

脱保護容易な置換基を有する NFSI 誘導体を用いた アルケンの触媒的アミノフッ素化反応

(東大院工¹・AGC(株)²) ○伊藤 悠貴¹・相川 光介¹・野崎 京子¹・岡添 隆^{1,2}

Catalytic aminofluorination of alkenes utilizing NFSI derivatives with deprotectable substituents

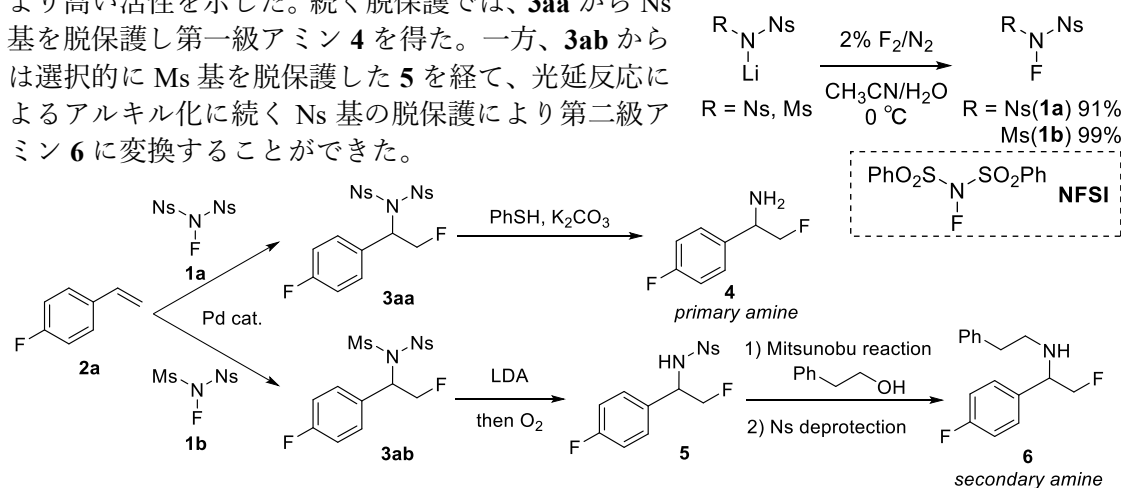
(¹Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, ²Material Integration Laboratories, AGC Inc.) ○Yuki Ito,¹ Kohsuke Aikawa,¹ Kyoko Nozaki¹, Takashi Okazoe^{1,2}

The development of a methodology for introducing fluorine atoms into organic compounds is indispensable for the developments in medicinal chemistry. In particular, *N*-fluorobenzenesulfonimide(NFSI), a common fluorinating reagent, serves as a useful not only fluorine but also nitrogen source. Among reactions utilizing NFSI, the aminofluorination of alkenes is attractive synthetically, but the harsh acidic deprotection conditions for removing the introduced benzenesulfonyl group are considered problematic. In this research, we have succeeded in the aminofluorination utilizing NFSI derivatives with deprotectable substituents, and the selective deprotection of the resulting products into primary and secondary amines.

Keywords : fluorinating reagent; aminofluorination; selective deprotection

有機化合物へのフッ素導原子入法の開発は創薬化学の発展に欠かせない。特にフッ素化剤 NFSI はフッ素源だけではなく窒素源としても有用である。中でも NFSI を用いたアルケンのアミノフッ素化は合成化学的に魅力的である^[1]。しかし導入したベンゼンスルホニル基の脱保護に過激な酸性条件が必要という大きな問題がある。本研究では脱保護容易な置換基を有する NFSI 誘導体を用いたアミノフッ素化を開発し、生成物の選択的な第一および第二級アミンへの変換に成功した。

NFSI の窒素上の置換基を脱保護容易な 2-ニトロベンゼンスルホニル(Ns)基、メタンスルホニル(Ms)基とした新規 N-F 反応剤 **1a-b** を設計した。前駆体のリチウム塩をアセトニトリル-水混合溶媒中でフッ素ガスと反応させ NFSI 誘導体 **1** を高収率で得た。次に Pd 触媒存在下で **1** を用いてアルケン **2a** のアミノフッ素化を行ったところ、**1** は NFSI に比べてより高い活性を示した。続く脱保護では、**3aa** から Ns 基を脱保護し第一級アミン **4** を得た。一方、**3ab** からは選択的に Ms 基を脱保護した **5** を経て、光延反応によるアルキル化に続く Ns 基の脱保護により第二級アミン **6** に変換することができた。



[1] a) Liu, G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2856; b) Zhang, Q. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11079.