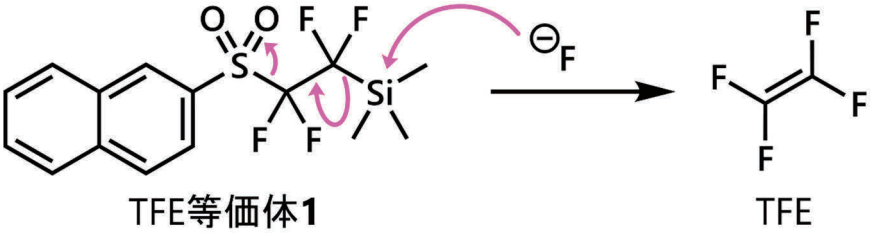
| 4　テトラフルオロエチレンの創薬利用 | 生越　専介 |
|---|---|

**【目的】**有機フッ素官能基の導入は医薬品の性質向上の常とう手段である。新たな有機フッ素官能基の候補としてトリフルオロビニル基が挙げられる。我々はこれまで、テトラフルオロエチレン（TFE）を用いたトリフルオロビニル化合物の合成法を開発してきた。しかし、TFE は毒性や爆発性を有する気体であり、一般的な有機化学の研究室で取り扱うことはできない。そこで、本研究では創薬分野にて簡便に使用できるトリフルオロビニル基導入試薬を、安価で安定供給されている TFE から製造する技術開発に取り組んだ。

**【方法】**我々はこれまで、Mg および $ZnCl_2$ を用いた TFE の還元的な脱フッ素メタル化反応の開発に成功している。この反応で得られるトリフルオロビニル亜鉛試薬は様々なトリフルオロビニル化合物の前駆体となることが示されたが、通常の有機亜鉛試薬同様、空気・水に極めて不安定であり、また定量が煩雑など、創薬分野で使いやすい試薬といえる状況ではなかった。そこで、より安定なトリフルオロビニルシランの合成を検討した。しかし、これらの検討ではあまり芳しい結果は得られなかった。そこで、TFE を反応系中にて発生させることができる分子の開発に切り替えることとした。図の化合物 1 はフッ化物イオンの作用によりフルオロシランおよびスルフィン酸塩の脱離を伴いながら TFE を発生させると期待した。また、この分子を利用したワンポットでのテトラフルオロエチレン化反応の開発に着手した。

**【結果】**方法でも述べた通り、トリフルオロビニルシランの合成はあまり芳しい結果が得られなかった。合成自体は可能であったものの、反応性が低く、トリフルオロビニル化剤としての性能は低かった。一方、TFE 等価体 1 の合成には成功した。この分子はフッ化物イオンを作用させると TFE を発生させることができる。また、発生した TFE からワンポットでフルオロアルキル銅錯体が合成できることも見出した。この錯体はトリフルオロビニル化合物をはじめ、様々なフッ素化合物の原料となりうることを示した。

TFE 等価体 1 の構造、合成および利用




■*In-situ generation of TFE*

■*Shelf stable precursor*

■*Rapid TFE generation with $F^-$*

# 4. テトラフルオロエチレンの創薬利用

生越　専介

大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 有機金属領域

Key words：有機フッ素化合物，テトラフルオロエチレン，フルオロアルキル化，トリフルオロビニル基

## 緒　言

有機フッ素官能基の導入は医薬品の性質向上の常とう手段となっている。これまでトリフルオロメチル基をはじめ、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ジフルオロメチル基など多様な有機フッ素官能基導入反応が開発されてきた［1］。これら有機フッ素官能基導入が合成化学的に可能になったことで、HIV 逆転写因子阻害剤の efavirenz、抗うつ薬の fluoxeine，NSAIDs の一種 celecoxib、ALS 治療薬の riluzole など、次々と有機フッ素官能基含有医薬品が発売された（図 1）。このような背景から、有機合成化学者には更なる有機フッ素官能基の提案および導入法開発が期待されている。

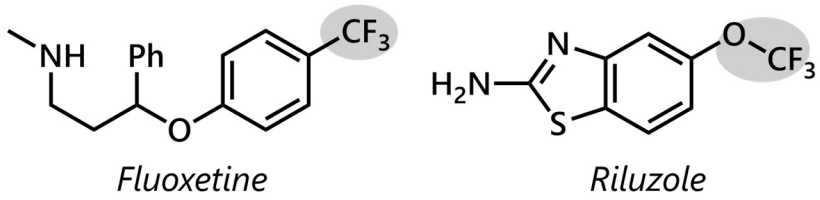



図1. 有機フッ素官能基含有医薬品の例

Fluoxetineは抗うつ薬、Riluzoleは筋萎縮性側索硬化症用剤として使用される。

新たな有機フッ素官能基候補としてトリフルオロビニル基（TFV）が挙げられる。我々は 2011 年にテトラフルオロエチレン（TFE）のパラジウムへの酸化的付加を鍵とするカップリング反応を開発した（図 2）［2］。TFE はテフロンの名でよく知られているポリテトラフルオロエチレンの原料モノマーとして工業的に大量生産されているが、高分子合成以外の用途はほとんどない。この報告を皮切りに TFE の分子変換反応の研究を展開した［3］。その研究成果をシンポジウム等で発表した際に、TFV 骨格を創薬において利用したいとのコメントを多く頂いた。しかし、テトラフルオロエチレンは毒性や爆発性を有するガスであるため、一般的な有機化学の研究室で取り扱うことができない。

TFV 基導入反応にはいくつかの先行研究が報告されている（図 3）。しかし、これらの研究では主に地球温暖化係数 1,300 の HFC-134a が用いられており、今後その使用は規制される。クロロトリフルオロエチレン（CTFE）も学術文献では散見されるが、これも通常の有機化学の研究室で容易に調達できるものではない。

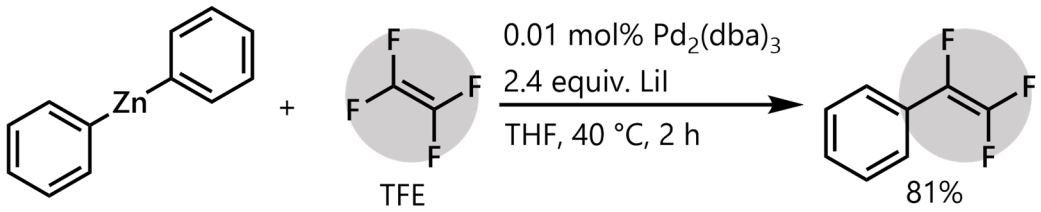



図2. TFEのカップリング反応

Dba=ジベンジリデンアセトン。$Pd_2$（dba）$_3$は典型的な Pd 触媒。ヨウ化リチウムの添加が反応を促進する鍵である。

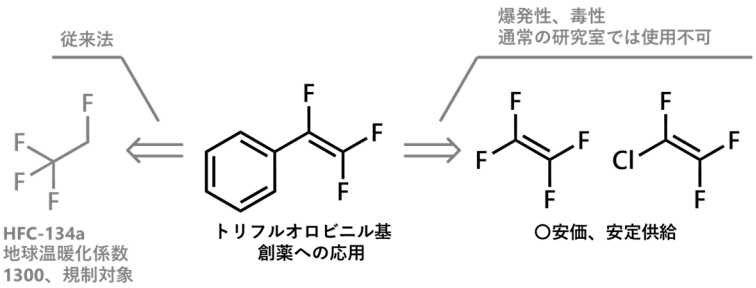



図3. トリフルオロビニル化合物合成の課題

以上の研究背景から、TFE 取り扱いのノウハウを活用した新たな含フッ素試薬開発により創薬化学に貢献できる確信を得た。すなわち、本研究では創薬分野にて簡便に使用できる TFV 基導入試薬を、安価で安定供給されている TFE から製造する技術開発に取り組んだ（図 3）。本研究により創薬化学の選択肢に TFV 基が新たに追加され、従来では想定できなかった新薬の登場を期待する。

## 方　法

### 1. TFE キャリア分子 1 の合成

［注意］TFE は爆発性、毒性を有するため、取り扱う場合には経験者の指導のもと行うことを強く勧める。筆者は TFE の発生および利用に関するいかなる事故についても責任を負わない。

DMA に 2-ナフタレンチオールを溶解させた。この溶液をオートクレーブに移し、TFE を 5 気圧にて加圧した。TFE を除去したあと、溶液を脱イオン水と混合した。この溶液をヘキサンで 3 回抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムをろ別したあと、溶媒をエバポレーションし、真空乾燥すると目的物を定量的にえた。

ブチルリチウムとジイソプロピルアミンから調製したリチウムジイソプロピルアミドの THF 溶液をスルフィドとトリメチルシリルクロリド TMSCl の溶液に−78℃にて加えた。1 時間攪拌したあと、室温に戻し、さらに 5 時間攪拌した。反応溶液を脱イオン水に注ぎ、ヘキサンで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムをろ別したあと、溶媒をエバポレーションした。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで目的物を得た。

得られたチオエーテルをクロロホルムに溶解し、メタクロロ過安息香酸を 0℃にて加え、2 時間攪拌した。室温でさらに 24 時間反応させたあと、チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止させた。エーテルを用いて水層を抽出したあと、有機層を塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムをろ別したあと、溶媒をエバポレーションし、真空乾燥すると目的物をえた。

### 2. TFE キャリア分子からの TFE の発生

窒素ガスで満たされたグローブボックス中（$O_2, H_2O < 5$ ppm）、TFE キャリア分子とフッ化セシウムを重水素化テトラヒドロフランに溶解した。溶液を耐圧 NMR チューブに移した。チューブをグローブボックスから持ち出し、アルミブロックヒーターによって加熱した。NMR 測定を行い、反応の進行をモニタリングした。

### 3. TFE キャリア分子を用いたトリフルオロビニル化合物の合成

窒素ガスで満たされたグローブボックス中（$O_2, H_2O < 5$ ppm）、ねじ口試験管にボロン酸エステル、Cu-*tert*-ブトキシドおよび 1,10-フェナントロリンを加え、これらを THF に溶解させた。TFE キャリア分子とフッ化セシウムを加え、キャップをしてグローブボックスから持ち出した。40℃にて加熱したあと、再びグローブボックスに持ち込み、ヨウ化

ナトリウムを加えて室温で攪拌した。ろ過したあと、重水素化クロロホルムで希釈し、NMR 測定を行った。

## 結果および考察

### 1. TFE キャリア分子の合成

キャリア分子の合成は 3 段階からなる。まず、我々が以前開発した TFE のヒドロチオール化反応によりチオエーテルを得る（図 4-①）[4]。この反応は DMA 溶媒中、室温にて攪拌することで定量的に進行する。次に、この化合物に嵩高い塩基であるリチウムジイソプロピルアミドを作用させる（図 4-②）。生じたフルオロアルキルリチウムをトリメチルシリルクロリドと反応させると、フルオロアルキルシランが得られた。この化合物をメタクロロ過安息香酸で酸化すると、所望のスルホンが得られる（図 4-③）。これらの化合物の合成反応はすべて高収率で進行し、副生成物がほとんど生じない。合成した TFE キャリア分子は空気下で安定に保存可能であり、キャリア分子に適しているといえよう。

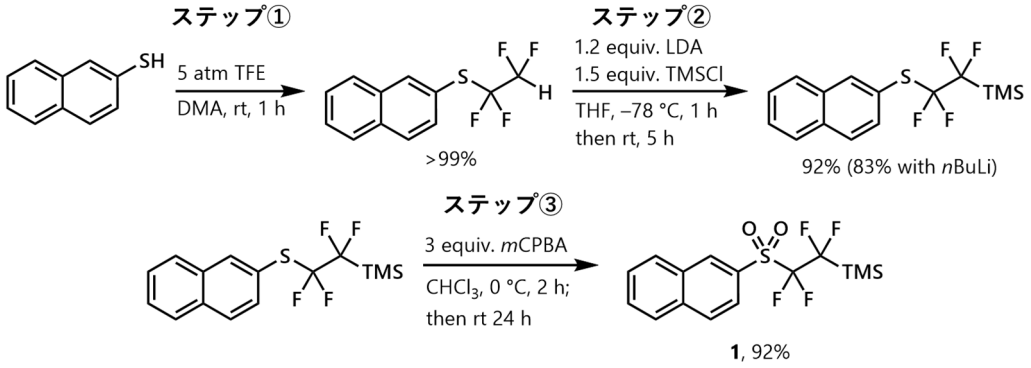



図4. TFEキャリア分子**1**の合成

DMA＝ジメチルホルムアミド、LDA＝リチウムジイソプロピルアミド、TMSCl＝クロロトリメチルシラン、THF＝テトラヒドロフラン、TMS＝トリメチルシリル基。$CHCl_3$＝クロロホルム、*m*CPBA＝メタクロロ過安息香酸。

### 2. TFE キャリア分子からの TFE の発生

TFE キャリア分子からの TFE 発生法については、核磁気共鳴装置（NMR）を用いた反応のモニタリングにより検討した。NMR 測定に必要な重水素化溶媒に TFE キャリア分子を溶解させ、フッ化物イオンを作用させた。反応の進行を NMR にて追跡した。溶媒に重水素化テトラヒドロフラン（THF-$d_8$）を、塩基にフッ化セシウムを用い、100℃にて 1 時間加熱したところ、TFE のキャリア分子はすべて消費され、TFE が 42%の収率で観測された（図 5）。副生成物のトリメチルシリルフルオリド TMSF も 73%観測されている。なお、TFE および TMSF の収率が高くない理由は、これらの分子が気相にいくらか拡散しているためであると考えられる。NMR は溶液部分をモニタリングするため、気相に拡散した分だけ見かけの収率は下がる。実際には目立った副生成物などが観測されないことから、反応は定量的に進行しているものと推定している。塩基を加えない場合には、原料が全く消費されなかったことから、TFE の脱離にはフッ化物イオンの添加が必須であることが明らかとなった。

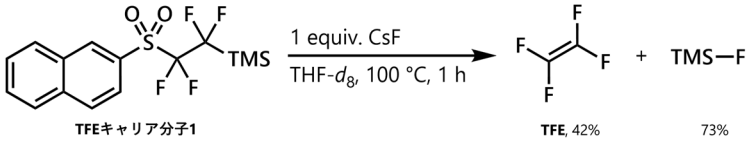



図5. TFEキャリア分子**1**からのTFEの発生

CsF＝フッ化セシウム。

### 3. TFE キャリア分子を用いたトリフルオロビニル化合物の合成

TFE キャリア分子 1 を用いたクロスカップリング反応を検討した。我々は以前に、TFE を用いたフルオロアルキル銅錯体の合成法を開発した［5］。フルオロアルキル銅錯体はリチウムやナトリウムなどのルイス酸性の塩を加えると、速やかにβフッ素脱離によりトリフルオロスチレンを与える［6］。この錯体はトリフルオロビニル基の良い前駆体である。TFE ボンベからオートクレーブに TFE を加圧する操作が必要であるものの、反応は 40℃程度の加温でも進行する。そのため、TFE キャリアを用いても TFE がさほど気相中に拡散せず、反応が進行すると期待した。我々が開発したプロトコルに従い、フェニルボロン酸エステル、Cu-tert-ブトキシド、1,10-フェナントロリン（Phen）を THF 中にて混合してフェニル銅を発生させた。この溶液に TFE キャリアとフッ化セシウムを加え、40℃にて 24 時間攪拌した。この溶液にヨウ化ナトリウムを加え、室温で 1 時間加熱したところ、トリフルオロスチレン 2 が 50%の収率で得られた。この結果から、TFE キャリア分子 1 を用いることで、TFE ボンベを使わずにトリフルオロビニル基を導入できることが実証された。

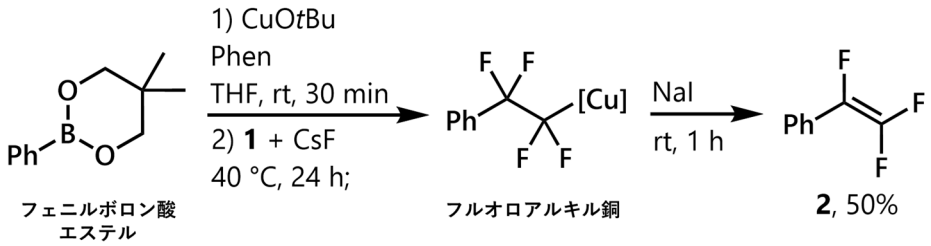



図 6. TFE キャリア分子 1 からの TFE の発生と利用

## 文　献


1) Chen P., Liu G. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Trifluoromethylation and Related Transformations. Synthesis 2013, 45(21):2919-2939. DOI: 10.1055/s-0033-1339677.
2) Ohashi, M., Kambara, T., Hatanaka, T., Saijo H., Doi R., Ogoshi S. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Tetrafluoroethylene with Arylzinc Compounds. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133(10):3256. DOI: 10.1021/ja109911p.
3) Doi R., Zhou Y., Ogoshi S. Transformation of Tetrafluoroethylene Using Transition-Metal Complexes. Synthesis 2023, 55(06):857-867. DOI: 10.1055/a-1983-5059
4) Sunagawa D. E., Ishida N., Iwamoto H., Ohashi M., Fruit C., Ogoshi S. Synthesis of Fluoroalkyl Sulfides via Additive-Free Hydrothiolation and Sequential Functionalization Reactions. J. Org. Chem. 2021, 86(8):6015-6024. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00361.
5) Saijo H., Ohashi M., Ogoshi S. Fluoroalkylcopper(I) Complexes Generated by the Carbocupration of Tetrafluoroethylene: Construction of a Tetrafluoroethylene-Bridging Structure. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136(43):15158-15161. DOI: 10.1021/ja5093776.
6) Kikushima K., Sakaguchi H., Saijo H., Ohashi M., Ogoshi S. Copper-Mediated One-Pot Synthesis of Trifluorostyrene Derivatives from Tetrafluoroethlene and Arylboronate. Chem. Lett. 2015, 44(7):1019-1021. DOI: 10.1246/cl.150322.