

新しいトリフルオロメチル化剤の開発¹⁾

梅 本 照 雄*
宮 野 修

A New Trifluoromethylating Agent

Teruo UMEMOTO
Osamu MIYANO

Although there have been many investigations for the introduction of trifluoromethyl group into organic compounds, most of them have left some problems to be solved such as difficulty in handling reagents, drastic reaction conditions etc.

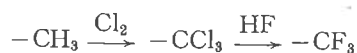
As a new and handy trifluoromethylating agent, we have synthesized N-trifluoromethyl-N-nitrosobenzene-sulfonamide (TNS-B) by reacting trifluoronitrosomethane with hydroxylamine and subsequently treating the resulting N-nitrosoamine with benzenesulfonyl chloride in the presence of potassium t-butoxide. TNS-B was found to be a good reagent for photochemical trifluoromethylation of aromatic compounds as well as for the conversion of disulfides into trifluoromethyl sulfides. Furthermore, TNS-B provides a convenient synthetic method for trifluoromethionine, a competitive inhibitor of methionine activation.

1. はじめに

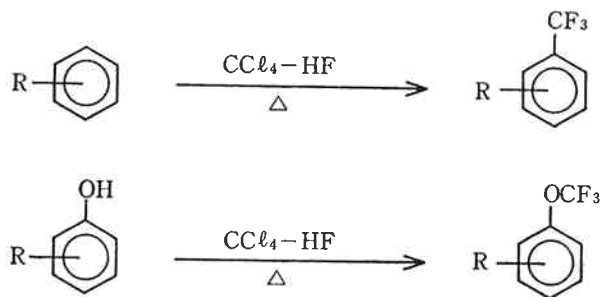
最近、フッ素化学に対する感心が高まってきており、その研究もさまざまな分野に及んでいる。その中でも医薬への応用²⁾は、フッ素原子のもつ特異性によりすばらしい成果をおさめている。有機化合物にフッ素 (F) ないしはトリフルオロメチル (CF₃) 基を導入するとその化合物に比べて異なる性質を表出してくる。それは、脂溶性、安定性の増大、フッ素のもつ高い電子密度、電気陰性度による隣接した原子もしくは近傍の電子密度の変化である。このため医薬品に F ないしは CF₃ 基を導入すると、吸収効果の増大、代謝反応の阻害、活性の変化をもたらすことになる³⁾。こうした理由から最近生理活性化合物中にもフッ素を含むものが増えてきており、Journal of Medicinal Chemistry という雑誌にも毎年相当数の含フッ素生理活性物質が掲載されている。又そのフッ素導入法⁴⁾についても多くの研究がなされており、本稿では特にトリフルオロメチル (CF₃) 化剤の開発について述べることにする。

従来、CF₃ 基導入法としては多数の研究例があるがそ

れらは大きく二つに分類できよう。一つは間接導入法であり、もう一つは直接導入法である。間接導入法はメチル基をハロゲン化 (例えば塩素化) し、その後フッ素交換して CF₃ 基へ導く方法であり、工業的にも重要な反応となっている⁵⁾。



最近、メチル化、塩素化、フッ素交換という三段階の反応を CCl₄-HF 系を用いることによって一段階で達成する方法が発表された⁶⁾。



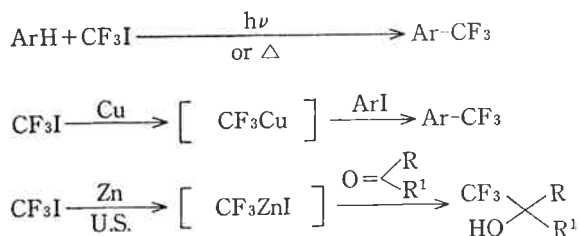
また、-COOH 基を SF₄ で高温下 CF₃ 基に変換させる方法もある⁷⁾。

*相模中央化学研究所 副主任研究員



しかしながら、上記の反応はフッ素源として危険な無水フッ化水素や SF_4 を使用するためフッ素化技術のないところではそう簡単に行えるものではない。

一方、我々の興味をもつ直接導入法は CF_3 化剤というものが必要であるが従来 CF_3 化剤として数限られたものしかなかった。合成化学的に汎用な CF_3 化剤としてはヨウ化トリフルオロメチル (CF_3I) が知られている程度である。 CF_3I を原料として熱⁸⁾または光反応⁹⁾を使う方法、銅を用いるウルマン型の反応¹⁰⁾、超音波照射下 Zn を用いるグリニャール型の反応¹¹⁾等多くの研究例がある。



最近、 $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ ¹²⁾、 CF_3COONa ¹³⁾ を用いる反応が報告されているが、活性で汎用な CF_3 化剤としては CF_3I である。しかし、本化合物は気体 (bp-22.5°C) でありまた反応性はそれほど高いものとは言えない。我々は安全で取り扱いやすくより活性な新しい CF_3 化剤の開発を旨として本研究を行った。

2. TNS 試薬の開発経過

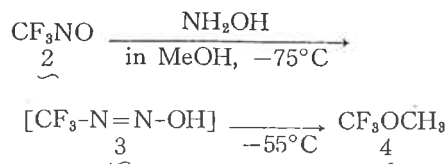
ジメチル硫酸、フルオロスルホン酸メチル、トリフルオロメタンスルホン酸メチル等のスルホン酸メチルエステル類 ($\text{CH}_3\text{-OSO}_2\text{R}$) は活性な求電子メチル化剤になることが知られているが¹⁴⁾、メチル基の電気陰性度 (2.27) と比べて非常に大きな値 (3.46)¹⁵⁾ をもつトリフルオロメチル (CF_3) のスルホン酸エステル ($\text{CF}_3\text{-OSO}_2\text{R}$) は CF_3 化剤として働かないことが Olah らによって示された¹⁶⁾。

この問題を克服する考え方として、我々は CF_3 基と強い脱離基である OSO_2R との間に離脱しうる窒素を挿入した化合物：

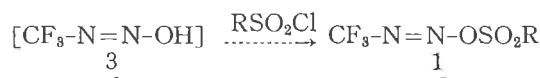


は活性な求電子 CF_3 化剤にならないかと考えた¹⁷⁾。

一方、文献調査から1968年に Makrov らによって次の反応が報告されていた¹⁸⁾。すなわち、トリフルオロニトロソメタン (CF_3NO) 2¹⁹⁾ とヒドロキシルアミンをメタノール中 -75°C で反応させ -55°C まで温度を上昇させたところ、分解が起こり CF_3OCH_3 4 が生成したという報告であった。

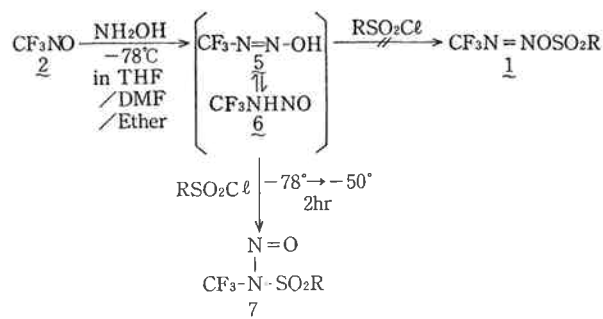


そこで我々は予想される中間体 3 に着目し、この化合物にスルホニルクロリド (RSO_2Cl) を反応させれば CF_3 化剤として提案した化合物 1 が合成できないかと考えた。



これに基づき、次に示す **Scheme 1** に従って目的とする化合物 1 の合成を試みた。






Scheme 1



ところが実際にはわれわれが当初期待した化合物 1 は得られず中間体 5 の互変異性体 6 と RSO_2Cl が反応したと考えられる N -ニトロソスルホンアミド 1 が得られた。そこで R の異なる一連のニトロソスルホンアミド誘導体を合成することにした (Table 1)²⁰⁾。これらの化合物は室温で安定な結晶性固体であった。

Table 1 Synthesis of N -trifluoromethyl- N -nitrosoarenesulfonamides

$$\text{CF}_3\text{NO} \quad \underline{2} \xrightarrow{\text{NH}_2\text{OH}} \left[\begin{matrix} \text{CF}_3\text{-N=N-OH} \\ \text{CF}_3\text{NHN=O} \end{matrix} \right] \xrightarrow{\text{RSO}_2\text{Cl}} \begin{matrix} \text{NO} \\ | \\ \text{CF}_3\text{-N-SO}_2\text{R} \quad \underline{7} \end{matrix}$$

$\text{CF}_3\text{N}(\text{NO})\text{SO}_2\text{R}$	Yield (%)	Mp ($^\circ\text{C}$)	^{19}F -NMR (ppm)*
R=Ph	56	57-8	70.5
 -CH ₃	35	48-9	70.7
 -OCH ₃	59	46-7	70.7
 -F	51	61-61.5	70.3
 -Cl	44	52.5-53	70.4
 -NO ₂	41	91-2	70.2

*Upfield from internal CCl_3F in CDCl_3

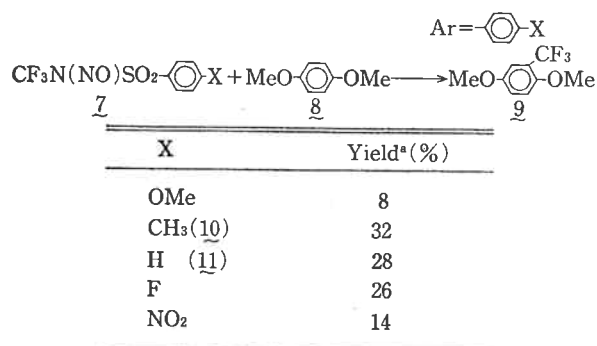
本反応はヒドロキシルアミンを DMF, THF, Ether の混合溶媒にとかし, -78°C に冷却後 CF_3NO 2 (青色) を吹き込み青色が消えなくなるまで加え, 次にアールスルホニルクロリドつづいてカリウム tert-ブトキンドを加え 2 時間で -50°C まで昇温して反応させ目的とするニトロソスルホンアミド誘導体を得るといものである。

しかし, こうして得られた一連のニトロソスルホンアミド誘導体はわれわれが当初考えた化合物 1 ではなかったが, 本化合物も CF_3 基と $-\text{SO}_2\text{R}$ という脱離基との間に窒素原子が含まれているので CF_3 化剤になるのではないかと考えいろいろ検討したところ熱的にはかなり安定であるが, 光照謝条件下 CF_3 化剤として働くことを見い出した。

3. TNS 試薬 ($\text{CF}_3\text{N}(\text{NO})\text{SO}_2\text{Ar}$) 7 の反応性

Table 1 に示した一連のニトロソスルホンアミド誘導体 7 の反応性を調べるため次のような予備実験を行った。基質として 1, 4-ジメトキシベンゼン 8 を用い 400 W 高圧水銀灯により 5 時間光照射後 CF_3 化された生成物 9 の収率により 7 の反応性を調べたところ, X の電子吸引性が強くても電子供与性が強くてもよくなく, X =

Table 2 Reactivity of $\text{CF}_3\text{N}(\text{NO})\text{SO}_2\text{Ar}$



^aGC-Yield

CH₃(10), H(11) が良いことがわかった (Table 2)。

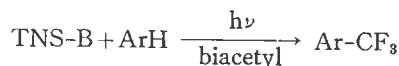
10 の合成収率があまり良くないことから, TNS-B (N-Trifluoromethyl-N-nitrosobenzenesulfonamide) 11 を選んでさらに条件検討を行った。

溶媒, 増感剤の効果を調べたところ, 溶媒はアセトン, アセトニトリルがよく増感剤としては反応後の分離も考慮してピアセチルが良いことがわかった。反応濃度は 0.05~0.4 M, 増感剤の量は TNS-B に対して当量が良いことがわかった。

4. TNS-B 試薬による光化学的 CF_3 化反応の研究^{1b)}

[1] 芳香族化合物への応用

3 節で述べたように TNS-B 試薬の光反応における最適条件を見い出したので, これをもとに芳香族化合物 (ArH) への応用について検討した。



フェノール, p-tert-ブチルフェノール, p-ジメトキシベンゼンのように電子密度の高い芳香環の場合は収率が良く, ベンゼンのようにあまり高くないものは低収率であった。又, ナフタレン, フェノールの場合その異性体の比率を見ると, 通常の親電子置換反応の場合と同様の配向性を示しており, 特にピロールの場合には α 体のみが好収率で得られた (Table 3)。

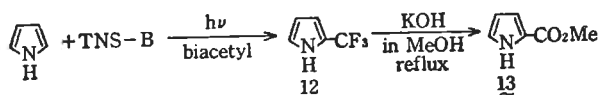
代表的な反応操作は次のようである。TNS-B 試薬 (1 mmol) とナフタレン (1 mmol), ピアセチル (1 mmol), アセトニトリル (3 ml) を混合してアルゴン置換し, 400 W の高圧水銀灯により 5 時間光照射して反応を行った。

なおピロールを TNS-B とピアセチル存在下光反応を行うと 12 が得られるが, この化合物は沸点が低く単離が困難なためメタノール中 KOH の存在下加熱還流後 13 として単離し構造確認した。

Table 3 Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with TNS-B

Run	Substrate ^{a)}	Solv.	Time (h)	Product ^{b)}	Yield(%)
1	Benzene (4eq)	CH ₃ CN	5	Benzotrifluoride	24 ^{c)}
2	Naphthalene	"	5	CF ₃ -Naphthalene (α : β)	39 ^{c)} (6.3 : 1) ^{e)}
3	Phenol	"	5	CF ₃ -Phenol (o : m : p)	51 ^{c)} (6 : 1 : 3.5) ^{e)}
4	p-t-Butyl phenol	"	5	2-CF ₃ -4-t-Butylphenol	59 ^{c)} , 50 ^{d)}
5	p-Dimethoxybenzene	(CH ₃) ₂ CO	5	2-CF ₃ -1, 4-Dimethoxybenzene	54 ^{d)}
6	Pyrrrole (2eq)	CH ₃ OH	5	α -CF ₃ -Pyrrrole	51 ^{c)}

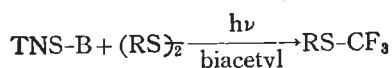
a) One equivalent amount of a substrate to TNS-B was used except for Run 1 and 6. b) All products exhibited spectral data (¹H- and ¹⁹F-NMR, IR, and Mass) in accord with the assigned structures or with the authentic samples. c) ¹⁹F-NMR yields. d) Isolated yields. e) Isomer ratios.



反応は光を用いたヨウ化トリフルオロメチル (CF₃I) による芳香環の CF₃ 化反応とよく似た挙動を示すが、TNS-B 試薬はガス体の CF₃I に比べて固体で扱いやすい上に収率の向上、反応時間の短縮という点で優れている。

[2] ジスルフィドへの応用

TNS-B 試薬がジスルフィド類と光照射することにより容易に反応し、トリフルオロメチルチオ (CF₃-S) 化合物に変換できるという新しい反応も見い出された。



側鎖にカルボキシル基、エステル、アミド結合、アセトキシ基といういろいろの置換基をもったジスルフィドでも選択的に S と反応して目的とする CF₃-S 化合物を得ることができた (Table 4)。

代表的な反応操作は次のようである。TNS-B 試薬 (1 mmol), -(SCH₂CH(OAc)CH₂OAc)₂ (1 mmol), ビアセチル (1 mmol), アセトニトリル (3 ml) を混合してアルゴン置換し、400 W 高圧水銀灯により14時間光照射して反応を行った。

この方法により生理活性上有用なトリフルオロメチオンの簡便合成法を可能にすることができたので、それについて Scheme 2 に簡単に記述する。

Scheme 2

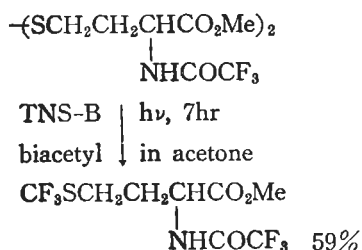
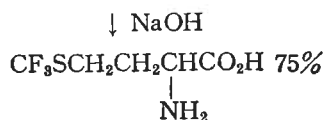


Table 4 Trifluoromethylation of disulfides with TNS-B

Substrate	Solv	Time(h)	Product ^{a)}	Yield(%) ^{b)}
-(S-n-C ₁₀ H ₂₁) ₂	(CH ₃) ₂ CO	6	CF ₃ S-n-C ₁₀ H ₂₁	55
-(SCH ₂ COOH) ₂	"	14	CF ₃ SCH ₂ COOH	63
-(SCH ₂ CH ₂ COOH) ₂	"	3.5	CF ₃ SCH ₂ CH ₂ COOH	50
-(SCH ₂ CH ₂ CHCO ₂ CH ₃) ₂	"	7	CF ₃ SCH ₂ CH ₂ CHCO ₂ CH ₃	59
-(SCH ₂ CHCH ₂ OAc) ₂	CH ₃ CN	14	CF ₃ SCH ₂ CHCH ₂ OAc	64

a) All products exhibited spectral data (¹H- and ¹⁹F-NMR, IR, and Mass) in accord with the assigned structures or with authentic samples. b) Isolated yields.



Competitive inhibitor of methiomine activation

5. むすび

以上、TNS-B 試薬を開発し CF₃ 基の新しい導入方法を示した。本試薬は固体で扱いやすくガラス容器で反応を行うことが可能なことからフッ素化学になじみのない人でも容易に扱うことができる。この利点を生かしてさらに有用物質への合成に利用されていくものと期待する。

文 献

- 1 a) 梅本照雄, 宮野 修: "第8回フッ素化学討論会講演予稿集", 58 (1982).
- b) T. Umemoto and O. Miyano; *Tetrahedron Lett.*, 23, 3929 (1982).
- c) 特開昭 56-122344, 57-140755.
- 2 a) 石川延男, 小林義郎; "フッ素の化合物", 講談社 (1979).
- b) 化学総説 No. 27, "新しいフッ素化学", 日本化学会編 (1980).
- c) R & D レポート No. 6, "フッ素化合物の化学と工業", シーエムシー (1977).
- d) R. Filler; "Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications", Ed. by R. E. Banks, Billis Horwood Ltd., 1979, 123.
- 3 a) F. A. Smith; *CHEMTHCH*, Jul 422 (1973).
- b) R. Filler; *ibid.*, Dec 752 (1974).
- c) 小林義郎, 熊懷稜丸, 田口武夫; "有合化", 38, 1119 (1980).
- d) R & D レポート No. 16, "フッ素化合物の最先

- 端応用技術”, シーエムシー 319 (1981).
- 4 a) 小林義郎, 熊懷稜丸; “ファルマシア”, 17, 314 (1981).
- b) M. R. C. Gerstenberger and A. Haas; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, 20, 647 (1981).
- 5) 特開昭 54-42726.
- 6 a) 特開昭 55-36495 (バイエル).
- b) A. Marhold and E. Klauke; *J. Fluorine Chem.*, 16, 516 (1980).
- c) A. Marhold and E. Klauke; *ibid.*, 18, 281 (1981).
- d) B. Baasner and E. Klauke; *ibid.*, 19, 533 (1982).
- 7) W. R. Hasek, W. C. Smith, and V. A. Engelhardt; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 543 (1960).
- 8) A. B. Cowell and C. Tamborski; *J. Fluorine Chem.*, 17, 341 (1981).
- 9) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S. Murakami, and T. Nakano; *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1247 (1978).
- 10 a) Y. Kobayashi and I. Kumadaki; *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4095.
- b) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, and I. Kumadaki; *ibid.*, 1979, 4071.
- 11) T. Kitazume and N. Ishikawa; *Chem. Lett.*, 1981, 1679.
- 12) N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, and L. M. Yagupolskii; *Synthesis.*, 1980, 932.
- 13) K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, and K. Kondo; *Chem. Lett.*, 1981., 1719.
- 14) 小林四郎; “有合化”, 31, 935(1973).
- 15) J. E. Huheey; *J. Phys. Chem.*, 69, 3284 (1965).
- 16) G. A. Olah and T. Ohyama; *Synthesis.*, 1976, 319.
- 17) 梅本照雄; “有合化”, 41, 251 (1983).
- 18) S. P. Makarov, A. Ya Yakubovich, A. S. Filatov, M. A. Englin, and T. Ya Nibiforova; *Zh. Obshch. Khim.*, 38, 709 (1968).
- 19) T. Umemoto and H. Tsutsumi; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 631 (1983).
- 20) T. Umemoto and O. Miyano; *J. Fluorine Chem.*, 22, 91 (1983).