ミニレビュー

医農薬開発におけるフッ素官能基の導入方法[#]

河 田 恒 佐*

東ソー・エフテック株式会社

(2015年11月20日受理)

Introduction method of the fluorine functional group for development of Pharmaceuticals and Agrochemicals

Kosuke KAWADA

TOSOH F-TECH, INC., 4988 Kaisei-cho, Shunan, Yamaguchi 746-0006, Japan

Keywords: fluorination, trifluoromethylation, perfluoroalkylation, buildingblock, pharmaceutical, agrochemical.

はじめに

フッ素は、他のハロゲン元素と比べて極めて大きな電気陰性度と大きな炭素-フッ素結合エネルギーを有し、かつ水素に次いで小さな van der Waals 半径を有する元素である (表 1)¹⁾。

このようなフッ素原子を大量に含む有機化合物 (パーフルオロ化合物) は耐熱性や耐薬品性、耐候性に優れており、これらの特徴を活かしてさまざまな工業材料の分野での応用展開が進められている。一方、医薬・農薬の分野では少量の (1~3 個) フッ素原子を分子の特定の位置に導入することで、劇的にその生理活性が向上する場合が数多く見られる。必ずしもすべての医薬・農薬についてその生理活性発現機構が明らかになっているわけではないが、これら化合物の多くはフッ素原子の小ささに起因するミミック効果や脂溶性の向上などを利用した生体内への取り込み効果や、水素原子をフッ素原子に置換したことによる代謝抑制効果に起因する

ものと考えられており、最近ではこれら医・農薬分野において活発に含フッ素化合物の開発研究が進められている。

含フッ素化合物の合成方法としては、比較的 low molecular weight の含フッ素化合物を出発原料として使用し、有機合成手法を駆使して目的とする化合物の構造を組み立てていくビルディングブロック法と、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子や、水酸基、カルボニル基等の官能基を足がかりにして、直接フッ素原子やパーフルオロアルキル基を導入するフッ素化法がある。

本稿では、フッ素原子やパーフルオロアルキル基の導入方法について概説するとともに、実際の医薬・農薬類への展開例についていくつか紹介する。

1. フッ素原子導入法

フッ素原子の導入方法は、大別して、フッ素原子を F マイナスとして利用する求核的フッ素化方法と、F プラスとして利用する親電子的フッ素化方法および F ラジカルとしてフッ素化する方法に分類できる。特に最近では、求核的フッ素化方法に使用するためのフッ素化剤や、親電子的フッ素化方法に使用するフッ素化剤が数多く開発され、試薬としても入手できるようになってきている。

[#] 第40回大会シンポジウムを取りまとめた解説。

* 〒746-0006 山口県周南市開成町4988

E-mail: kosuke-kawada@f-techinc.co.jp

© 日本農薬学会

表1. フッ素元素の特性

	水素	酸素	フッ素	塩素	臭素	ヨウ素
原子半径 (pm)	53	74	64	99	114	135
van der Waals 半径 (pm)	120	145	135	186	195	215
電気陰性度	2.1	3.5	4.0	3.0	2.8	2.5
イオン化エネルギー (kJ/mol)	1312	1313	1680	1255	1142	1007
電子親和力 (kJ/mol)	-72.7	-141.0	-328.1	-348.5	-324.5	-295.1
解離エネルギー (kJ/mol)	436.0	498.4	158.8	242.6	192.8	151.1

1.1. 求核的フッ素化方法

求核的フッ素化反応はその反応の制御が容易なことから、古くから広く利用されてきている方法である。この目的に用いるフッ素化剤はその構造および反応性からいくつかの群に分類できる。

1) 無機系フッ素化剤 (図1)

HF, HBF₄, KFは含フッ素化合物を工業的に製造するために最も一般的に利用されているフッ素化剤である。HFは二重結合への付加反応や塩素化合物の置換反応 (ハレックス反応) に、HBF₄はバルツシーマン反応に、KFはハレックス反応によるF原子の導入等々に使用される。一方、フッ素ガスと臭素またはヨウ素との反応によって製造されるBrF₃やIF₅などのインターハロゲン類は非常に反応性の高いF⁻化剤として二重結合への付加反応や時には三級炭素上への直接フッ素化反応等に利用できる (式1)²⁾。またこうして製造された比較的分子量の含フッ素化合物は、さらに複雑な含フッ素化合物合成のための原料としても利用されている。

2) FAR型フッ素化剤 (図2)

CTT (Yarovenko 試薬) は比較的古くから知られている求核型フッ素化剤である。このフッ素化剤はジエチルミンをCTFEに付加させることによって容易に合成することができる。CTTは水酸基をフッ素に置換してモノフルオロ化合物を合成する反応や、カルボニル基をジフルオロ化合物に誘導する脱酸素型フッ素化反応に利用できる (式2)^{3a)}。PPDA^{3b)} (石川試薬) やTFEDMA^{3c)} もこの分類に属する求核型フッ素化剤であり、これら試薬もCTTと同様、ジアルキルアミンとパーフルオロオレフィンとの付加反応によって容易に合成できる。これらFAR型フッ素化剤の特徴は、S_N2型の置換反応によってフッ素化が進行することにある。したがって光学活性な水酸基を有する化合物をフッ素化する場合、立体反転した光学活性フッ素化合物を合成することができる。

3) DAST型フッ素化剤 (図3)

DASTはジエチルアミノトリメチルシランとSF₄との反応によって合成される^{4a)}。ケトン、アルデヒドを容易にジフルオロ化できる (式3)^{4b)}。FAR型フッ素化剤と比べて強力なフッ素化剤であるが、その反面、熱的には若干不安定で85°C近辺で爆発的に分解するとの報告もある。そのため反

酸 : HF, HBF₄
 アルカリ金属 : KF, CsF, NaF, LiF, AgF
 インターハロゲン : BrF₃, IF₅

図1. 無機系フッ素化剤。

(式 2)

図2. FAR型フッ素化剤。

応条件の設定には注意を要する。DeoxoFluor^{4c)} やMOST^{4d)} はDASTの熱的不安定性を改良するために開発された。アルキルアミノ基のアルキル側鎖に酸素原子を導入することによってS原子上の反応性を若干落とすことによって安定性を確保している。

一方、最近報告されたXtalfluor^{4e)} は、DAST自体をBF₃で処理することによって非常に安定なBF₄塩として安定性の確保と大量保存を容易にしたフッ素化剤である。使用に際しては当量のHFを共存させることによってDAST様の反応性を発現できる。

4) その他のフッ素化剤 (図4)

DFI^{5a,b)} は1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI) をホスゲンで塩素化して得られる2-クロロイミダゾリニウムクロリドをKFでフッ素化して合成する (式4)。

水酸基、ケトン、アルデヒドのフッ素化に使用できる。フッ素化後はDMIに戻るため原料としての再利用が可能と

図3. DAST型フッ素化剤.

図4. その他のフッ素化剤.

なる (式5).

Fluolead^{5c,d)} は最近開発された非常に安定な固体状の求核型フッ素化剤である. 対応するジスルフィド体を KF 存在下に, Cl₂ で切断しながら KF でフッ素化して合成する (式6). 水酸基, アルデヒド, ケトンに加えてカルボン酸もフッ素化できる SF₄ に匹敵する強いタイプのフッ素化剤である (式7).

1.2. 親電子的フッ素化方法

親電子的フッ素化反応は, 電子豊富な基質に対して電子欠乏性のフッ素原子を活性種として導入する方法である. この方法の基本はフッ素ガスによる反応であるが, その激しい反

図5. 無機系フッ素化剤.

応性および毒性ゆえにフッ素ガスで選択的にフッ素原子を導入するためには特別な装置と厳密な反応条件が必要になる. 一方, このフッ素ガス様の反応を安全かつ緩和な条件下で行うことのできる親電子型フッ素化剤もいくつか開発されている. この親電子型フッ素化剤の大部分はフッ素ガスを用いて合成される無機系または有機系化合物であり, これらもまた構造およびその物性からいくつかの群に分類できる.

1) 無機系フッ素化剤 (図5)

XeF₂^{6a)} はフッ素ガスとキセノン光照射下に直接反応させることによって合成できる融点が129°Cの昇華性固体である. この化合物はフッ素化剤として二重結合への付加反応^{6b)} や芳香族化合物のフッ素化反応^{6c)}, またカルボン酸と反応させて脱炭酸フッ素化反応に使用できる (式8)^{6d)}.

CsSO₄Fは硫酸セシウムにフッ素ガスを反応させて合成する. 芳香族化合物をフッ素化して対応するフルオロ化合物を与えるほか^{6e)}, エノールアセテートと容易に反応してフルオロケトンを与える (式9)^{6f)}.

一方, FClO₃^{6g)} はパークロレート (ClO₄⁻) を HF と SbF₅ でフッ素化して合成する沸点が-46.7°Cのガス状化合物である. ステロイド類のフッ素化等に使用されている (式

10).

2) O-F結合を有するフッ素化剤 (図6)

これらのフッ素化剤は、いずれもフッ素ガスを用いて合成される。 $\text{CF}_3\text{OF}^{7a-c)}$ は沸点が -97°C の毒性のガス状化合物であり、シリンダーで保管される。エノール $^{7d)}$ や二重結合のフッ素化 $^{7f)}$ 、芳香族のフッ素化 $^{7g)}$ に利用できる(式11)。一方、 CF_3COOF 、 CH_3COOF は室温で不安定で容易に分解するため、対応するカルボン酸のNa塩を、溶媒中、低温下にフッ素ガスで処理して合成し $^{7h)}$ 、直接基質と反応させることによってフッ素化剤として使用する。これらのアセチルハイポフルオリド類は芳香族 $^{7e)}$ 、エノール類をフッ素化することができるほか、条件によっては二重結合への付加反応も進行する(式12) $^{7i)}$ 。

3) N-F結合を有するフッ素化剤 (図7)

ここに示したN-F結合を有するフッ素化剤はすべてフッ素ガスを用いて合成される安定な固体状化合物である $^{8a-d)}$ 。いずれも試薬として市販されているほか、工業製品としての大量使用も可能である。有機溶剤に対する溶解度やフッ素化剤としての反応性についてはそれぞれ一長一短があるが、いずれも、芳香族や活性メチレン、カルバニオン類に対して親電子型フッ素化剤として有効に働く(式13)。

図6. O-F結合を有するフッ素化剤.

図7. N-F結合を有するフッ素化剤.

2. フルオロアルキル基導入法

フルオロアルキル基導入方法として最も幅広く検討されているのはトリフルオロメチル化反応である。このトリフルオロメチル化反応に使用されるトリフルオロメチル化剤には CF_3 マイナスとして働く求核的 CF_3 化剤とその対岸に位置する親電子的 CF_3 化剤および CF_3 ラジカルとして働く CF_3 化剤がある。そのほかにもジフルオロメチル基導入に使用するジフルオロメチル化剤やRf基導入に使用するパーフルオロアルキル化剤も報告されており、しばしば合成に利用されている。

2.1. トリフルオロメチル基導入方法

1) 求核的トリフルオロメチル化剤 (図8)

いわゆる CF_3 マイナスとして反応する試薬で $^{9a-e)}$ 、古くは CF_3I とCuによるウルマン型のカップリング反応が知られている $^{9a)}$ 。このタイプの反応はトリフルオロ酢酸やトリフルオロ酢酸エステル、フルオロスルホンジフルオロ酢酸エステルの熱分解を経由しても進行し $^{9f,g)}$ 、また CF_3TMS から CF_3Cu 塩に導く方法も報告されている(式14-17) $^{9h)}$ 。これらの反応ではこれまで銅を当量以上使用する必要があったが、最近網井らによって触媒量のCuIによるカップリング反応の例も報告された(式18) $^{9i)}$ 。一方、 CF_3TMS は骨格上の炭素-ケイ素結合をアルカリまたは F^- で切断することで効果的に CF_3 アニオンが発生するため、アルデヒド、ケトン、エステル類のカルボニル基に CF_3 基を求核付加させることができる(式19-22) $^{9j,k)}$ 。また最近では、最も単純なフッ素化合物であるフロロホルム(CF_3H)を使って CF_3 基を導入する方法がGrushinらによって報告された $^{9l)}$ 。この方法によると、 CF_3H をCuClの存在下にDMF溶媒中で2当量の*t*-BuOKで処理することによって $[\text{K}(\text{DMF})][\text{Cu}(\text{OtBu})_2]$ 錯体を経由して CF_3Cu を効果的に合成できる(式23)。その後、Prakashや柴田らは強い塩基によって CF_3H から直接プロトンの引き抜きを行い CF_3^- を発生させることに成功している(式24, 25) $^{9m,n)}$ 。

2) 親電子的トリフルオロメチル化剤 (図9)

CF_3 プラス型の反応として CF_3 基を導入するのがいわゆる親電子型トリフルオロメチル化剤である。図8に示すUmamoto試薬 $^{10a)}$ やTogni試薬(1,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-1,2-ベンゾヨードキソール) $^{10b)}$ がこの部類に属する。これら試薬は試薬会社から購入できる非常に便利なフッ素化剤であり、探索研究の段階でよく利用されている。これら試薬を用いることでカルバニオンやエナミンを含む各種エノール誘導体、芳香族化合物など電子豊富な基質の CF_3 化が可能となる(式26, 27)。

3) ラジカル的トリフルオロメチル化剤

もう一つの様式として CF_3 ラジカル型の反応がある。 CF_3I

CF₃I, CF₃-SiMe₃, CF₃-SiEt₃, CF₃COOM, FSO₂CF₂COOMe, CF₃H

図8. 求核的トリフルオロメチル化剤.

図9. 親電子的トリフルオロメチル化剤.

は前述したように CF₃ マイナス化剤として有効な化合物であるが, Fentone ラジカル型反応に供することによって各種ヘテロ芳香族に対して効果的に CF₃ 基を導入することができる. またこの反応はβ-ケトエステル等の各種活性メチレン化合物への展開も可能である. この反応は H₂O₂ と 2 価の鉄

図10. CF₃Iを用いるラジカル的CF₃化反応.

イオンから発生させたヒドロキシラジカルが DMSO から Me ラジカルを生成させ, この Me ラジカル経由で生成する CF₃ ラジカルがウラシルに付加する反応機構が提案されている (図10)^{11a)}. 同じくトリフルオロメチルスルフィン酸の Na 塩から発生させた CF₃ ラジカルで CF₃ 基を導入する方法も報告されている. 反応させる基質は前述の例と同じで, 各種ヘテロ芳香族に対して効率よく CF₃ 化が進行する. この反応では t-BuO ラジカルを介してスルフィニルイオンから脱 SO₂ して CF₃ ラジカルを発生させている (図11)^{11b)}. また, Ruppert-Prakash 試薬を使ったラジカル反応の例も報告されている. 銀のトリフラート存在下に KF で炭素-ケイ素結合を切断し, いったん CF₃Ag とした後これをラジカル源とする方法である (図12)^{11c)}.

図11. $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ を用いるラジカル的 CF_3 化反応. 図12. Ruppert-Prakash試薬を用いるラジカル的 CF_3 化反応.

2.2. ジフルオロメチル基導入方法

この方法に用いられる試薬には $\text{CHF}_2\text{-SiMe}_3$ がある. この試薬はRuppert-Prakash試薬をDiglyme溶液中 NaBH_4 で還元することによって合成されている(式28)^{12a)}. この $\text{CHF}_2\text{-SiMe}_3$ は炭素-ケイ素結合を開裂することによってRuppert-Prakash試薬と同様に CHF_2 源として利用できる. Hartwigらは $\text{CHF}_2\text{-SiMe}_3$ を用いて, 芳香族ヨウ化物やヨウ化ビニル化合物への CHF_2 基導入反応について報告している(式29)^{12b)}. またHuらは KF , CsF , TBAF 等の F^- 源や $t\text{-BuOK}$ を $\text{CHF}_2\text{-SiMe}_3$ に対して過剰量使用することによって温和な条件下でアルデヒドやケトン化合物に CHF_2 基を効果的に導入する方法について述べている(式30)^{12c)}. さらにRuppert-Prakash試薬から発生させた CF_3^- からフッ素を α 脱離させて安定な CF_2 カルベンに誘導した後, オレフィン類にカルベン付加させることによるジフルオロシクロプロパン骨格の合成にも成功している(式31)^{12d)}. Ruppert-Prakash試薬経由でのジフルオロカルベン生成は -50°C から室温という非常に穏和な条件下に進行するため, デリケートな基質のシクロプロパン化に対しては非常に優れた手法であると言える. また彼らはRuppert-Prakash試薬と CuI とから生成する CF_3Cu をジアゾ化合物と反応させた後, F^- を β 脱離させることによるジフルオロオレフィン類の合成について

ディフルオロメチル化 of Aldehydes

ディフルオロメチル化 of Ketones

も報告している(式32)^{12e)}. 一方三上らのグループは, 低温で LiHMDS を使って発生させた Li エノラートがRuppert-Prakash試薬のフッ素原子を F^- として引き抜くことができると報告した. さらにその結果生成する CF_2SiMe_3 カチオンを親電子的に反応させることによって CF_2SiMe_3 基を導入し, 次いでその C-Si 結合を F^- 源で切断してやることでアルデヒドやカルボニル化合物への付加反応に成功した(式33)^{12f)}.

2.3. モノフルオロメチル基導入方法

最近柴田らによって光学活性なモノフルオロメチル基導入反応が報告された¹³⁾. この反応に用いる試薬(柴田試薬: FBSM試薬)は, ビスフェニルスルホニルメタンをフッ素ガスで処理することによって容易に得られる. この試薬は触媒量のキラルなリガンドと $\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}_2$ との錯体存在下に各種酢酸アリル誘導体と温和な条件下に反応して, 対応する

フルオロビスフェニルスルホニルメチル体をエナンチオ選択的に与える (式34). こうして得られたフルオロビスフェニルスルホニルメチル体はメタノール中で活性なMgと処理することによって容易にスルホニル基が脱離し, 対応するモノフルオロメチル化合物に変換できる.

2.4. パーフルオロアルキル基導入方法

芳香族化合物へのRf基導入方法としては主としてパーフルオロアルキルハライドがこの目的に使用されている. CF_3I による CF_3 化反応と同様, パーフルオロアルキルハライドとCuによるウルマン型カップリング反応が古くから利用されてきたが (式35)^{14a)}, 最近ではRuppert-Prakash試薬様化合物による求核型反応や (式36)^{14b)}, 還元的ラジカルカップリング反応 (式37)^{14c)}, Fentone型ラジカルカップリング反応 (式38)^{14d)}, 亜鉛アート錯体を用いてパーフルオロアルキルアニオンを経由するRf基導入反応 (式39)^{14e)} など

どが報告されている. そのほかにも, パーフルオロカルボン酸から脱炭酸反応を経由してRf化する反応や (式40)^{14f)}, パーフルオロアルケン類に求核的付加を行う反応もよく知られている (式41)^{14g)}.

3. 医・農薬への応用展開

本章では, 前述したフッ素官能基導入方法を実際の医農薬開発に応用展開している例についていくつか紹介していく.

3.1. ポリコナゾール (図13)

2002年にPfizerから上市された抗HIVウイルス感染症治療薬である. おもにカリニ肺炎治療に使用される. フッ素を含むピリミジン骨格は, 当初5-フルオロウラシルから段階的に合成されていたが目的物までの収率が45%と低いため, 別途合成法として β -ケトエステルをF₂ガスで直接フッ素化してフルオロケトエステルとし, これをアミジンで環化してピリミジン骨格を合成する方法に改良されている (式42)¹⁵⁾.

図13. ポリコナゾール.

3.2. タフルプロスト (図14)

旭硝子と参天製薬で開発された緑内障治療と眼圧治療用のプロスタグランジン製剤である. 通常のCollyラクトンを出発原料として α , β -不飽和ケトン合成後, このケトン部分を求核的フッ素化剤であるMOSTでジフルオロ化してフッ素原子を導入している (式43)¹⁶⁾.

図14. タフルプロスト.

3.3. トリフルリジン (図15)

核酸系の抗悪性腫瘍剤, 抗ウイルス剤である. 極最近チビラシル塩酸塩との配合剤が, 5-FU抵抗性の進行性, 再発大腸癌の治療薬として大鵬薬品よりロンサーフ配合錠として上市された. 主要骨格であるトリフルオロチミンは, ウラシル

を CF_3I または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ より発生させた CF_3 ラジカルで直接 CF_3 化して合成されている(式44)^{17a,b)}。

図 15. トリフルリジン。

3.4. フィプロニル (図16)

ローヌ・プーラン(現バイエルクロップサイエンス)が開発したフェニルピラゾール系殺虫薬である。広範囲の害虫や、犬・猫等のノミ退治に用いられる。トリフルオロメチルチオピラゾール骨格は、対応する二硫化ピラゾールをDMF中でギ酸ナトリウムおよび SO_2 存在下に CF_3Br と反応する方法や(式45)^{18a)}、還元/ハロゲン化剤の存在下にトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムとピラゾールを反応させる方法(式46)^{18b)}が工業的製法として示されている。

図 16. フィプロニル。

3.5. フルベンジアミド (図17)

2007年に日本農薬から上市された殺虫剤である。この化合物の基本骨格にはパーフルオロイソプロピル基を有するアニリン誘導体がアミド結合している。このアニリン誘導体は、反応開始剤として亜ジチオン酸Naの存在下にトルイジンとパーフルオロイソプロピルアイオダイドを反応させることによって1段階で非常に効率よくパラ選択的に合成されている^{19a)}。ちなみにパーフルオロイソプロピルアイオダイドは、ヘキサフルオロプロペンにインターハロゲン IF_5 を付加させることによって容易に合成することができる(式47)^{19b)}。

図 17. フルベンジアミド。

3.6. ビクサフェン (図18)

2006年にバイエルクロップサイエンスから上市された大豆・トウモロコシなどに適用がある新規殺菌剤である。ジフルオロメチル基を有する含フッ素ピラゾール骨格とフルオロビフェニル骨格から構成されており、合成のポイントはピラゾール骨格の構築にある。その後、シンジェンタやバスケから同様の含フッ素ピラゾール骨格を有する農薬類が相次いで上市されている。この含フッ素ピラゾール骨格は、最初対応するジクロロ誘導体をジフルオロ化する最も一般的なハレックス法によって合成された(式48)^{20a)}。その後、ジフルオロ酢酸エステルを原料としてジフルオロクロトエステルを経由する閉環法や^{20b,c)}(式49)、求核型フッ素化剤であるTFEDMA自身を出発原料にする方法が報告されている^{20d)}(式50)。

図 18. ビクサフェン。

4. おわりに

含フッ素化合物の応用展開は、医農薬の分野に限らずポリマー材料や半導体・液晶分野などにも幅広く展開し、我々の生活と深くかかわっている。これら含フッ素化合物の多くはフルオロベンゼン等の比較的小分子の含フッ素誘導体を出発原料とするビルディングブロック法によって基本骨格が構築されてきたが、最近ではユニークなフッ素官能基導入反応や導入剤が数多く開発され、この反応を駆使してより複雑な含フッ素骨格を効率よく合成する例も数多く見られるようになってきている。今回紹介したフッ素官能基導入方法はその一部に過ぎないが、本分野での研究開発に携わる研究者の方々に少しでも参考になれば幸いである。

引用文献

- 1) 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 2010—基礎と応用の最前線，三共出版，2010.
- 2) M. Hauptschin and M. Braid: US3006973.
- 3a) N. N. Yarovenko and M. A. Raksha: *J. Gen. Chem. USSR: Engl. Transl.* **29**, 2125–2128 (1959).
- 3b) A. Takaoka, H. Iwakiri and N. Ishikawa: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 3377–3380 (1979).
- 3c) V. A. Petrov, S. Swearingen, W. Hong and W. Chris Petersen: *J. Fluor. Chem.* **109**, 25–31 (2001).
- 4a) W. J. Middleton and E. M. Bingham: *Org. Synth.* **57**, 50–52 (1977).
- 4b) S. Kuwahara, D. Itoh, W. S. Leal and O. Kodama: *Tetrahedron Lett.* **39**, 1183–1184 (1998).
- 4c) G. S. Lal and G. P. Pez: US6080886.
- 4d) M. Hudlický: *Org. React.* **35**, 513–641 (1988).
- 4e) A. L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. La Flamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell and M. Couturier: *J. Org. Chem.* **75**, 34013411 (2010).
- 5a) 園田 寛，岡田一成，高橋 章，林 秀俊，高野安広，福村考記，永田輝幸：特開2000-38370.
- 5b) 園田 寛：ファインケミカル **31** (10), 5–12 (2002).
- 5c) T. Umemoto and Y. Xu: WO2008013550.
- 5d) T. Umemoto and R. P. Singh: US7381846.
- 6a) L. V. Streng and A. G. Streng: *Inorg. Chem.* **4**, 1370–1371 (1965).
- 6b) M. Zupan and A. Pollak: *J. Org. Chem.* **42**, 1559–1562 (1977).
- 6c) S. P. Anand, L. A. Quaterman, H. H. Hyman, K. G. Migliorese and R. Filler: *J. Org. Chem.* **40**, 807–809 (1975).
- 6d) C. A. Ramsden and M. M. Shaw: *Tetrahedron Lett.* **50**, 3321–3324 (2009).
- 6e) S. Stavber and M. Zupan: *J. Org. Chem.* **50**, 3609–3612 (1985).
- 6f) M. Zupan and A. Pollak: *J. Org. Chem.* **39**, 2646–2647 (1974).
- 6g) B. J. Magerlein, J. E. Pike, R. W. Jackson, G. E. Vandenberg and F. Kagan: *J. Org. Chem.* **29**, 2982–2986 (1964).
- 7a) R. C. Kennedy and G. H. Cady: *J. Fluorine Chem.* **3**, 41–54 (1973).
- 7b) M. J. Fifolt: US4499024.
- 7c) 大橋満也，毛利 勇：特開2002-3451.
- 7d) S. Rozen and Y. Menahem: *Tetrahedron Lett.* **20**, 725–728 (1979).
- 7e) O. Lerman, Y. Tor, D. Hebel and S. Rozen: *J. Org. Chem.* **49**, 806–813 (1984).
- 7f) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. P. Jackman, L. Ogunkoya and M. M. Pechet: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 739–742 (1974).
- 7g) M. J. Fifolt, R. T. Olczak, R. F. Mundhenke and J. F. Bieron: *J. Org. Chem.* **50**, 4576–4582 (1985).
- 7h) O. Lerman, Y. Tor and S. Rozen: *J. Org. Chem.* **46**, 4629–4631 (1981).
- 7i) S. Rozen and M. Brand: *Synthesis* 665–667 (1985).
- 8a) T. Umemoto and K. Tomita: *Tetrahedron Lett.* **27**, 3271–3274 (1986).
- 8b) E. Differding and H. Ofner: *Synlett* **1991**, 187–189 (1991).
- 8c) R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif and R. G. Syvret: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 595–596 (1992).
- 8d) T. Umemoto, M. Nagayoshi, K. Adachi and G. Tomizawa: *J. Org. Chem.* **63**, 3379–3385 (1998).
- 9a) Y. Kobayashi and I. Kumadaki: *Tetrahedron Lett.* **10**, 4095–4096 (1969).
- 9b) V. A. Petrov: *Tetrahedron Lett.* **42**, 3267–3269 (2001).
- 9c) G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes and D. G. Parker: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 921–926 (1988).
- 9d) F.-L. Qing and J. Fan: *J. Fluor. Chem.* **96**, 159–161 (1999).
- 9e) A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz and V. V. Grushin: *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 20901–20913 (2011).
- 9f) B. R. Langlois and N. Roques: *J. Fluor. Chem.* **128**, 1318–1325 (2007).
- 9g) Q. Chen and S. Wu: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 705–706 (1989).
- 9h) F. Cottet and M. Schlosser: *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330 (2002).
- 9i) M. Oishi, H. Kondo and H. Amii: *Chem. Commun. (Camb.)*, 1909–1911 (2009).
- 9j) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti and G. A. Olah: *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 393–395 (1989).
- 9k) G. K. S. Prakash and M. Mandal: *J. Fluor. Chem.* **112**, 123131 (2001).
- 9l) A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Bernet-Buchholz and V. V. Grushin: *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 20901–20913 (2011).
- 9m) G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack and G. A. Olah: *Science* **338**, 1324–1327 (2012).
- 9n) H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga and N. Shibata: *Org. Biomol. Chem.* **11**, 1446–1450 (2013).
- 10a) T. Umemoto and S. Ishihara: *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 2156–2164 (1993).
- 10b) P. Eisenberger, S. Gischig and A. Togni: *Chemistry* **12**, 2579–2586 (2006).
- 11a) T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uruguchi, K. Tokuhisa and T. Yamakawa: *J. Fluor. Chem.* **131**, 98–105 (2010).
- 11b) Y. Ji, T. Bruecki, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond and P. S. Baran: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 14411–14415 (2011).
- 11c) Y. Ye, S. H. Lee and M. S. Sanford: *Org. Lett.* **13**, 5464–5467 (2011).
- 12a) A. A. Tyutyunov, V. E. Boyko and S. M. Igoumnov: *Fluorine Notes* **78**, 1–4 (2011).
- 12b) P. S. Fier and J. F. Hartwig: *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 5524–5527 (2012).
- 12c) Y. Zhao, W. Huang, J. Zheng and J. Hu: *Org. Lett.* **13**, 5342–5345 (2011).
- 12d) F. Wang, T. Luo, J.-B. Hu, Y. Wang, H. S. Krishnan, P. V. Jog, S. K. Ganesh, G. K. S. Prakash and G. A. Olah: *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 7153–7157 (2011).
- 12e) M. Hu, Z. He, B. Gao, L. Li, C. Ni and J. Hu: *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 17302–17305 (2013).
- 12f) R. Hashimoto, T. Iida, K. Aikawa, S. Ito and K. Mikami: *Chemistry* **20**, 2750–2754 (2014).
- 13) T. Fukuzumi, N. Shibata, M. Sugiura, H. Yasui, S. Nakamura and T. Toru: *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 4973–4977 (2006).

- 14a) V. C. R. McLoughlin and T. J. Farnborough: US3408411.
14b) R. Krishnamurti, D. R. Bellew and G. K. S. Prakash: *J. Org. Chem.* **56**, 984–989 (1991).
14c) 大西正展, 好浦昭彦, 河野栄司, 津幡健治: 特開2001-122836.
14d) A. Bravo, H.-R. Bjorsvik, F. Fontana, L. Liguori, A. Mele and F. Minisci: *J. Org. Chem.* **62**, 7128–7136 (1997).
14e) 内山真伸, 平野圭一: 特開2015-086221.
14f) G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes and D. G. Parker: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 921–926 (1988).
14g) 石川延男, 井上義雄: 有機合成協会誌 **27**, 993–997 (1969).
15) M. Butters, J. Ebbs, S. P. Green, J. MacRae, M. C. Morland, C. W. Murtiashaw and A. J. Pettman: *Org. Process Res. Dev.* **5**, 28–36 (2001).
16) Y. Matsumura, N. Mori, T. Nakano, H. Sasakura, T. Matsugi, H. Hara and Y. Morizawa: *Tetrahedron Lett.* **45**, 1527–1529 (2004).
17a) 山川 哲, 山本京子, 浦口大輔, 徳久賢治: 特開2007-153876.
17b) L. Lui, D. Akalay, W. Dong, J. Feng, C. W. Hemp, J. Lu, L. Xie and J. Yang: US20140135497.
18a) U. Jensen-Korte, R. Gehring, O. Schallner, J. Stetter, H.-J. Wrobrowsky, B. Becker, B. Homeyer, W. Behrenz, W. W. Stendel and P. Andrews: EP0201852.
18b) T.-K. Yang and E. Widmer: WO2009077853.
19a) 大西正展, 好浦昭彦, 河野栄司, 津幡健治: 特開2001-122836.
19b) M. Hauptschein and M. Braid: US3006973.
20a) R. Lantzsch, W. Jorges, S. Pazenok and W. Joerges: US20060252944.
20b) V. Maywald, S. P. Smidt, B. Wolf, C. Koradin, T. Zierke, M. Rack and M. Keil: WO2009106619.
20c) M. J. Graneto and W. G. Phillips: US5093347.
20d) M. Nett, T. Grote, J. Lohmann, J. Dietz, S. P. Smidt, M. Rack and T. Zierke: US20100184994.

略 歴

河田恒佐 (かわだ こうすけ)

生年月日: 1954年8月5日

最終学歴: 東京薬科大学 大学院博士課程修了

研究テーマ: 有機フッ素化学, フッ素薬学

職歴: 元東ソー・エフテック株式会社研究所所長 (2014年定
年退職) 現同研究所特別研究員 (リサーチフェロー)

趣味: 史跡探索