

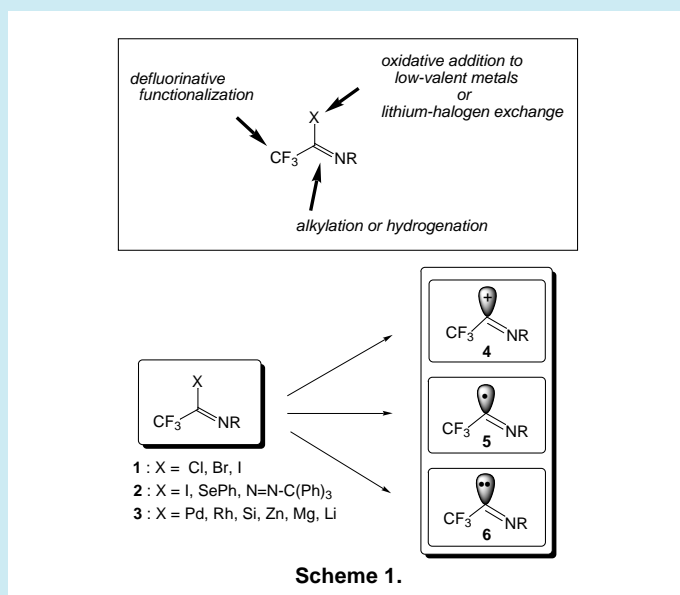
多彩な含フッ素合成ブロック： ハロゲン化トリフルオロアセトイミドイルの化学

岡山大学 名誉教授
宇根山 健治

1. ハロゲン化トリフルオロアセトイミドイルの概要

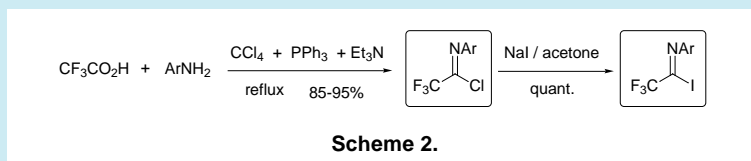
有機化合物に含まれるトリフルオロメチル基は医薬・農薬、液晶などの電子材料などにおいて、その機能を醸し出す重要な置換基となっている。トリフルオロメチル基(以下、CF₃基)の導入には以下の3通りの方法が採られている；1)含CF₃基合成ブロックの利用，2)CF₃化剤(CF₃-TMS, FSO₂CO₂Me, CF₃Iなど)の利用，3)分子中に含まれる官能基(CCl₃基, CO₂H基など)をフッ素化剤(F₂, HFなど)でCF₃基に変換する方法，である。方法3)は強いフッ素化剤を用いるので、構造が比較的簡単な含CF₃基化学物質を工業規模で製造する場合に用いられ、一方、方法1), 2)は実験室規模での小規模な合成に用いられている¹⁾。

市販されている含CF₃基合成ブロックは少ないので、入手が容易な出発物質から簡便に調製でき、かつ、多様に分子変換が出来る官能基を含むCF₃基合成ブロックの開発が望まれている。本総合論文で紹介するハロゲン化トリフルオロアセトイミドイルは、(イ)トリフルオロ酢酸から一段階かつ高収率で合成可能、(ロ)比較的安定であるので保存可能、(ハ)多彩に他の官能基に変換可能である官能基(CF₃基, イミノ基, ハロゲン基)を三つ有していることなどから、多種の含CF₃基および含フッ素化学物質への幅広い応用が可能な合成ブロックである(Scheme 1)。



(合成)：イミドイル1 (X = Cl, Br) は Scheme 2 に従って 85-95% の収率で合成できる²⁾。最近四塩化炭素が使えないので、これを PPh₃Cl₂ に置き換えると良い。また、工業規模合成では相当するトリフルオロアセトアミドをオキシ塩化リンにより塩化イミドイルにできる^{2c)}。

相当するヨウ化物1 (X = I) は塩化物をアセトン中 NaI で塩素 - ヨウ素交換すると定量的に合成できる。イミドイル1は比較的安定であり、未反応の1はシリカゲルクロマトで分離回収もできる。一般にハロゲン化イミドイルはハロゲン化アシルと同様に水との反応が速くアミドになり易いが、電子求引性CF₃基がイミノ基のプロトン化を抑えるので中性または酸性条件下での加水分解速度は遅くなる。一方、塩基性条件下ではすばやく加水分解をうける。

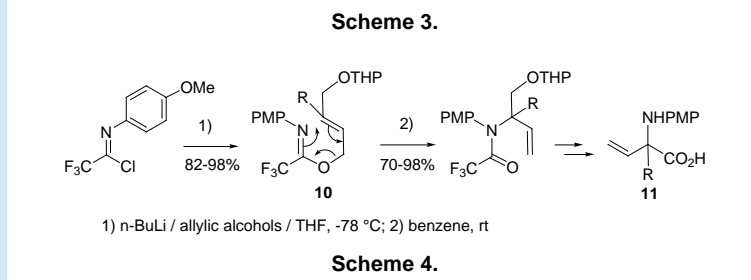
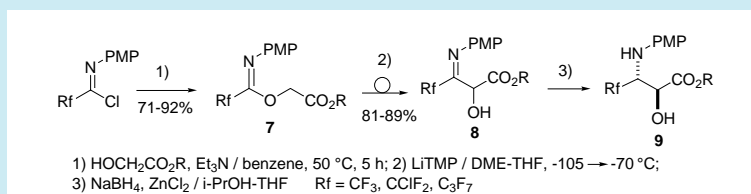


(反応性): イミドイル1の反応性は多彩であり、カルボカチオン種4、ラジカル種5、およびカルボアニオン種6としてそれぞれ利用できる。たとえば、求核剤との置換反応や、ルイス酸触媒 Friedel-Crafts 反応で塩素を他の置換基に変換もできる。また、ヨウ素、セレン、アゾイミドイル2は熱、あるいは光反応によりラジカル種5が発生し、アルケン、アルキン、芳香族化合物と炭素 - 炭素結合をつくる。さらに、1は低原子価金属への酸化的付加、あるいは金属 - ヨウ素交換により相当する金属種3に変換でき、金属の特性を利用したアニオン種6としての反応、あるいはクロス - カップリングを経て炭素 - 炭素結合の構築が可能であり、多彩な有機合成反応に利用できる (Scheme 1)。

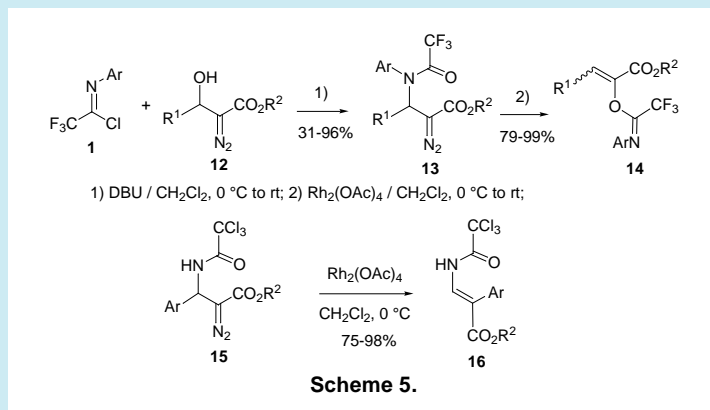
2. ハロゲン化トリフルオロアセトイミドイルと求核剤との反応

2. 1. 酸素求核剤との反応

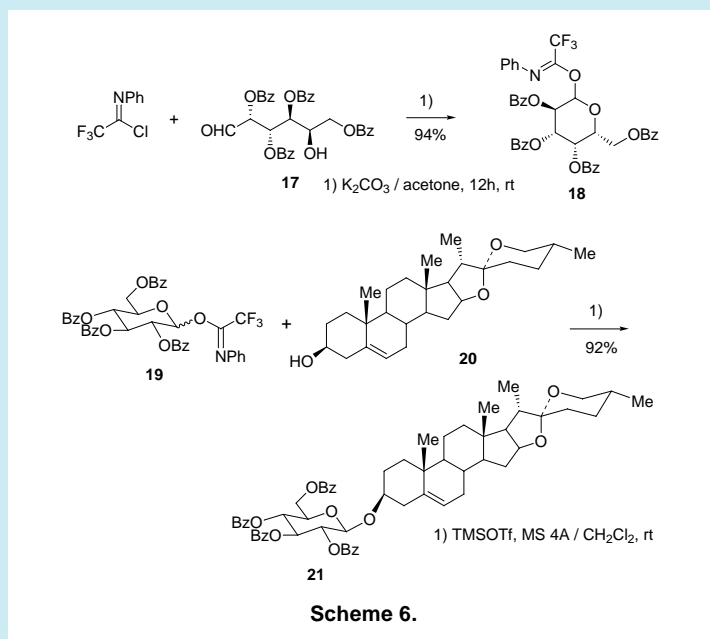
塩化イミドイル1のイミノ炭素は求電子性が高いので、官能基を有するアルコールとも塩基触媒下の温和な反応条件で容易に反応し、相当するイミダート7と10を高収率であたえる (Scheme 3, 4)。イミダート7³⁾と10⁴⁾はそれぞれ、転位反応を経由し、含フッ素アミノ酸誘導体の合成に利用される。イミダートよりも相当するアミドが熱力学的に安定であることが転位の駆動力になっている。イミドイル1はジアゾアルコール12と反応しアミド13を生成する (Scheme 5)⁵⁾。脱窒素の後、生成するカルベンは分子内反応でアミドカルボニルの求核攻撃を受け、再び転位して14となる。その転位反応は著しく置換基の影響を受けるので、例えばトリクロロアミド15はフェニル基が転位して16になる。



本反応は結果的にはイミダート - アミドを経て3-位の水酸基が1, 2-転位したことになる。

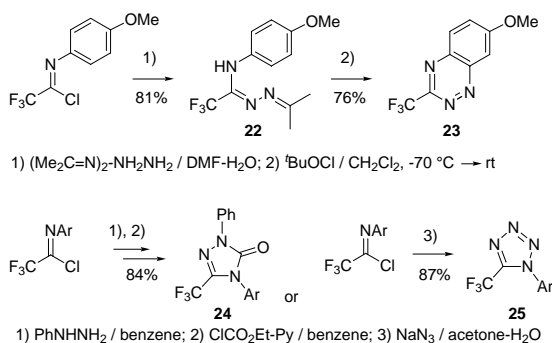


水酸基との反応性の良さやトリフルオロイミダート19が有効であることがYuらにより発見^{6b)}されて以来、グリコキシル化反応にトリフルオロイミダート19が活用されている⁶⁾。Scheme 6に示すごとく、グリコキシル供与剤の調製とそれを用いるアルコール類のグリコキシル化反応はいずれも温和な条件下、高収率で進むのが特徴である。

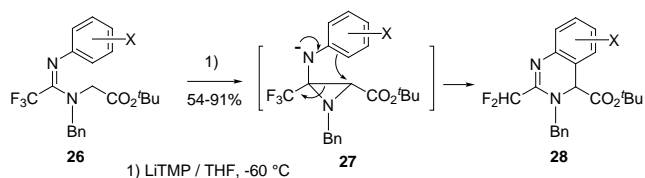


2. 2. 窒素求核剤との反応

塩素の Amin, アミド窒素との置換反応も円滑に進行するので, それぞれの窒素置換体は CF₃ 基を含む窒素複素環合成に利用できる。酸化反応による22からの形式的なジアゾカチオンを経るベンゾトリアジン23の合成⁷⁾, 含CF₃基5員環化合物24, 25⁸⁾の合成例をScheme 7に示す。また, 連続的な環形成と脱フッ素化を経るキナゾリン環の合成例をScheme 8⁹⁾に示す。



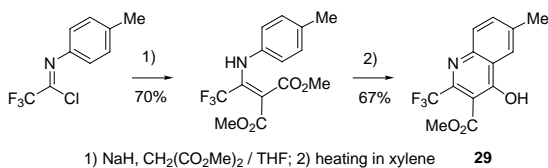
Scheme 7.



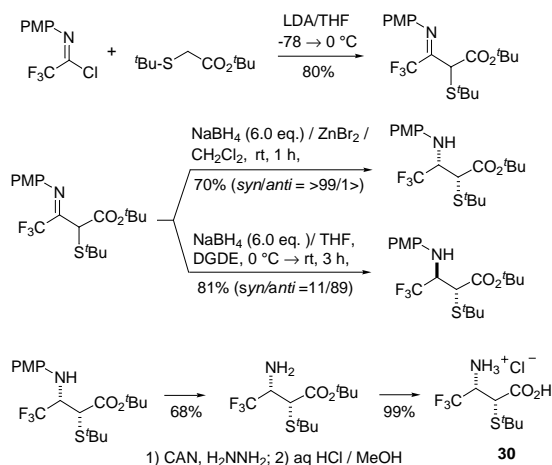
Scheme 8.

2. 3. 炭素求核剤との反応

イミドイル1は炭素陰イオンとも反応するので各種の含CF₃基化合物に誘導されている。2-CF₃-置換キノロンカルボン酸 29¹⁰⁾, 2-チオ-3-アミノブタン酸エステル 30, 両ジアステレオマー¹¹⁾の合成例を Scheme 9, 10 に示す。

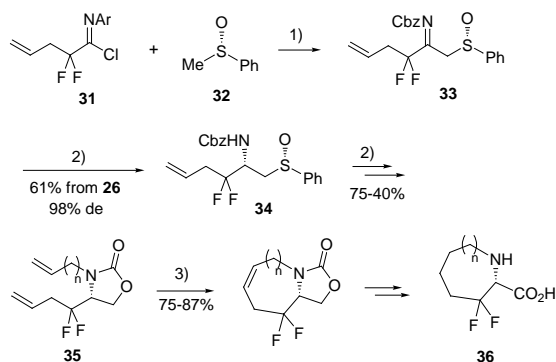


Scheme 9.



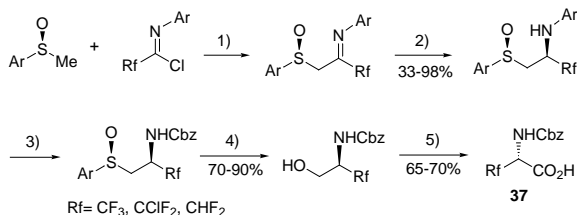
Scheme 10.

Fusteroらはジフルオロイミドイル31と光学活性スルホキシド32の反応, およびスルフィニル基を活用したジアステレオ選択的なイミノ基の還元により光学的に純粋なアミン36を調製した。続いてGrubbs触媒によるRCM反応を経てβ,β-ジフルオロ環状アミノ酸36を合成している (Scheme 11)¹²。また, 関連したフッ素化イミドイルから5員環, 6員環β,β-ジフルオロ環状アミノ酸が合成されている¹³。同様な手法がトリフルオロ, ジフルオロ, およびクロロジフルオロアラニン37合成に用いられている (Scheme 12)¹⁴。



1) (i) LDA / THF, -78 °C, (ii) Bu₄NBH₄ THF-MeOH, -70 °C, (iii) CAN / MeCN-H₂O, (iv) ClCO₂Bn, K₂CO₃; 2) (i) TFA, (ii) K₂CO₃, (iii) NaBH₄, (iv) BzOH, DCC, DMAP, (v) CH₂=CH(CH₂)_nBr, NaH, DMF; 3) Grubbs' RCM.

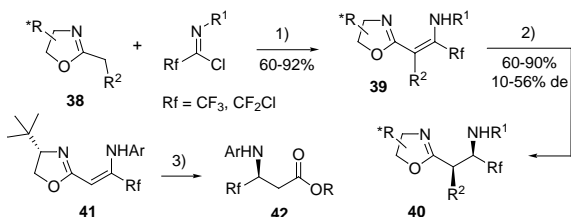
Scheme 11.



1) LDA (2.0 eq.), THF, -78 °C; 2) Bu₄NBH₄ / MeOH, -70 °C; 3) (i) CAN, MeCN / H₂O, rt, (ii) ClCO₂Bn / dioxane, 50% aq. K₂CO₃; 4) (i) TFAA / MeCN, *s*-collidine, 0 °C, (ii) 10% K₂CO₃, (iii) NaBH₄, H₂O; 5) RuO₂·xH₂O / NaO₄, acetone / H₂O, rt.

Scheme 12.

4位がキラルなオキサゾリン38とイミドイルから生成するエナミン39をジアステレオ選択的に還元するとβ-アミノ酸前駆体40を得られる。この方法により光学的に純粋なβ-アミノ酸42が得られている (Scheme 13)¹⁵。

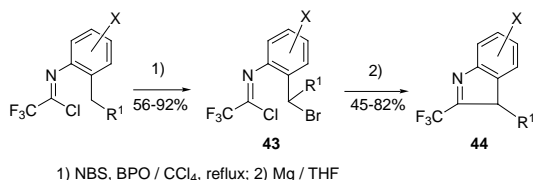


1) LDA / THF, -78 °C, 2-8 h; 2) NaBH₄, ZnI₂ / CH₂Cl₂, rt or H₂, Pd/C, MeOH, rt; 3) (i) 1N HCl, heat, (ii) ROH / HCl.

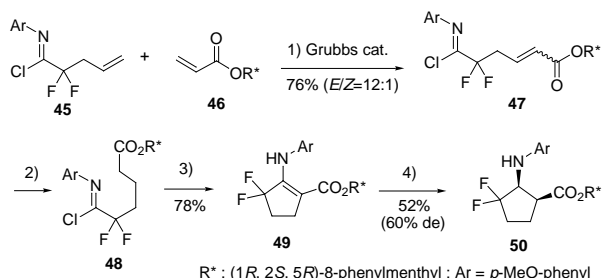
Scheme 13.

2. 4. 炭素求核剤との分子内反応

炭素求核剤との分子内反応も窒素複素環などの合成に用いられる。イミドイル43では化学選択的にベンジル位の臭素と金属マグネシウムが反応し、続いて分子内置換反応で2-CF₃-インドール誘導体44が生成する¹⁶⁾ (Scheme 14)。ジフルオロイミドイル45とキラルなアクリル酸エステル46とのメタセシスで調製した47を水素化して48とし、分子内アルキル化すると、β-アミノ-α,β-不飽和エステル49が得られる。最後にジアステレオ選択的な水素化により5員環アミノ酸50が合成できる (Scheme 15)¹⁷⁾。



Scheme 14.



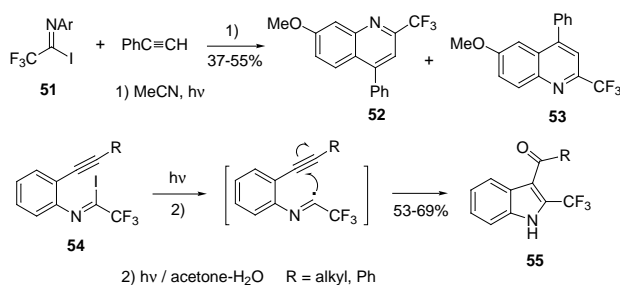
R* : (1R, 2S, 5R)-8-phenylmenthyl ; Ar = *p*-MeO-phenyl

1) [(IMesH₂)(PCy₃)Cl₂Ru=CHPh] (5 mol %); 2) H₂/Pd/C; 3) LDA / THF; 4) HCO₂NH₄ Pd / C (10%)/EtOH, microwave, 100 °C / 45 min.

Scheme 15.

3. ハロゲン化トリフルオロアセトイミドイルのラジカル反応

トリフルオロアセトイミドイル2の置換基Xがヨウ素, セレン, アゾの場合は熱, あるいは光による反応で相当するラジカル5が生成するので, アルケン, アルキンとラジカル種特有の反応が起こる。分子間, 分子内反応の例をScheme 16に示す。51とフェニルアセチレンとの光反応では異性体52, 53が生成する。中間体のビニルラジカルがイブソ位を攻撃しスピロ体からC-N結合が切れて1, 2-転位すれば52が, またC-C結合が切れて1, 2-転位すれば53が生成することになる^{18b)}。分子内反応では3-ケトインドール54が生成しているが, これはラジカルカルボ-ヨウ素化で生成する3-(1-ヨードアルキリデン)インドール中間体のヨウ化ビニル部分が加水分解して生成したものである^{18a)}。

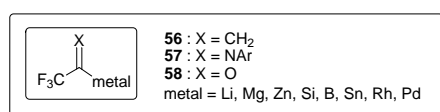


Scheme 16.

4. 金属化トリフルオロアセトイミドイルの反応

金属化トリフルオロアセトイミドイル 57 は合成化学上多彩に活用でき、Scheme 17 に示す如く X を変えることで 3 種の活性種がありうる。その内、イソプロペニルメタル 56 については既に多くの報告例がある¹⁹⁾。一方、トリフルオロアセチルメタル 58 は metal = Pd 以外は知られていない²⁰⁾。トリフルオロアセトイミドイルメタル 57 については、以下に述べる如く、我々の研究でその安定性、反応性、合成化学的応用のほぼ全貌が明らかとなっている。

イミドイルメタル 57 の安定性は炭素 - 金属結合の共有結合性の程度に密接に関係しており、両者の電気陰性度の差が小さくなる程安定になる (Figure 1)。例えば Pd 種は 130 度でも長時間もつが、Li 体は少なくとも -60 度以下で取り扱わなければいけない。しかし、当然のことながら、Li 体が最もカルボアニオンとしての反応性が高い。



Scheme 17.

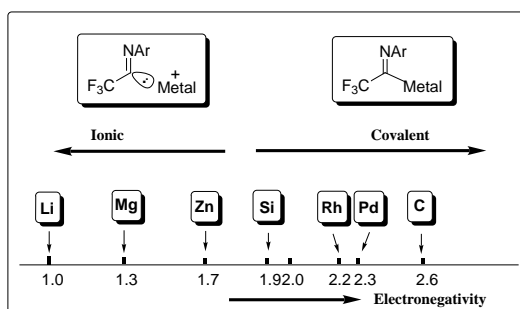
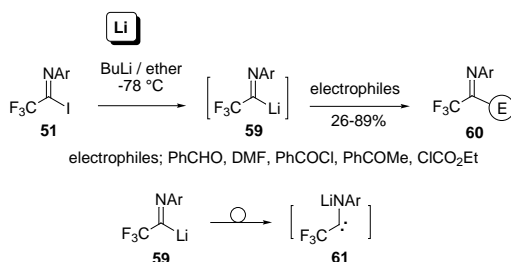
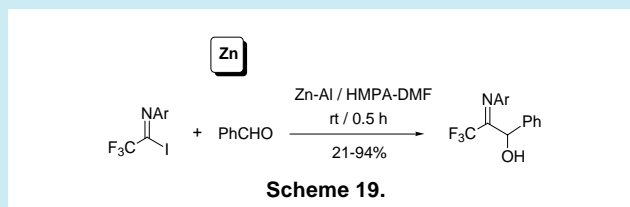


Figure 1. Ionic Character of Carbon-Metal Bond in Trifluoroacetimidoyl Metal.

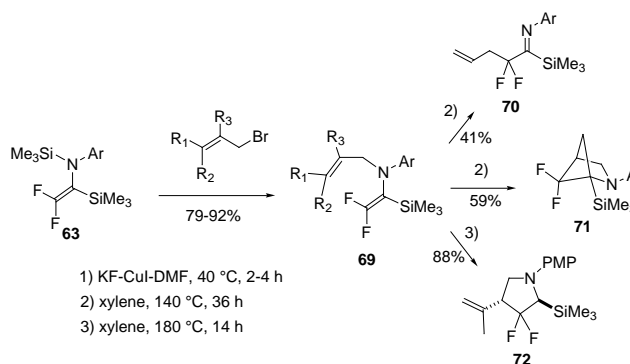
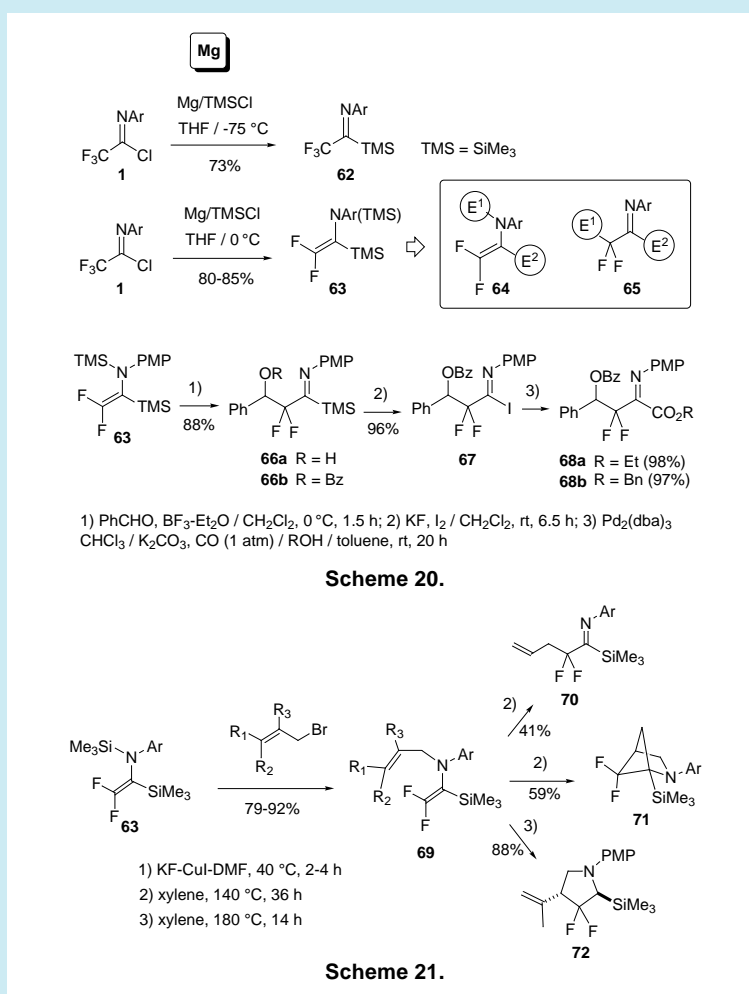
リチオ体 59 はヨウ素 - リチウム交換反応により生成し、求電子剤と直ちに反応して炭素 - 炭素結合をつくり、60 を生成する。しかし、59 は不安定であり -60 度以上ではリチウムが炭素から窒素原子へ移動しカルベン中間体 61 を経て二量化する (Scheme 18)²¹⁾。相当する亜鉛体はリチオ体より安定であり、室温下 Zn-Al / DMF 系で調製でき求電子剤との反応もスムーズである (Scheme 19)²²⁾。



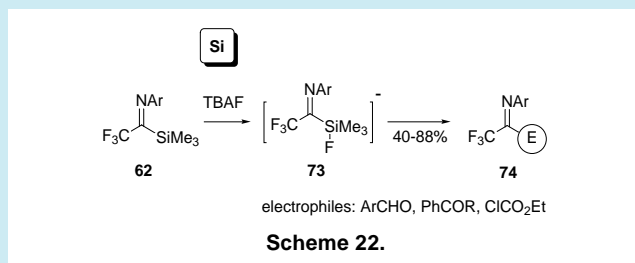
Scheme 18.



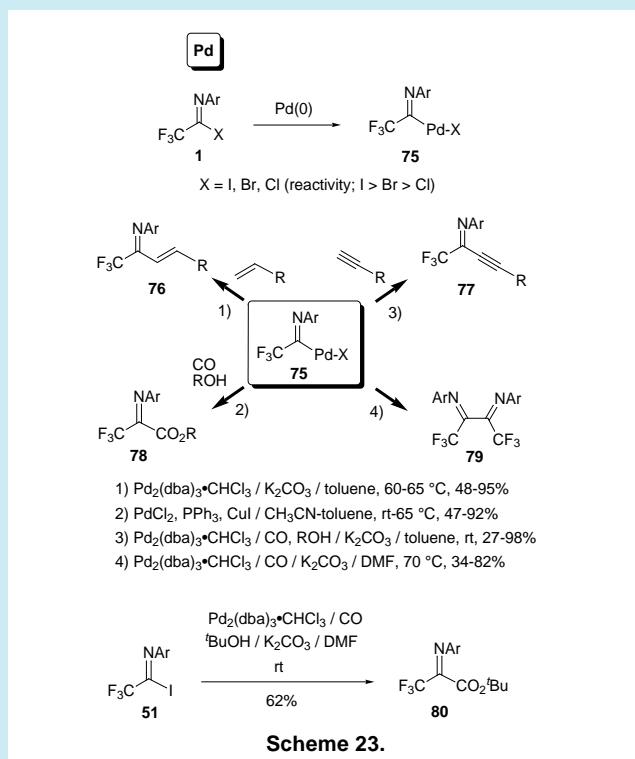
イミドイルマグネシウムは塩化イミドイル1をTHF中TMS-Cl存在下金属マグネシウムと反応させると調製でき、0度程度で取り扱いが可能な比較的安定な活性種である。選択的にシリル化するには-70度以下が望ましく、収率70%程度でシリル体62が生成する(Scheme 20)²³⁾。0度程度で反応させると62はさらに還元的に炭素-フッ素結合の切断が進み、ビスシリル体63が高収率で生成する²⁴⁾。このビスシリル体は合成中間体として多彩な反応性を持ち、KFでケイ素を逐次活性化すれば、64が合成でき、Lewis酸によりまずN-Si結合を、次にKFでC-Siを活性化すると65が合成できる。前者の一例をScheme 21に、後者の例をScheme 20に示す。ビスシリル体63から、 γ -ヒドロキシ- β,β -ジフルオロアミノ酸前駆体68が、また、*N*-アリル体69のアザクライゼン転位などにより、ジフルオロ化合物70, 71, 72が合成できる(Scheme 21)²⁵⁾。



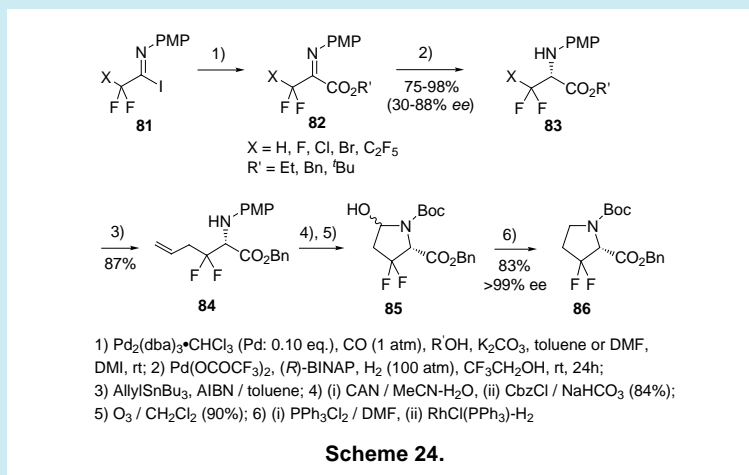
シリル体 62 はフッ化物イオンで活性化すると中間体 73 が相当するイミドイルカルボアニオン等価体となるので求電子剤と反応し 74 を与える (Scheme 22)²⁶⁾。中間体 73 はリチオ体 59 に比べ格段に安定であり、50 度でも取り扱うことができるので、反応性の低い求電子剤との反応に適している。



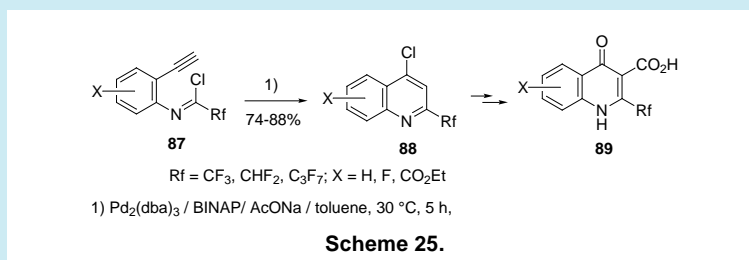
パラジウム体 75 の調製はハロゲン化イミドイル 1 のいずれのハロゲン体 (X = I, Br, Cl) から可能である。しかし、酸化的付加が反応の律速段階であり、他の求核剤によるハロゲンの置換反応が競争する場合には、ヨウ素体を用いる方が良い。Scheme 23, 24 に示す如く、イミドイルパラジウム体 75 は多彩な有機合成に応用展開される。Heck 型反応、菌頭型反応はいずれも円滑に進み、相当するエン - イミン 76、イン - イミン 77 が高収率で得られる²⁷⁾。一酸化炭素とアルコールによるカルボアルコキシル化反応は α -アミノ酸前駆体、イミノエステル 78 の合成に特に有効である²⁸⁾。イミドイル 1 はアルコールによる置換反応と Pd(0) への酸化的付加とが競争するので、置換反応が速いメタノールによるメチルエステル合成は難しい。一方、エチルおよびベンジルエステルは定量的にできる。また、通常は立体障害のため反応が遅く収率が悪い *t*-Bu エステルも溶媒を DMF, DMI にすることで 60-70% の収率で合成できるので、アミノ酸合成に非常に有用である²⁹⁾。また、興味あることに、パラジウム体 75 を捕捉するものが存在しない反応系ではイミドイルが二量化して α -ジイミン 79 が生成する³⁰⁾。



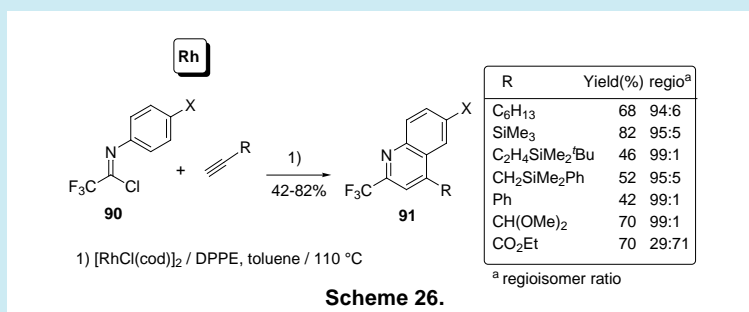
ヨウ化プロモジフルオロアセトイミドイル81から出発して,光学的に純粋なβ,β-ジフルオロプロリン86が合成されている(Scheme 24)³¹。イミドイル81をPd触媒でエステル82とし,そのイミノ基をPd(OCOCF₃)₂触媒下,CF₃CH₂OH溶媒中で不斉水素化し³²83とする。次に,83をラジカル的アリル化,オゾン酸化,脱水,最後に水素化することで86を得る。



これまで述べたScheme 23に示す反応ではハロゲン化イミドイル1に含まれるハロゲン原子は生成物には取り込まれていない。もし,イミドイル部位とハロゲン原子を同時に生成物に取り込むことができれば,そのハロゲン原子はさらに次の合成反応に組み込まれるので利用価値が上がる。その様な反応としてScheme 25に示す如く三重結合へのイミノ-クロル化反応が実現している³³。キノリン環の4-位の塩素はキノロンカルボン酸骨格構築に最適であり,88を経て89が好収率で生成する。



ロジウム触媒もハロゲン化イミドイルを活性化する。イミドイルロジウム種を介して,イミドイル炭素と*N*-アリアル環のオルト位炭素間にアルキンを挿入させ,キノリン環を生成させる。様々なアルキンとの反応による置換キノリン骨格構築がなされている(Scheme 26)³⁴。



5. 結論

フッ素系有機化合物の合成では出発物質として使いうるフッ素系化合物がやや少ないのが難点である。ここで述べたハロゲン化トリフルオロアセトイミドイル1は入手容易なトリフルオロ酢酸から一段階、高収率で合成が可能である。その反応性は多岐にわたり、カルボカチオン、ラジカル、さらにメタル化によりカルボアニオンとしても使用できる。また、1のイミノ基はもとより、CF₃基もC-F結合活性化の手法で化学修飾できるなど、多彩な合成中間体として多方面での活用が期待される。

文 献

- 1) a) 日本学術振興会・フッ素化学第155委員会編“フッ素化学入門”2004, 三共出版; b) Uneyama, K. “*Organofluorine Chemistry*”, 2006, Blackwell Publishing, Oxford, UK.
- 2) a) Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 32-35; b) イソニトリルとCF₃Iのラジカル反応による合成: Huang, W. S.; Yuan, C. Y.; Wang, Z. Q. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 279-282; c) 工業規模での合成: K. Hagiya, Y. Sato, K. Koguro, S. Mitsui PCT Int. Appl. WO2005-035484.
- 3) Uneyama, K.; Hao J.; Amii, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4079-4082.
- 4) Berkowitz, D. B.; Wu, B.; Li, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 971-974.
- 5) Xu, F.; Zhang, S.; Wu, X.-G.; Liu, Y.; Shi, W.; Wang, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3207-3210.
- 6) a) Peng, W.; Han, X.; Yu, B. *Synthesis* **2004**, 1641-1647; b) B. Yu, H. Tao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9099-9102; c) Yu, B.; Tao, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405-2407; d) Al-Mahari, N.; Botting, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8703-8706; e) Bedini, E.; Carabellese, A.; Barone, G.; Parrilli, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8064-8070; f) Hanashima, S.; Castagner, B.; Esposito, D.; Nokami, T.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1777-1780; g) Thomas, M.; Gesson, J.-P.; Papot, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4262-4264.
- 7) Uneyama, K.; Sugimoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6015-6019.
- 8) Uneyama, K.; Yamashita, F.; Sugimoto, K.; Morimoto, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2717-2718.
- 9) Hao, J.; Ohkura, H.; Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2000**, 1883-1884.
- 10) Uneyama, K.; Morimoto, O.; Yamashita, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4821-4824.
- 11) Ohkura, H.; Handa, M.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2692-2695.
- 12) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F., del Pozo, C.; Acena, J. L. *ACS Symposium Series 949 (Current Fluoroorganic Chemistry)*, **2006**, 54-68.
- 13) 6員環: Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Rodrigo, V.; del Pozo, C.; Zanz-Cerver, J. F.; Simon, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4129-4132; 5員環: Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Sanz-Cervera, J. F.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Fernandez, B.; Bartolome, A.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4633-4636.
- 14) Fustero, S.; Navorro, A.; Pina, B.; Soler, J. G.; Bartolomé, A.; Simón, A.; Bravo, P.; Fronza, G.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2621-2624.
- 15) Fustero, S.; Salavert, E.; Pina, B.; de Arellano, C. R.; Asensio, A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6475-6486.
- 16) Wang, Z.; Ge, F.; Wan, W. H.; Jiang, J. Hao, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1143-1152.
- 17) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Sanz-Cervera, J. F.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Fernandez, B.; Bartolome, A.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4633-4636.

- 18) a) Ueda, Y.; Watanabe, H.; Uemura, J.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7933-7934; b) Dan-oh, Y.; Matta, H.; Uemura, J.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1497-1507.
- 19) Uneyama, K.; Katagiri, T.; Amii, H. *Acc. Chem. Res.*, submitted for publication.
- 20) a) Kakino, R.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371-376; b) Kakino, R.; Yasumi, S.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137-148.
- 21) a) Watanabe, H.; Yamashita, F.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1941-1944; b) Watanabe, H.; Yan, F.-Y.; Sakai, T.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 758-761.
- 22) Tamura, K.; Yan, F.-Y.; Takashi, T.; Uneyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 300-303.
- 23) Akamatsu, C.; Yamauchi, Y.; Kobayashi, T.; Ozeki, Y.; Takagi, J.; Amii, H.; Uneyama, K. *Synthesis*, **2006**, 1836-1840.
- 24) Kobayashi, T.; Nakagawa, T.; Amii, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4297-4300.
- 25) Amii, H.; Ichihara, Y.; Nakagawa, T.; Kobayashi, T.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2003**, 2902-2903.
- 26) Uneyama, K.; Noritake, C.; Sadamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6055-6057.
- 27) Uneyama, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1459-1462.
- 28) Watanabe, H.; Hashizume, Y.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4333-4336.
- 29) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Kageyama, K.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3404-3408.
- 30) Amii, H.; Kohda, M.; Seo, M.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1752-1753.
- 31) Suzuki, A.; Mae, M.; Amii, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5132-5134.
- 32) Abe, H.; Amii, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313-315.
- 33) Isobe, M.; Takagi, J.; Katagiri, T.; Uneyama, K. submitted for publication.
- 34) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109-1112.

執筆者紹介 宇根山 健治 (Kenji Uneyama)

岡山大学 名誉教授

[ご経歴] 1964年 大阪市立大学工学部応用化学科卒業, 1969年 大阪市立大学大学院工学研究科博士課程修了, 工学博士。1969年 岡山大学工学部工業化学科 講師, 1970年 同助教授, 1984年 岡山大学 教授, 現在に至る。

1997年 有機合成化学協会賞, 2007年 米国化学会賞(ACS Award for Creative Work in Fluorine Chemistry)受賞。

[ご専門] 有機フッ素化学, 有機電気化学