

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550123

研究課題名(和文) Pd触媒の新しい立体化学制御による光学活性含フッ素アリルアミンの合成

研究課題名(英文) Palladium-catalyzed synthesis of fluorine-containing chiral allylic amines by a new stereocontrol

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) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：パラジウム触媒アリル位アミノ化反応において、これまでに達成されていなかった1,3-二置換ラセミ体アリルエステル類の不斉アリル位アミノ化反応を新しい立体化学制御手法によって実現した。具体的にはアリール基とトリフルオロメチル基をそれぞれ1位と3位に有するラセミ体アリルエステル類とアミンとの反応を行い、その反応過程において動的な速度論的不斉転換(DYKAT)を引き起こす事で光学活性なアリル位アミノ化体を位置選択的かつ高収率で得る事に成功した。

研究成果の概要(英文)：The palladium-catalyzed regio- and enantioselective allylic amination of the trifluoromethyl group substituted racemic and unsymmetrical 1,3-disubstituted allylic esters has been accomplished. The enantioselective formation of the α -type allylic amines was attained by the dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT).

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：パラジウム アリル位アミノ化 不斉合成 フッ素

1. 研究開始当初の背景

パラジウムを触媒としたアリルエステル類のアリル位アミノ化反応は既に幾つもの研究がなされて報告されていた。しかし、アリルエステルとしてその1位と3位にそれぞれ異なる置換基を有する1, 3-二置換アリルエステル類に対するパラジウム触媒アリル位アミノ化反応においては、その反応生成物として光学活性なアリルアミンを得る手段が限られていた。具体的には本反応は一般的に立体保持の反応機構で進行する事が知られており、その反応機構に従って光学活性なアリルアミンを生成物として得るためには、反応に用いるアリルエステル類は光学活性なものを調達する必要があった。また、別法として速度論的光学分割を利用する手法が存在したが、その場合には目的物の収率が最高でも50%に留まるという欠点があった。つまり、研究開始時において、ラセミ体のアリルエステル類から光学活性なアリルアミンをパラジウム触媒などで高収率かつ高エナンチオ選択的に得る手法は知られておらず、本研究は過去に例の無い立体化学制御の実現を目指すものであった。

2. 研究の目的

パラジウム触媒によるラセミ体1, 3-二置換アリルエステル類のアリル位アミノ化反応において、それまで不可能だった動的速度論的不斉転換(DYKAT)を引き起こし、目的とする光学活性アリルアミンを高位置選択的、高収率かつエナンチオ選択的に得る事を目的とした。また、反応基質としては、近年様々な分野で注目されている含フッ素化合物に関する新規分子変換手法の開発も念頭に置き、トリフルオロメチル基を置換基として有するアリルエステル類を用いる事とした。その結果として、医薬品合成分野などへの利用も可能となり得るトリフルオロメチル基を有する光学活性アリルアミンを極めて高い立体選択性および収率で得る手法の開発実現を目的とした。

3. 研究の方法

置換基としてアリール基とトリフルオロメチル基をそれぞれ1位と3位に有するラセミ体1, 3-二置換アリルエステルと様々なアミンとのアリル位アミノ化反応をモデル反応系として検討した。その際、様々なパラジウム触媒前駆体に対して様々な光学活性配位子を組み込んだパラジウム触媒を用いて、その反応性、位置選択性およびエナンチオ選択性について検討した。その際、研究開始以前の成果から得られていた知見に基づいて、今回目的としている反応がアリル位アミノ化反応とそれに引き続いて起こるアミノ基の転位との組み合わせによって進行している事を念頭に置き、2つの位置異性体アリル位アミンの生成比率、収率およびエナンチオ選択性などを詳細に測定・把握しつつ最

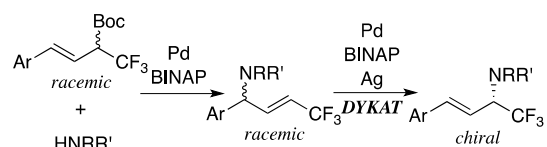
適触媒条件の選定を行った。また反応機構の情報を得るためには、必要に応じて光学活性な反応基質による反応検討や、反応中間体と想定される位置異性体アリル位アミンを用いた反応検討も行い、それらの反応で得られる生成物の比率、収率あるいは光学純度の調査を行った。

4. 研究成果

様々なパラジウム触媒種と光学活性配位子のスクリーニングを行った結果、パラジウム触媒前駆体としては $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ が最適であり、光学活性配位子としてはキラルなBINAP配位子が本研究の目的実現に最適である事を見いだした。更に、本研究課題実現の鍵としては銀塩の添加が必須であり、その中でも $AgPF_6$ が最適である事を見いだした。以上で見出した触媒反応条件は様々なアリルエステル類およびアミン類での反応に利用可能であり、現在までのところ約20通りの反応例を提示する事に成功した。



また、本反応においてラセミ体反応基質から光学活性アリル位アミンが90%以上の収率で得られる反応経路に関する調査を行ったところ、一段階目のアリル位アミノ反応はPd/BINAP触媒によって通常の立体保持機構で進行しているものの、その後のアミノ基の転位は銀塩が関与したPd/chiral-BINAP触媒によって進行し、その際に動的速度論的不斉転換が引き起こされている事を実験的に確認できた。



更に、本研究過程においてパラジウムやルテニウムを触媒とする含フッ素化合物のアリル位置換反応や異なる分子変換反応に関する新しい知見を見出す事もできた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

Kawatsura, M.; Terasaki, S.; Minakawa, M.; Hirakawa, T.; Ikeda, K.; Itoh, T. "Enantioselective Allylic Amination of Trifluoromethyl Group Substituted Racemic

and Unsymmetrical 1,3-Disubstituted Allylic Acetates by Palladium Catalysts” *Org. Lett.* 査読有, **2014**, *16*, 2442–2445. 査読有
DOI: 10.1021/ol5008229

Nomada, E.; Watanabe, H.; Yamamoto, M.; Udagawa, T.; Minakawa, M.; Zhou, B.; Kobayashi, A.; Kawatsura, M. “Palladium catalyzed Double Substitution of 3-Aryl-2-fluoroallyl Acetates with Phenols via C-F Bond Activation” *Synlett* 査読有, **2014**, *in press*
Kawatsura, M.; Uchida, K.; Terasaki, S.; Tsuji, H.; Minakawa, M.; Itoh, T. “Ruthenium-catalyzed Regio- and Enantioselective Allylic Amination of Racemic 1-Arylallyl Esters” *Org. Lett.* 査読有, **2014**, *16*, 1470–1473.
DOI: 10.1021/ol5002768

Yamamoto, M.; Hayashi, S.; Isa, K.; Kawatsura, M. “Palladium-Catalyzed Double Alkylation of 3-Aryl-2-fluoroallyl Esters through the Carbon-Fluorine Bond Cleavage” *Org. Lett.* 査読有, **2014**, *16*, 700–703.
DOI: 10.1021/ol500121z

Hirakawa, T.; Kawatsura, M.; Itoh, T. “Regioselective Synthesis of Trifluoromethyl Group Containing Allylic Amines using Palladium-catalyzed Allylic Amination Pathway” *J. Fluorine Chem.* 査読有, **2013**, *152*, 62–69.
DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.03.008

Hirakawa, T.; Ikeda, K.; Ikeda, D.; Tanaka, T.; Ogasa, H.; Kawatsura, M.; Itoh, T. “Regioselective synthesis of trifluoromethyl group-substituted allylic amines by palladium-catalyzed allylic amination and sequential isomerization” *Tetrahedron* 査読有, **2011**, *67*, 8238–8247
DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.093

Kawatsura, M.; Tsuji, H.; Uchida, K.; Itoh, T. “Iridium-catalyzed Allylic Alkylation of Monosubstituted Allylic Acetates with Azlactone, and Separation of Diastereoisomers by Sequential Aza-Cope Rearrangement” *Tetrahedron* 査読有, **2011**, *67*, 7686–7691.
DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.016

Kawatsura, M.; Nobuto, H.; Hayashi, S.; Hirakawa, T.; Ikeda, D.; Itoh, T. Palladium Catalyzed Regio- and Diastereoselective Allylic Alkylation in Ionic Liquids” *Chem. Lett.* 査読有, **2011**, *40*, 953–955.
DOI: 10.1246/cl.2011.953

Kawatsura, M.; Sato, M.; Tsuji, H.; Ata, F.; Itoh, T. Retention of Regiochemistry and Chirality in the Ruthenium Catalyzed Allylic Alkylation of Disubstituted Allylic Esters” *J. Org. Chem.* **2011**, 査読有, *76*, 5485–5488.
DOI: 10.1021/jo2007169

[学会発表](計10件)

伊佐一希・皆川真規・川面 基 “含フッ素アリルアセテートのトリフルオロメチル基構築を伴うパラジウム触媒アミノ化反応” 日本化学会第94春季年会; 2B1-47, 名古屋, 2014年3月28日

渡邊弘高・野間田英人・山本光昭・皆川真規・川面 基 “2-フルオロアリルアセテートのPd触媒ダブルエーテル化反応” 日本化学会第94春季年会; 2B4-46, 名古屋, 2014年3月28日

石川知紀・浪岡純也・広岡宗一郎・皆川真規・川面 基 “鉄触媒を用いたトリフルオロメチル基を有する非対称内部アルキンと1,6-ジインによる[2+2+2]環化付加反応” 日本化学会第94春季年会; 2B1-50, 名古屋, 2014年3月28日

寺崎 奨, 内田健太, 皆川真規, 川面 基 “ルテニウム触媒を用いたラセミ体アリルエステルのエナンチオ選択的アリル位アミノ化反応” 日本化学会第94春季年会; 1B3-17, 名古屋, 2014年3月27日

九鬼しほ里, 川面 基, 伊藤敏幸 “2-Fluoro-3-arylallylacetatesのPd触媒ヒドロアルキル化反応” 第2回CSJ化学フェスタ2012; P4-38, 東京, 2012年10月16日

内田健太, 川面 基, 伊藤敏幸 “ルテニウム触媒を用いた不斉アリル位アミノ化反応” 第2回CSJ化学フェスタ2012; P4-37, 東京, 2012年10月16日

山本光昭, 林 駿輔, 川面 基, 伊藤敏幸 “含フッ素モノ置換アリルアセテートのPd触媒ダブルアルキル化反応” 第58回有機金属化学討論会; P3A-06, 名古屋, September 9, 2011

辻 裕章, 内田健太, 川面 基, 伊藤敏幸 “Ir触媒アリル位アルキル化反応におけるアズラクトンおよびオキサゾリノン誘導体の立体選択的合成” 第58回有機金属化学討論会; P2C-31, 名古屋, September 8, 2011

Tsuji, H.; Uchida, K.; Kawatsura, M.; Itoh, T. “Iridium-catalyzed Allylic Alkylation of Monosubstituted Allylic Acetates with Azlactone, and Separation of Diastereoisomers by Sequential Aza-Cope Rearrangement” 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 16); P137, Shanghai, China, July 26 2011.

Yamamoto, M.; Hayashi, S.; Kuki, S.; Kawatsura, M.; Itoh, T. “Palladium-catalyzed Double Substitution of Fluorine-contained Monosubstituted Allylic Esters with Malonate Nucleophile” 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis

(OMCOS 16); P138, Shanghai, China, July
26 2011.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.chs.nihon-u.ac.jp/chem_dpt/lab/kawatsura/Kawatsura_group/TOP.html

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