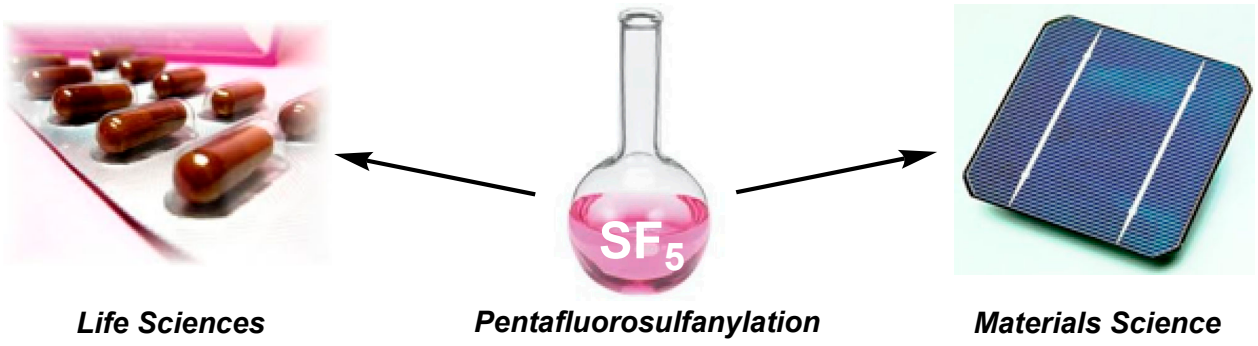
106　芳香環への直接的なSF$_5$基導入法の開発	平野　圭一

【目的】ペンタフルオロスルファニル（SF_5）基は「熱的に極めて安定」であるのみならず、強酸性・強塩基性条件および遷移金属による分解も受けない「化学的にも極めて安定」な置換基である。また、SF_5 基は CF_3 基よりも強力な誘起効果（Hammett 置換基定数 σ_I : $SF_5 = 0.55$ vs. $CF_3 = 0.39$）と高い脂溶性を示すことから（Hansch 疎水性定数 π : $SF_5 = 1.51$ vs. $CF_3 = 1.09$）スーパー CF_3 基と呼ばれ、「生理活性分子の CF_3 基を SF_5 基に置き換えることによる活性のチューニング」や、「新たな含 SF_5 分子のデザインによる機能の創出」が注目を集めている。しかしながら、Sheppard による初の SF_5–ベンゼン類の合成から 56 年を経た今日においても SF_5 基の有機合成化学はまだまだ黎明期にあり、その導入には厳しい反応条件が要求される。本研究の目的は、銅アート塩基を用いて（ヘテロ）芳香族 C–H 結合を官能基許容性よくメタル化し、銅の酸化還元反応を活かして様々な芳香環に SF_5 基を位置・化学選択的に導入する一般的な方法を開発することである。

【方法】我々は、これまでに銅アート塩基による芳香環のオルトメタル化反応と生じる芳香族銅アート中間体の酸化還元反応（$Cu^{I} \rightarrow Cu^{III} \rightarrow Cu^{I}$）を組み合わせることにより、芳香族 C–H 結合が高い官能基許容性をもって水酸基およびアミノ基に変換され、複雑に置換されたフェノールとアニリンが一挙に得られることを見出している。これを基に SF_5 基の化学の新展開として、芳香族銅アート種に酸化的な SF_5 源、すなわち SF_5–Cl / SF_5–Br を作用させることにより、銅の酸化還元能を利用した芳香環の直接的 SF_5 化反応を目指した。中心金属の酸化還元能をもたない、あるいは乏しい典型有機金属試薬を用いると、アリールアニオンが SF_5–X のハロゲン原子を攻撃してハロベンゼン誘導体が得られるのに対し、銅を中心金属とした場合には銅原子の酸化が優先して Ar– [Cu^{III}] –SF_5 が発生し、素早い還元的脱離を経て Ar–SF_5 類が得られると期待した。

【結果】本研究遂行に必要な SF_5–Cl / SF_5–Br の国内生産はなく、米国からの高腐食性ガス状試薬輸入となり予想以上に時間がかかった。その間、本コンセプトによる SF_5 基導入反応のための芳香族メタル化反応の開発に取り組んだ。新たな高位置・化学選択的脱プロトン化反応剤としてアミド型銀アート錯体をデザインし、これを用いた芳香族メタル化反応条件を精密に検討した。今後、実際に SF_5 基導入反応を行う予定である。

ペンタフルオロスルファニル化反応の開発と期待される波及効果



106. 芳香環への直接的な SF_5 基導入法の開発

平野　圭一

東京大学 大学院薬学系研究科 基礎有機化学教室

Key words：ペンタフルオロスルファニル化，芳香族メタル化反応，銅アート塩基，銀アート塩基

緒　言

芳香環に代表されるπ共役系化合物は、有機化学・医薬化学において最も重要な構造単位の一つである。π共役系化合物は、強固な構造をもつ・置換基の適切な方向性を提供する・脂溶性を高めるなどの特徴があり、例えば医薬化学においては受容体や酵素の活性中心などとの相互作用を強めるためのプラットフォームとなる。これらのことから、π共役系化合物にフッ素系官能基を直接的・効率的に導入する新たな手法の開発は、単に合成化学上の意義にとどまらず、医学・薬学の分野において特に重要な研究対象である。

ペンタフルオロスルファニル（SF_5）基は「熱的に極めて安定」であるのみならず、強酸性・強塩基性条件および遷移金属による分解も受けない「化学的にも極めて安定」な置換基である［1］。また、SF_5 基は CF_3 基よりも強力な誘起効果（Hammett 置換基定数 σ_I：$SF_5 = 0.55$ vs. $CF_3 = 0.39$）と高い脂溶性を示すことから（Hansch 疎水性定数π：$SF_5 = 1.51$ vs. $CF_3 = 1.09$）スーパー CF_3 基と呼ばれ、「生理活性分子の CF_3 基を SF_5 基に置き換えることによる活性のチューニング」や、「新たな含 SF_5 分子のデザインによる機能の創出」が注目を集めている。しかしながら、Sheppard による初の SF_5–ベンゼン類の合成から 56 年を経た今日においても SF_5 基の有機合成化学はまだまだ黎明期にあり［2］、その導入には厳しい反応条件が要求される。

例えば 1　AgF_2 と芳香族ジスルフィドの反応や［2］、2 フッ素ガスと芳香族チオールの酸化的フッ素化反応が知られているが［1］、一般に収率が非常に低いことや（10～40%）、高反応性のフッ素化剤を用いることにより「芳香環上に共存しうる官能基の種類が限られる」「基質自体に硫黄原子が含まれている必要がある」など、SF_5 化に用いることができる基質の適用範囲が極めて限定的である。また、腐食性・毒性の高いフッ素ガスを用いるためには、特殊な設備や技術が必要となる。近年では、3 SF_5 基を有する芳香環を原料として用いた含 SF_5 化合物の合成法が活発に研究されており、Carreira らによる C–H ボリル化を介した SF_5–ビアリール合成や［3］、Shibata らによるヨーダンを用いた SF_5–芳香環導入反応などが報告されている［4］。しかしながら、先に述べた通りこれらは既に SF_5 化されたアリール反応剤を用いるものであり、SF_5 基そのもの自身を「温和な条件下」「位置選択的に」「官能基選択的に」「簡便に」芳香環へ導入する反応は現時点では皆無であり、その開発は医薬化学における分子デザイン技術のさらなる発展のために解決すべき喫緊の課題である。

方　法

1. 芳香族オルトメタル化反応を用いたレドックス型 SF_5 基導入反応の開発

我々はこれまで芳香環の官能基化反応の開発を精力的に展開しており、アミド型銅アート錯体が非常に優れた位置・化学選択性をもって芳香環のオルトメタル化反応を進行させることを見出した［5, 6］。さらにオルトメタル化にて生じるアリール銅中間体の中心金属、すなわち銅の酸化還元特性（$Cu^{I} \rightarrow Cu^{III} \rightarrow Cu^{I}$）に着目し、アリールアート種をヒドロペルオキシド（ROOH）あるいはオキシアミン（$RONH_2$）にて酸化することにより、複雑に置換されたフェノール類とアニリン類が高収率にて得られることを見出している（図 1）［7］。

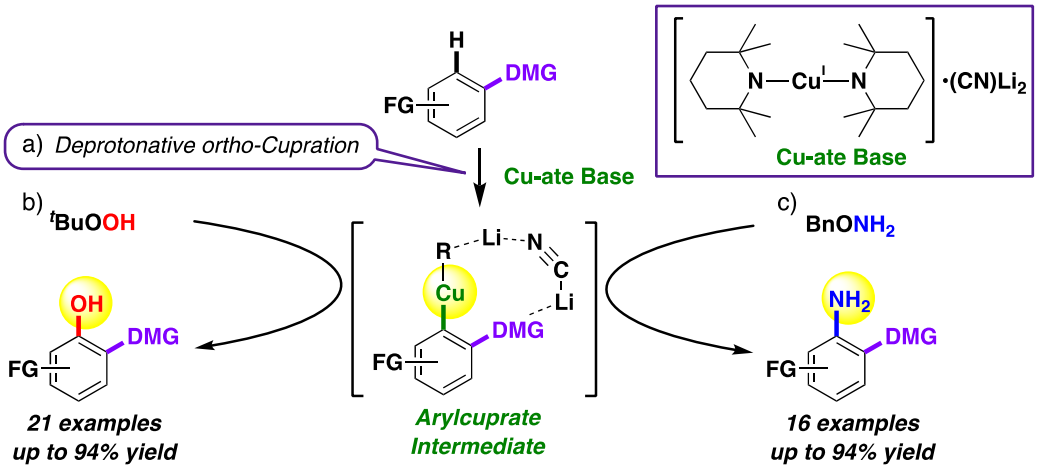


図 1. 銅アート塩基によるオルトメタル化と酸化反応によるフェノールおよびアニリン合成

a）銅アート塩基による芳香環のオルトメタル化反応

b）ヒドロペルオキシドによる水酸化反応、

c）オキシアミンによるアミノ化反応

我々はこの芳香族官能基化方法を基盤とした SF_5 基の化学の新展開として、アリール銅アート種に酸化的な SF_5 源、すなわち SF_5–X を作用させることにより、銅の酸化還元能を利用した芳香環の直接的 SF_5 化反応が可能になると着想した。中心金属の酸化還元能をもたない、あるいは乏しい典型有機金属試薬を用いると、アリールアニオンが SF_5–X のハロゲン原子を攻撃してハロベンゼン誘導体が得られると考えられるのに対し、銅を中心金属とした場合には銅原子の酸化が優先して Ar–[Cu^{III}]–SF_5 が発生し、素早い還元的脱離を経て Ar–SF_5 類が得られると期待した。

本アプローチは、ほとんどの芳香環上に存在する C–H 結合を反応点とするため合成的に極めてフレキシブルである上に、銅塩基の高い官能基許容性により SF_5 基を late stage で導入できるため、含 SF_5 芳香族化合物を出発原料とする多段階合成と比較して、貴重な SF_5 基のロスを少なく目的物を合成できると期待される（図 2）。また、配向基を用いることで、完全な位置選択性をもって官能基が導入できることも本手法の特徴である。

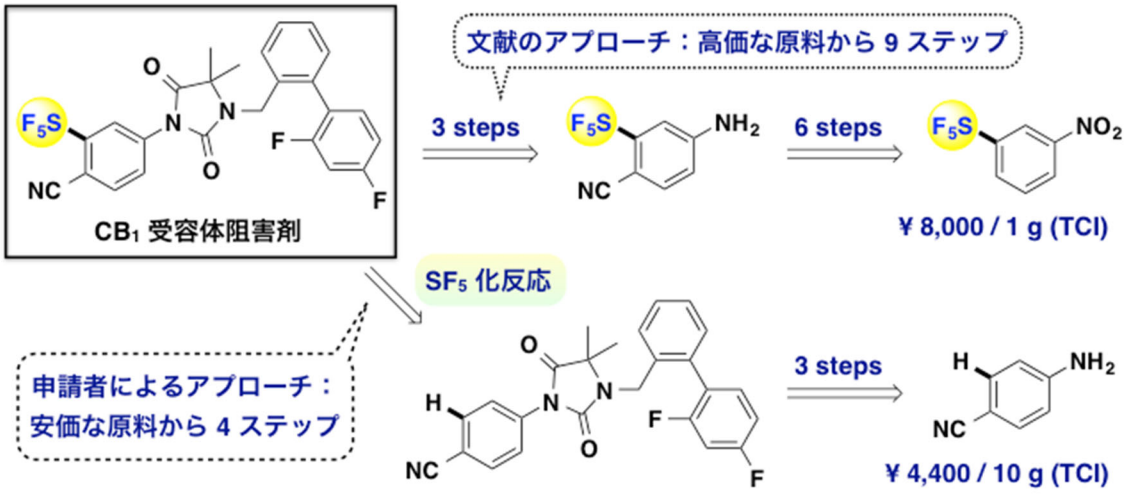


図 2. Late Stage SF_5 化反応による生理活性分子合成の効率化

従来法と比較してコストおよび合成ステップ数の大幅な削減が期待できる

結果および考察

1. アミド型銀アート塩基のデザインと芳香族オルトメタル化反応への応用：SF_5 基導入反応に向けて

本研究遂行に必要な SF_5–Cl/SF_5–Br の国内生産はなく、米国からの高腐食性ガス状試薬輸入となったため原料の入手に予想以上に時間がかかった。結果として、SF_5–Cl/SF_5–Br を用いた検討に至らなかったが、その間、提案研究のコンセプトに基づいた SF_5 基導入反応実現のための芳香族メタル化反応の開発に取り組んだ。新たな高位置・化学選択的脱プロトン化反応剤かつ酸化還元能を有する遷移金属ベースのアミド塩基としてビスアミド型銀アート錯体をデザインし、これを用いた芳香族メタル化反応条件を精密に検討した（図 3）。

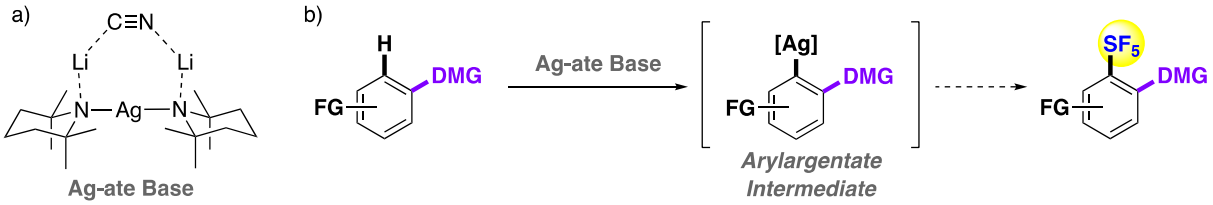


図 3. ビスアミド型銀アート塩基のデザインとオルトメタル化反応
a）ビスアミド型銀アート塩基、b）オルトメタル化反応

2. ビスアミド型銀アート塩基による芳香族オルトメタル化反応の検討

ビスアミド型銀アート塩基のオルトメタル化能を検証すべく、様々な（ヘテロ）芳香族化合物との反応に附し、生じるアリール銀アート種をヨウ素にて補足する検討を行った（図 4）。0 °C 下にてオルトメタル化反応を行い、２時間後にヨウ素を加えて終夜攪拌したところ良好な収率で目的のヨードアレーンが得られた。a）種々のアミド配向基のみならず、エステル基を用いても高収率かつ位置選択的にヨウ素化反応が進行した。驚くべきことに、本反応を–40 °C で行うことによりメチルエステルでさえも損壊せず目的のメタル化–ヨウ素化が進行した。b）様々な官能基の存在化においてもメタル化反応が進行する。様々なハロゲン含有基質は定量的にメタル化が進行した。高活性な金属試薬と反応してしまうヨウ素置換基を有するベンズアミド基質も 95%収率にて目的のヨウ素化体を与えた。さらには様々なヘテロ芳香環のメタル化反応を行うこともできた。

以上、新たな高位置・官能基選択的な芳香族メタル化反応の開発に成功した。今後、銅アートと銀アートの化学を両輪に SF_5 化反応の開発に取り組んでいく予定である。

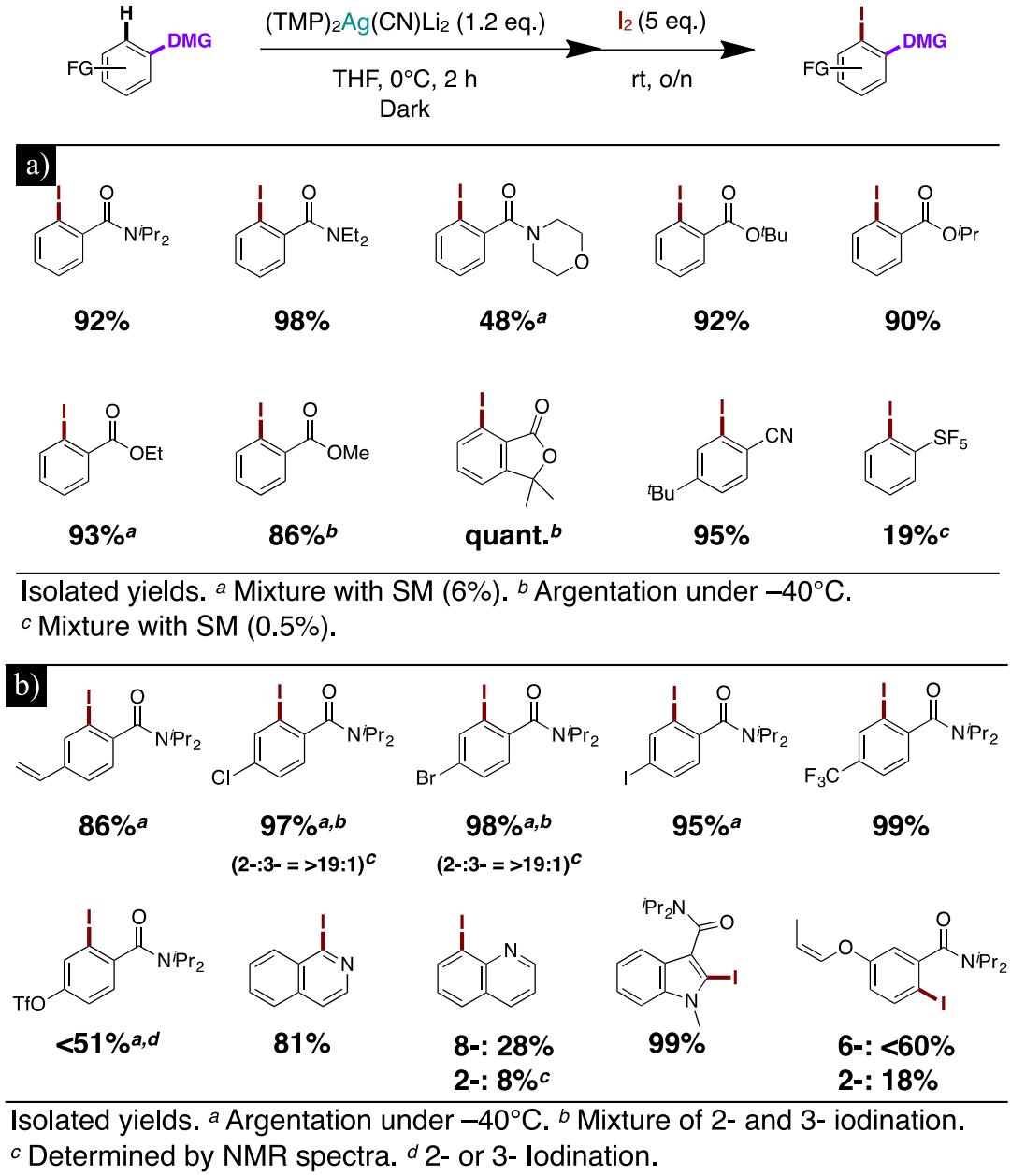


図 4. オルトメタル化反応の一般性検討

a）配向基の一般性、b）官能基許容性

共同研究者・謝辞

本研究にあたり、温かいご指導・多大なご支援を賜りました内山真伸教授（東京大学大学院薬学系研究科、理化学研究所）ならびに粘り強く創造性に溢れる実験を実施してくださった手塚則亨君（東京大学大学院薬学系研究科）に心より感謝いたします。また、本本研究の遂行にあたっての上原記念生命科学財団の力強いサポートに心より感謝申し上げます。

文　献

1) Bowden R, Comina PJ, Greenhall M, Kariuki BM, Loveday A, Philp, D. Synthesis, Reactivity and Properties of Arylsulfurpentafluorides. Tetrahedron. 2000; 56: 3399-3408. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00184-8

2) Sheppard WA. ARYLSULFUR TRIFLUORIDES AND PENTAFLUORIDES. *J. Am. Chem. Soc.* 1960; 82: 4751-4752. DOI: 10.1021/ja01502a083

3) Joliton A, Carreira EM. Ir-Catalyzed Preparation of SF_5-Substituted Potassium Aryl Trifluoroborates via C–H Borylation and Their Application in the Suzuki–Miyaura Reaction. *Org. Lett.* 2013; 15: 5147-5149. DOI: 10.1021/ol4025666

4) Matsuzaki K, Okuyama K, Tokunaga E, Saito N, Shiro M, Shibata N. Synthesis of Diaryliodonium Salts Having Pentafluorosulfanylarenes and Their Application to Electrophilic Pentafluorosulfanylarylation of C-, O-, N-, and S-Nucleophiles. *Org. Lett.* 2015; 17: 3038-3041. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01323

5) Usui S, Hashimoto Y, Morey JV, Wheatley AEH, Uchiyama M. Direct *ortho* Cupration: A New Route to Regioselectively Functionalized Aromatics. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007; 129: 15102–15103. DOI: 10.1021/ja074669i.

6) Komagawa S, Usui S, Haywood J, Harford PJ, Wheatley AEH, Matsumoto Y, Hirano K, Takita R, Uchiyama M. Amidocuprates for Directed *ortho* Cupration: Structural Study, Mechanistic Investigation, and Chemical Requirements. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012; *51*: 12081-12085. DOI: 10.1002/anie.201204923

7) Tezuka N, Shimojo K, Hirano K, Komagawa S, Yoshida K, Wang C, Miyamoto K, Saito T, Takita R, Uchiyama M. Direct Hydroxylation and Amination of Arenes via Deprotonative Cupration. *J. Am. Chem. Soc.* 2016; 138: 9166–9171. DOI: 10.1021/jacs.6b03855