

# 触媒的芳香族トリフルオロメチル化と関連反応

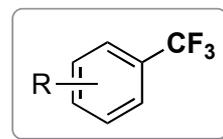
群馬大学理工学研究院分子科学部門

網井 秀樹

## 1. はじめに

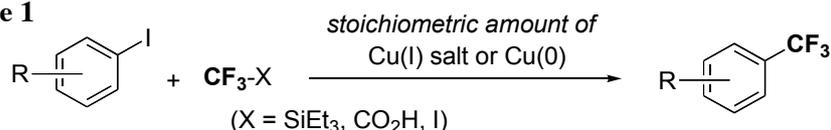
有機フッ素化合物は、医薬、農薬、液晶材料、高分子材料などの様々な産業分野において利用されている。特に、医薬開発における有機フッ素化合物が果たす役割は大きい。最近、芳香族化合物へのフルオロ基、およびトリフルオロメチル基の導入反応が大きな注目を浴びている<sup>1,2)</sup>。

芳香族トリフルオロメチル化合物 ( $\text{Ar-CF}_3$ ) の医薬品としての利用は顕著である。トリフルオロメチル基を有機分子に導入することにより、1) 脂溶性の向上、2) 電子的効果 (強い電子求引性)、3) 置換基としての特徴的な大きさ、4) 酸化的代謝の抑制 (強固な  $\text{C-F}$  結合) などが賦与できる<sup>3)</sup>。その結果、薬理効果の発現、生体内での吸収輸送の改善、作用選択性の向上が期待できる。現在では、多種の芳香族トリフルオロメチル化合物が市販されており、医薬、農薬などの開発には市販品のトリフルオロメチル化合成中間体を用いることが多い。高度に官能基化された芳香族母核に対し、位置選択的にトリフルオロメチル基を導入する手法は、今後、ドラッグ・スクリーニングなどの化合物探索、新規材料化合物の開発に役立つ技術となりうる。



ハロゲン化芳香族化合物を用いるトリフルオロメチル基導入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を導入できる点で合成化学的に有用である<sup>4,5)</sup>。

Scheme 1



しかしながら、従来の銅触媒トリフルオロメチル基導入反応においては、触媒効率が悪く、1 等量以上の銅触媒の使用を必要としていた。遷移金属の使用量削減という観点から、私たちは錯形成効果を活かして、触媒的芳香族トリフルオロメチル化反応の高効率化に取り組んだ。

## 2. 銅錯体形成による芳香族トリフルオロメチル化反応の高効率化

トリフルオロメチル基導入クロスカップリング反応において、「配位子を有する銅錯体を用いる反応加速効果」を期待し、従来は化学量論量の銅塩を要していた反応において銅触媒の使用量の低減化を目指した。すなわち、窒素 2 座配位子を配位させることにより、湧上らが開発した  $\text{CF}_3\text{SiEt}_3$  を用いるクロスカップリング反応<sup>5)</sup> に照準を絞り、1) 中心金属 (銅) への電子供与に伴うトリフルオロメチル銅中間

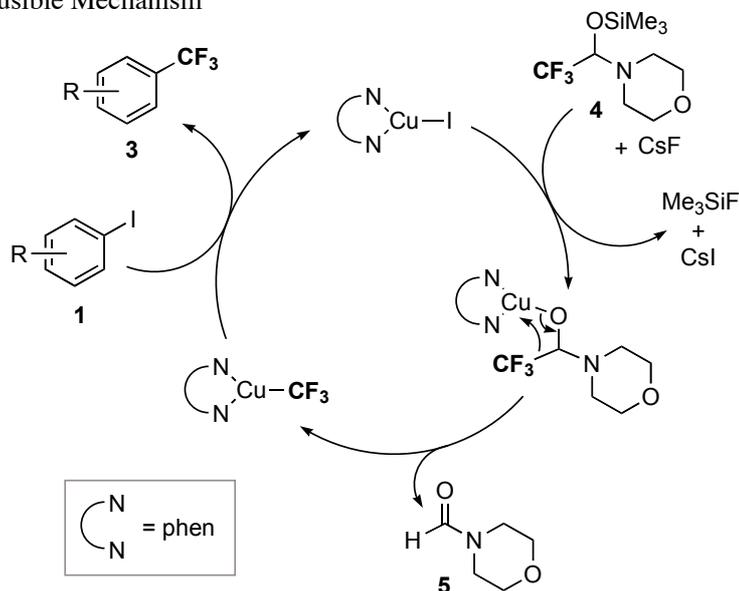


**Table 1**

$\text{Ar-I} \quad \mathbf{1} + \text{CF}_3\text{-C(OSiMe}_3\text{)-N(phen)-O} \quad \mathbf{4} \text{ (2 eq)} \xrightarrow[\text{CsF (2 eq), diglyme, 80 }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{CuI (10 mol\%), phen (10 mol\%)}} \text{Ar-CF}_3 \quad \mathbf{3}$			
entry	iodoarene <b>1</b>	product <b>3</b>	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ル誘導体 **4** 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基導入クロスカップリング反応が進行した<sup>8)</sup>。Scheme 4 に示す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すると考えられる。

**Scheme 4.** Plausible Mechanism



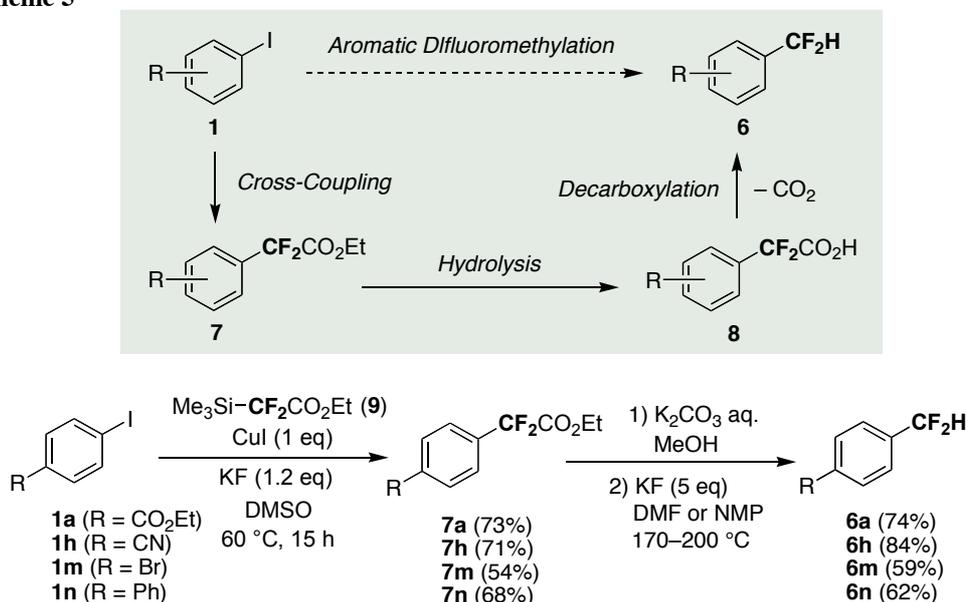
#### 4. 触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発

フッ素官能基の中でもジフルオロメチル基は、水素結合供与体として働くなど特異な性質を示す<sup>9)</sup>。芳香族ジフルオロメチル化合物を得る方法として、芳香族ハライドとジフルオロメチル銅 ( $\text{HCF}_2\text{Cu}$ ) とのクロスカップリング反応が有効であると考えられるが、 $\text{HCF}_2\text{Cu}$  は熱的に不安定な化合物であり<sup>10)</sup>、これまでに  $\text{HCF}_2\text{Cu}$

を用いて芳香族ジフルオロメチル化を実施した報告例がなかった。

私たちは、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、以下に示す脱炭酸ルートを考案した (Scheme 5)<sup>11)</sup>。

Scheme 5



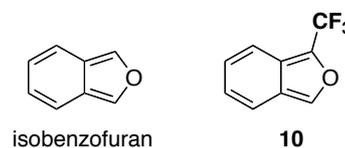
ジフルオロ酢酸エチルエステル部位導入源として、 $\alpha$ -シリルジフルオロ酢酸エステル ( $\text{Me}_3\text{Si}-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , **9**) を用いた。ジメチルスルホキシド溶媒中、1 当量のヨウ化銅、及びフッ化カリウム存在下、ヨウ化アリアル **1** に対し  $\alpha$ -シリルエステル **9** を反応させると、良好な収率で目的の芳香族ジフルオロ酢酸エステル **7** が得られた。エチルエステル **7** の加水分解後、得られたカルボン酸 **8** の脱炭酸反応を検討した。非常に興味深いことに、本脱炭酸反応には、フッ化カリウムなどのフッ化物塩が顕著な触媒活性を示した。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 **8** の脱炭酸反応が円滑に進行し、良好な収率で芳香族ジフルオロメチル化合物 ( $\text{Ar}-\text{CF}_2\text{H}$ , **6**) に誘導することができた。

## 5. トリフルオロメチル化イソベンゾフランの発生と合成化学的応用

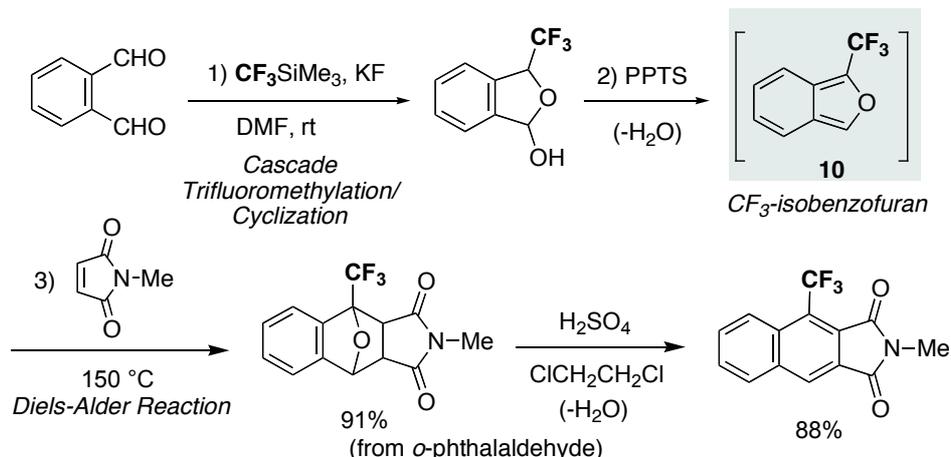
イソベンゾフラン(2-ベンゾフラン) は、*o*-キノジメタン骨格を有するヘテロ芳香族化合物である。無置換のイソベンゾフランは、反応性が非常に高く、速やかに重合を起こす。イソベンゾフランは Diels-Alder 反応のジエン成分として働く有用な反応中間体である。

トリフルオロメチル基を有するイソベンゾフランは、これまでに合成例が報告されていない。私たちは、カスケード環化反応によるトリフルオロメチル化イソベンゾフラン(**10**)の発生とその合成化学的応用を試みた。

フッ化物イオン存在下、*o*-フタルアルデヒドに  $\text{CF}_3-\text{SiMe}_3$  を作用させると、求核的トリフルオロメチル化/分子内アセタール化/酸触媒による脱水を経て、トリフルオロメチル基を有するイソベンゾフラン(**10**)が発生した (Scheme 6)<sup>12)</sup>。



Scheme 6



反応系中で発生したイソベンゾフラン **10** と様々なアルケンとの[4+2]環化付加を検討し、官能基を有するトリフルオロメチル化ナフタレンに誘導した。本手法は、トリフルオロメチル基を有する高次  $\pi$  共役化合物の合成に適用できる。

## 6. おわりに

芳香族トリフルオロメチル化反応の進展について概説した。触媒的芳香族フッ素化、および芳香族トリフルオロメチル化は、現在世界中で活発に研究が行われており、その分、競争が非常に激しい分野である<sup>1,2)</sup>。今後の研究が発展し、多くの分野において役立つ技術が生み出されると期待している。

## 7. 参考文献

- 1) Reviews on catalytic aromatic fluorination: (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, 473, 470. (b) 古谷 建; Ritter, T. *有機合成化学協会誌* **2011**, 69, 48.
- 2) Reviews on catalytic aromatic trifluoromethylation: (a) Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 9322. (b) Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V. D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 2161. (c) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475. (d) 網井 秀樹 *有機合成化学協会誌* **2011**, 69, 752. (e) Besset, T.; Schneider, C.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5048. (f) Jin, Z.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 67. (g) 網井 秀樹 *ファルマシア* **2014**, 50, 19.
- 3) 日本学術振興会フッ素化学第 155 委員会編「フッ素化学入門 2010—基礎と応用の最前線—」(三共出版), 2010 年 3 月.
- 4) Cu-mediated aromatic trifluoromethylation: (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4095. (b) McLoughlin, V. C. R.; Thrower, J. *Tetrahedron* **1969**, 25, 5921. (c) Matsui, K.; Tobita, R.; Ando, M. *Chem. Lett.* **1981**, 10, 1719.
- 5) Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 91.
- 6) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
- 7) Billard, T.; Langlois, B. R.; Blond, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8777.
- 8) Kondo, H.; Oishi, M.; Fujikawa, K.; Amii, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1247.

- 9) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626.
- 10) (a) Burton, D. J.; Hartgraves, G. A.; Hsu, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3699. (b) Burton, D. J.; Hartgraves, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1198. (c) Eujen, R.; Hoge, B.; Brauer, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *519*, 7.
- 11) (a) Fujikawa, K.; Fujioka, Y.; Kobayashi, A.; Amii, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560. (b) Fujikawa, K.; Kobayashi, A.; Amii, H. *Synthesis* **2012**, *44*, 3015.
- 12) Nishina, Y.; Shinada, S.; Amii, H. *to be submitted*.