超音波によるペルフルオロアルキル 亜鉛化合物の生成と反応

石 川 延 男*・北 爪 智 哉*

Formation and Reactions of Perfluoroalkylzinc Compounds Promoted by Ultrasound.

Nobuo ISHIKAWA* and Tomoya KITAZUME*

A number of "Grignard-type" reactions of organic fluorine compounds were achieved by treating perfluoroalkyl iodides and substrates with zinc under the irradiation of ultrasound. The reactions include 1) Direct carboxylation of perfluoroalkyl iodides, 2) Perfluoroalkylation of carbonyl compounds, 3) Perfluoroalkylation of allyl, vinyl and aryl halides, and 4) Hydroperfluoroalkylation of alkynes and dienes.

はじめに

ハイドロカーボン系の化学におけるグリニャール試薬の有用性については述べるまでもないが、フルオロカーボン系においては一般にペルフルオロアルキルマグネシウム化合物（以下通例にしたがいペルフルオロアルキル化合物を *F*-アルキル化合物と略す）はきわめて不安定である。たとえば長鎖のヨウ化 *F*-アルキルマグネシウムは MgIF の β -脱離をおこして *F*-アルケンを生成しやすく、またヨウ化トリフルオロメチルからのグリニャール試薬 CF_3MgI も、常温近い温度ではジフルオロカルベンに分解するので、これらのマグネシウム化合物を反応試薬として用いることはむずかしい¹⁾。

F-アルキル金属化合物のうち、比較的安定に存在し得、また *F*-アルキル化剤として用いる可能性があるものに *F*-アルキル亜鉛化合物がある²⁻⁶⁾。たとえばヨウ化 *F*-アルキルと亜鉛から生成するヨウ化 *F*-アルキル亜鉛は室温においても安定で、とりあつかいがマグネシウム化

合物よりも容易である。しかしこのことは反応性がしばしば低すぎることを意味し、たとえば塩化アシルやカルボン酸無水物とも反応しないか、わずかに (*F*-アルキル) ケトンを生成するのみである²⁻⁴⁾。著者らの研究室においては、ヨウ化 *F*-イソプロピルと亜鉛との反応によって生成するヨウ化 *F*-イソプロピル亜鉛がカルボン酸=フッ化物あるいはカルボン酸=無水物とテトラヒドロフラン中ピリジンの存在下に円滑に反応し、収率よく (*F*-イソプロピル) ケトン類を生成することを見出した⁶⁾。

* 東京工業大学工学部化学工学科 ()

* Department of Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology ()

しかしながらこの反応にはいくつかの制約があった。まず直鎖状の *F*-アルキル基から生成する一級炭素亜鉛

化合物はまったく反応性をもたないこと、また二級の *F*-イソプロピル亜鉛化合物も、アルデヒドのような求電子性のよいカルボニル炭素に対してはグリニャール型の反応をおこさないことである。さらに亜鉛化のさいにも、たとえばヨウ化 *F*-イソプロピルの亜鉛化は活性化された亜鉛を用いても亜鉛化合物の生成率 (^{19}F nmr より定量) は $\sim 60\%$ にとどまり、2-*H*-ヘプタフルオロプロペンおよび *F*-プロペンオリゴマーとみられる油状物が副生することがみとめられた。

すなわち亜鉛化と同時に *F*-プロペンが生成し、これが亜鉛化合物と反応してオリゴマーを生じ、さらに亜鉛化合物は溶媒（またはその中に含まれる水分）によって分解され、*H*化合物を副生する。

以上のような *F*-アルキル亜鉛化合物の生成と反応にともなう問題点を解決するには、ハロゲン化 *F*-アルキル（とくに合成が容易なこと、および反応性が高いことからヨウ化物が最適である）をできるだけすみやかに亜鉛化させること、および生成した亜鉛化合物をすみやかに他の基質（たとえばカルボニル化合物）と反応させることが必要である。著者らはこのような目的のために適当な溶媒中超音波照射下で基質の存在下にヨウ化 *F*-アルキルを亜鉛化することにより従来不可能であったフルオロカーボン系の“グリニャール型”反応を円滑に行わせることに成功した。この反応は応用範囲が広く、たとえばヨウ化 *F*-アルキルの亜鉛および CO₂ との反応による *F*-アルカンカルボン酸の直接合成、また *F*-アルキル亜鉛化合物とアルデヒドやケトンとの“グリニャール型”反応による α-(*F*-アルキル) アルコール類の合成、さらには芳香核やビニル基、アリル基への *F*-アルキル基の導入など、しゅじゅの有機分子への *F*-アルキル化が可能である。

有機ハロゲン化合物の金属化に超音波照射を用いた例として、Lucbe らによって一般のグリニャール試薬やリチウム化合物の調製に有効であることが最近明らかにされ⁷⁾、その後も同じグループ⁸⁾および Boudjouk^{9,10)} らによるウルツ型やレフォマトスキー型反応に超音波を応用した例が発表されつつある。われわれの *F*-アルキル亜鉛化合物を経由する反応はとくに超音波エネルギーの援

助なくしてはまったく反応しない場合が多く、その効果はいちじるしい。以下にいくつかの例を順を追って紹介する。

1. ヨウ化 *F*-アルキルの直接カルボキシル化

C₁₀ 程度のフルオロカーボン鎖をもつ *F*-アルカンカルボン酸類はフッ素系界面活性物質の原料として重要な化合物となった¹¹⁾。その合成法として電解フッ素化法やテロメリゼーション法が知られているが、経済的には後者の方が有利である。たとえばヨウ化 *F*-エチルと *F*-エテンとをラジカル的にテロメル化させることによって C₄₋₈ のヨウ化 *F*-アルキルをうることができる。

しかし、ヨウ化 *F*-アルキルのヨウ素原子は通常のヨウ化アルキルのそれとは異なり、きわめて不活性で、他の官能基に変換することが困難である。Blancou らは銅と亜鉛のカップルを使って R_2I を金属化したのち CO_2 でカルボキシル化すれば *F*-アルカンカルボン酸が得られると報告しているが¹²⁾、われわれが追試した結果ではカルボン酸を生成させることはできなかった。おそらく亜鉛-銅カップルの調製に技術を要するためと考えられる。

著者らはジメチルホルムアミド中で市販の亜鉛末と CO_2 の存在下、ヨウ化 F -アルキルに超音波を照射することにより常温においてもカルボキシル化が円滑に進行し、 F -アルカンカルボン酸が収率よく得られることを見出した¹³⁾。

この反応に用いる Zn 粉末は市販品をそのまま用いることができ、また溶媒の乾燥もそれほど厳密さを要しない。超音波の出力は小スケール (R_I ~ 5 g) のときは 35

W, 45 KHz 程度の実験器具用超音波洗浄器の水浴中にフラスコをセットし, この中で反応をおこなわせればよい。大スケール (50 g~100 g) の場合には大出力 (500 W) の電子器材洗浄槽中で反応を行わせなければよい収率はえられない (図 1)。カルボキシル化した結果を表 1 に

Fig. 1 Carboxylation of $C_8F_{17}I$.

示すが, 大きなスケールではたとえば $C_8F_{17}I$ 50 g を大出力下にカルボキシル化すると 80~85% の収率で $C_8F_{17}CO_2H$ がえられた。

カルボキシル化反応にさいしては超音波照射のまに系中に CO_2 を飽和させておき, かつ反応期間中 CO_2 を常圧下にたえず系内に通じることが必要である。また溶媒をジメチルスルホキシド, スルホランあるいはテトラヒドロフランなどに代えるとカルボン酸の収率はいち

じるしく低下し, 代って R_fI がホモカップリングして R_f-R_f が生成してくる。たとえば $C_8F_{17}I$ をジメチルスルホキシド中で Zn/CO_2 と反応させるとカルボン酸の収率は 57% にとどまり, またアセトニトリルやテトラヒドロフランを溶媒に用いたときは F -ヘキサデカン ($C_{16}F_{34}$, mp 129 °C) がそれぞれ 24 および 36% の収率で生成した。このことは弱い塩基性のジメチルホルムアミド以外の溶媒では CO_2 が常圧下でよく溶解せず, 系中の CO_2 の濃度が低いために考えられる。すなわち, この反応系では R_fI と Zn から生成する R_fZnI が, CO_2 によってただちにカルボキシル化される必要があり, もし CO_2 の存在がないときには R_fZnI と未反応の R_fI が SN 的に反応するか, あるいは $(R_f)_2Zn$ から配位子間のカップリングにより R_f-R_f が生成すると考えられる。

あるいはつぎのように Zn から R_fI への一電子移動によってラジカルアニオン, ついで $R_f\cdot$ ラジカルをへて反応が進行する可能性も高い。

超音波エネルギーが物理的にどのようにして亜鉛化およびそれにつづくカルボキシル化を助けるかはきわめて興味のあるところであるが, 現在のところ類推の域を脱しない。すなわち液体内を超音波が通過すると微細なキ

Table 1 Carboxylation of R_fI with Zn/CO_2 .

(R_fI ~5 g, Ultrasound cleaner of 35 W, 45 KHz was used).

R_f	Product R_fCO_2H		
	Yield (%)	b. p. [m. p.]	^{19}F nmr*
$(CF_3)_2CF$	48	65 °C/47 mm	-2.0 (CF_3), 102.5 (CF)
C_4F_9	61	70 °C/40 mm	4.5 (CF_3), 41.3, 45.8, 48.3 (CF_2) _n
C_6F_{13}	77	105 °C/40 mm	4.5 (CF_3), 41.4, 45.5, 49 (CF_2) _n
C_8F_{17}	72	[69-71 °C]	4.8 (CF_3), 44, 49 (CF_2) _n

*ext. CF_3CO_2H

キャビテーションを生じることは周知であるが、そのはげしい内破力が金属亜鉛の表面を崩壊させ、またキャビテーションの真空内に R_fI , CO_2 および Zn をひきこんで反応の場を与えることが予想される。つぎの波によるデキャビテーションにともなう高圧力が(数千気圧に達するといわれる)、これら分子間の結合の切断と生成を助けていることは十分に考えられる(図2)。

Fig. 2 Ultrasound-promoted reactions.

2. カルボニル化合物の F -アルキル化

上述したようにヨウ化 F -アルキルは超音波の照射下に Zn/CO_2 と反応してカルボキシル化されるが、 CO_2 の代りにアルデヒドまたはケトンを用いれば通常の「グリ

ニャール型”反応によって F -アルキル基をもつアルコール類が容易に合成できる¹⁴⁾。

この場合もヨウ化 F -アルキル、亜鉛末およびアルデヒド(またはケトン)を溶媒のジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランと混合し、これに超音波を照射する1段法をとる必要がある。たとえばベンズアルデヒドを各種のヨウ化 F -アルキルと亜鉛を用いてジメチルホルムアミド中で F -アルキル化した例を表2に示すが、反応は30分でほとんど完了する。

Table 2 Reaction of R_fI with $Zn/PhCHO$ (r. t., 0.5 h)

R_f	Yield (%)	R_f	Yield (%)
CF_3	72	$n-C_4F_9$	61
$n-C_3F_7$	58	$n-C_6F_{13}$	66
$i-C_3F_7$	56	$n-C_8F_{17}$	58

この種の反応において実用上特に興味深いのは CF_3I/Zn によるアルデヒド、ケトンのトリフルオロメチル化である。すなわち最近トリフルオロメチル基をもつ生物活性物質(医薬および農薬)が多くの注目をあつめつつあるが¹⁵⁾、カルボニル炭素に直接 CF_3 基を導入する実用的な方法は現在まで知られていないからである。トリフルオロメチル化にさいして注意すべきは CF_3I が $bp -22^\circ C$ の気体であるため、溶媒に溶解させておいても超音波照射(とくに出力が大きい場合)によって系外に発散する可能性があり、このために常圧で行うには効率のよい還流冷却器(ドライアイス-アセトン冷却)を反応容器の上にセットしておく必要がある。密閉容器中で反応させ

Table 3 Trifluoromethylation of aldehydes and ketones. (r. t., 0.5~1 h)

R	R'	Product	Yield (%)
C_6H_{11}	H	$C_6H_{11}CH(OH)CF_3$	72
$MeCH=CH$	H	$MeCH=CHCH(OH)CF_3$	62
$PhCH=CH$	H	$PhCH=CHCH(OH)CF_3$	68
Ph	Me	$PhC(OH)(Me)CF_3$	55
$CH_2=CHCH_2$	Me	$CH_2=CHCH_2C(OH)(Me)CF_3$	45
			48

ればもちろんそのようなおそれはない。2~3 g の小スケールであれば 35 W 程度の超音波洗浄器の水槽中で反応させれば室温で 30 分ないし 1 時間で完結する。ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランが溶媒として適当であるが前者の方が望ましく、単にモレキュラーシーブ(4A)上で乾燥したものでよい。このような条件下でアルデヒドまたはケトンをつリフルオロメチル化した結果を表3に示す。通常のグリニャール反応の場合と同じく、ケトンとの反応はアルデヒドとのそれにくらべて進行しにくい。

3. ハロゲン化-アリル、-ビニルおよび-アリールの F-アルキル化

ハロゲン化アリル化合物と通常のグリニャール試薬とがパラジウム触媒の存在下に C-C クロスカップリング反応をおこすことはよく知られている。これから類推して R_fZnI が $Pd(0)$ の存在下にハロゲン化アリルを F-アルキル化できると予想できる。そこで臭化シンナミルを CF_3I と Zn および Pd 触媒の存在下にテトラヒドロフラン中で超音波照射下に反応させたとところ短時間でトリフルオロメチル化が進行することがわかった¹⁶⁾。

Pd 触媒としてしゅじゅの塩をこころみたが、酢酸パラジウムがもっとも効果的であった。おそらく系中で亜

鉛により Pd^0 に還元されているものと考えられる。また CF_3 化される位置は上式に示したようにアリル基の γ -位に、ほぼレジオ選択的(~95%)に導入されることが生成物の nmr スペクトルよりあきらかであった。しゅじゅの置換臭化アリルを F-アルキル化した例を表4に示す。

他方、ハロゲン化ビニル化合物の F-アルキル化は、当然ハロゲン化アリルの場合よりも困難であるが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを触媒として用いることにより比較的良好な収率でおこなうことができた¹⁶⁾。

臭化スチレンをいくつかの F-ヨウ化アルキルで F-アルキル化した例を表5に示す。

芳香核に F-アルキル基を導入する方法として、ヨードベンゼン類とヨウ化 F-アルキルとを銅粉の存在下に縮合させる方法が知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。

また一方ヨードベンゼン類は Pd^0 の存在下にグリニャール試薬と反応してクロスカップリング反応をおこすことが知られている。そこでヨードベンゼン類に対しヨウ化 F-アルキルによる Zn および Pd^0 存在下での超音波照射による芳香核の F-アルキル化をこころみた¹⁶⁾。溶媒としてテトラヒドロフランを用い、Pd 触媒として $PdCl_2$ または $(PPh_3)_2PdCl_2$ がよい結果を与えることがわかった。

Table 4 Perfluoroalkylation of allyl halides.

R_f	Allyl halide	Product	Yield (%)
CF_3	$PhCH=CHCH_2Br$	$PhCH(CF_3)CH=CH_2$	63
$i-C_3F_7$	"	$PhCH(C_3F_7)CH=CH_2$	78
$n-C_3F_7$	"	$PhCH(C_3F_7)CH=CH_2$	70
$n-C_4F_9$	$MeCH=CHCH_2Br$	$Me(C_4F_9)CH=CH_2$	68

Table 5 Perfluoroalkylation of vinyl halides.

R_f	Vinyl halide	Product	Yield (%)
CF_3	$PhCH=CHBr$	$PhCH=CHCF_3$	65
$n-C_3F_7$	"	$PhCH=CHC_3F_7$	66
$i-C_3F_7$	"	$PhCH=CHC_3F_7^i$	72
$n-C_4F_9$	"	$PhCH=CHC_4F_9$	62
CF_3	$p-MeC_6H_4CH=CHBr$	$p-MeC_6H_4CH=CHCF_3$	67

反応はグリニャール試薬の場合と同様、つぎのように Pd に対する配位子間のカップリングによるものと考えられる。

芳香核の *F*-アルキル化の二、三の例を表 6 に示す。

Table 6 Perfluoroalkylation of iodobenzenes.

R _f	ArI	Product	Yield (%)
CF ₃	PhI	PhCF ₃	82
<i>n</i> -C ₃ F ₇	"	PhC ₃ F ₇	78
<i>n</i> -C ₄ F ₉	"	PhC ₄ F ₉	81
<i>i</i> -C ₃ F ₇	4-MeC ₆ H ₄ I	4-MeC ₆ H ₄ C ₃ F ₇ [†]	81
"	3-MeC ₆ H ₄ I	3-MeC ₆ H ₄ C ₃ F ₇ [†]	68
"	2-MeC ₆ H ₄ I	2-MeC ₆ H ₄ C ₃ F ₇ [†]	59

4. アルキンおよびジエンの ヒドロ-*F*-アルキル化

アルキンに対するヨウ化 *F*-アルキルのラジカル的な付加については Haszeldine 一派²⁰⁾その他により古くから知られているが、*F*-アルキル金属を反応種とするヒドロ-*F*-アルキル化については報告された例がない。われわれはテトラヒドロフラン中で、ヨウ化銅 (I) の存在下、ヨウ化 *F*-アルキル亜鉛およびアルキンを超音波照射下に反応させた結果、アルキンに対するヒドロ-*F*-アルキル化が容易におこり、*F*-アルキル化されたアルケンが生成することをみとめた²¹⁾。

反応は下式に示すように途中に *F*-アルキルキュープラートを生成しこれがアルキンに付加するものと考えられる。銅塩としてしゅじゅの化合物をこころみたが、CuI がもっともよい結果を与えた。例を表 7 に示す。

Table 7 Hydroperfluoroalkylation of alkynes.

R _f	Alkyne	Product	Yield (%)
CF ₃	PhC≡CH	PhCH=CHCF ₃	65
"	BuC≡CH	BuCH=CHCF ₃	71
"	HOCH ₂ C≡CH	HOCH ₂ CH=CHCF ₃	61
<i>i</i> -C ₃ F ₇	"	HOCH ₂ CH=CHC ₃ F ₇ [†]	65
<i>n</i> -C ₃ F ₇	"	HOCH ₂ CH=CHC ₃ F ₇	66
<i>n</i> -C ₄ F ₉	"	HOCH ₂ CH=CHC ₄ F ₉	74

また一方、1,3-ジエンに対する (C₅H₅)₂Ti の存在下におけるグリニャール試薬の付加反応が知られている³¹⁾。われわれは Zn と (C₅H₅)₂TiCl₂ の共存下にイソプレンに対する R_fI の付加をこころみた。その結果つぎのようにイソプレンのヒドロ-*F*-アルキル化が進行することがわかった。

いくつかの例を表 8 に示す。この反応においても (C₅H₅)₂TiCl₂ の Zn による還元がおこり、(C₅H₅)₂Ti が系中に生成して触媒するものと考えられる。

Table 8 Hydroperfluoroalkylation of isoprenes
(CH₃)₂C=CHCH₂R_f

R _f	Yield (%)	R _f	Yield (%)
CF ₃	56	<i>n</i> -C ₄ F ₉	61
<i>i</i> -C ₃ F ₇	74	<i>n</i> -C ₆ F ₁₃	52
<i>n</i> -C ₃ F ₇	57		

おわりに

合成反応にはしゅじゅのソフィスティケートされた合

成試薬の開発も重要なことであるにちがいないが、一方では有効な物理的手段をどしどしとりいれることも忘れてはなるまい。われわれは先に単純な例としてスプレードライ法で乾燥したフッ化カリウムの有用性を報告した²³⁾、超音波エネルギー、電磁波エネルギーなどの化学反応への応用も今後十分考えられることで、これによって今まで不可能であった反応が可能となる例もいくつか出てくるように思われる。化学技術の発展は単に化学的手法のみではなく“非化学的手法”も大いに応用せねばなるまい。

(昭和58年2月9日受理)

文 献

- 1) R. D. Chambers, "Fluorine in Organic Chemistry", John Wiley, New York, p. 347 (1973)
- 2) R. N. Haszeldine, E. G. Walaschewski, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3607
- 3) W. T. Miller, Jr., E. Bergman, A. H. Fainberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4159 (1957)
- 4) R. D. Chambers, W. K. R. Musgrave, J. Savory, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1993
- 5) K. J. Klabunde, M. S. Dey, J. Y. F. Low, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 999 (1972)
- 6) A. Sekiya, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1977**, 81
- 7) J. -L. Luche, J. -C. Damiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7926 (1980)
- 8) C. Pétrier, Á. L. Gemal, J. -L. Luche, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 3361
- 9) B. H. Han, P. Boudjouk, *J. Org. Chem.*, **47**, 751 (1982)
- 10) B. H. Han, P. Boudjouk, *J. Org. Chem.*, **47**, 5030 (1982)
- 11) 総説：石川延男, a) 油化学, **26**, 37 (1977); b) 新界面活性剤総合資料集, p. 97 (1980)
- 12) H. Blancou, P. Moreau, A. Commeyras, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 885
- 13) 石川延男, 高橋 満, 北爪智哉, 昭和53年度日本学術振興会, 炭化水素化学第116委員会分科会資料, p. 87 (1983)
- 14) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1981**, 1679
- 15) 総説：石川延男, "化学の領域", **35**(6), 45 (1981)
- 16) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 137
- 17) V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetrahedron*, **25**, 5921 (1969)
- 18) N. Ishikawa, M. Ochiai, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1973**, 2351
- 19) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4095
- 20) R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3037; **1952**, 3483; **1954**, 1634
- 21) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 1453
- 22) S. Akutagawa, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6870 (1975)
- 23) N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T. Tatsuno, *Chem. Lett.*, **1981**, 761

本 誌 広 告 料 金

表 紙 2	1 頁	60,000 円	後 付 1 頁	42,000 円
表 紙 3	1 頁	50,000 円	" 1/2 頁	22,000 円
表 紙 4	1 頁 (2 色)	80,000 円	綴 込 (1 枚)	80,000 円現物持込
英文目次下	1/2 頁	25,000 円		

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共 栄 通 信 社

本 社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381(代)
 大阪支社 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515(代)