

温和な条件下で亜鉛試薬を用いる パーフルオロアルキル基導入反応の開発

○王 軒^{1,2} 尾崎 孝爾³ 滝田 良^{2,3} 内山 真伸^{2,3}

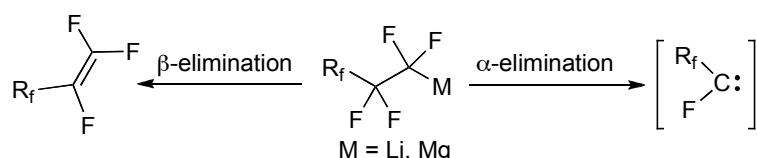
(1. 東京医歯大 2. 理研基幹研 3. 東大院薬)

【序論】

フッ素官能基は特有の化学、物理特性や生物活性を持つことから、医学・薬学・農学・材料科学における重要な基本構造となっている。近年、フッ素有機化合物について研究開発が活発に行われ、多くの分野への応用を展開している。例えば、放射性同位体 ¹⁸F を用いた PET (Positron Emission Tomography) や F-MRI 技術の進歩により、フッ素原子を含む化合物をトレーサーとして用いることで生体内の分子や細胞の挙動を捉える研究も近年急速に進められている。¹⁾ したがって、CF₃ 基や パーフルオロアルキル基 (C_xF_y) を目的の位置に合成の終盤で簡便に/迅速に/化学選択的に導入可能な反応が熱望されてきた。

一方で、CF₃⁻ や C_xF_y⁻ を用いる合成法は大変少なく、その開発が重要課題となっている。フッ素の化学では通常の有機化学における方法論がそのまま適用できないため、その合成には困難が伴うことが知られている。例えば有機金属試薬を用いる求核的導入法は有力なフッ素官能基導入法の一つであると考えられるが、リチウム試薬、Grignard 試薬などの金属反応剤を用いると、-78 °C などの極低温下においても金属とフッ素の相互作用により容易に分解

Scheme 1. Drawback of traditional R_F-Metal species



反応が進行し、フッ素合成化学への応用が限られている (Scheme 1)。²⁾

【方法と結果】

1. 反応条件

C₄F₉I をモデル基質として用いて種々の亜鉛試薬とのハロゲン-亜鉛交換反応を Et₂O 溶媒を用いて検討を行った (Table 1, Entry 1-4)。その結果、Entry 2 に示す系内で調製した

Table 1. Screening of zinc reagents for halogen-zinc exchange

Entry	Zinc reagent	(Prepared from)	Yield (%)
1	MeZnCl	(ZnCl ₂ + 1 MeLi)	0
2	Me ₂ Zn	(ZnCl ₂ + 2 MeLi)	62
3	Me ₃ ZnLi	(ZnCl ₂ + 3 MeLi)	0
4	Me ₄ ZnLi ₂	(ZnCl ₂ + 4 MeLi)	0
5*	Me ₂ Zn	(LiCl-free)	0
6*	Me ₂ Zn·2LiCl	(Me ₂ Zn + 2 LiCl)	43 (89**)

*LiCl-free commercial Me₂Zn solution was used.

**Under optimized conditions in THF.

Me₂Zn を用いるとハロゲン-亜鉛交換反応が 0 °C でも円滑に進行し、その後ベンズアルデヒドと反応を行うことで、期待したアルコール生成物が得られることが判明した。一方、市販されている Me₂Zn を用いたところ生成物は全く得られなかったこと(Entry 5)より、系内に副生していた LiCl の重要な役割を見出した。さらに、反応条件ならびに亜鉛試薬を種々検討した結果、THF 中 Me₂Zn を用いた場合が最も良い収率で目的生成物を与えた(Entry 6)。

2、基質一般性

最適条件を用い、各種 R_fI との交換反応とそれに続く、ベンズアルデヒドへの付加反応を検討した。その結果、炭素鎖の長さに関係なくハロゲン-亜鉛交換反応が高収率で進行し、対応するアルコール生成物が得られた。また、C₄F₉I と各種のアルデヒド類との反応も検討した。その結果、アリール基上の官能基に関わらず、またピリジン、チオフェンのような複素環を持つアルデヒドでも高収率で対応する生成物が得られた。さらに、C₆F₅I を用い、検討したところ目的物が高収率で得られ、本反応はパーフルオロアリールハライドに対しても有用であることが示唆された。

3、LiCl の安定化効果

R_fLi の不安定性と本反応において LiCl の安定化効果の起源を検証した。C₂F₅Li をモデル化合物として用い、密度汎関数法によりフッ素とリチウムの脱離反応経路(Figure 1)を計算した。その結果、C₂F₅Li の β脱離活性化エネルギーはわずか 12.2 kcal/mol、低温

下でも分解反応が進行しうることが分かった。一方、C₂F₅ZnMe・LiCl をモデル化合物として検討した結果、本反応の活性種は、Cl が Zn に配位したハロゲンアート錯体であると考えられ、その分解反応の活性化エネルギーは 28.4 kcal/mol まで上がることが判明した。この高い脱離エネルギーにより、本反応は温和な条件で進行することができると考えられる。

【引用文献】

- 1) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.
- 2) Burton, D. J.; Yang, Z.-Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 189-275.

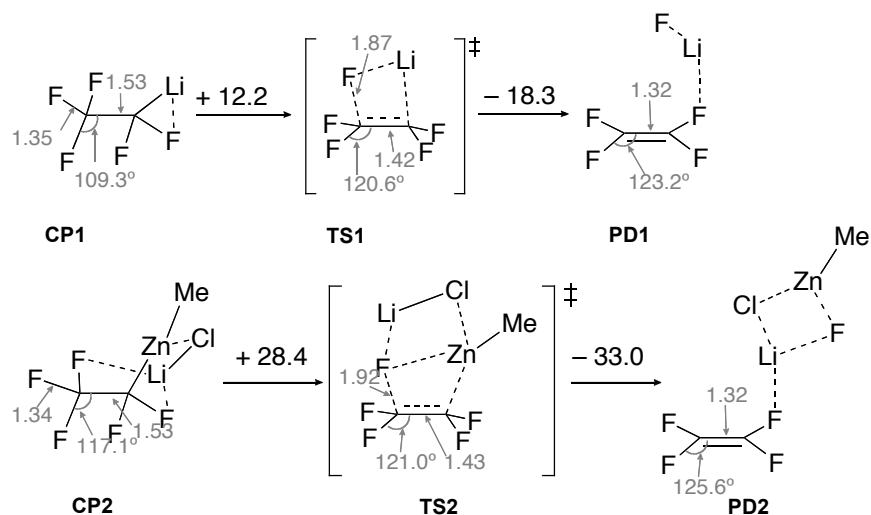


Figure 1. Decomposition reaction pathway of R_f-Li and Cl-coordinated R_f-alkyl-zincate. Energy changes at the B3LYP/6-31+G* level are shown in kcal/mol on the arrows and bond lengths are shown in angstrom (Å).