

筑波大学大学院博士前期課程

数理物質科学研究科修士論文

ジフルオロカルベンによるチオカルボニル化合物の
ジフルオロメチル化反応

坂東 正樹

化学専攻

2014年 2月

筑波大学大学院博士前期課程

数理物質科学研究科修士論文

ジフルオロカルベンによるチオカルボニル化合物の
ジフルオロメチル化反応

坂東 正樹

化学専攻

指導教員 市川 淳士 印

目次

| | |
|--|----|
| 第一章 序 | 2 |
| 第二章 ジフルオロカルベンを利用するチオカルボニル化合物の ジフルオロメチル化反応 | 11 |
| 第一節 チオカルボニル化合物の調製 | 12 |
| 第二節 環状チオアミドのジフルオロメチル化 | 15 |
| 第三節 鎖状チオアミドのジフルオロメチル化 | 17 |
| 第三章 実験の部 | 23 |
| 第四章 総括 | 28 |
| 謝辞 | 29 |

第一章 序

フッ素は他の元素にない特徴を備えている。すなわち、1) 電気陰性度が全元素中最大である、2) 水素に近いファンデルワールス半径を有する、3) 炭素と強固な結合を形成する。こうした性質からフッ素置換基は、有機化合物に高い生理活性を発現させたり、作用選択性の変更をもたらすことがある。例えば、生理活性化合物の水素原子をフッ素原子に置換しても、立体的な違いが少ないため生体はそれらを識別することができず、取り込む（ミミック効果）。一方、炭素-フッ素結合は極めて安定であるため体内での代謝を受けにくく、その経路を遮断する（ブロック効果）。このように、医農薬開発において含フッ素有機化合物の利用は既に一般的な手法となっている。

フッ素を有する置換基には、トリフルオロメチル基やフルオロビニル基など多くのものが知られているが、とりわけジフルオロメチル基はヒドロキシ基のバイオイソスターとして重要である。バイオイソスターとは生物学的等価体とも称され、官能基の電子的性質の類似性に着目した概念である。ジフルオロメチル基の場合、炭素原子を酸素原子に、フッ素原子を非共有電子対に見立てることで、ヒドロキシ基と等価であるとする¹⁾。この考えに基づき、G-タンパク質共役受容体として働くLysophosphatidic Acid(LPA)と同等の生理活性を示す化合物としてdi-F-LPAが検討されている(図 1)²⁾。

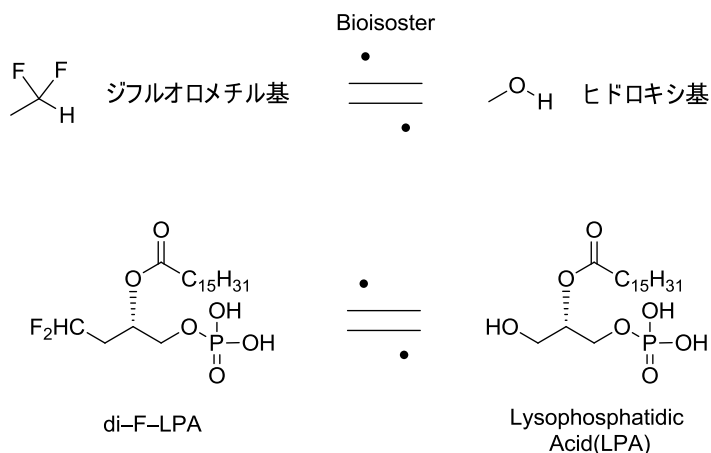


図 1. ジフルオロメチル基がヒドロキシ基のバイオイソスターとして働く例

ヒドロキシ基のバイオイソスターを考える上で、ジフルオロメチル基が水素結合のプロトンドナーとなる点も重要である。すなわち、近接する位置にジフルオロメチル基とアミド部位を有する化合物についての実験および理論計算による検討結果から、分子内水素結合の存在が示唆されている(図 2)³⁾。疎水性基でありながらプロトンドナーとして作用するジフルオロメチル基は、化合物の生理活性を考える上で非常に重要である。

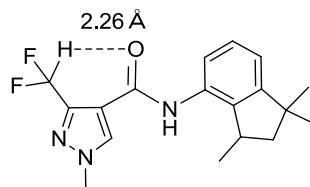
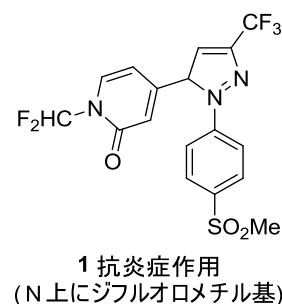
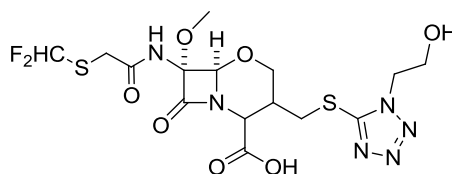
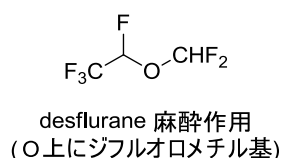
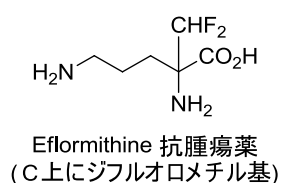
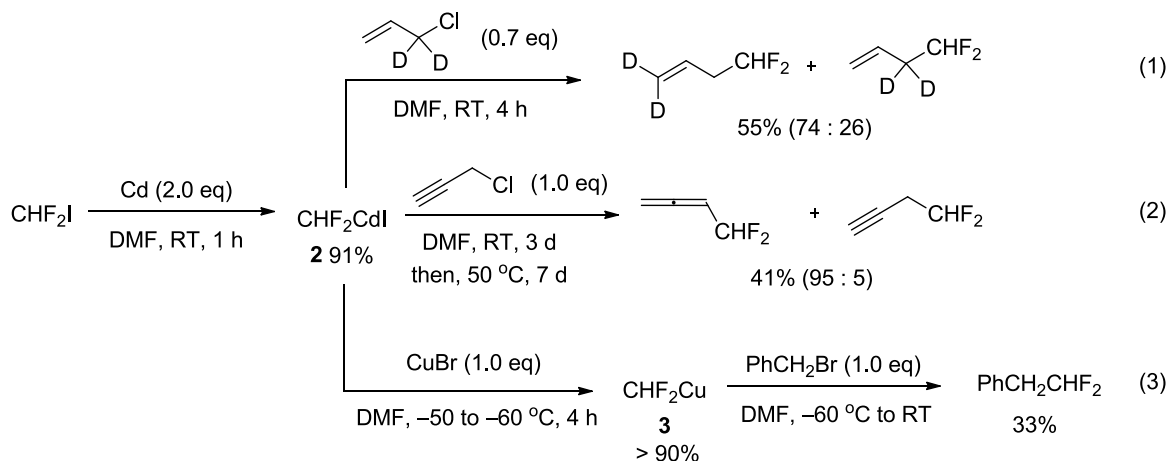


図2 ジフルオロメチル基が水素結合を示す例

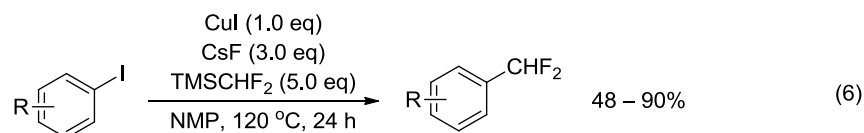
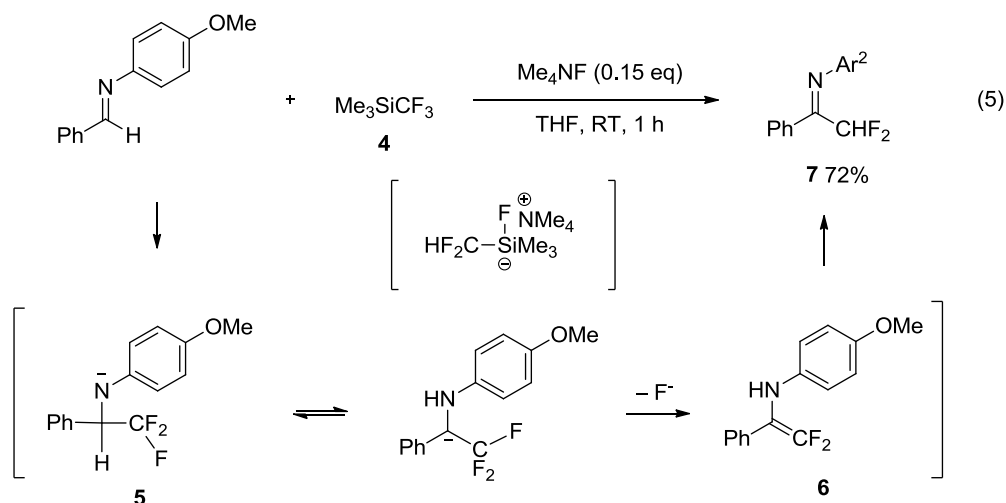
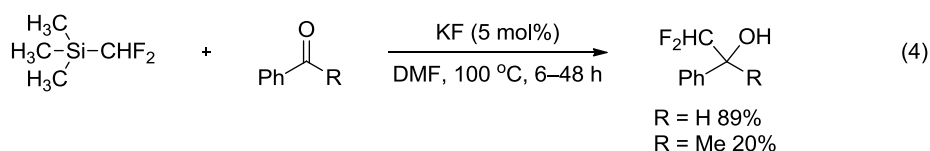
こういった背景から、炭素原子あるいはヘテロ原子上にジフルオロメチル基を有する化合物には、生理活性を示した例が多く報告されている。例えば、炭素原子上にジフルオロメチル基を有する Eflornithine は抗腫瘍薬として用いられている⁴⁾。また、ジフルオロメチルオキシ基を有する desflurane は麻酔薬として⁵⁾、ジフルオロメチルチオ基を有する Flomoxef は抗菌薬として、それぞれ利用されている⁶⁾。窒素上にジフルオロメチル基を有する化合物 **1** は、抗炎症作用を示す⁷⁾。



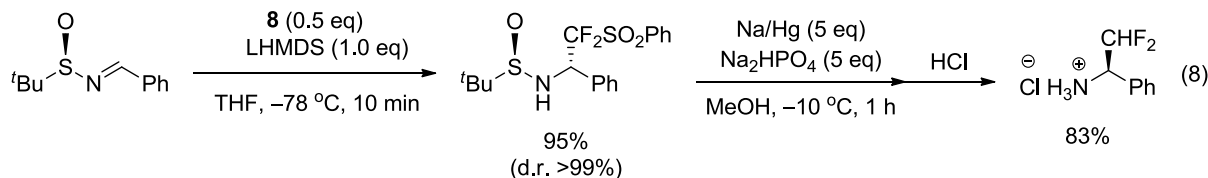
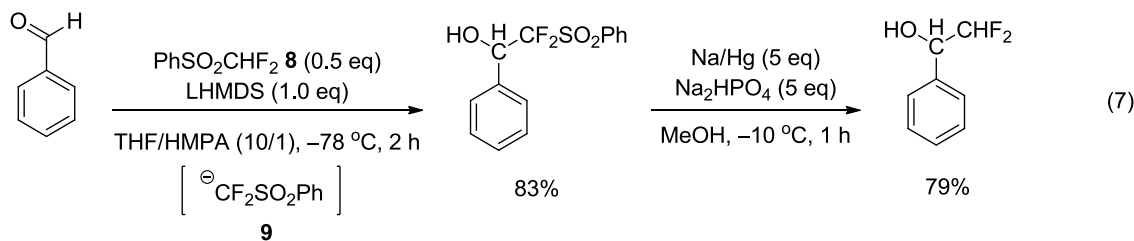
ジフルオロメチル基を合成化学的に見ると、炭素原子上への導入とヘテロ原子上への導入とで反応形式が異なる。炭素上にジフルオロメチル基を導入するために古くから知られる手法として、有機金属化合物(ジフルオロメチルアニオン等価体)を用いる求核的な手法がある。例えば、金属カドミウムとジフルオロヨードメタンを DMF 溶媒中で反応させると、室温でも安定なジフルオロメチルカドミウム種 **2** を調製できる。**2** を利用すると、ハロゲン化アルキルにジフルオロメチル基を直接導入できる(式 1、2)⁸⁾。また、**2** と臭化銅の金属交換により、ジフルオロメチル銅(I) **3** も調製でき、これにより種々のハロゲン化アルキルをジフルオロメチル化できる(式 3)⁸⁾。



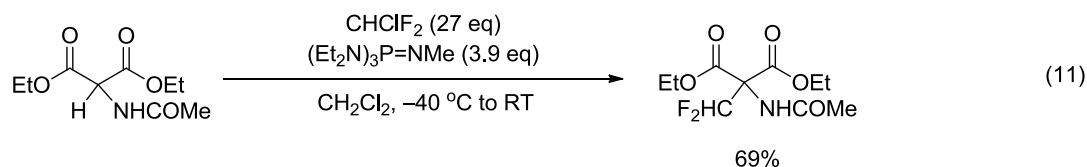
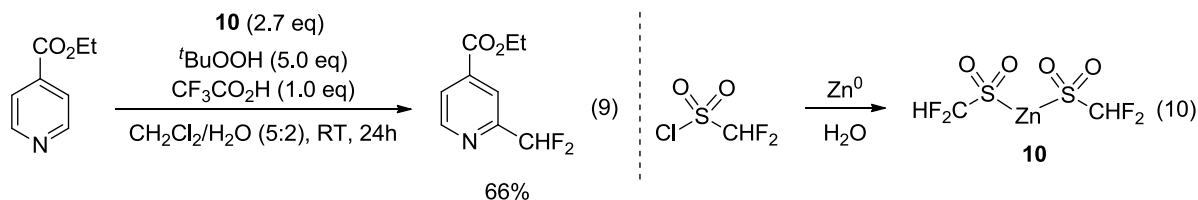
最近では、ジフルオロメチルシランに代表されるケイ素化合物をジフルオロメチル化剤として用いる合成法が開発されている。すなわち、ジフルオロメチルシランとフッ化物イオンにより系中でジフルオロメチルシリカートを発生させる。これをカルボニル基に対して求核攻撃させ、ジフルオロメチル基を有する第三級アルコールを合成する(式4)⁹⁾。また、トリフルオロメチルシラン **4** を用いたアルジミンの段階的ジフルオロメチル化反応も報告されている(式5)¹⁰⁾。アルジミンから生じたアミド中間体 **5** からの 1,2-水素転位、続くフッ素の β 脱離により、ジフルオロエナミン中間体 **6** を与え、**6** の異性化によりジフルオロメチルケチミン **7** が得られる。この他、ジフルオロメチルシランを用いるクロスカップリング型のジフルオロメチル化も報告されている(式6)¹¹⁾。



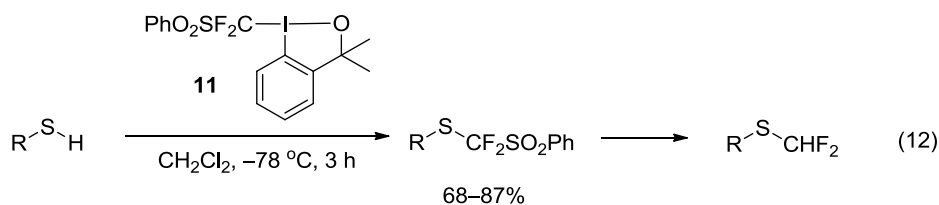
強塩基による脱プロトンを利用して、形式的ジフルオロメチル化を行う手法もある。Hine らは、ジフルオロメチルスルホン **8** に対してリチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)を作用させ、アニオン種 **9** を発生させた。**9** がアルデヒドに対して求核攻撃することで生じたヒドロキシスルホンをナトリウムアマルガムで還元し、脱スルホンすることでジフルオロメチル基を有するアルコールを合成した(式7)¹²⁾。この段階的な手法を、光学活性なスルフィニルイミンに対して適用すると、キラルジフルオロメチルアミンを合成することも可能である(式8)¹³⁾。



ジフルオロメチル基をラジカル的に導入する手法も Baran らによって報告されている(式 9)¹⁵⁾。すなわち、酸性条件下でジフルオロメチルスルホニルクロリドから合成される亜鉛試薬 **10**(式 10)に対し過酸を作用させると、ジフルオロメチルラジカルが発生する。このラジカルにより、ピリジン環がジフルオロメチル化される。なお、炭素原子上を求電子的にジフルオロメチル化する手法は、式 o に示すようなジフルオロカルベンを用いる手法が知られている(式 11)¹⁶⁾。

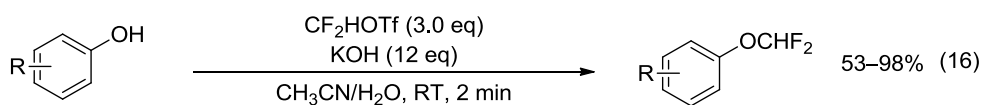
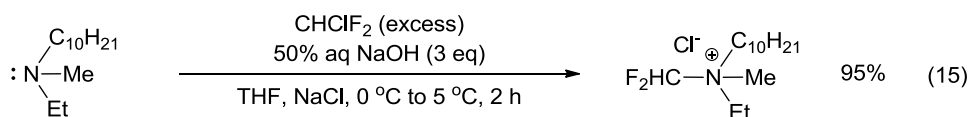
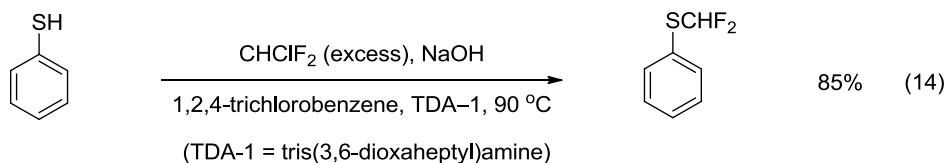
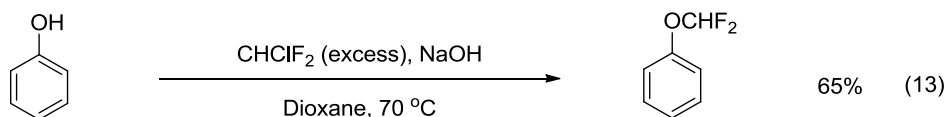


一方、ヘテロ原子上にジフルオロメチル基を導入する手法としては求電子的な手法がほとんどである。ただし、求核剤とジフルオロメチルハライドの単純な S_N2 反応による手法は知られていない。求核剤にジフルオロメチルハライドを作用させると、ジフルオロメチルハライドのメチンプロトンが求核剤により引き抜かれ、ジフルオロカルベンが発生する。これにより求核剤のジフルオロメチル化が進行するため、結果的に直接アルキル化が進行したかのような生成物を与える。例外的な手法として、Hu らによって超原子価ヨウ素化合物 **11** を用いる求電子的ジフルオロメチル化反応が開発されている(式 12)¹⁷⁾。この場合、中間体に生じるスルホンの還元的な除去を経て、ジフルオロメチルスルフィドが合成される。



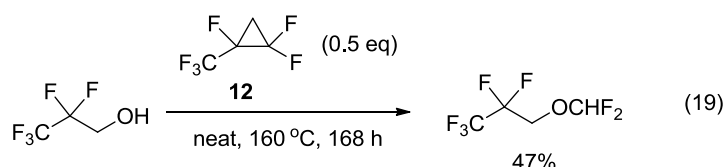
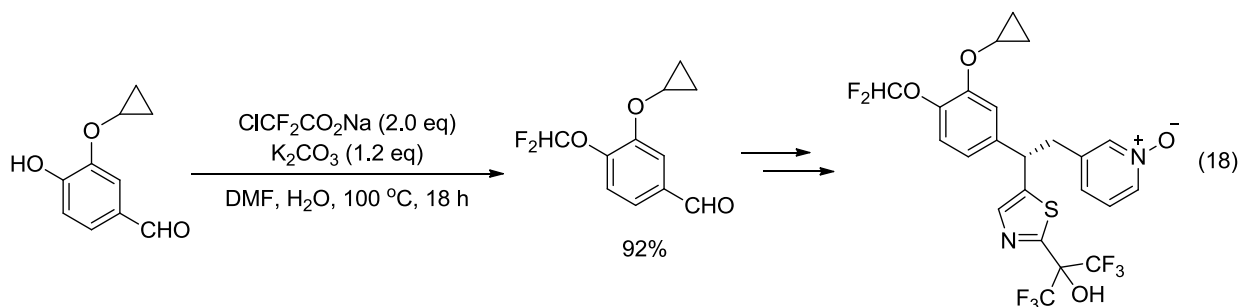
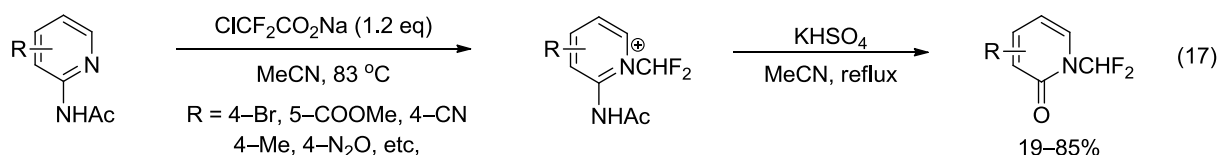
一般によく用いられる求電子的ジフルオロメチル化法は、すでに触れたジフルオロカルベン (:CF₂)を用いる手法である。ジフルオロカルベンが高い求電子性を有しており、アルコキシドなどの求核剤と反応する。この方法では、プロトン源による反応停止を経て、ヘテロ原子上にジフルオロメチル基を一段階で容易に導入することができる。以下に典型的なジフルオロカルベンの発生法とその問題点を示す。

ジフルオロカルベンの発生法として古くから用いられているのは、クロロジフルオロメタンの強塩基処理による α 脱離を経る方法である。Miller らはフェノール存在下、過剰量のクロロジフルオロメタンに対して水酸化ナトリウムを作用させた。系中で発生したジフルオロカルベンによりフェノールの酸素原子上がジフルオロメチル化され、ジフルオロメチル=フェニル=エーテルを得た(式 13)¹⁸⁾。また、坂田らはチオフェノールを同様の条件に付すことで、ジフルオロメチルチオエーテルを合成しており(式 14)¹⁹⁾、Jonczyk らは第三級アミンを基質とすることで、ジフルオロメチルアンモニウム塩の合成を達成している(式 15)²⁰⁾。最近、ジフルオロメチルトリフラートの α 脱離を用いた改良法も報告されているが、これら α 脱離を利用するジフルオロカルベン発生法では、一般的に強塩基性条件を必要とする(式 16)²¹⁾。

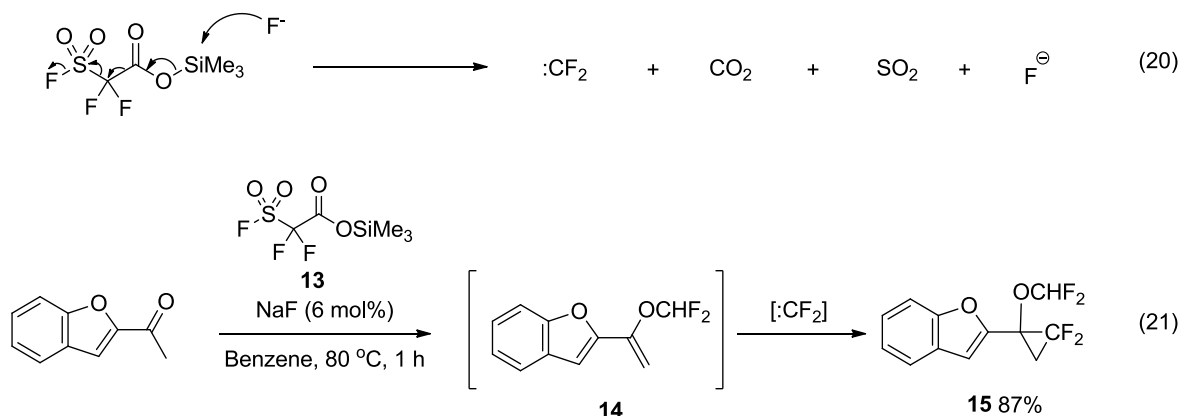


R = 4-CO₂Et, 4-Bu,
2-NO₂, 2-CHO, etc.

カルベン源の熱分解も、良く用いられてきた。例えば Burton らは、クロロジフルオロ酢酸ナトリウムからの脱炭酸を伴うジフルオロカルベンの発生を利用して、アセトアミド誘導体の *N*-ジフルオロメチル化を達成した(式 17)²²⁾。また、Zhao らは全合成の 1 ステップにこの反応を利用している(式 18)²³⁾。ヘキサフルオロプロピレンオキシド **12**(HFPO)を用いるジフルオロカルベン発生法も報告されている(式 19)²⁴⁾。これらカルベン源の熱分解を用いる手法では、一般に高温条件(120°C 以上)を必要とする。

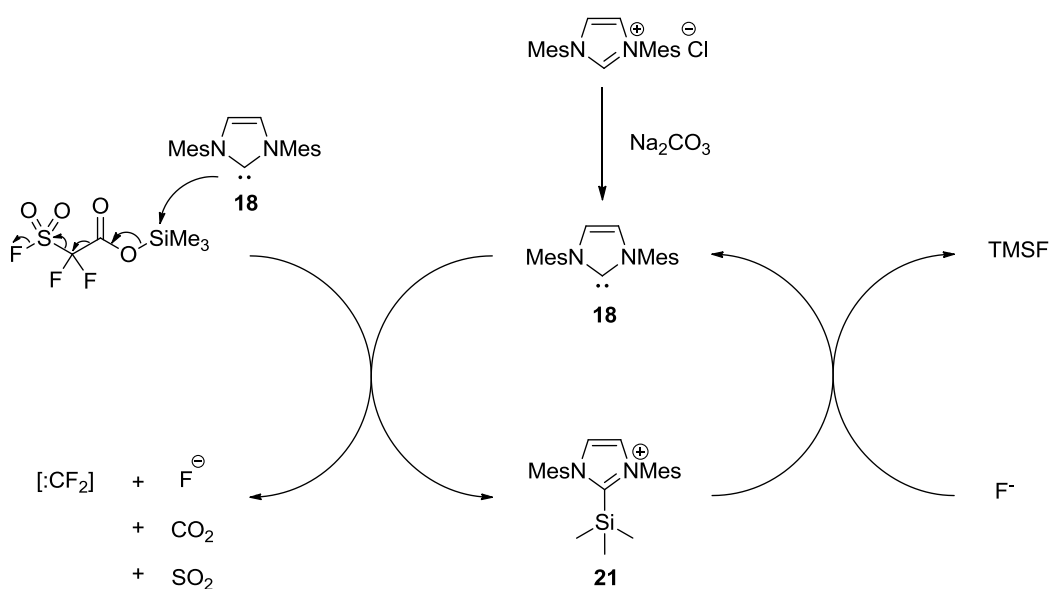
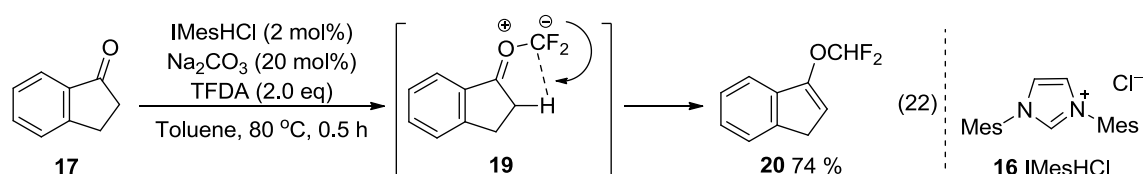


さらに、化学量論量または触媒量の活性化剤によりカルベン源を分解する手法もある。例えば、2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル酢酸トリメチルシリル(TFDA)**13** に対して触媒量のフッ化ナトリウムを加えると、フッ化物イオンのシリル基上への求核攻撃により TFDA の分解が起こり、ジフルオロカルベンが発生する(式 20)。生じたジフルオロカルベンに対してカルボニル酸素が求電子攻撃をすることで、ジフルオロメチル=エノール=エーテル **14** が生成する。ただし、この反応をここで止めることは難しく、過剰なジフルオロカルベンによるシクロプロパン化反応が起こることで、ジフルオロシクロプロパン **15** が生じる(式 21)²⁵⁾。

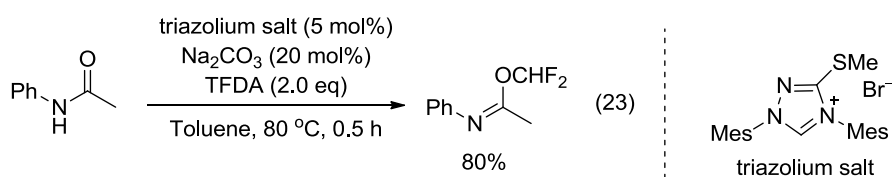


当研究室では、式 21 のような過剰反応を抑制するため、含窒素複素環式カルベン(*N*-heterocyclic carbene, NHC)を利用する触媒的なジフルオロカルベン発生法を開発した(式 22、Scheme 1)。NHC とは、少なくとも一つの窒素原子を含む二つのヘテロ原子によって安定化された求核性の高い環状一重項カルベンであり、近年 Stetter 反応等のための有機触媒などとして利用されている。当研究室で

は、イミダゾリウム塩 **16** および炭酸ナトリウム存在下、ケトン **17** に対して TFDA を作用させることにより、**15** のようなシクロプロパンの副生を伴うことなくエノール=ジフルオロメチル=エーテル **15** を得た(式 22)²⁶⁾。この反応ではまず、系中で生じた NHC **18** が TFDA のケイ素上を求核攻撃する。これにより、二酸化炭素と二酸化硫黄の脱離を伴ってジフルオロカルベンが発生する。生成したジフルオロカルベンに対して、ケトン **17** のカルボニル酸素が求核攻撃する。これにより生じた中間体 **19** の水素移動によって、目的物であるジフルオロメチルエーテル **20** が得られる。一方、ジフルオロカルベンの発生とともに遊離したフッ化物イオンは、**18** がトリメチルシリル化されて生じた **21** のケイ素上を求核攻撃し、NHC **18** を再生する。フッ化物イオンを用いる(式 21)とは異なり、NHC の場合置換基等の選択により :CF_2 の発生速度を制御することが可能であり、このため望まないシクロプロパンの発生を制御できたと考えられる。またトリアゾリウム塩を用いることで、イミド酸ジフルオロメチルの合成も達成している(式 23)²⁷⁾



Scheme 1 有機触媒と TFDA によるジフルオロカルベン発生サイクル



冒頭で述べた背景から筆者は、硫黄原子上のジフルオロメチル化反応に興味を持った。これにより得られるジフルオロメチルスルフィドには、医農薬等としての作用が十分に期待できる。しかし、これまでに知られているヘテロ原子上へのジフルオロメチル基導入法は、そのほとんどが酸素原子上への導入法であり、硫黄原子上のジフルオロメチル化は限られていた。そこで、当研究室で開発したジフルオロカルベン発生法を硫黄原子上へのジフルオロメチル化へと応用できれば有用なジフルオロメチルスルフィド合成法が開発できると考え、検討を行うこととした。

参考文献

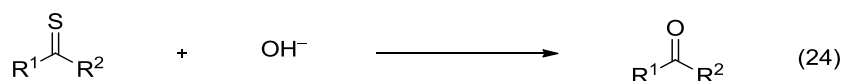
- 1) Houlton, J. S.; Motherwell, W. B.; Ross, B. C.; Tozer, M. J.; Williams, D. J.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8087.
- 2) Nicholas, A. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- 3) Jon, A. E.; Jim, I. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626.
- 4) Dibari, C. G.; Pastore, G.; Roscigno, P.; Schechter, G.; Sjoerdsma, A. *Ann. Inter. Med.*, **1986**, *105*, 83.
- 5) 独立行政法人日本学術振興会 フッ素化学第 155 委員会編 フッ素化学入門—先端テクノロジーに果たすフッ素化学の役割 三共出版 (2004).
- 6) Morshed, A. C.; Khaled, R. A.; Ying, D.; Dipankar, D.; Mavanur, R. S.; Edward, E. K. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1525.
- 7) Ike, Y. *The Japanese Journal of Antibiotics.* **1995**, *48*, 23.
- 8) Burton, D. J.; Hartgraves, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1198.
- 9) Kirij, N. V.; Babadzhanova, L. A.; Movchun, V. N.; Yagulpolskii, Y. L.; Tyrra, W.; Naumann, D.; Fischer, H. T. M.; Scherer, H. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 14.
- 10) Prakash, G. K. S.; Mogi, R.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3589.
- 11) Patrick S. F.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524.
- 12) Prakash, G. K.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2218.
- 13) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882.
- 14) Zhang, W.; Zhu, J.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5006.
- 15) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodrigo, A. R.; Ryan D. B.; Darryl, D. D.; Michael, B.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494.
- 16) Gerusa, I. I.; Kolomeitsevb, A. A.; Kolychevaa, M. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *105*, 31.
- 17) Wojciech, D.; Maciej, K. *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 207.
- 18) Miller, T. G.; Thanassi, J. W. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2009.
- 19) Morimoto, K.; Makino, K.; Sakata, G. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *59*, 417.
- 20) Nawrot, E.; Jonczyk, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10528.
- 21) Gerusa, I. I.; Kolomeitsevb, A. A.; Kolychevaa, M. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 31.
- 22) Patrick, S. F.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2092.
- 23) Wheaton, G. A.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1976**, *46*, 100.
- 24) Fioravanti, B.; Pereira, G.; Jones, R. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5172.
- 25) Mizukado, J.; Matsukawa, Y.; Quan, H.; Tamura, M.; Sekiya, A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 365.
- 26) Duan, J.; Dolbier, W. R., Jr.; Chen. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9486.
- 27) Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Aono, T.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 52.
- 28) Fuchibe, K.; Koseki, Y.; Sasagawa, H.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1189.

第二章 ジフルオロカルベンを利用するチオカルボニル化合物のジフルオロメチル化反応

緒言

先に述べたように当研究室では、系中で生じたジフルオロカルベンによりカルボニル化合物のジフルオロメチル化が進行することを見出している(式 22, 23)。すなわち、種々の脂肪族ケトンや第二級アミドに対して触媒量の *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)存在下、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸トリメチルシリル(TFDA)¹⁾を作用させると、対応するジフルオロメチル=ビニル=エーテルやイミド酸ジフルオロメチルを収率良く合成できる。筆者は、この手法を新たに硫黄原子上でのジフルオロメチル化反応へと展開しようと考えた。チオカルボニル化合物は対応するカルボニル化合物から容易に合成できるため、これらを基質として利用できれば、汎用性の高いジフルオロメチルチオ化合物の合成手法となる。

またチオカルボニル化合物は一般に、塩基性条件下で加水分解を受けやすい(式 24)¹⁾。従って、強塩基条件を必要とする従来までのジフルオロカルベン発生法をそのままチオカルボニル化合物のジフルオロメチル化に利用することは困難である。当研究室で開発した有機分子触媒と TFDA によるジフルオロカルベン発生法は、ほぼ中性条件下で反応が進行する。この手法をチオカルボニル化合物に作用させれば、その加水分解を伴うことなくジフルオロメチル化を達成できるのではないかと考えた。



第一節 チオカルボニル化合物の調製

ここではまず、基質として用いるチオカルボニル化合物の合成法について述べる。

第二級アミド **22** に対して、0.6 倍モル量の 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)を作用させ、50 °C で加熱した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製を試みたところ、ローソン試薬の分解物と思われる不純物を除くことができなかった(Table 1, Entry 1)。そこで、ローソン試薬を 0.50 倍モル量に減らすことにより、不純物の副生を伴うことなく **23** を収率 27–97% で得ることができた(Entries 2–8)。

なお、アミド酸素の硫黄への置換は、赤外吸収スペクトルおよび高分解能質量スペクトルで確認した。一般にアミドの C=O 伸縮振動は 1630–1670 cm⁻¹ に現れるが、チオアミドの C=S 伸縮振動は 1050–1250 cm⁻¹ に鋭い吸収として現れる²⁾。生成した **23** の赤外吸収スペクトルにアミドカルボニル基由来の伸縮振動は見られず、代わりにチオカルボニル基の生成を示す 1151–1219 cm⁻¹ の吸収が新たに現れた。

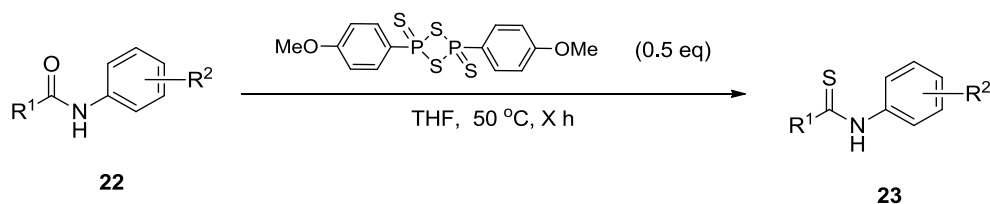


Table 1

| Entry | X / h | 22 | | 23 / % | $\nu_{\text{C=S}}$ / cm ⁻¹ | |
|-------|-------|--|----------------|---------------|---------------------------------------|-----------------|
| | | R ¹ | R ² | | | |
| 1 | 2 | Me | H | 22a | complex mixture | – |
| 2 | 4.5 | Me | H | 22a | 85 | 23a 1217 |
| 3 | 6 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | H | 22b | 53 | 23b 1151 |
| 4 | 10 | Me | 4-Cl | 22c | 81 | 23c 1161 |
| 5 | 2 | Ph | 4-Cl | 22d | 83 | 23d 1219 |
| 6 | 2.5 | Ph | 4-Me | 22e | 97 | 23e 1219 |
| 7 | 12 | Ph | H | 22f | 57 | 23f 1205 |
| 8 | 1 | <i>t</i> -Bu | H | 22g | 27 | 23g 1197 |

また、イソチオシアネート **24** に対してアルコキシドを作用させ、対応するチオカルバミン酸エステルを合成した(Table 2)。すなわち、まず 2-プロパノールに水素化ナトリウムを加え、ナトリウムイソプロポキシドを調製した後、その懸濁液にイソチオシアネートを室温で滴下し、目的のチオカルバミン酸エステル **25** を収率 36–99% で得た(Entries 1–3)。対応するメチルエステルも同様の手法で合成した(Entry 4)。

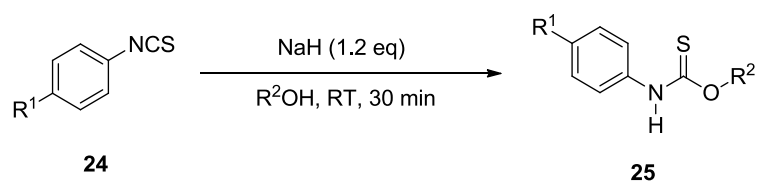
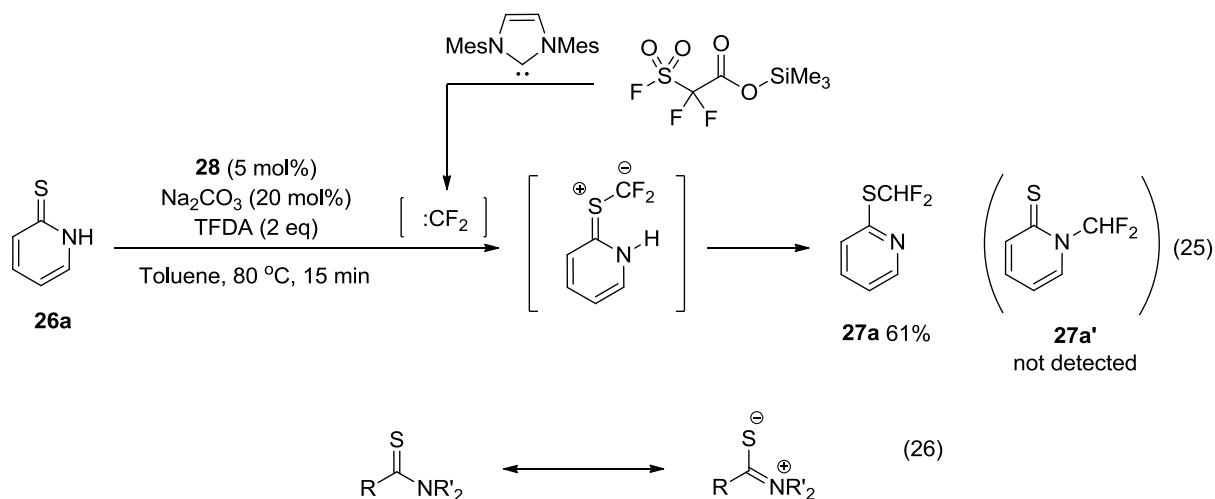


Table 2

| Entry | R ¹ | R ² | 25 / % | |
|-------|----------------|----------------|---------------|------------|
| 1 | H | <i>i</i> -Pr | 99 | 25a |
| 2 | OMe | <i>i</i> -Pr | 43 | 25b |
| 3 | Cl | <i>i</i> -Pr | 36 | 25c |
| 4 | H | Me | 67 | 25d |

第二節 環状チオアミドのジフルオロメチル化

まず、環状チオアミドである 2-ピリジンチオン **26a** に対して、カルボニル化合物のジフルオロメチル化に実績のあるイミダゾリウム塩 **28** と炭酸ナトリウムの存在下、TFDA を 2 倍モル量加えて加熱した。その結果、期待したジフルオロメチルチオピリジン **27a** が単一の生成物として収率 61% で得られた(式 25)。この時、*N*-ジフルオロメチル化体 **27a'** の生成は確認されなかった。本反応は、ジフルオロカルベンがチオアミドの求核攻撃を受けることで進行する。続くプロトン移動により、目的の **27a** を与える(式 28)。チオアミドはその硫黄原子上に高い電子密度を有するため(式 26)、*S*-ジフルオロメチル化が選択的に進行したものと理解できる。



筆者は、系中で発生したジフルオロカルベンが、目的とするチオアミド **26a** のジフルオロメチル化だけでなく、二量化反応を競争して起こすために収率が低下すると考えた。効率的にジフルオロメチル化を行うには後者を抑制し、ジフルオロカルベンの過剰発生を防げばよいことになる。有機触媒によるジフルオロカルベン発生法は、活性化剤(有機触媒)の構造を変更することでジフルオロカルベンの発生を制御することが可能であるという特徴を有する。

TFDA の活性化剤は、機構上は TFDA への求核剤として作用している(式 20、Scheme 1)。一般に求核力の尺度としては、Mayr の尺度が知られている(図 4)²⁾。この尺度は、種々の求核剤とカルボカチオンや

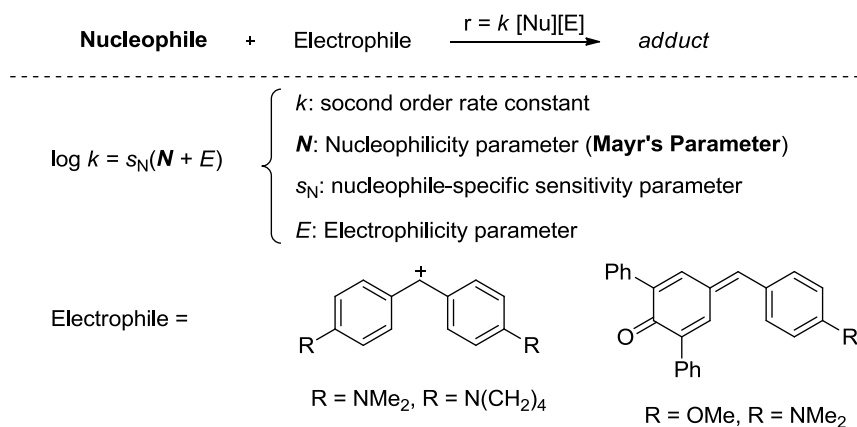


図4 Mayrの尺度

マイケル受容体との反応速度定数から実験的に求められる値である。例えば、NHC **18** は 21 という Mayr の *N* 値(THF 中)を持つが、これは Mayr の尺度の中でも求核力が高い部類に属する(図 4)。筆者は、これよりも小さい *N* 値の活性化剤を用いることで、ジフルオロカルベンの発生を制御し二量化を抑制できると考えた。

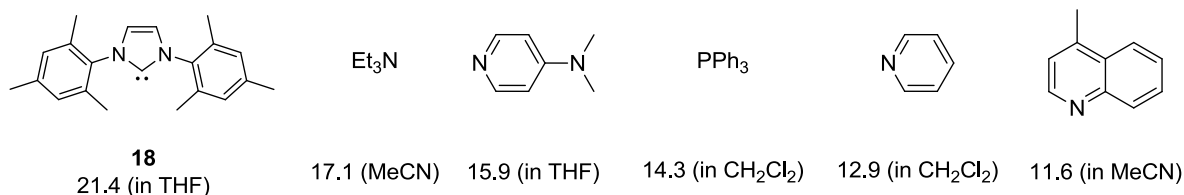


図 5 Mayr's Nucleophilicity Parameter

上記の反応でトリアゾリウム塩 **29** を用いたところ、収率 61% で **27a** が得られた(Entry 2)。一方、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)や 1,10-フェナントロリンを用いると、**27a** がそれぞれ収率が 57%、65% で得られた(Entries 3,4)。さらに、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンを用いた結果、反応温度を 50 °C まで下げることができ、収率が 78% まで向上した(Entry 5)。なお、リン系の求核剤であるトリフェニルホスフィンを用いた場合は低収率となった(Entry 6)。

以上の結果から、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンを最適な活性化剤として採用することとした。

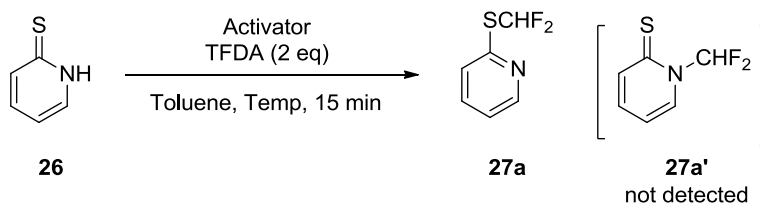
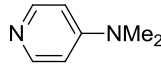
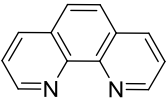
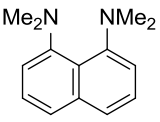
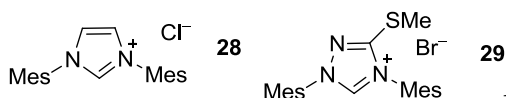


Table 3

| Entry | Activator | Mayr's <i>N</i> Value | Temp (°C) | 27 (%) ^a | TFDA (%) ^c |
|-------|---|-----------------------|-----------|----------------------------|-----------------------|
| 1 | 28 (5 mol%) + Na ₂ CO ₃ (20 mol%) | 21.4 ^d | 80 | 61, 24 ^b | 0 |
| 2 | 29 (5 mol%) + Na ₂ CO ₃ (20 mol%) | - | 80 | 61 | 0 |
| 3 |  (10 mol%) | 15.9 ^d | 80 | 57 | trace |
| 4 |  (10 mol%) | - | 80 | 65 | trace |
| 5 |  (10 mol%) | - | 50 | 78 | 0 |
| 6 | PPh ₃ (10 mol%) | 14.3 ^e | 80 | 28 | trace |

a: ¹⁹F NMR Yield. based on (CF₃)₂C(Tol)₂. b: Isolated Yield. c: Recovery. d: in THF, e: in CH₂Cl₂



第三節 鎖状チオアミドのジフルオロメチル化反応

得られた最適条件を用いて、チオアミド **23b** のジフルオロメチル化反応を試みた。すなわち、トルエン中 10 mol% の 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン存在下、**23b** に対して 2 倍モル量の TFDA を作用させた。これにより、収率 79% で *S*-ジフルオロメチル化体 **30b** が得られた(Table 4, Entry 1)。収率の向上を目的として、反応溶媒の検討を行うこととした。まず、1,2-ジクロロエタン中で反応を行った場合、**30b** が収率 54% で得られた(Entry 2)。一方、エーテル系溶媒である THF やシクロペンチルメチルエーテル (CPME) 中では、反応系が複雑化する傾向が見られた(Entries 3,4)。すなわちこれらの場合は、 ^{19}F 核磁気共鳴スペクトルにおいて化学シフト値 77 ppm 付近にジフルオロメチルエーテルと思われる多数のシグナルが観測された。ジフルオロカルベンにより、溶媒分子が脱離反応やエーテル解裂を起こしたものと考えている(式 27, 28)。一方、ヘキサン中では収率が 39% と大きく低下した(Entry 5)。

これらの結果から、反応が円滑に進行し、収率が良好なトルエンを溶媒として使用することとした。

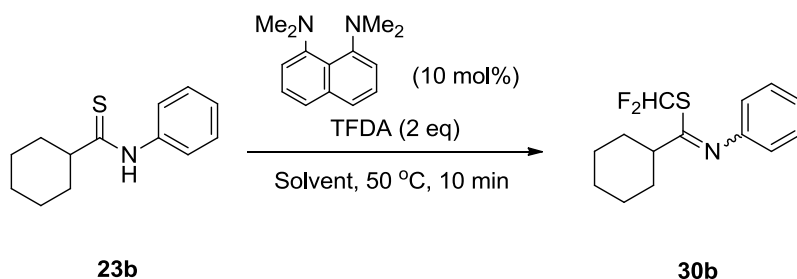
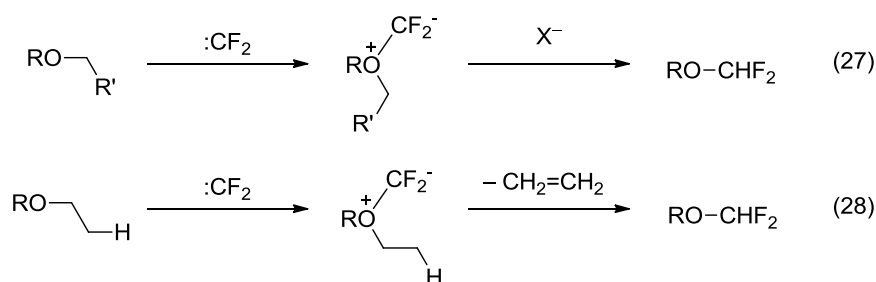


Table 4

| Entry | Solvent | 30b ^a (E/Z mixture) | TFDA ^b |
|-------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| 1 | Toluene | 79 (82:18) | 0 |
| 2 | 1,2-Dichlorethane | 54 (100:0) | 1 |
| 3 | CPME | 59 (100:0) | 5 |
| 4 | THF | 62 (100:0) | 10 |
| 5 | Hexane | 41 (95:5) | 0 |

a: ^{19}F NMR Yield based on $(\text{CF}_3)_2\text{C}(\text{Tol})_2$. b: Recovery



なお **30b** の構造は、各種スペクトルに基づいて同定した(図 6)^{3,4}。**30b** はその ¹⁹F 核磁気共鳴スペクトルに、化学シフト値 61 ppm と 70 ppm で、結合定数がそれぞれ 55 Hz と 56 Hz の 2 つの二重線を与えた(強度比 10:1)。一方、¹H 核磁気共鳴スペクトルには、結合定数がそれぞれ 55 Hz と 56 Hz の 2 つの三重線を与えた(強度比 10:1)。これらのシグナルは、**30b** がジフルオロメチル基を有する 2 つの化合物からなることを示している(生成比 88:12)。

また得られた **30b** のうち主生成物は、その ¹³C 核磁気共鳴スペクトルに化学シフト値 172 ppm のシグナルを示し、赤外吸収スペクトルにおいて 1628 cm⁻¹ に吸収を示した。一方、文献既知化合物であるチオイミド酸 **31** はその ¹³C 核磁気共鳴スペクトルにおいてイミド炭素に由来するシグナルを 170 ppm に示し、その赤外吸収スペクトルにおいて C=N 結合に由来する強い吸収を 1650 cm⁻¹ に示す⁴)。また、三級チオアミド **32** はその ¹³C 核磁気共鳴スペクトルに化学シフト値 203 ppm のシグナルを、赤外吸収スペクトルにおいてそれぞれ化学シフト値 203 ppm、波数 1250 cm⁻¹ の吸収を与える。これらの値の比較から、**30b** は S 上にジフルオロメチル化が進行したチオイミド酸エステルの幾何異性体の混合物であると推定した。

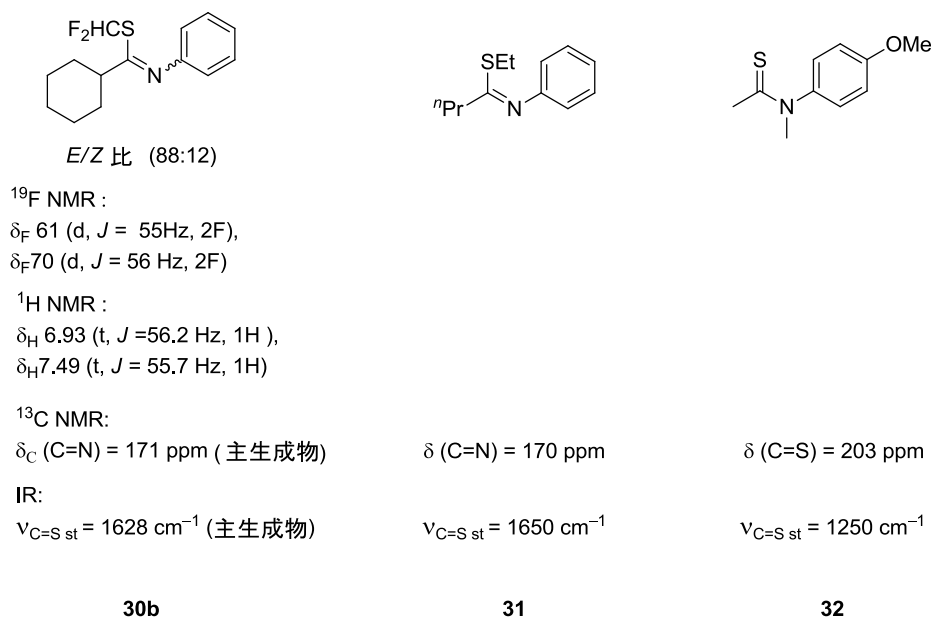


図6 生成物**30b**と文献既知化合物とのスペクトルデータの比較

筆者は、これまでに決定した最適条件を用いて基質一般性の検討を行った(Table 5)。すなわち、トルエン中 10 mol% の 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンの存在下、鎖状チオアミド **23a–23f** に対して 2 倍モル量の TFDA を作用させた。

第二級脂肪族チオカルボン酸由来の **23b** からは 71% と良好な収率で **30b** を得た。一方、第一級脂肪族チオカルボン酸由来の **23a**、**23c** からは、それぞれ 46%、47% とやや収率は下がるものの、目的とする **30** を得ることができた(Entries 2, 3)。これに対し、*tert*-ブチル基が置換した **23g** は全く反応が進行しなかった(Entry 4)。さらに、芳香族チオカルボン酸由来の **23d–f** においても低収率ながら目的の **30d–f** を得ることができた(Entries 5–7)。

総じて、芳香族チオアミドよりも脂肪族チオアミドが高い収率で **30** を与えた。これは、そのアルキル基(R^1)の電子供与性が高くチオカルボニル硫黄の求核性を高めたからである。また、*tert*-ブチル基を有するチオアミドの場合に反応が進行しなかったのは、立体障害のためと解釈できる。

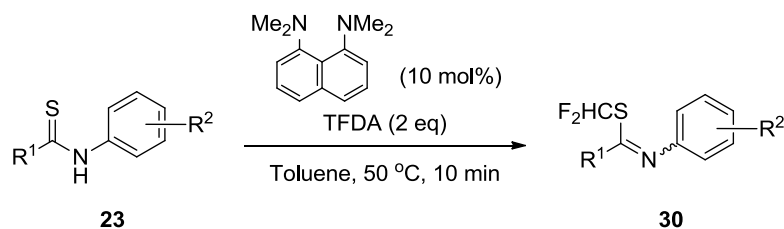


Table 5

| Entry | R^1 | R^2 | | 30 (%) ^b | | $\nu_{\text{C=S st.}} / \text{cm}^{-1}$ |
|----------------|--|-------|------------|----------------------------|------------|---|
| 1 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | H | 23b | 71 (82:18) | 30b | 1627 |
| 2 | Me | H | 23a | 46 (76:24) | 30a | 1647 |
| 3 | Me | 4-Cl | 23c | 47 ^b (100:0) | 30c | 1641 |
| 4 ^a | <i>t</i> Bu | H | 23g | - | 30g | - |
| 5 ^a | Ph | 4-Cl | 23d | 40 ^b (65:35) | 30d | 1637 |
| 6 ^a | Ph | 4-Me | 23e | 12 (64:36) | 30e | 1618 |
| 7 | Ph | H | 23f | 28 (65:35) | 30f | 1621 |

a: broad signal. b: ¹⁹F NMR Yield based on (CF₃)₂C(Tol)₂.

筆者は、反応温度を上げることで **30** の収率が向上すると考えた。Table 5 までは、活性化剤と TFDA が共存している状態で反応系を加熱していたが、この方法では 50 °C に達した段階で TFDA が分解を始めてしまう。そこで、TFDA 以外の反応剤を望みの温度に加熱しておき、そこへ TFDA を加える手法をとった。すなわち、鎖状チオアミド **23** と 10 mol% の 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンの溶液を 80 °C に加熱し、そこに 2 倍モル量の TFDA を加えた。その結果、予想通り **30** の収率を全般に改善することができた(Table 6)。

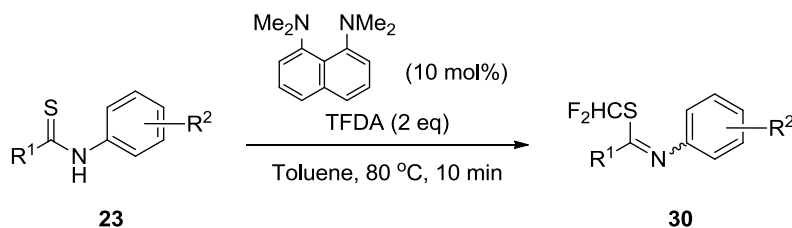


Table 6

| Entry | R ¹ | R ² | | 30 (%) | |
|-------|--|----------------|------------|---------------|------------|
| 1 | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | H | 23b | quant (79:21) | 30b |
| 2 | Me | H | 23a | 70 (77:23) | 30a |
| 3 | Me | 4-Cl | 23c | 75 (77:23) | 30c |
| 4 | Ph | 4-Cl | 23d | 76 (63:37) | 30d |
| 5 | Ph | 4-Me | 23e | 51 (60:40) | 30e |
| 6 | Ph | H | 23f | 85 (48:52) | 30f |

なお、単離した **30f** の ¹H 核磁気共鳴スペクトルには、ブロードニングしたシグナルが多数観測された。同じ試料を -40 °C で測定したところ、ブロードニングが解消されシャープなシグナルが得られた。これらの中には、ジフルオロメチル基(CHF₂)に特徴的な三重線が 2 対(*J* = 56.3 Hz, *J* = 55.0 Hz)観測され、それらの積分比も ¹⁹F 核磁気共鳴スペクトルから求めた異性体比(48:52)と良い一致を示した。また ¹³C 核磁気共鳴スペクトルにおいても、特徴的な 3 種の炭素(CHF₂ 基の炭素、イミン炭素、イミンのイプソ位炭素)が 2 対観測された。これらの結果は、生成物 **30f** がイミンの幾何異性体混合物であり、室温ではこれらの相互変換の速度が NMR のタイムスケールと同程度であることを示している。

また筆者は、電子密度が高いチオカルボニル基の反応性が高いとの知見から、チオカルバミン酸エステルにも着目した。そこで第一節で合成したチオカーバメート **25** に対して、トルエン中 10 mol% の 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン存在下、2 倍モル量の TFDA を作用させた(Table 7)。その結果、カルボニミド酸チオエステル **33a–33d** を 93%–quant という高い収率で得ることができた。なお、**33a–33d** はチオアミドの場合と異なり、単一の異性体として得られた。

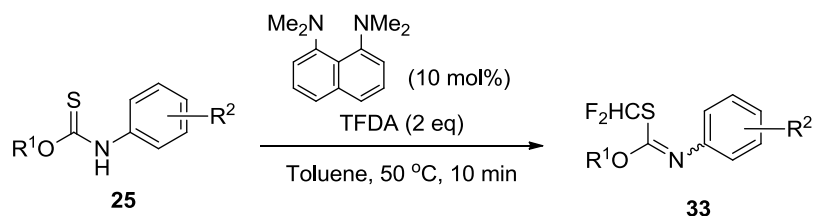


Table 7

| Entry | 25 | | 33 (%) | TFDA (%) |
|-------|----------------|----------------|-----------|----------|
| | R ¹ | R ² | | |
| 1 | Me | H | 25a 93 | 33a 0 |
| 2 | <i>i</i> Pr | H | 25b quant | 33b 0 |
| 3 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> -OMe | 25c 97 | 33c 0 |
| 4 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> -Cl | 25d 99 | 33d 0 |

イミド酸チオエステルやカルボニミド酸チオエステルは、殺菌作用や抗菌作用を示すことが期待されている(図 7)^{5a,b)}。今回合成したジフルオロメチルイミド酸チオエステル **30** やジフルオロメチルカルボニミド酸チオエステル **33** は、これらの構造に加えてジフルオロメチル基を有しており、より高い活性を示すことが十分に期待できる。

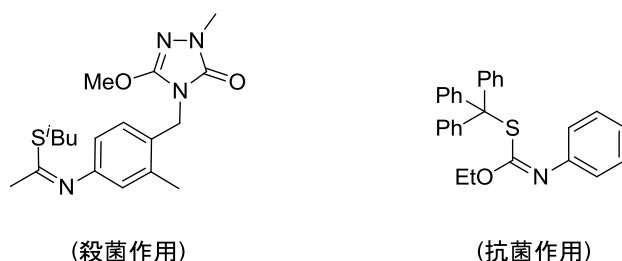


図7 生理活性に興味を持たれているチオイミド酸エステル誘導体

参考文献

- 1) Mollin, J.; Labodova, A, *Collect Czechos Chem. Commun.* **1977**, *42*, 517.
- 2) Maji, B.; Breugst, M.; Mayr, H, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915.; M, Baidya.; M, Horn.; H, Zipse.; H, Mayr, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7157.; Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336.
- 3) 泉美治 著 機器分析の手引き第二版(データ集) 化学同人
- 4) Bio-Rad Laboratories IR data collection
- 5) a) Kupchk, E.; Pisano, M.; Hanke, H.; Seng, W. R. *J. Pharm. Science.* **1978**, *67*, 576.; b) Manabe, A.; Kinoshita, Y.; Sakaguchi, H.; Araki, T. *PCT Int. Appl.* **2000**, WO 2000007999.

第三章 実験の部

1. General Information

IR spectra were recorded on Horiba FT-300S spectrometer. NMR spectra were recorded on Bruker Avance 500 spectrometers in CDCl₃ and C₆D₆, at 500 MHz (¹H NMR), at 126 MHz (¹³C NMR), and at 470 MHz (¹⁹F NMR). Chemical shift values were given in ppm relative to internal Me₄Si (for ¹H NMR: δ = 0.00), CDCl₃ (for ¹³C NMR: δ = 77.0), and C₆F₆ (for ¹⁹F NMR: δ = 0.0) and (CF₃)₂C(C₆H₄CH₃) (for ¹⁹F NMR: δ = 97.9). Mass spectra were taken with JEOL JMS-T100GCV spectrometer.

All the reactions were conducted under argon. Silica gel 60 (spherical, Kanto Chemical) was used for column chromatography, and Wakogel®B-F5 (Wako Pure Chemical Industries) was used for preparative thin-layer chromatography.

Toluene, hexane and tetrahydrofuran (THF) were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and dried by passing over a column of activated alumina followed by a column of Q-5 scavenger (Engelhard). cyclopentyl methyl ether and 1,2-dichloroethane were distilled from CaH₂. 2-Pyridinethione was purchased from Sigma-Aldrich, recrystallized from CHCl₃. Lawesson's reagent and isothiocyanate was purchased from TCI. TFDA was prepared according to the literature¹⁾. Imidazolium salt **28** was prepared according to the literature.²⁾ Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial sources and used directly without further purification.

2. Preparation of Start Materials

Thioamides **23** were prepared according to the literature.^{3a-c)}

To a THF solution (50 mL) of 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfide (432 mg, 1.07 mmol) was added a solution of amide **22e** (461 mg, 2.18 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred and heated to 50 °C for 2.5 h. After cooling the resulting mixture to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate = 2:1) to give thioamide **23e** (481 mg, 97%) as a yellow solid.

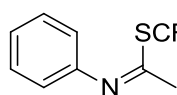
Thiocarbamates **25** were prepared according to the literature.⁴⁾

A solution of NaOMe in methanol (1 M, 10 mL) was added to a solution of phenyl isothiocyanate (0.60 mL, 5.0 mmol) and the resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature. Concentrated HCl was added until the pH of the crude mixture become 4-5. The resulting white precipitate was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo to give thiocarbamate **25a** (556 mg, 67%).

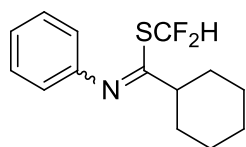
3. Synthesis of difluoromethyl compounds

Difluoromethyl thioimidates **30** were synthesized by the following method.

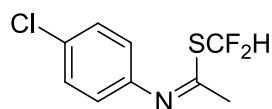
To a toluene solution (0.1 mL) of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene (4.1 mg, 0.0191 mmol) was added thioamide **23a** (41.8 mg, 0.192 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred and heated to 80 °C, and TFDA (80 μL, 0.40 mmol) was added and stirred for 5 min. After cooling the resulting mixture to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate = 10:1) to give thioimidate **30a** (53.6 mg, quant) as a yellow liquid.



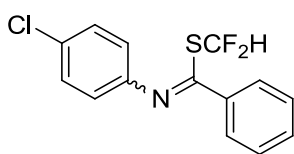
Difluoromethyl *N*-phenylethane-1-thioimidate (**30a**, 80:20 isomeric mixture.) Yellow liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.06 (s, 3H×0.80), 2.66 (s, 3H×0.20), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H×0.80), 6.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H×0.20), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H×0.20), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H×0.20), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H×0.80), 7.68 (t, *J* = 55.4, 1H×0.80). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.7, 119.8, 120.2 (t, *J* = 270 Hz), 124.2, 129.1, 148.8, 162.1. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = 60.9 (d, *J* = 55 Hz, 2F×0.80), 69.9 (d, *J* = 56 Hz, 2F×0.20). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2870, 1645, 1487, 1138, 1068 cm⁻¹. HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₉H₉F₂NS ([M]⁺): 201.0424; Found: 201.0427, 201.0421.



Difluoromethyl *N*-phenyl-1-cyclohexylmethanethioimidate (**30b**, 90:10 isomeric mixture.) Yellow liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.99–1.09 (m, 3H×0.90), 1.35 (td, *J* = 12.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 2H×0.90), 1.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H×0.90), 1.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 2.59 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H×0.90), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H×0.90), 6.93 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H×0.10), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H×0.90), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H×0.90), 7.49 (t, *J* = 55.7 Hz, 1H×0.90). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 24.9, 30.4, 43.0, 119.2, 120.7 (t, *J* = 269 Hz), 123.6, 129.1, 148.6, 171.6. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = 61.3 (d, *J* = 56 Hz, 2F×0.90), 69.1 (d, *J* = 55 Hz, 2F×0.10). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2931, 1628, 1596, 1448, 970, cm⁻¹. HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₇F₂NS ([M]⁺): 269.1050; Found: 269.1050.

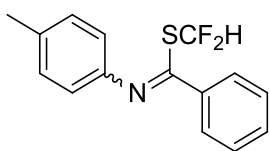


Difluoromethyl *N*-(*p*-chlorophenyl)ethane-1-thioimidate (**30c**, 80:20 isomeric mixture.) Yellow liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.06 (s, 3H×0.80), 2.62 (s, 3H×0.20), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H×0.80), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H×0.20), 7.14 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H×0.20), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H×0.80). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.7, 120.0 (t, *J* = 270 Hz), 121.2, 129.2, 147.2, 163.2. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = 60.9 (d, *J* = 55 Hz, 2F×0.80), 70.0 (d, *J* = 56 Hz, 2F×0.20). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2951, 1645, 1161, 1049, 694 cm⁻¹. HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₉H₈ClF₂NOS ([M]⁺): 235.0034; Found: 235.0033.



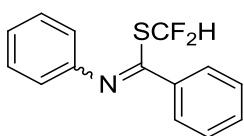
Difluoromethyl *N*-(*p*-chloro)-1-phenylmethanthioimidate (**30d**, 50:50 isomeric mixture.) Yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.56–6.61 (m, 2H \times 0.5), 6.65 (t, J = 56.3 Hz, 1H \times 0.5), 6.81–6.88 (m, 2H \times 0.5), 7.05–7.10 (m, 2H \times 0.5), 7.13–7.19 (m, 2H \times 0.5), 7.22–7.28 (m, 3H \times 0.5), 7.30–7.37 (m, 3H \times 0.5), 7.47–7.56 (m, 4H \times 0.5), 7.73–7.81 (m, 2H \times 0.5). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 120.1 (t, J = 271 Hz), 120.3 (t, J = 275 Hz), 121.0, 122.5, 128.0, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.2, 130.5, 130.7, 131.7, 133.1, 136.4, 138.6, 146.7, 147.2, 158.8, 163.7. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 60.5 (d, J = 55 Hz, 2F \times 0.5), 69.5 (d, J = 56 Hz, 2F \times 0.5). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2927, 1620, 1483, 1076, 698 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NS}$. ($[\text{M}]^+$): 297.0191; Found: 297.0188.



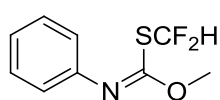
Difluoromethyl *N*-(*p*-tolyl)-1-phenylmethanthioimidate (**30e**, 63:37 isomeric mixture.) Yellow liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.23 (s, 3H \times 0.37), 2.37 (s, 3H \times 0.63), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H \times 0.63), 6.68 (t, J = 56.3 Hz, 1H \times 0.63), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H \times 0.63), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H \times 0.63), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 3H \times 0.63),

7.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H \times 0.37), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H \times 0.37), 7.53–7.56 (m, 3H), 7.71 (t, J = Hz, 1H \times 0.37), 7.82 (dd, J = 7.4 Hz, 2.0 Hz, 2H \times 0.63). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 20.9, 21.1, 119.5, 120.37 (t, J = 274 Hz), 120.42 (t, J = 270 Hz), 121.1, 123.9, 128.2, 128.5, 129.0, 129.3, 129.5, 129.7, 130.4, 131.4, 133.6, 135.2, 136.6, 138.6, 145.5, 146.2, 157.5, 161.9. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 60.5 (d, J = 55 Hz, 2F \times 0.63), 69.5 (d, J = 56 Hz, 2F \times 0.37). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2924, 1618, 1506, 1072, 769 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NS}$. ($[\text{M}]^+$): 277.0737; Found: 277.0732.

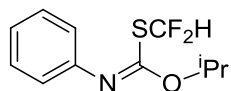


Difluoromethyl *N*-phenyl-1-phenylmethanthioimidate (**30f**, 50:50 isomeric mixture.) Yellow liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.72 (d, J = 56.3 Hz, 1H \times 0.5), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H \times 0.5), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H \times 0.5), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H \times 0.5),

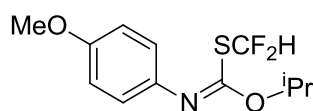
7.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H \times 0.5), 7.25–7.32 (m, 5H), 7.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H \times 0.5), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H \times 0.5), 7.57–7.72 (m, 3H \times 0.5), 7.75 (t, J = 55.0 Hz, 1H \times 0.5), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H \times 0.5). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 119.5, 120.3 (t, J = 265 Hz), 120.4 (t, J = 270 Hz), 120.9, 121.1, 124.0, 125.3, 128.0, 128.5, 128.8, 129.0, 129.1, 130.5, 131.5, 133.5, 136.6, 148.2, 148.9, 157.9, 162.6. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 60.5 (d, J = 55 Hz, 2F \times 0.50), 69.6 (d, J = 56 Hz, 2F \times 0.50). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3062, 1618, 1593, 1049, 762, 690 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ ($[\text{M}]^+$): 263.0580; Found: 263.0578.



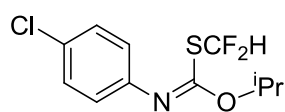
Difluoromethyl *N*-phenyl-1-methoxy-1-thioimidate (**33a**). Yellow liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.04 (s, 3H), 6.85 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.0 Hz, 2H), 7.13 (tt, J = 7.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 56.5, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 56.9, 119.0 (t, J = 274 Hz), 121.2, 124.6, 129.2, 145.7, 152.6. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 68.7 (d, J = 57 Hz). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2951, 1645, 1161, 1049, 694 cm^{-1} . HRMS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{NOS}$ ($[\text{M}]^+$): 217.0373; Found: 217.0371.



Difluoromethyl *N*-phenyl-1-isopropoxy-1-thioimidate (**33b**). Yellow liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 5.19 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 57.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 20.8, 73.4, 119.4 (t, J = 273 Hz), 121.2, 124.3, 129.1, 146.2, 150.9. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 68.1 (d, J = 57.0 Hz). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2983, 1644, 1160, 1049, 885 cm^{-1} .



Difluoromethyl *N*-(*p*-methoxyphenyl)-1-isopropoxy-1-thioimidate (**33c**). Yellow liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.36 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 57.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 21.6, 55.4, 73.7, 114.4, 119.4 (t, J = 277 Hz), 122.2, 139.2, 151.4, 156.7. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 66.6 (d, J = 57.0 Hz). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2983, 1639, 1504, 1033, 769 cm^{-1} .



Difluoromethyl *N*-(*p*-chlorophenyl)-1-isopropoxy-1-thioimidate (**33d**). Yellow liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 5.35 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 57.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 21.5, 74.2, 119.2 (t, J = 274 Hz), 122.7, 129.3, 129.8, 144.6, 151.9. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = 66.7 (d, J = 57.0 Hz). IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2983, 1637, 1485, 1053, 820 cm^{-1} .

参考文献

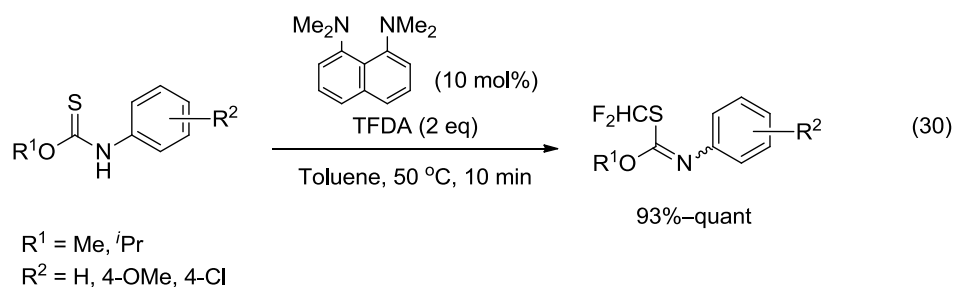
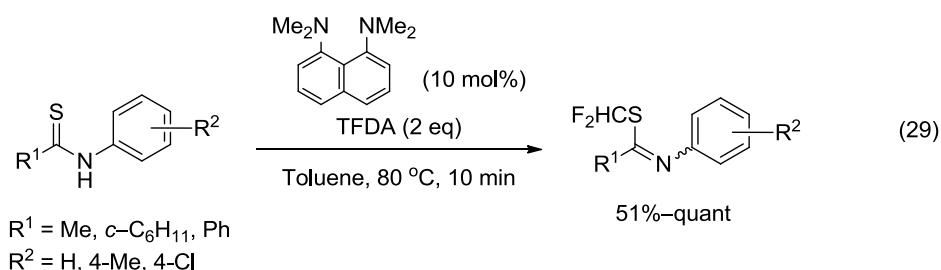
- 1) Dolbier, W. R., Jr.; Tian, F.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Ait-Mohand, S.; Bautista, O.; Buathong, S.; Baker, J. M.; Crawford, J.; Anselme, P.; Cai, X. H.; Modzelewska, A.; Koroniak, H.; Battiste, M. A.; Chen .Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 459.
- 2) Anthony, J. A.; Roland, K.; Reinhard, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- 3) a) Yousif, N. M.; Pedersen, U.; Thomsen, I.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2047; b) Varma, R. S.; Kumar, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 697; c) Inamoto, K.; Nozawa, K.; Kondo, Y. *Synlett* **2012**, 1678.
- 4) Ranade, S. C.; Kaeothip, S.; Demchenko, A. V. *Org Lett.* **2010**, *12*, 5628.

第四章 総括

ジフルオロメチル基を有する化合物には、生理活性を示す有用な化合物が多く知られている。しかし硫黄上へジフルオロメチル基を導入する手法は、これまで例が少なかった。一般にヘテロ原子上のジフルオロメチル化にはジフルオロカルベンがよく用いられるが、その発生には厳しい反応条件が必要なことが一つの問題であった。

一方当研究室では、有機触媒を用いてジフルオロカルベンを発生させる手法を開発してきた。この手法は、中性・温和な条件下ジフルオロカルベンを触媒的に発生させられるという特徴を持つ。この特徴を利用して筆者は、チオカルボニル化合物のジフルオロメチル化反応に取り組んだ。

すなわち、第二級チオアミドと 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン存在下、2 倍モル量の TFDA を作用させると、チオイミド酸エステル誘導体が収率良く合成できた(式 29)。また、この過程でチオカルボニル基が電子豊富であるほどジフルオロメチル化に対する反応性が高いという知見が得られたため、チオカルバミン酸エステルに対しても同様の反応を試みたところ、さらに高収率でカルボニミド酸チオエステル誘導体を合成できた(式 30)。



S-ジフルオロメチルチオイミド酸エステル誘導体やカルボニミド酸チオエステル誘導体はこれまで一般的な合成例がなく、本論文で述べた方法が初めての例となる。本研究は、有機触媒によるジフルオロカルベン発生法の適用基質を大きく拡張したのものである。

謝辞

本研究を進めるに当たり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました、本学教授 市川 淳士 教授に心から感謝の意を表します。

また、本研究を進めるに当たり、直接ご指導を賜り、適切な助言によって研究を支えてくださいました、本学准教授 瀧辺 耕平 博士に深く感謝致します。

本研究を進める上で数々の有益なご助言を頂きました、本学助教授 藤田 健志 博士に心から御礼申し上げます。

研究室に配属されてから今日に至るまで、実験の方法や研究姿勢を教えていただいた諸先輩方、研究の苦楽を共にした同輩、後輩の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、筆者の研究生生活を暖かく見守り、支えてくださいました両親や親戚の皆様に心から感謝申し上げます。

2014年2月