

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 25 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22350043

研究課題名(和文) 触媒的含フッ素官能基導入反応の新展開

研究課題名(英文) New Development of Catalytic Fluoroalkylation

研究代表者

網井 秀樹 (Amii, Hideki)

群馬大学・理工学研究科・教授

研究者番号：00284084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円、(間接経費) 4,260,000円

研究成果の概要(和文)：有機フッ素化合物は、フッ素原子が醸し出す特異な性質により、医薬・農薬、並びに液晶等の機能性材料として注目を浴びている。例えば、フルオロアルキル化芳香族化合物は、医薬・農薬への応用が活発に行なわれている。今回、私たちは入手容易なフルオラル誘導体を用いて銅触媒クロスカップリング反応を行い、芳香族トリフルオロメチル化合物の有効な製造方法を開発した。さらに銅触媒クロスカップリング反応と、脱炭酸(または脱フッ素化)反応を組み合わせ、芳香族ジフルオロメチル化合物、モノフルオロメチル化合物の合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Organofluorine compounds are the substances of considerable interest in various industrial fields due to their unique physical and chemical properties. Among them, trifluoromethylated aromatic compounds (Ar-CF₃) are the substances of considerable interest in various industrial fields. Owing to the increasing demands for fluoroaromatics, new methodologies for aromatic trifluoromethylation have been required from the viewpoints of cost, simplicity, efficiency, versatility, and environmental benignity including a catalytic process. We have succeeded in the development of a catalytic procedure for aromatic trifluoromethylation by the use of trifluoroacetaldehyde hemiaminal derivatives as readily available cross-coupling partners. Furthermore, we have developed reaction sequences leading to efficient synthesis of difluoromethylated aromatics (Ar-CF₂H) and monofluoromethylated aromatics (Ar-CFH₂) via 2-aryl-2,2-difluoroacetates.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機合成化学 クロスカップリング フッ素 トリフルオロメチル化 有機金属化学 銅 触媒 選択的変換

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は、フッ素原子が醸し出す特異な性質により、医薬・農薬、並びに液晶等の機能性材料として注目を浴びている。中でも、フルオロアルキル芳香族化合物は、医薬・農薬への応用が活発に行なわれている。これらの化合物の合成には、一般的に入手困難な化合物（もともとトリフルオロメチル化された芳香族化合物）を出発原料としている。生理活性を有するリード化合物に対し、フルオロアルキル基を自在に導入できれば、学術的のみならず産業面でも有効な手法となりうる。

2. 研究の目的

芳香族化合物に対しフルオロアルキル基を導入できる有効な手法として、遷移金属触媒クロスカップリング反応が挙げられる。これまでに様々な反応系が開発されており、中でも銅塩を触媒として用いるトリフルオロメチル化クロスカップリング反応が広く研究されてきた。しかしながら、いずれの反応系においても、触媒効率が非常に悪く、目的のトリフルオロメチル化クロスカップリング反応を完結させるには1当量以上の銅塩の使用が必要であった。私たちは、反応機構に立脚した精密触媒設計を施した結果、「ジアミン配位子を有する銅錯体」が $\text{CF}_3\text{-SiEt}_3$ を用いる芳香族トリフルオロメチル化反応に高い触媒活性を示すことを見出した。今回、その鍵中間体のフルオロアルキル遷移金属錯体の系統的研究を目的とした。

3. 研究の方法

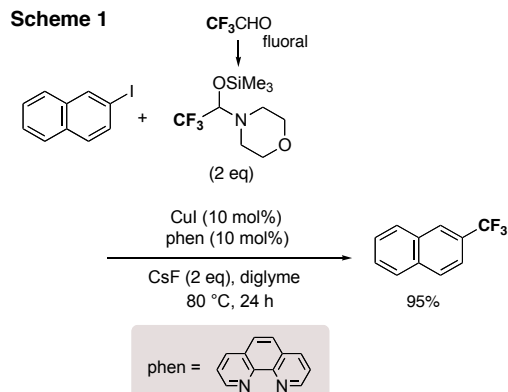
期間内に、遷移金属触媒を用いる含フッ素官能基の有機分子への導入法の確立、及びその応用展開を行なう。新しい触媒的フルオロアルキル化導入反応の開発を目指し、錯体触媒系の精密検討を行なう。具体的には、少量の遷移金属錯体を用いて、フルオロアルキル化クロスカップリング反応、およびその不斉反応の開発を検討した。

4. 研究成果

1. 触媒的芳香族フルオロアルキル化クロスカップリング反応の開発

触媒的フルオロアルキル化導入クロスカップリング反応の新展開について研究を実施した。特に、入手および合成が容易なトリフルオロメチル化剤を用いるクロスカップリング反応を検討した。私たちは、芳香族トリフルオロメチル化剤の探索を徹底的に行なった結果、フルオラル由来のシリル化トリフルオロメチルヘミアミナールが、芳香族トリフルオロメチル化剤として有効に働くことを見出した。錯体触媒系としては、銅-フェナントロリン (phen) 錯体が本反応に対し有効な触媒活性を示した。多くの試行実験を行なった結果、溶媒として

ジグリム、塩基としてフッ化セシウムを用いる系が、最良の結果を与えた (Scheme 1)。



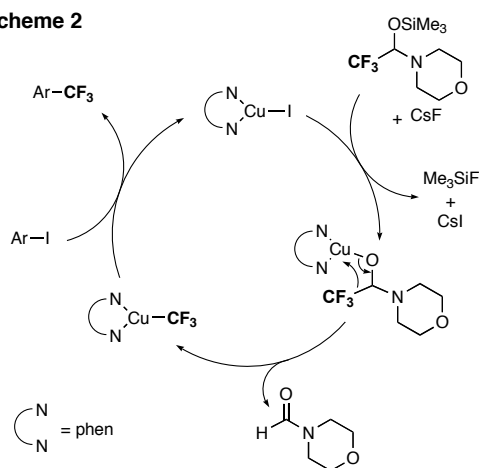
様々な芳香族ヨウ化物のトリフルオロメチル化クロスカップリング反応が、0.1 等量の銅錯体を用いることにより、穏やかな条件下にて進行し、対応するトリフルオロメチル化生成物が良好な収率で得られた (Table 1)。

Table 1

entry	iodoarene	product	yield/%
1			90
2			93
3			97
4			60
5			44
6			97

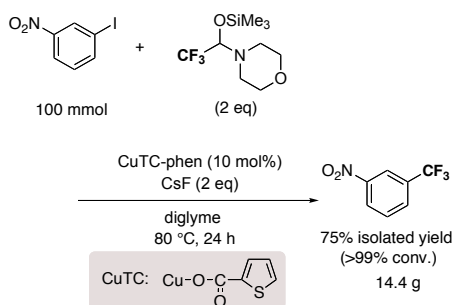
本反応系では、トリフルオロメチルヘミアミナール誘導体からホルムアミドの脱離を伴いながらトリフルオロメチル化クロスカップリングが進行した。触媒サイクル機構で反応が進行するため、少量の銅錯体の使用により反応が完結したと考えられる (Scheme 2)。本トリフルオロメチル化クロスカップリング反応は、1) 入手・合成容易な化合物をトリフルオロメチル化剤として用いる点、2) 触媒サイクル機構で反応が進行するため、触媒量の銅錯体を用いて反応が完結する利点を有する。

Scheme 2



私たちが当該触媒反応を研究している最中（本研究費助成期間）に、世界中で芳香族トリフルオロメチル化が爆発的に研究されるようになった。求核的トリフルオロメチル化剤のみならず、求電子的、あるいはラジカル的トリフルオロメチル化剤を用いる系が、世界の数多くの他研究グループによって開発された。私たちは、当該触媒反応の合成化学的有用性をアピールするために、反応のスケールアップを実施し、さらにその高効率化を追求した。触媒系をさらに精査した結果、2-チオフェンカルボン酸銅を用いると、目的反応の生成物の収率が飛躍的に向上し、グラムオーダーで芳香族トリフルオロメチル化合物を得た (Scheme 3)。

Scheme 3

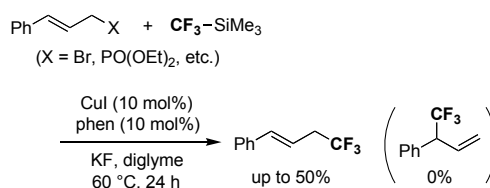


2. 触媒的不斉トリフルオロメチル化クロスカップリング反応の開発の試み

キラル銅錯体を用いる不斉フルオロアルキル化導入クロスカップリング反応を検討した。具体的には、光学活性ジアミン配位子を有する銅触媒を用いて、アリルハライド及びベンジルハライドの触媒的不斉トリフルオロメチル化を実施する。不斉反応を実施する前に、まずトリフルオロメチル銅錯体によるアリル位置換反応を実施した (Scheme 4)。本反応では、 S_N2' 反応様式 (γ 位置換) による不斉点の構築を目論んだが、トリフルオロメチル化された生成物は α 位置換体であり、本触媒反応の不斉触媒化に際して位置選択性の制御が問題とな

った。

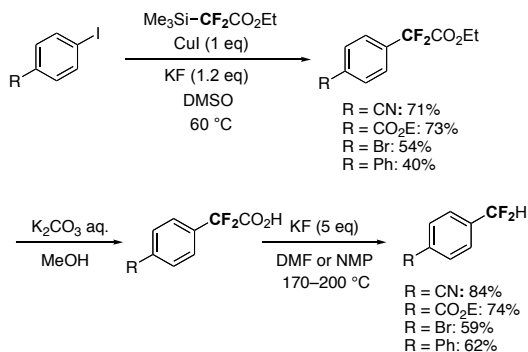
Scheme 4



3. 芳香族ジフルオロメチル化法の開発

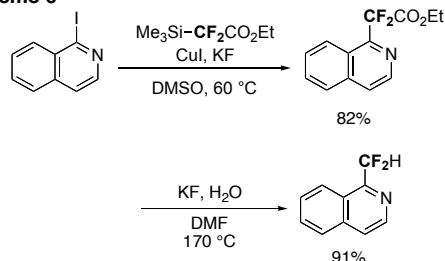
芳香族化合物へのジフルオロメチル基導入法の開発を目指し、研究を実施した。クロスカップリング法による直接的芳香族ジフルオロメチル化反応は極めて例が少ない。これは反応中間体であるジフルオロメチル金属種が不安定であることに起因する。そこで、脱炭酸ルートを検討した。ジフルオロ酢酸エチルエステル部位導入源として、 α -シリルジフルオロ酢酸エチルエステルを用いた。ジメチルスルホキシド溶媒中、1当量のヨウ化銅、及びフッ化カリウム存在下、ヨウ化アリールに対し α -シリルジフルオロ酢酸エチルエステルを反応させると、良好な収率で目的の芳香族ジフルオロ酢酸エステルが得られた。エチルエステルの加水分解後、フッ化カリウム触媒存在下、加熱することによりカルボン酸の脱炭酸反応が進行し、良好な収率で芳香族ジフルオロメチル化合物が得られた (Scheme 5)。

Scheme 5



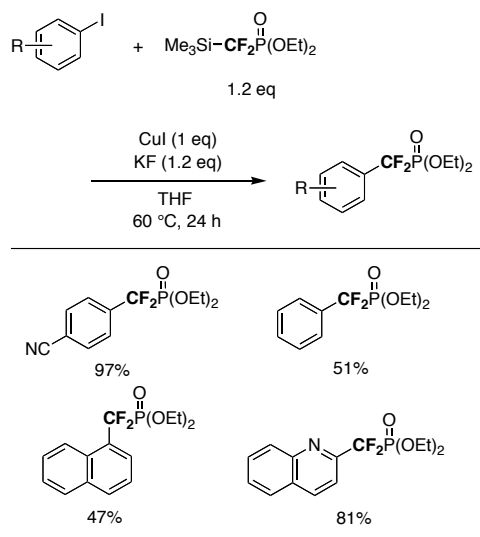
ヘテロ芳香族ジフルオロメチル化合物の合成には、(ヘテロアリール)ジフルオロ酢酸エステルからのワンポット反応操作 (加水分解/脱炭酸反応) が適用できた (Scheme 6)。本手法は、反応操作の簡便性から、有用な芳香族ジフルオロメチル化合物合成法であると言える。

Scheme 6



さらに私たちは、銅触媒クロスカップリング反応の適用範囲の拡張を試みた。リン酸エステル部位を有する有機ケイ素化合物を用いることにより、芳香環にジフルオロホスホン酸エステル部位を導入することに成功した (Table 2)。

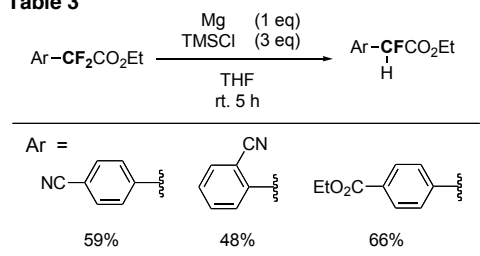
Table 2



4. 芳香族モノフルオロメチル化法の開発

2-アリーールフルオロ酢酸エステルの脱炭酸反応による芳香族モノフルオロメチル化を検討した。当初はフルオロ酢酸エステル誘導体とヨウ化アリーールとのクロスカップリング反応を試みた。しかしながら、出発原料のフルオロ酢酸誘導体の取扱いの困難さ、反応性の低さ等の問題が生じたため、これとは別の手法として、2-アリーールジフルオロ酢酸エステルの還元的脱フッ素化を用いて 2-アリーールフルオロ酢酸エステルを合成した。金属マグネシウム/塩化トリメチルシリル還元系を用いると、選択的炭素-フッ素結合活性化が進行し、目的の 2-アリーールフルオロ酢酸エステルが良好な収率で得られた (Table 3)。

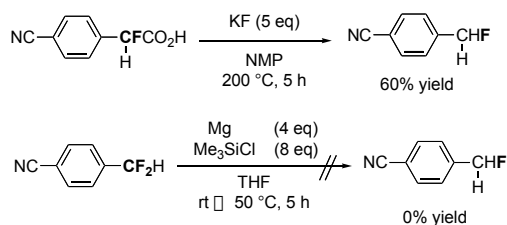
Table 3



還元的脱フッ素化によって得られたモノフルオロエステルを、加水分解した後に脱炭酸を行うことで、目的の芳香族モノフルオロメチル化合物に変換できた (Scheme 7)。芳香族モノフルオロメチル化合物を得るには対応するジフルオロメチル化合物の

還元的脱フッ素化反応が考えられるが、この手法では目的生成物が得られないことを確認した。従って、私たちが考案した脱炭酸法が芳香族モノフルオロメチル化合物の合成に有用であることが明らかとなった。

Scheme 7



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 10 件)

- (1) S. Morikawa, K. Michigami, and H. Amii, 'Novel Axially Chiral Phosphine Ligand with a Fluoro Alcohol Moiety for Rh-Catalyzed Asymmetric Arylation of Aromatic Aldehydes', *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2520-2523: 査読付.
- (2) K. Oshiro, Y. Morimoto, and H. Amii, 'Sodium Bromodifluoroacetate: A Difluorocarbene Source for the Synthesis of *gem*-Difluorocyclopropanes', *Synthesis* **2010**, 2080-2084: 査読付.
- (3) H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, and H. Amii, 'Copper-Catalyzed Aromatic Trifluoromethylation via Group Transfer from Fluoral Derivatives', *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1247-1252: 査読付.
- (4) A. Nagaki, S. Tokuoka, S. Yamada, Y. Tomida, K. Oshiro, H. Amii, and J. Yoshida, 'Perfluoroalkylation in Flow Microreactor: Generation of Perfluoroalkyllithiums in the Presence and Absence of Electrophiles', *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7559-7563: 査読付.
- (5) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, and H. Amii, 'A New Method for Aromatic Difluoromethylation: Copper-Catalyzed Cross-Coupling and Decarboxylation Sequence from Aryl Iodides', *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5560-5563: 査読付.
- (6) 網井秀樹, '触媒的芳網井秀樹芳香族トリフルオロメチル化反応: 最近の進展', *有機合成化学協会誌*, **2011**, *69*, 752-762: 査読付.
- (7) H. Amii, K. Kageyama, Y. Kishikawa, T. Hosokawa, R. Morioka, T. Katagiri, and K. Uneyama, 'Preparation, Structure, and Reactions of Trifluoroacetimidoyl Palladium(II) Complexes',

- Organometallics*, **2012**, *31*, 1281-1286: 査読付.
- (8) K. Fujikawa, A. Kobayashi, and H. Amii, 'An Efficient Route to Difluoromethylated Pyridines', *Synthesis*, **2012**, *44*, 3015-3018: 査読付.
- (9) M., Yoshino, H. Takahashi, T. Takagi, T. Baba, K. Morita, H. Amii, T. Kanamori, and M. Sonoyama, 'Effect of partial fluorination in the myristoyl groups on thermal and interfacial properties of dimyristoylphosphatidylcholine', *Chem. Lett.*, **2012**, *41*, 1495-1497: 査読付.
- (10) 網井秀樹, '芳香族トリフルオロメチル化: 触媒反応の新設計', *Organometallic News*, **2012** (No.3), 76-81: 査読付.
- [学会発表] (計 34 件)
- (1) H. Amii, 'Chiral Phosphine Ligands with Fluoro Alcohol Moieties for Rh-Catalyzed Asymmetric Arylation of Aldehydes', The 1st Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2010, Beijing, China, 2010.5.20.
- (2) H. Amii, 'New Chiral Phosphine Ligands with Fluoro Alcohol Moieties for Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Transformation', 第8回日中フッ素化学工業会議ファインケミカル部門, 東京, 2010.6.9 (招待講演).
- (3) H. Amii, 'Recent Progress in Catalytic Aromatic Fluoroalkylation', 11th National Meeting on Fluorine Chemistry, Shanghai, China, 2010.10.15 (招待講演).
- (4) 藤川 憲一, 藤岡 恭丘, 網井 秀樹, 'クロスカップリング法によるジフルオロメチル芳香族化合物の合成', 第34回フッ素化学討論会, 札幌, 2010.10.18.
- (5) 近藤 秀昭, 大石 真弘, 網井 秀樹, 'フルオラル誘導体を用いる銅触媒芳香族トリフルオロメチル化', 第34回フッ素化学討論会, 札幌, 2010.10.18.
- (6) H. Amii 'Recent Progress in Catalytic Aromatic Fluoroalkylation', The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2010.12.16 (招待講演).
- (7) H. Amii, 'Recent Progress in Activating Unreactive Bonds of Organofluorine Compounds', The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2010.12.17.
- (8) K. Fujikawa, Y. Fujioka, and H. Amii, 'A new catalytic reaction sequence for aromatic difluoromethylation', The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2010.12.17.
- (9) 岩本 怜, 藤川 憲一, 網井 秀樹, '新しいクロスカップリング法による芳香族ジフルオロメチレンホスホン酸エステルの合成', 日本化学会第91春季年会, 横浜, 2011.3.27.
- (10) 網井 秀樹, '触媒的芳香族トリフルオロメチル化反応: 最近の進展', 平成23年度触媒学会 ファインケミカルズ合成触媒研究会セミナー「ファインケミカルズの精密合成技術」, 東京, 2011.5.28 (招待講演).
- (11) 網井 秀樹, '脱炭酸反応を活用する有機フッ素化合物合成の新展開', セントラル硝子株式会社化学研究所講演会, 川越, 2011.7.15 (招待講演).
- (12) 網井 秀樹, '有機合成と触媒 -触媒を用いて有機フッ素化合物を作る-', 平成23年度 科技振セミナー, 桐生, 2011.8.19 (招待講演).
- (13) H. Amii, 'Aromatic Trifluoromethylation Catalytic in Copper', 14th ACC-Cambodia Satellite Meeting, Siem Reap, Cambodia, 2011.9.5 (招待講演).
- (14) H. Amii, 'Recent Advances in Catalytic Aromatic Trifluoromethylation', 14th Asian Chemical Congress 2011, Bangkok, Thailand, 2011.9.7 (招待講演).
- (15) 岩本 怜, 霞 征和, 藤川 憲一, 網井 秀樹, '新規クロスカップリング反応による芳香族ジフルオロメチレンホスホン酸エステルの合成', 第35回フッ素化学討論会, 岡山, 2011.9.26.
- (16) H. Amii, 'Copper-Catalyzed Aromatic Trifluoromethylation via Group Transfer from Fluoral Derivatives', International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011, Nara, Japan, 2011.12.5.
- (17) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, and H. Amii, 'Cross-Coupling/Decarboxylation Sequence for the Synthesis of Difluoromethylated Aromatics', The 1st International Symposium on Element Innovation, Kiryu, Japan, 2011.12.9.
- (18) 網井 秀樹, '触媒的芳香族ジフルオロメチル化の新戦略', 日本学術振興会フッ素化学第155委員会第88回定例研究会, 京都, 2012.1.19.
- (19) 網井 秀樹, 'フッ素官能基導入クロスカップリング反応: 最近の進展', 近畿化学協会 有機金属部会 平成23年度第4回例会 (2011年のトピックス), 大阪, 2012.1.30 (招待講演).
- (20) 仁科勇太, 品田 瞬, 網井 秀樹, 'フタルアルデヒドのフッ素官能基導入カスケード環化反応' 日本化学会第92春季年会, 横浜, 2012.3.26.
- (21) 小林 晃, 藤川 憲一, 網井 秀樹, 'アルミニウム反応剤を用いる β , β -ジフルオロアルコールの脱フッ素化反応'

- 日本化学会第92春季年会，横浜，2012.3.26.
- (22) H. Amii, 'Recent Advances in Cu-Catalyzed Aromatic Fluoroalkylation', 3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences "Valencia Fluorine Days", Valencia, Spain, 2012.5.24 (招待講演) .
- (23) 網井 秀樹, 'フッ素官能基導入クロスカップリング反応の新展開，平成24年前期有機合成化学講習会 有機合成化学の醍醐味 -戦略的アプローチの最前線-', 東京，2012.6.21 (招待講演) .
- (24) M. Kasumi, K. Oshiro, and H. Amii, 'Difluorocyclopropene-Based Novel π -Conjugated Systems', 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, Kyoto, Japan, 2012.7.23.
- (25) Y. Kageshima, K. Oshiro, and H. Amii, 'Highly Controlled Ring-Opening of Siloxydifluorocyclopropanes: A Versatile Route to Cyclic Fluoroketones', 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, Kyoto, Japan, 2012.7.23.
- (26) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, and H. Amii, 'A New Strategy for the Synthesis of Difluoromethylated Aromatics', 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, Kyoto, Japan, 2012.7.23 (招待講演) .
- (27) H. Amii, 'A Unique Approach to the Synthesis of Difluoromethylated Aromatics', 17th Malaysian Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.10.16 (招待講演) .
- (28) H. Amii, 'Aromatic Fluoroalkylation Using Silicon-Containing Reagents', 2nd International Symposium on Element Innovation, Kiryu, Japan, 2012.10.19 (招待講演) .
- (29) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, and H. Amii, 'Cross-Coupling/Decarboxylation Sequence for the Synthesis of Difluoromethylated Aromatics', The First International TetraUniversity Meeting (Post ASiS-IV Symposium), Tsukuba,, Japan, 2012.10.24.
- (30) Y. Nishina, S. Shinada, and H. Amii, 'A New and Efficient Method for Generation of Trifluoromethylated Isobenzofuran', The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Kyoto, Japan, 2012.11.13.
- (31) 網井 秀樹, 'クロスカップリング反応による有機フッ素化合物の合成', 北関東官学研究会 複合材料懇話会，桐生，2012.12.7 (招待講演) .
- (32) H. Amii, 'Catalytic Aromatic

- Trifluoromethylation', 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials "Life Science and Materials", Tsukuba, Japan, 2012.12.10 (招待講演) .
- (33) Y. Nishina, S. Shinada, and H. Amii, 'Generation and Synthetic Applications of Trifluoromethylated Isobenzofuran', 21st Winter Fluorine Conference, St. Pete Beach, Florida, USA, 2013.1.15.
- (34) 清水 直登, 近藤 秀昭, 大石 真弘, 藤川 憲一, 網井 秀樹, 'β炭素脱離による触媒的芳香族トリフルオロメチル化反応', 日本化学会第93春季年会，滋賀，2013.3.25.

[図書] (計2件)

- ① 網井秀樹 (分担), 三共出版, フッ素化学入門 2010 基礎と応用の最前線, 2010, 72-103 (「フッ素化: C-F 結合の構築」の執筆を担当)
- ② 網井秀樹 (分担), 化学同人, 不活性結合・不活性分子の活性化, 日本化学会編, CSJ カレントレビュー, 2011, 117-124 (「炭素-フッ素結合の活性化」の執筆を担当) .

[産業財産権]

- 出願状況 (計 1 件)
 名称: ジフルオロメチル化ヘテロアリール化合物の製造方法
 発明者: 網井 秀樹, 藤川 憲一, 松浦 誠
 権利者: 国立大学法人群馬大学, セントラル硝子株式会社
 種類: 特許権
 番号: 特願 2011-28545
 出願年月日: 2011 年 2 月 14 日
 国内外の別: 国内

- 取得状況 (計 0 件)
 なし

[その他]

- ホームページ等
<http://www.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
 網井 秀樹 (AMII HIDEKI)
 群馬大学・理工学研究院・教授
 研究者番号: 00284084
- (2)研究分担者
 林 昌彦 (HAYASHI MASAHIKO)
 神戸大学・大学院理学研究科・教授
 研究者番号: 60192704
- (3)連携研究者
 なし