

寄稿論文

使い易くて有用なフッ素導入試薬の開発

フロリダ大学化学科

梅本 照雄

1. はじめに

筆者がフッ素化学を始めたのが1978年なので47年前である。当時、フッ素化学はまだ特殊といえる分野であった。フッ素原子は最大の電気陰性度、水素原子に近い大きさ、強いC-F結合の形成能力と際立った特性をもち、当時すでにフッ素原子の広い分野での応用—医薬、農薬、機能物質への応用—が示されていた。当時、在籍した財団法人相模中央化学研究所は有機合成化学が活発で、なかでも硫黄原子の特徴を活かした有機合成が盛んであったが、それに続く化学をと考えてフッ素化学を開始した。フッ素化学は最高の反応性と極めて強い毒性、腐食性のフッ素ガス (F_2) に代表される危険な分野という認識であったが、フッ素化学を始めるからには、それを克服しないと新しい分野は切り開けないという信念があった。一方で、有機フッ素化合物は事実上、例外を除き自然界には存在しないため、フッ素化学の発展には、有用なフッ素原子の導入法の開発が必須であり、そして、有機フッ素化学の発展・普及には取り扱い易いフッ素導入試薬の開発が不可欠と考えた。以上の考えをもとにこれまで数多くのフッ素の導入試薬を開発した。最初に高原子価ヨウ素試薬の求電子ペルフルオロアルキル化剤 (FITS)¹⁾ と求電子2,2,2-トリフルオロエチル化剤 (FMITS)^{1c,2)} の開発、ラジカル性試薬のトリフルオロメチル化剤 (TNS-B,³⁾ TNS-Tf⁴⁾、そして、 F_2 を基にした最初の安定で活性な求電子フッ素化剤の*N*-フルオロピリジニウム塩シリーズ⁵⁾ (F-Plus試薬を含む)、*N*-フルオロピリジニウム-3-スルホナート塩シリーズ⁶⁾、*N,N'*-ジフルオロ-*N,N'*-ジピリジニウム塩シリーズ⁷⁾ (MEC-31/SynFluorを含む) の開発、そして、求電子トリフルオロメチル化剤の*S*-, *Se*-, *Te*-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオ-, セレノ-, テルロフェニウム塩シリーズ⁸⁾ (Umemoto試薬を含む) とその分子内塩シリーズ⁹⁾ の開発、さらに、高活性の CF_3 -オキシニウム塩試薬、*O*-(トリフルオロメチル)ジベンゾフラニウム塩¹⁰⁾、そして、安定かつ高活性の求電子フッ素化剤の1,4-ジフルオロジアゾニビスクロ[2.2.2]オクタン塩¹¹⁾を開発した。これらの試薬の内容に関しては筆者の論文を参照頂きたい。本稿では、紙面の都合上、その後の今世紀年に入ってから筆者らの開発した試薬1-9 (図1) に関して紹介したい。

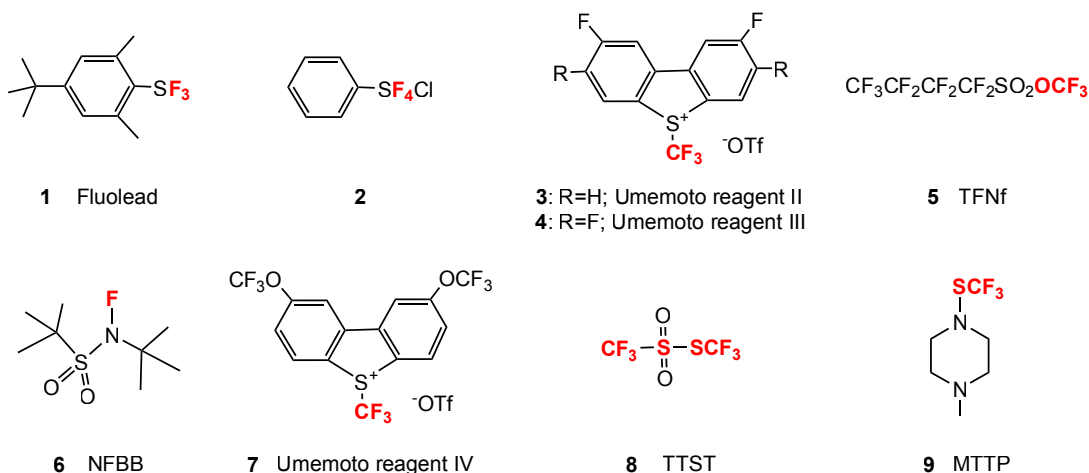
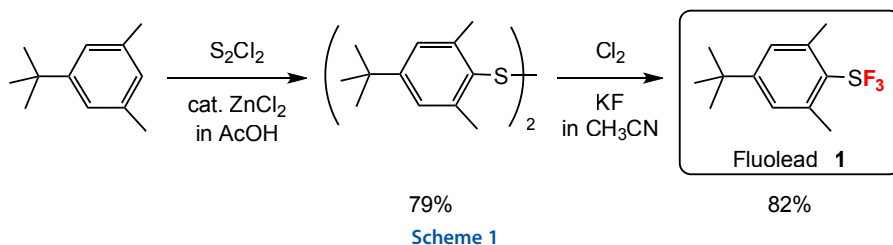


図1

2. 2000 年以降のフッ素導入試剤の開発

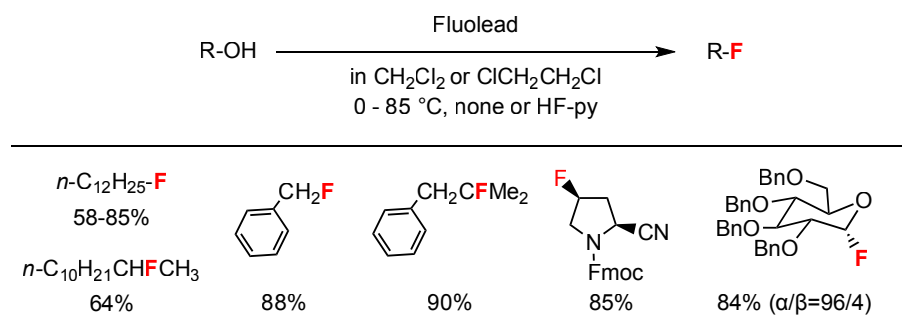
2-1. フルオリード®:4-(*tert*-ブチル)-2,6-ジメチルフェニルサルファートリフルオリド **1**の開発¹²⁾

硫黄原子の特徴を活かした脱酸素フッ素化剤の最初の試薬はSF₄¹³⁾であるが、これは毒性の強い気体で使い難い試薬であった。これを解決した試薬が1975年に発表された、液体のジエチルアミノサルファートリフルオリドEt₂N-SF₃ (DAST)¹⁴⁾であった。DASTは反応性も高く乾燥条件で取り扱いのできる試薬であったが、強い発煙性に加え、致命的な欠陥として自己発熱性の爆発性物質であった。この発煙性と爆発性の問題を解決したものがフルオリード® (Fluolead®) **1**¹²⁾である。**1**の熱安定性は高く、DSC分析でその分解点は232 °Cである。DASTと違って発煙性がなく空気中で取り扱える。しかしながら、空気中ではゆっくりと湿気を吸って分解するので、空気中の取り扱いはできるだけ短時間で終わることがコツである。**1**は工業的な使用を意図したもので、非常に安価な原料を用いて2段階で収率よく製造される (Scheme 1)。製造には乾燥条件が必要である。市販されている**1**は純度90%以上と表示されているが、これは製造の単離工程で湿気で部分加水分解が起こってしまうためである。



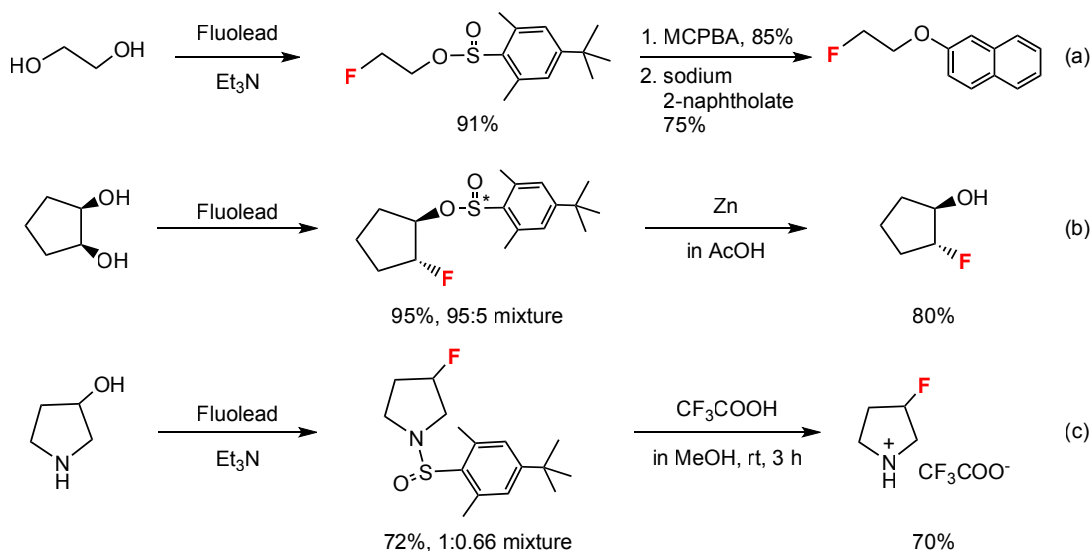
1の高い熱安定性は製造・貯蔵のための実用的評価である熱暴走危険性評価試験 (ARC法)により**1**の熱分解による自己発熱の開始温度が170 °Cであるということからわかる¹⁵⁾。**1**はそのような高温にも耐えられるので、**1**の反応は非常に応用範囲が広いといえる。アルコール、アルデヒド、ケトン、カルボン酸を高収率でフッ素化できる。反応容器はフッ素樹脂製容器が強く勧められる。Scheme 2 には、アルコールをフッ素化する

例を示した。1によるフッ素化には酸触媒 (HF)が必要であるが、アルコールのフッ素化の場合は第一段階の反応でHFが生じるので加える必要はない。反応を加速するためにHF-py (7:3) (Olah試薬)を加えると高収率で生成物が得られる。フッ素化は立体反転で進む。



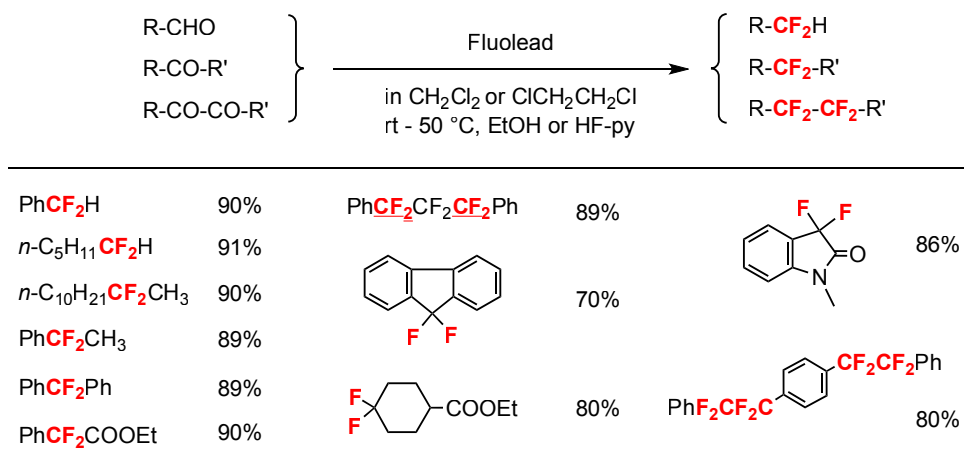
Scheme 2

ジオールやアミノアルコールとの反応では高選択的な脱オキシフルオロアリアルスルフィニル化反応が起こり、フルオロアリアルスルフィニル化された化合物が収率よく得られる (Scheme 3)。アリアルスルフィニル基は活性基あるいは保護基となる。Scheme 3.aに示すように、酸化して強脱離基のアリアルスルホナートに変換して他の有用な化合物に誘導できる。また、亜鉛もしくはトリフルオロ酢酸で脱スルフィニル化できる (Scheme 3b,c)。



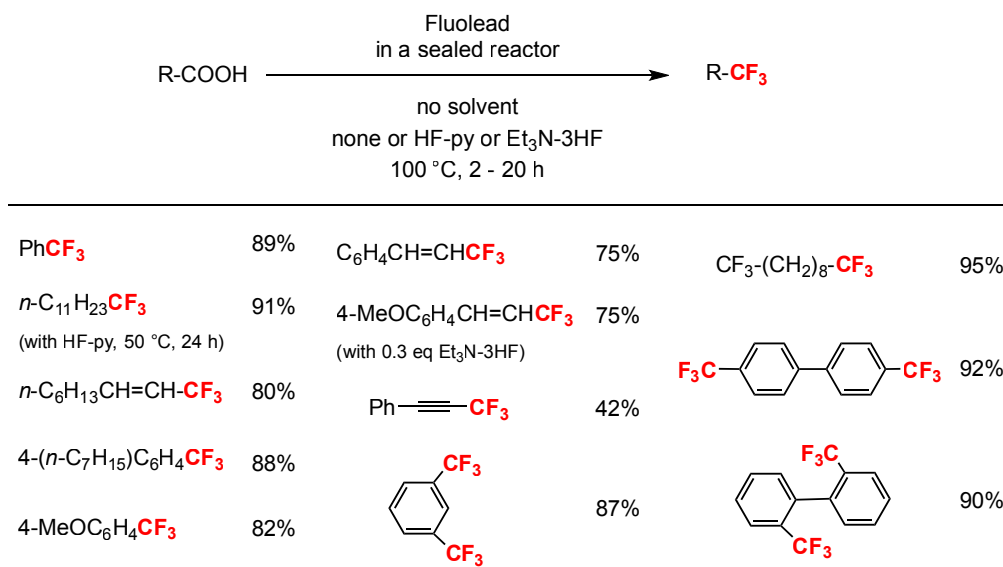
Scheme 3

Scheme 4は1によるカルボニル基のジフッ素化の例を示す。DASTはエノール化しないケトンにはフッ素化が困難であるが、1は触媒量のエタノールの添加 (HF発生)やHF-py (7:3)のような酸添加で高収率で目的のジフッ素化体が得られる。また、ジケトン (-COCO-) のフッ素化も容易で、これによって高収率でテトラフルオロエチレン (-CF₂CF₂-) 化合物が得られる。反応溶媒はジクロロメタンやジクロロエタンのようなハロゲン化溶媒を通常用いるが、ヘキサン、トルエンのような無極性溶媒も用いることができる¹⁶⁾。



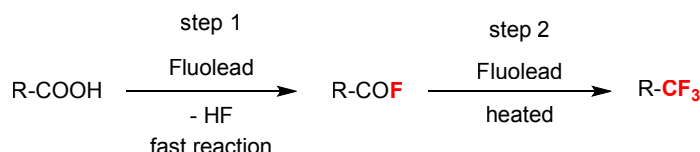
Scheme 4

Scheme 5はカルボン酸の**1**によるトリフルオロメチル化への変換の反応例を示す。**1**は多くのカルボン酸化合物を容易な反応条件で高収率でトリフルオロメチル化合物へ変換できる。この反応が**1**の最大の利点ともいえる。この変換はDASTでは困難であり、唯一、SF₄によって可能であった。しかし、SF₄は毒性のガスで多くの場合に高温の反応が必要であるので、熟練を必要とし、標準的な実験室では非常に困難であった。



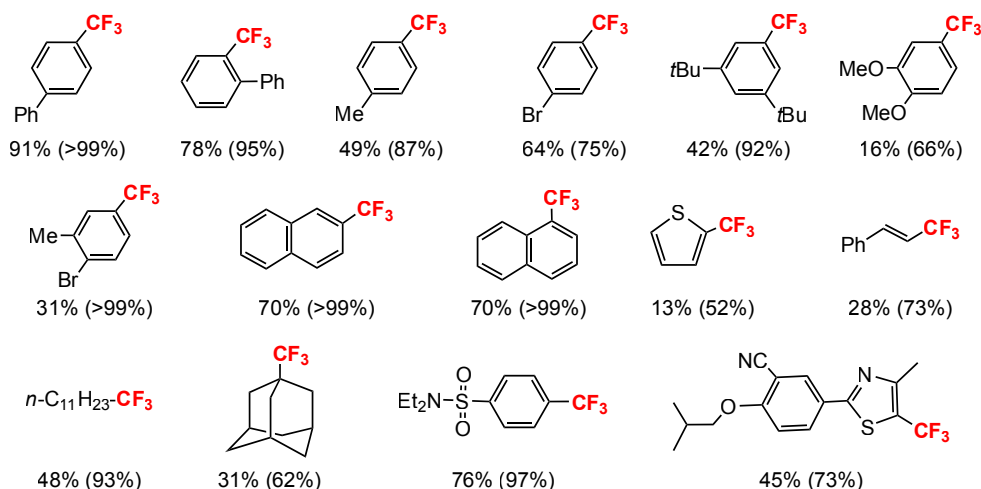
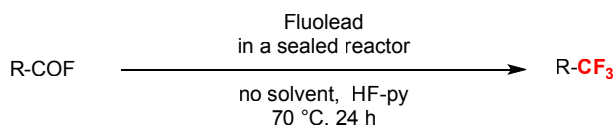
Scheme 5

密閉のフッ素樹脂製の反応容器中、無溶媒、100 °Cの条件下でカルボキシ基を高収率でトリフルオロメチル基へ変換できる。この反応は第一ステップのカルボン基と**1**との反応で生じる腐食性のHF（沸点19 °C）が触媒となるので、密閉できる容器が必須である (**Scheme 6**)。この反応はたとえば芳香核のオルト位に大きな置換基（例：フェニル基）があっても立体障害を受けず収率良くCF₃化合物が得られる(**Scheme 5**, 末尾の例)。



Scheme 6

その第一ステップの反応は非常に早いので、室温下、あるいは、氷浴冷却下でカルボン酸と**1**を混合して直ちに密栓し、その後に100 °Cに加熱することが肝要である。このように反応は無添加で行えるが、HF源としてHF-py (7:3)のような添加剤を加えると反応は50 °Cで効果的に起こる。興味ある反応例としてけい皮酸との反応は無添加で無溶媒の反応条件で目的化合物 (PhCH=CHCF₃)が収率よく (75%)で得られたが、4-メトキシけい皮酸の場合、同じ条件では複雑な混合物が得られた。しかし、Et₃N(HF)₃を0.3当量を加えた条件で行うと75%の収率で目的物が得られた。この理由はHFに比べ酸性度の低いEt₃N(HF)₃が副反応を抑えたために目的物が収率よく生成したものと考えられる。

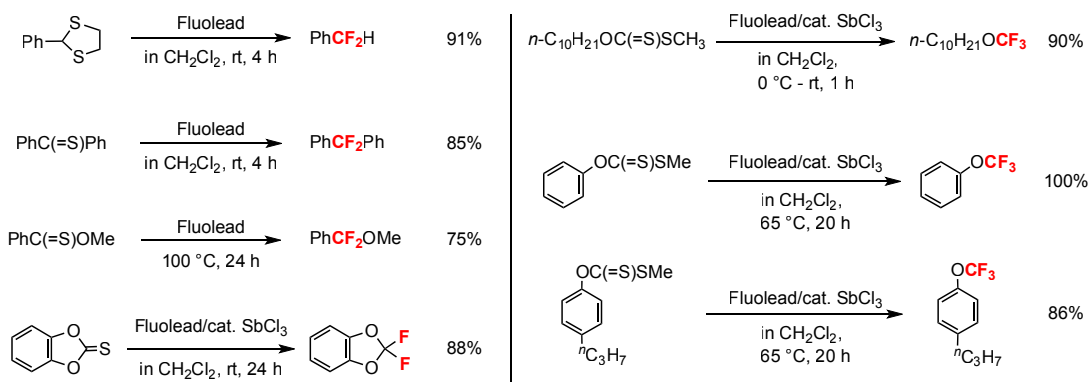


Yields are isolated yields. The parentheses are ¹⁹F NMR yields.

Scheme 7

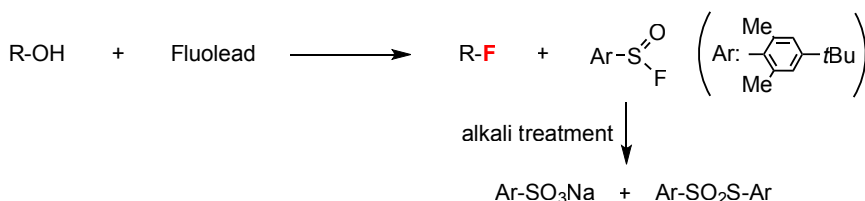
カルボン酸のCF₃化合物への変換は中間に酸フルオリドを経由する反応であるが、後に柴田らは酸フルオリドを出発物質として**1**とHF-py (7:3) (Olah試薬)を用い、温和な条件下 (70 °C、24 h)、無溶媒で高収率でトリフルオロメチル化合物を得ている¹⁷⁾。Scheme 7にその多数の反応例を示した。多くの場合にはほぼ定量的かそれに近い反応である。なお、単離収率で収率の低い場合があるが、これは一般的にフッ素化合物は揮発性・昇華性が高いので、単離工程で一部が損失した結果である。

1は硫黄化合物の脱硫フッ素化反応も高収率で達成できる。具体的な例をScheme 8 に示す。**1**はチオアセタール、チオケトンを経由してジクロロメタン中で室温で容易に目的のジフルオロ化合物を高収率で与える。無触媒でチオエステルは100 °Cで、SbCl₃触媒でチオカーボナートは室温で相当するジフルオロ化合物を与える。S-メチル-ジチオカーボナートはSbCl₃触媒存在下で高収率でCF₃O基へ変換される。



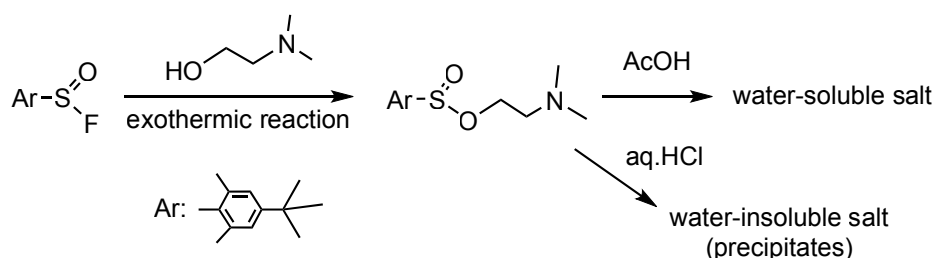
Scheme 8

以上のように**1**は使いやすい上、非常に汎用性のある脱酸素フッ素化剤であり、東京化成工業 (TCI)より市販されている。なお、**1**の使用にあたり、反応の後処理に関して知っておくべき重要なことがある。**1**はフッ素化反応した後、副生成物として ArS(O)F [Ar =4-(*tert*-butyl)-2,6-dimethylphenyl]を生じるが、この ArS(O)F が親油性の強い*tert*-ブチル基と2個のメチル基がベンゼン環上に置換しているため、通常の PhS(O)F とは性状が大きく異なり、アルカリ性の加水分解が遅い上、不均化反応を起こして ArSO_3Na と ArSO_2SAr を生じる (Scheme 9)。 ArSO_3Na は一種の界面活性剤なので水洗工程で層分離が良くない上、有機層に多量の ArSO_2SAr がフッ素化生成物と共に残る。なお、小スケールの場合、目的のフッ素化合物が少しでも極性化合物であれば、 ArSO_2SAr はヘキサンに易溶で非常に無極性化合物なので、シリカゲルのカラムクロマトで容易に分離できる。



Scheme 9

このため、**1**を用いた反応の後処理法としていくつかの方法がある。反応後、反応液に適量のエタノールを加えて攪拌して ArS(O)F を ArS(O)OEt へ変換させた後に後処理工程を行う方法 (方法1)¹⁶⁾、あるいは方法1の処理を行った後に30-35% H_2O_2 水—酢酸で酸化 ($\text{ArS(O)OEt} \rightarrow \text{ArSO}_3\text{Et}$)した後にアルカリ加水分解を行って水溶性の ArSO_3Na へ変換させた後に水洗工程を行ってすべての ArS(O) 部を有機層から取り除く方法 (方法2)¹⁶⁾、または反応液に氷浴下で必要量の2-(ジメチルアミノ)エタノールを加えて攪拌して ArS(O)F を $\text{ArS(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ へ変換させた後、酢酸を添加して水溶性の酢酸塩にして水洗するか、または、塩酸を加えて水に不溶の塩酸塩として濾過して除去する方法 (方法3)がある¹⁸⁾ (Scheme 10)。方法3が簡便かつ効果的で推奨される。

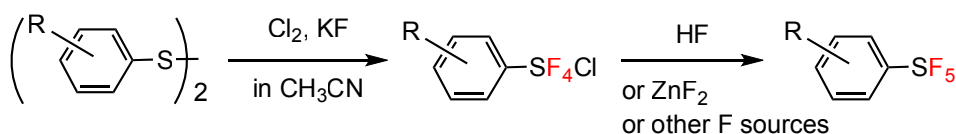


Scheme 10

* フルオリード® (Fluolead®)は、内蒙古永太化学有限公司の登録商標です。

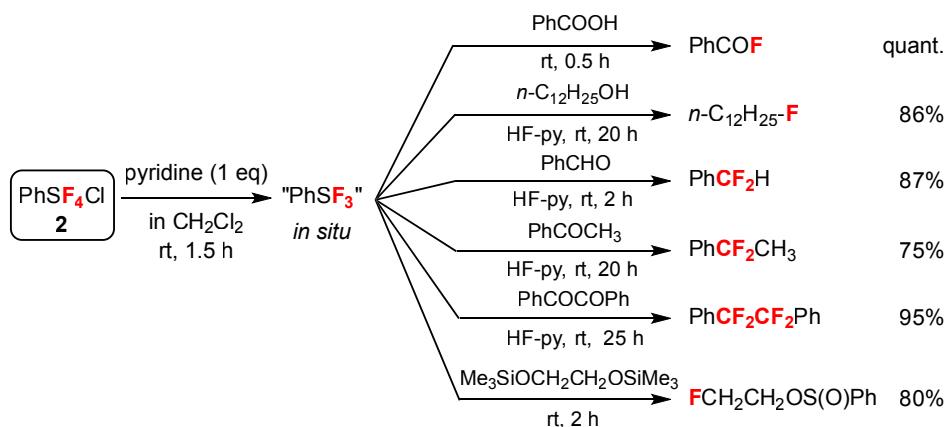
2-2 新試薬フェニルサルファークロロテトラフルオリド (PhSF_4Cl) **2**の開発¹⁹⁾

フェニルサルファートリフルオリド (PhSF_3)は古く1960年に合成され、その反応性が報告されたが²⁰⁾、合成法も高価な AgF_2 を用い、さらに反応性も低いため、顧みられなかった。筆者らは**1**が非常に優れたフッ素化剤であることがわかったので、その知見を用いて PhSF_3 の反応性を再検討した結果、**1**と同様の高い反応性を持っていることがわかった。しかしながら、難点は PhSF_3 は**1**と違い極度に湿気に敏感であるので、製造とその保存も困難であった。一方で、筆者らはジアリールジスルフィドから2工程からなるアリールサルファーペンタフルオリド (Arylsulfur pentafluoride, ArSF_5)の初めての実用的 (工業的)な製法を開発した²¹⁾ (Scheme 11)。その新プロセスの中間体アリールサルファークロロテトラフルオリド (ArSF_4Cl)は取り扱い易い物質であったので、その反応性に注目した。



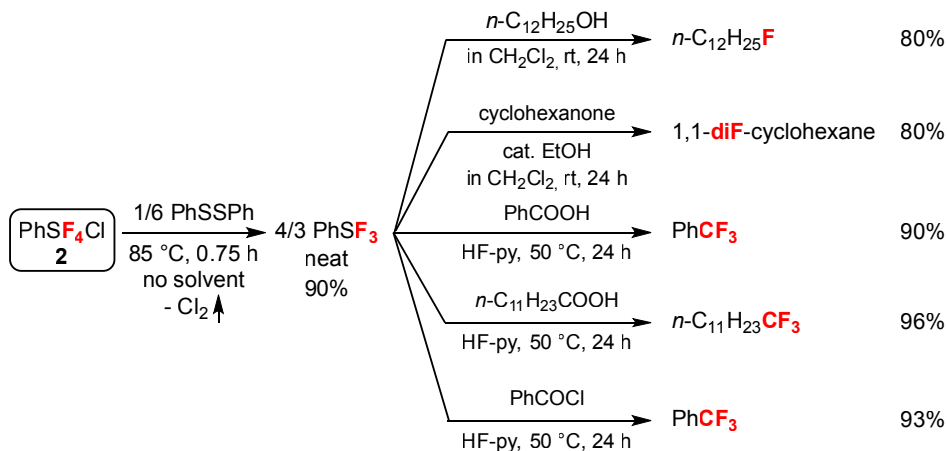
Scheme 11

検討の結果、フェニルサルファークロロテトラフルオリド **2** (PhSF_4Cl)は還元剤としてのピリジンと容易に反応して PhSF_3 を生成することを見出した。これにより取り扱い易い ArSF_4Cl から反応系内で湿気に極めて敏感な ArSF_3 を発生させて用いる方法を開発した。Scheme 12にこの方法による反応例を示した。室温で多くの場合、 HF-py (7:3)を加速剤として用い、高収率でフッ素化ができる。



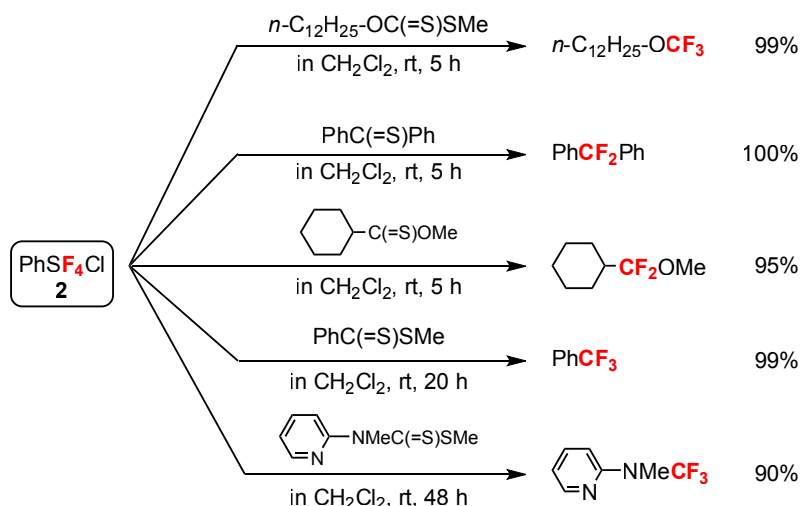
Scheme 12

また、無溶媒でPhSF₄Clは1/6当モルのPhSSPhと85 °Cに加熱すると容易に不均化反応を起こして塩素ガスを発生して高収率でPhSF₃ (4/3モル量)が生成することを見出した。これによって反応性の高いニートのPhSF₃を反応系内で合成することに成功した (この反応で生成するCl₂はガスなので窒素ガスのフローで容易に放出される)。このニートのPhSF₃を用いて、加速剤HF-pyなしでアルコールが高収率でフッ素化された。また、HF-pyを用いて50 °Cの温和な条件で、高収率でカルボン酸及びカルボン酸塩化物のトリフルオロメチル化が達成された (Scheme 13)。



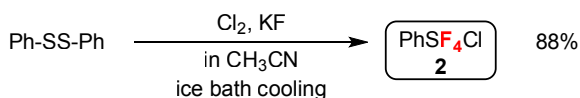
Scheme 13

また、PhSF₄Clは強い酸化力をもっているのもので、硫黄化合物の脱硫フッ素化反応にはPhSF₄Cl自身が優れたフッ素化試薬となることがわかった。Scheme 14にその反応例を示した。これらの反応ではC-S結合切断に必要な酸化反応に硫黄原子の高原子価 (VI)のエネルギーが使えるので、反応効率は極めて高い。



Scheme 14

PhSF_4Cl は工業的に PhSF_5 の製造の中間体として安価に製造できるので²¹⁾ (Scheme 15)、この方法とはりわけ工業的製法として有用といえる。



Scheme 15

残念ながら、現時点で**2**は試薬として市販されるには至っていない。しかし、乾燥条件が必要であるものの、ラボで比較的容易に合成でき、フッ素樹脂容器で室温で長期間保存できる。**2**は空気中の湿気には強く、重クロロホルム溶液に水を加えてもすぐには分解せず、半減期は5時間～8.3時間である。しかしながら、**2**のアセトニトリル溶液に2-3滴の水を加えると1時間で完全に分解するので、注意を要する。**2**の熱安定性は高く、フッ素樹脂容器中で100 °Cで134時間、150 °Cで48時間加熱しても分解は起こらない。

2-3 Umemoto試薬II、III: *S*-(トリフルオロメチル)-2,8-ジフルオロおよび2,3,7,8-テトラフルオロジベンゾチオフェニウムトリフラート **3**, **4**の開発²²⁾

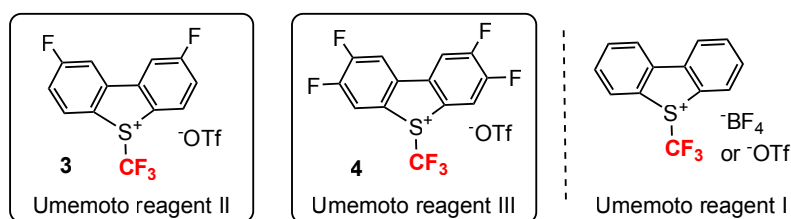
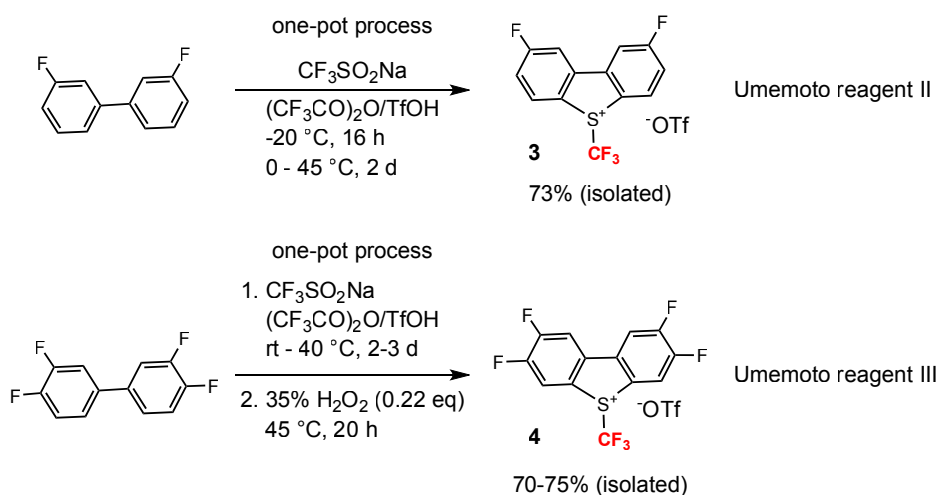
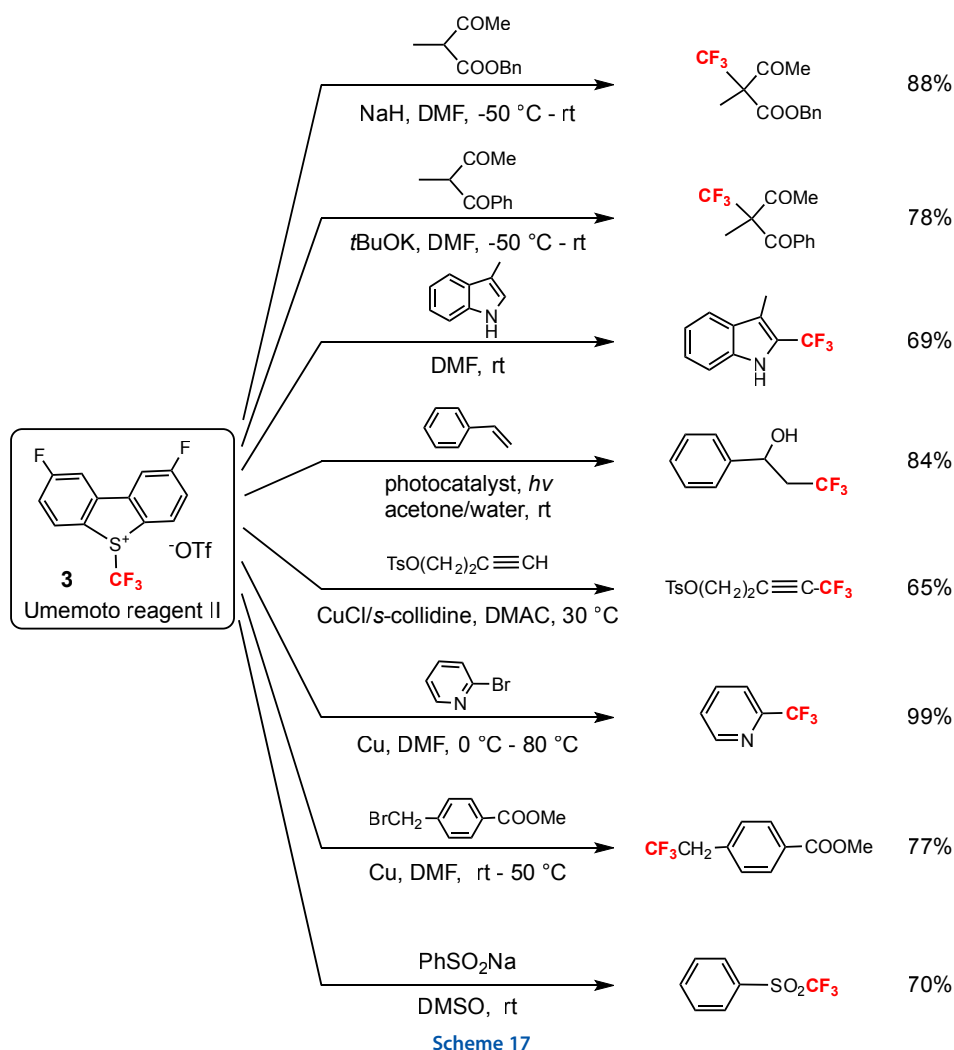


図2



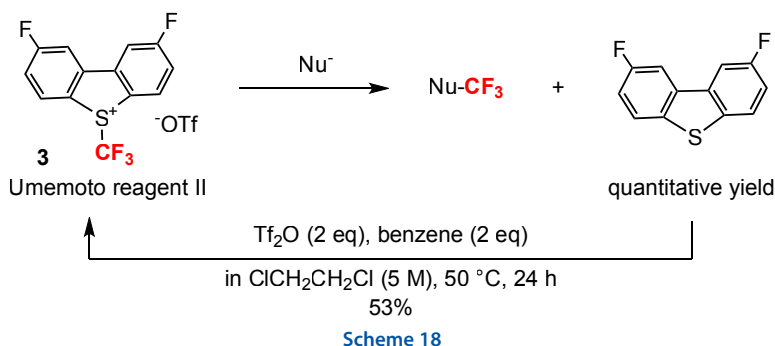
Scheme 16

求電子トリフルオロメチル化剤として著者らの開発した*S*-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウム塩 (TfO^- , BF_4^-)がUmemoto試薬I²³⁾としてよく知られているが、この試薬の合成には多段階の工程^{8d)}が必要であった。著者らは特定の位置にフッ素置換したビフェニルを用いてone potで合成のできる新しいUmemoto試薬II^{22a)}及びIII^{22a,b)}を開発した (Scheme 16)。これらの反応性はUmemoto試薬Iよりも高く、Umemoto試薬I<II<IIIの順であった。Umemoto試薬IIは合成反応の効率も良く大量合成も容易なので、商業化され市販されている。



Umemoto試薬IIの熱安定性 (分解点204 °C、吸熱38 J/g)はUmemoto試薬I (分解点153 °C、吸熱67 J/g)よりも大幅に向上し、しかも、分解は吸熱であるので、大量使用となる工業的な使用に好適である。Umemoto試薬IIIは原料の価格と合成効率に難点があり商業化には至っていない。

Umemoto試薬IIは、Umemoto試薬I^{8,23)}と同様の多種多様なトリフルオロメチル化反応が可能である。Umemoto試薬IIの代表的な反応例を**Scheme 17**に示す。種々の求核性基質に対し、良好なトリフルオロメチル化剤となる。Umemoto試薬IIを用いた時にはトリフルオロメチル化生成物と同時に定量的に2,8-ジフルオロジベンゾチオフェンが生成するが、これは**Scheme 18**に示すように少量のジクロロエタン溶媒でTf₂Oとベンゼンを用いて簡単にUmemoto試薬IIに再生できる²⁴⁾ (**Scheme 18**)。



Umemoto試薬IIを用いた興味ある多数の応用例がすでに報告されており²⁵⁾、また、その工業的な生産と使用が報告されている²⁶⁾。

2-4. TFNf:トリフルオロメチルノナフルオロブタンスルホナート **5**の開発²⁷⁾

近年、トリフルオロメキシ (CF_3O)基も興味を持たれ、その導入試剤の研究が盛んに行われている。トリフルオロメチルトリフレート ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCF}_3$)²⁸⁾が CF_3O 化剤として使用できることが報告されていたが、この化合物は高い揮発性物質 (沸点 19°C)であり、有機化学者にとって使い難いものであった。その後、図3に示すように、DNTFB²⁹⁾、TFMS³⁰⁾、TFBz³¹⁾、TFBO³²⁾といくつかの取り扱い易い CF_3O 基導入試剤が開発された。しかしながら、いずれも合成と反応に欠点を有していた。

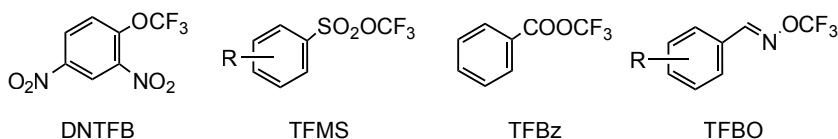
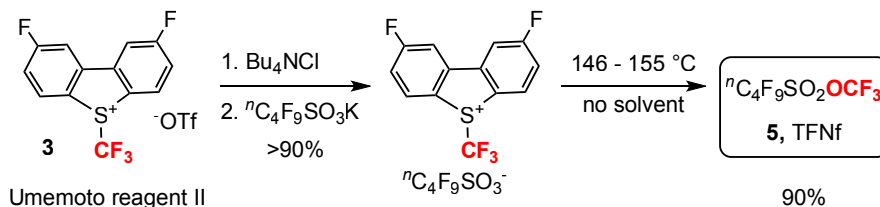


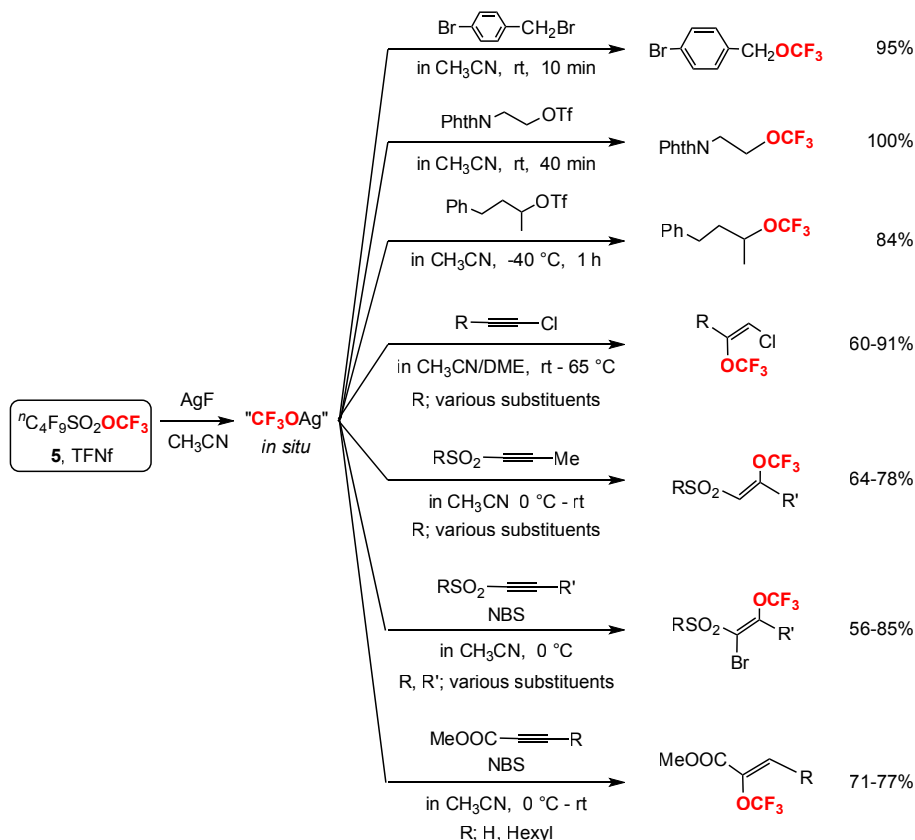
図3

著者らは工業的に製造されるUmemoto試薬IIを用いて取り扱い易く活性な試薬TFNf **5**を開発した (Scheme 19)²⁷⁾。本製造法はUmemoto試薬IIから3工程であるが、いずれの工程も大量合成が容易で、特に最終工程は無溶媒での熱分解であるので、生成物のTFNfは容易に留出で得られる。TFNfは沸点 $87\text{--}89^\circ\text{C}$ の取り扱い易い、無臭の無色液体である。



Scheme 19

TFNfは高い反応性を有する。AgFのような活性剤を用いて容易に溶液内でCF₃OAgを発生させることができ、次に示すように種々のCF₃O化反応が達成できる (Scheme 20)。TFNfはTCIより市販化されている。



Scheme 20

2-5. NFBB:*N*-フルオロ-(*N*-*tert*-ブチル)-*tert*-ブタンスルホンアミド 6の開発³³⁾

NFBBは活性アニオン種、特にアリアルリチウム、アルケニルリチウムのフッ素化に極めて有効である。これまで、アリアルリチウム、アルケニルリチウムのフッ素化にはNFSI (PhSO₂NFSO₂Ph)が用いられていたが、残念ながら多くの場合、低収率であった³⁴⁾。その理由は、水素引き抜き剤としても働く強塩基のリチウム試薬に対してNFSIは多くの反応点を持っているために、目的のフッ素化反応 (a)以外に水素引き抜き反応 (b)、並びに硫黄原子への求核攻撃 (c)が共存するためである (図4)。それに対し、NFBBは両端のかさ高い*tert*-ブチル基によってブロックされているため、フッ素化反応 (a)のみの反応となるので、収率が極めて高い。

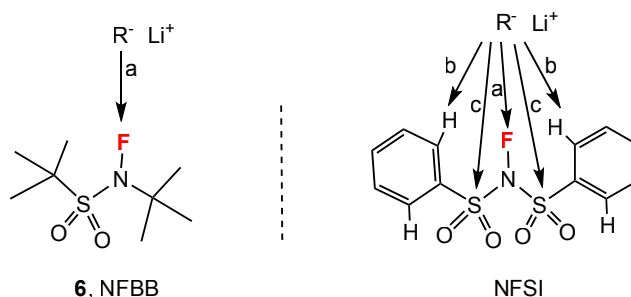
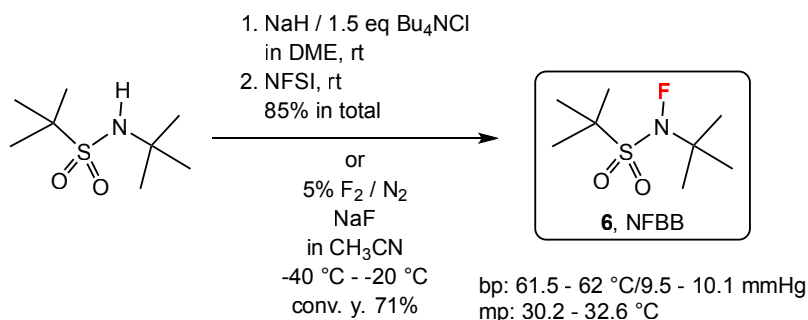
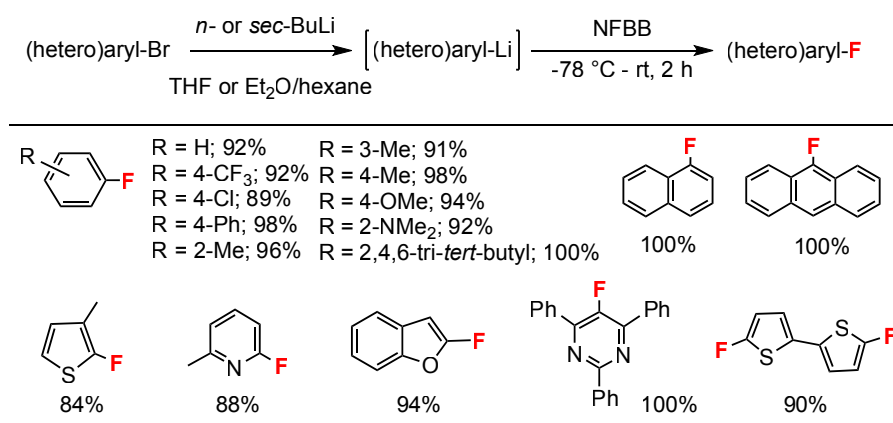


図4

NFBBの合成は工業的には安価なF₂を用いて行うことが勧められるが、実験室では取り扱い易いNFSIを用いて高収率 (85%)で合成することができる (Scheme 21)。なお、*tert*-ブチルアミド基は通常、高活性なF₂によって容易に切断されるが、幸運にもNFBBのような両端をかさ高い*tert*-ブチル基で保護された場合はその切断は抑えられ、好収率でフッ素化ができる (変換収率71%)。NFBBは熱的に安定な化合物で、通常の減圧蒸留で精製・単離できるので、大量合成に好適である。NFBBはTCIより市販されている。



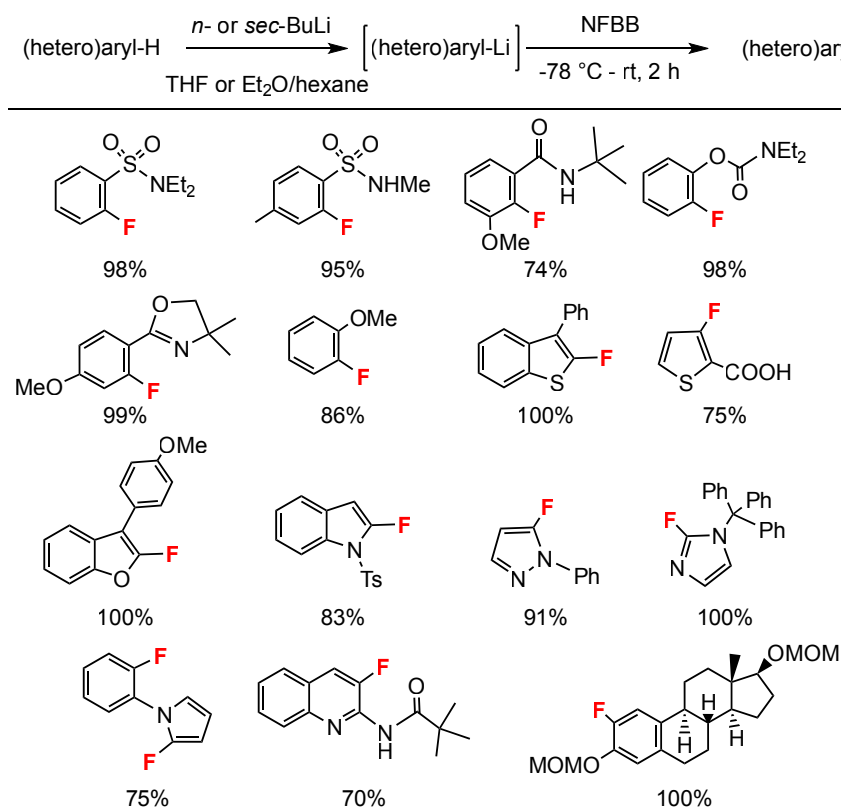
Scheme 21



Scheme 22

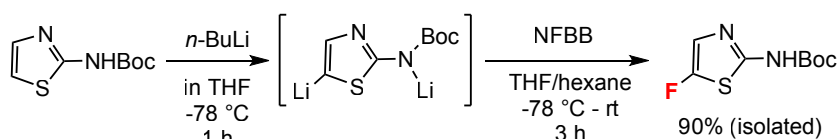
NFBBは芳香核リチウムおよびアルケニリチウムに対して、極めて優れた求電子フッ素化剤として働く。有機リチウムの発生方法はいくつかあるが、**Scheme 22**に(ヘテロ)アリアルプロミドから*n*-または*sec*-BuLiによるハロゲン交換反応を用いる方法で発生させた(ヘテロ)アリアルリチウムをNFBBでフッ素化した例を示した。いずれの場合も定量的か定量的に近い収率でフッ素化合物が得られる。

Scheme 23には種々の活性基を持つ(ヘテロ)アレーンのオルト位を位置選択的に脱プロトン化して得られる、(ヘテロ)アリアルリチウムのフッ素化の例を示す。位置選択的に高い収率で目的とするフッ素化合物が得られる。この方法は(ヘテロ)アレーンから直接に所望のフッ素化合物が得られるので、非常に有効な方法である。



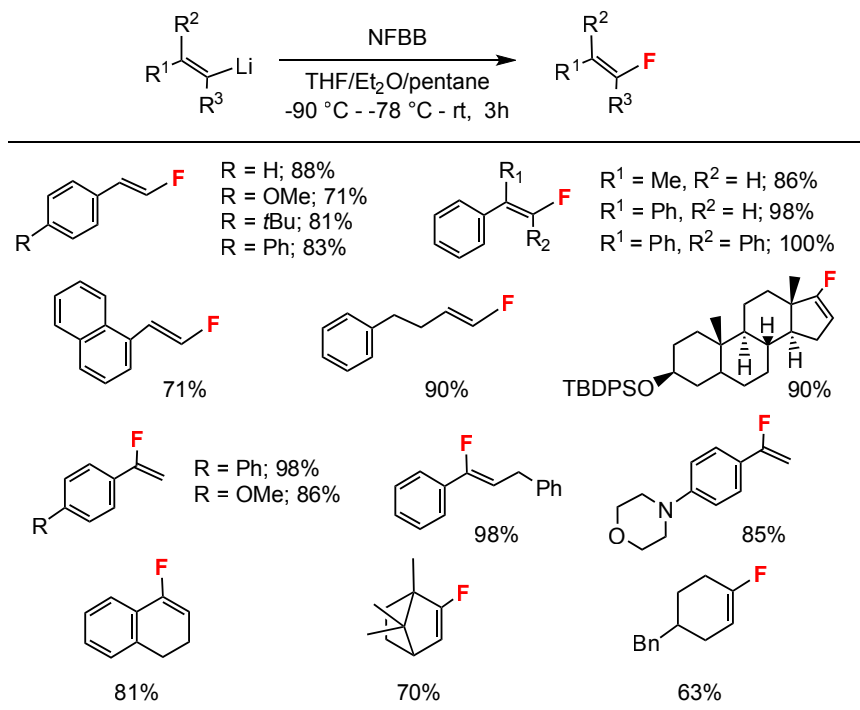
Scheme 23

本法の有用な応用例を**Scheme 24**に示す。NFBBを用いることで、医薬品中間体であるフッ素化体が高収率 (90%)で得られた。この合成は従来NFSIを用いて行われていたが、低収率であった³⁵⁾。



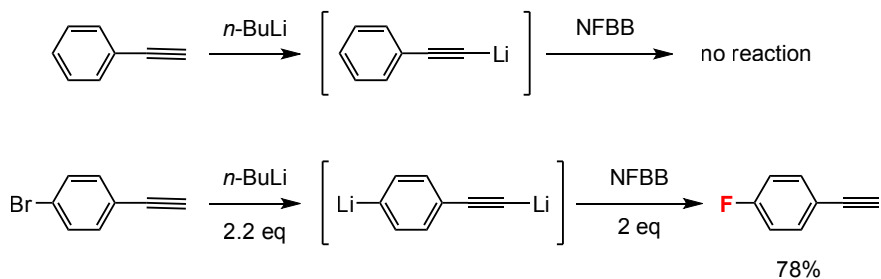
Scheme 24

NFBBはアルケニルリチウムのフッ素化も高収率で行うことができる (Scheme 25)。

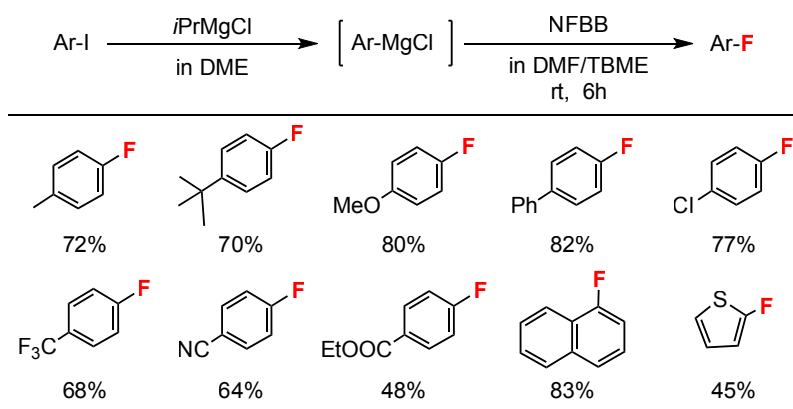


Scheme 25

興味あることに、三重結合のリチウムアセチリドはフッ素化できない。このことから、選択的に芳香核のリチウム塩のみのフッ素化ができる (Scheme 26)。



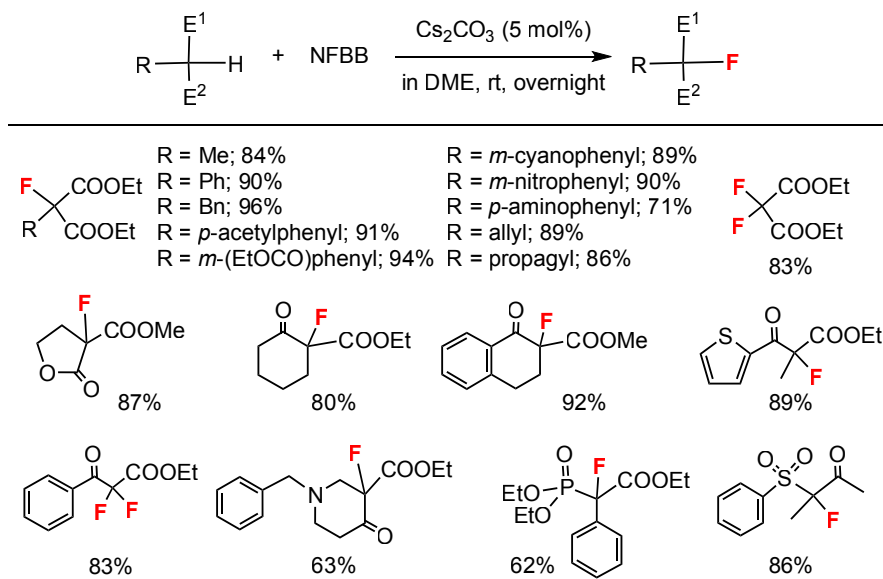
Scheme 26



Scheme 27

グリニャール試薬のフッ素化はNFSIを用いる方法³⁶⁾と*N*-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウム塩を用いる方法³⁷⁾が報告されているが、いずれの場合もLiClと錯体のグリニャール試薬を用いている。NFBBは通常のグリニャール試薬と反応して好収率でフッ素化生成物を与える (Scheme 27)。グリニャール試薬を用いる方法はリチウム塩を用いる方法と比べてエステル基やシアノ基などの官能基を持つ基質にも適応できるのが利点である。

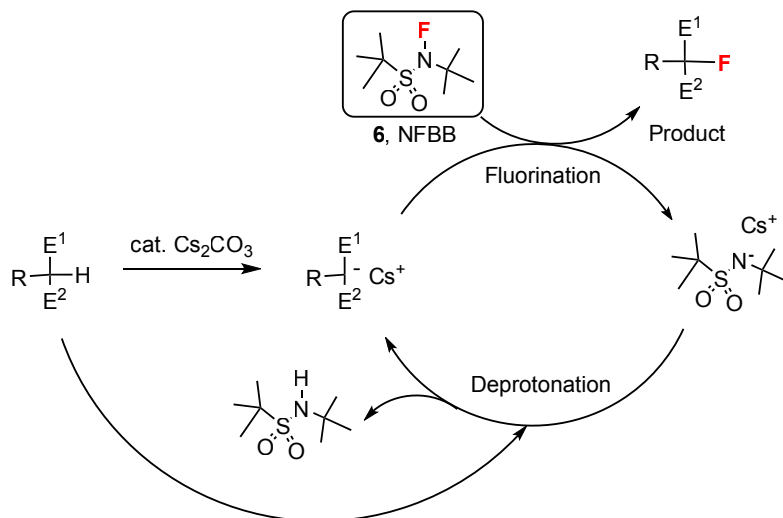
NFBBはこれまで報告例のなかった活性メチレン化合物の触媒的フッ素化ができる (Scheme 28)。本反応は触媒量 (5 mol%) の炭酸セシウムを用いてDME溶媒で室温、約12時間の温和な反応条件で多くの活性メチレン化合物のフッ素化が高収率で達成される。



Scheme 28

本反応の機構はScheme 29に示すように触媒のCs₂CO₃と反応した活性メチレン化合物のCs塩とNFBFが反応してフッ化生成物を与えると同時に生じた^tBuN[−](Cs⁺)SO₂^tBuが塩基として働き、これが反応が終結するまでサイクルする。著者らはこのフッ素化反応をSelf-sustaining fluorinationと記述した。

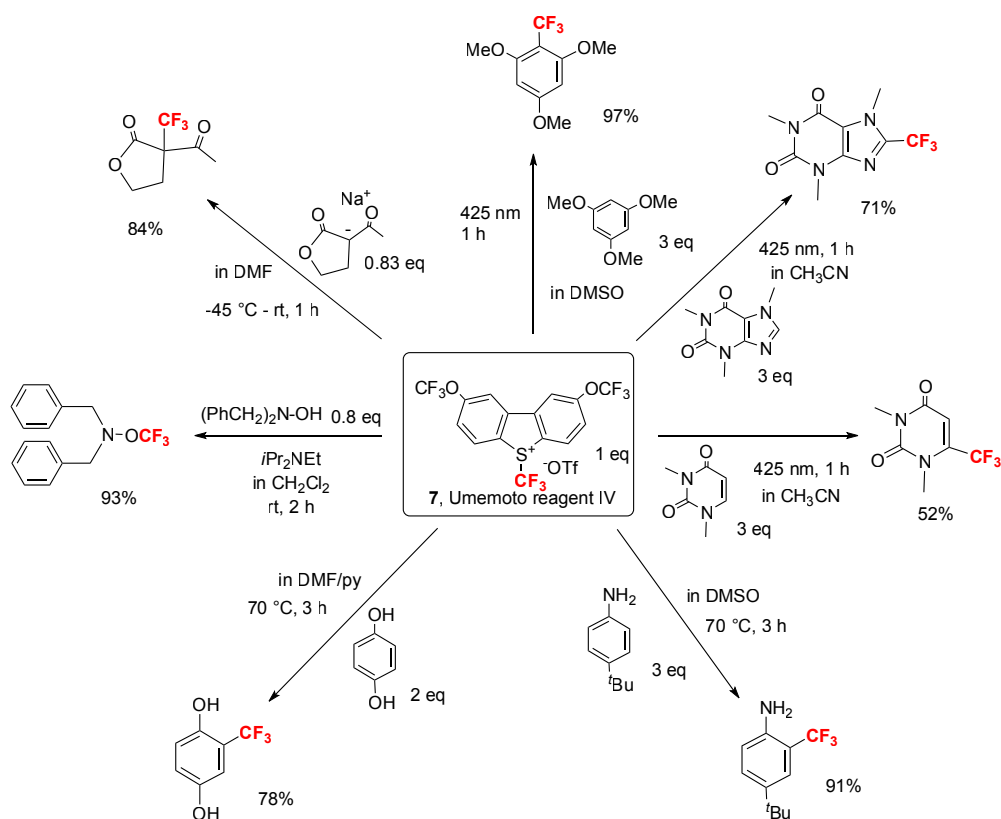
NFBFはEt₃Nとは反応しないように、NFBFを用いるもう一つの利点はNFBFの持つ酸化力の非常に弱いことにある。従って、アミノ置換基をもつ活性メチレン化合物も収率良く目的のフッ素化合物を得ることができる。これに反し、Selectfluorのような酸化力の強いフッ素化剤を用いるとアミノ基の酸化反応が起こる。



Scheme 29

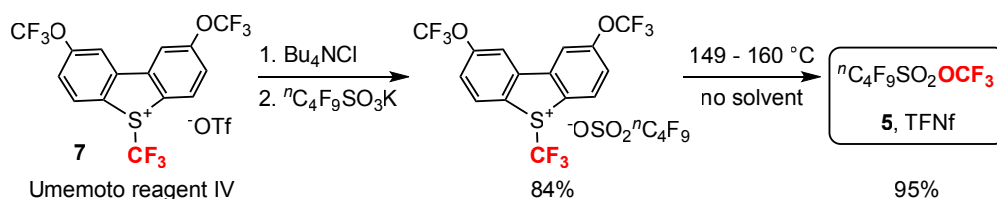
2-6. Umemoto試薬IV: *S*-(トリフルオロメチル)-2,8-ビス(トリフルオロメトキシ)ジベンゾチオフェニウムトリフラート 7の開発²⁴⁾

2-3章で記述したが、フッ素原子の電子効果を利用してビフェニル化合物からone-potで合成できるUmemoto試薬II、IIIを開発し、Umemoto試薬IIは合成の容易さから商業化された。しかしながら、Umemoto試薬IIには工業所有権 (US 10,155,739)があり、他者が商業用目的で使用するには所有権者の許可が必要であった。他の多くの使用者には新規の活性なUmemoto試薬が必要であったため、著者らは新しくCF₃O基がフッ素原子の(電子)効果に勝る効果があることに注目して、Umemoto試薬IIよりも高活性なUmemoto試薬IVを開発した。活性はUmemoto試薬IIIよりは劣るものの、合成はUmemoto試薬IIとはほぼ同様に合成し易い。原料の2,2'-ビス(CF₃O)ビフェニルは3-CF₃O-プロモベンゼンから高収率で合成できる。Umemoto試薬IVはより活性なためこれまで報告されたUmemoto試薬I、IIによる多数のトリフルオロメチル化反応がより効果的になると期待される。Scheme 30にその反応例を示した。活性メチレン化合物は同様に効果的にトリフルオロメチル化され、(ヘテロ)芳香核のトリフルオロメチル化はUmemoto試薬IIよりも優れる。顕著な差は*N,N*-ジベンジルヒドロキシアミンとの反応で93%の高収率で*O*-CF₃化合物が得られるが、Umemoto試薬IIを用いた場合は39%の収率であった。



Scheme 30

また、前述の2-4章で記述した CF_3O 化剤のTFNfはUmemoto試薬IVを用いて合成できる (Scheme 31)。各段階が高収率であり、最終物のTFNfの単離・精製が容易である。



Scheme 31

Umemoto試薬IVの利点の一つは、工業所有権を持たないので、商業目的に問題なく使用できる点にある。さらに、Umemoto試薬IVは高い脂溶性をもつ CF_3O 基を持つため有機溶媒に対して溶解力が優れている。このため、より広い適用が期待される。Umemoto試薬IVはTCIより市販されている。

2-7. TTST: S-(トリフルオロメチル)トリフルオロメタンスルフォノチオアート 8 の開発³⁸⁾

トリフルオロメチルチオ (CF₃S)基は強い電子求引性と最大級の高い脂溶性を有しているため、特に新規の医薬・農薬の開発の研究において興味を持たれている。そのため、有用なCF₃S基の導入試剤が求められている。なかでも応用範囲の広い求電子性のCF₃S導入試剤の開発が盛んに行われてきた。古くはCF₃SCI、CF₃SSCF₃が用いられたが、これらは毒性のガスで取り扱いが非常に困難であった。そのため、それに代わる取り扱い易いCF₃S基導入試剤として近年、非常に多くの新CF₃S化剤が開発された (図5参照)³⁹⁻⁵²⁾。図5に開発された年代とともに示した。

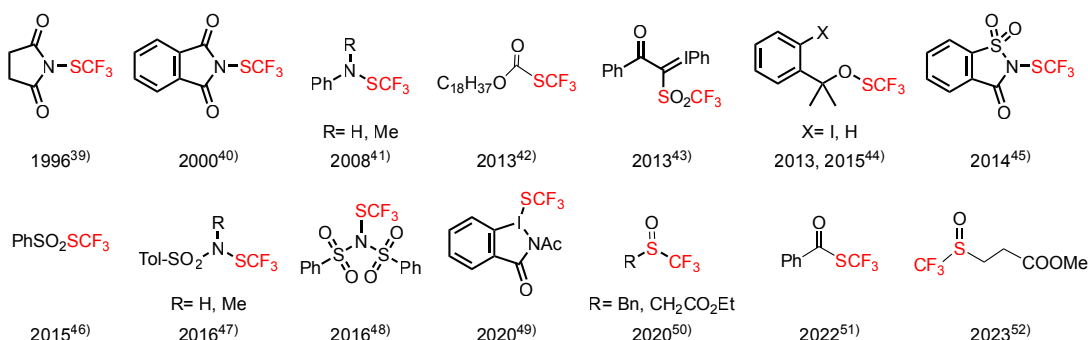
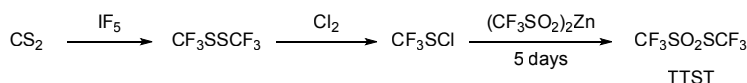


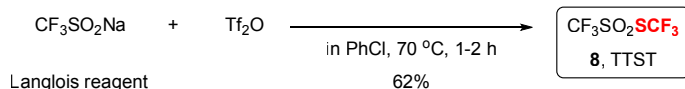
図5

これらの試薬の開発により、CF₃S化反応が大きく進展した。しかしながら、これらはCF₃S化合物の合成を目的とした視点からみると、試薬の合成が多段階、高価な原料が必要、あるいは、試薬の分子量が大きく原子効率が低いなどの欠点を有していた。筆者らはこれらの問題点を解決するべく検討した結果、新試薬TTST (S-trifluoromethyl trifluoromethanesulfonothioate) 8を開発するに至った。TTSTは古く1955年に合成されていたが、その反応性の研究はなかった。その合成はScheme 32 に示す3段階の製法であり、用いる反応剤、中間体の多くが取り扱いの危険な物質であった⁵³⁾。



Scheme 32

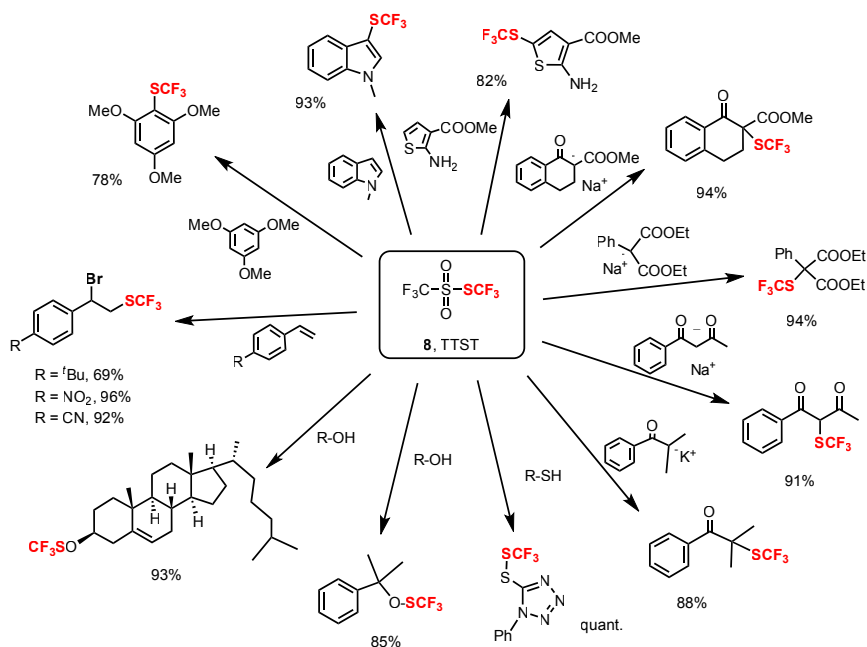
筆者らは安価なLanglois試薬とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf₂O)から一段階で合成する方法を見出した³⁸⁾ (Scheme 33)。TTSTは沸点66-69 °Cの熱安定性の高い無色透明の液体であり、空气中で問題なく取り扱いができる。



Scheme 33

TTSTはCF₃Sカチオン、アニオン、ラジカル種の発生源として働く、多様で汎用な試薬であることを見出した。以下にその反応例を示す。

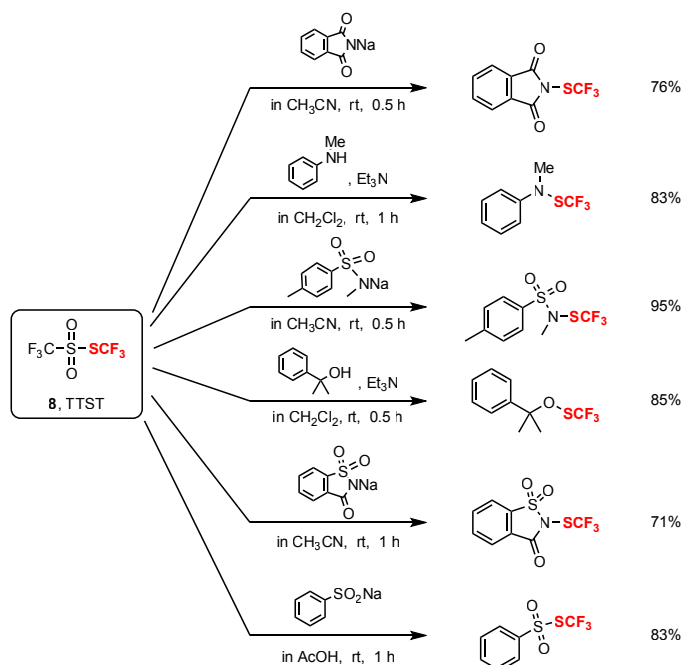
2-7-1. CF₃Sカチオン種の発生剤として³⁸⁾



Scheme 34

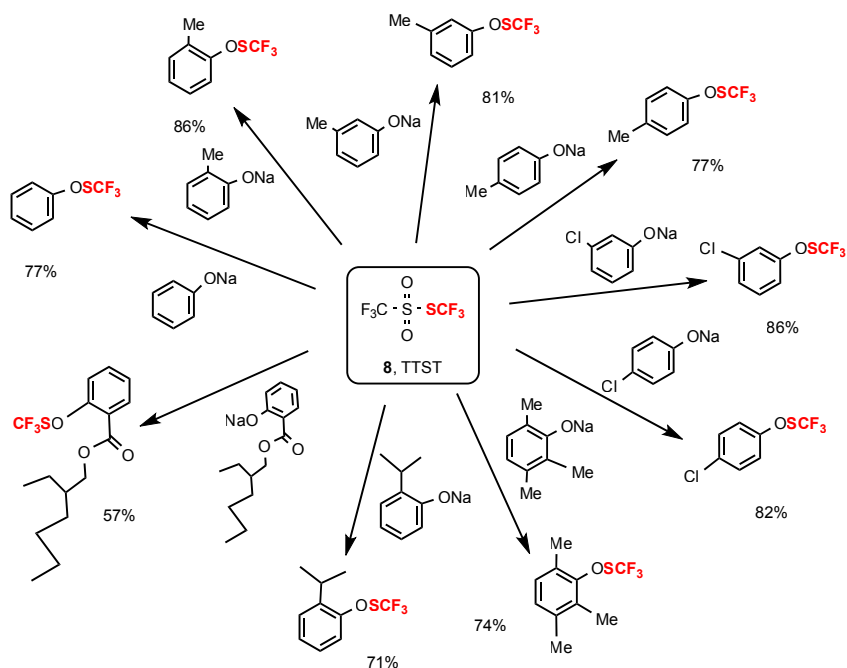
Scheme 34に示すように、TTSTは電子豊富な芳香核、不飽和結合、炭素アニオン種、チオール基、水酸基を温和な条件下、高収率でCF₃S化する。

TTSTの特長の一つは、**Scheme 35**に示すように、すでに開発された多くのCF₃S化合物を入手容易な原料から単ステップで高収率で合成できる点にある。



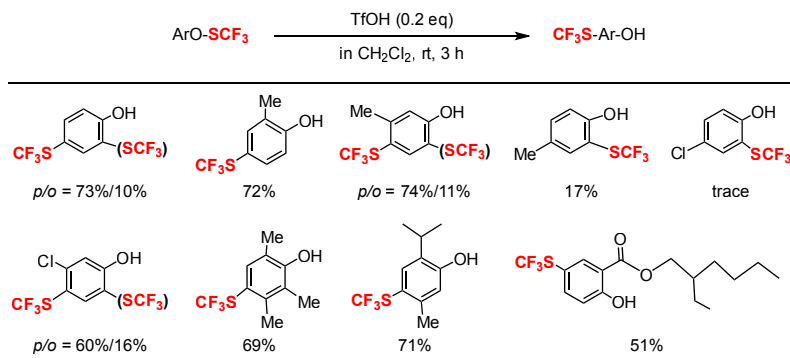
Scheme 35

TTSTはフェノールとは反応しないが、エーテル溶媒で低温から室温の条件でフェノキシドアニオン (ArO^-)と反応して新しい一連の ArOSCF_3 を高収率で生成することがわかった (Scheme 36)。



Scheme 36

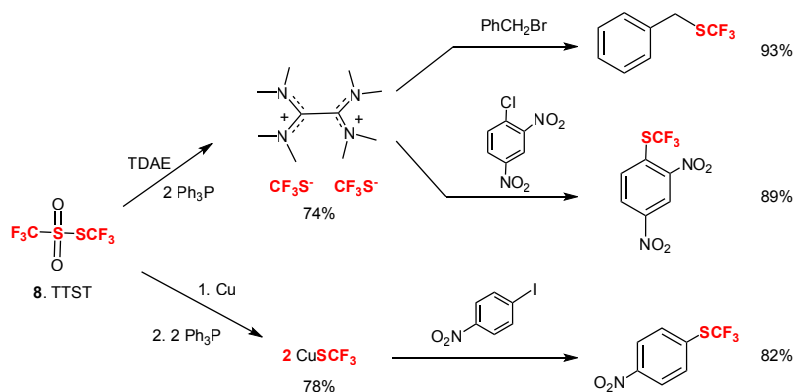
さらに ArOSCF_3 は酸触媒 (TfOH) 存在下、室温で容易に CF_3S 基の転位反応を起こして、主にパラ位置置換体を与えることを見出した (Scheme 37)。



Scheme 37

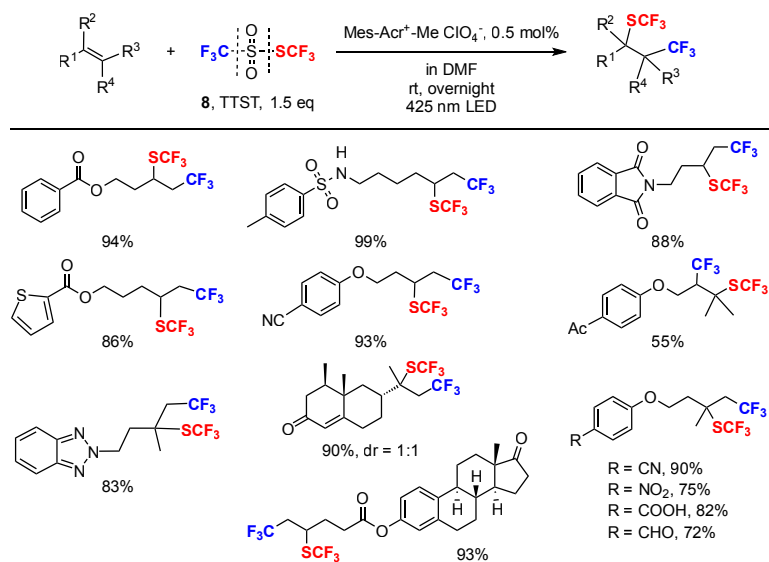
2-7-2. CF₃Sアニオン種の発生剤として³⁸⁾

TTSTはPh₃Pと還元剤を組み合わせることによってCF₃Sアニオン種を生成する。次の二つの反応例をScheme 38に示す。TTSTを2分子のPh₃Pと1分子のテトラキス(ジメチルアミノ)エチレン (TDAE)と反応させると74%の収率でTTSTから二つのCF₃Sアニオンを持つTDAE²⁺(CF₃S)₂を生成した。これを求電子性基質のベンジルブロミドと1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンと反応させてそれぞれ相当するCF₃S化合物を高収率で得た。また、TTSTをCu、続いて2分子のPh₃Pと反応させることで、2分子のCuSCF₃が78%で得られ、続いて、これをアリールハライドと反応させると、82%の収率で目的のCF₃S化された芳香族化合物が得られた。これからわかるようにTTSTは2分子のCF₃Sアニオン種の発生源になるので、TTSTは極めて高い原子効率を持つ試薬と言える。



Scheme 38

2-7-3. CF₃Sラジカル種とCF₃ラジカル種の発生源として³⁸⁾

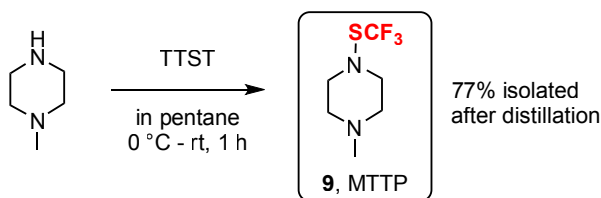


Scheme 39

筆者らは、TTSTがCF₃Sラジカル種とCF₃ラジカル種の同時の発生源として働くことを見出した。**Scheme 39**に示すように、TTSTをオレフィンと光触媒Mes-Acr⁺-Me ClO₄⁻ (0.5 mol%)の存在下で425 nmの光を照射することで、位置選択的なCF₃SとCF₃ラジカルが付加生成物が高収率で得られる。従来、同様の化合物を得るには二種類の試薬、CF₃S化剤とトリフルオロメチル化剤が必要であったが、TTSTを用いれば一種類の試薬で行える。なお、TTSTはTCIより市販されている。

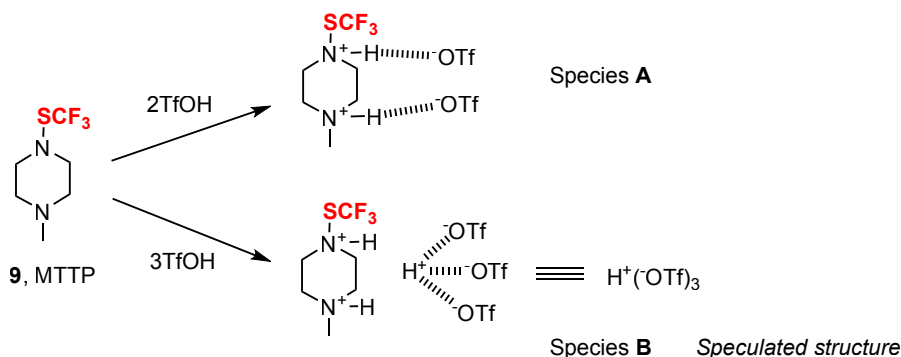
2-8. MTTP: 1-メチル-4-(トリフルオロメチルチオ)ピペラジン9の開発⁵⁴⁾

これまで多くの取り扱い易い求電子CF₃S化試薬が開発されたが、非活性あるいは電子欠乏性の芳香環を直接にCF₃S化することは困難であった。筆者らは最も活性なCF₃Sカチオン種の発生源となるヘテロ環状CF₃Sジアミン、MTTP (1-methyl-4-(trifluoromethylthio)piperazine)を開発した。**Scheme 40**に示すようにMTTPはTTSTを用いて容易に高収率で合成でき、沸点67-69 °C/51-52 mmHgを持つ安定な取り扱い易い無色液体である。



Scheme 40

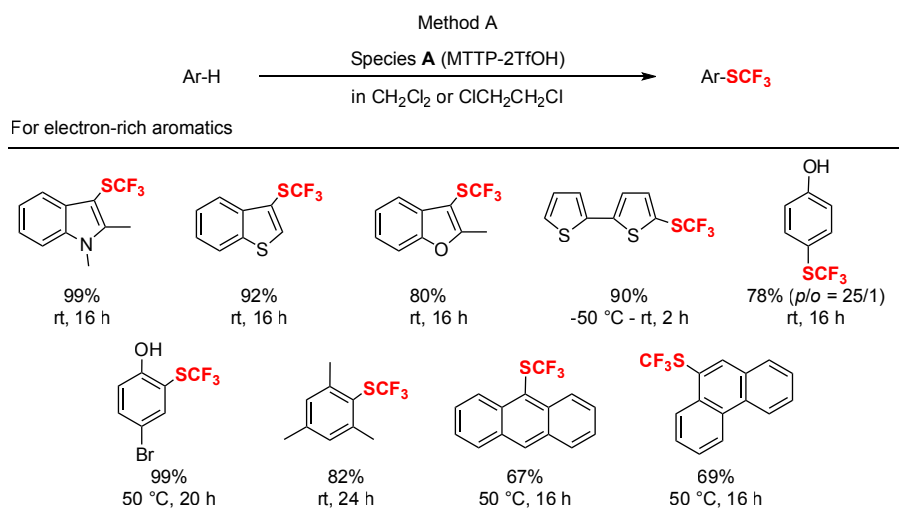
活性剤としてTfOHを用いる反応性の研究から極めて興味ある現象を見出した。MTTP分子に対して2分子のTfOHを用いた活性種Aと3分子を用いた活性種Bに大きな反応性の違いがあることを見出した。活性種BはAよりもはるかに活性である。筆者らはこれを2つの窒素原子と結合しているプロトンの結合度の差によって説明できるとした。すなわち、活性種Bでは第3のTfOHからのプロトンが3つのTfO⁻アニオンと相互作用することによって残りの2つのプロトンがそれぞれの窒素原子と強く結合することによって窒素原子の電子密度がより減少し、その結果、活性種BではAよりも強いCF₃Sカチオン種が発生する (**Scheme 41**)。



Scheme 41

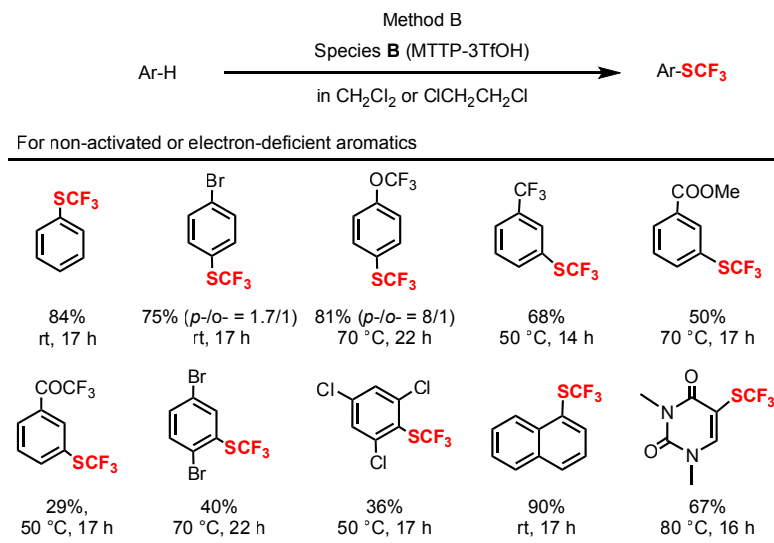
結果として活性種Aは電子豊富な芳香核の優れたCF₃S化剤になり、Bは非活性あるいは電子欠乏性の芳香核に対して優れたCF₃S化剤になる。**Scheme 42**は活性種Aによる電子豊富な芳香族化合物の反応

例を示す。種々の電子豊富な芳香族化合物が収率良くCF₃S化される。なお、TTSTも電子豊富な芳香環をCF₃S化 (Scheme 34)するが、TTSTはフェノールとは反応しない。MTTPからの活性種AはScheme 42に示すようにフェノール類の優れたCF₃S化剤になる。



Scheme 42

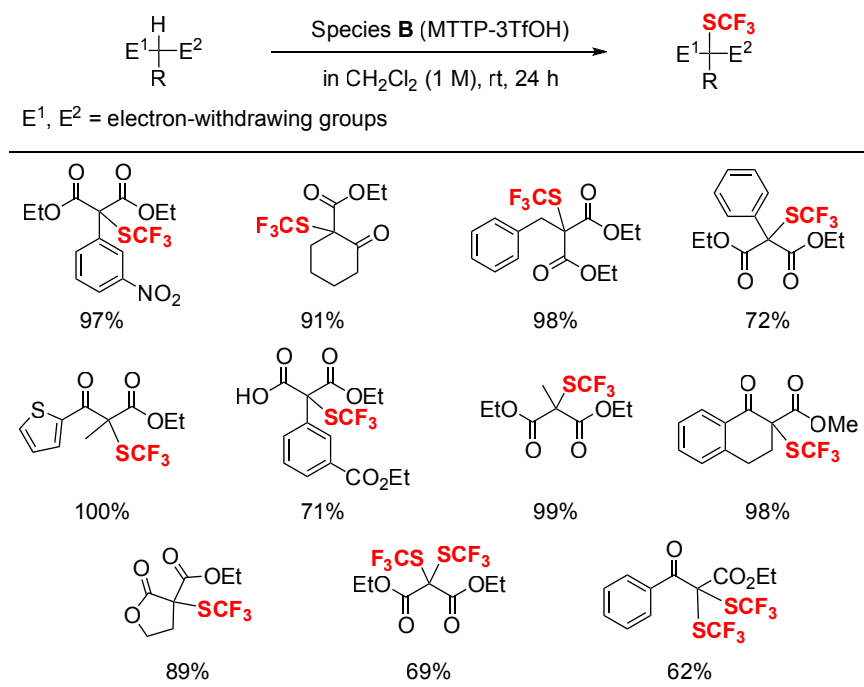
Scheme 43 は活性種 Bによる非活性あるいは電子欠乏性の芳香族化合物の反応例を示す。いずれも好収率でCF₃S化合物が得られた。これらの電子欠乏性の芳香環のCF₃S化はこれまでほとんど報告例はなかった。このように、MTTによって酸 (TfOH)との組み合わせによりこれまでにない広い範囲の芳香核のCF₃S化が可能となった。



Scheme 43

これまで活性メチレン化合物を塩基性条件下でCF₃S化する反応は多く知られているが、酸性条件下でCF₃S化する反応はわずかの例を除いて報告例がなかった。Scheme 44に示すように、活性種 Bは室温で多

くの活性メチレン化合物を非常に収率よくCF₃S化する。また、ビスCF₃S化も一段階で好収率で達成できる。酸性条件下での反応が必要な時は、この方法は有用である。なお、MTTPはTCIより市販される予定である。



Scheme 44

3. 謝辞

以上、2000年代に入ってから筆者らの開発した新しいフッ素導入試薬の開発について述べた。共同研究者と一緒に成し得た成果である。これらの論文に記載した多くの共同研究者に深く感謝する。特に、TFNf、NFBB、Umemoto IV、TTST、並びにMTTPの開発はルイビル大学化学科のHammond教授のラボで彼と共に進めた研究である。ここにHammond教授に深く感謝を申し上げる。

参考文献

- a) T. Umemoto, Y. Kuriu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5197. b) T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 31, 37. c) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757 and references cited therein.
- a) T. Umemoto, Y. Gotoh, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 28, 235. b) T. Umemoto, Y. Gotoh, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 31, 231.
- T. Umemoto, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3929.
- T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 447.
- a) T. Umemoto, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3271. b) T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4465. c) T. Umemoto, G. Tomizawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3625. d) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**,

- 112, 8563. e) T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, K. Kawada, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1081. f) T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *53*, 369.
6. T. Umemoto, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6563.
7. T. Umemoto, M. Nagayoshi, K. Adachi, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3379.
8. a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579. b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156. c) T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5692. d) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 75.
9. T. Umemoto, S. Ishihara, K. Adachi, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 77.
10. a) US 6,239,289 B1. b) T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905.
11. T. Umemoto, M. Nagayoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2287.
12. T. Umemoto, R.P. Singh, Y. Xu, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199.
13. W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543.
14. W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
15. <https://expdoc.com/doc/8000185/fluolead>
16. US 8,937,204 B1.
17. Y. Liang, A. Taya, Z. Zhao, N. Saito, N. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 3052.
18. a) O. Nagata, N. Saito, 日本プロセス化学会2021年サマーシンポジウム講演要旨集1P-08. b) Speciality Chemicals Magazine JUL/AUG 2021, page 58.
19. T. Umemoto, R. P. Singh, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 17.
20. a) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4751. b) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3058.
21. T. Umemoto, L. M. Garrick, N. Saito, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 461.
22. a) T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708. b) T. Umemoto, X. Zhou, Y. Li, *J. Fluorine Chem.* **2019**, *226*, 109347.
23. a) H. Li, *Synlett* **2012**, *23*, 2289. b) C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580. c) A. A. S. Gietler-Burch, V. Devannah, D. A. Watson, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2957. d) F. Zhou, Y. Cheng, X.-P. Liu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3117. e) T. Shang, J. Zhang, Y. Zhang, X.-S. Li, G. Zhu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3667. f) J. Jang, D. Y. Kim, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200052. g) H.-Y. Wu, X. Tang, R. Guo, H. T. Ang, J. Nie, J. Wu, J.-A. Ma, F.-G. Zhang, *Cell Rep. Phys. Sci.* **2024**, *5*, 102135. h) L. Zhang, X. Zou, C. Ding, Z. Wang, *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 18977 and many other papers.
24. S. R. Mudshinge, G. B. Hammond, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **2022**, *261-262*, 110015.
25. a) H. Egami, Y. Ito, T. Ide, S. Masuda, Y. Hamashima, *Synthesis* **2018**, *50*, 2948. b) E. A. Meucci, S. N. Nguyen, N. M. Camasso, E. Chong, A. Ariafard, A. J. Canty, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12872. c) X. Zhou, D. Hu, X. He, Y. Li, Y. Chu, Y. She, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151465. d) Y. Pang, J. W. Lee, K. Kubota, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 22570. e) S. T. Sheiber, D. A. Vicic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *33*, 18162. f) Y. Wan, G. Velkos, N. J. Israel, M. Rosenkranz, B. Büchner, F. Liu, A. A. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18139. g) S. T. Shreiber, G. I. Puchall, D. A. Vicic, *Tetrahedron Lett.* **2022**, *97*, 153795. h) D. S. Timofeeva, Á. Puente, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400085. i) Y. Zhao, Z. Hu, P. Chuai, H. Jin, S. Yang, J. Su, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 17003. j) Y. Zhou, Z. Wu, J. Xu, Z. Zhang, H. Zheng, G. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202405678.
26. https://www.raybow.com/site/assets/files/2795/fluorination_chemistry_-_letter.pdf
27. Z. Lu, T. Kumon, G.B. Hammond, T. Umemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16171.
28. O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200.
29. O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831.
30. S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 546.
31. M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801.
32. Y. Li, Y. Yang, J. Xin, P. Tang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 755.
33. Y. Yang, G. B. Hammond, T. Umemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e2002211688.
34. a) "NFSI and Its Analogs' Fluorination for Preparing Aryl Fluorides": J. Hu, J. Hu, in *Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry* (Eds.: J. Hu, T. Umemoto), Springer, Singapore, 2019. b) "NFSI and Its Analogs' Fluorination for Preparing Alkenyl Fluorides": F. de Azambuja, R. A. Altman, in *Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry* (Eds.: J. Hu, T. Umemoto), Springer, Singapore, 2019.
35. P. H. Briner, M. C. T. Fyfe, P. Martin, P. J. Murray, F. Naud, M. J. Procter, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 346.

36. S. Yamada, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2215.
37. P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2219.
38. Y. Yang, S. Miraghaee, R. Pace, T. Umemoto, G. B. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202306095.
39. A. Haas, G. Möller, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1383.
40. S. Munavalli, D. K. Rohrbaugh, D. I. Rossman, F. J. Berg, G. W. Wagner, H. D. Durst, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2847.
41. A. Ferry, T. Billard, B. R. Langlois, E. Bacqué, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9362.
42. S.-G. Li, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5898.
43. Y.-D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8782.
44. X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3457.
45. C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9316.
46. M. Jereb, D. Dolenc, *RSC Adv.* **2015**, 5, 58292.
47. S. Alazet, L. Zimmer, T. Billard, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8589.
48. P. Zhang, M. Li, X.-S. Xue, C. Xu, Q. Zhao, Y. Liu, H. Wang, Y. Guo, L. Lu, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7486.
49. X.-G. Yang, K. Zheng, C. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2026.
50. D. Wang, C. G. Carlton, M. Tayu, J. J. W. McDouall, G. J. P. Perry, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 15918.
51. D. Meng, Y. Lyu, C. Ni, M. Zhou, Y. Li, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202104395.
52. W. Liu, Y. Zhang, S. Xing, H. Lan, X. Chen, Y. Bai, X. Shao, *Org. Chem. Front.* **2023**, 10, 2186.
53. R. N. Haszeldine, J. M. Kidd, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2901.
54. S. Miraghaee, T. Umemoto, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2024**, 26, 6459.

執筆者紹介

梅本照雄 博士 フロリダ大学化学科

【略歴】1976年大阪大学大学院理学研究科有機化学専攻博士課程修了（理学博士）、1976年～1990年財団法人相模中央化学研究所・研究員・副主任研究員・主任研究員、1990年～1998年ダイキン工業（株）筑波研究所・主席研究員・基礎化学研究室長、1998年富士化学工業（株）・主席研究員、1999年～2011年米国コロラド州IM&T Research, Inc.・社長兼チーフリサーチャー、2011年～2012年米国コロラド州UBE America・シニアリサーチフェロー、2013年上海有機化学研究所・Visiting Professor、2014年～2019年Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co. Ltd.・シニアリサーチフェロー、2019年～2023年ルイビル大学化学科・研究員、2023年～2024年ニューヨーク州立大学アルバニー校化学科・研究員、2024年4月よりフロリダ大学化学科・研究員、現在に至る。

【主な受賞歴】1983年日本化学会進歩賞、2014年アメリカ化学会賞。

【研究分野】有機フッ素化学

【主な研究成果】求電子ペルフルオロアルキル化剤FITS試薬、多種・多用の求電子フッ素化剤N-フルオロビリジニウム塩試薬、求電子トリフルオロメチル化剤Umemoto試薬、求核フッ素化剤フルオリド試薬他、多数の有用なフッ素導入試剤の開発、並びに、アリールサルファーペンタフルオリド (ArSF₅)の初の工業的製法の開発。

関連製品

(Diethylamino)sulfur Trifluoride (= DAST)	5g 11,300円	25g 35,800円	100g 128,000円	D1868
4-tert-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfur Trifluoride (= Fluolead®)	1g 3,600円	5g 13,500円	25g 46,000円	B3664
Triethylamine Trihydrofluoride			10g 3,200円	T2022
Trifluoromethyl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutane-1-sulfonate (= TFNF)		1g 12,000円	10g 90,000円	T4150
N-(tert-Butyl)-N-fluoro-2-methylpropane-2-sulfonamide (= NFBB)		1g 16,000円	10g 77,000円	F1345
Umemoto Reagent IV		1g 10,300円	10g 82,800円	T4082
S-(Trifluoromethyl) Trifluoromethanesulfonothioate (= TTST)		1g 9,000円	5g 34,000円	T4211