

光酸化還元触媒－アリルスズ系によるパーフルオロアルキルアレーンの位置選択的脱フッ素モノアルキル化

大阪大学大学院工学研究科
応用化学専攻 安田研究室 杉原 尚季

1. 緒言

含フッ素有機化合物は医薬品、農薬、機能性材料などに幅広く利用されている。例えば、ポリテトラフルオロエチレンに代表されるフッ素樹脂は優れた耐熱性・耐薬品性・耐候性・非粘着性を有し、自動車の燃料チューブ、半導体製造工場の薬液ライン、電線、航空機の離型フィルム、調理機器などの過酷な条件下で使用されている。また、医農薬分野において抗インフルエンザ薬として用いられるゾフルーザや新型コロナウイルス感染症の治療薬としても期待されるアビガンなど、フッ素を置換基として有する医薬品は劇的に増加している(図1)。

そこで、フッ素置換基を有する化合物の合成法の確立は重要な課題である。高度に官能基化されたフルオロアルカン類の合成には、パーフルオロアルキル化合物の直接的C-F結合変換が有用な手法と考えられるが、C-F結合

が強固なため、位置選択的変換反応は困難であった。C₂F₅基を位置選択的に変換する反応は、Mgを還元剤としたシリル化反応および電解反応によるカルボン酸合成の2例¹が報告されているが、長鎖のパーフルオロアルキル基への適用例はない(図2A)。また、従来の方法では二電子還元により生成する高活性なカルボアニオン中間体を経るため基質適用範囲が狭く、一般性に課題があった。一方、当研究室では可視光レドックス触媒と有機金属試薬による位置選択的脱ハロアルキル化反応²を報告している。そこで、光酸化還元触媒－有機金属系の利用により位置選択的なC-F結合変換が可能になると考えた。光酸化還元触媒存在下、可視光照射により、パーフルオロアルキルアレーンと有機スズ試薬が反応し、選択的なベンジル位でのC-F結合のモノアルキル化が進行することを見出した(図2B)³。

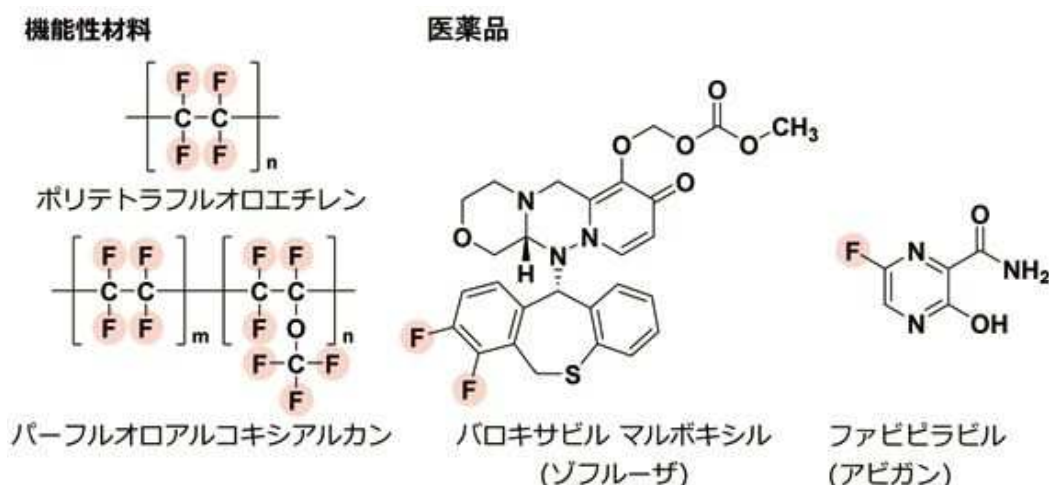


図1 含フッ素化合物の実用例



図2 パーフルオロアルキルアレーンの選択的変換

2. パーフルオロアルキルアレーンとメタリルスズ の反応条件検討

p-（ノナフルオロブチル）ベンゾニトリル **1a** とメタリルスズ **2a** を用いて、青色LED照射下にて各種光触媒を添加し、反応条件の検討を行った（図3）。以前、当研究室が報告した脱ハロゲンアルキル化反応^{2c}において有用であった光触媒 **1** を触媒として用いた場合、反応は全く進行しなかった（エントリー1）。光触媒 **2** は低収率ながら目的の

ベンジル位C-F結合がアリル化された化合物 **3aa** を与えた（エントリー2）。光触媒 **3** (Ir(ppy)₃) を用いると収率は中程度に向上した（エントリー3）。さらに、添加剤としてトリエチルアミンやペンタメチルピペリジンなどを用いると収率が向上し（エントリー4、5）、ジイソプロピルエチルアミン存在下では高収率で反応が進行した（エントリー6）。

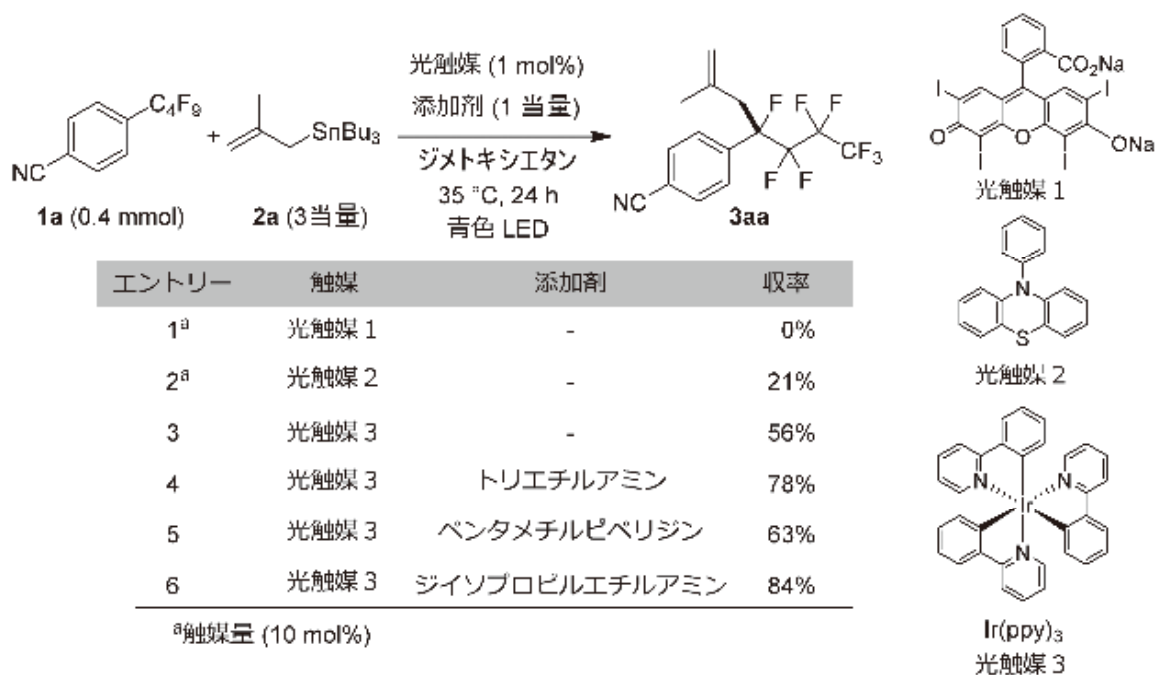


図3 反応条件検討

3. パーフフルオロアルキルアレーンの基質展開

最適条件下にて、パーフルオロアルキルアレーン **1** の基質適用範囲の探索を行った (図4)。シアノ基、カルボニル基、スルホニル基などの電子求引性置換基を有するペンタフルオロエチルアレーン **1b**–**1d** を用いた反応は良好な収率で目的生成物を与えた。また、本反応系

において $C(sp^2)-F$ および $C(sp^2)-Cl$ 結合は共存可能であり、基質 **1e** もしくは **1f** を用いた場合にもベンジル位の $C(sp^3)-F$ 結合が選択的に変換された。さらに、ピリジン骨格を有する基質 **1g** を用いた際も効率よく目的の反応が進行した。

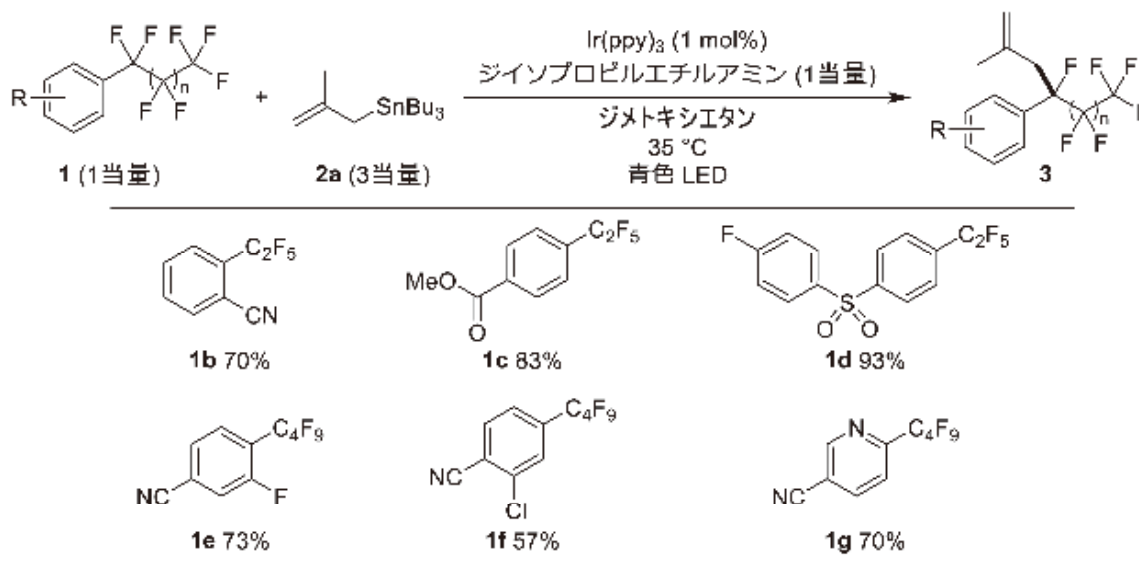


図4 パーフフルオロアルキルアレーンの基質展開

4. 反応機構

光励起された $Ir(ppy)_3$ からパーフルオロアルキルアレーン **1** へ電子移動 (SET) が生じることでラジカルアニオン **A** が生成し、続いて、フッ素アニオンの脱離によりベンジルラジカル **B** を形成する。アルキルスズがフッ素

アニオンを捕捉し、安定な $Sn-F$ 結合を形成することで逆反応が抑制される。ベンジルラジカル **B** にアリルスズ **2b** が付加したラジカル中間体 **C** を経て、安定な Bu_3SnF が脱離するとともに生成物 **3** を与える (図5)。

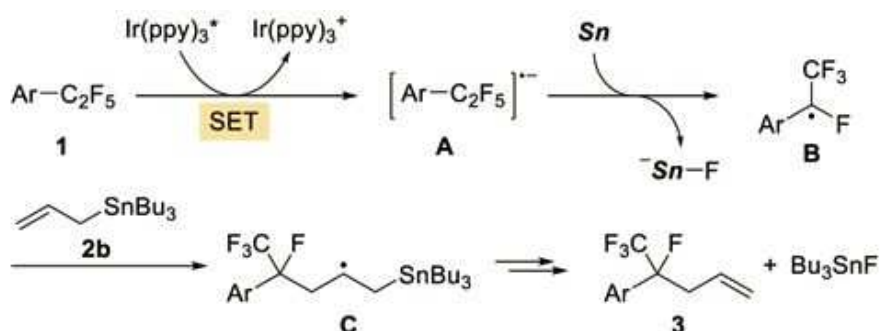


図5 想定反応機構

5. 薬理活性物質のフッ素置換体合成

創薬において、フッ素原子のミミック効果と特異な性質は薬理活性の向上をもたらす可能性がある。本反応系により、ASK1阻害作用を示す化合物 **5** の2つのCH₃基を

CF₃基に置換した化合物の合成を検討した(図6)。パーフルオロイソプロピルアレーン**1h**を脱フッ素アリル化し、得られた**3hb**をさらに変換することで目的のフッ素置換体**4**へと誘導した。

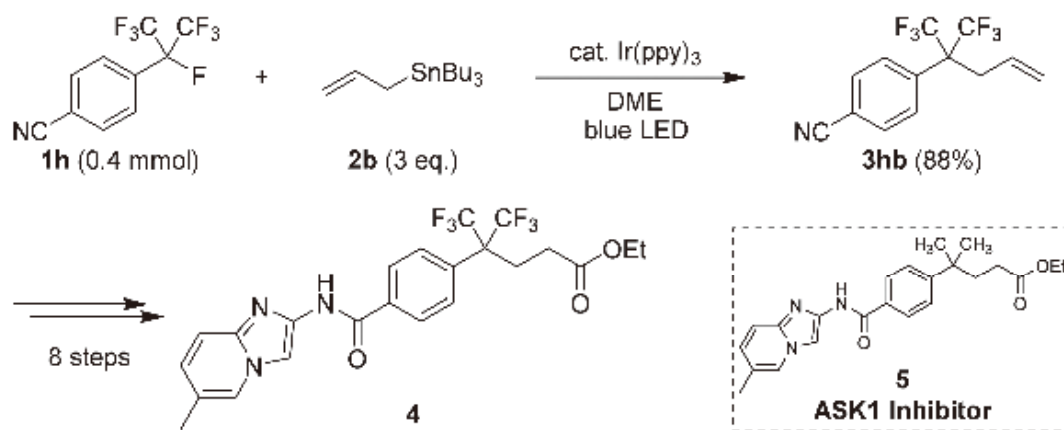


図6 ASK1阻害剤のフッ素置換体**4**の合成

6. まとめ

本反応は、これまで合成困難であった含フッ素有機化合物を合成可能とする画期的手法であり、医農薬分野における新規薬理活性物質の開発に寄与すると考えている。また、本反応は新規含フッ素モノマーの新たな合成法にもなりうることから、材料分野において新規ポリマー合成が可能になると考えている。

今後、光触媒と有機金属試薬の協働系を利用することでさらに多様なフルオロアルカン誘導体の合成が可能になると期待できる。

参考文献

- 1) a) Y. Nakamura, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5894. b) Y. Yamauchi, K. Sakai, T. Fukuhara, S. Hara, H. Senboku, *Synthesis* **2009**, 3375.
- 2) a) N. Esumi, K. Suzuki, Y. Nishimoto, M. Yasuda, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5704. b) I. Suzuki, N. Esumi, M. Yasuda, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 179. c) N. Esumi, K. Suzuki, Y. Nishimoto, M. Yasuda, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 312.
- 3) N. Sugihara, K. Suzuki, Y. Nishimoto, M. Yasuda, "Photoredox-Catalyzed C-F Bond Allylation of Perfluoroalkylarenes at the Benzylic Position", *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9308.



大阪大学大学院工学研究科
応用化学専攻 博士後期課程1年

栄誉ある賞を受賞でき大変光栄です。研究を進めるにあたって、ご指導、ご助言いただきました安田先生、西本先生、小西先生、研究室の皆様には大変感謝しております。今後も社会に貢献できるよう研究に取り組んでいきます。