

フッ素化合物の特性を利用したフッ素化合物の合成

熊 懷 稜 丸

Synthesis of Fluorine Compounds Based on Special Property of Fluorine Compounds

Itsumaro KUMADAKI

Faculty of Pharmaceutical Science, Setsunan University, 45-1 Nagaotoge-cho, Hirakata City 573-0101, Japan

(Received June 24, 2006)

This review describes new syntheses of organofluorine compounds taking advantage of the special properties of fluorine compounds as synthones. The main reactions presented are as follows: 1) Trifluoromethylation of aryl or alkyl halides. Application of this reaction for the synthesis of fluorine analogues of nucleic acid bases is discussed. 2) Some syntheses of trifluoromethyl compounds using the Diels-Alder or the 1,3-dipolar reaction, trifluoromethylated carbene, and photoreaction. 3) The Friedel-Crafts reaction of 3,3,3-trifluoropropene, where linear alkylation occurs due to electronic effect of the trifluoromethyl group in good contrast with the Friedel-Crafts reaction of propene. 4) The ene reaction of trifluoromethylated carbonyl compounds, which work as good enophiles. Application of this reaction to the synthesis of trifluoro analogues of terpenes is discussed. 5) The ene reaction of trifluoromethylated imines. 6) Reaction of halothane, which has a highly acidic hydrogen and two halogens adjacent to the trifluoromethyl group and shows interesting reactivities with various bases and metals to give products with unexpected structures. 7) Reaction of 2-bromo-2,2-difluoroacetate with Cu, where the cross-coupling reaction, Michael-type reaction, and radical reaction for different types of difluoroacetates are presented. 8) Reaction of 2-bromo-2,2-difluoroacetate in the presence of Rh catalyst. This reaction provided a new methodology for the introduction of fluoroalkyl substituents to the α -position of α,β -unsaturated ketones. The Rh catalyst solved some difficulties in the introduction of difluoroacetate to carbonyl compounds (Reformatsky reaction). Application of this reaction to imines provided easy access to β,β -difluoro- β -lactams.

Key words—fluorine synthone; synthesis; fluorine compound; trifluoromethyl; ene reaction; halothane

1. はじめに

フッ素は希ガスを除くと周期表の最も右側、最上段に位置し、電気陰性度が最も強いことはよく知られている。フッ素ガスは、1886年に Moisan により電解により初めて単離されたが、その反応性は非常に強く、例えば、石綿さえも直接吹き付けると発火・燃焼するので、その制御が非常に難しい。また、フッ化水素はガラスを侵すために一般の実験室で用いられることは少なかった。このような理由から、フッ素は怖いという印象が強く、その研究は非常に遅れていた。しかし、欧米における戦時中の原子力の研究（マンハッタン計画）にフッ素が欠かせなかったため、その研究が急速に進み、テフロンやフレオ

ン類の優れた物理的性質が認められ、また、戦後一部の有機フッ素化合物が医薬品として画期的な効果を発揮することが知られるようになり、その化学が急速な発展を遂げた。

一方、国内では筆者がフッ素の研究を始めた1967年当時、「フッ素をやっている」と言うと「どうしてそんな怖いものをやるの?」と聞かれることが多いほどフッ素、特に有機フッ素化学をやっている人は少なかった。筆者は、小林義郎教授の下で有機フッ素化合物の研究を始めるに当たり、有機化合物、特に複素環上のトリフルオロメチル基 (CF_3) 基の反応性が複素環の反応性にどのような効果を及ぼすか、また、複素環の電子効果が CF_3 基の反応性にどのような効果を及ぼすかという点からフッ素化合物の研究を開始した。その結果、従来反応性が非常に低いとされていた CF_3 基が複素環の電子効果により多様な反応性を示すことを明らかにした。また、研究に必要な CF_3 化合物の合成のための新

摂南大学薬学部(〒573-0101 枚方市長尾峠町 45-1)

現住所: 〒573-1118 枚方市樟葉並木 1-5-5

e-mail: kumadaki@pharm.setsunan.ac.jp

本総説は、平成17年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

反応の開発なども行った。

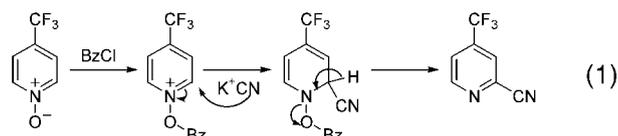
このような研究を続ける中から、自分なりにフッ素の特性を理解し、その特性を利用すれば、新奇なフッ素化合物の合成法が開発できるのではないかと考えた。すなわち、従来フッ素化合物の合成には、毒性や腐食性の強い試薬を用いる必要があった。他方、フッ素化合物そのものはテフロンやフロン例を挙げるまでもなく、安定で沸点が異常に低いというほかは扱い易いものである。したがって、フッ素の特性に注目して、これをシントンとして用いることができれば、安全かつ簡便なフッ素化合物の新合成反応が開発できるであろうと考えた。

本総説では、初期の CF_3 化合物の特異な反応性に関する研究の概略を述べたのち、フッ素化合物の特異性に着目して行った有機フッ素化合物の新合成反応の開発についてまとめることにする。なお、このような観点から始めたフッ素化合物をシントンとするフッ素化合物の合成反応は、近年世界的にも注目されるようになった。最近の知見はアメリカ化学会のシンポジウムシリーズ¹⁾にまとめられているので、本総説では筆者の研究に絞って紹介する。なお、本総説は退職に当たっての研究回顧的な総説ということなので、多少回顧的になることをお許し願うことにする。

2. CF_3 化合物の反応性の研究

フッ素化合物の研究を始めた当初は、 CF_3 基は濃硫酸と加熱すると加水分解されることが報告されて

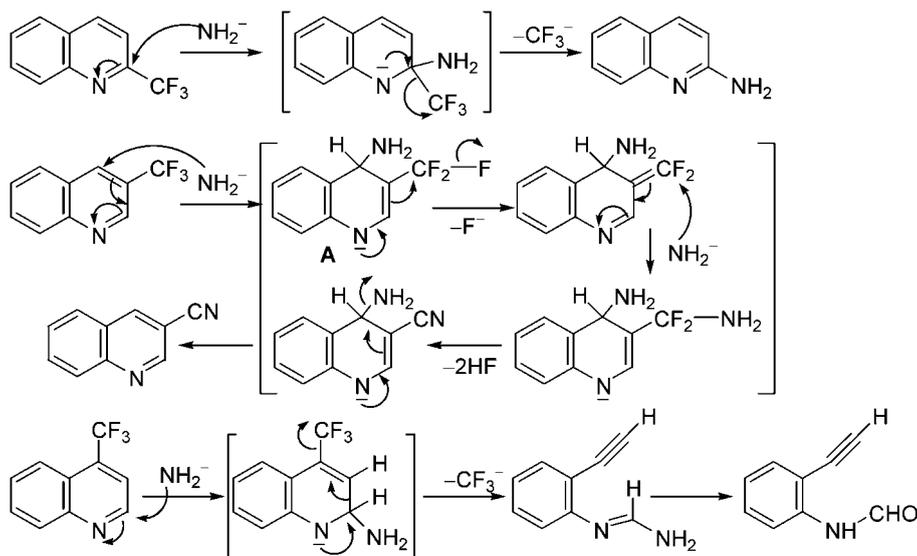
いたくらいで、その反応性はほとんど知られていなかった。筆者はそれまで九州大学濱名正和教授の指導の下で複素環化学の研究に従事していたので、まず CF_3 基をピリジン環に導入したらどのような効果を及ぼすかということから研究を始めた。その結果、ピリジン *N*-オキシド類では進行しないとされていたいわゆる Reissert 反応が進行するなど特異な CF_3 基の効果が分かった (Eq. 1).²⁾



この効果は CF_3 基の強い電子求引性に基づくものと考えた。

次に、 CF_3 基の反応性に複素環がどのような効果を及ぼすか、また、 CF_3 基が塩基性試薬と反応するか否かを調べる目的で、 CF_3 基を持つキノリンとナトリウムアミドとの反応を検討したところ、その置換位置によりそれまで全く反応性がないとされていた CF_3 基が Scheme 1 に示すような多様な反応性を示すことが明らかになった。

2- CF_3 体の場合は、 CF_3 基が擬ハロゲンとして反応して NH_2 基に置換される反応である。3- CF_3 体の場合は、 NH_2 アニオンが 4-位に付加したのち、式に示した電子効果により、いったん F アニオンが脱離したのち NH_2 アニオンが付加し、これから 2 モルの HF が脱離して、ニトリルとなり、さらに



Scheme 1

NH_2 アニオンが脱離して、最終的に 3-シアノキノリンを与える。この場合の中間体 **A** は、トリフルオロチミジンが酵素と反応して生理作用を発揮するときの機構と類似していることは注目すべきことである。4- CF_3 体の場合は、さらに興味ある開環反応を伴って、アセチレン化合物を生成する。³⁾

一方、研究開始時注目したのは、フッ素をたくさん含む二重結合化合物は 2 量化して四員環化合物を作り易いことであった。あたかもフッ素が置換すると高ひずみ化合物が安定になるようにみえたのである。この仮想安定化効果や CF_3 基の電子効果を利用して、Scheme 2 に示すような高ひずみ化合物やジホスファベンゼンのような不安定な化合物の合成や反応性の検討も行った。⁴⁾

このような研究から、 CF_3 基は擬ハロゲンとして反応すること、高ひずみ安定化効果は電子効果と立体効果が相乗的に働くためであろうというような感触を得た。このような「感触」を基にフッ素化合物の性質をうまく利用すれば、フッ素化合物の新規合成反応が開発できるのではないかと考えて行った研究について以下に述べることにする。

3. フッ素の特異性に着目したフッ素化合物の合成反応

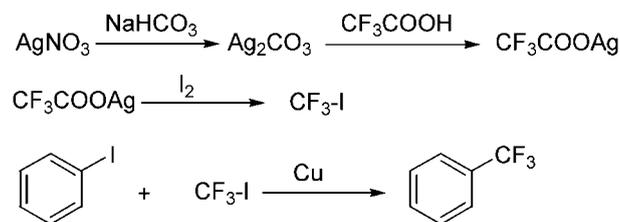
3-1. 銅試薬の関与する CF_3 化合物の合成反応
筆者がフッ素化合物の研究を始めた当時、 CF_3 化合物の合成法としては、 α, α, α -トリフルオロトルエン（ベンゾトリフルオリド：BTF）を例にとると、トルエンを塩素化したのちフッ化アンチモンや無水 HF でフッ素化するか安息香酸を猛毒である四フッ化イオウ (SF_4) でフッ素化する方法しかなかった。前者は塩素ガスによる塩素化や強酸性条件下のフッ素化を必要とするので、いろいろな置換基を持つ化合物には応用できない。後者は SF_4 が猛毒であり、

かつ触媒として HF を用いることが多いので簡便な方法とは言い難い。当時、House-Corey の有機銅試薬が注目を集め始めたときであったが、筆者は CF_3 基が擬ハロゲンとして反応するならば、 $\text{CF}_3\text{-I}$ と銅粉から $\text{CF}_3\text{-Cu}$ が生成し、これが有機ハロゲン化合物と反応して CF_3 化合物を与えるのではないかと考えた。

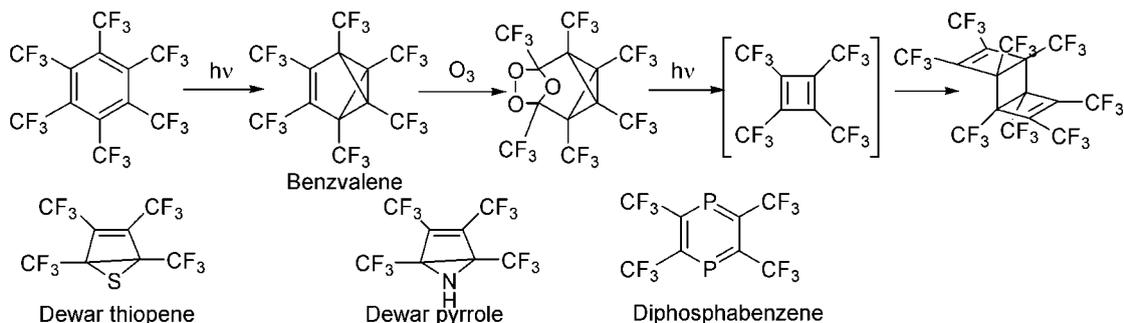
そこで、手始めに銅粉の共存下にヨードベンゼンと $\text{CF}_3\text{-I}$ とを反応させると予想通り BTF が高収率で得られた。結果だけ書けば簡単であるが、当時 $\text{CF}_3\text{-I}$ は輸入に頼るしかなく、しかも非常に高額であったので、硝酸銀から出発して合成した。また、 $\text{CF}_3\text{-I}$ は室温で気体であり、このようなものを合成後反応管に詰めるのにかなりの工夫を要した。試薬の合成経路も含めて、Scheme 3 にまとめる。⁵⁾

この反応に使う銅粉は、硫酸銅溶液に亜鉛末を加えて新規に沈殿させたものを初期の実験には使ったが、溶媒に HMPA を用いると市販のものでも大差ない結果が得られることが分った。この反応は他の置換基を持つヨードベンゼン誘導体以外に、いろいろな複素環化合物にも応用できることが分かった。いくつかの反応例を Table 1 にまとめる。⁶⁾

この反応は概して、ヨード化合物で収率がよく、臭素化合物は特殊な場合しか反応せず、収率も非常に低い。塩素化合物はほとんどの例で反応が進行し



Scheme 3



Scheme 2

Table 1. Reaction of Aromatic Halides with CF₃-I in the Presence of Cu Powder

Aromatic halide	Product	Yield (%)
Iodobenzene	benzotrifluoride	72
<i>o</i> -Iodotoluene	<i>o</i> -methylbenzotrifluoride	28
<i>m</i> -Iodotoluene	<i>m</i> -methylbenzotrifluoride	68
<i>o</i> -Iodobenzotrifluoride	<i>o</i> -bis (trifluoromethyl) benzene	80
<i>p</i> -Iodoanisole	<i>p</i> -methoxybenzotrifluoride	86
<i>p</i> -Iodonitrobenzene	<i>p</i> -nitrobenzotrifluoride	51
2-Iodoquinoline	2-(trifluoromethyl) quinoline	60
3-Bromoquinoline	3-(trifluoromethyl) quinoline	74
1-Chloroisoquinoline	1-(trifluoromethyl) isoquinoline	30

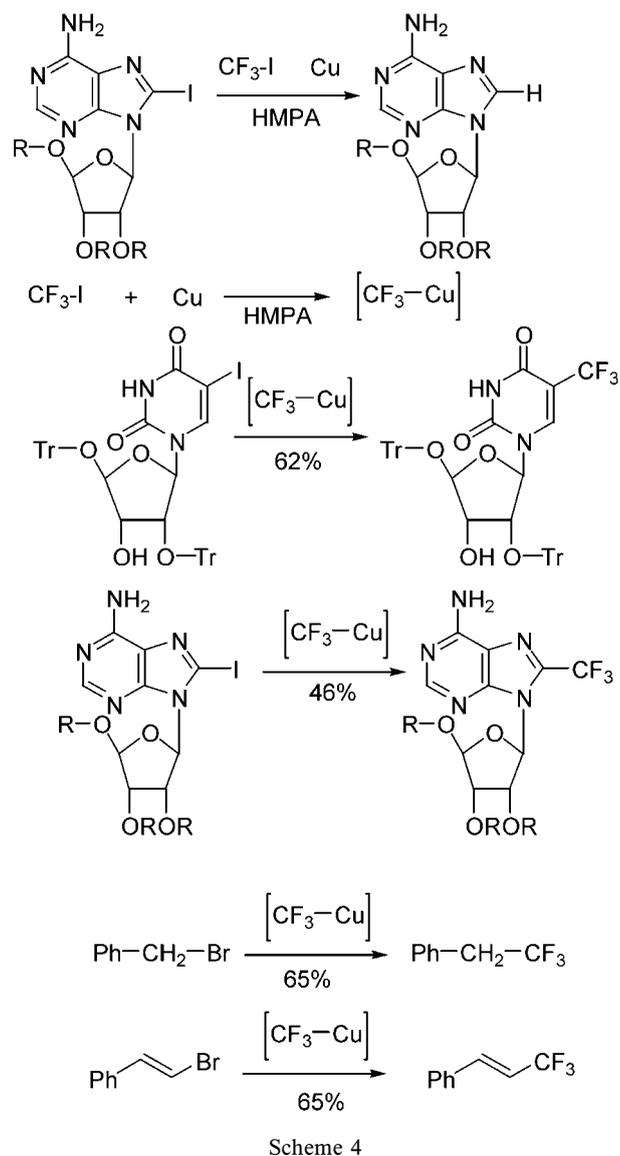
ないが、1-クロロイソキノリンだけは例外で臭素体やヨウ素体よりも反応性が高いが、これは1-ハロイソキノリン類は反応性が非常に大きく、不安定で分解し易いのにに対して、塩素化合物は比較的安定で、低収率ながら目的物を与えるものと考えている。

CF₃-I に比べて CF₃Br は比較的安価だったので、後方で反応が進行すればよいといろいろ検討した。反応は一応進行したが、収率的に満足な結果は得られなかった。⁷⁾

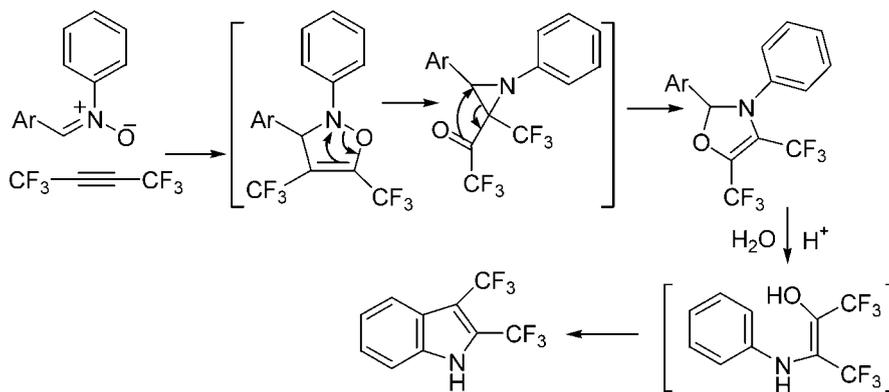
さらに銅粉共存下の反応を行うと、過剰の銅粉による副反応が生起することがある。これらの副反応を抑えるために、いったん、CF₃-I と銅粉とを反応させた反応液を窒素気流下でろ過し、[CF₃-Cu] 溶液とし、これにハロゲン化合物を作用すると、高収率で CF₃ 化合物が得られるようになり、応用範囲も核酸誘導体^{8,9)} から脂肪族ハロゲン化合物¹⁰⁾ まで、格段に広がった (Scheme 4)。

最初の反応は、銅粉共存下での還元反応の例を示した。いったん [CF₃-Cu] を作って、銅粉をろ過して除くと、還元が抑えられ目的の CF₃ 化合物が比較的よい収率で得られる。このろ液を用いる方法のもう1つの利点は、[CF₃-Cu] を作るためには銅粉と CF₃-I とを 120°C に加熱する必要があるが、CF₃ 化反応そのものの温度は室温-50°C で十分進行するので、反応条件を緩和にすることができ、不安定な基質への応用が可能になった点である。

ハロゲン化合物の反応性が低い場合は、[CF₃-Cu] が熱分解し、CuF と CF₂ カルベンを生じ、前者が反応するとフッ素置換体を副生することがある。また、後者が CF₃-Cu に付加すると C₂F₅-Cu を生じ、これが反応して、C₂F₅ 基が導入されることがある。前者の反応は求核置換反応を受け易い脂肪族ハ

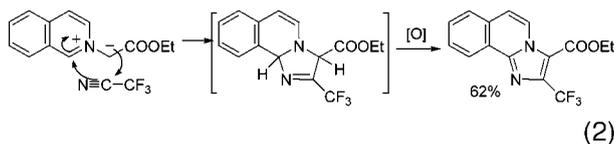


ロゲン化合物でみられることが多く、後者の反応は求核攻撃を受け難い芳香族化合物でみられることが多い (Scheme 5).¹¹⁾



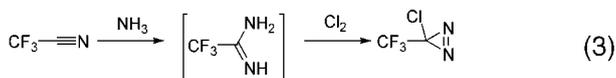
Scheme 7

シアノ基は電子求引性の CF_3 基の効果により、非常に電子欠乏状態が高まり、ジポーラロフィルとして反応することが予測された。複素環イリドとの反応を検討したところ予想通り、1,3-双極子付加環化を経由したと考えられる生成物が得られた (Eq. 2).¹⁴⁾ CF_3CN も室温で毒性の強い気体であり、取り扱いに注意を要するが、比較的安定でフッ素化合物としては取り扱い易い方である。



(2)

他方、 CF_3CN にアンモニアを付加させ、塩素ガスで酸化すると、アジリン誘導体得られることが既に報告されていた (Eq. 3).¹⁵⁾



(3)

このアジリンを熱分解したら chloro (trifluoromethyl) carbene が生じるものと期待した。そこで、シクロヘキセンの共存下にこのアジリンを熱分解したところ、予想通り、カルベン付加体が2種類生成した。一方の生成物はトリフルオロ酢酸銀と容易に反応して 2-(trifluoromethyl) cyclohepten-3-yl trifluoroacetate を生じ、他方は反応しない。このことからそれぞれの立体を確認した。他方、アジリンをシクロペンタジエンの共存下に加熱分解すると、ベンゾトリフルオリドが得られ、また、ピロールの共存下では 3-(trifluoromethyl) pyridine が高収率で得られた (Scheme 8).¹⁶⁾

これらの生成物はいずれもフッ素化合物特有の低

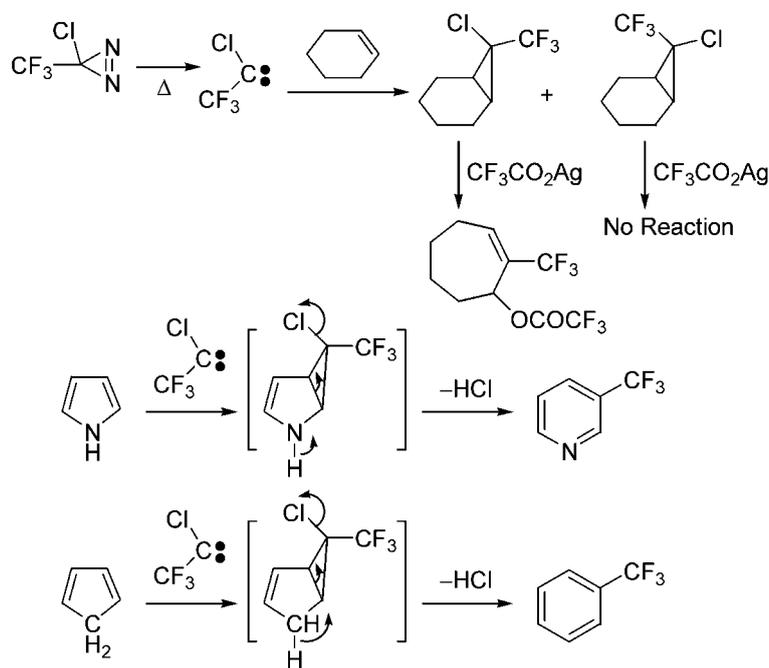
沸点物質であり、揮発性が大きいので、収率の最適化はしていないが上記以外の副生成物は認められないので、高収率の反応と考えている。

3-4. トリフルオロメチル基を持つシクロプロペニルケトンを利用する合成 ここで紹介するのは、一般的な合成反応というよりは、むしろ多くの CF_3 基を持つ化合物の特異な反応性を利用した特異な化合物の合成である。

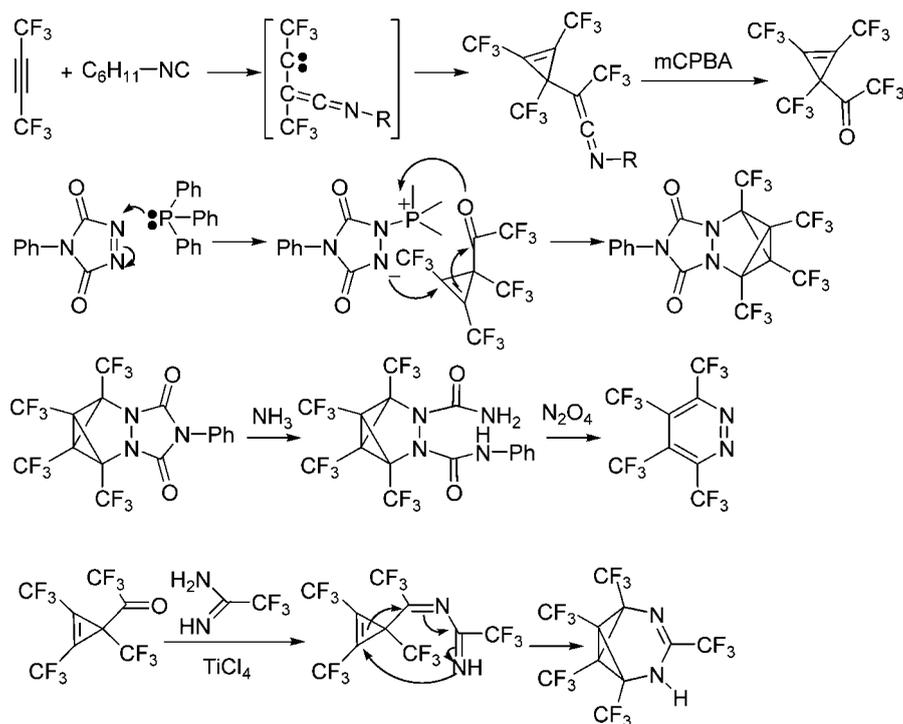
ヘキサフルオロ-2-ブチンはイソニトリルと反応してシクロプロペニルケトンのイミン体を与える。¹⁷⁾ このイミンを mCPBA で酸化するとトリス(トリフルオロメチル)シクロプロペニルトリフルオロメチルケトンが得られる。¹⁸⁾ このケトンから容易にペルフルオロテトラメチルフランが得られることも報告されていた。¹⁸⁾ 筆者らはこのケトンにトリフェニルホスフィンの共存下に 4-フェニルトリアゾリンジオンを作用させたところ、四環性の興味ある化合物が得られた。これを加水分解すると、転位を伴い、テトラキス(トリフルオロメチル)ピリダジンが生成した。¹⁹⁾ アミジンを反応させると、この場合は芳香化の安定化がないためかピシクロブタン環を保った生成物が得られた (Scheme 9).²⁰⁾

3-5. CF_3 基を持つアセチレン類の合成と反応 一般にアシルホスホニウムイリド類は Wittig-Horner 型反応のよい試薬であるが、アシル基がトリフルオロアセチレンの場合は、熱分解により対応するアセチレンに誘導できることを見出した。生じる(トリフルオロメチル)アセチレン類は CF_3 基の電子求引性のため良好なジポーラロフィルとして反応する (Scheme 10).^{21,22)}

上記の結果から分かるように、アセチレン体の生



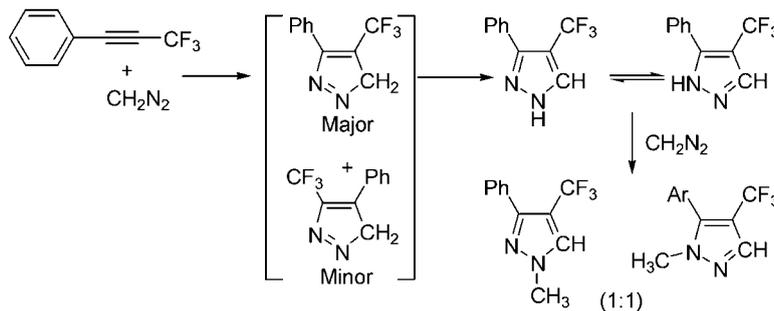
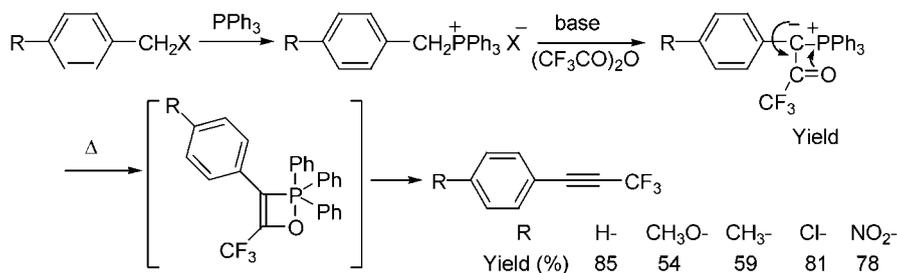
Scheme 8



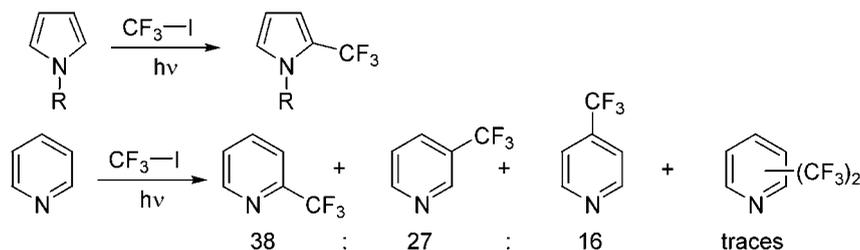
Scheme 9

成は、電子供与性の置換基が付いている場合、反応に高温を必要とする上に収率も低い。1,3-双極子反応の位置選択性は、非常に高く、ベンゼン環に置換基がない場合のみ5%程度のマイナーな位置異性体が副生する。この位置異性の選択性はHOMO-LU-

MO相互作用により説明できる。また、フェニルアジドでも同様な1,3-双極子反応が高収率、高選択性で進行するが、Rがメトキシ基の場合は概して収率が低い。このことは、アセチレンが親ジエン体としてLUMOで反応していることを示唆してい



Scheme 10



Scheme 11

る。²²⁾

3-6. 光反応を利用する CF₃ 化合物の合成

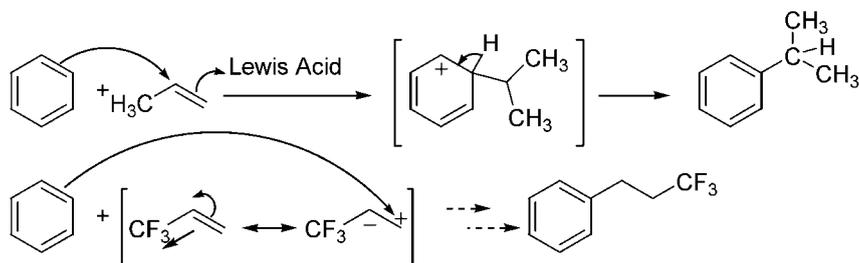
3-1. で利用した CF₃-I は光により容易に分解して、ヨウ素が析出してくる。このことは CF₃ ラジカルの生成を強く示唆しているので、芳香族化合物の共存下に CF₃-I を光照射したところ、CF₃ 体の生成が認められた。この反応は通常のベンゼン誘導体では位置異性体の混合物を与えるので、実用性に欠ける。しかし、ピロール誘導体の場合は位置選択的に α 置換体を与えるので、実用的価値が高い。他方、電子求引性のピリジン誘導体でも反応は進行するが、位置選択性が低い上に、ビス置換体も副生する。(Scheme 11)²³⁾

3-7. 3,3,3-トリフルオロプロペンの Friedel-Crafts 反応 この反応は 1970 年代の後半から問題になった PCB の代替油の開発を目的として、ある企業から共同研究を依頼されて始めた研究であ

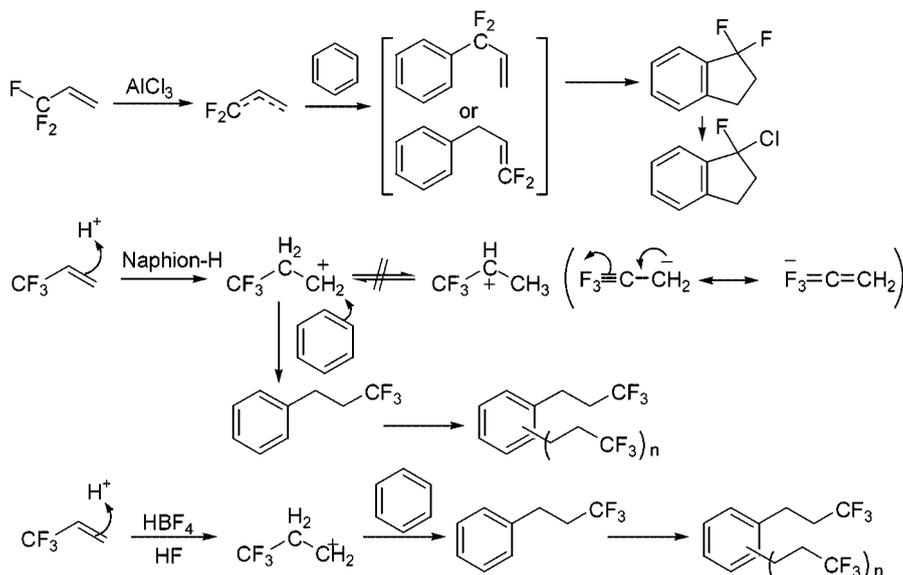
る。ここでは、フッ素化合物の高い誘電性と安定性に加えて適度な分解性を持つ化合物を模索することになった。フッ素化合物の性質を考えると、ベンゼン環に直接ペルフルオロアルキル基を導入したものは誘電性や安定性はよくても、生分解性はよくないであろうと思われた。また、枝分かれのある側鎖は分解性が低いのではないかと考えた。そこで、3,3,3-トリフルオロプロペンで Friedel-Crafts 反応を検討することにした。

プロペン自体が Friedel-Crafts 反応において、2-位で反応してクメンを与えることはよく知られている。他方、3,3,3-トリフルオロプロペンは CF₃ 基の強い電子求引性のために、二重結合の分極が未置換プロペンとは逆になり、1-位で反応するのではないかと考えた (Scheme 12)。

この反応は容易に進行し、目的のものができるものと期待していた。しかし、実際にいろいろな



Scheme 12



Scheme 13

Lewis 酸でこの反応を行ったが、目的物は全く得られなかった。文献を調べてもこんな簡単な反応の記載がなかった。塩化アルミニウムを触媒として用いた場合は、多くのポリマー状化合物が生じ、少量のジフルオロインダンとクロロフルオロインダンが単離された。これは Scheme 13 の最上段に示すように、Lewis 酸が二重結合でなくフッ素と反応して、フッ素を引き抜き、ジフルオロアリルカチオンがまず生じたのち、これがベンゼンと反応して、ジフルオロアリルベンゼンを生じ、さらに環化、フッ素の塩素置換が起こったと考えている。なお、目的物がいったん生じ、これが分子内で閉環した可能性を否定できないが、それならば、目的物が少量は確認できるはずだが、実際は全く確認できなかった。生成物がまた分子内で環化せず、分子間で反応すると樹脂状化合物になると考えられる。一見簡単な反応の記載がない原因は、恐らく大抵の Lewis 酸が CF_3 基と反応して、脱フッ素を起こすため、その結

果、反応が進行しても、末端のフッ素が引き抜かれて生じるカチオンからの環状化合物の生成やその加水分解、ポリマーの形成などが起きるためではないかと考えた。このような脱フッ素反応を抑えるためにはフッ素アニオンの引抜きを抑え、しかも強酸性の条件が必要であると考えた。このような条件は、フッ化物イオンは強塩基であることを考えると一見矛盾する条件である。そこで、Lewis 酸でなく、プロトン酸を用いればよいのではないかと考え、フッ素系スルホン酸樹脂である Naphion-H を触媒として試したところ、低収率ながら目的物が得られた。また、少量の多置換体が生じた。ジ置換体部分を集め冷却するとパラ置換体と思われる部分が結晶として得られ、液体部分は NMR スペクトルからオルト体と考えられた。

以上の結果から分かったことは、この反応の触媒は Lewis 酸でなくプロトン酸がよいこと、3,3,3-トリフルオロプロピル基はオルト-パラ配向性の電子

供与基であることである。収率を上げるには、固体酸である Naphion-H よりも適当な液体の酸がよいと考えられる。かつ、フッ素部分の加水分解を抑えるには、無水の条件が必須である。また、副生成物の生成を極力抑えるには、原料（ベンゼン）を過剰に用いて、反応後分留再利用する必要があると考えた。そこで、無水 HF に無水 BF_3 （気体）を加えれば、そのような条件に合うプロトン酸（ HBF_4 ）が生じ、 F^- イオンも豊富に存在するので、C-F 結合の開裂も抑えられるのではないかと考えた。室温で限りなく気体に近い HF（沸点 20°C ）、気体の BF_3 とトリフルオロプロペン（ベンゼンと反応管に仕込むには多少の工夫を要したが、期待通りの反応が進行した。（Scheme 13）²⁴⁾

興味あることに、この反応はフェノールでは容易に進行するが、アニソールでは進行しない。これはアニソールのエーテル酸素がプロトン化を受け易いためではないかと考えている。

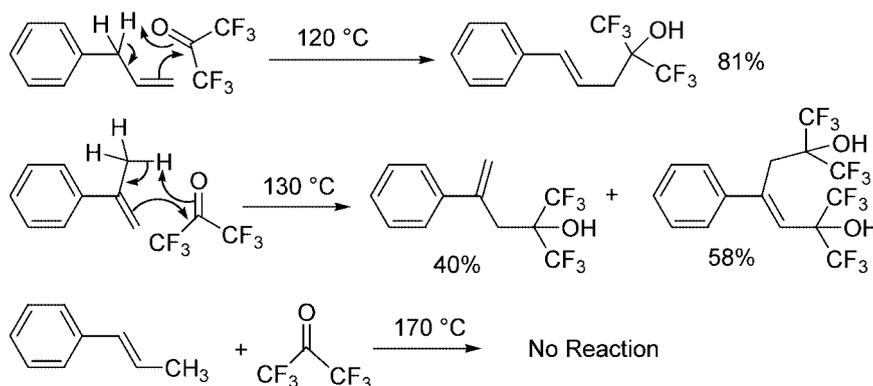
なお、注目していただきたいのは Scheme 13 の中段に示したように、3,3,3-trifluoropropyl 基は 1 級カチオンであるが、 CF_3 基の電子効果のために 2 級カチオンへの転位は起こらないことである。

3-8. トリフルオロメチルカルボニル化合物のエン反応 エン反応はアリル位に水素を持つ二重化合物、すなわちエン化合物とエノフィルとの反応であり、ペリ環状反応の特殊なケースと考えることができる。エノフィルは一般にジエノフィルと同様電子求引性の置換基があると活性であることが知られていた。²⁵⁾ 筆者は電子求引性の大きな CF_3 基を持つカルボニル化合物はエノフィルとして反応するのではないかと考えた。他方、カルボニル化合物の類似

反応としては、非常に古くから Prins 反応が知られていたが、この反応は酸触媒反応であり、あまり注目されていなかった。²⁶⁾ まず期待したことは、電子求引性の大きい CF_3 基を 2 個持つヘキサフルオロアセトン（酸触媒なしでもエン反応が進行するのではないかということであった。フッ素化合物は一般に沸点が非常に低く、揮発性が大きいことを考慮し、エン化合物としてアリルベンゼンを選び、ヘキサフルオロアセトンと 120°C に加熱したところ、予想通り、81% という高収率でエン反応生成物が得られた（Scheme 14）。

2-フェニルプロペンの反応では、1:1 生成物が生じ、これがさらにもう 1 モルのヘキサフルオロアセトンとエン反応した生成物が得られた。これに対して、1-フェニルプロペンは 170°C に加熱しても反応は全く進行しなかった。すなわち末端二重結合化合物は反応するが、両端に炭素置換基があるオレフィン（エノフィル）はエン化合物として反応しないことを示している。^{27,28)} これまで、生理活性物質のメチル基を CF_3 基にしても立体的大きさはあまり変わらないとされていたが、反応中心近傍の CF_3 基は大きさはともかく、非常にハードな置換基として、このように強い立体障害を生じる場合があることが明らかになった。すなわち、立体的大きさと立体効果は全く別のものとして区別すべきものであることを明らかにした。²⁹⁾

興味ある点は、アリルアニソールは 100°C でエン反応生成物を高収率で与えるが、生成物を蒸留するために 150°C まで加熱すると、容易に環化して、テトラヒドロフラン体になる。アリルフェニルエーテルはやや反応性が低く、 150°C に過熱しても反応



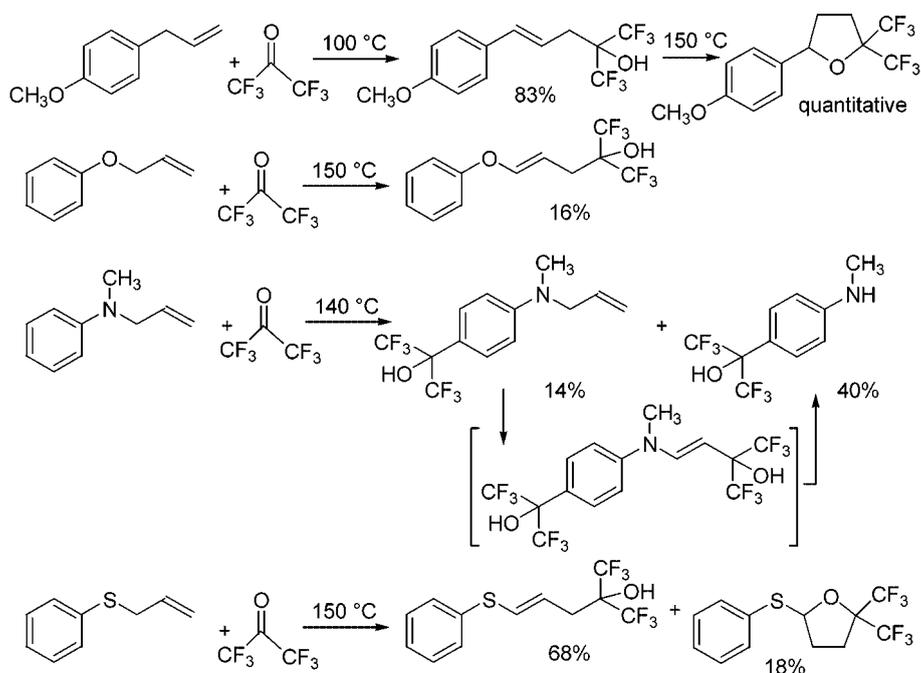
Scheme 14

生成物は16%しか得られなかった。これは、エーテル酸素が電子求引基として働き、エン部分の電子密度を下げるためと考えられる。*N*-アリル-*N*-メチルアニリンに過剰のヘキサフルオロアセトン CF_3COCF_3 を 140°C で作用させると、ヘキサフルオロアセトンがFriedel-Crafts型の反応でベンゼン環に置換した生成物とそれから脱アリルした生成物が、それぞれ14%、40%の収率で得られた。この場合は、窒素の電子供与効果が大きいのでベンゼン環が活性化されて、環の置換がまず起こり、ついで、エン反応が進行し、得られたエナミンが、加水分解したと考えられる。等量のケトン体を反応させると、最初の生成物のみが得られた。他方、アリルフェニルチオエーテルは 150°C で反応してエン反応生成物68%のほかに18%の収率で環化生成物が得られた (Scheme 15).^{27,28)}

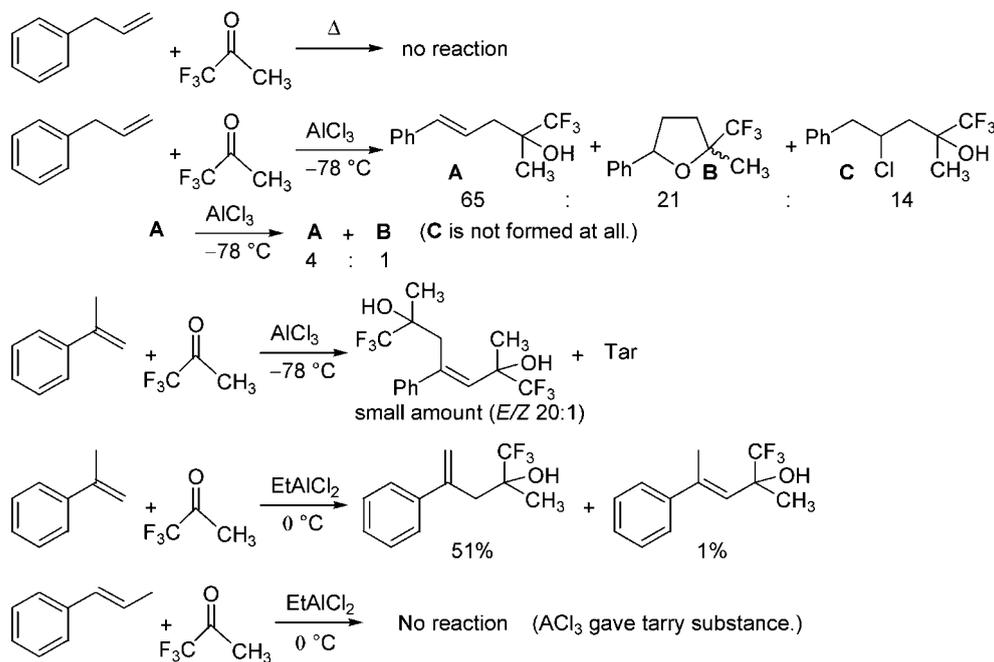
なお、テトラヒドロフラン環への閉環についてはあとでまとめる。

CF_3 基を2個持つヘキサフルオロアセトンで容易にエン反応が進行したので、 CF_3 基が1個しかないトリフルオロアセトンで同様の反応を試みたが、反応は全く進行しなかった。そこで、Lewis酸共存下での反応を検討することにした。Lewis酸として ZnCl_2 を用いたところ、ベンゼン中の反応では

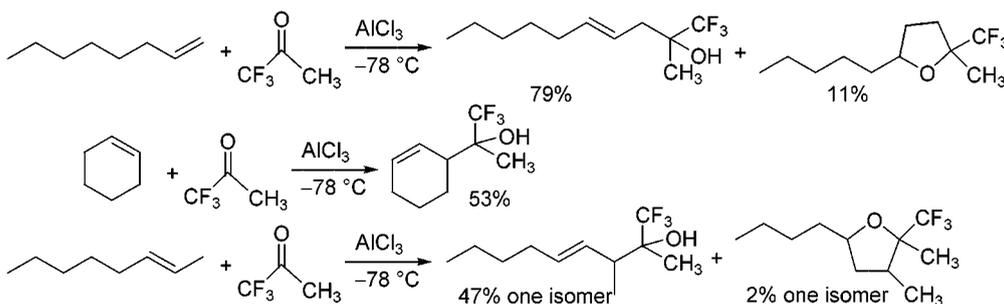
1,1,1-trifluoro-2,2-diphenylpropaneのみが得られ、エン反応生成物は全く得られなかった。このことは、 ZnCl_2 共存下での反応ではエン反応よりはむしろFriedel-Crafts型の反応が進行し易いことを示している。溶媒を CH_2Cl_2 に変更してみたが、反応は進行しなかった。一方、 AlCl_3 共存下室温で反応を行うと激しい反応が起こり、タール状の生成物を与えた。そこで、 -78°C で反応を行ったところ、この場合Friedel-Crafts型の反応生成物は得られず、3種の生成物(A, B及びC)が単離された (Scheme 16)。Aを AlCl_3 で処理すると一部はBに変化するが、Cは全く認められなかった。以上の結果から、BはAからの二次生成物と考えられるが、Cは二次生成物ではなく、カルボニル基の二重結合への付加と協奏的に Cl^- イオンが付加して生じたものと考えられる。 α -メチルスチレンは AlCl_3 共存下では少量のビス反応生成物が単離されるのみで、大部分はタール状物質になった。Et AlCl_2 共存下では目的のエン反応生成物のほかに微量の二重結合異性体が単離された。これは、反応が完全には協奏的ではなく、一部段階的に進み、カルボニル炭素の二重結合への付加後、プロトンがカルボニル炭素に移動するのではなく、単に脱離した可能性がある。先のCの生成と合わせて考えると興味深い。 β -メチルス



Scheme 15



Scheme 16



Scheme 17

チレンは AlCl_3 の共存下ではタール状生成物を与えるのみであるが、 EtAlCl_2 共存下では反応しなかった。この場合もカルボニル基が付加すべき二重結合炭素にベンゼン環が結合していると立体障害が大きくなるものと考えられる。

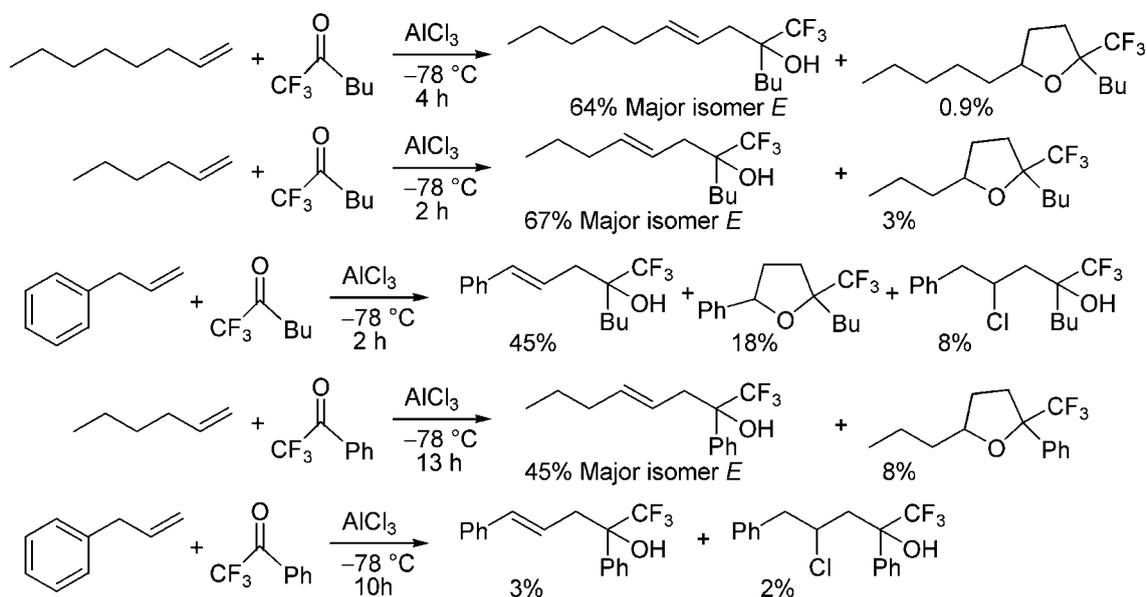
そこで、脂肪族二重結合化合物の反応を検討した (Scheme 17)。

ここで注目すべき点は、ヘキサフルオロアセトンには反応しないシクロヘキセンや 2-オクテンが反応する点であり、この結果は CF_3 基と CH_3 基の立体障害の大きな違いを示している。2-オクテンの結果と先の β -メチルスチレンの結果とを比較すると、フェニル基に比べて、アルキル基は立体障害が少ないことを示唆している。³⁰⁾

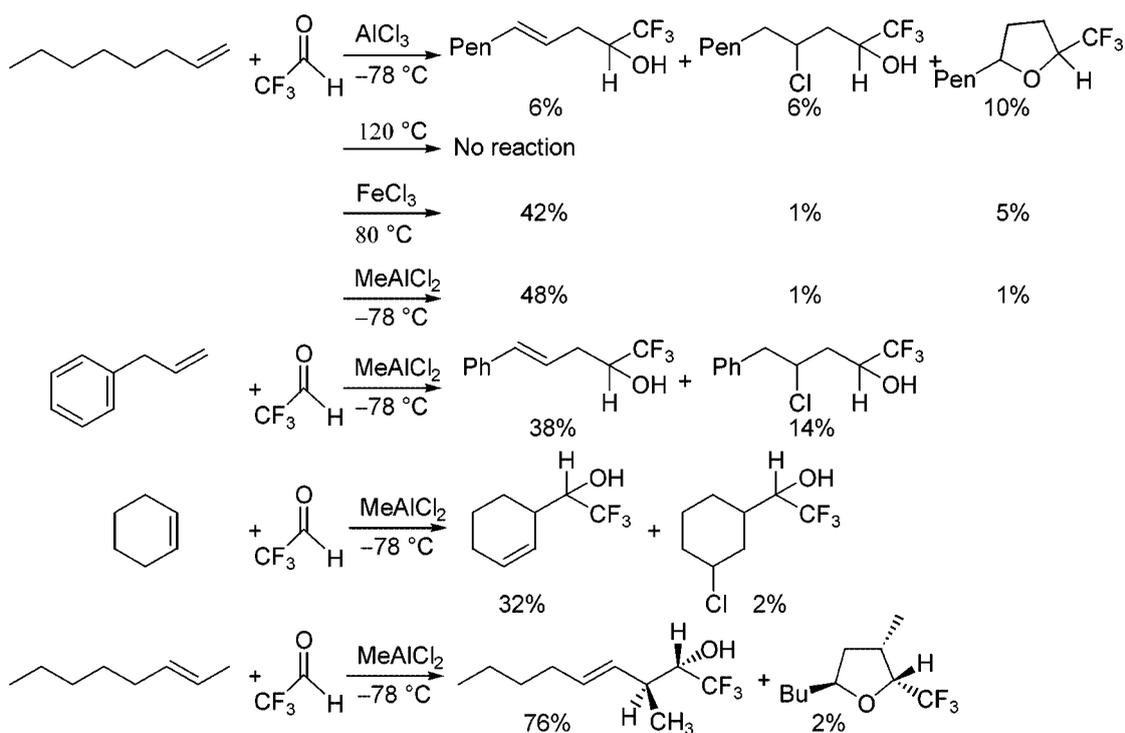
以上のように、 CF_3 基を 1 個しか持たないケトン

でも、Lewis 酸の共存下ではエン反応が進行することが分かったので、トリフルオロアセトンの CH_3 基をほかのアルキル基やフェニル基に替えた場合の反応を検討した。³¹⁾ Scheme 18 に示すようにアルキル基ではいずれも反応が進行するが、フェニル基の場合は反応が遅く長時間を要し、しかもアリルベンゼンのようにベンゼン環が直結したエン化合物では極端に反応が進行し難いことが分かった。

以上の結果を踏まえて、トリフルオロアセトアルデヒド (CF_3CHO) のエン反応を検討した。 CF_3CHO は室温で気体であり、水と反応して水和物を作り易いため、通常ヘミアセタールとして市販されており、初期の研究では、これを硫酸と加熱して CF_3CHO を発生させエン反応に用いた。反応はほぼ予想通り進行した (Scheme 19)。³²⁾



Scheme 18



Scheme 19

この場合の問題点は、エン反応を進行させるために加える AlCl_3 の作用で、 CF_3CHO 自身が重合するために、収率が低くなることであった。そこで、1-オクテンの反応において、加熱のみの反応を検討したが、反応は全く進行しなかった。次に、副反応を抑えるために、Lewis 酸を FeCl_3 に替えて反応

を行ったところ、副反応が抑えられ収率は向上した。なお、この場合反応温度が高いため CF_3CHO (室温で気体) を反応させるため加圧容器を必要とした。この問題を解決するために、 MeAlCl_2 共存下に反応を行ったところ若干の収率の向上と副反応の更なる抑制が観察された。

アリルベンゼンやシクロヘキセンでも反応が進行した。

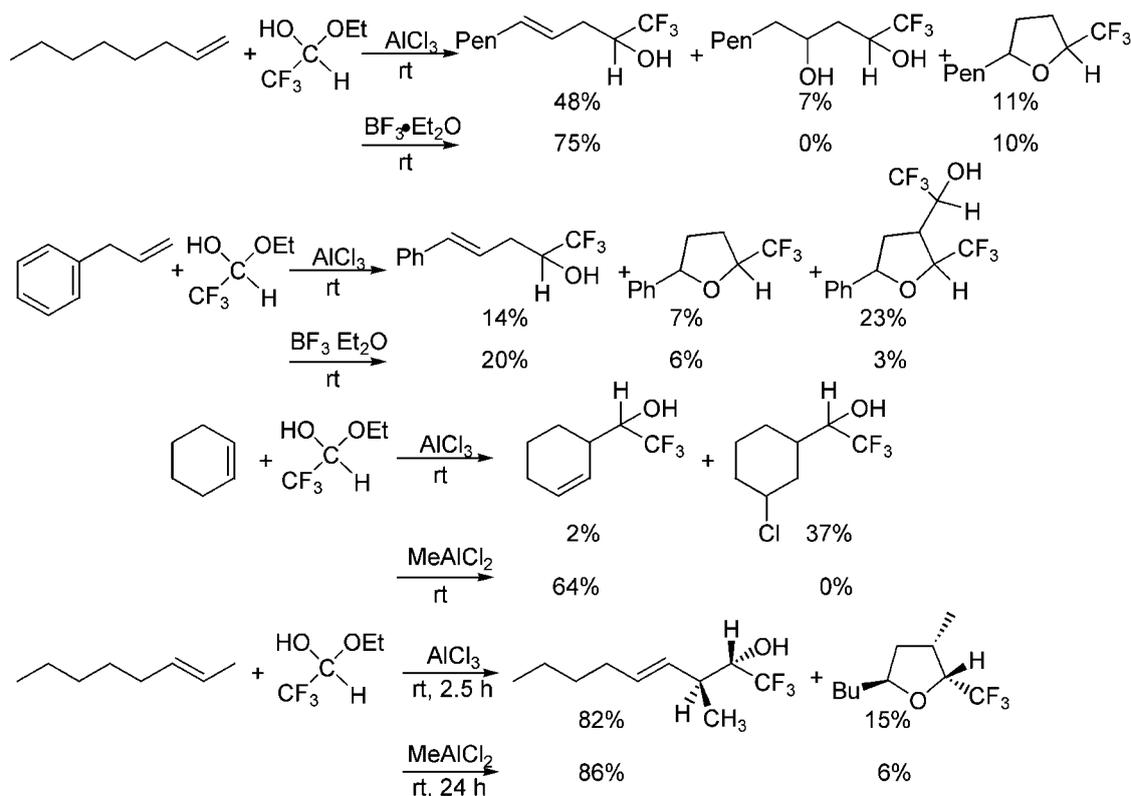
興味ある点は、今まで比較的反応性の低かった2-オクテンで最も収率よく反応が進行した点であり、しかもこの場合位置選択性、立体選択性ともに非常に高くほとんど単一の生成物のみを与えた。反応性の増大は二重結合部分の電子密度が上がったためにCF₃CHOの重合よりもエン反応が速く進行したと考えられる。位置選択性はカルボニル基の攻撃がより小さな置換基の付いた炭素を攻撃したためと思われる、さらに立体選択性は、CF₃基とHとの大きさが非常に違うためと考えている。

いずれにしても、この反応の欠点はCF₃CHOをヘミアセタールから発生させねばならない点であった。この欠点の解消を目指して、Lewis酸共存下にエン化合物とヘミアセタールを反応させたところ、脂肪族オレフィンの場合はかなり良好な結果を得た。特に注目すべき点は2-オクテンやシクロヘキセンで非常に高い収率で反応が進行した点である。しかし、アリルベンゼンではそれほどの改善はみられなかった (Scheme 20)。この場合、エン化合物

とLewis酸の組合せが重要であるが、その理由には完全には説明できていない。³³⁾

3-9. エン反応生成物からの種々のフッ素化合物への誘導 3-8で述べたエン反応の生成物からは種々のフッ素化合物への誘導が可能である。この場合、エン反応生成物のOH基の特徴は、1) α位にCF₃基を持つために通常のOH基に比べて非常に酸性が強いこと、2) 同じ理由で非常に安定で、脱水反応や酸化反応に対して通常のOH基に比べて抵抗することである。したがって、種々の誘導反応においてこれらの点を考慮する必要がある。

3-9-1. エン反応生成物からテトラヒドロフラン誘導体への変換 エン反応の途中で観測されたテトラヒドロフラン誘導体の副生に注目して、積極的にこのような化合物の合成を試みた。³⁴⁾ヘキサフルオロアセトンのエン反応ではアリルフェニルスルフィドやアリルアニソールの反応で無触媒で環化反応が進行することを既に述べた。ほかのエン化合物の反応生成物と比較して考えると、OH基のβ位の酸性が高い場合に容易に環化が進むと考えられ、これはα位にCF₃基を2個持つOH基が酸性触媒とし



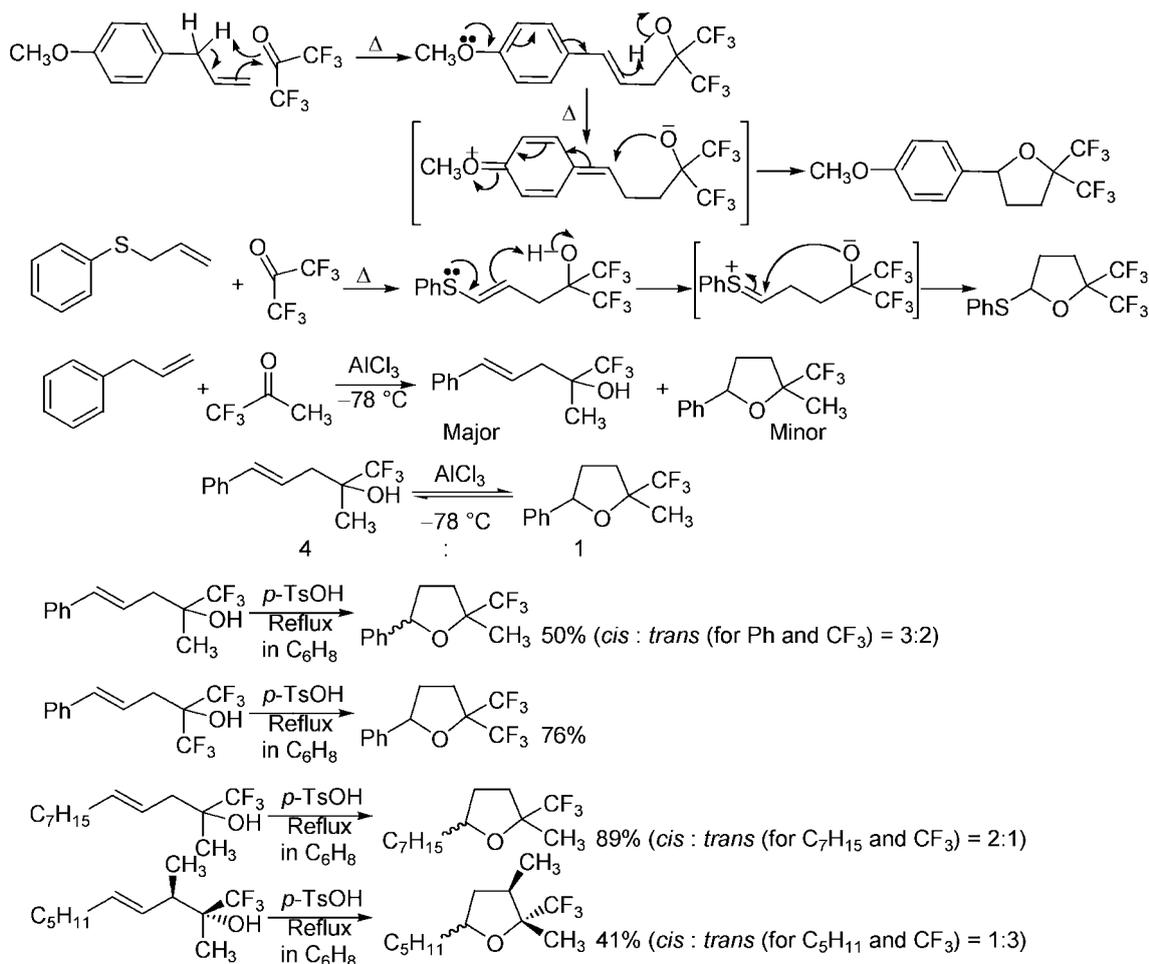
Scheme 20

て働いていると考えられる (Scheme 21 最上段及び 2 番目の反応). 他方, トリフルオロアセトンのような CF_3 基を 1 個しか持たないケトンやアルデヒドの場合は加熱のみではエン反応は進行せず, Lewis 酸の共存が必要であり, いずれの場合もテトラヒドロフラン体の副生が認められた (Scheme 21 3 番目の反応). これは Lewis 酸がエン反応生成物の二重結合部分を活性化したためと考えた.

前節で, トリフルオロアセトンとアリルベンゼンからのエン反応生成物を低温で AlCl_3 で処理すると環化が進行することを示した. しかし, この反応は平衡反応で, 完全には環化は進行しない. すなわち, AlCl_3 は二重結合を活性化して環化を促進する反面, エーテル結合の開裂も触媒するものと考えられる. 種々検討の結果, $p\text{-TsOH}$ 共存下にベンゼン中煮沸すると効率よく環化が進行することが分かった. 若干の反応例を Scheme 21 の後半に示す.³⁴⁾

これらの環化では, ヘキサフルオロアセトンからのエン反応生成物も, トリフルオロアセトンからのエン反応生成物も, ともに環化生成物を与える. 注目すべき点はトリフルオロアセトンからのエン反応生成物は CF_3 基と 4-位のアルキル基が *cis* のものを優先的に与えるのに対して, 内部オレフィンからの生成物は *trans* のものが優先することである. 前者の場合, 生成物のひずみエネルギーは力場計算によるとあまり変わらないことが示され, 環化の遷移状態のひずみが少ない *trans* 体が優先する (速度支配) のに対して, 後者では生成物の安定性のエネルギー差が大きくなり, 平衡支配になると考えている. この反応は立体選択性は低いものの, 種々のエン化合物及びトリフルオロメチルケトン類からの生成物に応用でき, $\alpha\text{-CF}_3$ -テトラヒドロフラン類を簡単に合成する有用な反応である.

3-9-2. エン反応生成物の脱水による CF_3 基を持



Scheme 21

つジエンの合成³⁵⁾ α 位にペルフルオロアルキル基を持つ OH 基は非常に反応性が乏しいことは先に述べた。一方, CF_3 基は濃硫酸と加熱すると加水分解されてカルボン酸になることが既に知られていたため, 強酸性にならない条件での脱水を種々検討した結果, オキシ塩化リンとピリジンによる脱水反応により, アリルベンゼンからのエン反応生成物は比較的高収率で共役ジエンを与えることが分かったが, 1-オクテンや 1-デセンからのエン反応生成物は低収率でしかエン反応生成物を与えなかった。これは前者の β -H はベンジル位のビニローグであり, 後者のそれよりも酸性度が高いためであると考えた。

この推定が正しいことを確かめるために, α -位にカルボニル基を持つ化合物の脱水反応を行ったところ, より低温, 短時間で脱水は進行するが, タール状の生成物も増加した。これは活性 CH_3 基が塩基共存下で重合するためと考え, これを避けるためにトリエチルアミンの共存下に塩化メシル (MsCl) と 0°C で反応させたところ, 比較的容易に脱水が進行した。この場合, 少量の MsO 付加体の生成が認められた。

2-オクテンとトリフルオロアセトンからの反応生成物の脱水では, 通常の第三級アルコールの脱水のように, 3種の生成物が得られた。共役ジエンが優先的に得られる点は予想通りであったが, 立体的に大きな CF_3 基が *cis* 位になったことは注目すべきである。これはこの反応が E2 機構により進行し, 生成物が立体的に不利なものを与えている。このことは元の反応生成物の立体構造が正しいことを支持しており, また, 次に述べる例に比べて非共役ジエンが比較的少量生成したと矛盾しない。1-オクテンからの生成物の場合は, 立体的制約がないために, ほぼ予想通りの生成物の混合物を与えた。他方, トリフルオロアセトアルデヒドからの生成物の場合も同様の反応が進行する。シクロヘキセンからの反応生成物について例を示したが, この場合も立体的に不利な生成物が主生成物となる。³²⁾ これはエン反応, 脱水反応とも立体選択的であることを示唆している (Scheme 22)。

3-9-3. フッ素置換テルペン類への誘導 テルペン類は重要な天然物であり, 特に *p*-及び *m*-メンタン類はメントールの基本骨格として知られてい

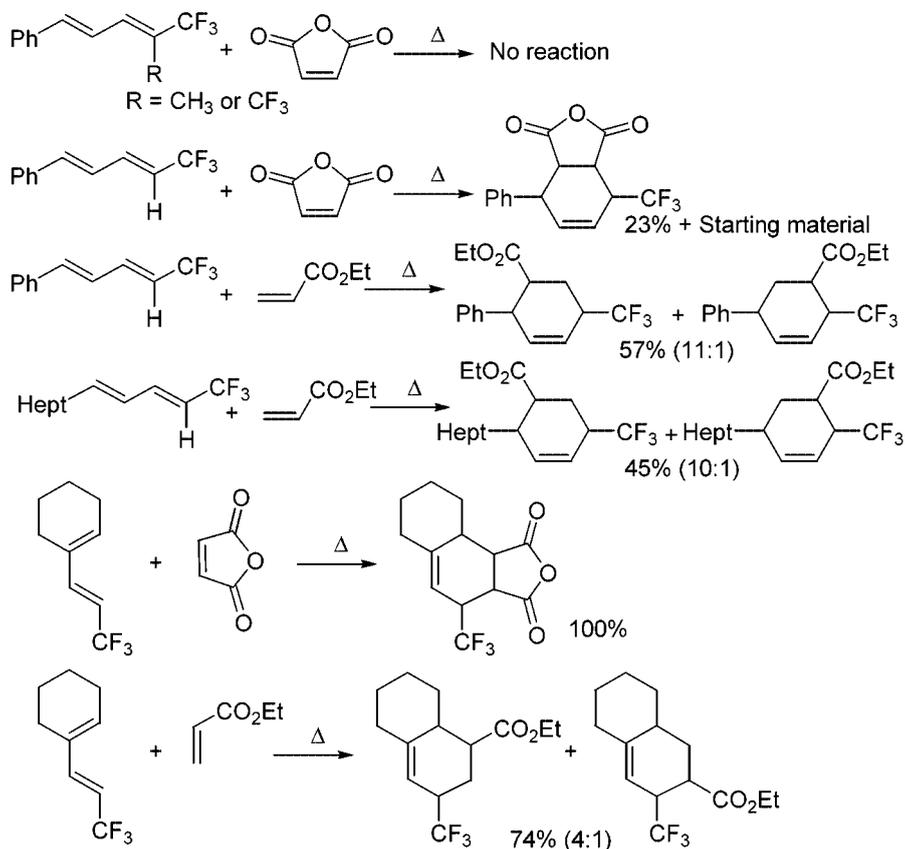
る。ここでは, エン反応生成物からのメンタン誘導体へのいくつかの例を Scheme 23 に示す。³⁶⁾

アリル位の酸化は二酸化セレンなどでは好結果が得られなかったが, *t*-ブチルヒドロペルオキシドと酸化クロミウム (VI) により, 3-及び 4-オキソ体を 1:2 の割合で得た。後者に CH_3MgI を作用させるとメンテン-1,8-ジオール体のフッ素類縁体を 5:2 の立体異性体の混合物として得られた。主生成物の構造は X 線構造解析により, (R^* , R^* , R^*) と決定できた。³⁷⁾ この結果により, 先の脱水反応で推定したエン反応生成物の立体構造が正しかったことを確認できた。一方 α , β -不飽和カルボニル化合物の二重結合部を還元後 Grignard 試薬を反応させ脱水すると, 2-メンテン-8-オール系のフッ素同属体を得られた。これをトシル化後塩基で処理するとメンタンジエンの異性体を得られた。この場合の特徴は一見熱力学的により不安定と思われる 8⁽⁹⁾-二重結合体が優先する点で, これはエン反応生成物を直接脱水する場合と異なり, 生成物の二重結合がいずれも共役ではないために, 塩基がより立体障害の少ないメチル基を攻撃したためである。

3-オキソ体からの 3-メンタン類のフッ素同属体への誘導も, 4-オキソ体からの誘導と同様にして達成することができた。

3-9-4. Diels-Alder 反応³⁸⁾ 先に得られたジエン類の Diels-Alder 反応の例を数例 Scheme 24 に示す。

この場合の特徴は, 末端に CF_3 基と CH_3 基を持つジエンは Diels-Alder 反応を受けないことである。末端に 2 個 CH_3 基を持つジエン類は付加体を与えることが知られているのは好対照である。これは *cisoid* を取ったときに外側にくる CF_3 基が立体的に剛直 (*hard*) であり, その効果で内側の CH_3 基と二重結合部の反発がジメチル体より大きくなり, *cisoid* を取り難くしているためと考えている。 CF_3 基のある末端にアルキル基がないものはかなり高温を要するが反応は進行する。このことは, CF_3 基の電子効果は反応を完全に抑えるほど強くはないことを示している。なお, アクリル酸エステルとの位置関係はメタ体が優先する。この結果は, 通常のアルキル基の場合にオルト, パラ則と呼ばれている配向性は逆であり, CF_3 基の電子効果によるも



Scheme 24

のと考えられる。この反応は CF_3 基を持つシクロヘキセン誘導体の合成に有用である。

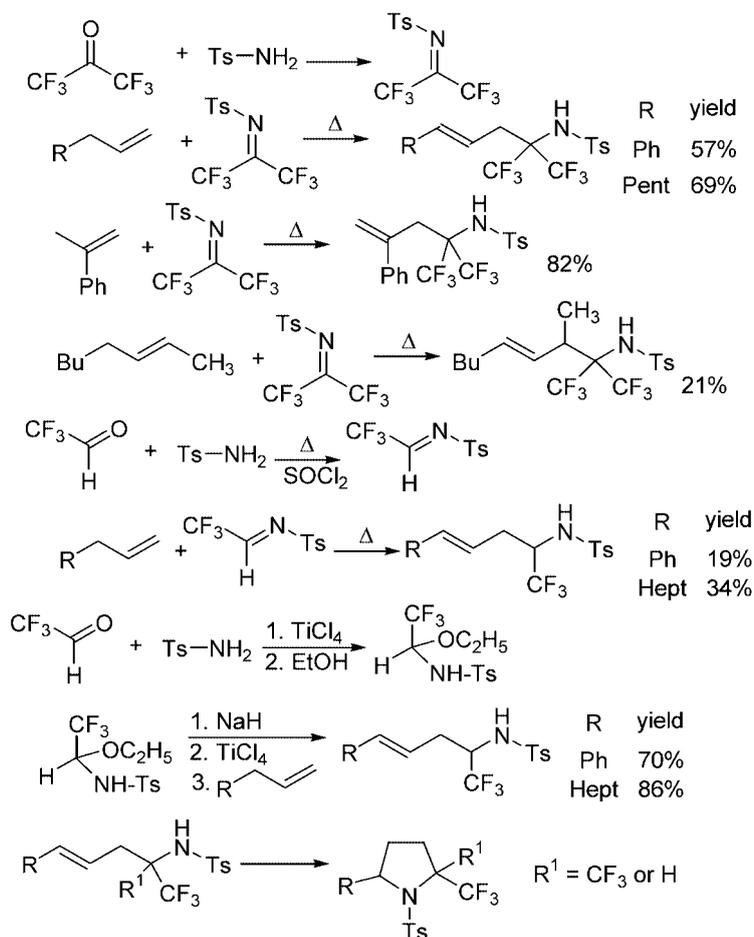
3-10. CF_3 基を持つイミン類のエン反応及び関連反応 3-8 において、 CF_3 カルボニル化合物がエン反応のエノフィルとして活性であり、いろいろな CF_3 アルコール類の合成に有用であることを示した。そこで、これらのカルボニル基をイミノ基にすれば、 CF_3 基を持つアミノ化合物が合成できるものと考え、若干の反応を検討した (Scheme 25)。

ヘキサフルオロアセトンの *N*-トシルイミンは加熱のみで容易にエン反応生成物を与える。その反応性はトリフルオロアセトン自体よりも活性で、ヘキサフルオロアセトンと反応しない非末端オレフィンでも反応が進行する。³⁹⁾ トリフルオロアセトアルデヒドからのイミンは不安定であるので、塩化チオニルとの反応で生成したものを精製せず用いると、反応は進行するが収率は非常に低い。^{40,41)} これはトリフルオロアセトアルデヒド自体が酸の共存下に重合して不溶性のポリマーを生成するためである。この欠点を解決するためにいろいろ検討したところ、ア

ルデヒドの前駆体として市販されているヘミアセタールにアミド共存下に Lewis 酸を反応させ、ついでエタノールで処理すると、イミノアセタールが得られた。これを NaH ついで TiCl_4 とエン化合物と反応させると、収率よく目的物が得られることを見出した。^{40,41)}

このようにして得られた α -位に CF_3 基を持つホモアリルアミン誘導体は、Scheme 25 の最下段に示すように加熱又は酸の共存下に環化して、 α -位に CF_3 基を持つピロリジン誘導体を与える。^{42,43)}

3-11. ハロタンを合成素子とするフッ素化合物の合成 フッ素化合物が注目されるようになった 1つの要因は、クロロフルオロカーボン (CFC) 類が冷媒として利用できることが発見されたことである。CFC は化学的に非常に安定で、高い揮発性を持つほか優れた洗浄能力を持つなどの特性のために広く使われるようになった。これらはデュポン社の商品名で Freon、日本ではフロンと呼ばれるようになった。筆者がフッ素化合物の研究を始めた当初、いろいろな CFC 類が開発され市販されており、そ



のような CFC をビルディングブロックとするようなフッ素化合物の合成反応もいくつか開発されていた。しかし、フロンがオゾン層を破壊するということが指摘されその生産が厳しく規制されることになった。

他方、ハロタン (Halothane: 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane) は、麻酔剤として利用されており、比較的入手容易な化合物である。筆者はハロタンの構造に着目し、フッ素化合物の合成素子として活用できるのではないかと推定した。すなわち、ハロタンは Fig. 1 に示すように 2-位の炭素に CF_3 基を持ち、1-位の炭素には、電子求引性の大きな置換基で活性化された水素、塩素と臭素という反応性を制御可能な 2 個のハロゲンを持つために多様な反応が開発できるものと期待した。ハロタンを合成素子として利用するもう 1 つの利点は、低分子のフロン類はほとんどすべて室温で気体であり、実験室での取り扱いに工夫を要するのに対して、ハロタン

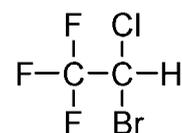


Fig. 1. Halothane

は室温で液体であり取り扱いが容易なことである。このように考察を基に開発したフッ素化合物の合成反応のいくつかを以下に紹介する。

最初に Grignard 反応を検討することにした。Grignard 反応を選んだ理由は、例えば $\text{CF}_3\text{-I}$ のような多フッ素化ハロゲン化合物は正常な Grignard 反応をしない場合が多いことを既に体験していたので、この場合どのような反応が起きるかに興味を持ったからである。また、正常な Grignard 反応が進行すれば、隣接位にハロゲンを持つ CF_3 化合物が得られ、これは合成上重要な中間体として利用できると考えた。

実際には、正常な Grignard 反応から予想される生成物よりハロゲンが 1 個多い生成物が得られた。推定反応機構とともに Scheme 26 にまとめる。⁴⁴⁾

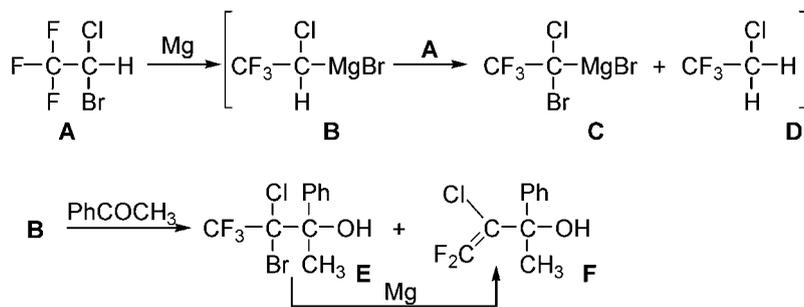
この反応ではフッ素を含む Grignard 試薬は不安定なことが多いので、カルボニル化合物共存下で Grignard 試薬を作るいわゆる Barbier 法で反応を行ったところ、正規の反応から予想される生成物は得られずこれよりハロゲンが 1 個多い生成物 **E** とその脱 BrF 体 **F** とが得られた。生成機構は、ハロタン **A** がマグネシウムと反応して Grignard 試薬 **B** を生じ、これがカルボニル化合物と反応する前に塩基として働きもう 1 モルの **A** から水素を引き抜く金属交換反応が進行して、新しい Grignard 試薬 **C** が生じ、これがケトンと反応して **E** が生成したものである。これが過剰のマグネシウムで還元的に脱ハロゲン化を受けると、ジフルオロオレフィン体 **F** が得られる。この反応を窒素気流中で行い、出てきた気体を液体窒素で冷却したトラップを通すと、化合物 **D** が生成していることが確認できること、**E** を過剰のマグネシウムで還元すると **F** が得られることから上記の機構が支持される。この反応は種々のケトンにも応用でき、 -55°C では **E** が主生成物として得られ、 0°C 以上では **F** が主生成物となる。

理由は不明であるが、この反応はアルデヒド類では進行しない。

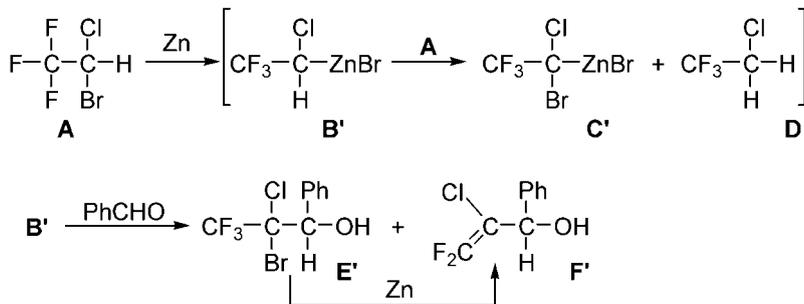
そこでアルデヒドに対する同様の反応を開発すべく種々検討した結果、亜鉛末を用いると類似の反応が進行することが分かった (Scheme 27)。^{45,46)}

この場合も、Zn が C-Br 結合に挿入した反応生成物は得られず、Grignard 反応の場合と同じようにハロゲンの 1 個多い生成物 **C'** が得られた。この場合の Zn 試薬は反応性が低く、 -53°C では全く反応しない。 -20°C では **E'** が主生成物として得られるが、収率は低い。 15°C では **F'** が高収率で主生成物として得られる。この反応により、**F** 型の生成物はケトンからもアルデヒドからも金属を使い分けることにより収率よく得られるようになった。

いずれの場合も、初期の有機金属化合物が塩基として働き、ハロタンからプロトンを引き抜き、生じたアニオン部がカルボニルに付加している。そこで、ハロタンに塩基を作用させて **C** に相当するアニオンを発生させれば、**E** 型の生成物が得られるものと考え、種々検討した結果、ケトンとハロタンの溶液に LDA を作用させると高収率で **E** 型の生成物が得られた。この反応は、先の反応の推定機構が正しいことを示すと同時に、**E** 型化合物の新しい合成

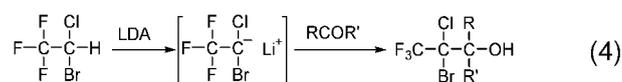


Scheme 26



Scheme 27

法を提供するものである (Eq. 4).⁴⁷⁾



次に両タイプの生成物を利用するフッ素化合物の合成について述べる。

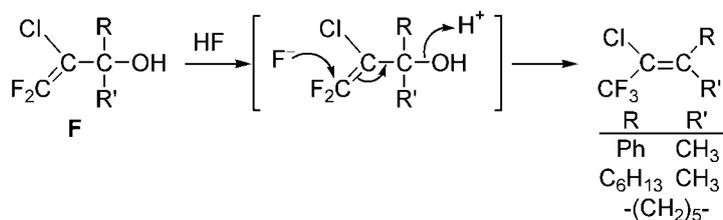
最初に考えたのは、E型の化合物をHF(無水)で処理したらS_N2'機構、又は脱離・付加機構により末端にCF₃基と塩素を持つオレフィンができるのではないかと考えた。実際に反応を行うと、予想通り目的のオレフィンが生成した (Scheme 28)。無水のHFは沸点が19°Cと扱い難い面はあるが、氷冷下で反応させ、室温でトラップをつけて軽く減圧すれば容易に除ける利点がある。⁴⁴⁻⁴⁶⁾

この反応はアルデヒドからのF'でも容易に進行する。生成物の立体化学に関してはケトンからのFの場合、大きい置換基がCF₃基とtransになるものが優先する。同様にF'からの生成物は、HとCF₃基とがcisのものが優先的に得られる。

他方、E型の化合物のOH基をアセチル化して種々の化合物への誘導を考え、通常塩基性条件下のアセチル化を試みたがいずれも進行しなかった。すなわち、NaHでアルコールにしたのち、塩化アセチルでアセチル化しようとしたが、この場合はハロホルム反応が進行してケトンが単離された。そこで酸性でのアセチル化を試みることにし、ZnCl₂共存下の反応を試みたところ目的物が得られた。この生成物にZnを反応させたところ、β脱離が起こり先に得られたオレフィンと同一のオレフィンが得られた (Scheme 29).^{47,48)}

F型化合物をプロピオン酸共存下にオルト酢酸エステルと加熱するとClaisen転位が起こり、β,β-ジフルオロカルボン酸エステルが得られる (Scheme 30).⁴⁹⁾

この場合、遷移状態においてR'とFとの間に

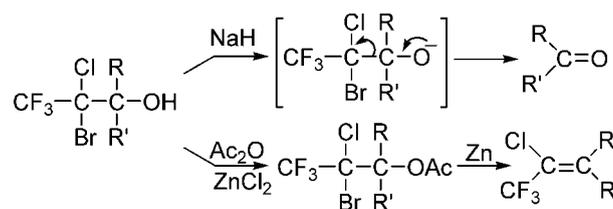


Scheme 28

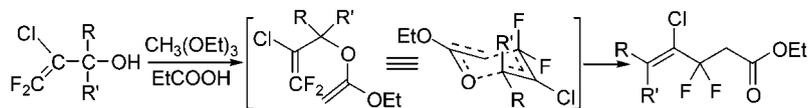
1,3-ジアキシャルの立体反発が考えられる。アルデヒド由来のF'の場合はR'がHであり、Z型の生成物が得られる。ケトン由来の生成物の場合、この位置にアルキル基がくるため反応は非常に遅くなり、また、収率も下がる。アルデヒドからの生成物の場合でも置換基が大きくなると、ClとRとのゴーシュ反発のためか反応は遅くなるが、反応時間を長くすればいずれも収率は良好である。

以上のように、ハロタンはその特異な構造に基づいて、種々の反応性を示し、合成上有用であることが分かった。なお、Eq. 4に関連した反応は次の節でさらに詳しく述べる。

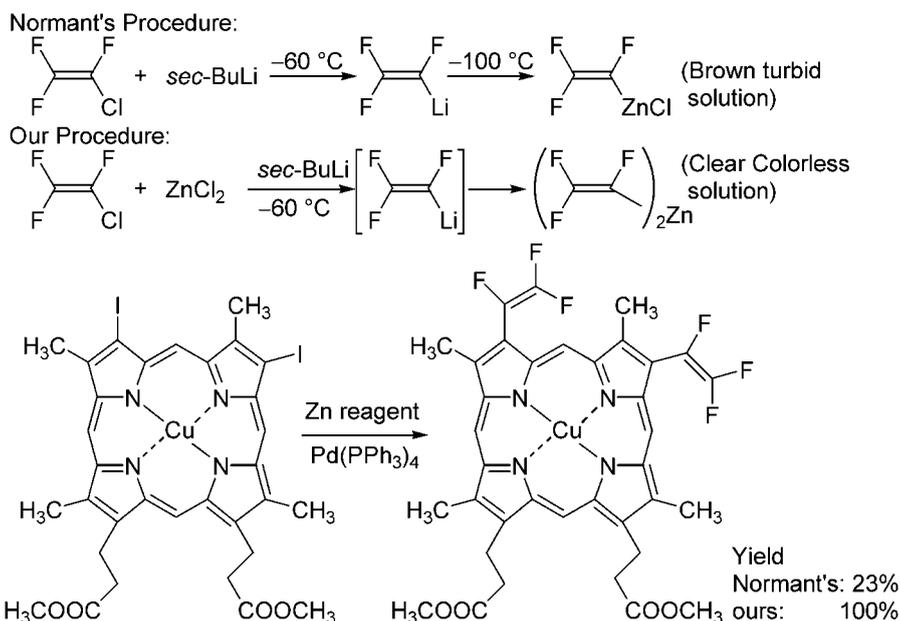
3-12. 有機亜鉛化合物を利用する反応 筆者らはがんの診断と治療に用いることができるような含フッ素ポルフィリン類の合成を種々検討していた。その中で、プロトポルフィリンのビニル基にフッ素を導入するとがん細胞への取り込みの特異性が増すことなどを既に報告していた。⁵⁰⁾そこで簡便にポルフィリンにフッ素置換基を導入するために、Normantらの亜鉛試薬⁵¹⁾を用いることにした。この方法はScheme 31に示すようにまずchlorotrifluoro-etheneにsec-BuLiを低温で反応させ、これにZnCl₂を加えて亜鉛試薬を作り、これとヨウ素化合物とのcross-couplingでトリフルオロビニル化合物を合成しようというものであった (Scheme 31)。この方法をポルフィリンに適用したが、収率が極めて低く実用上問題があった。これは



Scheme 29



Scheme 30

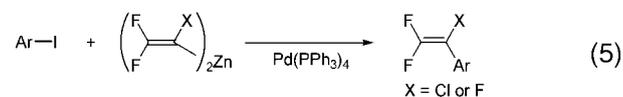


Scheme 31

中間のリチウム化合物が極端に不安定なためであると考えられた。この問題を当時大学院生だった重岡は chlorotrifluoroethene と ZnCl_2 の混合液に sec-BuLi を滴下するという方法で見事に解決した。これはリチウム化合物が不安定なら、生成時に ZnCl_2 を共存させておけば即座に亜鉛化合物になるので、分解が抑えられ、収率が上がるだろうという単純な発想であるが、筆者は Lewis 酸である ZnCl_2 と強塩基の sec-BuLi を混ぜれば、直ちに反応するであろうという先入観を持っていて、この方法を思いつかなかった。さらに驚いたことに、Normant らの方法による亜鉛試薬の溶液は、途中の分解反応のためか褐色に着色しており、濁っているのに対して、筆者らの方法で調整した亜鉛試薬は非常に安定で、無色透明であり、冷蔵庫での保管が可能であった。なお、この構造は ^{19}F NMR からビス体と推定している。Normant らの方法と合わせて、Scheme 31 に示す。^{50,52)}

ZnCl_2 共存下にハロアルケンとブチルリチウム類を反応させるというわれわれの方法はほかの含フッ

素ポルフィリン類の合成にも応用可能である。例えば、2-chloro-1,1-difluoroethene に sec-BuLi を作用させると、 $(\text{CF}_2=\text{CCl})_2\text{Zn}$ と推定される試薬を生じる。これを先のヨードポルフィリンに応用した場合、99%という高収率で目的物を得た。これらの試薬は多様な含フッ素ポルフィリン類の合成に利用できることも示した。^{50,53)} また、これらの反応は一般の芳香族ヨウ素化合物とも反応し、芳香族フルオロアルケン類を与える (Eq. 5)⁵²⁾



上記の反応は一般性のある簡便な類縁化合物の合成法を提供するものであるが、ここに用いた $\text{CF}_2=\text{CCIX}$ (X=H or F) はいずれも室温で気体であり、気体の取り扱いに慣れていない有機化学者には多少扱い難い欠点があった。筆者は先に述べたハロタンがこれらの二重結合化合物と酸化段階が等しいことを利用できないかと考えた。ハロタンに LDA を作用させるとプロトンを引き抜いてカルボアニオンが

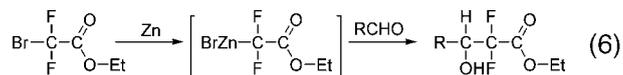
生じる⁴⁷⁾ことは既に述べた通りである。そこで、BuLi の Bu⁻ が Br への親和性が強いと推定して、ZnCl₂ 共存下の反応を検討したところ、予想通り反応が進行した。⁵⁴⁾ この場合、第一段階で Bu⁻ がプロトンを引き抜くか Br を引き抜くかについての決定的証拠はないが、先のカルボニル化合物との反応を再検討したところ、期待通りカルボニル基へのフルオロアルケン付加体が 70—80% の単離収率で得られた (Scheme 32).⁵⁵⁾

これらの反応の第一段階は、hard な N 塩基である LDA は (a) ルート、soft な炭素塩基である BuLi では (b) ルートと考えると、両者の違いが説明できるように思われる。

室温で液体であり、比較的入手容易なハロタンが以上述べたように多様な合成に使用できることは実用的な面から大変重要な知見である。

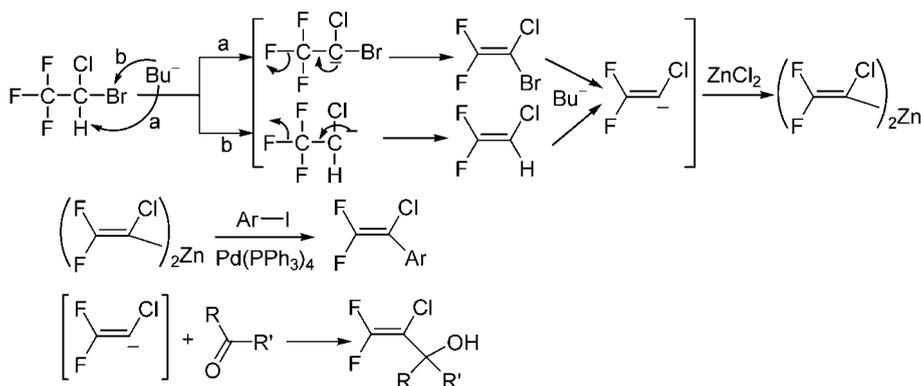
3-13. 金属銅存在下のプロモジフルオロ酢酸エステルの反応 CF₂ 官能基は CH₂ 基の擬似官能基やエーテルやエステル酸素の isostere として生化学において注目を集めているが、その簡便な合成法はあまりない。その中で、BrCF₂CO₂Et の Reformatsky 反応に関する多くの研究が報告されている

が、Eq. 6 に示すように生成物の CF₂ 官能基の α 位に OH 基が存在する (Eq. 6)。

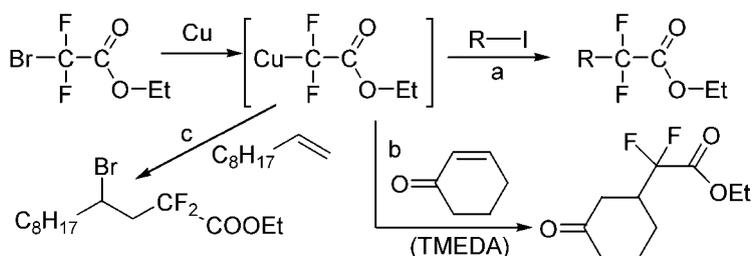


この OH 基はフッ素の電子効果により非常に反応性が低く、これを置換したり還元で取り除いたりすることは非常に困難である。したがって、α 位に酸素官能基を持たない CF₂ 化合物の合成にはこの方法を用いることができない。当研究室では、α 位に OH 基を持たない CF₂ 化合物の合成に Cu 存在下の cross-coupling 反応を開発し、その知見に基づいた数種の合成反応を開発した。その主なものを Scheme 33 に掲げる。なお、詳細についてはアメリカ化学会のシンポジウムシリーズに総説⁵⁶⁾としてまとめているので、詳細はそちらを参照されたい。

BrCF₂COOEt に Cu 粉を作用させると、有機銅試薬を生じ、これに芳香族又は不飽和ヨウ素化合物を反応させると比較的よい収率でカップリング反応が進行する (Scheme 33: 反応式 a)。この反応では、ヨウ化アルケニルの場合立体保持で進行する。なお、この場合、試薬を等モル以上用いると副生成



Scheme 32



Scheme 33

物が多くなる。この副反応の精査から、銅試薬はアニオン性があることが推定され、これに基く収率の向上などが図られた。⁵⁷⁾ この反応はこれまで合成できなかったクロマン環のメチレン鎖にフッ素を持つビタミン E の合成に利用された。⁵⁸⁾ またこの銅錯体がアニオン性を持つことに着目して、 α,β -不飽和ケトンとの反応を検討したところ期待通り Michael 付加生成物が得られた (b)。⁵⁹⁾ この反応はおおむね良好な収率で進行するが、一部でラジカル反応による副反応がみられた。これらの副反応は反応系に TMEDA を添加することにより抑えられることを見出した。⁶⁰⁾ また先の反応で認められたラジカル反応は特別の置換基がない場合、二重結合化合物一般に適用できることも見出した (Scheme 33: 反応式 c)。⁶¹⁾

3-14. ロジウム存在下の反応への展開 先の銅試薬の反応はいずれも DMSO を溶媒としているため、これを簡便に留去できないのが欠点である。他方、有機亜鉛化合物の Rh 錯体を触媒とする Michael 反応が報告されており、これが活用できればさらに使い易い反応が開発できるものと考えた。以下に述べる Rh 触媒の関与する反応に関しては当研究室の佐藤和之氏が薬学会近畿支部奨励賞を受賞し、同氏の総説⁶²⁾が本誌に掲載されているので、詳細はそちらを参照していただくことにして、概略を述べるにとどめる。

BrCF₂COOEt の Reformatsky 反応を行う場合、従来有機亜鉛試薬を発生させるために使う Zn 末は特殊な精製を必要とすることが多い。筆者らは BrCF₂COOEt に Et₂Zn を作用させれば効率よく亜

鉛化合物に導けるのではないかと考えた (Scheme 34 上段)。実際に反応を行うと、Michael 型の生成物は全く得られず、溶媒として CH₃CN を使った場合は Reformatsky 型の生成物が、THF を用いた場合は全く予期できなかった不飽和ケトンの α -位への還元的付加生成物がそれぞれ得られた (Scheme 34 下段)。⁶³⁾

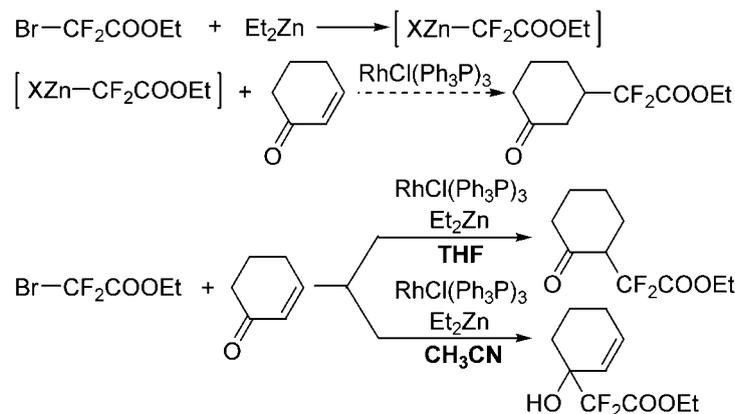
後者の反応は (CH₃)₂Zn では進行しないことなどを考慮して反応機構を提出した。また、この反応は CF₃-I のようなハロゲン化ペルフルオロアルキルでも進行する新しいタイプの反応であることを確認した。^{64,65)}

他方、ケトンへの Reformatsky 反応と同型の反応がイミンでも生起すれば、 α,α -ジフルオロ β -アミノ酸が得られるものと期待される。このアミノ酸は代謝の研究などにおいて生化学上重要なものと考えられ、また、分子内で脱水・環化すれば、生理活性が大いに期待されるジフルオロ β -ラクタムが得られる。実際には、無水の条件ではジフルオロ β -ラクタムが直接得られ、MgSO₄ · 7H₂O を反応系に加えると α,α -ジフルオロ β -アミノ酸が選択的に得られることが明らかになり、本反応がそれぞれの化合物の簡便な合成法となることが分かった (Scheme 35)。⁶⁶⁾

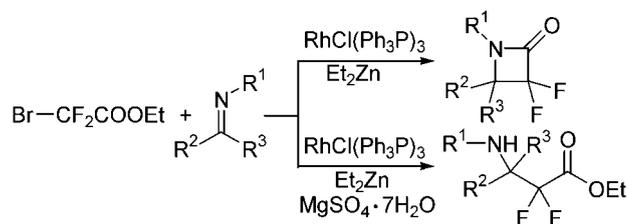
最近、R¹ 部に不斉中心を持つイミンを用いて、キラルなジフルオロ β -ラクタムの合成に成功しており、今後生化学上重要な化合物の合成が期待される。

4. おわりに

自分がフッ素に係わった当初のフッ素化合物の反



Scheme 34



Scheme 35

応性の研究から始めて、様々な含フッ素有機化合物の合成のために開発したいくつかの新反応を紹介した。これらの研究は、フッ素化合物の研究への目を開いていただき、御指導いただいた東京薬科大学名誉教授小林義郎先生始め、多くの共同研究者の努力によるものであり、ここに深甚の謝意を表す。特に、摂南大学では着任順に森川 勉助手、永井隆文助手、安藤 章現教授、田村美穂子研究員、小山まゆみ研究員、高木俊之助手、表 雅章現講師、佐藤和之助手を始め多くの院生、卒研生の協力によるところが大きい。すべての研究の成果を紹介できず、文献で紹介できなかった方も多し。例えば、安藤教授、表助手を中心とした含フッ素ポルフィリンの合成や、ビタミンEのフッ素類縁体の研究ですばらしい成果を挙げられた田村、小山両研究員の成果は、新合成反応の紹介ということに絞ったために省かざるを得なかった。また、最近行っている非フッ素化合物の不斉合成に用いるフッ素を含む新規配位子の合成と利用は有機化学的には興味あるものであるが、フッ素化合物の合成という面から割愛した。記して謝意を表す。また、九州大学入学以来公私に渡り御指導激励を賜った当時のクラス担任山下知治教授、有機化学の面白さを教えて下さった教養部化学研究部顧問村瀬一郎先生、卒研から大学院まで御指導いただいた濱名政和教授始め多くの方々に支えられた。ここに深い感謝の意を表す。

フッ素化合物に関しては、フロン問題などで社会的にネガティブな評価を受けた時期もあったが、これらを解決するのも結局フッ素化学に任された課題であり、一方ではフッ素を含む化合物が、医薬農薬はもちろん液晶などの機能性材料や高分子など益々その応用分野は広がっている。しかし、フッ素化学の歴史は浅く、その合成反応はまだ限られている。他方、フッ素の特異性に基く反応がフッ素化合物の合成に有用であるということが一般的にも認めら

れ、急速な進歩を遂げているのが実情である。当研究室の最近の研究のうち、一部しか紹介しなかったが、フルオロビニル亜鉛化合物の反応は最近さらに面白い展開をみせている。これらについては別の機会に安藤教授から紹介されるものと期待している。

この総説が、フッ素化学に少しでも多くの方の目を向けていただくきっかけになれば幸いである。

REFERENCES

- 1) "Fluorine Containing Synthons, ACS Symposium Series #911," ed. by Soloshonok V. A., American Chemical Society, 2005.
- 2) Kobayashi Y., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 510 (1969).
- 3) Kobayashi Y., Kumadaki I., *Accounts Chem. Res.*, **11**, 197 (1978).
- 4) Kobayashi Y., Kumadaki I., *Top. Curr. Chem.*, **129**, 103 (1984).
- 5) Kobayashi Y., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, 4095-4096 (1969).
- 6) Kobayashi Y., Kumadaki I., Sato S., Hara N., Chikami E., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2334-2339 (1970).
- 7) Kobayashi Y., Kumadaki I., Ohsawa A., Yamada T., *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1839 (1972).
- 8) Kobayashi Y., Kumadaki I., Yamamoto K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 536 (1977).
- 9) Kobayashi Y., Yamamoto K., Kumadaki I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2755 (1980).
- 10) Kobayashi Y., Yamamoto K., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, 4071-4072 (1979).
- 11) Kobayashi Y., Kumadaki I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 661-664 (1980).
- 12) Kobayashi Y., Kumadaki I., Fujino S., *Heterocycles*, **7**, 871-876 (1977).
- 13) Kobayashi Y., Kumadaki I., Yoshida T., *Heterocycles*, **8**, 387-390 (1977).
- 14) Kobayashi Y., Kumadaki I., Kobayashi E., *Heterocycles*, **15**, 1223-1225 (1981).
- 15) Clayston M. W., Lemal D. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1278 (1976).
- 16) Kobayashi Y., Nakano T., Iwasaki H., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **18**, 533-536 (1981).
- 17) Oakes T. R., David H. G., Nagel F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4761-4763 (1969).

- 18) Boriack C. J., Laganis E. D., Lemal D. N., *Tetrahedron Lett.*, 1015–1018 (1978).
- 19) Kobayashi Y., Nakano T., Shirahashi K., Takeda A., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4615–4618 (1980).
- 20) Kobayashi Y., Nakano T., Nakajima M., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1113–1114 (1981).
- 21) Kobayashi Y., Yamashita T., Takahashi K., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 343–343 (1982).
- 22) Kobayashi Y., Yamashita T., Takahashi K., Kuroda H., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4402–4409 (1984).
- 23) Kobayashi Y., Kumadaki I., Ohsawa A., Murakami S., Nakano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1247–1249 (1978).
- 24) Kobayashi Y., Nagai T., Kumadaki I., Takahashi M., Yamauchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4382–4387 (1984).
- 25) Hoffmann H. M. R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 556–577 (1969).
- 26) Prins H. S., *Chem. Weekblad.*, **16**, 1510–1526 (1919).
- 27) Kobayashi Y., Nagai T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 5031–5035 (1984).
- 28) Nagai T., Kumadaki I., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **49**, 624–635 (1991).
- 29) Kumadaki I., *Rev. Hetroatom Chem.*, **9**, 181–204 (1993).
- 30) Nagai T., Kumadaki I., Miki T., Kobayashi Y., Tomizawa G., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1546–1552 (1986).
- 31) Nagai T., Miki T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4782–4786 (1986).
- 32) Ogawa K., Nagai T., Nonomura M., Takagi T., Koyama M., Ando A., Miki T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1707–1712 (1991).
- 33) Sakumo K., Kuki N., Kuno T., Takagi T., Koyama M., Ando A., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **93**, 165–170 (1999).
- 34) Nagai T., Miki T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3620–3627 (1987).
- 35) Nagai T., Hama M., Yoshioka M., Yuda M., Yoshida N., Ando A., Koyama M., Miki T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 177–183 (1989).
- 36) Nagai T., Ogawa K., Morita M., Koyama M., Ando A., Miki T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1751–1754 (1989).
- 37) Nagai T., Ando A., Miki T., Kumadaki I., Shiro M., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3237–3238 (1988).
- 38) Nagai T., Nasu Y., Shimada T., Shoda H., Koyama M., Ando A., Miki T., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **57**, 245–249 (1992).
- 39) Shimada T., Ando A., Takagi T., Koyama M., Miki T., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1665–1666 (1992).
- 40) Kumadaki I., Jonoshita S., Harada A., Omote M., Ando A., *J. Fluorine Chem.*, **97**, 61–63 (1999).
- 41) Jonoshita S., Harada A., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 656–662 (1999).
- 42) Shimada T., Fujimoto A., Takagi T., Koyama M., Ando A., Kumadaki I., *Heterocycles*, **40**, 753–756 (1995).
- 43) Kumadaki I., Jonoshita S., Sato K., Omote M., Ando A., *Heterocycles*, **54**, 589–592 (2001).
- 44) Takagi T., Takesue A., Koyama M., Ando A., Miki T., Kumadaki I., *J. Org. Chem.*, **57**, 3921–3923 (1992).
- 45) Takagi T., Takesue A., Isowaki A., Koyama M., Ando A., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1071–1075 (1995).
- 46) Takagi T., Nakamoto M., Sato K., Koyama M., Ando A., Kumadaki I., *Tetrahedron*, **52**, 12667–12676 (1996).
- 47) Takagi T., Kanai K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **89**, 233–234 (1998).
- 48) Takagi T., Takahashi J., Nakatsuka H., Koyama M., Ando A., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 280–283 (1996).
- 49) Takagi T., Okikawa N., Johnoshita S., Koyama M., Ando A., Kumadaki I., *Synlett*, 82–84 (1996).
- 50) Ando A., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **100**, 135–146 (1999).
- 51) Jilet P. J., Sauvêtre R., Normant J. F., *Synthesis*, 538 (1986).
- 52) Shigeoka T., Kuwahara Y., Watanabe K., Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **103**, 99–103 (2000).
- 53) Shigeoka T., Kuwahara Y., Watanabe K.,

- Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1326–1329 (1999).
- 54) Nishihara M., Nakamura Y., Maruyama N., Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **122**, 247–249 (2003).
- 55) Ando A., Takahashi J., Nakamura Y., Maruyama N., Nishihara M., Fukushima K., Moronaga J., Sato K., Omote M., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **123**, 283–285 (2003).
- 56) Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., “Fluorine Containing Synthons, ACS Symposium Series #911,” 2005, p. 476.
- 57) Sato K., Kawata R., Ama F., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1013–1016 (1999).
- 58) Sato K., Nishimoto T., Tamoto K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Heterocycles*, **56**, 403–412 (2002).
- 59) Sato K., Tamura M., Tamoto K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1023–1025 (2000).
- 60) Sato K., Nakazato S., Enko H., Tsujita H., Fujita K., Yamamoto T., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *J. Fluorine Chem.*, **121**, 105–107 (2003).
- 61) Sato K., Ogawa Y., Tamura M., Harada M., Ohara T., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **67**, 1285–1295 (2002).
- 62) Sato K., *Yakugaku Zasshi*, **126**, 597–605 (2006).
- 63) Sato K., Tarui A., Kita T., Ishida Y., Tamura H., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5735–5737 (2004).
- 64) Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Org. Lett.*, **6**, 4359–4361 (2004).
- 65) Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Org. Synth.* (Submitted).
- 66) Sato K., Tarui A., Matsuda S., Omote M., Ando A., Kumadaki I., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7679–7681 (2005).