川太駿, 伊佐一希, 川面 基 “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” 日本化学会第 97 春季年会; 4D3-18, 慶應大学日吉キャンパス (神奈川県・横浜市), 2017 年 3 月 19 日

大竹啓介, 花川太駿, 伊佐一希, 川面 基 “パラジウム触媒アミノ化反応による分子内トリフルオロメチル基構築を伴う四置換オレフィン合成” 日本化学会第 97 春季年会; 4D3-17, 慶應大学日吉キャンパス (神奈川県・横浜市), 2017 年 3 月 19 日

土 雪子, 古川雅希, 渡邊弘高, 川面 基 “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” 日本化学会第 97 春季年会; 2D3-43, 慶應大学日吉キャンパス (神奈川県・横浜市), 2017 年 3 月 17 日

花川太駿, 皆川真規, 川面 基 “パラジウム触媒によるトリフルオロメチル基構

築を伴う含フッ素アリルエステルのアルキル化反応”日本化学会第 96 春季年会; 1J2-29, 同志社大学京田辺キャンパス(京都府・京田辺市), 2016 年 3 月 24 日
古川雅希, 山本光昭, 渡邊弘高, 皆川真規, 川面 基 “パラジウム触媒による 2-フルオロアリルエステルのフェノールおよびイミドとの位置選択的ダブル置換反応”日本化学会第 96 春季年会; 1J2-28, 同志社大学京田辺キャンパス(京都府・京田辺市), 2016 年 3 月 24 日

Masaki Kogawa, Hirotaka Watanabe, Mitsuaki Yamamoto, Maki Minakawa, Motoi Kawatsura “Palladium-Catalyzed Reaction of 2-Fluoroallyl Esters with Phenols and Succinimide” The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC 13); PC(C)-60, Kyoto (Japan), November 12, 2015

Taisyun Hanakawa, Kazuki Isa, Maki Minakawa, Motoi Kawatsura “Palladium-Catalyzed Amination 2,3,3-Trifluoroallyl Acetates with Amines: Synthesis of Trifluoromethylenamines” The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC 13); PB (C)-61, Kyoto (Japan), November 11, 2015

Takumi Udagawa, Eito Nomada, Hirotaka Watanabe, Mitsuaki Yamamoto, Maki Minakawa, Motoi Kawatsura “Synthesis of Benzofuran Derivatives by the Palladium-Catalyzed Reaction of 2-Haloallyl Esters and Phenols” The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC 13); PA(C)-53, Kyoto (Japan), November 10, 2015

宇田川拓海, 皆川真規, 川面 基 “2-ハロアリルエステルとフェノールとの Pd 触媒反応によるベンゾフラン誘導体の合成”第 6 2 回有機金属化学討論会; P3-77, 九州大学病院キャンパス(福岡県・福岡市), 2015 年 9 月 9 日

Masaki Kogawa, Hirotaka Watanabe, Mitsuaki Yamamoto, Maki Minakawa, and Motoi Kawatsura “Palladium-catalyzed reaction of 2-fluoroallyl esters with phenols and succinimide” 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 18); P538, Sitges-Barcelona (Spain), July 1, 2015

Taisyun Hanakawa, Kazuki, Isa, Maki Minakawa, and Motoi Kawatsura “Palladium-catalyzed Amination of 2,3,3-Trifluoroallyl Acetates with Amines, and Synthesis of Trifluoromethylenamines” 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 18); P535, Sitges-Barcelona (Spain), July 1, 2015

Takumi Udagawa, Eito Nomada, Hirotaka Watanabe, Mitsuaki Yamamoto, Maki Minakawa, and Motoi Kawatsura “Synthesis of benzofuran derivatives by the palladium-catalyzed reaction of 2-haloallyl esters and phenols” 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 18); P481, Sitges-Barcelona (Spain), July 1, 2015

〔その他〕

ホームページ等

<http://kawatsura.sakura.ne.jp>

6 . 研究組織

(1) 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 : 5 0 3 6 0 2 4 3