

強力な生物活性を有する含フッ素有機化合物の 合成を指向したラジカル反応の開発

Development of radical reactions toward the synthesis of fluorinated organic compounds

山口大学大学院創成科学研究科工学系学域応用化学分野 准教授 川本拓治

Department of Applied Chemistry, Yamaguchi University, **Takuji Kawamoto**

要旨

有機フッ素化合物は特異な性質を有することから、医薬品や農薬、機能性材料に至るまで重宝されている。本研究ではフッ素置換基としてトリフルオロメチル基を有機分子に効率よく導入する手法の開発を検討した。ビニルトリフラートに対して、アルケン共存下でラジカル開始剤を作用させると、 γ 位にトリフルオロメチル基を有するケトンを得る手法を見いだした。アリール置換ビニルトリフラートは芳香環上の置換基の種類によって、精製時に容易に加水分解反応が進行する。アルキンとトリフルオロメタンスルホン酸を用いた **one-pot** 反応によりビニルトリフラートを単離することなく、 γ -トリフルオロメチル化ケトンへと変換できることを見いだした。

1. はじめに

有機フッ素化合物はフッ素原子に由来する特異な物性を有する。例えば、炭素-フッ素結合が強固であるため、生体内安定性が高く、持続効果が高い。例えば、既存の糖尿病治療薬であるネシーナに対してフッ素原子を1つ導入した新規糖尿病治療薬ザファテックは大幅な持続性を獲得し、経口投与する回数を大幅に削減できる。すなわち、有機フッ素化合物は患者の **Quality of Life (QOL)** の向上に大きく貢献している。よって、自在にフッ素官能基を有機分子に導入する手法の開発は重要な研究課題である。

フッ素原子と硫黄、酸素から構成されるトリフラートは有機合成において欠かせない置換基である。例えば、トリフラートは分子変換の足がかりとして働き、様々な官能基へと変換することが可能である。しかし、トリフラートは擬ハロゲン化物、すなわち脱離基として働くため、フッ素置換基を最終生成物には含

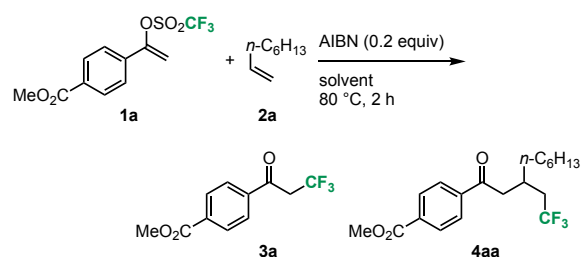
まれない。筆者らはこれまでに常識を覆す、ビニルトリフラートを用いた新しいトリフルオロメチル化手法を報告している¹。従来の2電子による活性化法とは異なり、1電子、すなわちラジカル種で活性化することで酸素-硫黄および硫黄-CF₃結合が開裂し、鍵活性種であるトリフルオロメチルラジカルを発生させることができる。このラジカルをビニルトリフラートで捕捉することで、 α 位にトリフルオロメチル基を有するケトンが合成可能である。本研究では、筆者らが見いだした反応理論を拡張しビニルトリフラートとアルケンを用いたドミノ型反応により、 γ 位にトリフルオロメチル基を有するケトンを得る手法の開発を目的とした。また、ビニルトリフラートとの電子的相同性からビニルトリフルオロメタンスルホニルアミドに拡張し、強力な生物活性を有することが期待できる新規化合物であるトリフルオロメチル置換ビニルペルフルオロアルカンスルホニルアミドの合成法を開発も検

討した。

2. 結果と考察

4-アセチル安息香酸メチルとトリフルオロメタンスルホン酸無水物から調整したビニルトリフラート **1a** と 1-オクテン (**2a**) をモデル基質として用いて初期検討を実施した²。 **1a** と 2 当量の **2a** のジクロロエタン溶液に対して、ラジカル開始剤であるアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 存在下、80 °C で 2 時間加熱すると、目的とする γ 位にトリフルオロメチル基を有する化合物 **4aa** が 66% の収率で得られた。同時に α 位にトリフルオロメチル基を有するケトン **3a** が 26% の収率で得られた (entry 1)。 **2a** の使用量を 5 当量まで増加させると、**4aa** の収率が 80% まで増加した (entry 2)。溶媒のスクリーニングを行った結果、CH₂ClCH₂Cl がワンポット反応に最適な溶媒であることがわかった (entries 3–13)。90 °C で 3 時間反応させると、**4aa** が 76% の収率で得られ **1a** が完全に消失した (entry 14)。

Table 1



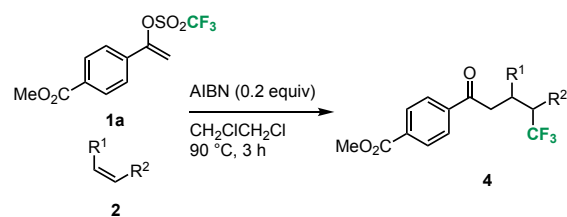
	Solvent	1a ^b	3a ^b	4aa ^b
1 ^c	CH ₂ ClCH ₂ Cl	2%	26%	66%
2	CH ₂ ClCH ₂ Cl	6%	6%	80%
3	CH ₃ COCH ₃	trace	7%	85%
4	CH ₃ CN	1%	10%	80%
5	PhCF ₃	7%	7%	71%
6	DMF	trace	10%	69%
7	toluene	48%	7%	45%
8	Cyclohexane	4%	9%	69%
9	PhH	39%	5%	44%
10	DMSO	trace	10%	25%
11	TFE	1%	32%	49%
12	CPME	7%	8%	69%
13	HFIP	36%	17%	6%

14^d CH₂ClCH₂Cl trace 7% 87% (76%)

a **1a** (0.5 mmol), **2a** (2.5 mmol, 5 equiv), AIBN (0.1 mmol, 0.2 equiv), solvent (2 mL), 80 °C, 2 h. b Determined by ¹H NMR spectroscopy using dibromomethane as an internal standard. Values in parentheses refer to the yields of the product isolated after flash column chromatography over SiO₂. c **2a** (1.0 mmol, 2 equiv) was used. d Reaction performed at 90 °C for 3 hours.

Table 1 の結果を受けて、様々なアルケン **2** を用いて基質適用範囲の検討を実施した (Table 2)。アリルトリメチルシラン (**2b**)、アリベンゼン (**2c**)、ビニルシクロヘキササン (**2d**) を **1a** と反応させると、それぞれ 74%, 58%, 78% の収率で対応する生成物 **4ab**, **4ac**, **4ad** が得られた (entries 2–4)。シクロアルケン **2e** および **2f** もこの条件下でまずまずの収率で生成物を与えた (entries 5 and 6)。

Table 2

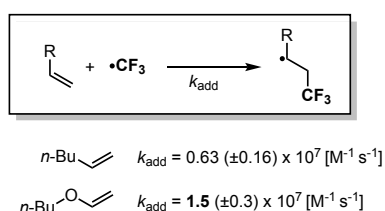


entry	2	4	yield ^b
1	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ 2a	4aa	76%
2	SiMe ₃ 2b	4ab	74%
3	Ph 2c	4ac	58%
4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ 2d	4ad	78%
5	 2e	4ae	63%
6	 2f	4af	52%

Yuan と Li らは、AgNO₃/(NH₄)₂S₂O₈ を用いたビニルトリフラートのラジカルトリフルオロメチル化反応の論文において、わずか 1 例ではあるがアルケン (ビニルエーテル) との反応を報告している³。しかし、ビニルエーテルを過剰量 (10 当量) 用いているにも関わらず、

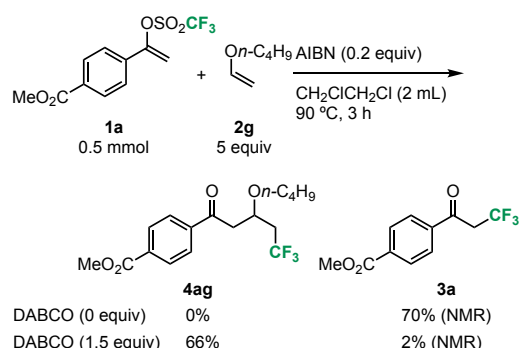
α 位にトリフルオロメチル基を有するケトンが主生成物として得られる。筆者らの反応条件においても、ビニルエーテルを用いた場合、アルケン捕捉体は全く得られず α -トリフルメチルケトンが主生成物として得られた。一方、Studer らのトリフルオロメチルラジカルの反応速度定数に関する報告によると、1-ヘキセンのような単純なアルケンへの付加よりもより電子豊富なビニルエーテルへの付加が早いことが明らかになっている (Scheme 1) ⁴。

Scheme 1



以上のことを踏まえると、副生する二酸化硫黄がビニルエーテルと反応し、目的の反応を阻害しているのではないかと考えた。二酸化硫黄を捕捉する目的として 1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]-オクタン (DABCO) を添加したところ、反応は劇的に変化し、ビニルエーテルを捕捉した生成物が 66%の収率かつ主生成物として得ることができた (Scheme 2)。

Scheme 2

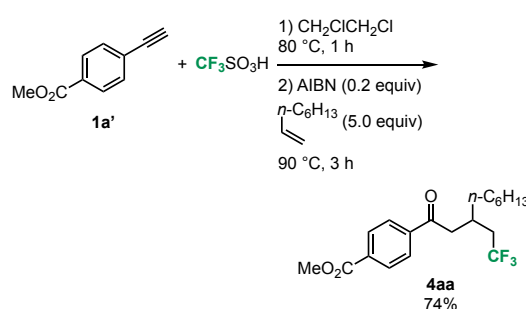


Yuan および Li らのグループは、ビニルトリフラートに対してブチルビニルエーテル (2g) を 10 当量用いた場合、 γ -トリフルオロメチル

化生成物が収率 20%で得られ、 α -トリフルオロメチル化ケトンが収率 50%で得られることを報告している。Studer らによるトリフルオロメチルラジカルのアルケンに対する反応速度定数を考慮すると、トリフルオロメチルラジカルのビニルエーテルへの付加は十分速いことがわかる。筆者らの標準的な条件下では、対応する 4ag を得ることができず、代わりにビニルエーテルの重合が観察された。そこで、生じた SO_2 をその場で捕捉することを目的として 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) を添加した。その結果、ビニルトリフラート 1a とビニルエーテル 2g から、4ag を収率 74%で得た。

ビニルトリフラートはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製時に加水分解を受けやすいため、one-pot 反応での検討を実施した。末端アルキン 1a' と TfOH のジクロロエタン溶液を 80°C で 1 時間加熱した後、AIBN および 1-オクテン (2a) を加えてさらに 90°C で 3 時間加熱すると収率 74%で目的の生成物 4aa を得た (Scheme 3)。

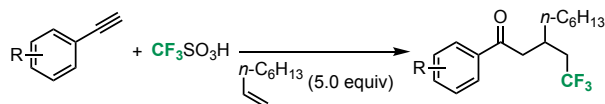
Scheme 3



得られた条件をもとにビニルトリフラートの置換基効果を検討した (Table 3)。シアノ基、ケトンおよびトリフルオロメチル基などの電子求引性置換基を有するビニルトリフラートを経由する基質では、比較的良好な収率で生成物を与えた (entries 2-4)。一方、ハロゲン

や電子供与性置換基を有するビニルトリフラー
ートを經由する基質では、収率が若干低下し
た。

Table 3

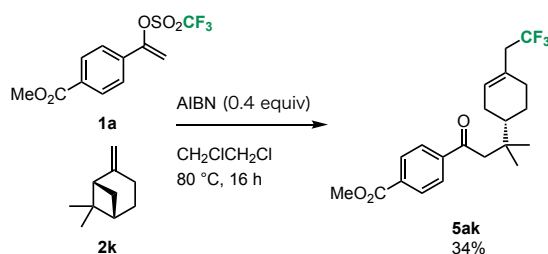


Entry	1'	1a'	4	Yield ^b
1	R = 4-CO ₂ Me	1a'	4aa	74%
2	R = 4-COMe	1b'	4ba	62%
3	R = 4-CN	1c'	4ca	56%
4	R = 4-CF ₃	1d'	4da	64%
5 ^c	R = 4-Br	1e'	4ea	50%
6 ^c	R = 4-Cl	1f'	4fa	47%
7 ^c	R = 4-F	1g'	4ga	43%
8 ^c	R = 4-Ph	1h'	4ha	49%
9 ^c	R = 4-Me	1i'	4ia	32%
10 ^c	R = 3-Me	1j'	4ja	44%

^a 1' (0.5 mmol), CF₃SO₃H (0.5 mmol, 1 equiv), CH₂ClCH₂Cl (2 mL), 80 °C, 1 h; 2a (2.5 mmol, 5 equiv), AIBN (0.1 mmol, 0.2 equiv), 90 °C, 3 h. ^b Isolated yields after flash column chromatography over SiO₂. ^c 1' (0.5 mmol), CF₃SO₃H (1.0 equiv), AIBN (0.1 mmol, 0.2 equiv), CH₂ClCH₂Cl (2 mL), rt, 1 h; 2a (2.5 mmol, 5 equiv), 90 °C, 3 h.

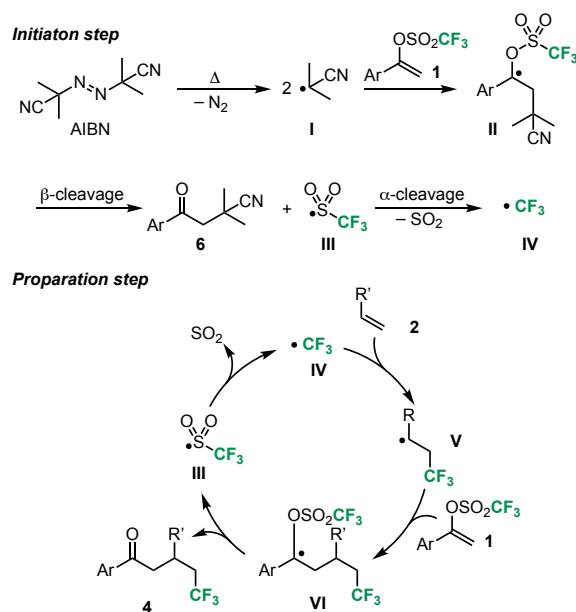
ラジカル機構が介在していることを確認す
るために、アルケンとしてβ-ピネンを用いて
検討した。その結果、ラジカル付加に続く開環
反応が進行し、ビニルトリフラーに付加し
た生成物 **5ak** が 34%の収率で得られた。この
ことから、ラジカル機構で進行していること
が示唆された。

Scheme 4



以上の検討とこれまでの筆者らの研究⁵を
踏まえ、推定反応機構を Scheme 4 に示す。
AIBN が熱による開裂し 2 つのシアノイソブ

ロピラジカル **I** を与える。次にラジカル **I** が
ビニルトリフラー **1** に付加し、ラジカル **II**
となる。**II** から β 開裂反応が進行し、トリフル
オロメタンスルホニルラジカル **III** が生成す
る。このラジカルから α 開裂反応が進行し、鍵
ラジカルであるトリフルオロメチルラジカル
IV が生成する (開始段階)。次に、トリフル
オロメチルラジカル **IV** がアルケン **2** に付加
し、アルキルラジカル **V** が得られ、次いでビ
ニルトリフラーに付加し続く β 開裂により
生成物 **4** を与えると考えられる。副生したト
リフルオロメタンスルホニルラジカル **III** か
らトリフルオロメチルラジカル **IV** が再生しラ
ジカル連鎖機構が形成される。電子供与性置
換基を有するビニルトリフラーの場合、電
子豊富なアルキルラジカル **V** の付加が電子求
引性置換基を有するビニルトリフラーと比
べ遅いことが収率低下の原因であると考えら
れる。



ビニルトリフルオロメタンスルホニアミド
を用いたラジカル反応により α-トリフルオロ
メチル化イミンが得られることも見いだした⁶。
また、ビニルトリフルオロメタンスルホニ
ルアミドとアルケンとのラジカル付加反応に

より、 γ -トリフルオロメチル化イミンが得られることも見いだした。現在、反応条件の最適化中である。

3. まとめ

ビニルトリフラートとアルケンを用いたラジカル反応により、 γ 位にトリフルオロメチル基を有するケトンを効率よく得る手法を見いだした。ビニルエーテルなどのカチオン重合性の高いアルケンを用いる場合は、二酸化硫黄のトラップ剤として DABCO を添加することで効率よく対応する生成物を得ることができた。

4. 謝辞

本研究は山口大学大学院創成科学研究科工学系学域応用化学分野有機合成化学研究室にて行ったものです。研究室を主宰する上村明男教授および共同研究者の学生の皆様に御礼申し上げます。

最後に本研究をご支援くださいました公益財団法人京都技術科学センターに深く感謝申し上げます。

5. 参考文献

- (1) Kawamoto, T.; Sasaki, R.; Kamimura, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1342–1345.
- (2) Kawamoto, T.; Kawabata, T.; Noguchi, K.; Kamimura, A. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 324–327.
- (3) Su, X.; Huang, H.; Yuan, Y.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1338–1341.
- (4) Hartmann, M.; Li, Y.; Studer, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 206–210.
- (5) Kawamoto, T.; Noguchi, K.; Takata, R.; Sasaki, R.; Matsubara, H.; Kamimura, A. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 9529–9534.
- (6) Kawamoto, T.; Ikawa, K.; Kamimura, A. *J.*