

## 銅触媒によるビニル位炭素-フッ素結合活性化を経る[4 + 1]環化： ジフルオロメチル置換ピラゾールの合成

(筑波大数理) ○有本 日南人・佐野 公祐・藤田 健志・市川 淳士

Copper-Catalyzed [4 + 1] Annulation via Vinylic C-F Bond Activation: Synthesis of Difluoromethylated Pyrazoles (*Division of Chemistry, Faculty of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Hinato Arimoto, Kosuke Sano, Takeshi Fujita, Junji Ichikawa

Fluorine-containing pyrazoles often exhibit improved bioactivities as compared with fluorine-free ones, and thus have been utilized as a wide range of pharmaceuticals and agrochemicals. However, conventional methods for the synthesis of pyrazoles bearing a difluoromethyl group require expensive reagents and harsh conditions.

Herein we report copper-catalyzed defluorinative [4 + 1] annulation between four-atom units and a fluorovinylmetal reagent, which led to the synthesis of ring- difluoromethylated pyrazoles. In the presence of a copper(I) salt, treatment of diazoalkenes, generated in situ from  $\alpha$ -halohydrazone, with a trifluorovinylzinc reagent afforded 3-(difluoromethyl)pyrazoles. This reaction probably proceeds via addition of the in situ-generated trifluorovinylcopper to azoalkenes, followed by 5-*exo* cyclization involving  $\beta$ -fluorine elimination.

**Keywords :** C-F bond activation; Copper catalysts; Vinylzinc; Pyrazoles; [4 + 1] Annulation

ピラゾール類は、フッ素を導入することにより生理活性の向上が多く見られる。このため含フッ素ピラゾールには、多岐にわたる医薬品への応用が報告されている。しかし、環上にジフルオロメチル基を有するピラゾールについては、合成法が極めて限られており、高価な試薬や過酷な条件を必要とするなどの問題があった。

これに対し我々は、四原子ユニットのジアゾアルケンとトリフルオロビニル金属反応剤との脱フッ素[4+1]環化を銅触媒によって実現し、ジフルオロメチル基が置換したピラゾールを合成することに成功した。すなわち、 $\alpha$ -ハロヒドラゾンから反応系中で発生するアゾアルケンに対し、1 価銅の存在下でトリフルオロビニル亜鉛を作用させたところ、3-(ジフルオロメチル)ピラゾールが得られた。この反応では、トリフルオロビニル塩化亜鉛と臭化銅とから生成するトリフルオロビニル銅がジアゾアルケンに付加し、続いて $\beta$ -フッ素脱離を伴う 5-*exo* 環化が進行したと考えている。

