

# 医薬品合成のための可逆的遷移金属触媒フッ素化反応

東北大学大学院薬学研究科 分子薬科学専攻 分子設計化学分野

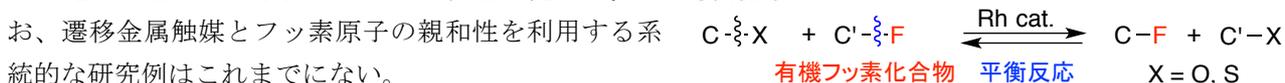
有澤 美枝子

## 1. 目的

複素環・芳香族エーテルは生理活性物質や機能性ポリマー等に多く含まれる部分構造であり、複素環ハロゲン化物とフェノールの縮合により得られる。一般に、複素環・芳香族エーテル C-O 結合は安定で反応性に乏しいが、逆反応である複素環ハロゲン化物 C-X 結合に変換できれば、新しい複素環・芳香族ハロゲン化物の合成法になるとともに、不活性基質の再利用化につながる。ところで、生物活性物質の特定の位置にフッ素原子を導入すると、毒性が著しく低下したり、薬効が増大することがあるので、医薬品開発において有機フッ素化合物を自在に合成することが求められる。ところが、有機フッ素化合物は天然にはほとんど存在しないので、選択的フッ素化反応が必要となる。フッ素源としてはフッ化水素やフッ素ガスが安価であるが、高反応性でかつ腐食性と毒性が強い。そのため、DAST などの求核的フッ素化剤と *N*-フルオロピリジニウム塩などの求電子的フッ素化剤によるフッ素化が行われている。しかし、これらは塩基性あるいは酸化条件を必要としたり、吸湿性が高く熱安定性が低い等の問題がある。取扱い容易で選択的にフッ素化する手法の開発が強く望まれる。

これまでに私は、ロジウム触媒単結合メタセシス反応による有機イオウ・リン化合物の平衡的触媒合成を行った。この過程で、平衡を望みの物質生成に移動する方法を開発した<sup>1)</sup>。本研究ではこれを基質として、様々な含フッ素有機化合物の効率的合成の新しい方法論の開発に取り組んだ。具体的には、平衡的ロジウム触媒単結合メタセシス反応を利用して、複素環エーテル C-O 結合を C-F 結合に変換する高効率反応を開発した (Scheme 1)<sup>2)</sup>。ここでは、取扱い容易で安定な有機フッ素化合物 C-F 結合をフッ素化剤に用いて、従来法に比べて穏やかな条件下でフッ素化を実現した。な

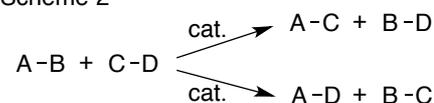
Scheme 1



## 2. 方法

有機フッ素化合物の合成において、平衡的単結合メタセシス反応を活用して C-F 結合の生成と切断を順次相互的に検討する。単結合メタセシスとは、二つの単結合 (A-B + C-D) 間で結合切断再配列が起こり、新しく二種の生成物 (A-C + B-D あるいは A-D +

Scheme 2



B-C) を与える反応を指す (Scheme 2)。この反応は平衡反応である。従って、平衡を望みの化合物生成にシフトさせる方法が必要になり、有機イオウ・リン化合物の合成研究の過程で、有機共反応剤を用いる平衡制御法を開発した<sup>1)</sup>。以上の背景をもとに、本研究では、有機ヘテロ元素化合物 C-X 結合 (X = heteroatom) を有機フッ素化合物 C-F 結合に変換する方法として、有機フッ素化合物をフッ素化剤に用いる平衡的ロジウム触媒単結合メタセシス反応を利用する。ここでは、取扱い容易で安定なフルオロベンゼンをフッ素源として用いて、中性条件下触媒的フッ素化を検討する。高化学エネルギー化合物である金属塩基を用いず、省エネルギーで無機廃棄物を生じない反応を達成する。平衡反応になることが予想されるので、平衡制御により C-F 結合の生成と変換及び分解を可逆的に行う方法を合わせて検討する。本研究では、有機化合物中の C-X 結合を中性条件下直接可逆的にフッ素化する方法を確立する。

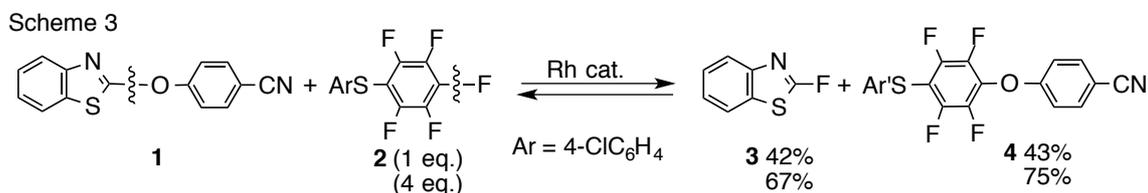
## 3. 結果

### 1) 複素環エーテル C-O 結合活性化を伴う芳香族・複素環化合物の触媒的フッ素化反応<sup>2)</sup>

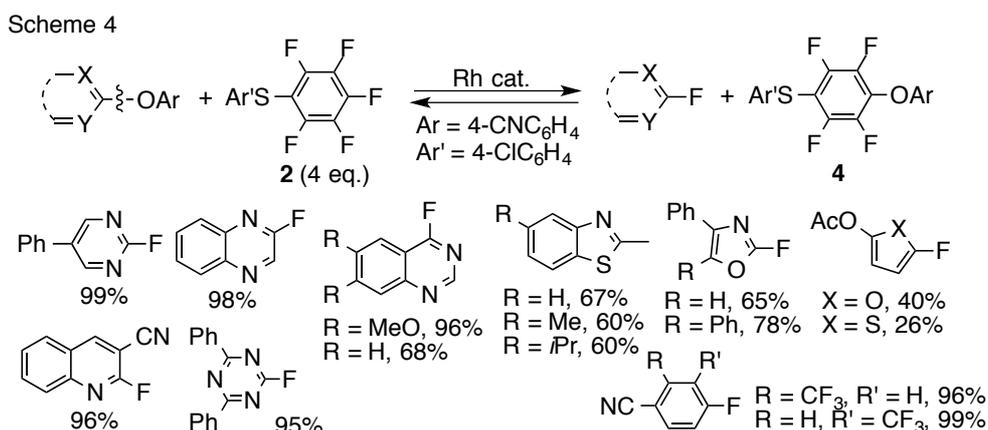
ロジウム触媒単結合メタセシス反応を利用して、有機化合物中に多く含まれる C-O 結合を直接触媒的に C-F 結合に変換する反応を開発した。特に、医薬品等開発時の利用を指向して、芳香族化合物、複素環化合

物群のフッ素化を検討した。

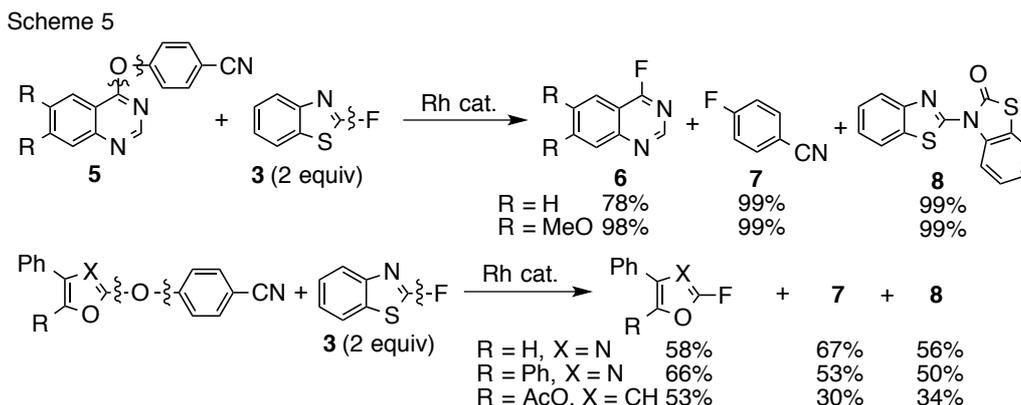
RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 触媒と dppBz 存在下、ベンゾチアゾリル-4-シアノフェニルエーテル **1**<sup>3)</sup> と *p*-クロロフェニルチオペンタフルオロベンゼン **2** をクロロベンゼン中 3 時間加熱還流した。その結果、2-フルオロベンゾチアゾール **3** (42%) とアリアルエーテル **4** (43%) を与えた (Scheme 3)。本反応は、ロジウム触媒と二座配位子の添加が必須である。**3** と **4** を再び同触媒下反応させると、逆反応が進行し、エーテル **1** (43%) 及びペンタフルオロベンゼン **2** (42%) が得られた。このことから本反応は平衡反応であり、これに伴って、**2** を 4 当量用いると **3** の収率は 67% に向上した。また、この結果は、**2** 及び **3** を **1** 及び **4** のエーテル C-O 結合のフッ素化剤として利用できることを示す。



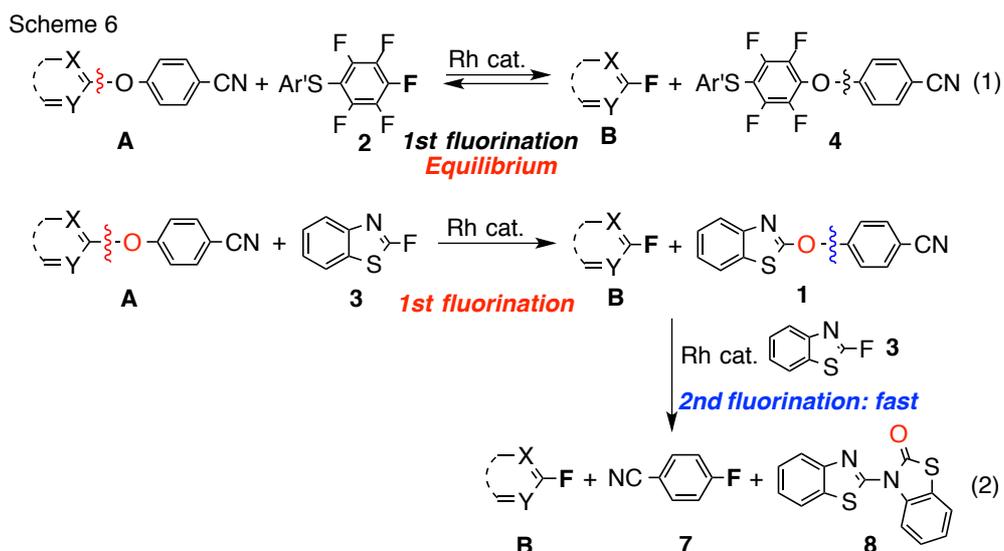
本反応は、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、フリル、チエニル基を有する五員環複素環エーテル、キナゾリル、キノリニル、トリアジル基を有する六員環複素環エーテル及び電子吸引性基を有する芳香族エーテルに適用でき、多様な複素環・芳香族フッ素化合物が収率良く得られた (Scheme 4)。安定な有機フッ素化合物をフッ素化剤に用いて、中性条件下触媒的に、フッ素原子を芳香環上から複素環上へ転移できる点が特徴である。



この研究の過程で、フルオロベンゾチアゾール **3** をフッ素化剤として用いると、複素環・芳香族エーテルの二ヶ所の C-O 結合をフッ素化して、複素環フッ化物と芳香族フッ化物を与えることがわかった。4-(4-キナゾリニルオキシ)ベンゾニトリル **5** と **3** をロジウム触媒下反応させると、4-フルオロキナゾリン **6** (78%) と 4-フルオロベンゾニトリル **7** (99%) を与えた (Scheme 5)。また、エーテルの酸素原子はベンゾチアゾリル基が捕捉して二量体 **8** (99%) を与えた。置換オキサゾールやフランなどの電子豊富な 5 員環複素環エーテルに適用でき、複素環フッ化物と **7** を収率良く与えた。本反応は、ロジウム触媒的に複素環・芳香族エーテルの二ヶ所の C-O 結合のフッ素化を行うことができ、複素環フッ化物と芳香族フッ化物を効率よく与えた。



本反応の反応様式について考察した。フッ素化剤として *p*-クロロフェニルチオペンタフルオロベンゼン **2** を芳香族・複素環エーテル **A** と反応させると複素環 C-O 結合のみがフッ素化される (Scheme 6 (1))。ジアリールエーテル **4** は **2** と反応せず、生じた複素環フッ化物 **B** と反応して逆反応が進行する平衡反応系を与えた。これに対して、フルオロベンゾチアゾール **3** を用いると **A** の二カ所の C-O 結合をフッ素化できた (Scheme 6 (2))。即ち、**A** と **3** から 1 度目のフッ素化反応によって複素環フッ化物 **B** と 4-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)ベンゾにトリル **1** を与える。**3** による **1** の二度目のフッ素化が進行して、芳香族フッ化物 **7** と二量体 **8** を与える。本反応では、エーテル **1** は観測されないことから二度目のフッ素化反応は速く、効率的に二度のフッ素化が進行することが分かった。なお、本反応では、エーテルの酸素原子はベンゾチアゾリル基が捕捉して二量体 **8** を与える。ここでは、二量体 **8** が熱力学的に安定であるため、平衡をフッ素化合物 **B** と **7** の生成に移すことができたと考えている。従来法とは異なる安定な有機フッ素化合物をフッ素化剤に用いて、平衡を制御して複素環フッ素化合物を効率的に与えることを示した。



#### 4. 考察

ロジウム触媒を用いると有機フッ化物のフッ素原子を医薬品開発で重要な複素環エーテルに移動できることを示した。即ち、ペンタフルオロベンゼン **2** またはフルオロチアゾール **3** をフッ素化剤として、複素環・芳香族エーテルの触媒的フッ素化反応を開発した。複素環・芳香族エーテル C-O 結合を切断して C-F 結合に変換する本フッ素化反応には、以下の特徴がある。1) 安定な芳香族フッ素化合物をフッ素源として利用できること、2) 入手容易な複素環・芳香族エーテル C-O 結合を直接 C-F 結合に変換できること、3) 多様な芳香族・複素環フッ素化合物を合成できること、4) 平衡反応でありこれを制御することで、複素環・芳香族フッ素化合物の合成と変換・再利用が可能であること、5) 金属塩基を全く利用しないため金属廃棄物が全く副生しないことである。今後、平衡的ロジウム触媒単結合メタセシス反応<sup>4)</sup>によるフッ素化反応を利用して、生理活性物質を含む多様な有機フッ素化合物の効率合成法を確立する。

#### 5. 参考文献

- 1) Review: Arisawa, M., *Tetrahedron Lett.*, **55**, 3391-3399, **2014**.
- 2) Arisawa, M.; Tanii, S.; Tazawa, T.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.*, **52**, 11390-11393, **2016**.
- 3) Li, G.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M., *Chem. Commun.*, **50**, 4328-4330, **2014**.
- 4) 本研究に関連して、チオエステル C-S 結合のアルケンへの付加反応を開発した。Arisawa, M.; Tanii, S.; Yamaguchi, M., *Tetrahedron*, **71**, 6449-6458, **2015**.