新しい試薬

無水トリフルオル酢酸

石川 延 男*

Trifluoroacetic Anhydride.

Nobuo ISHIKAWA*

とくに新しい試薬というわけではないが、無水トリフルオル酢酸は、ヒドロキシル基やアミノ基の保護剤（トリフルオルアセチル化剤）として、あるいはエステル化その他の脱水縮合剤として有機合成反応にしばしば用いられるようになり、その有用性がみとめられつつあるのでここに紹介したい。

トリフルオル酢酸およびその無水物が合成反応に使われはじめたのは、1940年代の末頃からで、初期の頃の応用例については Tedder によってまとめられている¹⁾。また比較的最近の応用例について Fieser and Fieser の “Reagents”²⁾ に要約されてあるのであわせて参照されたい。

I. 無水トリフルオル酢酸ならびにトリフルオル酢酸の性質と製法

無水トリフルオル酢酸ならびにトリフルオル酢酸の物理的性質を表 1 に示す。

表 1

物理的性質	(CF ₃ CO) ₂ O	CF ₃ CO ₂ H
沸 点 °C	39	71.8 ^{a)}
融 点 °C	-65	-15.4
比 重 g/ml	1.4951(25°C)	1.4890(20°C) 1.5351(0°C)
屈 折 率 n _D	1.2680(25°C)	1.2850(20°C)
比導電率(Ω ⁻¹ ・cm ⁻¹)	1×10 ⁻¹⁰ (25°C)	3.5—4.2×10 ⁻⁷ (25°C)
誘 電 率	2.7(25°C)	8.2(25°C)

a) トリフルオル酢酸は 20.6% の水を含む最高沸点 105.5°C の共沸混合物をつくる。

無水トリフルオル酢酸はきわめて揮発性の強い液体でトリフルオル酢酸を五酸化リンで脱水すれば実験的に

* 東京工業大学工学部合成化学科 ()

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Tokyo Institute of Technology ()

容易に得られる^{3,4)}。アメリカでは Baker Chemical 社, Eastman Organic Chemical 社等から市販されている。トリフルオル酢酸は *pKa* 0.3 の無機酸にひびく強い酸で腐しよく性が強く、試薬として市販されているが実験室につくることもできる。製法としてはトリフルオルメチル基を含むクロルフルオルオレフィン類（たとえば 2,3-ジクロルヘキサフルオル-2-ブテン）をアルカリ性過マンガン酸カリで^{5,6)}、あるいは少量のフッ素の存在下に酸素で⁷⁾ 酸化する方法がよく知られている。なお後者の場合に生成するトリフルオルアセチルクロリドを酸化亜鉛のような金属酸化物と処理して直接無水トリフルオル酢酸を製造する方法が最近の特許にある⁸⁾。

そのほかトリフルオル酢酸の実験室的に簡単な製法として *m*-アミノベンゾトリフルオリド（市販されている）を重クロム酸カリで酸化する Swarts の古い方法がある^{3,9)}。

またトリクロルアセトニトリルを原料とする方法としては気相でフッ化水素を用いてフッ素化しトリフルオルアセトニトリルとして加水分解するか、あるいは三量化

してトリアジン化合物としてのフッ素化し、ついで加水分解する方法¹⁰⁾がある。

工業的には Minnesota Mining and Manufacturing 社ではフッ化水素中で酢酸、無水酢酸あるいはアセチルフルオリドを電解フッ素化して製造している。その他 Allied Chemical 社, du Pont 社でも製造されているが方法はあきらかでない。

II. ヒドロキシル基およびアミノ基のトリフルオルアセチル化による保護

無水トリフルオル酢酸はおだやかな条件下でもヒドロキシル基やアミノ基をほとんど定量的にトリフルオルアセチル化することができ、また容易に弱アルカリ性で加水分解されるので炭水化物やペプチドのような複雑な天然物質の合成反応においてこれらの官能基を一時的に保護するのに使うことができる。このことはトリフルオルアセチル基のカルボニル炭素がフッ素の強い電子吸引性のためにきわめて高い陽性をもち、そのためにアシル化およびアシル化物のアルカリによる加水分解が容易になることにもとづいている。さらに反応後、過剰の無水トリフルオル酢酸および副生するトリフルオル酢酸が揮発性であるため、これらを蒸発させてとりのぞくことが容易であることも操作上の利点となっている。

たとえば Newman¹¹⁾ は 1-ハロゲンシヨ糖のヒドロキシル基およびアミノ基をトリフルオルアセチル基で保護したのちコレステロールと縮合させ、その後でメタノール性炭酸カリウムの水溶液と常温で処理するだけでトリフルオルアセチル基を除去している。

また最近では糖類の反応にさいしてヒドロキシル基をトリフルオルアセチル化する研究が Bonner ら¹²⁾および Jung ら¹³⁾によって行なわれている。後者においてはポリアルコール類を、そのヒドロキシル基に対して当量の無水トリフルオル酢酸と8時間、60°Cで反応させて定量的にトリフルオルアセチル化させ、これらのトリフルオルアセチル体を取扱ガスクロマトグラフにより精製することに成功している。しかもこれら糖アルコール類(D-リビット, D-アラビット, D-キシリット等)のトリフルオルアセチル化物の ¹⁹FNMR のスペクトルのシグ

ナルはそれぞれ異なったところにあらわれるのでガスクロマトグラフで分離したものを容易に同定することができる。

また α-アミノ酸を無水トリフルオル酢酸によって N-トリフルオルアセチル化物に変え、ペプチド合成の研究に用いた例は多く¹⁴⁻¹⁶⁾、これらアシル化物はアミノ酸のクロマトグラフ分析にも用いられる。

一般にイミダゾールの N-アシル化物はヒドロキシル基やアミノ基のアシル化剤となることが知られているが N-トリフルオルアセチル化物もまたトリフルオルアセチル化剤として使うことができる¹⁷⁾。N-トリフルオルアセチルイミダゾールはつぎのようにイミダゾールと無水トリフルオル酢酸とから得られる。

天然物の合成反応以外でもアミノ基の保護剤として用いてつぎのような興味ある結果が報告されている。たとえば 2-アセトアミドフルオレンをニトロ化すると 3-および 7-ニトロ体がそれぞれほぼ同量ずつ生成するのに対し、2-トリフルオルアセトアミドフルオレンからは 3-置換体(オルト置換体)は生成せず 7-ニトロ体のみが得られる¹⁸⁾。これはトリフルオルアセチル基の強い電子吸引性のためにオルト位の親電子置換が行なわれなくなったためであろう。

同様の理由により、芳香族あるいは脂肪族第一アミンのトリフルオルアセチル化物は酸性のアミド水素をもつので、たとえばヨウ化メチルによって収率よくメチル化がおこなわれる¹⁹⁾。

III. エステル化剤として

無水トリフルオル酢酸は縮合剤としていろいろな用途があるが、なかでもエステル化のさいにすぐれた溶剤および反応促進剤となる。とくに各種の反応しにくいアルコールとカルボン酸のエステル化にさいして有効であ

る。この場合の反応式はつぎのようになる。

無水トリフルオル酢酸を用いたエステル化反応の利点は、きわめておだやかな条件下でも進行することで、一般にはカルボン酸 1 モルを無水トリフルオル酢酸 1.2~1.5 モルにとかし、この中にアルコール 1 モルを加えるだけでよい。簡単な酸とアルコールのエステル化では反応は自発的に進行してきわめてすみやかに完結するが、反応しにくいエステル化の場合にはおだやかに煮沸する必要がある。

アルコールとしては第一、第二および第三アルコール、ポリヒドロキシアルコール、フェノール、チオフェノール、その他ほとんどすべてのヒドロキシ化合物を用いることができるが、一般にエステル化しにくいアルコールまたはフェノールの方が収率はよい。その理由はメタノールのような反応性の強いアルコールは無水トリフルオル酢酸と反応してトリフルオル酢酸エステルを生成する方に平衡がたむくからである。

カルボン酸についてもきわめて多種類のものがエステル化されるが、とくに強い酸、たとえばモノクロル酢酸あるいはジニトロ安息香酸のようなものはエステル化されにくい。アジピン酸のような二塩基酸もよい収率でエステルを与える。またアクリル酸のような不飽和酸も重合することなく、モノマーのエステルを作ることができる、たとえばフェノールとアクリル酸とからアクリル酸フェニルがよい収率でえられる。

またたとえば 2,4,6-トリメチル安息香酸と 2,4,6-トリメチルフェノールのようなきわめて立体障害の大きいカルボン酸とフェノールも無水トリフルオル酢酸中では室温で脱水エステル化させることができる²⁰⁾。

さらに、クロラムフェニコールとステアリン酸とを無水トリフルオル酢酸中で室温で反応させるとクロラムフェニコールの第二ヒドロキシル基のみが選択的にエステル化され、よい収率でつぎの化合物がえられる²¹⁾。

IV. その他の脱水縮合剤

無水トリフルオル酢酸はエステル化以外にもカルボン酸の関与するしゅじゅの脱水縮合反応に際して効果的にはたらく。たとえばつぎの縮合脱水閉環反応はベンゼン溶液中で無水トリフルオル酢酸と 5 分間煮沸するだけで定量的におこなわれる²²⁾。この際の無水トリフルオル酢酸は脱水剤としてこれまで用いられてきた五酸化リンにくらべてはるかにすぐれている。

またつぎのような環状メルカプタールを無水トリフルオル酢酸および酢酸と数分間室温で反応させるだけで、アシル化閉環反応がおきる²³⁾。

(昭和 45 年 8 月 18 日受理)

文 献

- 1) J.M. Tedder, *Chem. Rev.* **55** 787 (1955)
- 2) L.F. Fieser, M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Vol. 1, p 1221 (1967)
- 3) F. Swarts, *Bull. acad. roy. Belg.* **8** 343 (1922)
- 4) O.T. Schmidt, W. Staab, *Ber.* **87** 388 (1954)
- 5) A.L. Henne, P. Trott, *J. Am. Chem. Soc.* **69** 1820 (1947)
- 6) 舟阪渡, 安藤貞一, "有機化合物合成法" 第 12 集 p. 143 (1960)
- 7a) W.T. Miller Jr., A.L. Dittman, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **78** 2793 (1956)
- b) W.T. Miller Jr., S.D. Koch Jr., F.W. McLafferty, *ibid.* **78** 4992 (1956)
- 8) ダイキン工業, *Ger. Offen.* 1,929, 807 (1970); *C.A.* **72** 110837 x
- 9) W.N. Haworth, M. Stacey, E.V. Appleton, *USP* 2,480,467; *C.A.* **44** 4925 (1950)
- 10) T.R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **72** 3527 (1950)
- 11) H. Newman, *J. Org. Chem.* **30** 1287 (1965)
- 12a) T.G. Bonner, E.G. Galb, P.M. McNamara, *J. Chem. Soc. (B)* **1968** 72
- b) T.G. Bonner, P.M. McNamara, B. Smethurst, *ibid.* **1968** 114
- 13) G. Jung, W. Voelter, E. Breitmaier, E. Bayer, *Tetrahedron Letters* **1969** (43) 3785
- 14a) F. Weggand, R. Geiger, *Chem. Ber.* **89** 647 (1956)
- b) F. Weggand, H. Rinno, *ibid.* **92** 517 (1956)
- c) F. Weggand, A. Prox, M.A. Tilak, D. Hoffter, H. Fritz, *ibid.* **97** 1024 (1964)
- 15) P.A. Owickshank, J.C. Sheehan, *Anal. Chem.* **36** 1191 (1964)
- 16) A. Darbre, K. Blau, *Biochem. Biophys. Acta* **100** 298 (1965)
- 17) T.G. Bonner, E.G. Gabb, *J. Chem. Soc.* **1963** 3291
- 18) M.J. Namkung, T.L. Fletcher, *J. Org. Chem.* **25** 740 (1960)
- 19) R.A. Johnstone, P.W. Payling C. Thomas, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969** 2223
- 20) R.C. Parich, L.M. Stock, *J. Org. Chem.* **30** 927 (1965)
- 21) L. Almirante, G. Tosolini, *J. Org. Chem.* **26** 177 (1961)
- 22) M. Harfenist, *J. Org. Chem.* **28** 1834 (1963)
- 23) G. Karmas, *Tetrahedron Letters* **1964** 1093

化 学 進 化

——宇宙における生命の起原への分子進化——

M・カルビン著, 江上不二夫他訳

東京化学同人刊, 323ページ, 1,500円

生命の起原を科学的に探ることは、オパーリンやバナルなどによって取り組まれてきた。本書の著者は植物の光合成の機構を明らかにし、1961年度ノーベル化学賞を受賞している。化学進化は原始地球上に有機分子が生成し、この無生命物質よりいかにして生命現象をしめす物質に変換したかを考えるもので、本質的に物理学化学の法則にもとづくことを前提としている。

本書は3部より構成されていて、現存する化石の中から、有機物を抽出、ガスクロ-質量分析法で原始有機分子を探索有機地球化学の成果から、遠く6億年前の古生代のカンブリア期以前へと現代から過去へとさかのぼっていく。そして生命の誕生は地球形成後まもなくで30~40数億年前であると推測する。第2部では今までの原

始地球状態の情報から、有名な Urey, Miller の原始地球状態下のアミノ酸生成実験や、ポリペプチッド生成に関する赤堀説など、化学進化の多くの実験事実に基づいて、過去より現代へいかにして生体構成物質や細胞膜構造へ進化してきたかを、物理学、化学の成果から実証的に追究する。第3部では宇宙科学の意義と成果を求めて、現在から未来を展望する。原著にはないアポロの月の岩石の結果なども補足されている。

本書は生命の起原の問題を最新の実験結果と思索にもとづいて平易に述べられている。また豊富な図版やデータとともに多くの文献も引用されている。化学者や学生にとって本書を通じて生命の起原の追究の魅力と愉しさを味わうことであろう。(山川浩司)