

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：34504

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15572

研究課題名(和文) 実用性を意識した触媒的トリフルオロメチル化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Practical Catalytic Trifluoromethylation Reaction

研究代表者

米倉 恭平(Yonekura, Kyohei)

関西学院大学・生命環境学部・助教

研究者番号：90836826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000 円

研究成果の概要(和文)：トリフルオロメトキシベンゼン類(CF₃OAr)をトリフルオロメチル化剤として利用するために、Lewis 酸・光・電気による当該化合物の活性化を試みた。何れの手法においても、CF₃OAr の O-CF₃ 結合を開裂させることはできなかったが、Lewis 酸によるアニソールの O-CH₃ 結合の活性化を利用したアミンのメチル化に成功した。また、有機金属化合物と CF₃OAr 間で電荷移動錯体が形成されることが判った。さらに、電子を触媒とするクロスカップリング反応において、CF₃O 基が脱離基として機能することを見つけた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、O-CF₃ 結合が、O-CH₃ 結合に比べて、酸・光・還元条件下で圧倒的に安定であることが判った。ArOCH₃ では O-CH₃ 結合が切れるのでメチル化反応への利用、ArOCF₃ では Ar-O 結合が切れるのでアリール化反応への利用が期待できる。実際に、芳香環上の CF₃O 基が脱離する電子触媒クロスカップリング反応が進行することが判ったが、ここでは、医薬品や機能性分子に含まれる重要な骨格としてのピアリールを構築できるためこの反応を効率化することの意義は大きく、そのきっかけを作った本研究の価値は高い。

研究成果の概要(英文)：To use trifluoromethoxybenzenes (CF₃OAr) as trifluoromethylating agents, activation of the compounds by Lewis acids, light or electricity was studied. The O-CF₃ bond of CF₃OAr was not cleaved by any methods, however, methylation of amines with anisole through activation of the O-CH₃ bond by Lewis acids was achieved. Formation of an electron donor-acceptor complex between an organometallic compound and a CF₃OAr was suggested. CF₃O group was found to work as a leaving group in the electron-catalyzed cross-coupling reaction.

研究分野：有機合成化学

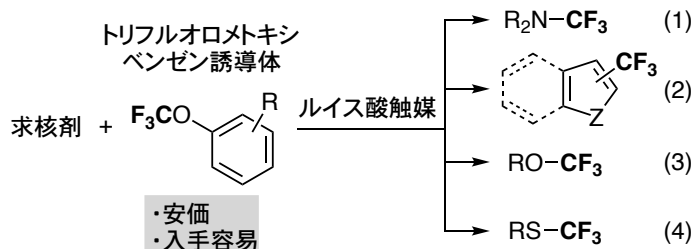
キーワード：1 電子移動 トリフルオロメチル化 不活性結合活性化 EDA 錯体 電子触媒クロスカップリング反応

1. 研究開始当初の背景

トリフルオロメチル (CF_3) 基は、薬物分子の代謝安定性を向上させることから、創薬化学上重要な役割を担っている。この重要性から、様々な、トリフルオロメチル基含有有機化合物の合成反応が開発されてきた。中でも、トリフルオロメチル化反応は、当該化合物の合成反応として最も直截的である。利用されるトリフルオロメチル化剤は、求核的な CF_3 アニオン等価体と求電子的な CF_3 カチオン等価体に分類される。 CF_3 カチオン等価体は、求核性化合物のトリフルオロメチル化に利用できる反面、 CF_3 アニオン等価体に比べて高価であるか合成に多段階を必要とするため、入手性の問題を抱えている。

2. 研究の目的

本研究では、実用的なトリフルオロメチル化反応の開発を指向した、安価で入手容易なトリフルオロメトキシベンゼン類の活性化手法の確立を目的とする。この目的を達成するために、触媒量の Lewis 酸によるトリフルオロメトキシベンゼン誘導体 (CF_3OAr) の活性化を活用する。具体的には、四種類に大別される求核剤各々のトリフルオロメチル (CF_3) 化反応 (式 1-4) の実現を目指す。また、コスト面に加え、基質一般性・官能基許容性・反応効率・反応操作性・環境調和性の面でも優れた反応を開発することを目指した。



3. 研究の方法

トリフルオロメトキシアレーン (CF_3OAr) の活性化のために、以下の三つの手法を利用した。

(1) Lewis 酸での活性化 (申請時当初の計画)

トリフルオロメトキシ (CF_3O) 基の酸素部位の Lewis 塩基性を利用して、一時的に Lewis 酸と錯形成させることで、 $\text{CF}_3\text{-O}$ 結合を活性化する。Lewis 酸を活性化対象に近づけるための CF_3OAr 上の配向基も検討する。

(2) 光による活性化

求核剤を有機金属化合物にすることで、 CF_3OAr との電荷移動錯体 (EDA) 錯体を形成させ、そこに光を照射することで有機金属化合物からの 1 電子移動を誘起して、 CF_3OAr を 1 電子過剰のアニオンラジカルとして活性化する。

(3) 電気による活性化

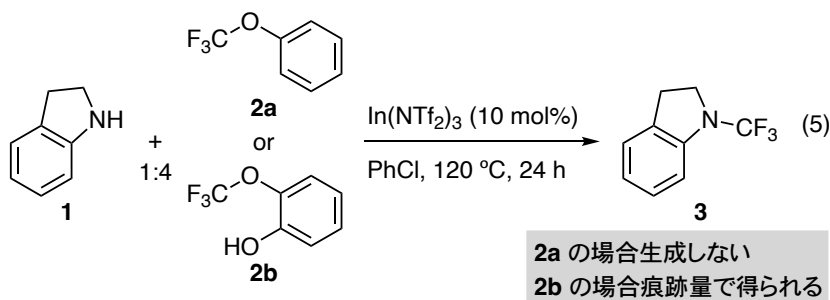
CF_3OAr を陰極による 1 電子還元によってアニオンラジカルとして活性化する。上記の EDA 錯体の利用では、利用できる基質が EDA 錯体を形成するものに限られてしまうが、陰極還元では、そのような制限はない。

4. 研究成果

研究の方法に示した項目に沿って、成果を以下に示す。

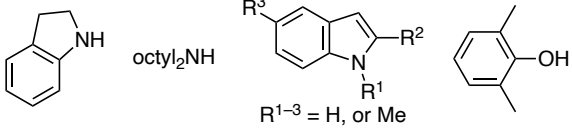
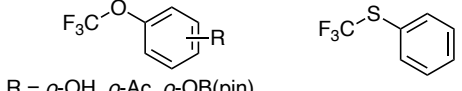
(1) Lewis 酸での活性化 (申請時当初の計画)

トリフルオロメトキシベンゼン (**2a**) とインドリンの反応では、望みの反応が全く進行しない一方で、**2a** を CF_3O 基の *o*-位に配位性官能基としての水酸基 (HO 基) を持つ **2b** に変更すると、痕跡量ではあるが、目的のトリフルオロ



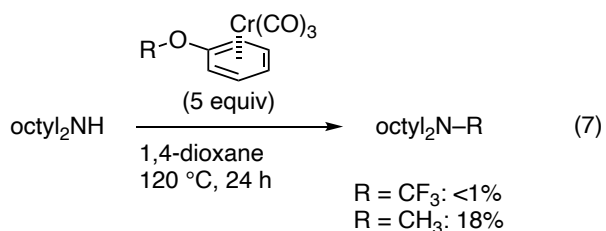
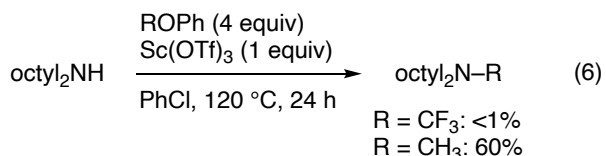
メチル化体 **3** が得られた (式 5)。さらに、窒素求核剤であるインドリンから炭素求核剤である 2-メチルインドールに変更しても同様の結果が得られた。しかしながら、様々な Lewis 酸 (活性化剤) や求核剤 (アミン類、インドール類、フェノール類)、トリフルオロメチル化剤 (トリフルオロメトキシアレーン類) を検討しても、収率は改善されなかった (表 1)。そこで、 CF_3O 基と CH_3O 基の C-O 結合の強さを比較するために、*o*-トリフルオロメトキシフェノールあるいは *o*-メトキシフェノールをスカンジウムトリフラート存在下で反応させた (式 6)。 CH_3O 基

表 1: 検討した求核剤, トリフルオロメチル化剤, 活性化剤

求核剤	トリフルオロメチル化剤
 $\text{R}^1\text{--}^3 = \text{H, or Me}$	 $\text{R} = \text{o-OH, o-Ac, o-OB(pin), o-OSiPh}_2\text{H, p-CN, p-NO}_2$
活性化剤: $\text{In(OTf)}_3, \text{In(NTf}_2)_3, \text{InCl}_3, \text{Zn(OTf)}_2, \text{ZnCl}_2, \text{Sc(OTf)}_3, \text{Y(OTf)}_3, \text{Mg(OTf)}_2, \text{MgCl}_2, \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{B(C}_6\text{F}_5)_3, \text{H}_3\text{PO}_4$	

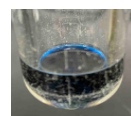
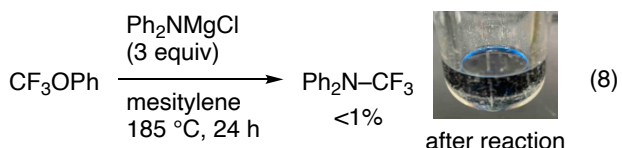
では結合が開裂するのに対して, CF_3O 基では全く結合開裂が起こらないことが判った. 以上の結果は, $\text{CF}_3\text{--O}$ 結合が $\text{CH}_3\text{--O}$ 結合よりも酸に対して圧倒的に安定であることを示しているが, 同時に, $\text{CH}_3\text{--O}$ 結合であれば本条件下で活性化可能であることが明らかになった.

一方, フルオロベンゼンの芳香族求核置換反応において, フルオロベンゼンがルテニウム錯体と π -アレーン錯体を形成することで, その求電子性が向上してアミンとの反応が進行することが知られている^[1]. そこで, CF_3OAr を π -アレーン錯体として活性化すれば, その CF_3 基の求電子性が向上して, トリフルオロメチル化が実現できるものと期待した. アニソールあるいはトリフルオロメトキシベンゼンから調製した(π -アレーン)クロム錯体をジオクチルアミンと反応させたところ, $\text{CH}_3\text{--O}$ 結合のみが開裂してメチル化体を得られた (式 7). C--O 結合は確かに活性化されているものの, $\text{CF}_3\text{--O}$ 結合が切れることはなかった.



(2) 光による活性化

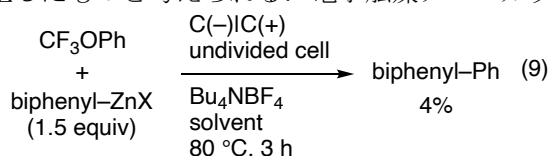
ジアリールアミンとアルキルマグネシウムから調製されるマグネシウムアミドをヨウ化アリールと高温で反応させると, トリアリールアミンが得られる^[2]. ここではまず, ヨウ化アリールがマグネシウムアミドからの 1 電子移動によってアニオンラジカルとして活性化される. 生じたアニオンラジカルがマグネシウムアミドと反応することでトリアリールアミンのアニオンラジカルとなり, ここからヨウ化アリールへの 1 電子移動が起こることでトリアリールアミンが得られると同時に, ヨウ化アリールのアニオンラジカルが再生される. 電子が触媒として働くので, この反応は電子触媒クロスカップリング反応と呼ばれる. この電子触媒系における芳香族求電子剤であるヨウ化アリールの代わりに CF_3OAr を用いれば, CF_3OAr がアニオンラジカルとして活性化されて, 求電子剤としてマグネシウムアミドと反応するものと期待した. 185°C という高温下で反応させても目的のトリフルオロメチル化体は全く得られなかったが, マグネシウムアミドと CF_3OAr を混ぜると緑色に呈色することを見つけた (式 8). 反応終了後には, 濃青色を呈する. EDA 錯体が形成されているものと考えられるが, この反応系に光を照射して 1 電子移動を促進しても, CF_3OAr はほとんど転化しなかった.



after reaction

(3) 電気による活性化

「光による活性化」では, CF_3OPh をアニオンラジカルとして活性化して反応に利用することはできなかった. そこで, 最も直截的な 1 電子還元的手法として陰極還元を利用することにした. 電子触媒クロスカップリング反応は, アリール亜鉛とハロゲン化アリールの組み合わせでも進行する^[3]. 陰極還元条件下ビフェニル亜鉛と CF_3OPh を反応させてもトリフルオロメチル化体は生じなかったが, *p*-ターフェニルが収率 4% で得られた (式 9). これは, CF_3O 基が脱離する電子触媒クロスカップリング反応が起こって生じたものと考えられる. 電子触媒クロスカップリング反応では, これまで芳香族求電子剤としてハロゲン化アリールしか利用できなかったが, この結果は, トリフルオロメトキシアレーンが求電子剤になり得ることを示している.



<引用文献>

- [1] M. Otsuka, K. Endo, T. Shibata, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 336.
- [2] K. Kiriya, K. Okura, F. Tamakuni, E. Shirakawa, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 4519.
- [3] E. Shirakawa, Y. Hayashi, K. Itoh, R. Watabe, N. Uchiyama, W. Konagaya, S. Masui, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 218.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------