

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17869

研究課題名(和文)新規トリフルオロメチルラジカル試薬の創製

研究課題名(英文)Development of novel trifluoromethyl radical sources

研究代表者

川本 拓治 (Kawamoto, Takuji)

山口大学・大学院創成科学研究科・助教

研究者番号：70756139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：フッ素原子を有する化合物はフッ素原子がもつ特異的な性質により、医薬、農薬、高分子材料、および液晶材料等の様々な産業分野において重宝されている。特にメチル基の3つがフッ素に置換されたトリフルオロメチル基を有機分子に効率的に導入する手法の開発は重要な研究課題である。本研究ではビニルトリフラートをを用いた新規なトリフルオロメチル基の導入法を開発した。本手法では様々な化合物へと変換可能なケトンの位にトリフルオロメチル基を効率的に導入することができる。

研究成果の概要(英文)：Trifluoromethylated compounds are the most important class of structural motifs, especially in the fields of pharmaceuticals, agrochemicals, and fine chemicals. -Trifluoromethylated ketones are useful building blocks that can serve as versatile precursors to drug-like compounds. For the preparation of such -trifluoromethylated ketones, several methods have been developed. All these methods require external trifluoromethyl sources, which often contain large activating groups. In this work, we have developed a novel method using trifluoromethanesulfonic anhydride as the activator for the ketone and as the trifluoromethyl source.

研究分野：有機合成化学

キーワード：トリフルオロメチル ラジカル トリエチルボラン トリフルオロメタンスルホン酸無水物

1. 研究開始当初の背景

含フッ素化合物はフッ素原子がもつ特異的な性質により、医薬、農薬、高分子材料、および液晶材料等の様々な産業分野において重宝されている。特に、トリフルオロメチル化合物はこれまでに優れた実績がある。しかし、望みの位置にトリフルオロメチル基を自在に導入することができなければ非実用的である。これまで、様々な試薬を用いたトリフルオロメチル化法が提案されてきたが、既存試薬を用いる手法では足踏み状態にある。

トリフルオロメタンスルホナートは容易に合成可能であるにも関わらず、これまでにそれをトリフルオロメチル源として用いた研究例はない。

2. 研究の目的

本研究では研究代表者の得意とするラジカル反応化学を駆使してトリフルオロメタンスルホナートに新たな価値を与えることにある。すなわち、トリフルオロメチルラジカルの供給源をトリフルオロメタンスルホナートとし、これらにラジカル開始剤を付加・脱離させることで、トリフルオロメチルラジカルを発生させる従来にない手法を提案する。本手法ではラジカル種が電氣的に中性であるがゆえ広い官能基許容性を有する応用範囲の広いトリフルオロメチル化を目指す。それにより、これまで成し得なかったトリフルオロメチル化合物の自在設計を達成し、創薬や新規材料化合物の開発に貢献することを目的としている。

3. 研究の方法

ビニルトリフラーートのトリフルオロメチル部位を形式的に転位させる手法により新規 α -トリフルオロメチルケトンの合成法について検討する。また、ペルフルオロアルカンスルホナートについても合わせて検討を行った。

トリフルオロメタンスルホン酸無水物に対して適切な活性化剤を作用させることでトリフルオロメチル源およびトリフラーート源として利用する手法の開発を行った。

4. 研究成果

(1) ビニルトリフラーートを用いる α -トリフルオロメチルケトンの合成

α -トリフルオロメチルケトンは活性官能基であるケトン足を足がかりとして様々な化合物へと変換可能であることからその合成法の開発は非常に重要である。

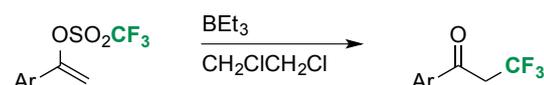
ケトン誘導体から α -トリフルオロメチルケトンを得る手法として、主に求核的・求電子的・ラジカルトリフルオロメチル化法の3種の手法が報告されている。しかし、いずれの方法においてもケトンの活性化およびトリフルオロメチル源の双方が必要であった。

ビニルトリフラーートはトリフルオロメチル基とラジカルアクセプターとして機能しうる二重結合部位を有している。しかし、ビニルトリフラーートは遷移金属触媒反応における求電子剤として数多くの報告例があるものの、ラジカル反応における利用法は非常に限定的

であった。2010年、Kimらはビニルトリフラーートがラジカルアクセプターとして働くことを報告しているが、トリフルオロメチル基は最終生成物へ取り込まれていない。

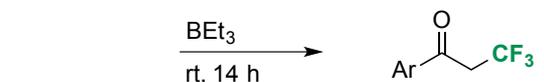
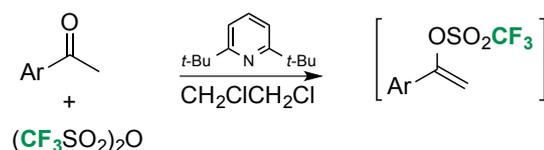
そこで、適切なラジカル開始剤および溶媒を選択することで、トリフルオロメチル基が形式的な転位を経て最終生成物へと組み込まれる、すなわち α -トリフルオロメチルケトンの新規合成法を開発できるのではないかと考えた。

種々検討の結果、ビニルトリフラーートに対してラジカル開始剤としてトリエチルボランを作用させたところ期待した α -トリフルオロメチルケトンが効率よく得られることを見いだした。



興味深いことに、本トリフルオロメチル化法はジアルキルケトン由来のビニルトリフラーートに対しては不活性であることがわかった。そこで、アセトフェノン誘導体由来のビニルトリフラーートおよびジアルキルケトン由来のビニルトリフラーート共存下にてラジカル開始剤を作用させるとケモ選択的に望みのトリフルオロメチル化反応のみが生起することがわかった。これは従来のトリフルオロメチル化法とは異なる特徴であり注目に値する。同様の手法を用いると、ビニルペルフルオロアルカンスルホナートから α -ペルフルオロアルキルケトン合成することができる。

適切な塩基を選択することでアセトフェノン誘導体からビニルトリフラーートへと変換後、単離することなく直接 α -トリフルオロメチルケトンへの変換できることを見いだした。しかし、高価な塩基が必須であることから、今後のさらなる研究が必要である。

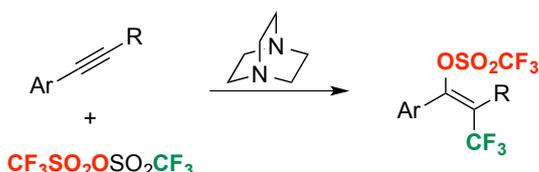


(2) トリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いるトリフルオロメチル/トリフラーート化反応の開発

トリフルオロメタンスルホン酸無水物はアルコールやアミンなどに対するトリフルオロメタンスルホニル化剤としてしばしば利用されている。しかし、トリフルオロメチル源として利用した例はなかった。近年、穂田・小池らのグループはアルキンに対するトリフルオロメチル/トリフラーート化反応を報告している。しかし、高価な求電子的トリフルオロメチル化試薬を必要とする。そこで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物に対して適切

な活性化剤を作用させることでトリフルオロメチル源およびトリフラート源として作用するのではないかと考えた。

種々検討を行った結果、1,8-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタンをアセトニトリルやニトロメタンなどの極性溶媒下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させると、アルキンに対するトリフルオロメチル/トリフラート化反応が進行することを見いだした。しかし、トリフルオロメタンスルホン酸無水物の高い求電子性により副反応が多く生起することからさらなる反応条件の精査が必要である。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- (1) Kawamoto, T.; Oritani, K.; Curran, D. P.; Kamimura, A. Thiol-Catalyzed Radical Decyanation of Aliphatic Nitriles with Sodium Borohydride. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2084. DOI: [10.1021/acs.orglett.8b00626](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00626)
- (2) Kawamoto, T.; Shimaya, Y.; Curran, D. P.; Kamimura, A. Tris(trimethylsilyl)silane-mediated Reductive Decyanation and Cyano Transfer Reactions of Malononitriles. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 573. DOI: [10.1246/cl.171231](https://doi.org/10.1246/cl.171231)
- (3) Kawamoto, T.; Sasaki, R.; Kamimura, A. Synthesis of α -Trifluoromethylated Ketones from Vinyl Triflates in the Absence of External Trifluoromethyl Sources. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1342. DOI: [10.1002/anie.201608591](https://doi.org/10.1002/anie.201608591)
- (4) Allen, T. H.; Kawamoto, T.; Gardner, S.; Geib, S. J.; Curran, D. P. N-Heterocyclic Carbene Boryl Iodides Catalyze Insertion Reactions of N-Heterocyclic Carbene Boranes and Diazoesters. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3680. DOI: [10.1021/acs.orglett.7b01777](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01777)

[学会発表] (計 17 件)

- (1) 三井準也, 川本拓治, 上村明男, 「トリフルオロメタンスルホン酸無水物/DABCO を用いるアリーラルキンの二官能基化反応」, 『日本化学会第 98 春季年会』, 2F1-11, 日本大学, 2018 年 3 月
- (2) 森岡翼, 川本拓治, 上村明男, Curran Dennis P., 「NHC-ボランを用いたアリールスルホンのラジカルホウ素化反応の開発」, 『日本化学会第 98 春季年会』, 2F1-10, 日本大学, 2018 年 3 月

- (3) 川端淳嗣, 折谷享平, 川本拓治, 上村明男, 「水素化ホウ素ナトリウムを用いるトシルアミドの脱トシル化反応」, 『日本化学会第 98 春季年会』, 2F1-09, 日本大学, 2018 年 3 月
- (4) 川本拓治, 「エノールトリフラートを用いる新しいトリフルオロメチル化反応」, 『有機合成化学協会九州山口支部第 2 回有機合成化学講演会』, 九州工業大学, 2017 年 11 月 (招待講演)
- (5) 川本拓治, 佐々木理緒, 高田凌太郎, 上村明男「One-pot 反応による α -トリフルオロメチルケトンの合成」, 『第 40 回フッ素化学討論会』, P-64, 鳥取, 2017 年 11 月
- (6) 川端淳嗣, 折谷享平, 川本拓治, 上村明男「水素化ホウ素ナトリウムを用いるラジカル脱トシル化反応の開発」, 『2017 年日本化学会中国四国支部大会 鳥取大会』, OR59P, 鳥取, 2017 年 11 月
- (7) 三井準也, 川本拓治, 上村明男「アルキンの二官能基化反応の開発」, 『2017 年日本化学会中国四国支部大会 鳥取大会』, OR58P, 鳥取, 2017 年 11 月
- (8) 佐々木理緒, 川本拓治, 上村明男, 「共役ビニルトリフラートを用いるトリフルオロメチル化反応の開発」, 『有機合成化学協会九州山口支部第 29 回若手研究者のためのセミナー』, 九州大学, 2017 年 8 月
- (9) 川本拓治「Trifluoromethylation of Enol Triflates」, 『第 2 回大洋会議 合同研究発表会』, 2017 年 9 月
- (10) 川本拓治, 佐々木理緒, 上村明男「共役エノールトリフラートを用いるトリフルオロメチル化反応の開発」, 『第 7 回フッ素化学若手の会』, P-43, 京都湯の花温泉, 2017 年 8 月
- (11) 佐々木理緒, 川本拓治, 上村明男「ビニルトリフラートを用いた α -トリフルオロメチルケトンの合成」, 『第 27 回万有福岡シンポジウム』, P-8, 九州大学, 2017 年 6 月
- (12) 折谷享平, 川本拓治, 上村明男, Curran Dennis P. 「ボロヒドリドを用いた還元的脱シアノ化反応におけるチオールの添加効果」, 『日本化学会第 97 春季年会』, 2E3-34, 慶応義塾大学, 2017 年 3 月
- (13) Sasaki, R.; Kawamoto, T.; Kamimura, A. One-pot α -Trifluoromethylation of Acetophenones via Vinyl Triflates, The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), poster presentation, P-73, Awaji, Japan, November 2016.
- (14) Kawamoto, T.; Oritani, K.; Kamimura, A.; Curran, D. P. Borohydride-mediated C-CN Bond Cleavage Reactions, The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), poster presentation,

- P-55, Awaji, Japan, November 2016.
- (15) Sasaki, R.; Kawamoto, T.; Kamimura, A. Radical Trifluoromethylation of Vinyl Triflates, 12th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR-12), poster presentation (ISOFR-12), poster presentation, P-2, Shanghai, China, October 2016.
- (16) Kawamoto, T.; Oritani, K.; Shimaya, Y.; Kamimura, A.; Curran, D. P. Radical Mediated C-CN Bond Cleavage Reactions, 12th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR-12), poster presentation (ISOFR-12), poster presentation, P-4, Shanghai, China, October 2016.
- (17) 佐々木理緒, 川本拓治, 上村明男「ビニルトリフラートを CF_3 ラジカル源およびラジカルアクセプターとして用いた α -トリフルオロメチルケトンの合成」, 『第39回フッ素化学討論会』, P-49, 佐賀, 2016年9月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

- (1) 名称: ビニルフルオロアルカンシルホナー化合物の製造方法
発明者: 川本拓治・三井準也・上村明男
権利者: 山口大学
種類: 特許
番号: 特願 2017-217052
出願年月日: 2017/11/10
国内外の別: 国内
- (2) 名称: ビニルフルオロアルカンシルホナー化合物及びその製法
発明者: 川本拓治・佐々木理緒・上村明男
権利者: 山口大学
種類: 特許
番号: 特願 2017-159859
出願年月日: 2017/8/23
国内外の別: 国内
- (3) 名称: α -トリフルオロメチルケトン化合物の製造方法
発明者: 川本拓治・佐々木理緒・上村明男
権利者: 山口大学
種類: 特許
番号: 特願 2016-031202
出願年月日: 2016/2/22
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://perkin.chem.yamaguchi-u.ac.jp/members/d-r-kawamoto/>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
川本 拓治 (Takuji Kawamoto)
山口大学・大学院創成科学研究科・助教
研究者番号: 70756139

(2) 研究分担者
該当なし

(3) 連携研究者
該当なし

(4) 研究協力者
佐々木 理緒 (SASAKI Rio)
山口大学・大学院創成科学研究科・大学院生
折谷 享平 (ORITANI Kyohei)
山口大学・大学院創成科学研究科・大学院生
嶋屋 雄大 (SHIMAYA Yudai)
山口大学・大学院創成科学研究科・大学院生
三井 準也 (MII Junya)
山口大学・大学院創成科学研究科・大学院生
川端 淳嗣 (KAWABATA Atsushi)
山口大学・大学院創成科学研究科・大学院生
上村 明男 (KAMIMURA Akio)
山口大学・大学院創成科学研究科・教授