

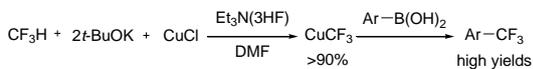
トリフルオロメタンを用いた含フッ素有機化合物の合成研究

日大生産工(院) ○品田 英泰 日大生産工 市川 隼人・清水 正一
(公財)相模中研 井上 宗宣

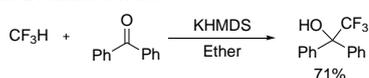
1 諸言

含フッ素有機化合物は、医薬、農薬、液晶材料、高分子材料などの様々な分野において利用されている。例えば、医農薬のリード化合物にフッ素原子を導入すると、脂溶性の向上、電気的効果、酸化的代謝の抑制、標的タンパク質との水素結合による親和性向上などの効果が発現する。この効果を利用して多くの含フッ素医薬が開発されている。その一方、有機化合物に直接フッ素官能基を導入することは容易ではなく、またフッ素官能基化試薬は高価な場合が多い。そこで、経済的に含フッ素有機化合物を合成するために、安価なフッ素源としてトリフルオロメタン(CF₃H, p*K*_a = 28)に着目した。トリフルオロメタンは、テフロン製造過程の副生成物として年間20000~25000トン得られ非常に安価であるが、特に有用な使い道はない。最近、トリフルオロメタンを用いたトリフルオロメチル化反応の報告がなされている。主にトリフルオロメタンと塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)又はカリウム*t*ブトキシド(*t*BuOK)を反応させてトリフルオロメチルアニオンを発生し、トリフルオロメチル化反応を行っている(Scheme 1, 2)^{1), 2)}。今回我々は、KHMDSや*t*BuOK以外の塩基を用いてアルデヒドやケトン等に対するトリフルオロメチル化反応を行い、トリフルオロメタンの活性化に有効な塩基の検討を行ったので報告する。

Scheme 1 Grushin's Work



Scheme 2 Prakash's Work



2 実験

ベンズアルデヒド又はベンゾフェノン存在下、トリフルオロメタンを塩基で脱プロトン化を行い、カルボニル化合物のトリフルオロメチル化の検討を行うことにした。トリフルオロメ

チル化した生成物が得られれば、系中でトリフルオロメチルアニオンが発生していることの間接的証拠になり、トリフルオロメタンの活性化に有効な塩基の見極めができると考えられる。

まず初めにベンズアルデヒドを基質とし、トリフルオロメタンを用いたトリフルオロメチル化反応を行った(Figure 1)。

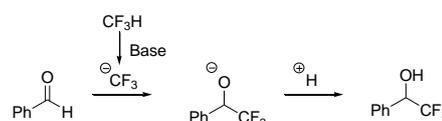


Figure 1 Trifluoromethylation of benzaldehyde

次に、水素化ナトリウム(NaH)、水酸化カリウム(KOH)、ジアザビシクロウンデセン(DBU)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DBCO)、水素化リチウム(LiH)を塩基として用い、ベンゾフェノンのトリフルオロメチル化反応の検討を行った(Figure 2)。

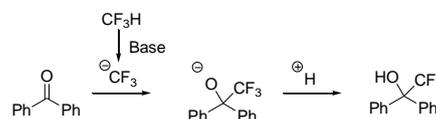


Figure 2 Trifluoromethylation of benzophenone

3 実験結果および考察

ベンズアルデヒドに対するトリフルオロメチル化反応の検討結果をTable 1に記す。THF又はDMF溶媒中でリチウム、ナトリウム、マグネシウム、銅、亜鉛を対カチオンとするアミド塩基及びGrignard試薬を塩基として用いて反応を行ったが一切トリフルオロメチル化体を得ることができなかった(Entries 1~9)。Prakashらの報告にあるように、エーテル系溶媒でトリフルオロメチル化反応を行う場合、塩基の対カチオンとしてイオン結合性の強いカリウムカチオンを用いることが重要であることがわかった(Entry 10)²⁾。なお、IguchiらはDMF溶媒中、水素化ナトリウムを塩基として用いれば、ベン

Synthesis of Fluorine-Containing Organic Compounds Using Trifluoromethane

Hideyasu SHINADA, Hayato ICHIKAWA, Shoichi SHIMIZU and Munenori INOUE

ズアルデヒドのトリフルオロメチル化反応が進行することを報告している(Entry 11)³⁾。そこで、KHMDSと同様にトリフルオロメチル化反応が進行することを期待し、水素化ナトリウムを用いて条件検討を行った。

Table 1 Trifluoromethylation of benzaldehyde

Entry	Base	Solv.	Yield
1	LDA	THF	0%
2	LiTMP	THF	0%
3	NaHMDS	THF	0%
4	LiHMDS	THF	0%
5	LiHMDS CuI	THF	0%
6	LiHMDS MgBr ₂	THF	0%
7	LiHMDS EtMgBr	THF	0%
8	LiHMDS ZnCl ₂	THF	0%
9	LiHMDS	DMF	0%
10	KHMDS	THF	49% ²⁾
11	NaH	DMF	34% ³⁾

まず、水素化ナトリウムを塩基として用い、種々の溶媒中においてカニッツァーロ反応が進行しないように基質をベンゾフェノンに変更し、トリフルオロメチル化反応の検討を行った(Table 2)。THF, ジオキサン, ジグリム, トルエン, ヘキサン等の溶媒中, -78°C~50°Cの温度範囲で反応を行ったが、ほとんど反応は進行しなかった(Entries 1~13)。また、2-ピロリドンやテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を添加したが効果的ではなかった。次に、ジメジリイミダゾリジノン(DMI), DMSO, DMF等の極性溶媒中反応を行った。その結果、70%以上の収率で反応が進行することがわかった。特に、DMF中では定量的に目的物を得ることができた(Entry 16)。極性溶媒を用いることで、トリフルオロメチル化反応の溶解性及び塩基性が向上したことが要因であると考えている。

Dolbierらは、フェノール誘導体を水酸化カリウム存在下、水-ジオキサン混合溶媒中50°Cでトリフルオロメチル化と反応させることにより対応するジフルオロメチルエーテルが得られることを報告している⁴⁾。この反応は系内でトリフルオロメチルアニオンが発生した後に生じるジフルオロカルベンの挿入反応で進行していると考えられる。水酸化カリウムを用いてもトリフルオロメチルアニオンが発生することが報告されているので、この条件をベンゾフェノンのトリフルオロメチル化反応に適用した(Entry 20)。しかしながら、トリフルオロメチル化体は一切得られなかった。また、DBU, テトラメチルグアニジン, DABCO等のアミン系塩基や水素化

リチウムを用いて反応を行ったが、全くトリフルオロメチル化体は得られなかった(Entries 21~24)。

Table 2 Trifluoromethylation of benzophenone

Entry	Base	Temp	Solv	Yield ^{a)}
1	NaH	r.t.	THF	0%
2	NaH 2-Pyrrolidone	r.t.	THF	0%
3	NaH	50°C	THF	0%
4	NaH	r.t.	1,4-dioxane diethylene glycol diethyl ether	0%
5	NaH	r.t.	diethylene glycol diethyl ether	Trace
6	NaH	50°C	diethylene glycol dimethyl ether	0%
7	NaH	r.t.	diethylene glycol dimethyl ether	4%
8	NaH	50°C	diethylene glycol dimethyl ether	0%
9	NaH TMEDA	r.t.	diethylene glycol dimethyl ether	0%
10	NaH TMEDA	50°C	diethylene glycol dimethyl ether	0%
11	NaH	-78°C→r.t.	toluene	0%
12	NaH	50°C	toluene	0%
13	NaH	50°C→r.t.	hexane	0%
14	NaH	r.t.	1,3-dimethyl- 2-imidazolidinone	70%
15 ^{b)}	NaH	r.t.	DMSO	77%
16 ^{b)}	NaH	r.t.	DMF	99%
17	NaH imidazole	r.t.	DMF	2%
18	NaH 2-Pyrrolidone	r.t.	DMF	11%
19	NaH	r.t.	DMSO/THF 1:11	Trace
20	KOH (10)	50°C	H ₂ O/1,4-Dioxane	0%
21	DBU	80°C	DMF	0%
22	1,1,3,3-tetra- methylguanidine	80°C	DMF	0%
23	DABCO	80°C	DMF	0%
24	LiH	r.t.	DMF	0%

a) Yields were determined by ¹H-NMR.

b) Isolated yield.

以上、DMF,DMSO,DMIなどの極性溶媒中、水素化ナトリウムを塩基としてトリフルオロメチルアニオンに作用させることにより、トリフルオロメチルアニオンが発生し、ケトンのトリフルオロメチル化反応が進行することを見出した。今後、ベンゾフェノン以外の基質適応性の検討を行っていく予定である。

4 参考文献

- Zanardi, A.; Novikov, M, A.; Marthin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- Prakash, G. K. S.; Jog, P. V.; Batamack, P. T. D.; Olah, G. A. *Science* **2012**, *338*, 1324–1327.
- Hua, D, H.; Miao, S, W.; Chen, J, S.; Iguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4–6.
- Thomson, C, S.; Dolbier, W, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8904–8908.