

ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応の開発

(早大院先進理工) ○大木風豪・小松田 雅晃・近藤 裕貴・山口 潤一郎

Ring-opening Difluorination of Pyrazoloazines (*Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University*)

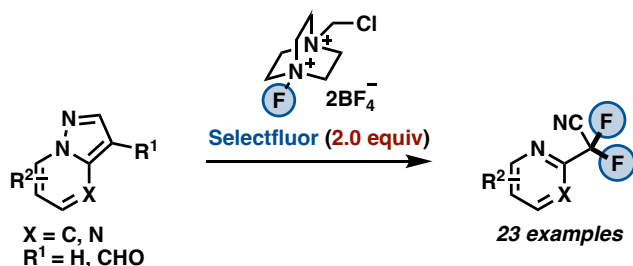
○Hugo Ohki, Masaaki Komatsuda, Hiroki Kondo Jr., Junichiro Yamaguchi

A ring-opening difluorination of pyrazoloazines has been developed. Upon treatment with pyrazoloazines such as pyrazolo[1,5-*a*]pyridines with Selectfluor[®] (2 equiv), electrophilic difluorination of aromatic ring and ring-opening reaction leads to the corresponding difluorinated products. The present protocols can also be applied to decarbonylative difluorination of pyrazoloazines with formyl group at the C3 position.

Keywords : Pyrazoloazines; Fluorine; Electrophilic Difluorination; Ring Opening Reaction of Aromatic Compounds

含フッ素化合物は一般的に高い代謝安定性や脂溶性を有するため、医薬品開発において積極的にフッ素原子の導入が検討される¹⁾。その中でもジフルオロメチレン基はエーテルやチオールなどの生物学的等価体として注目されている。ジフルオロメチレン基の導入法としては、DASTなどの求核的フッ素化剤を用いたカルボニル化合物の脱酸素的フッ素化反応が主流である²⁾。一方、求電子的フッ素化剤をフッ素源としたジフルオロ化反応の多くは基質が1,3-ジカルボニル化合物などに限られる³⁾。

我々は最近、ピラゾロ[1,5-*a*]アジン類、イソオキサゾール類の芳香環開環型フッ素化反応の開発に成功した⁴⁾。本反応で用いた求電子的フッ素化剤である Selectfluor[®]を1当量から2当量に変更することで、C3位が無置換またはC3位にホルミル基をもつピラゾロアジン類で開環型ジフルオロ化が進行することを見いだした。本反応はヘテロ芳香族環の骨格変換を伴う新形式のジフルオロ化反応である。



1) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073.

2) Carvalho, D. R.; Christian, A. H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 947–964.

3) Tang, L.; Yang, Z.; Jiao, J.; Cui, Y.; Zou, G.; Zhou, Q.; Zhou, Y.; Rao, W.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10449–10458.

4) [a] Komatsuda, M.; Suto, A.; Kondo, H., Jr.; Takada, H.; Kato, K.; Saito, B.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 665–670. [b] Komatsuda, M.; Ohki, H.; Kondo, H., Jr.; Suto, A.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3270–3274. [c] Komatsuda, M.; Yamaguchi, J. *Chem. Rec.* **2023**, e202200281.