

【目的】 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。そのため、有機合成化学においては CF₃基を化合物に導入するための反応開発が活発に行われてきた。しかし、現在 CF₃基の導入に汎用される Ruppert-Prakash 試薬や Togni 試薬は、その合成の際に国際的に使用が厳しく規制されている CF₃Br を必要とし、実用面で問題点が多い。本研究では、テフロンなどの生産時に大量に生じる副産物のフルオロホルム (HCF₃、別名 フロン 23 (HFC-23)) を利用する新規 CF₃基導入反応の開発を目的とする。

【方法】 Cu 触媒によって進行するヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応において、通常使用される 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かどうかを検討した。また、本反応の実用性を拡大するため高活性な Cu 錯体の創製を目指し、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) 配位子を設計・合成し、上記の反応に適用することでその機能評価を行なった。

【結果】 ヨウ化アリーのトリフルオロメチル化反応は、Cu 錯体存在下、Ruppert-Prakash 試薬 (Me₃SiCF₃) を用いることで進行することが 1991 年に瀧上らにより見出され、2009 年には網井らにより配位子として 1,10-phenanthroline を用いることにより触媒的に進行することが見出されている。そこで、本反応において Ruppert-Prakash 試薬の代わりに HCF₃ を用いることができるか検討した。その結果、2 atm の HCF₃ 雰囲気下、1-iodo-4-nitrobenzene のトリフルオロメチル化は、1,10-phenanthroline を配位子とした Cu 錯体を用いると、量論量の Cu 錯体を必要としたものの進行し、対応する生成物が 49%の収率で得られることを見出した。

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

