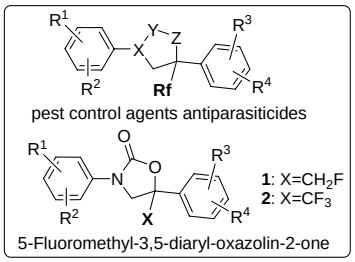
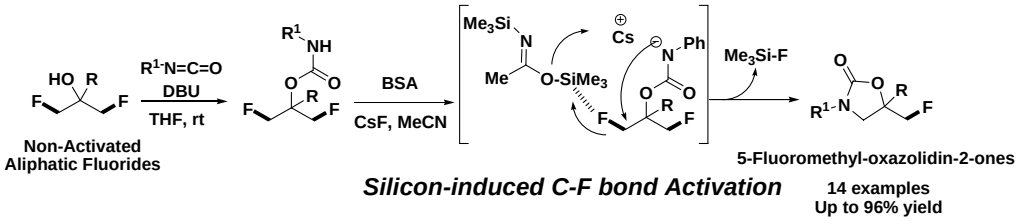
選択的 C-F 結合活性化反応を用いるモノフルオロメチルオキサゾリジノン類の合成

名工大院工[1]　○鈴木　悟[1]，寺田知里[1]，徳永恵津子[1]，柴田哲男[1*]

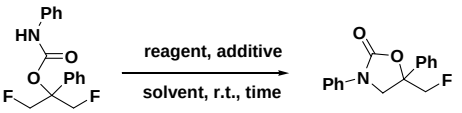
含フッ素生理活性物質は，フッ素原子のもつ全原子中最大の電気陰性度に由来する抗酸化性や脂溶性の向上，また水素あるいは酸素原子の物理学的，生物学的等価体として扱うことができる mimic 効果，通常の代謝経路による生体反応を受けなくなる block 効果等が期待され，医農薬分野においてその合成法が盛んに研究されている。特に農薬分野では，上市されているものの半数近くが含フッ素化合物であるといわれている。当研究室ではこれまでに農薬の基本的な骨格である，フルオロメチル基をもつジアリールヘテロ原子含有 5 員環化合物の合成を報告してきており[1]，これらの化合物は第 4 級炭素上にフルオロアルキル基と一つのアリール基をもつことを特徴としている。このような背景のもと，今回我々は同様の構造をもつモノフルオロメチル 3,5-ジアリール-2-オキサゾリジノンの合成を試みた。オキサゾリジノン骨格は生理活性物質中に多くみられる構造であり，その 5-モノフルオロメチル化体は 5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンのミミックであるとともに，既に農薬として活性の知られているトリフルオロメチルオキサゾリジノン[2]の誘導体でもある。このような第 4 級炭素上にモノフルオロメチル基とアリール基を有するオキサゾリジノンの合成法はこれまでに報告例がなく，新規合成法の開発が必要であった。そこで私は，1,3-ジフルオロ-2-アリール-2-プロパノールをアリールイソシアネートと反応させ続いて 2 つのフッ素原子のうち，1 つを選択的に脱離させ環化反応を行うことで目的のモノフルオロメチル 3,5-ジアリール-2-オキサゾリジノンの合成を行うことを考えた。このようなあらかじめフッ素原子を複数もつ化合物からフッ素原子を選択的に脱離させて目的の化合物を得ることができれば，新たな含フッ素有機化合物の合成法となり得る。





炭素-フッ素結合は 514kJ/mol の結合解離エネルギーをもち[3]，有機化学で扱われる単結合の中で最も強固な結合である。そのためフッ素を脱離基として用いて置換反応を行うためには，強力な塩基や高温等の激しい反応条件を用いる必要がある。我々はこの強固な結合を，フッ素原子とより強い結合を形成する原子種であるケイ素(結合解離エネルギー：576kJ/mol[3])を反応系に加えることで活性化し，反応を行うこととした。

まず基質としてカーバメートを用い，既知の C-F 結合活性化条件[4]である NaH を用いて反応を行ったところ，反応が進行し 59%の収率で目的生成物が得られた。種々の塩基を用いて検討を行ったが，一定の以上の塩基性をもつものを用いた場合にしか反応は進行せず，収率も中程度にとどまった。反応の活性化により温和な条件で反応を進行させることを考えて，反応系にシリル化剤である，*N,O*-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（BSA）を加え溶媒にアセトニトリルを用いた場合に，室温下かつ短時間で良好な収率にて目的生成物が得られた。この条件では通常では反応が進行しない弱い塩基を用いた場合にも反応は進行した。またこの反応は塩基を触媒量用いるだけでも反応は進行し，塩基の代わりにフッ化物イオンを添加しても同様であ

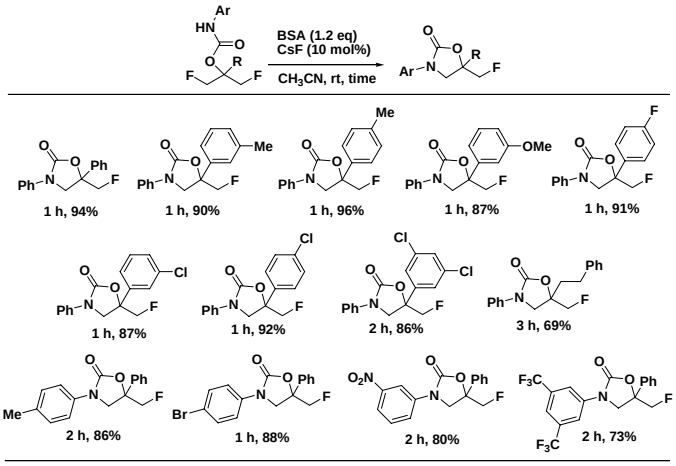


entry	reagent (eq)	additive	solvent	time (h)	yield (%)
1	NaH (1.1)	-	THF	24	59
2	DBU (1.1)	-	THF	17	trace
3	TMG (1.1)	-	THF	17	37
4	P_1-*t*Bu (1.1)	-	THF	17	49
5	DBU (1.1)	BSA	THF	3	NR
6	DBU (1.1)	BSA	MeCN	3	83
7	K_2CO_3 (1.1)	BSA	MeCN	3	84
8	DBU (0.1)	BSA	MeCN	6	66
9	Cs_2CO_3 (0.1)	BSA	MeCN	1	81
10	CsF (0.1)	BSA	MeCN	1	94
11	TBAF·xH_2O (0.1)	BSA	MeCN	4	26
12	TMAF (0.1)	BSA	MeCN	1	87

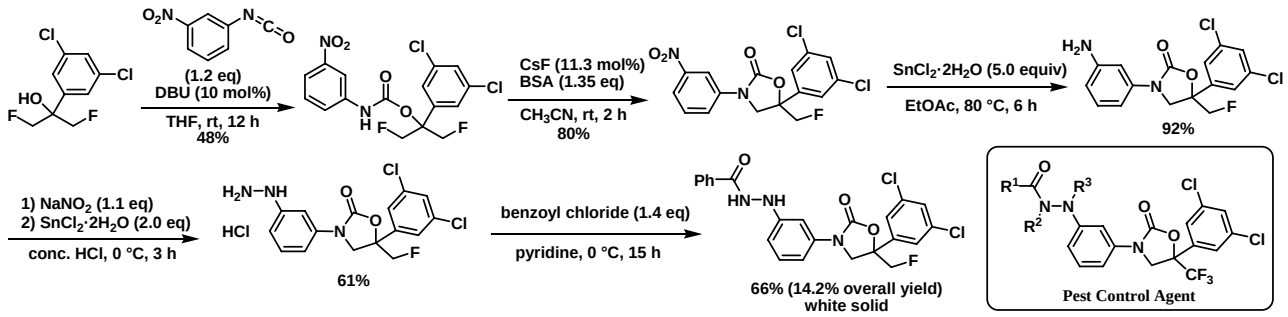
BSA = bis(trimethylsilyl)acetamide

ったが，その場合には試薬に水和水を含まないものを用いる必要がある。

条件検討によって得られた最適条件である，CsF を 0.1 当量，BSA を 1.2 当量，室温下で溶媒にアセトニトリルを用いる系を用いて基質の検討を行った。その結果，アルコール由来の芳香環上に電子供与性基，電子吸引性基のいずれの置換基を有していても短時間かつ高収率にて目的の 5-モノフルオロメチルオキサゾリジン-2-オンを得ることに成功し，アルキル基であるフェネチル基をもつ基質を用いても多少の収率の低下が認められるものの目的の生成物を得た。イソシアネート由来の芳香環上の置換基も反応時間，収率に大きな影響を与えることなく生成物を与えたことから，この反応は基質一般性の高い反応であるといえる。



最後にこの反応を利用して農薬候補化合物の合成を行った。今回合成したオキサゾリジノンの 5 位にトリフルオロメチル基をもつ化合物の誘導体は農薬候補化合物として知られており[2]，同様の構造をもつモノフルオロメチル誘導体の合成を行った。3 位にニトロ基をもつフェニルイソシアネートを用い，BSA を用いた環化反応によって 5-モノフルオロメチルオキサゾリジン-2-オンとしたのち，分子変換反応を行って 5 行程，全収率 14.2%で目的の化合物を得ることができた。



結果として今回我々は，基質に 1,3-ジフルオロ-2-プロパノール誘導体を用いて，イソシアネートと反応させカーバメートとしたのちに C-F 結合活性化反応を行い，2 つのフッ素原子のうち片方を選択的に脱離させる非対称化反応を行うことにより，5-モノフルオロメチル 3,5-ジアリールオキサゾリジン-2-オンの合成に成功した。この反応では β 位に水素原子をもたず，アリル位ではない第 1 級のアルキルフロリドからのフッ素原子の脱離反応であり，このような活性化を受けていない炭素-フッ素結合の開裂反応の報告例はほとんどなく，非常に稀有な反応例である[5]。

参考文献

[1] a) K. Matoba, H. Kawai, T. Furukawa, A. Kusuda, E. Tokunaga, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 5762. b) H. Kawai, S. Okusu, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 4067-4069.

[2] H. Ihara, K. Kumamoto, WO2010090344, **2010**.

[3] *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 91st ed. (Eds.: W. H. Haynes, David R. Lide), CRC, Boca Raton, FL, **2010**-**2011**.

[4] L. Zhang, W. Zhang, J. Liu, J. Hu, *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 2850 -2853.

[5] G. Haufe, S. Suzuki, H. Yasui, C. Terada, T. Kitayama, M. Shiro, N. Shibata, et al, *Angew. Chem.Int. Ed*. **2012**, *51*, 12275-12279.