

求電子フッ素化剤を用いた含窒素複素環化合物のベンジル位 フッ素化反応の開発

(東大院工¹・千葉大院理²・AGC(株)³) ○足立晶哉¹・相川光介¹・橋本卓也²・野崎京子¹・岡添隆^{1, 3}

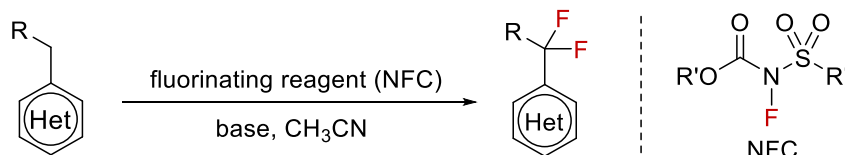
Development of Fluorination at Benzylic Position of *N*-Heterocycles using Electrophilic Fluorinating Reagents (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, ²*Graduate School of Science, Chiba University*, ³*AGC Inc.*) ○Akiya Adachi,¹ Kohsuke Aikawa,¹ Takuya Hashimoto,² Kyoko Nozaki,¹ Takashi Okazoe^{1,3}

N-Heterocycles constitute an important structural moiety of small molecules in pharmaceuticals. Fluorination of benzylic C–H bonds in those compounds provides a great value by modulating the pKa of proximal heteroaromatic(s), enhancing the metabolic stability on easily oxidizable benzylic positions. In this context, the direct monofluorination of benzylic C–H bonds using *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) in the presence of a base has been reported.^[1] However, this reaction system cannot be applied to efficient difluorinations. Therefore, a fluorinating reagent containing carbonyl group (NFC: *N*-fluoro-*N*-(fluorosulfonyl)carbamate)^[2] was employed. We identified NFC facilitates the selective difluorination of benzylic C–H bonds in *N*-heterocycles, while the monofluorination was dominant using NFSI under the same reaction conditions.

Keywords : *N*-Heterocycles; Electrophilic Fluorinating Reagents; Fluorination; NFSI

含窒素複素環は医薬品に多く見られる部分構造である。そのベンジル位のフッ素化反応は、隣接する含窒素複素環の pKa の調節や代謝に弱いベンジル位の安定性向上につながるため有用性が高い。こうした反応の一つとして、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) と塩基の組み合わせによる簡便な反応が報告されている^[1]。しかし、本反応はモノフッ素化体を優先的に与えるが、ジフッ素化体を効率よく得ることは困難とされている^[1]。

今回我々は、NFSI の一方のスルホニル基をカルボニル基へ変えたフッ素化剤[NFC: *N*-fluoro-*N*-(fluorosulfonyl)carbamate]^[2] を用い、含窒素複素環のベンジル位のジフッ素化反応の開発に着手した。その結果、NFSI を用いた系ではモノフッ素化体が主生成物であったのに対し、NFC を用いると温和な条件下でベンジル位のジフッ素化反応が選択的に進行することを見出した。



[1] a) M. Meanwell, M. B. Nodwell, R. E. Martin, R. Britton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13244–13248. b) M. Meanwell, B. S. Adluri, Z. Yuan, J. Newton, P. Prevost, M. B. Nodwell, C. M. Friesen, P. Schaffer, R. E. Martin, R. Britton, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5608–5613.

[2] Y. Oe, R. Yoshida, A. Tanaka, A. Adachi, Y. Ishibashi, T. Okazoe, K. Aikawa, T. Hashimoto, *submitted*.