

新規有機フッ素分子の実用的合成法の開発

(理研 CSRS・理研 CPR) ○河村 伸太郎

Development of A Practical Synthetic Method for Novel Organofluorine Molecules
(Catalysis and Integrated Research Group, Center for Sustainable Resource Science RIKEN & Synthetic Organic Chemistry Laboratory, RIKEN Cluster for Pioneering Research)
○Shintaro Kawamura

A novel and practical synthetic method for fluoroalkyl molecules is on demanded because of their increasing importance as pharmaceuticals. We have succeeded to develop difunctionalization-type fluoroalkylations of alkenes and alkynes by precisely controlling the reactivity of fluoroalkylating reagents. First, we established an alkene difunctionalization method for the synthesis of trifluoromethyl molecules by using Togni reagent. Two activation methods for it with a catalyst and an electron donor were exploited, greatly expanding the structural diversity of the products. Next, a practical and versatile fluoroalkylation reaction using fluorinated carboxylic anhydrides was developed. Diacyl peroxides were prepared from them in situ and employed in the reaction. The key to success was to control the reactivity of radical intermediates with the aid of copper catalyst or substrate structures.

Keywords : Organofluorine Molecule; Fluoroalkylation; Diacyl Peroxide; Radical Reaction; Copper Catalyst

近年上市された医薬および農薬の約半数を有機フッ素分子が占めており、中でも、フルオロアルキル分子の割合が顕著に増加している。フルオロアルキル基の導入が、生物活性分子の脂溶性や膜透過性、代謝安定性を改善する常套手段となったことが背景にある。しかし、フルオロアルキル分子は自然界にほとんど存在せず、新規分子の開発は、利用可能な合成手法の汎用性や実用性に強く依存する。そこで、我々は新規なフルオロアルキル分子の実践的合成法の開拓を目指し、新規フルオロアルキル化反応の開発研究を行ってきた。アルケンおよびアルキンの二官能基化を伴うフルオロアルキル化反応を先駆的に開発し、多様な新規分子の効率的かつ簡便な合成を実現した。本講演において、その成果を発表する¹⁾。

1) Togni 試薬を用いたアルケンの二官能基化型CF₃化反応²⁾

二重結合にフルオロアルキル基と求核性置換基を一挙に導入するアルケンの二官能基化を伴うフルオロアルキル化反応は、重要骨格の効率的な構

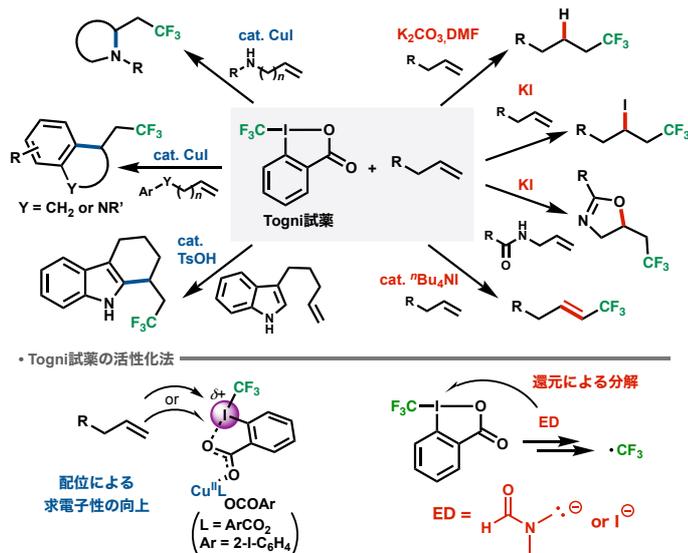


図1. Togni試薬を用いたアルケンの二官能基化を伴うトリフルオロメチル化反応

築を可能にする。同反応は古くから知られていたが、汎用性に課題があり、基質一般性に強い制限があった。我々は、超原子価ヨウ素 CF_3 化試薬 (Togni 試薬) を活用し、アルケンの二官能基化を伴うトリフルオロメチル化反応を開発することに成功した (図 1)。Togni 試薬は反応性が乏しく、そのままではアルケンと反応しない。Lewis 酸あるいは Brønsted 酸を触媒として用いる方法、電子供与体を添加する方法の 2 種類の活性化法を開発し、汎用性に優れる方法論の確立に成功した。活性化法によって、得られる生成物は異なり、様々な重要骨格を有する新規分子が合成可能になった。

2) 含フッ素酸無水物を用いたフルオロアルキル化反応の開発³⁾

我々が報告した Togni 試薬を用いた反応は、トリフルオロメチル分子合成におけるブレイクスルーの 1 つとなった。しかし、Togni 試薬に依存した反応は、トリフルオロメチル化反応に限定的で、コストや安全面で実用性にも課題があった。そこで、Togni 試薬からの脱却と新たな試薬の開拓を目的に、複数のフルオロアルキル類縁体が安価で市販されている含フッ素酸無水物を用いた反応を新たに開発した (図 2)。具体的には、酸無水物から系中でジアシルペルオキシドを調製し、アルケンやアルキンとの反応に用いた。本反応の鍵は、フルオロアルキルラジカルが基質に付加して生じるラジカル中間体の反応性制御であった。銅触媒や基質構造のデザインによって高度に制御することに成功し、多様な骨格を有する新規フルオロアルキル分子の合成が可能になった。本手法は実用性に優れるため、将来の物質探索研究での活用が大いに期待できる。

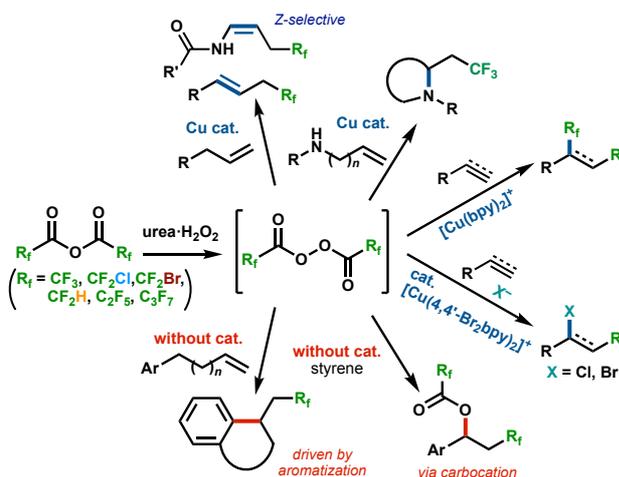


図2. ジアシルペルオキシドの反応性を活用した二官能基化型反応

- 1) (a) S. Kawamura, M. Sodeoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1245. (b) S. Kawamura, M. Subrata, M. Sodeoka, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2096. (c) S. Mukherjee, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Aldrichimica Acta* **2021**, *55*, 17. (d) Perfluoroalkylation Using Perfluorocarboxylic Acids and Anhydrides, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Organofluorine Chemistry: Synthesis, Modeling, and Applications*, Szabo and N. Selander Eds., Wiley, 23–47, 2021.
- 2) (a) H. Egami, R. Shimizu, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4000. (b) H. Egami, S. Kawamura, A. Miyazaki, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7841. (c) S. Kawamura, H. Egami, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4865. (d) H. Egami, Y. Usui, S. Kawamura, S. Nagashima, M. Sodeoka, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2190. (e) S. Kawamura, D. Sekine, M. Sodeoka, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 115. (f) R. Murakami, D. Sekine, Y. Aoki, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1327.
- 3) (a) S. Kawamura, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8740. (b) S. Kawamura, K. Dosei, E. Valverde, K. Ushida, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12539. (c) S. Kawamura, C. J. Henderson, Y. Aoki, D. Sekine, S. Kobayashi, M. Sodeoka, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11276. (d) E. Valverde, S. Kawamura, D. Sekine, M. Sodeoka, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7115. (e) Y. Aoki, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Org. Synth.* **2021**, *98*, 84. (f) T. Tagami, Y. Aoki, S. Kawamura, M. Sodeoka, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9148.