ジアステレオ面選択における 含フッ素メチル基の役割

山崎 孝*

*The Role of Fluorine-Containing Methyl Groups toward
Diastereofacial Selection*

Takashi Yamazaki*

Michael addition reactions of various enolates derived from the selected ketone, ester, and amide toward γ -CH_{3-n}F_n- α,β -unsaturated ketones (n=1~3) were proved to smoothly furnish the desired 1,4-adducts with the high level of *si* face selectivity which monotonously decreased by reduction of a number of fluorine. Although the Felkin-Anh model correctly anticipates the present stereochemical outcome only when *E*-acceptors were employed and the opposite stereoisomer was obtained from the corresponding trifluorinated *Z*-isomer, the hyperconjugative stabilization of transition states by electron donation from the allylic substituents (the Cieplak rule) successfully explains the π -facial preference of both *E*- and *Z*-acceptors at least in a qualitative manner.

Key words: Michael addition reactions, fluorinated compounds, Horner-Wadsworth-Emmons reactions, Cieplak rule, *ab initio* calculations

はじめに

フッ素原子は全原子中で最大の電気陰性度を示すが、立体的には水素に次ぐ小さなサイズを有しており、炭素と結合すると、炭素-水素結合よりもエネルギー的に強くなることが知られている¹⁾。一方、この原子を3つ有するトリフルオロメチル基の場合には、各フッ素原子がそれぞれ3組のローンペアを有しているため、この基はあたかも「電子の集合体」として、その近傍への求核試薬の接近を妨げるように振る舞うこととなる。さらにその強力な電子求引性は、周辺官能基の電子密度を低下させたり、近傍の結合を強化する一方、多重結合に直結した場合には、その分子軌道に大幅な変化をもたらし、中でも LUMO のエネルギー準位が大きく低下するために、求電子性の著しい向上を引き起こすこともこれまでに明らかとなっている²⁾。

このように、フッ素を有機分子に導入すると、反応性が大きく変化することはしばしば観測されてきたが、解明されなければならない事柄はまだ多く残されているのが現状である。以前に我々は、*E*-4,4,4-トリフルオロクロトン酸エステルをアシル化オキサゾリジノン由来のエノラートと反応させると Michael 付加反応³⁾が容易に

進行するが、中間体エノラートをケテンシリルアセタールとして一旦捕捉した後にパラジウム触媒とともに加熱すると、Ireland-Claisen 転位反応が進行して⁴⁾、連続する3つの立体化学を高度に制御できることを報告した(式1)⁵⁾。この円滑かつ速やかな Michael 付加反応に関

しては、上記の求電子性の大幅な向上と、フッ素-リチウム間での分子内キレーションによる反応中間体の安定化⁶⁾で説明がつくし、Ireland-Claisen 転位反応における *syn* 選択性の発現は、中間体であるエノラートにおいて、炭素-炭素二重結合平面からはずれた位置を占める、CF₃ 基とオキサゾリジノン部分(R')の立体因子の差によるものと考えられ、実験結果を矛盾なく解釈することができた(図1)。ところが、さらに単純化された誘導体にこの反応を応用した結果は、こうした推測を完全に覆すものとなった(式2)⁵⁾。すなわち、イソプロピル基は CF₃ 基と立体的に比較的類似しているにもかかわらず

* 東京農工大学大学院応用化学専攻
()

* Department of Applied Chemistry, Tokyo University of Agriculture and Technology ()

Fig. 1 The transition state model for Ireland-Claisen rearrangement.

す^{1a, 7)}, 約 9 : 1 という良好なジアステレオ選択性が得られ, しかも転位は, よりかさ高い CF₃ 基 (*re* 面) 側から優先的に起こったものであることが判明したのである。この結果は, 本反応での 2, 3-*syn* 選択性発現には, 立体的因子ではなく, 専ら静電的因子が重要な効果を發揮していることを強く示唆するものであり, 非常に興味深い。また, こうした事実は以前にまったく報告されていないものであった。そこで, この CF₃ 基部分のフッ素置換度を逐次的に変化させた基質を合成し, 各種エノラートとの反応を試みたところ, 予想したとおりに, この含フッ素メチル基が面選択性を制御している主たる因子であることを突き止めることができたので⁸⁾, 以下, 詳細に述べていくこととする。

1. Michael 受容体の合成

原料である Michael 受容体の中で, トリフルオロメチル体の合成方法をスキーム 1 に示した。この場合はア

Scheme 1 Preparation of the trifluorinated acceptors E- and Z-2a.

ルデヒド 1 が入手可能であったので, これをプロモピナコロン由来の Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 試薬と反応させることで, E-2a を簡便に調製することができた (*E* : *Z* = 97 : 3)。一方, 対応する *Z* 体は, 安藤らの報告しているフェノキシ基を含む HWE 試薬を利用したところ⁹⁾, 引き続きアルカリ加水分解後に, α, β -不飽

和カルボン酸が *Z* 体選択的に得られてきた (*E* : *Z* = 3 : 97)。この後の変換に関しては, 様々な手法を検討したものの良好な経路は見出せず, 所望の受容体 Z-2a はあまり満足のいく収率では得られていないのが現状である^{*1)}。

続いてモノフルオロ誘導体の合成であるが, ここでは 3-ヒドロキシイソブチラート 4 を出発物質として選択し, O'Hagan らの手法¹⁰⁾に従って石川試薬¹¹⁾で水酸基をフッ素に変換した (スキーム 2)。さらに, DIBAL でエ

Scheme 2 Preparation of the monofluorinated acceptor E-2c.

ステル部分の半還元を行い, これをそのまま単離せずに HWE 試薬と反応させることで¹²⁾, モノフルオロ型の Michael 受容体 E-2c を得ることができた。なお, 当初は化合物 5 の低沸点・高揮発性のことを考えて, E-6 のような中間体を経由したフッ素化を検討したが, 経路が長いうえに, 最後のフッ素化段階では, E-2c ではなく, 低収率ながら E-7 が得られてしまうことが判明した。こうしたタイプのフッ素化剤でアリルアルコールを処理すると, S_N1 型の反応機構を経由することはしばしば観測されるが¹³⁾, このホモアリルアルコールも同様に, より安定性の高い二級カチオンのうちで, 立体的に空いている右の中間体を経由したフッ素化が, E-7 を与えた経路であろうと推測できる。

*1) 直接的に Z-2a を得ようとして, (PhO)₂P(O)CH₂C(O)Bu-*t* を合成して 1 と縮合させたところ, 10–30 % 程度の収率でしか付加体が得られず, しかも E 体が優先的に生成した (*E* : *Z* = 8 : 2)。

さて、最後にジフルオロ体 *E*-2b の調製であるが、原料の入手や合成方法を考慮すると、これが最も合成しにくいことが予想され、事実、多少の迂回が必要であった(スキーム 3)¹⁴⁾。まず、入手容易なトリフルオロメタ

Scheme 3 Preparation of the difluorinated acceptor *E*-2b.

リル酸 8 から対応する酸塩化物を調製し、 β -フェネチルエステルに変換してから水素添加を行い、トリフルオロイソ酪酸エステル 9 に誘導した。この化合物 9 は、カルボニル基とトリフルオロメチル基で挟まれた非常に酸性度の高い水素を有しているため、適当な塩基を作用させると、この水素は容易に引き抜かれてしまうこととなる。ここで、フッ素は脱離基としての能力を有しているので、結局は形式的な脱フッ化水素が進行して、 β , β -ジフルオロアクリル酸エステル 10 が生成する¹⁵⁾。ところが、ローンペアを 3 組有しているフッ素が sp^2 炭素に直結すると、 π 電子との間にいわゆる p - π 反発を起こすために、フッ素を有している炭素は電子的に陽性になると定性的に考えられてきた¹⁾。こうした事柄は、アクロレインをモデルとした分子軌道計算から、定量的に明らかにできる(表 1)。12H と 12F を比較すると、HOMO や LUMO のエネルギー準位を始め、多くの数値が似通っているが、 C^2 ならびに C^3 の電荷が特徴的に大きく異なっていることがよくわかる。すなわち、12F のフッ素が結合している C^3 の電荷が 0.841 と、中性分子であるにもかかわらず、理想的なカチオン(電荷 1)にかなり近い値となっている。それに伴って、フッ素によって変形させられた C^3 近傍の電子雲は C^2 付近に局在化することとなり、フッ素がなければ C^2 と C^3 の電荷はほとんど同じであるのに、12F では、その差は 1.3 近くまで達している。一般的な *gem*-ジフルオロオレフィン $F_2C^a=C^b$ が、 ^{13}C NMR でそれぞれ 150–160 ppm(C^a)と 80–90 ppm(C^b)に観測されるという事実は、こうした計算結果をよくサポートしている¹⁶⁾。

Table 1 Representative physical properties of 12H and 12F^{a)}.

	Charge				Frontier orbital energy (eV)	
	O	C ¹	C ²	C ³	HOMO	LUMO
12H	-0.517	0.392	-0.286	-0.285	-7.425	-2.245
12F	-0.518	0.385	-0.448	0.841	-7.713	-2.297

a) Computation was carried out for the each *s-trans* conformers by Gaussian 03W using the B3LYP/6-311++G** level of theory.

非フッ素型のメタクリル酸エステルは、良好な Michael 反応性を示すことが知られているが、これに加えて化合物 10 は、本来求電子的に作用する炭素が強く陽性になっているため、各種求核剤を極めて速やかに受け入れるようになる。ところがそれに引き続いて、上記のようにフッ素が脱離する付加-脱離型の反応を繰り返すことで、フッ素はすべて系外に放出されてしまうというのが、通常この反応が辿り着く結末である。

こうした反応機構を考慮に入れると、9 から 10 への変換は、強塩基溶液中に 9 を加えていく方法では実現しにくいことが予想される。それゆえ、強塩基と 9 の反応で生成するエノラートからフッ化物イオンの脱離を遅くさせ、また、脱離が進行して 10 が生成する段階では、エノラート周辺に、攻撃を起こしてしまう求核試薬が極力存在しない環境を整えることが望ましい。そこで、条件を種々検討した結果、 $-78^\circ C$ で 1.5 等量の LDA をゆっくり滴下していく方法が最良であり、逆の加え方では 25% 程度であった収率を 86% にまで向上させることに成功した。

こうして合成した β , β -ジフルオロアクリル酸エステル 10 を水素添加して、対応するジフルオロメチル化合物 11 へと誘導したが、9 を合成する際のトリフルオロメタクリル酸エステルが常圧下で非常に円滑に還元できたのとは対照的に、こちらは 5 気圧の加圧条件下で、パラジウム触媒も 10 mol% (メタクリレートでは 0.5 mol%) を必要とした。最終段階はモノフルオロ体合成とまったく同様に、DIBAL による半還元を経由した HWE 反応で *E*-2b を得ることに成功し、収率には多少問題の残るステップもあるものの、こうして必要とされるすべての受容体を揃えることができた。

2. 各受容体に対するケトンやエステル、アミド由来のエノラートによる Michael 付加反応

次に、 γ 位に CH_3-nF_n ($n = 1-3$) 基を有する α , β -不飽和ケトン *E*-2 ならびに *Z*-2a に対して、ケトンやエス

テル, アミド由来の各種エノラートを用いて Michael 付加反応を行わせることとした。それぞれ同一のプロピオニル型部分構造を持つようにするのが初期の構想であったが, プロピオン酸エステルは反応性に問題があったので, できるだけ似通ったものということでメチルチオ酢酸エチル 14 を選択することとし, ケトンとアミドは, 予定どおりにプロピオフェノン 13 と *N,N*-ジメチルプロピオンアミド 15 を用いることとした。

13 から 15 を, それぞれ独立に -78°C で LDA 処理してエノラートを発生させ, そこに含フッ素アクセプター *E*-2 もしくは *Z*-2a を加えたところ, 非常に速やかに共役付加が進行し, 様々な比率の異性体混合物 16–18 を与えることが明らかとなった(表 2)。理論的には 4 種類のジアステレオマーが生成する可能性があり, 実際にアミドでは, 受容体に含まれるフッ素数に関わりなく, 18a–c のいずれから 4 種類すべてが観測されたが, ケトンやエステルからの付加体である 16 や 17 では, 2 種類の異性体を確認されただけであった。また, こうして得られる付加体の収率は, *E* 体を原料とした場合, おおまかにはフッ素数の増加に伴って上昇するという傾向も認められた。

このようにして合成された化合物の相対構造は, トリフルオロメチル体を代表例として, 次のような方法で決定された(スキーム 4)。まず, *N,N*-ジメチルプロピオンアミドとの付加体 18a において, 約 60% の割合を占

Scheme 4 Determination of relative stereochemistry.

める主ジアステレオマーは, カラムクロマトグラフィーで容易に分離することができただけでなく, 非常に良好な結晶性を示したため, ここから得た単結晶を X 線結晶構造解析に付すことで, $2R^*$, $3R^*$, $5S^*$ の相対配置を有

していることが証明された(図 2)。一方, メチルチオ酢酸エステルとの付加体 17a を水素化トリブチルスズで処理したところ, 単一の立体異性体 19a が与えられたことから, 17a 由来の 2 種類の異性体は, メチルチオ基の結合した C^2 炭素上でのエピマーであることが判明した。次に, この化合物 19a に低温で過剰量の LDA を作用させた後に, 発生したジアニオンをヨウ化メチルで捕捉することで, エステルの α 位に位置選択的なメチル化を行い, 20a を 26 : 74 のジアステレオマー混合物として得た。その後, 20a のエステル部分を, フェニルケトンと *N,N*-ジメチルアミドへそれぞれ別々に変換することで, ほぼ C^2 位の立体化学を保持したまま 21a と 22a を調製することができた。この際得られたアミド 22a の主ならびに副立体異性体は, 直接 Michael 付加反応で生成した 18a の主ならびに 2

Table 2 Michael addition reactions of *E*-2 and *Z*-2a with various types of enolates.

Acceptor	R ¹	R ²	Yield (%)	Product	Diastereoselectivity ^{a)}
<i>E</i> -2a	Ph	Me	95.0	16a	2.8 : 97.2
<i>E</i> -2b			80.5	16b	7.6 : 92.4
<i>E</i> -2c			76.3	16c	17.6 : 82.4
<i>Z</i> -2a			0	—	—
<i>E</i> -2a	EtO	MeS	quant	17a	7.7 : 92.3 [<1.0 : >99.0]
<i>E</i> -2b			86.0	17b	15.1 : 84.9 [16.7 : 83.3]
<i>E</i> -2c			76.3	17c	30.9 : 69.1 [26.3 : 73.7]
<i>Z</i> -2a			45.9	17a	<1.0 : >99.0 :
<i>E</i> -2a	Me ₂ N	Me	87.5	18a	3.6 : 5.1 : 30.4 : 60.9
<i>E</i> -2b			74.4	18b	5.0 : 13.8 : 30.9 : 50.3
<i>E</i> -2c			78.8	18c	15.6 : 16.3 : 34.0 : 34.1
<i>Z</i> -2a			87.6	18a	2.2 : 16.6 : 28.4 : 52.8

a) In the bracket was shown the diastereomeric ratio after removal of the MeS group.

Fig. 2 3D Structure of the major 18a by crystallographic analysis.

番目に多いジアステレオマーとそれぞれ同一であることが各種機器分析結果から判明した。すなわち、図2のX線結晶構造解析結果と考え合わせれば、22aの主生成物の相対構造はスキーム4に示したとおりであり、従って22aの副生成物はC²位のエピマーであると結論できる。また、スキーム4で22aから逆に遡っていくことにより、17aのC²位については不明のままではあるが、C³C⁵間の相対的な関係も同様であることが明確になった。一方ケトンの場合には、エステル由来の付加体から誘導された21aとMichael付加で直接得られた16aは、いずれも同じ立体異性体を主として含んでいることがNMRによって確認されたことから、16aの主異性体の構造も22aのようであることが明らかとなった。しかしながら、16aに少量含まれる副生成物は22aのそれと同一ではないことから、C²位のエピマーではなく、C³やC⁵位に由来する立体異性体であると結論づけた。

以上の相対配置の決定ならびに表2の結果から、E-2aから出発した場合、ケトンエノラートとの付加体16aの2.8:97.2という異性体比は、 π 面選択の比率である re 面: si 面を反映したものであるが、エステルの場合には100% si 面選択的であり、アミドでは re 面: si 面=8.7:91.3で、いずれも高い si 面選択性が発現されていることがよくわかる。

このようにして、トリフルオロメチル基を有する受容体に対して、各種カルボニル化合物由来のエノラートを反応させて得られるMichael付加体16a–18aの相対構造を明らかにすることができたが、対応するモノならびにジフルオロ体の場合も、同一の立体配置を有する化合物が主生成物になっているものと考えている。

3. 各受容体に対するMichael付加反応の π 面選択性

前セクションでは、今回合成されたトリフルオロメチル基を有するMichael付加体の相対立体配置の決定について述べたが、どのような理由から、上記のような立体異性体が生じてきたのであろうか？こうした説明には、Felkin-Anh型の遷移状態モデルを利用するのが最も一般的である¹⁷⁾。元来このモデルは、 α 炭素が不斉であるアルデヒドやケトンのカルボニル基への π 面選択

Fig. 3 Felkin-Anh type transition state models (1).

性を説明するために用いられてきた(図3, TS-FA-1ならびに2)。 α 炭素の3つのリガンドをかさ高さの順にL, M, Sとすると、最大の置換基Lがカルボニル基と直交した位置を占め、その時求核剤は、O=C $\cdots$ Nuの角度が100度程度になるような方向から接近してくる¹⁸⁾。また、電子求引性基(EWG)は、 $\sigma^*_{C-EGW}-\pi^*_{C=O}$ 相互作用によってLUMOのエネルギー準位を低下させることで反応性を高めるので、立体的なかさ高さにかかわらずLと見なされることとなる。こうしてLの位置が固定された後、求核試薬はその反対側から反応してくることになるが、上記の角度を考慮に入れると、立体反発を避けてMよりもSに近い方向から接近する方がエネルギー的にも有利であるため、TS-FA-2を主に経由することが予想される。

こうした遷移状態モデルは、TS-FA-3ならびに4の両モデルへと拡張されて、本稿で取り上げているMichael付加反応の立体選択性発現の説明に利用されている(図4)¹⁹⁾。すなわち、先のC=OがこちらではC=C

Fig. 4 Felkin-Anh type transition state models (2).

となること以外、基本的に同じように考えればよく、従ってTS-FA-4が主として経由する遷移状態となる。しかしながら、R¹が水素でないZ体などの時には、TS-FA-4ではR¹とMとの立体的反発がかなり大きくなってしまいうので、アリリック1,3-ストレン²⁰⁾を最小にする、すなわち、不斉炭素上の最小置換基であるSとオレフィン面のなす角であるS-C-C=Cが、0度付近となるようなコンホメーションTS-FA-5が最良となる。ここでは、LとMがオレフィン面を塞ぐように配置されているが、より立体障害の少ないMの方から反応が進行することを考えると、E体がTS-FA-4を経由して与える生成物のジアステレオマーが形成されることとなる(anti-Felkin-Anh型生成物)。

それでは、こうしたモデルを、我々が立体化学をすでに決定しているトリフルオロメチル化体に適用してみよう。CF₃基は、*i*-Prと*i*-Bu基の中間のかさ高さを有していることはすでに述べたが、この基の強い電子求引性

も考慮に入れると、各置換基 L, M, S にはそれぞれ CF₃ と CH₃, H が当てはまるであろう。すなわち、好ましい遷移状態は図 5 の TS-FA-4F のようになり、この時求

Fig. 5 Explanation of stereoselectivity by the Felkin-Anh type transition state models (1).

核剤は *si* 面選択的に反応するために、得られる Michael 付加体は 23 のような立体化学となることが予想される。これをスキーム 4 の結果と比較してみると、ケトンやエステル、アミド由来の付加体すべてにおいて、C³-C⁵ 位間の相対立体配置はいずれもこれと同じであることから、この推測は確かに正しいことがわかる。

では、Z-2a を出発物質とした時にはどうであろうか？この受容体は、ケトンであるプロピオフェノン由来のエノラートとは反応しなかったものの、エステルならびにアミドとは速やかに共役付加を起こして望む化合物を与え(表 2), どちらも E-2a から得られた付加体と同じ立体異性体が主生成物であった。つまり、遷移状態モデルとして TS-FA-5F を用いるならば、求核攻撃はより立体的にかさ高い CF₃ 基側から進行するという、通常とは逆の結果となる。

ここで、他の例を見てみよう(スキーム 5)*2。Reetz

(1) Reetz *et al.*

(2) Yamamoto *et al.*

Scheme 5 Michael addition reactions under various conditions.

らの報告は、ヒドロキシルアミンの共役付加に続いて 5 員環形成が進行するものである。 π 面選択によって決定される矢印で示した炭素間の相対配置は、R が水素である 24a から出発すると、図 4 の TS-FA-4(L:NBn₂, M:CH₃, S:H)を経由して 90% の *syn* 選択性が得られるが、R がメチル基である 24b では、立体反発のために TS-FA-5 から反応が進行する結果、ジアステレオマー

である *anti* 体 25b が主生成物となる²¹⁾。ところがシス型置換基を有する基質でも、26b のように高い *syn* 選択性を示す例が山本らによって見出されている^{22,23)}。ここでは、水酸基の保護に最小のメチル基を利用しているため、求核剤がこの酸素とキレーションを形成できることから、TS-FA-5 を経由するものの、より小さいメチル基(M)側からではなくて、メトキシ基(L)の方から反応が選択的に進行したために、*syn* 体を与えられたものと解釈されている。

今回、我々の場合では E- ならびに Z-2a は、ともに Felkin-Anh 型生成物を与えたわけである。ここで Z 体場合には、TS-FA-5 を経由し、山本らの例と同様、求核剤中の金属が CF₃ 基中のフッ素と相互作用をしながら接近してきたと仮定すれば、E 体と同じ面選択性を説明できる⁶⁾。ところで以前に我々は、28 のようなエステルのアルキル化反応を行うと、K $\cdots$ F の分子内キレーションによってエノラートがビシクロ[3.3.0]型構造となり、不斉素子のメチル基やフェニル基が π 面の裏(*si* 面)側を塞ぐため、キレーションに関与していない *proS* のローンペアしかない *re* 面からアルキル化が選択的に進行することを報告した²⁴⁾。表 3 にもあるよう

Table 3 Diastereoselective alkylation of 28 by the intramolecular Li $\cdots$ chelation.

R	Yield (%)	DS (% de)
CF ₃ (a)	79	80
CHF ₂ (b)	45	84
CH ₂ F (c)	41	84
<i>i</i> Pr (d)	31	48

に、R に 1 つでもフッ素が含まれていると、キレーションによるコンホメーションの固定が起こるようで、ジアステレオ選択性(DS)はほぼ一定となっている。従って、表 2 のすべての結果において、フッ素数の減少がジアステレオ選択性の減少に直接つながっていることから、Michael 付加でキレーションを考慮するには、やや無理がある。

Cieplak 則²⁵⁾というコンセプトを知ったのは、こうし

*2 スキーム 5 では、立体的にかさ高い、もしくは電子求引性を示すために L の位置を占める置換基を、アップの立体化学で表してある。

た立体選択性の発現機構の説明に頭を悩ませている時であった。遷移状態は元来電子不足であるので、近傍の結合が電子を供与することで安定化が可能となる経路が主となる、というのがこの規則の基本的な考え方で、遷移状態が電子的に豊富であるとする Felkin-Anh モデルとは対極に位置するものである。これを我々の系に当てはめるとどうなるのであろうか？図 6 には、メチル基(re

Fig. 6 Explanation of stereoselectivity by the Cieplak type transition state models.

面)側から求核剤が接近してくる TS-C-1F と、逆の *si* 面選択的な TS-C-2F を示してある。電子供与性で比較すると、明らかに CH₃ 基 > CF₃ 基となるため、エネルギー的には TS-C-2F の方が安定となり、従って *si* 面選択的な反応が進行するものと理解できる。

それでは、*E* 体を原料とした場合にも同様なことは考えられないだろうか？*E* 体でも、基底状態ではアリリックストレインが最小となるコンホメーションが最安定であることは容易に想像できるが、果たしてどの程度安定なのであろうか？これを調べる目的で、モデル化合物 *E*- ならびに *Z*-4-トリフルオロメチル-2-ペンテンの *ab initio* 計算を行った(表 4)。すると、それぞれ 3 つと 2 つの安定配座が求まり、予期したようにそれぞれ A と D が最安定で、反応温度である -78 °C における存在比は非常に高いものであった。そのため、こうした最安定配座にできるだけ類似したコンホメーションで反応が進行し、 $\sigma^{*}-\sigma$ 相互作用が最大となるように C=C-C 結合が回転すれば、*E* 体からでも TS-C-2F を経由して反応が進行すると考えてもよさそうである。こうして、少なくとも今回の反応系においては、Michael 受容体の立体構造にかかわらず、一様に Cieplak 則に基づいて経路を考えれば、実験結果を矛盾なく説明できることが明らかとなった。ケイ皮酸エステルへのチオフェノキシドの共役付加に引き続き、アルデヒドでエノラートを捕捉すると、31 のようなアルドール化合物が高い *anti* 選択性を伴って生成することが、最近富岡らによって報告されている(式 3)²⁶⁾。中間体であるエノラート 30 の π 面の両側には、

立体的に類似した置換基である Ph 基と PhS 基が位置しているが、電子供与能力が $\sigma_{C-S} > \sigma_{C-C}$ であることを考えると、求電子剤であるアルデヒドが PhS 基とは反対側から立体選択的に反応したというこの結果も、Cieplak 則からうまく説明することが可能である²⁷⁾。

おわりに

含フッ素アルキル基の電子求引性に関しては、これまで頻りに議論の対象となっていたし、その性質を利用した有機合成も数多く開発されてきた。本稿で示した例は、この基がアリル位に存在すると、炭素-炭素二重結合の π 面区別反応において非常に重要な役割を果たすことを示したもので、これまで未知であった含フッ素アルキル基の特質を明らかにすることができた。今後は、これを利用した立体選択的反應へ展開が期待される。

本稿の内容に関しては、武井哲修士(現第一製薬)が最初に道を開き、市毛達郎氏(東工大・博士課程在学中)と川下誠司修士(現 JT)が、それぞれの卒業研究で、CHF₂ 体と *Z* 体の CF₃ 体関連部分を補強する形で行われたものである。3 氏のたゆまぬ努力とハードワークに心から感謝をしたい。また、茨城大学の久保田俊夫助教授が

Table 4 Conformational analyses of *E*- and *Z*-4-trifluoromethylpent-2-ene^{a)}.

	<i>E</i> isomer			<i>Z</i> isomer	
	A	B	C	D	E
C ² =C ³ -C ⁴ -H ⁴ (deg.)	2.2	122.0	-122.2	-0.2	168.9
ΔE (kcal/mol)	0.000	1.085	2.408	0.000	3.907
Population ^{b)} (%)	94.1	5.7	0.2	100.0	0.0

a) Computation was carried out by Gaussian 03W using the B3LYP/6-31+G* level of theory. b) Calculated from the Boltzmann distribution equation at -78 °C.

行ったX線結晶構造解析は、本論文の鍵化合物 18a の相対立体配置を明確とし、他の CF₃ 基含有付加体の構造を決定していく礎となった。ここに謝意を表したい。最後に、本研究を行うに当たって終始暖かい励ましをいただいた東京工業大学の北爪智哉教授に感謝の意を表する。

(2004 年 3 月 19 日受理)

文 献

- (a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.*, **109**, 3 (2001); (b) T. Hiya-ma, "Organofluorine Compounds Chemistry and Application" Springer, Berlin, 2000, p 1; (c) T. Kitazume, T. Yamazaki, "Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry" Kodansha, Tokyo, 1998, p 1
- (a) N. Shinohara, J. Haga, T. Yamazaki, T. Kitazume, S. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **60**, 4363 (1995); (b) R. J. Linderman, E. A. Jamois, *J. Fluorine Chem.*, **53**, 79 (1991)
- (a) P. Perlmutter, "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis" Pergamon, New York, 1992; (b) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.*, **19**, 227 (1989). フッ素化合物の Michael 付加反応に関する総説: T. Yamazaki, "Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-organic Compounds" V. A. Soloshonok, ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, p 263
- F. E. Ziegler, *Chem. Rev.*, **88**, 1424 (1988)
- T. Yamazaki, N. Shinohara, T. Kitazume, S. Sato, *J. Org. Chem.*, **60**, 8140 (1995)
- (a) T. Yamazaki, T. Kitazume, "Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds—Stereochemical Challenges and Biomedical Targets—" ed. by V.A. Soloshonok, John Wiley & Sons, New York, p 575; (b) 山崎孝, 北爪智哉, 有合化, **54**, 665 (1996)
- CF₃ 基における Taft の立体パラメーター Es を補正した Es' 値は -0.78 °C であり, *i*-Pr (-0.48) と *i*-Bu (-0.93) の中間に位置している (絶対値が大きいかほど立体的にかさ高いことを意味する)。J. A. MacPhee, A. Panaye, J.-E. Dubois, *Tetrahedron*, **34**, 3553 (1978). なお, こうした傾向は他の立体パラメーターでもおおそ同じである。J. Hirsh, *Top. Stereochem.*, **1**, 199 (1967) [A 値; CF₃ 2.4-2.5, *i*-Pr 2.20]. R. Gallo, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **14**, 115 (1983) [Charton の n 値: CF₃ 0.91, *i*-Pr 0.76, *i*-Bu 0.98]
- T. Yamazaki, T. Ichige, S. Takei, S. Kawashita, T. Kitazume, T. Kubota, *Org. Lett.*, **3**, 2915 (2001)
- 安藤香織, 有合化, **58**, 869 (2000)
- D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, **43**, 371 (1989)
- A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 3377 (1979)
- J. M. Takacs, M. A. Helle, F. L. Seely, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1257 (1986). この手法を利用した含フッ素 α, β -不飽和カルボニル化合物の合成法がいくつか知られている。(a) A. M. Haas, G. Hägele, *J. Fluorine Chem.*, **78**, 75 (1996); (b) M. Lanier, M. Haddach, R. Pastor, J. G. Reiss, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2469 (1993); (c) T. Tsukamoto, T. Kitazume, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 1177; (d) A. Thenappan, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **55**, 4639 (1990)
- 例えば S. Legoupy, C. Cévisy, J.-C. Guillemin, R. Grée, *J. Fluorine Chem.*, **93**, 171 (1999)
- T. Yamazaki, T. Ichige, T. Kitazume, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **67**, 1479 (2002)
- 淵上らは, 8 由来のナトリウム塩を水素化リチウムアルミニウムで処理すると, S_N2' 型の反応が進行して 10 を与えることを報告しているが, 我々が追試した限りでは副生する不純物の除去が困難であったため, この手法を利用することはあきらめた。T. Fuchikami, Y. Shibata, Y. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3173 (1986)
- 市川らは独自に, こうした特性をうまく利用した含フッ素ヘテロ環化合物合成を報告している。(a) Y. Wada, T. Mori, J. Ichikawa, *Chem. Lett.*, **2003**, 1000; (b) J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis*, **2002**, 1917
- A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.*, **99**, 1191 (1999)
- これは計算化学的に求められた値であるが, 基質の構造や計算の精度 (基底関数系の選択) によって ± 10 度程度の幅がある。金属を含む求核剤の場合, カルボニル酸素との配位を含む 4 中心型の遷移状態となるが, こちらのほうが単純な求核攻撃の場合よりも角度が小さい。例えば, (a) S. S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 456; (b) *idem*, *ibid.*, **1991**, 327. 他には次のような例がある。(c) N. T. Anh, *Top. Cur. Chem.*, **88**, 146 (1980); (d) G. Frenking, K. F. Köhler, M. T. Reetz, *Tetrahedron*, **47**, 9005 (1991); (e) *idem*, *ibid.*, **49**, 3983 (1993); (f) J. M. Coxon, K. N. Houk, R. T. Lui-brand, *J. Org. Chem.*, **60**, 418 (1995); (g) S. Tomoda, T. Senju, *Tetrahedron*, **53**, 9057 (1997)
- Y. Yamamoto, Y. Chounan, S. Nishii, T. Ibuka, H. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7652 (1992)
- R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **89**, 1841 (1989)
- M. T. Reetz, D. Röhrig, K. Harms, G. Frenking, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8765 (1994)
- N. Asao, T. Shimada, T. Sudo, N. Tsukada, K. Yazawa, Y.-S. Gyoung, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **62**, 6274 (1997)
- W. R. Roush, B. M. Lesur, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2231 (1983)
- T. Yamazaki, M. Ando, T. Kitazume, T. Kubota, M. Omura, *Org. Lett.*, **1**, 905 (1999)
- (a) A. S. Cieplak, *Chem. Rev.*, **99**, 1265 (1999); (b) B. W. Gung, *Tetrahedron*, **52**, 5263 (1996)
- M. Ono, K. Nishimura, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1509 (1999)
- 他にも, Cieplak 則でうまく説明できるような事象が種々報告されている。(a) A. S. Cieplak, B. D. Tait, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8447 (1989); (b) J. M. Coxon, D. Q. McDonald, *Tetrahedron*, **48**, 3353 (1992); (c) Y. Nagao, M. Goto, *Heterocycles*, **41**, 883 (1995); (d) V. K. Yadav, D. A. Jeyaraj, M. Parvez, R. Yamdagni, *J. Org. Chem.*, **64**, 2928 (1999)

PROFILE

山崎 孝 東京農工大学大学院応用化学専攻・助教授
 【経歴】 1981 年 3 月東京工業大学工学部化学工学科卒業。1986 年 3 月東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻博士課程修了後, 4 月に同大学工学部生物工学科助手に着任。2002 年より現職。その間, 1988 年 4 月~89 年 3 月までニューヨーク州立大学オルバニー校で博士研究員。〔専門〕有機フッ素化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]