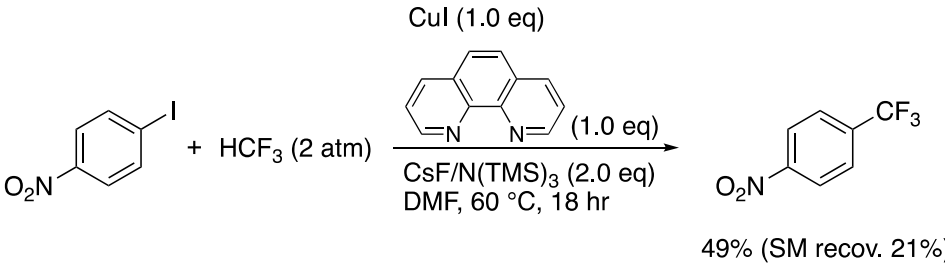
9　HCF_3を利用した新規CF_3基導入反応の開発	佐藤　美洋

【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（CF_3）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。CF_3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、CF_3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CF_3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CF_3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CF_3Br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（HCF_3、別名 フロン23（HFC-23））を利用する新規CF_3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ル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HCF_3をCF_3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】ヨウ化アリールのトリフルオロメチル化反応は、Cu錯体存在下、Ruppert-Prakash試薬（Me_3SiCF_3）を用いることで進行することが1991年に渕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HCF_3を用いることができるか検討した。その結果、2 atmのHCF_3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。

HCF_3を用いたCu錯体によるヨウ化アリールのトリフルオロメチル化反応



9. HCF_3を利用した新規CF_3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，HCF_3，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（CF_3）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。CF_3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、CF_3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CF_3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CF_3化試薬」としてはRuppert-Prakash試薬（**3**）［1，2］が、また「求電子性CF_3化試薬」としてはTogni試薬（**5**）［3］の汎用性が高く、様々なCF_3基導入反応にCF_3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CF_3Br（**2**）を必要とすることが問題となる（図1）。

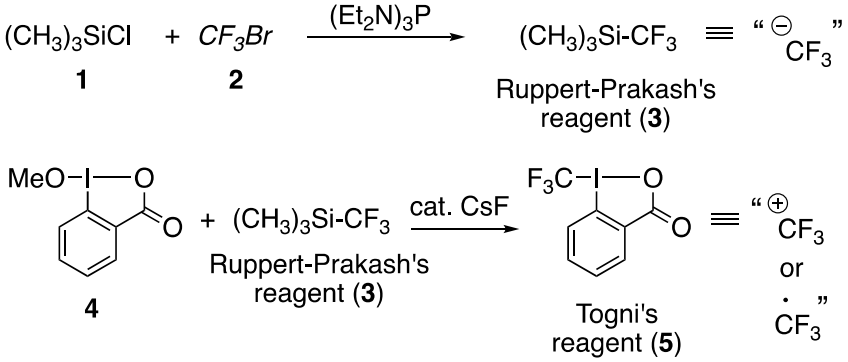


図1. 汎用されるCF_3化試薬とその合成法

ところで、フルオロホルム（HCF_3、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CO_2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HCF_3を有機合成においてCF_3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CF_3基導入反応になり得る。本研究課題では、反応性の低いHCF_3をCF_3源として利用するための新規CF_3基導入反応の検討を行った。その結果、ヨウ化アリール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HCF_3をCF_3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. HCF_3をCF_3源として用いたヨウ化アリール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（Et_3SiCF_3）を用いるとヨウ化アリールのトリフルオロメチル化反応が進行することが 1991 年に渕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］。

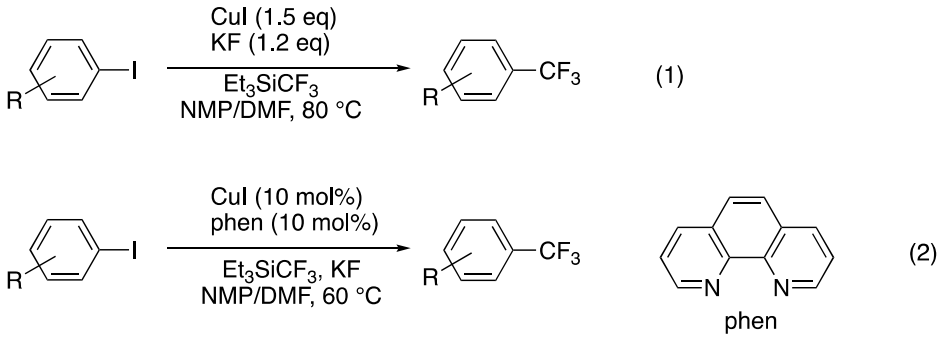
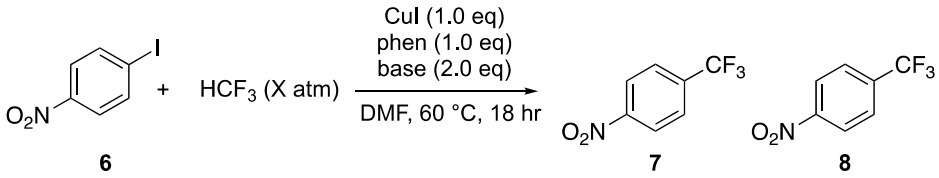


図 2. Ruppert-Prakash 試薬によるヨウ化アリールのトリフルオロメチル化反応

上記の反応では、Et_3SiCF_3 と KF との反応により CF_3 アニオン種が生成し、CuI との反応によって活性種である $Cu\text{-}CF_3$ 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 $Cu\text{-}CF_3$ 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、HCF_3 を CF_3 源として用いた反応においても CF_3 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 HCF_3 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. HCF_3 を用いた Cu 錯体によるヨウ化アリールのトリフルオロメチル化反応



6 **7** **8**

entry	CF_3H (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 ^{19}F NMR analysis.
(*b*) Yields were determined by ^{1}H NMR analysis.

HCF_3 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 CF_3 アニオン種が生成するが、生じた CF_3 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 HCF_3 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 HCF_3 を増加させるべく、HCF_3 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 HCF_3 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、HCF_3 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、ヨウ化アリール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 HCF_3 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（Et_3SiCF_3）を用いたヨウ化アリール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-CF_3 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ルでは収率が低下することとも矛盾しない。一方、上述の HCF_3 を CF_3 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）。

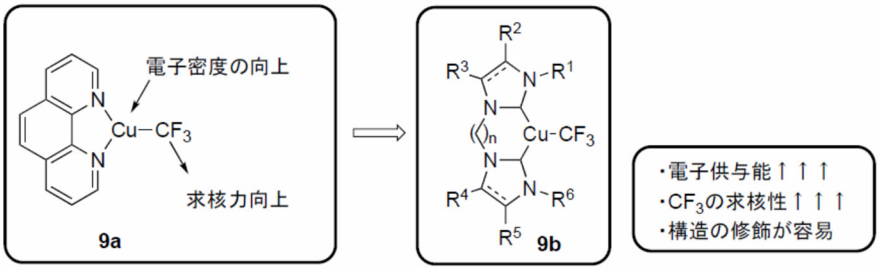
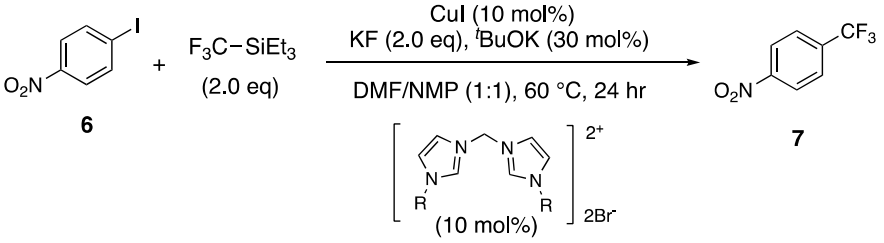


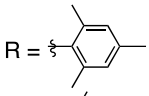
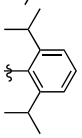
図 3. 二座配位型 NHC-Cu 錯体の設計

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ルの基質としての適用や HCF_3 を CF_3 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 CF_3 源として用いたヨウ化アリール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ルのトリフルオロメチル化反応

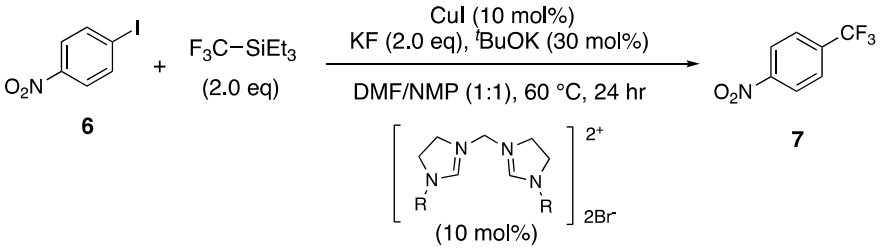


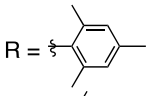
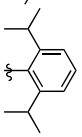
entry	ligand	yield (%) 7[a]	yield (%) SM rec.[b]	entry	ligand	yield (%) 7[a]	yield (%) SM rec.[b]
1	R = ^{i}Pr	21	51	4	R = 	6	69
2	R = Me	20	51	5	R = 	6	64
3	R = 	10	62				

(a) Yields were determined by ^{19}F NMR analysis.
(b) Yields were determined by ^{1}H 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ルのトリフルオロメチル化反応



entry	ligand	yield (%) 7[a]	yield (%) SM rec.[b]	entry	ligand	yield (%) 7[a]	yield (%) SM rec.[b]
1	R = ^{i}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 ^{19}F NMR analysis.
(b) Yields were determined by ^{1}H 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 HCF_3 を利用した新しい CF_3 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, Volbach W. Die ersten CF_3-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) Kieltsch I, Eisenberger P, Togni A. Mild electrophilic trifluoromethylation of carbon- and sulfur-centered nucleophiles by a hypervalent iodine(III)-CF_3 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 $CF_3SiR'_3$/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