

触媒的含フッ素官能基導入法による医薬品合成の高効率化

群馬大学大学院 工学研究科 応用化学・生物化学専攻
網井 秀樹

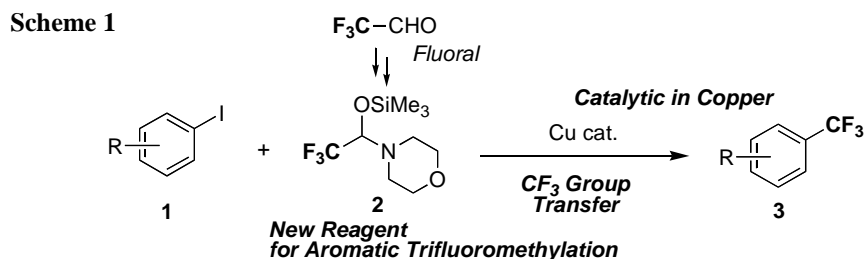
1. はじめに

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、フッ素原子の電気陰性度の大きさ（電子的効果）や炭素—フッ素結合の強さから、フッ素を含まない系と比較した場合の生物活性の飛躍的向上、代謝の阻害、脂溶性の増加などの様々な機能が期待できる。有機フッ素化合物の中でも、トリフルオロメチル化芳香族化合物は、医薬品への応用が活発に行なわれている。

芳香族ハロゲン化物を用いる触媒的クロスカップリング反応は、位置選択的に芳香環にトリフルオロメチル基が導入できる点で有用である。¹⁻⁶ところが、従来の芳香族トリフルオロメチル化クロスカップリング反応において用いられているトリフルオロメチル化剤は、 CF_3I 、 CF_3SiR_3 、 CF_2Br_2 等の極めて高価な化合物、または低沸点のため取り扱いが困難な化合物、フロン規制の対象物質であるなどの欠点があった。今回、銅触媒による芳香族トリフルオロメチル化クロスカップリング反応において、入手及び合成が容易な新しいトリフルオロメチル化剤の検討を行なった。

2. 方法

芳香族トリフルオロメチル化クロスカップリング反応において、安価なトリフルオロアセトアルデヒド（フルオラル）から容易に誘導できる化合物を芳香族トリフルオロメチル化剤として用いることができれば、合成化学的に有用なプロセスになりうる。私たちは今回、芳香族トリフルオロメチル化クロスカップリング反応のさらなる展開を目指し、フルオラル誘導体を芳香族トリフルオロメチル化剤として用いる触媒反応系の開発に取り組んだ（Scheme 1）。



3. 結果と考察

私たちは、様々な芳香族トリフルオロメチル化剤の探索を行なった結果、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 **2**⁷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 (**Table 1**)。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すことを見出した。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。様々な芳香族ヨウ化物 **1** 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 **3** が良好な収率で得られた。⁸

Table 1 Scope of Cu-catalyzed aromatic trifluoromethylation.

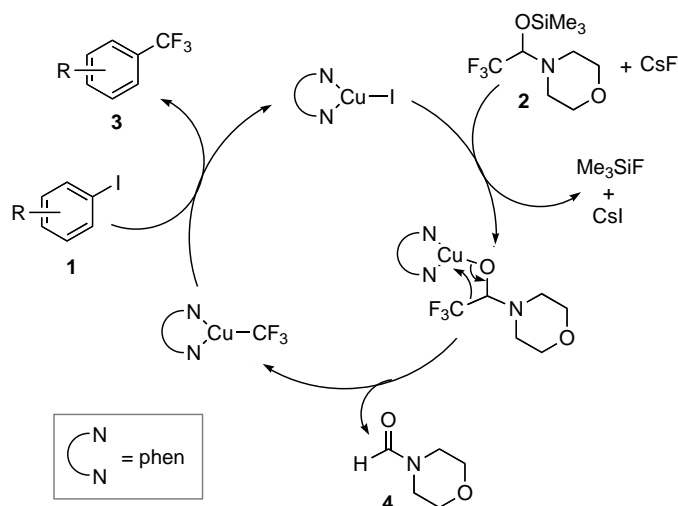
Entry	Iodoarene 1	Product 3	% Yield of 3 ^a	Entry	Iodoarene 1	Product 3	% Yield of 3 ^a
1			77	8			53
2, 3 ^b			90 90	9			53
4			47	10			40
5			93	11			57
6			60	12			97
7			97	13			95
				14			75

^a NMR yields, which were calculated by ¹⁹F NMR integration of products **3** relative to the trifluoromethoxybenzene internal standard.

^b The reaction was carried out in the presence of CuI (5 mol %) and phen (5 mol %).

本系では、トリフルオロメチルヘミアミナル誘導体**2**からホルムアミド**5**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。**Scheme 2**に示す触媒サイクル機構に基づいた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



4. まとめ

本研究期間において、「分子間トリフルオロメチル基移動」を鍵とする遷移金属クロスカップリング反応によって、トリフルオロメチル化芳香族化合物の新しい合成法を開拓できた。今回開発した手法は、位置選択的にトリフルオロメチル基を芳香環に導入できる点、操作の簡便性から、ドラッグスクリーニングの迅速化に大いに貢献するものと期待できる。

最後に、本研究を援助して頂きました公益財団法人アステラス病態代謝研究会に厚くお礼申し上げます。

5. 参考文献

- 1) Clark, J. H.; Wails, D.; Bastock, T. W. *Aromatic Fluorination*, CRC Press, Boca Raton, 1996.
- 2) Pd-catalyzed aromatic trifluoromethylation: (a) Kitazume, T.; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186. (b) Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648. (c) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679.
- 3) A review: Burton, D. J.; Yang, Z.-Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.
- 4) Cu-mediated aromatic trifluoromethylation: (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095. (b) McLoughlin, C. C. R.; Thrower, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921. (c) Matsui, K.; Tobita, R.; Ando, M. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1719. (c) Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91.
- 5) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
- 6) Araki, K.; Inoue, M. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2009234921 A 20091015, 2009.
- 7) Billard, T.; Langlois, B. R.; Blond, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8777.
- 8) Kondo, H.; Oishi, M.; Fujikawa, K.; Amii, H. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 1247.