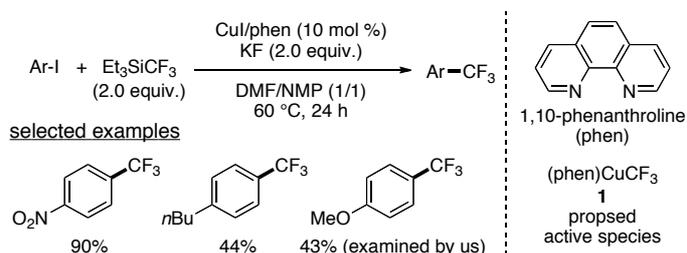


トリフルオロメチル銅錯体を活用した、温和な条件下での
芳香族ヨウ素化合物のトリフルオロメチル化反応の開発

イリノイ大¹、九大院薬² ○森本 浩之^{1,2}、坪郷 哲¹、Nichole D. Litvinas¹、John F. Hartwig¹

【序論】

芳香族化合物のトリフルオロメチル化反応は、医薬品等に見られるトリフルオロメチル芳香族化合物群の合成に重要であり、近年もパラジウム触媒などを中心に活発に研究が行われている^{1,2}。一方、トリフルオロメチル銅を活用した芳香族ハロゲン化合物のトリフルオロメチル化反応は、これまで40年以上にわたり研究が行われている³が、トリフルオロメチル銅の生成方法や等量の銅試薬が必要な点に改良の余地を残していた。この背景のもと、2009年に網井らは触媒量の銅錯体による芳香族ヨウ素化合物のトリフルオロメチル化反応を報告した⁴(Scheme 1)。本反応は銅触媒によるトリフルオロメチル化反応の数少ない成功例として非常に意義深いものであるが、電子豊富な芳香族ヨウ素化合物に対する反応性に改善の余地を残していた。そこで我々は、網井らによって提案された触媒活性種 (phen)CuCF₃ (**1**)を別途合成・単離し、その反応性を検討する事で、本触媒系に対する有用な知見を得る事を目的として研究を開始した。

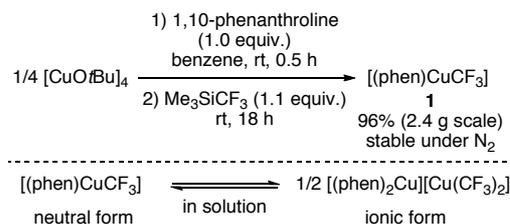


Scheme 1. Cu-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides (Amii, 2009).

【結果・考察】

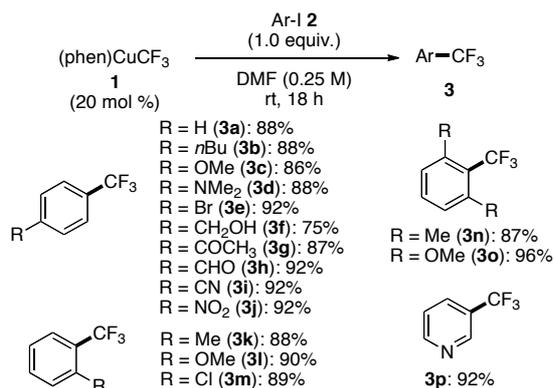
(1) トリフルオロメチル銅錯体 **1** の合成及び反応性

トリフルオロメチル銅錯体 **1** は CuO*t*Bu、1,10-phenanthroline (phen)及び Me₃SiCF₃ から高収率で合成できた (Scheme 2)。 **1** の生成は ¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR 測定及び元素分析により確認した。なお **1** は、¹⁹F NMR 及び導電率測定の結果から、溶液中では中性の [(phen)CuCF₃]とイオン対[(phen)₂Cu][Cu(CF₃)₂]の平衡混合物として存在する事が示唆された⁵。



Scheme 2. Preparation of (phen)CuCF₃ complex **1**.

次に **1** の触媒条件における反応性を明らかにするため、触媒量の **1** を芳香族ヨウ素化合物 **2** と反応させたところ、室温下においても十分な反応性を示す事が分かった (Scheme 3)。また、電子豊富や立体障害の大きな **2** に対しても問題なく反応が進行した。さらに、**1** はこれまで適用困難であった求電子性の高いアセチル基やホルミル基を含め、高い官能基許容性を示した。以上の結果から、網井らの触媒反応条件において、**1** 自身の反応性によって基質の適用範囲が限定されているのではない事が示唆された。よって、**1** の生成効率を向上させる事で、銅触媒によるトリフルオロメチル化反応の収率を向上できる可能性が示された⁶。



Scheme 3. Reactivity of **1** under pseudo-catalytic conditions.

(2) トリフルオロメチル化試薬としての **1** の利用

(1) の結果から、トリフルオロメチル銅錯体 **1** が芳香族ヨウ素化合物 **2** に対して高い反応性を有することが明らかになった。そこで、**1** をトリフルオロメチル化試薬として用いる事で、温和な条件下での芳香族ヨウ素化合物のトリフルオロメチル化反応が可能になると考え、検討を開始した。その結果、種々の芳香族ヨウ素化合物 **2** に対して 1.2-1.5 等量の **1** を用いる事で、高い収率にて目的のトリフルオロメチル芳香族化合物 **3** が得られる事が分かった (Scheme 4)。

以上の結果は非常に興味深いものであったが、錯体 **1** の合成にグローブボックスが必要であり、実用性の面で問題点を残していた。そこで次に **1** の系中発生を試みた。その結果、phen、CuCl、KOtBu と Me₃SiCF₃ から系中にて **1** の生成が可能である事を見いだした (Scheme 5)。この系中で生成した **1** は単離した **1** とほぼ同等の反応性を示した。本反応は等量の銅錯体を必要とするものの、比較的安価な試薬から温和な条件下ワンポット・グラムスケールで行うことができ、またグローブボックスを必要としないことから、十分な応用可能性があると考えられる。

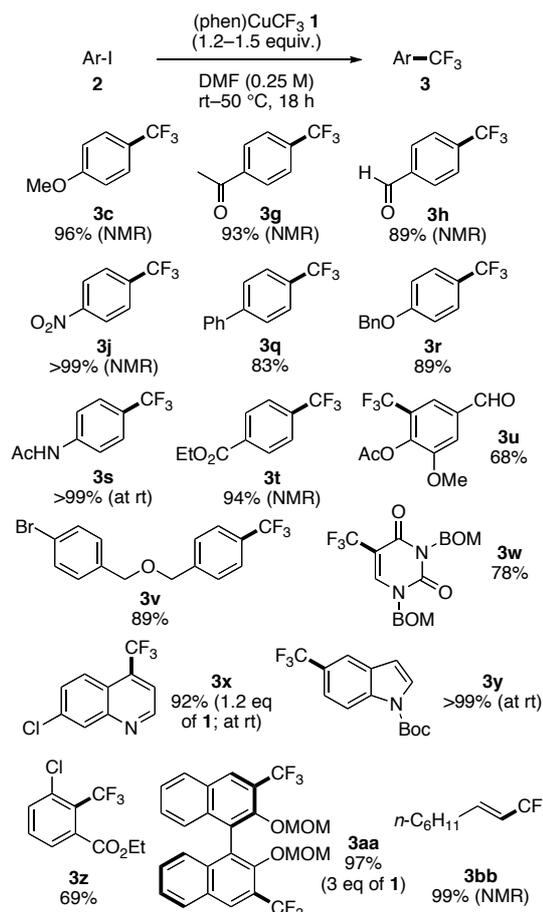
さらに、**1** と同様の手法により合成したパーフルオロアルキル銅錯体(phen)CuCF₂CF₂CF₃ (**4**)が、温和な条件下でのパーフルオロアルキル化へ適用可能であることが分かった (Scheme 6)。以上の結果から、本手法が他のパーフルオロアルキル基の導入にも適用可能である可能性が示された。

【結論】

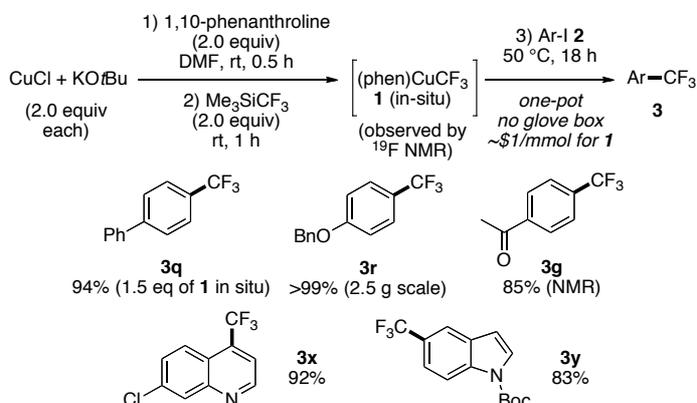
今回我々は、網井らの反応における触媒活性種(phen)CuCF₃ (**1**)を合成・単離し、各種芳香族ヨウ素化合物 **2** と反応させた結果、室温から 50 °C の温和な条件にてトリフルオロメチル化反応が進行することを見いだした。また、phen、CuCl、KOtBu と Me₃SiCF₃ から系中での **1** の生成にも成功した。**1** は電子豊富な芳香族化合物を含む幅広い基質に対して高い収率でトリフルオロメチル化合物 **3** を与え、トリフルオロメチル化試薬としての **1** の有用性が実証された。また、本反応はパーフルオロアルキル化へも適用可能であった。以上の結果⁷は、今後の銅触媒によるトリフルオロメチル化反応の進展に対して有用な知見を与えらる。

【参考文献】

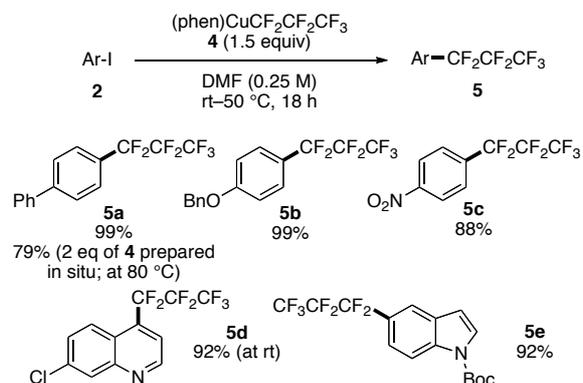
1) Wang, X. S.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648. 2) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679. 3) For example, see: (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095; (b) Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91. 4) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909. 5) Dubinina, G. G.; Ogikubo, J.; Vicic, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 6233. 6) Knauber, T.; Arian, F.; Röschenhaler, G.-V.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689. 7) Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, Early View (doi: 10.1002/anie.201100633).



Scheme 4. Trifluoromethylation of aryl iodides **2** with isolated **1**.



Scheme 5. Trifluoromethylation of aryl iodides **2** with in situ-generated **1**.



Scheme 6. Perfluoroalkylation of aryl iodides **2**.