

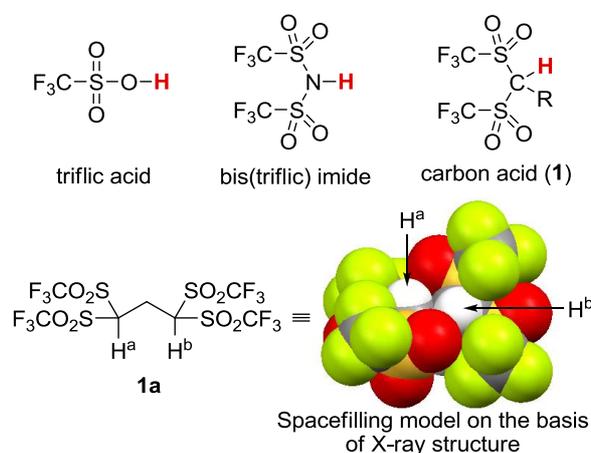
強酸性を呈する多価 C-H 酸の効率的合成法の開発

(東京薬大薬) ○矢内 光、小倉 弘、藤田聖也、田口武夫

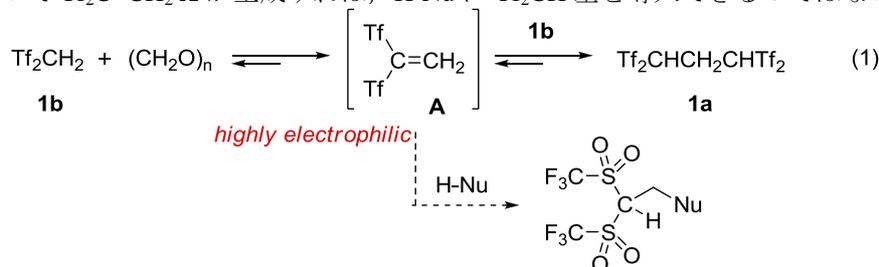
1. 結論

トリフルオロメタンスルホニル基 (CF_3SO_2 基; 以下, Tf 基と略す) は, 最も強い電子求引性を示す中性置換基として知られており, 化学研究の様々な場面で利用されている. 中でも, TfOH や Tf_2NH などの Tf 置換された有機酸は, 有機合成において, Brønsted 酸触媒あるいは Lewis 酸の合成前駆体としてしばしば利用されている. また, 少なくとも二つの Tf 基によって置換されたメタン誘導体も, 気相において硫酸に匹敵する強酸であり (ΔG_{acid} ; $\text{H}_2\text{SO}_4 = 302.2$ kcal/mol, $\text{Tf}_2\text{CH}_2 = 301.5$ kcal/mol, TfOH = 299.5 kcal/mol), 溶液中でも相対的に小さな $\text{p}K_{\text{a}}$ 値を示す ($\text{p}K_{\text{a}}$ in DMSO; $\text{H}_2\text{SO}_4 = 1.4$, $\text{Tf}_2\text{CH}_2 = 2.1$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = 3.45$). これらの背景から, 演者は Tf_2CH 基を有する C-H 酸 (炭素酸) **1** が, 新たな酸触媒の基本単位として, 極めて魅力的だと考えた. すなわち, 炭素酸では, 原子価 4 の炭素上に活性水素と機能性を賦与する置換基 R を配することができ, 原理上, 対応する酸素酸や窒素酸に比べて, 精緻な分子設計を施すことが可能である. しかし, Tf_2CH 基を備えた C-H 酸類はその強酸性のために, 合成や精製が困難で, 酸触媒としての利用も極めて限定されてきた.

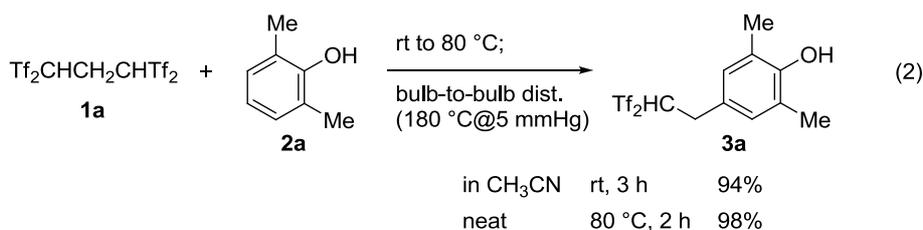
我々は, 既にアルミニウムメチド錯体 $\text{Me}_2\text{AlCHTf}_2$ ^[1] や二塩基酸 $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ **1a**^[2] を高活性な酸触媒として報告したが, ごく最近, 複雑な分子設計にも柔軟に対応できる C-H 酸の合成法として, 中性求核種に対する効率的な Tf_2CH 基の導入法を見出した. この新手法は, 分子骨格の構築後に, Tf_2CH 基を導入するもので (post synthetic Tf_2CH -modification), 煩雑な C-H 酸の精製工程を最小限にとどめることが出来る. 本シンポジウムでは, その詳細と生成物の触媒性能について報告する.

2. 中性求核種に対する Tf_2CH 基の導入法の開発

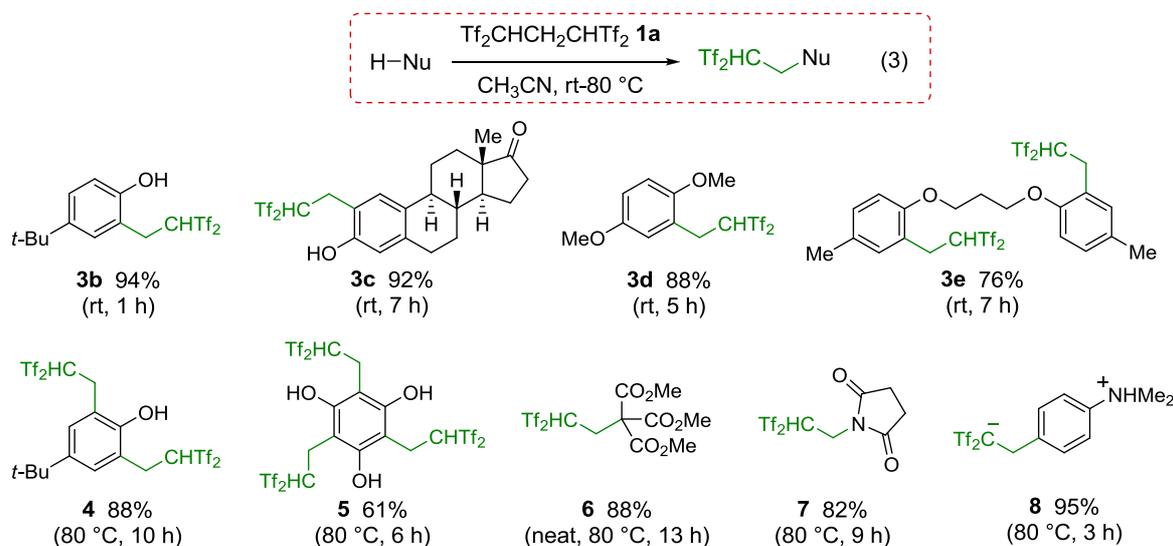
演者が, 以前に, その高い触媒活性を報告した $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ **1a** は, パラホルムアルデヒドと 2 当量のビス (トリフルオロメタンスルホニル) メタン **1b** の反応により, グラムスケールで合成可能である. この反応は, 両者を混合するのみで進行し, 自己促進的な脱水縮合反応と続く Michael 付加反応を経るものである (式 1). そこで, 適切な求核剤 H-Nu の共存下に, **1b** とパラホルムアルデヒドの反応あるいは **1a** の retro Michael 反応によって $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ **A** が生成すれば, H-Nu に Tf_2CH 基を導入できるのではないかと考えた.



求核剤として 2,6-xyleneol **2a** を選び, $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ **1a** あるいは Tf_2CH_2 **1b**/ $(\text{CH}_2\text{O})_n$ との反応を検討した (式 2). その結果, **2a** と **1b**/ $(\text{CH}_2\text{O})_n$ の反応では, 相当量のジアリールメタンが副生するため, 精製が難しかったが, アセトニトリル中で **1a** を作用させると, 反応が定量的に進行することを見出した. 反応混合物は bulb-to-bulb 蒸留により精製し, 所望の **3a** が収率 94% で得られた. また, 同時に副生する Tf_2CH_2 **1b** を 90% 以上回収することが出来た. 反応は無溶媒条件下で実施しても収率の低下なしに進行した.

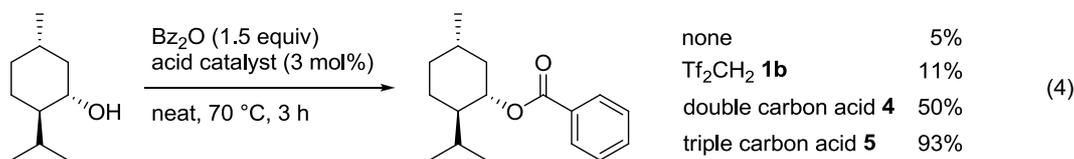


この知見を踏まえ、種々の中性求核種と $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ **1a** の反応を検討した (式 3)。その結果、エストロンなどのフェノール類のみならず、アリールエーテル類の反応においても *ortho* 選択的に Tf_2CH 基が導入された生成物 **3d-e** を得ることが出来た。また、反応性に富むフェノール類との反応では、**1a** の使用量を増やすことで、二価 C-H 酸 **4** や三価 C-H 酸 **5** が得られることを見出した。求核種としては、アレーン類のみならず、活性メチレン化合物やイミド、アニリン類が適用可能であり、アニリンとの反応ではカルボアニオン部を持つ双性イオン **8** が得られた。



3. 多価 C-H 酸の触媒性能評価

得られた多価 C-H 酸について、(+)-メントールと安息香酸無水物の反応をモデルに触媒性能評価を行った。この反応では、触媒を添加しない場合や Tf_2CH_2 **1b** を添加した場合には、収率良く生成物を得ることは出来なかったが、3 mol% の三価 C-H 酸 **5** を用いると、所望の安息香酸エステルが収率 93% で得られた (式 4)。また、**5** は Mukaiyama aldol 反応などの酸触媒としても有用であることを見出した。



以上の検討結果は、 Tf_2CH 基を備えた C-H 酸が、酸触媒として十分に機能しうることを示している。特に、**5** などの多価 C-H 酸は、発煙性や吸湿性のない結晶性物質であり、熱的安定性にも優れていた。発表では、フェノールを母核とする多価 C-H 酸の物性や構造化学などについても併せて報告する。

References

[1] Yanai, H.; Takahashi, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12149. [2] (a) Yanai, H.; Takahashi, A.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **2010**, 8728; (b) Yanai, H.; Yoshino, Y.; Takahashi, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5375; (c) Takahashi, A.; Yanai, H.; Zhang, M.; Sonoda, T.; Mishima, M.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1259; (d) Takahashi, A.; Yanai, H.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **2008**, 2385.