

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14222

研究課題名(和文)ピリジンの活性化を利用した位置選択的トリフルオロメチル化反応の開発

研究課題名(英文)Regioselective Trifluoromethylation via Activation of Pyridines
Regioselective Trifluoromethylation via Activation of Pyridines

研究代表者

川本 拓治 (Kawamoto, Takuji)

山口大学・大学院創成科学研究科・助教

研究者番号：70756139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ピリジンの代わりにイミンの活性化を用いたトリフルオロメチル化を検討した。その結果、トリエチルボランをラジカル開始剤として用いることで、中程度の収率ではあるがトリフルオロメチル化反応が進行することを見いだした。また、ピリジンおよびトリフルオロメタンスルホン酸無水物共存下において、アセトフェノン類を加えると、良好な収率でビニルピリジニウム塩が得られることを見いだした。同様の戦略において、2-フルオロピリジンを用いるとN-ビニル置換2-ピリドンが効率よく得られることを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トリフルオロメチル基を有機分子に導入すると化合物の代謝安定性、脂溶性、生物学的利用能が向上する。そのため、これまでにトリフルオロ基を有する様々な医薬品が開発されている。本研究では、ビニルトリフルオロメタンスルホニルアミドを用いる新しいトリフルオロメチル化反応を開発した。得られた化合物は医農薬への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We developed The one-pot triflation/radical trifluoromethylation/triflation of imines leading to CF₃-substituted vinyl trifluoromethanesulfonyl amides. The reaction proceeds via the radical trifluoromethylation of vinyl trifluoromethanesulfonyl amides as the key step. This reaction is suitable for a variety of imines having halogen atoms, electron-donating groups, and electron-withdrawing groups in moderate to good yields. Vinyl trifluoromethanesulfonyl amides can act as bifunctional reagents, whereby they serve as the trifluoromethyl radical source and radical acceptor.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル トリフルオロメチル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トリフルオロメチル基の導入は重要な創薬デザイン手法である。特に、3-トリフルオロメチルピリジン化合物はこれまでに優れた実績がある。しかし、合成終盤でも対応できる直接的かつ選択的なトリフルオロメチル基導入がなく、その解決が求められている。

近年、ラジカルトリフルオロメチル化反応が盛んに研究され、ピリジンに対する直接的なトリフルオロメチル化法が数多く報告されている。しかし、これらの反応では位置選択性が不十分であった。

最近、申請者はビニルトリフラートの α -トリフルオロメチルケトンへの変換反応を達成している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1342.)。この反応では Et_3B や AIBN などのラジカル開始剤を添加するだけで形式的にトリフラートのトリフルオロメチル基が転位した生成物が得られる。研究を開始する当初ビニルトリフラートの類縁体であるビニルトリフルオロメタンスルホニルアミドを用いる同様の変換反応は報告されていなかった。また、ピリジンに対して、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させ、求核剤で処理するとジヒドロピリジン骨格が得られることは古くから知られていた。

2. 研究の目的

ビニルトリフラートで見いだした反応理論をビニルトリフラートと電子的に相動性のある、ビニルトリフルオロメタンスルホニルアミドに適用し新たなトリフルオロメチル化反応を開発することを目的としている。さらに、ジヒドロピリジンへと変換することで、ビニルトリフラートと電子的に類似する骨格となり、高位置選択的にトリフルオロメチル基が導入可能となるのではないかと考えた。また、既に見いだしている、ビニルトリフラートのトリフルオロメチル化反応に関する反応機構に関する知見および効率化も併せて検討した。

3. 研究の方法

ビニルトリフルオロメタンスルホニルアミドを合成し、それに対して種々のラジカル開始剤を作用させ、トリフルオロメチル化体を得る検討を実施した。

Corey らの方法 (Corey, E. J.; Tian, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5535–5537.) に従い、ピリジンとトリフルオロメタンスルホン酸無水物およびインドールにより得られる、ジヒドロピリジンに対して、種々のラジカル開始剤を作用させ、トリフルオロメチル化体を得る検討を実施した。

ビニルトリフラートのトリフルオロメチル化反応に関する反応機構の検証および効率化を検討した。

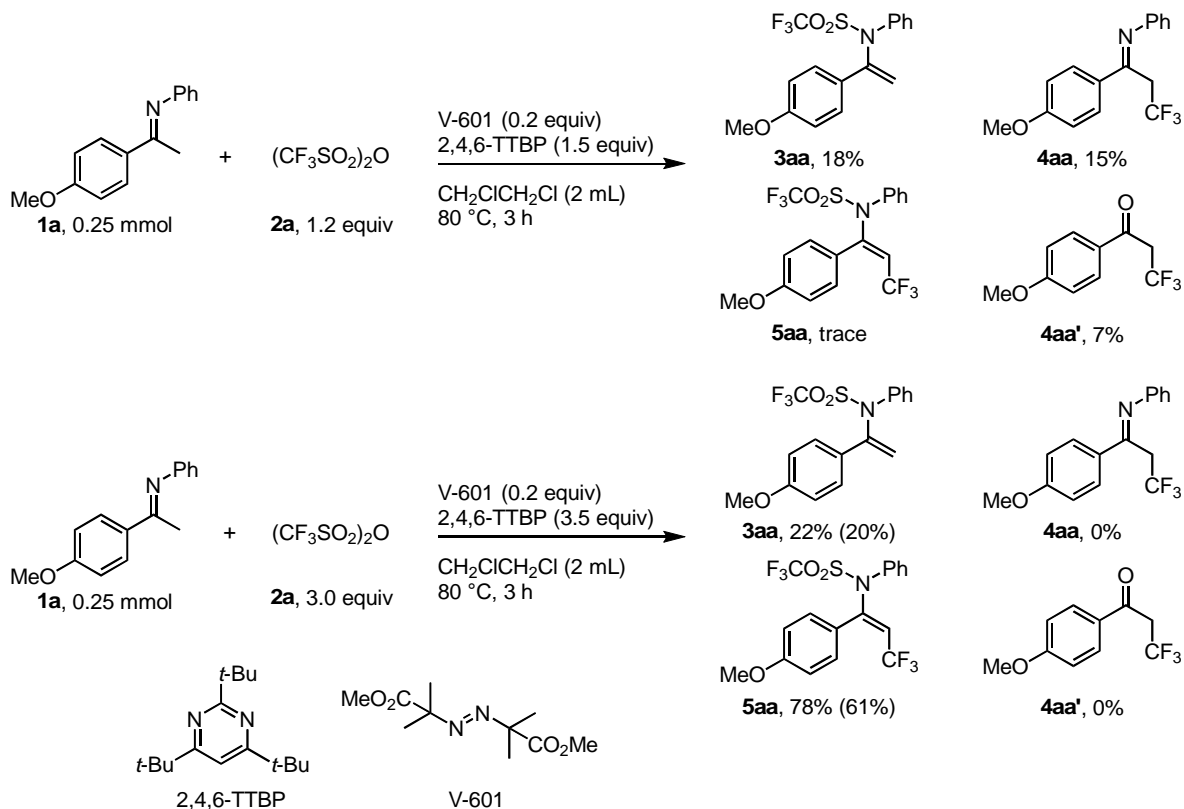
ビニルトリフラートの合成過程において、4-フルオロメチルピリジンを塩基として用いた場合、ビニルピリドン骨格が効率よく得られることを見いだした。

4. 研究成果

ビニルトリフルオロメタンスルホニルアミドに対し、ラジカル開始剤を作用させるとラジカルトリフルオロメチル化反応が進行した生成物が得られた。しかしながら、期待した α -トリフルオロメチルイミンは得られず、加水分解生成物である α -トリフルオロメチルケトンが種生成物となった。副成する二酸化硫黄を捕捉するため、塩基を添加して実施したところ、比較的よい収率で α -トリフルオロメチルイミンを得ることに成功した。

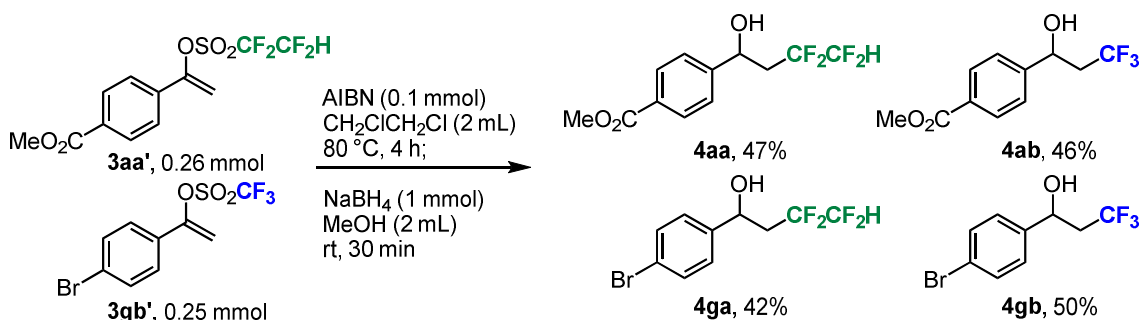
続いて、イミンを出発基質として用いて one-pot 反応の検討を実施した。興味深いことに、

トリフルオロメチルイミンが Tf 化された生成物であるトリフルオロメチル置換エナミドがわずかに得られた。そこで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を過剰量用いたところ、トリフルオロメチル置換エナミドが効率よく得られることを見いだした。 α -トリフルオロメチルケトンからは Tf 化反応が全く進行しなかった結果とは対照的である。

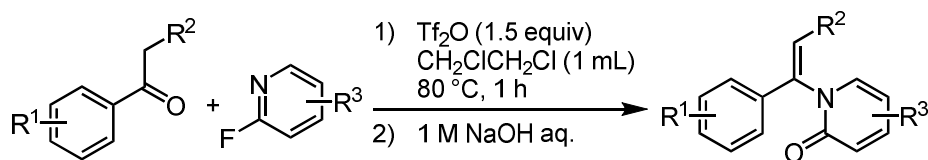


上記の検討を基に、ジヒドロピリジンを用いたトリフルオロメチル化反応を検討した。しかしながら、AIBN などのアゾ開始剤やトリエチルボランなどの酸素でラジカル開始可能な開始剤を用いたいずれにおいても、期待した生成物は得られなかった。

ビニルトリフラートのラジカル反応ではトリフラートのトリフルオロメチル部位がケトンの 位に結合する。この移動過程が分子間反応か分子内反応かを、量子化学計算および実験により明らかにした。量子化学計算の結果は、分子間反応を支持していることが明らかになった。また、ビニルトリフラートとビニルテトラフルオロエタンスルホナート共存下でラジカル開始剤を作用させると、スクランプリングが起こり 4 つの生成物が得られた。以上から、分子間反応であることが明らかになった。



これまでの反応ではケトンに対し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物および塩基を作用させ、ビニルトリフラートを得ていた。この時、塩基として 4-フルオロピリジンを用いると、ビニルトリフラートではなくビニルピリドン類が効率よく得られることを見いだした。この手法は、芳香族上置換基の種類に関係なく幅広い基質に適用可能である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamoto Takuji, Oritani Kyohei, Kawabata Atsushi, Morioka Tsubasa, Matsubara Hiroshi, Kamimura Akio	4. 巻 85
2. 論文標題 Hydrocyanation of Secondary Alkyl Nitriles and Malononitriles to Alkanes using DiMeImd-BH3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6137 ~ 6142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c00105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto Takuji, Sasaki Rio, Kamimura Akio, Matsubara Hiroshi	4. 巻 221
2. 論文標題 The regioselective trifluoromethylation of 1,3-bis(vinyl triflates) in the absence of external trifluoromethyl sources	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Fluorine Chemistry	6. 最初と最後の頁 66 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jfluchem.2019.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto Takuji, Morioka Tsubasa, Noguchi Kohki, Curran Dennis P., Kamimura Akio	4. 巻 23
2. 論文標題 Inverse Hydroboration of Imines with NHC-Boranes Is Promoted by Diphenyl Disulfide and Visible Light	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1825 ~ 1828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/Acs.Orglett.1c00230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto Takuji, Noguchi Kohki, Takata Ryotaro, Sasaki Rio, Matsubara Hiroshi, Kamimura Akio	4. 巻 -
2. 論文標題 Redox Neutral Tetrafluoroethylation of Aryl Alkynes with 1,1,2,2 Tetrafluoroethane Sulfonic Acid Leading to Tetrafluoroethylated Acetophenones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/Chem.202100137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎哲志, 三井準也, 川本拓治, 上村明男
2. 発表標題 トリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いるトリフルオロメチル化反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田瞬也, 川本拓治, 上村明男
2. 発表標題 アセトフェノン類を用いたN-ビニル置換ピリドンの合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口光貴, 川本拓治, 上村明男
2. 発表標題 テトラフルオロエタンスルホン酸を用いるラジカル反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井川恵祐, 青山恒平, 川本拓治, 上村明男
2. 発表標題 -トリフルオロメチルベンジルアミンの新規合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------