

9. HCF₃ を利用した新規 CF₃ 基導入反応の開発

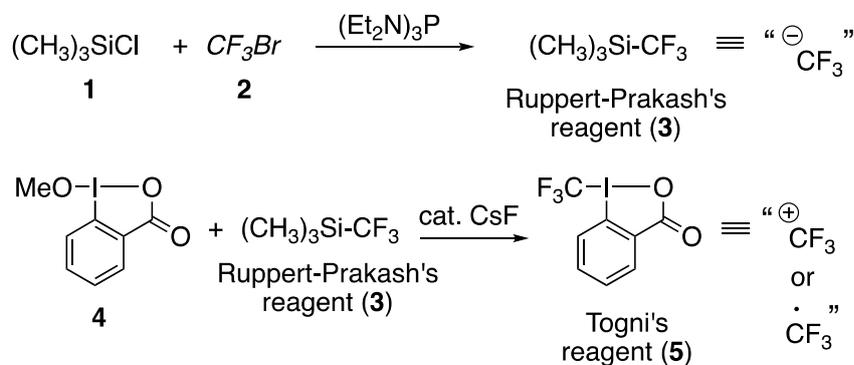
佐藤 美洋

北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学部門 創薬化学分野 精密合成化学研究室

Key words : トリフルオロメチル化, フルオロホルム, HCF₃, 遷移金属, 銅

緒言

フッ素 (F) は、全元素中でもっとも大きな電気陰性度を持つが、立体的には水素 (H) の次に小さな原子半径を持つ。そのため、生物活性化合物中の H 原子を F に置換した化合物は、その性質が大きく変化するものの、生体はその変化を立体的に認識できず、生体内に取り込まれることが知られている。トリフルオロメチル (CF₃) 基は、F 原子による効果が顕著な官能基である。アルキル基の一種であるが、塩素原子と同程度の電子求引性を示し、またイソプロピル基に匹敵する嵩高さを持っている。CF₃ 基の導入により、化合物の疎水性の向上や体内での代謝安定性が向上することも知られており、CF₃ 基を含有する医薬品も数多く開発されてきた。以上のような背景から、有機合成化学において CF₃ 基を化合物に効率よく導入するための反応の開発が活発に行われてきた。一般に、「求核性 CF₃ 化試薬」としては Ruppert-Prakash 試薬 (3) [1, 2] が、また「求電子性 CF₃ 化試薬」としては Togni 試薬 (5) [3] の汎用性が高く、様々な CF₃ 基導入反応に CF₃ 源として用いられている。しかし、これらの試薬の合成においては「モントリオール議定書」で国際的に使用が厳しく規制されているオゾン破壊物質 CF₃Br (2) を必要とすることが問題となる (図 1)。

図 1. 汎用される CF₃ 化試薬とその合成法

ところで、フルオロホルム (HCF₃、別名 フロン 23 (HFC-23)) は、テフロンやフロン系冷媒などの工業生産時に大量に生じる副産物であり、地球温暖化係数 (GWP) も CO₂ の約 12,000 倍 (GWP = 11,700) を示す強力な温室効果ガスとして知られている。この「やっかいな廃棄物」である HCF₃ を有機合成において CF₃ 源として利用できれば、安価で且つ地球環境保全の観点からも理想的な CF₃ 基導入反応になり得る。本研究課題では、反応性の低い HCF₃ を CF₃ 源として利用するための新規 CF₃ 基導入反応の検討を行った。その結果、ヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応において、化学量論量の Cu 錯体を必要とするものの Ruppert-Prakash 試薬の代わりに HCF₃ を CF₃ 源として用いることができることを見出した。また、上記の反応の触媒反応への展開を目指し、新しい Cu 錯体の開発にも取り組んできた。以下に、その検討の経過を報告する。

方法、結果、および考察

1. HCF₃をCF₃源として用いたヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応の検討

Cu 錯体存在下、Ruppert-Prakash 試薬 (Et₃SiCF₃) を用いるとヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応が進行することが 1991 年に瀧上らにより見出された (図 2、式 1) [4]。また、2009 年には網井らにより、ほぼ同条件下、1,10-phenanthroline (phen) を配位子として用いると、本反応が触媒的に進行することが見出された (図 2、式 2) [5]。

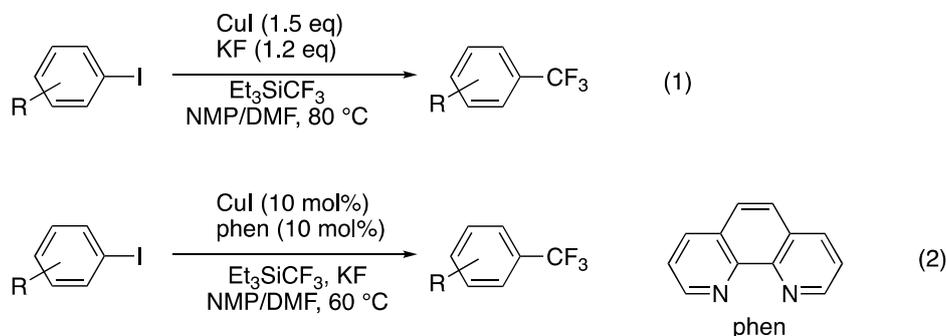
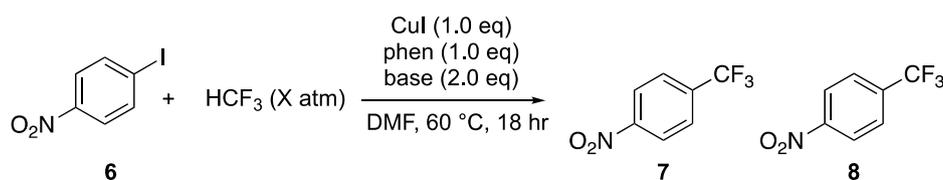


図 2. Ruppert-Prakash 試薬によるヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応

上記の反応では、Et₃SiCF₃とKFとの反応によりCF₃アニオン種が生成し、CuIとの反応によって活性種であるCu-CF₃錯体が生成していると考えられる。phenを配位子とした際に反応が触媒的に進行したのは、おそらくphenの高い電子供与能によりCu-CF₃錯体の反応性が向上したためであると推測される。従って、HCF₃をCF₃源として用いた反応においてもCF₃アニオン種を系内で発生させることができれば、同様の反応が進行するはずであると考えた。そこで、図 1 式 2 の条件を参考にし、まず化学量論量のCuI錯体および配位子としてphenを用いた反応条件下、Ruppert-Prakash 試薬の代わりにHCF₃を用いても反応が進行するかを検証することとした (表 1)。

表 1. HCF₃を用いたCu錯体によるヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応



entry	CF ₃ H (X atm)	base	yield (%)		
			7 ^a	8 ^b	6 rec. ^b
1	1	^t BuOK	18	20	16
2	1	LHMDS	-	14	31
3	1	KHMDS	12	12	18
4	1	KF/N(TMS) ₃	-	-	quant.
5	1	CsF/N(TMS) ₃	18	41	37
6	2	^t BuOK	8	22	-
7	2	KHMDS	23	16	16
8	2	CsF/N(TMS) ₃	49	7	21

(a) Yields were determined by ¹⁹F NMR analysis.

(b) Yields were determined by ¹H NMR analysis.

HCF₃のp*K*_aは25~28であるとされており、強塩基で処理するとCF₃アニオン種が生成するが、生じたCF₃アニオン種は非常に不安定であり容易に分解することが知られている。そこで、基質として1-iodo-4-nitrobenzene (**6**)を用いた反応において、まず塩基の検討を行った。1 atmのHCF₃雰囲気下、塩基として*t*BuOKを用いた反応ではトリフルオロメチル化体**7**が18%の収率で得られたものの脱ヨウ素体**8**が副生し、16%の原料**6**も回収された(エントリー1)。塩基をLHMDS、KHMDS、あるいはKF/N(TMS)₃から系内でKHMDSを調製する条件に変え反応を行なったが、トリフルオロメチル化体**7**の収率の改善には至らなかった(エントリー2~4)。一方、CsF/N(TMS)₃から系内でCsHMDSを調製する条件下反応を行ったところ、トリフルオロメチル化体**7**の収率はエントリー1と同程度であったが、脱ヨウ素体**8**及び原料**6**の回収も含めた全体的なマスバランスが向上することがわかった(エントリー5)。そこで、更にトリフルオロメチル化体**7**の収率の向上を目指し、反応溶液中の溶存HCF₃を増加させるべく、HCF₃圧を2 atmにして再度塩基の検討を行った。*t*BuOKを用いた反応では、1 atmのHCF₃よりも**7**の収率の低下が見られたものの、KHMDS、あるいは系内でCsHMDSを調製する条件下での反応では収率の向上が見られ、特にCsHMDSを用いた反応では**7**の収率が49%まで向上した(エントリー6~8)。一方、エントリー7及び8の条件下、HCF₃圧を5 atmまで増加させ反応を行なった場合はトリフルオロメチル化体**7**が全く得られなかった。また、エントリー8の条件下、CuI 錯体およびphenを触媒量まで低減すると、やはりトリフルオロメチル化体**7**は得られないこともわかった。

上記の検討から、適切な塩基を選択することにより、ヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応においてRuppert-Prakash 試薬の代わりにHCF₃を用いることができることが明らかとなった。しかし、触媒サイクルの形成には至っておらず、次により反応性の高いCu 錯体の開発を目指すこととした。

2. 二座配位型NHC-Cu 錯体の設計と合成

先に述べた通り、Cu 錯体存在下、Ruppert-Prakash 試薬 (Et₃SiCF₃)を用いたヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応において phen を配位子として用いると反応が触媒的に進行する。この理由として、phen の高い電子供与能によりCu-CF₃錯体の反応性が向上したためであると考えられている。このことは、本反応において電子求引性置換基を持つ基質の場合、良好な収率でトリフルオロメチル化反応が進行するのに対し、電子供与性置換基を持つヨウ化アリーでは収率が低下することとも矛盾しない。一方、上述のHCF₃をCF₃源として用いた反応においては触媒サイクルが形成できなかったこともあり、より高活性なCu 錯体の合成を行うこととした。そこで、phen よりも更にCu 触媒の電子密度を向上させるための配位子として、二座配位型含窒素ヘテロカルベン (NHC) 配位子を用いることを計画した(図3)。

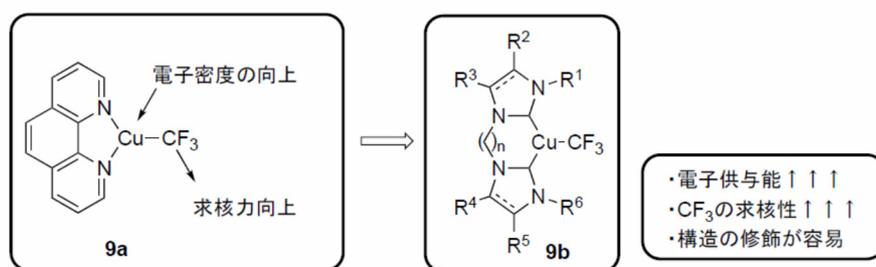
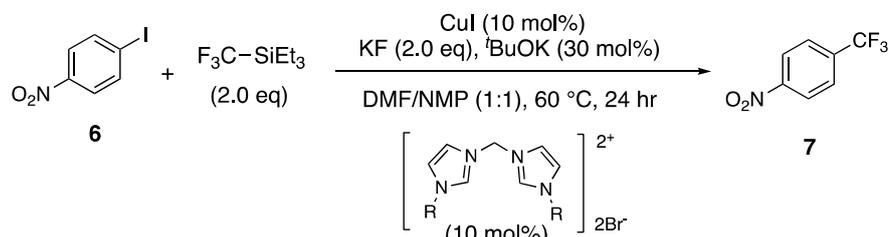


図3. 二座配位型NHC-Cu 錯体の設計

すなわち、電子供与能が非常に高いNHCをリンカーで連結した配位子をもつCu 錯体**9b**では、phenを配位子としたCu 錯体**9a**より高活性となることが期待され、**9a**では反応しない塩化アリーの基質としての適用やHCF₃をCF₃源として用いたトリフルオロメチル化反応の触媒反応化へと展開できるのではないかと考えた。

そこでまず、図2式2のRuppert-Prakash 試薬をCF₃源として用いたヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応を標準反応として、合成した種々の二座NHC配位子の機能評価を行なった(表2)。イミダゾール環N上の置換基としてイソプロピル基、メチル基、及びシクロヘキシル基を持つ配位子を用いて反応を行なったところ、トリフルオロメチル化体**7**は得られるものの低収率に留まった(エントリー1~3)。一方、N上の置換基として芳香環を有する配位子を用いると、ほとんど生成物は得られなかった(エントリー4~5)。

表2. イミダゾール型二座NHC配位子を用いたヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応



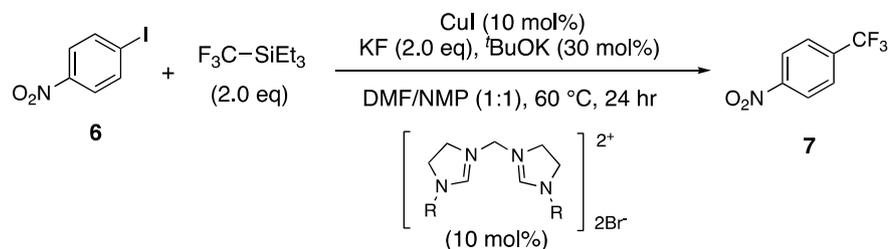
entry	ligand	yield (%)		entry	ligand	yield (%)	
		7 ^a	SM rec. ^b			7 ^a	SM rec. ^b
1	R = ^t Pr	21	51	4	R =	6	69
2	R = Me	20	51	5	R =	6	64
3	R =	10	62				

(a) Yields were determined by ¹⁹F NMR analysis.

(b) Yields were determined by ¹H NMR analysis.

そこで次にイミダゾリン環を持つNHC配位子について検討した (表3)。

表3. イミダゾリン型二座NHC配位子を用いたヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応



entry	ligand	yield (%)		entry	ligand	yield (%)	
		7 ^a	SM rec. ^b			7 ^a	SM rec. ^b
1	R = ^t Pr	43	37	4	R =	21	56
2	R = Me	43	36	5	R =	45	33
3	R =	50	25				

(a) Yields were determined by ¹⁹F NMR analysis.

(b) Yields were determined by ¹H NMR analysis.

イミダゾリン環N上にイソプロピル基やメチル基を持つ配位子では、トリフルオロメチル化体7の収率が43%を示した(エントリー1~2)。また、シクロヘキシル基の場合には、収率が50%に向上した(エントリー3)。一方、N上の置換基として芳香環を持つ配位子を用いた場合には、2,6-ジイソプロピルフェニル基を有する配位子の時に、エントリー1~3と同程度の収率でトリフルオロメチル化体7が生成した(エントリー4~5)。

一般に、イミダゾリン骨格をもつ二座 NHC 配位子の方が電子供与性が高いことが知られており、表 2 及び 3 の結果は Cu 錯体上の電子密度が反応の効率に影響を与えるという当初の予想と一致しているものの、phen 配位子を凌駕する配位子を見出すには至っていない。今後は更に、NHC の構造の最適化、及び 2 つの NHC を結ぶリンカーの長さや構造の調整を通して、より高活性な Cu 錯体の創製を目指したい。また、それらの Cu 錯体を用い、最終目標である HCF₃ を利用した新しい CF₃ 基導入反応の開発へと展開させたいと考えている。

共同研究者・謝辞

本研究は、北海道大学大学院薬学研究院精密合成化学研究室で行われたものであり、共同研究者の大西英博准教授、並びに実験を担当した近江祐樹修士に感謝いたします。また、本研究に対しご援助いただきました公益財団法人上原記念生命科学財団に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Ruppert I, Schlich K, Vollbach W. Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane. *Tetrahedron Lett* 1984;25(21):2195-8. DOI:10.1016/s0040-4039(01)80208-2.
- 2) Prakash GKS, Krishnamurti R, Olah GA. Synthetic methods and reactions. 141. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A trifluoromethide equivalent. *J Am Chem Soc.* 1989 Jan 1;111(1):393-395. DOI: 10.1021/ja00183a073
- 3) Kieltch I, Eisenberger P, Togni A. Mild electrophilic trifluoromethylation of carbon- and sulfur-centered nucleophiles by a hypervalent iodine(III)-CF₃ reagent. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2007;46(5):754-7. PMID: 17154193
- 4) Urata H, Fuchikami T. A novel and convenient method for trifluoromethylation of organic halides using CF₃SiR₃/KF/Cu(I) system. *Tetrahedron Lett* 1991;32(1):91-4. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)71226-3.
- 5) Oishi M, Kondo H, Amii H. Aromatic trifluoromethylation catalytic in copper. *Chem Commun (Camb).* 2009 Apr 14;(14):1909-11. DOI: 10.1039/b823249k. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19319442