合成ブロックを用いたトリフルオロメチルアゾール誘導体の合成

田 中 潔*・三 橋 啓 了*

Synthesis of Trifluoromethyl Azoles Using Building Blocks.

Kiyoshi TANAKA* and Keiryo MITSUHASHI*

Trifluoromethyl (CF_3) -1,3- dipolar compounds such as nitrile oxide, imines, ylides, nitrones, and azomethine ylides are applied as the building blocks of various CF_3 - azoles. Their reactivity, particularly regio- and stereoselectivity of the cycloadditions, is discussed mainly on the basis of the interaction between the frontier orbitals of CF_3 -dipolar compounds, some of which are calculated by the CNDO/2 methods, and those of the dipolarophiles. The initially produced CF_3 -isoxazoles are utilized as the synthetic intermediates. For example, a variety of CF_3 -isoxazoloazines are prepared from the condensations of 3- CF_3 -5-amino-4-methoxycarbonylisoxazoles and the potential of 3- CF_3 -isoxazolines as the precursors of CF_3 -1,3- aminoalcohols are demonstrated.

Moreover, CF_3 -hydrazides, imidoil chlorides, and hydrazones are also applied as the building blocks of CF_3 -tetrahydro-1, 3, 4, 2-oxadiazaphospholes, Reissert analogue salts, and 4-hydroxypyrazoles, respectively.

1. はじめに

トリフルオロメチル(CF_3)基をもつ複素環化合物は、特異な生理活性を示すことがあり、医薬業への応用など近年おおいに注目されている¹⁻³⁾。 CF_3 基をもつイソオキサゾール、ピラゾールあるいはイミダゾールなどの典型的なアゾール誘導体のなかにも、ある種の生理活性が報告されており興味ある化合物群といえる⁴⁻⁶⁾。これら化合物の合成には、 CF_3 基導入に通常用いられる手法、例えば直接的な CF_3 化法や、 $-\text{CO}_2\text{H}$ などを $-\text{CF}_3$ に変換する官能基変換法などが必ずしも適用されるとは限らず、その合成法に関してはいまだ解決すべき問題が多い⁷⁾。そこで著者らは数年前より CF_3 基をはじめに組み込んだ合成ブロックを、 CF_3 基をもつ複素環化合物の合成に応用してきた。この方法では、通常の有機合成的手法を用い得ること、また位置特異的に CF_3 基を複素環上に導入できるなどの特徴がある⁸⁻¹⁰⁾。ここでは、はじめに CF_3 -1, 3- 双極化合物を合成ブロックとして応

用した例について述べ、ついで CF_3 基をもつヒドラジド、イミドイルクロリドおよびヒドラゾンを利用した例についてまとめた。

2. CF_3 -1, 3-双極化合物の合成ブロックとしての応用

1, 3-双極環化付加反応はアゾール誘導体合成のもっともすぐれた手段のひとつである¹¹⁻¹³⁾。従って1, 3-双極化合物そのものに CF_3 基を導入し、それを CF_3 -アゾール誘導体の合成に利用することは、親双極化合物の多様性を考えると非常に興味あるアプローチといえる。われわれはこの考え方に基づき、トリフルオロアセトニトリルオキシド1、イミン2、イリド3、 CF_3 -ニトロソ4およびアゾメチンイリド5と種々の親双極化合物との反応から、対応する CF_3 -イソオキサゾール、-ピラゾール、-ピロールおよび-トリアゾール誘導体を合成するとともに、1, 3-双極環化付加反応におよぼす CF_3 基の効果を明らかにした。

2.1. CF_3 -1, 3-双極化合物の前駆体の合成
 CF_3 -1, 3-双極化合物のうち、ニトロソ4以外は系中で *in situ* に発生させ反応に用いた。それぞれの前駆体とその合成法をスキーム1にまとめた。例えば、オキシド1

* 成蹊大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, College of Technology, Seikei University ()

Table 1 Regioisomer ratios for the cycloadditions of nitrile oxides.

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{O}^+ + \text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2 \longrightarrow \begin{matrix} \text{N} & \text{O} \\ \diagup & \diagdown \\ \text{R} & \text{C} & \text{C} & \text{R}^2 \\ & \diagdown & \diagup \\ & \text{R}^1 & \end{matrix} + \begin{matrix} \text{N} & \text{O} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{R} & \text{C} & \text{C} & \text{R}^1 \\ & \diagup & \diagdown \\ & \text{R}^2 & \end{matrix}$				
	Ratio(A/B)			
$\text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^2$	R=CF ₃	R=Ph	R=Me	R=H
$\text{CH}_2=\text{CO}_2\text{Me}$	100/0	96.4/3.6 ^{a)}	95/5 ^{b)}	100/0 ^{b)}
$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	43/57	34/66 ^{b)}	36/64 ^{b)}	62/38 ^{b)}
$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}-4$	93/7	78/22 ^{c)}		
$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	86/14	66/34 ^{d)}		
$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	100/0			

a) See ref. 15). b) See ref. 16). c) See ref. 17). d) See ref. 18).

a) See ref. 19).

Fig. 1 Molecular orbital calculations of nitrile oxides by CNDO/2 method.

つぎに、立体選択性を明らかにするために *Z*-β-メチルスチレンとの反応を検討した。その結果、立体配置の保持された二つの位置異性体のほかに、少量ではあるが立体配置の逆転したイソオキサゾリンが得られた(保持/反転：83/17)(スキーム2)。この結果は、1の環化付加反応は大部分立体配置の保持される協奏反応で進行する

が、親双極化化合物の種類によっては段階的反応も起こり得ることを示唆している。この協奏反応と段階的反応との競争反応は、共役オレフィン類との反応においてより顕著にみられた。即ち、スチレン、インデンあるいは共役ジエン類との反応において、通常の環化付加生成物7が1種類の位置異性体として得られる以外に、直鎖の

オキシム 8 の生成も認められた(スキーム 3)。このオキシムの生成は共役オレフィンにメチルおよびフェニル基を導入すると、より増大することが明らかとなった(表 2)²¹⁾。これらオキシムは、イオンの中間体 9 を経て分子内プロトンシフトにより生成すると理解される。このような 1 のハードな性質は活性メチレン化合物との反応においてしばしば認められた。シアノ酢酸エステルや β -ジケトンとの反応では、通常の環化付加生成物のみが好収率で得られるのに対し、 β -ケトエステルとでは、イオ的な中間体より誘導されるとされる副生成物が少量ではあるが得られた(スキーム 4)^{22,23)}。

その他、1 とノルボルネンおよびノルボルナジエン誘導体との環化付加反応の *exo/endo* 立体選択性を検討した。ノルボルネン類との反応では *exo*-付加体のみが得ら

Table 2 Ratios of cycloadducts 7 and oximes 8.

Conjugated olefin	Ratio (7/8)
99.5/0.5
33/67
37/63
79/21
37/63
0/100
100/0
69/31

Scheme 3

Scheme 4

れるのに対し、ノルボルナジエンとでは *exo*-体以外に *endo*-体も副生した(スキーム 5)。そしてその *endo*-体の生成比は、2,3-位の置換基が電子吸引基のとき、減少する傾向が明らかとなった²⁴⁾。この傾向はフェニルグリオキシロニトリルオキシドの場合とは逆である²⁵⁾。

2.3. トリフルオロアセトニトリルイミン 2 の反応 イミン 2 は、トリフルオロアセトヒドラゾノイルプロミドあるいはクロリド 10 に塩基を加え脱ハロゲン化水素して発生させるか²⁶⁾、あるいはオキサジアザホスホール 11 (合成については後述)の加熱分解により

中性条件下でも発生させることができる²⁷⁾。2 と炭素-炭素多重結合、炭素-窒素多重結合をもつ多様な化合物との反応から、多くの CF_3 -ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が合成できた(スキーム 6)²⁸⁻³⁰⁾。また、1 に特有なイオ的な性質は、2 の場合にはかなり抑制されることも判った。

2.4. トリフルオロアセトニトリルイリド 3 の反応 はじめに、イリド 3 の前駆体となるトリフルオロアセトイミドイルクロリド 12 の塩基共存下での挙動を、親双極化化合物が存在しない系で検討した。12 をト

Scheme 5

Scheme 6

リエチルアミン共存下室温で処理すると、水素が1,3-シフトしたベンジリデンエチルアミン **13** が生成し、しかも **13** は蒸留により容易に単離できた。また同様の反応をトルエン還流下で行うと、異性化したベンズイミドイルクロリド **14** が好収率で得られた。一度単離した **13** を同様の条件下で処理すると **14** が得られることから、**14** は **13** を経て生成したと考えられる。**14** から **13** あるいは **12** への逆経路の異性化はまったく起こらないこともあわせて確認した³¹⁾。つぎに、塩基としてブチルリチウムを用いプロトンを引き抜いたところ、ジアザヘキサトリエン **15** が低収率ながら得られた。これらの異性化および二量化反応についてはスキーム 7 によ

り説明される³²⁾。即ち、**12** からプロトンが引き抜かれ生成するアニオンが1,3-シフトし **16** が生成する。**15** は、**16** から塩素アニオンの脱離により発生するニトリルイリド **3** の二量化により生成すると思われる³³⁾。一方、系中にリエチルアミンの塩酸塩のようなプロトン源がある場合には、**3** と平衡状態にある **16** へのプロトン化が起き **13** が生成する。更に、より苛酷な条件下では塩素アニオンの1,3-シフトとそれに続くプロトンの1,3-シフトにより **14** が得られる。Huisgen らもベンズイミドイルクロリド $[\text{PhC}(\text{Cl})=\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4]$ の系を用い同様の異性化を行っているが³²⁾、それと比較しつぎの2点に大きな特徴がある。一つは **13** が蒸留によ

り単離できるほど安定であること。Huisgenらの系においても同様のタイプの化合物の存在を予測しているが単離にはいたっていない。もう1点は、4-ニトロベンズイミドイルクロリド[4-NO₂C₆H₄C(Cl)=NCH₂Ph]からは逆経路によりベンズイミドイルクロリドに異性化するのに対し、14から12あるいは13への異性化はまったく認められなかった。これらの違いは、特にCF₃基の強い電子吸引効果によりつぎのように説明される。13から塩素アニオンの1,3-シフトの際に最初に生成する

インモニウムイオンが、CF₃基により大きく不安定化されるために14への異性化が起こりにくく、苛酷な条件下でしか進行せず、そのために13が安定に単離できたものと思われる。また第2点については、14からのプロトンの引き抜きは起こる可能性はあるが、それに続くアニオンの1,3-シフトが起こりにくいであろう。これはアニオンがシフトすればCF₃基のα-アニオンに対する安定化が消失するばかりでなく、C=N二重結合と芳香環との共鳴がくずされるためと考えられる。

Scheme 7

つぎに異性化条件下で12から生成するイリド3(Ar=Ph)と電子欠乏オレフィンおよびアセチレンとの1,3-双極環化付加反応を検討した。アクリル酸メチルとの反応を室温で7日間行ったところ、位置特異的に、2種類のジアステレオ異性体よりなる4-メトキシカルボニルピロリン17aと17bが3:1、全収率34%で得られた。17aは反応条件下では安定であるが、カリウムtert-ブトキシド存在下ではより安定な17bにエビ化し、その平衡混合比は1:7であることが明らかとなった。従って17aと17bの生成比3:1は環化付加反応の際の一次的な生成比として理解される。また、同様の条件下で13はアクリル酸メチルと反応し17を与えるのに

対し、14はまったく反応せずと大部分が回収された。これはニトリルイリド3が13の脱塩化水素からも発生するのに対し、14からはもはや生成しないことを示している。3はアクリロニトリルとも反応し、2分子のアクリロニトリルが関与したピロリン18が得られ、やはり高い位置選択性が明らかとなった³¹⁾。アセチレンジカルボン酸ジメチルとの反応ではピロール19が得られた(スキーム8)。このほか親双極化合物としてスチレンやフェニルアセチレンなどとの反応も試みたが、いずれも12から13への異性化にとどまり環化生成物は得られなかった。

Scheme 8

Fig. 2 Molecular orbital calculations of nitrones and azomethine ylides by CNDO/2 method.

られた(スキーム 10)。他方、フマル酸ジメチルとの反応では、立体選択性は低下し、3,4-*trans* および-*cis* 体はほぼ等量得られた。また、クロトン酸メチルとは、

位置特異的に反応は進行し、5-メチル体のみが得られ、立体的には3,4-*trans* 体が主であった。これらの立体選択性は、*endo* 型の遷移状態におけるCF₃基と4-位お

Scheme 10

よび5-位置換基との反発から理解される。

4は電子欠乏オレフィン以外にも、多種多様なオレフィンと反応する。そのなかでも2,3-ジメトキシカルボニルノルボルナジエンとの反応において、その位置選択性が、21の場合とはドラマティックに異なることが明

らかとなった。即ち、21との反応では、2,3-位で環化付加が起こるのに対し³⁷⁾、4とでは5,6-位で閉環する(スキーム 11)³⁸⁾。このことは、4のHOMOの準位が大きく低下しているために起こるもうひとつのよい例と考えられる。

Scheme 11

つぎに、アセチレン類の環化反応について検討した。一置換アセチレンのうち、アリール基や電子供与基を置換基としてもつものとの反応では、5-置換イソオキサゾリンのみが得られるのに対して、電子吸引基をもつプロピオール酸メチルとでは、2種類の位置異性体がほぼ等量ずつ生成した。これは、プロピオール酸メチルのLUMOのエネルギー準位の低下が著しく、低い単位にある4のHOMOとも相互作用したためと推定される。1,2-ジ置換アセチレンとして1-フェニルプロピンを用いて同様の反応を行ったところ、高い位置選択性が認められ、4-メチル-5-フェニルイソオキサゾリンのみが生成した。

得られた5-置換イソオキサゾリンは、110°C前後に加熱するとCF₃-アジリジンに異性化した。生成するアジリジンの立体配置は常に*cis*-配置であり、ナトリウムメトキシド存在下*trans*-アジリジンに容易にエピ化し、その平衡混合比は1/4であった(スキーム12)。ニトロンとアセチレンとの反応から安定なイソオキサゾリンが

得られ、しかもそれが異性化し、生成するアジリジンもまた安定に単離できる例はそれほど多くなく、現在、異性化に及ばず置換基R、R'の効果について検討している³⁹⁾。

Scheme 12

2.6. CF₃-アゾメチンイリド5の反応 アゾメチンイリド5は、*cis*-アジリジン22(R=Ph)を140°Cに加熱し発生させた。5は、CF₃基とベンゾイル基という電子効果が近似している基が、ともにアゾメチン炭素上にあることから、特に環化付加反応の立体-および位置選択性には大きな興味もたれる。*N*-置換マレイミドとの反応では、2-CF₃基と5-ベンゾイル基が互いに*trans*-位にある2種類のピロリジンが約1:1で得られた。フマル酸ジメチルとでは、*all-trans*-ピロリジンが優先的に生成した。アクリル酸メチルとの反応は位置特異的に進行し、2-CF₃-4-メトキシカルボニルピロリジンのみが、4,5-*cis*および*trans*の2種類のジアステロ異性体として単離された。なお、4,5-*cis*/*trans*の比は反応時間に依存し、はじめは*cis*体が多く生成するが、

Scheme 13

しだいに *trans* 体にエピ化することも明らかとなった。アクリロニトリルあるいはスチレンとの反応でも、4-置換ピロリジンのみが生成し、4,5-*trans* あるいは *-cis* 体がそれぞれ高収率で単離された(スキーム 13)⁴⁰⁾。

アクリル酸メチルやアクリロニトリルのような電子吸引基をもつ置換オレフィンとの環化反応における高い位置選択性は興味ある問題である。これは、図 2 から示唆されるように、反応が、5 の両末端炭素上のローブの係数がほぼ同じ HOMO よりも、大きく異なる LUMO により支配され、その結果 2-CF₃-4-置換ピロリジンのみが生成したと考えられる。スチレンとの反応でも、より顕著にこの効果が現われ、4-フェニル体のみが得られたと考えられる。また、この場合には、遷移状態におけるスチレンのフェニル基とベンゾイル基のカルボニルあるいはフェニル基との相互作用が、それらの立体障害よりも重要になり 4,5-*cis* 体のみが生成したと思われる。アクリル酸メチルとの反応でも、エステル基のカルボニル基とベンゾイル基のフェニル基との相互作用が、カルボニル基どうしの反発よりも大きく、一次生成

物としては 4,5-*cis* 体が多く生成したと推察される。従って、アクリロニトリルや他の 1,2-置換オレフィンとの反応生成物の立体配置の結果は、生成物の立体的な安定性のためと考えられる。

2.7. 環化付加生成物の合成中間体としての可能性 1,3-双極環化付加反応により得られた CF₃-アゾール誘導体は、更に、CF₃ 基をもつより複雑な縮合複素環化合物の原料として、あるいはその開環反応をキーステップとして各種の有用な CF₃-化合物を提供できると期待される。

はじめに、オキシド 1 とシアノ酢酸メチルとの反応で好収率で得られる 5-アミノ-4-メトキシカルボニルイソオキサゾール 23 を用いて、各種の CF₃-イソオキサゾロアジン類が合成できた^{22,41)}。たとえば、1 段階でイソシアナート類から CF₃-イソオキサゾロウラシルが、あるいは Pedersen 反応より、テトラヒドロ-4-アニリノイソオキサゾロキノリンが好収率で得られた。またアミドを経た 2 段階反応で、アニリノイソオキサゾロピリミジンや-ピリミジノンが合成できた(スキーム 14)。

Scheme 14

一方、1 とオレフィンとの反応で得られる CF₃-イソオキサゾリン 24 は、リチウムジイソプロピルアミドにより開環し、不飽和オキシムが得られたが、オキシムからカルボニル基への変換は予想外に難しく、現在は α 、 β -不飽和ケトン類への変換にはいたっていない。他方、24 の還元開裂は、通常非フッ素系イソオキサゾリンの場合とは異なる挙動をとることが多いが、水素化アルミニウムリチウムを用いることにより、期待した 1-CF₃-1,3-アミノアルコールへの変換が可能となった⁴²⁾。アミノアルコールは好収率で得られ、そのジアステレオ異性体の比をスキーム 15 に記した。

1,3-双極環化付加反応とそれに続く環開裂反応により新規 CF₃-化合物を多数提供できると考えられるので、現在さらに検討中である。

Scheme 15

3. トリフルオロアセトヒドラジドを用いた 5-CF₃-2,2,2,3-テトラヒドロ-1,3,4,2-オキサジアザホスホール誘導体の合成

3.2. テトラヒドロオキサジアザホスホール誘導

体の構造とスペクトルデータとの関係 モノクロロ体 **29**を除き, ^{31}P NMRにおけるより高磁場側の化学シフトは, これらのテトラヒドロオキサジアザホスホールがホスホニウム型というよりはむしろ五置換リン型(ホスホラン型)であることを示している。**27**の ^{31}P NMRにおける高磁場側のシフトから, **27**の構造は三方両錐型(TBP)に近い構造が推定される。また δ -43.1をもつ**28**はかなりゆがんだTBP型と推測される⁴⁵⁾。**28**のシフト値と比較し**31**のそれは約12ppmほど高磁場側にある。このことはテトラヒドロオキサジアザホスホール環のリンに直結した窒素および酸素からの $p\pi-d\pi$ 結合が, ジオキサホスホール環の二つの酸素からのそれよりも大きく寄与しているためと考えられる。つまりテトラヒドロオキサジアザホスホール環のひずみが小さいことを示しており, **31**の構造としてはゆがみの小さいTBP型が考えられる⁴⁶⁾。

4. トリフルオロアセトイミドイルクロリドを用いた CF_3 -Reissert 化合物類似体の合成とその酸性閉環反応

トリフルオロアセチルクロリドを含めトリフルオロ酢酸類は, CF_3 基という強い電子吸引基により活性化されたカルボニル基の反応を基に, 合成試薬として多様に利用されている。しかしながら, その窒素類似体, 例えばトリフルオロアセトイミドイルクロリドの合成試薬としての応用は, 数例を数えるのみで殆んど報告されていない。ここでは, クロリド**34**を合成ブロックとして利用し, Reissert 化合物類似体に CF_3 基を導入し, これを閉環後 CF_3 -メソイオン化合物を合成した⁴⁷⁾。

34とイソキノリンおよびトリメチルシリルシアニドとを触媒量の塩化アルミニウム存在下で反応させ, CF_3 -Reissert 類似体**35**を好収率で得た。これにテトラフルオロホウ酸を加え, 閉環した Reissert 類似体塩**36**を得た。**36**をアシル化し, 定量的に**37a**, **37b**を得たのちに, **37b**に炭酸水素ナトリウムを加え, メソイオン化合物**38**を好収率で得た。**38**の構造に関しては, 各種スペクトルデータと元素分析値から, その一水和物と決定した(スキーム19)。

得られた**36**, **37b**および**38**の ^{13}C NMRの化学シフト値の一部を表3にまとめた。**36**と**38**の C_2 (スキーム参照)の化学シフト値は**37b**のそれよりも大きく, 低磁場側にシフトしていることが判る。これは, **36**と**38**の互変異性体である**36'**と**38'**の寄与がアミド**37b**の場合よりも大きく, そのために $\text{C}=\text{N}$ 二重結合性が大きくなったためと考えられる。また, C_1 (スキーム参照)については, **36**と**38**は**37b**よりも逆に高磁場側にシフトしている。これは**36'**と**38'**の寄与による芳香族性の低下もひとつの原因と考えられる。

Table 3 Selected chemical shifts of **36**, **37b**, and **38** in ^{13}C NMR.

Compd.	Chemical Shift (δ) ^{a)}		
	c ₁ ^{b)}	c ₂ ^{b)}	c ₃ ^{b)}
36	113.5 (q)	137.5 (s)	-----
37b	120.3 (q)	120-130 ^{c)}	157.7 (q)
38	115.1 (q)	140.9 (s)	159.1 (q)

a) Observed in DMSO-d₆.

b) Numbers refer to those in Scheme 19.

c) The definite value could not be determined.

5. トリフルオロアセトアルデヒドヒドラゾンの合成ブロックとしての応用

アルデヒドが通常求電子試剤としての役割を果たしているのに対し、それから得られるヒドラゾンは、下に示すように、求核試剤として働き得る。この極性変換がヒドラゾンが広く合成試薬として用いられるひとつの理由と考えられる^{48,49)}。ここで R が CF₃ 基の場合には、同

様の極性変換が可能かどうかは、とりわけ大きな意味をもつ。なぜならば、アニオンに対して α -位の CF₃ 基は非常に不安定で容易にフッ素原子を脱離し、ジフルオロオレフィンになることがよく知られているためである^{50,51)}。ここでは、このような極性変換が反応途中で重要な役割を果たすと考えられている 2 つの反応について述べる。一つはヒドラゾン **39** を用いた 3-CF₃-4-ヒドロキシピラゾールの合成であり、また、もう一つは **39** のエン反応の可能性である。

5.1. 3-CF₃-4-ヒドロキシピラゾールの合成

Begtrup は非フッ素系のヒドラゾンとグリオキサールとの反応より 4-ヒドロキシピラゾールを合成しているが⁵²⁾、それと同様の条件下で **39** とグリオキサールあるいはメチル-およびフェニルグリオキサールとの反応を

行ったところ、期待した 3-CF₃-4-ヒドロキシピラゾールが得られることが判った(スキーム 20)。同様の反応を他の置換基をもつ基質で行った結果もスキーム 20 中に示す。このほかにも R₁ がつぎのようなヒドラゾン類 R₁: 4-NO₂-C₆H₄-, 2, 4-(NO₂)₂-C₆H₃-, 4-Me-C₆H₄-SO₂-, CH₃CO-, H₂NCS-との反応を試みたが、閉環生成物は得られなかった。これらの結果より、比較的電子吸引性の強い置換基を有するヒドラゾンでは閉環反応が起こらないことを見出した⁵³⁾。

R ₁	R ₂	Yield (%)	R ₁	R ₂	Yield (%)
Ph	H	55	4-HO ₂ C-C ₆ H ₄ -	H	48
	Me	49		Me	32
	Ph	47		Ph	28
4-Me-C ₆ H ₄ -	H	55	Me	Me	6
	Me	37	HO(CH ₂) ₂ -	Me	38
	Ph	33		Ph	23
4-Cl-C ₆ H ₄ -	Me	25			

Scheme 20

本反応機構は、ヒドラゾンの炭素もしくは飽和窒素のいずれかが、第一段階で求核攻撃すると考えられる。この問題を明らかにするために、立体障害のある (a) *tert*-BuCH=NNHPh および (b) PhCH=NNHBu-*tert* とフェニルグリオキサールを反応させたところ、(a) は目的物を与えなかったのに対し (b) は収率 39% で 4-ヒドロキシ

Scheme 21

ピラゾールを与えた。ヒドラゾン炭素が大きな立体障害を受ける(a)が反応しなかったことから、第一段階でヒドラゾン炭素がホルミル基を攻撃する機構が示唆される(スキーム21)。

5.2. ヒドラゾン 39 のエン反応の可能性 39 ($R_1=Ph$) のエン反応による CF_3 基の α -位への求電子試剤の導入を検討した。39 ($R_1=Ph$) とアクリル酸メチルとの混合物を $160^\circ C$ に加熱したところ、3- CF_3 -ピリダ

ジノン 40 とピラズリン 41 の混合物が 7:3 で得られた(スキーム22)。40 と 41 は、エン反応あるいは 39 より得られるアゾメチンイミンの 1,3-双極環化付加反応を、それぞれキーステップとして生成したと考えられる⁵⁴⁾。従って、 CF_3 基をもつヒドラゾンでも部分的にはあるが、エン反応により CF_3 基の α -位に求電子試剤が導入できることが判明したので、現在さらに種々の系について検討している。✓

Scheme 22

6. おわりに

以上述べてきたように、 CF_3 -1,3-双極化合物、ヒドラジド、イミドイルクロリドおよびヒドラゾンのような各種 CF_3 -合成ブロックを利用することにより、特定の位置に CF_3 基をもつ種々のアゾール誘導体が合成できることを見出した。また、1,3-双極環化付加反応の位置および立体選択性が、おもに CF_3 基が HOMO と LUMO に及ぼす効果により説明された。更に、環化付加生成物は合成中間体としても利用でき、例えば、 CF_3 -イソオキサゾール類が、縮合 CF_3 -イソオキサゾロアジンの原料として、また CF_3 -1,3-アミノアルコールの前駆体として用いられることなども判明した。

最後に、オキシド 1、ニトロン 4 およびアゾメチンイリド 5 の分子軌道計算は、筑波大学化学系菊池修教授により行われたものです。ここに心から感謝の意を表します。また、本研究の大部分の合成ブロックの原料となるトリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタールは、セントラル硝子株式会社により提供されたものであり、あわせて心より感謝いたします。

(昭和61年11月5日受理)

文 献

- 1) R. Filler, Y. Kobayashi, "Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry", Kodansha, Tokyo (1982)
- 2) 熊懷稜丸, 有合化, **42**, 786 (1984)
- 3) 石川延男, 小林義郎, "フッ素の化合物", 講談社サイエンティフィク (1978)
- 4) V. N. Pathak, V. Grover, *Pharmazie*, **34**, 568 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 181060n (1980)
- 5) H. V. Secor, J. F. De Bardeleben, *J. Med. Chem.*, **14**, 997 (1971)
- 6) H. Kimoto, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **45**, 3831 (1980)
- 7) 吉岡宏輔, 高山千代蔵, 松尾憲忠, 有合化, **42**, 809 (1984)
- 8) 舘上高正, 有合化, **42**, 775 (1984)
- 9) 石川延男, 化学の領域, **37**, 6 (1983)
- 10) M. Schlossor, *Tetrahedron*, **34**, 3 (1978)
- 11) "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", ed by A. Padwa, Wiley Interscience, New York (1984)
- 12) G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, "1,3-Dipolar Cycloadditions Involving X=Y Groups", in "The Chemistry of Double-bonded Functional Groups", ed by S. Patai, Interscience, London (1977)
- 13) R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, "Cycloaddition Reactions of Alkenes", in "The Chemistry of Alkenes", ed by S. Patai, Interscience, London (1964)
- 14) K. Tanaka, H. Masuda, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2184 (1984)
- 15) M. Christl, R. Huisgen, R. Sustmann, *Chem. Ber.*, **106**, 3275 (1973)
- 16) M. Christl, R. Huisgen, *ibid.*, **106**, 3345 (1973)
- 17) K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack, R. Sustmann, *ibid.*, **106**, 3258 (1973)
- 18) G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, *J. Chem.*

- Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1518
- 19) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, Jr., R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287 (1973); K. N. Houk, Y. - M. Chang, R. W. Strozier, P. Caramella, *Heterocycles*, **7**, 793 (1977)
- 20) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7301 (1973)
- 21) K. Tanaka, H. Masuda, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 2061 (1985)
- 22) K. Tanaka, T. Suzuki, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1535 (1986)
- 23) K. Tanaka, M. Kishida, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2631 (1986)
- 24) K. Tanaka, H. Masuda, K. Mitsuhashi, *ibid.*, **59**, 3901 (1986)
- 25) H. Taniguchi, T. Ikeda, Y. Yoshida, E. Imoto, *ibid.*, **50**, 2694 (1977)
- 26) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *ibid.*, **58**, 1841 (1985)
- 27) K. Tanaka, T. Igarashi, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *ibid.*, **57**, 2689 (1984)
- 28) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Chem. Lett.*, **1982**, 543
- 29) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 565 (1985)
- 30) K. Tanaka, O. Honda, K. Minoguchi, K. Mitsuhashi, 投稿中
- 31) K. Tanaka, H. Daikaku, K. Mitsuhashi, *Chem. Lett.*, **1983**, 1463
- 32) K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab, *Chem. Ber.*, **105**, 1296 (1972)
- 33) ニトリルイリドの二量化については, 例えばつぎの文献参照: K. Burger, K. Einhellig, G. Süss, A. Gieren, *Angew. Chem.*, **85**, 169 (*Int. Ed.*, **12**, 156) (1973)
- 34) W. Steglich, P. Gruber, H. - U. Heininger, F. Kneidl, *Chem. Ber.*, **104**, 3816 (1971)
- 35) K. Tanaka, Y. Sugimoto, K. Mitsuhashi, 投稿中
- 36) A. Padwa, L. Fisera, K. F. Koehler, A. Rodriguez, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, **49**, 276 (1984)
- 37) D. Cristina, M. De Amici, C. De Micheli, R. Gandolfi, *Tetrahedron*, **37**, 1349 (1981)
- 38) 田中 潔, 村本智明, 三橋啓了, 未発表
- 39) 田中 潔, 大菅真樹, 岡藤芳明, 三橋啓了, 日本化学会第 54 春季年会, 2ⅢH15 (1987)
- 40) 田中 潔, 大菅真樹, 三橋啓了, 未発表
- 41) K. Tanaka, E. B. Pedersen, *Acta Chem. Scand. [B]*, **40**, 760 (1986)
- 42) 田中 潔, 三橋啓了, 日本化学会第 54 春季年会, 2ⅢH25 (1987)
- 43) K. Tanaka, T. Igarashi, K. Mitsuhashi, *Chem. Lett.*, **1983**, 507
- 44) 田中 潔, 五十嵐透, 三橋啓了, 日化誌, **1985**, 2120
- 45) L. W. Dennis, V. J. Bartuska, G. E. Maciel, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 230 (1982)
- 46) H. L. Carrell, H. M. Berman, J. S. Ricci, Jr., W. C. Hamilton, F. Ramirez, J. F. Marecek, L. Kramer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 38 (1975)
- 47) 田中 潔, 増田秀之, 三橋啓了, 日化誌, **1985**, 2211
- 48) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, I. M. Newington, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 176
- 49) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. C. Bottaro, A. U. Jain, J. N. Kolhe, M. W. D. Perry, I. M. Newington, *ibid.*, **1984**, 1095
- 50) T. Yokozawa, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3987, 3991 (1984)
- 51) T. Nakai, K. Tanaka, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1976**, 1263
- 52) M. Begtrup, H. P. Nytoft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 81
- 53) 三橋啓了, 岩田 理, 田中 潔, M. Begtrup, 日本化学会第 52 春季年会, 1R13 (1986)
- 54) 田中 潔, 岩田 理, 三橋啓了, 未発表