選択的モノフッ素化反応の開発と含フッ素生物活性物質合成への応用

清水 真*・吉岡 宏 輔*

Exploration into Selective Monofluorination Methods and Their Application to the Synthesis of Fluorinated Bio-active Compounds.

Makoto SHIMIZU* and Hirosuke YOSHIOKA*

Selective fluorination methods with tetrabutylammonium fluoride, hydrogen fluoride, and silicon tetrafluoride are described. The application of these methods to the synthesis of the bio-active compounds specifically fluorinated is also presented, in which the effects of the introduced fluorine are discussed.

1. はじめに

最近フッ素原子の持つ特徴を生かした含フッ素医薬、農薬品の研究が活発に行われており、多くの新生物活性物質が見い出されてきている。それに伴いフッ素化学に関連する報文の数も年々増加の一途をたどっており、合成化学の分野では、多くの効率の良い新しい反応が開発されてきている¹⁾。特に、特異的な部位にフッ素が導入された含フッ素生物活性物質を効率よく合成するためには、大きく分けて次の二つのアプローチが採られている。

(1) 含フッ素ビルディングブロックを利用し、選択的な官能基変換を行いながら骨格を構築していく。

(2) フッ素を含まない化合物から出発し適当な段階でフッ素化を行い分子を組み立てていく。

最近の目覚ましいフッ素化学工業の進歩に伴って入手可能な含フッ素ビルディングブロックの種類も豊富になり、また、効率の高い官能基変換反応も開発されてきているため(1)は確かに有用な方法である。しかし、我々は特に生物活性モノフルオロ化合物に、興味を持って仕事を進めているため、ペルフルオロ化合物の占める割合の多い含フッ素ビルディングブロックからの合成よりも、(2)はより取り組み易いアプローチと考えられる。また、(2)はフッ素化学に専念していない者にとっても好都合な方法といえよう。そこでフッ素を含まない化合物

物から適当な段階でフッ素を導入しつつ分子を組み立てていく方法で化合物を合成することにした。そのためには選択性の高いフッ素化反応が必須であるが、テトラアルキルアンモニウムフルオリド、無水フッ酸、四フッ化ケイ素をフッ素源として選択性の高いモノフルオロ化反応の開発から着手し、更に、その反応を利用してモノフルオロ生物活性物質の合成を行った。

2. テトラブチルアンモニウムフルオリドをフッ素源とするモノフルオロ化反応

テトラブチルアンモニウムフルオリドは吸湿性の高い塩でおよそ70℃では次第に分解しトリブチルアミン、ブテンとHFを生じる²⁾。THFなどの極性溶媒には良く溶け、フッ化物イオンの求核性も高いことから便利なフッ素源として広く用いられている。しかし、テトラアルキルアンモニウムフルオリドは水和によりフッ化物イオンの求核性が著しく低下するため、反応系を十分に乾燥する必要がある。またフッ化物イオンは優れた塩基でもあるため、脱離反応などがしばしばフッ素化の副反応として進行する例が知られている。我々はトルエン(またはメタン)スルホニルフルオリドとテトラアルキルアンモニウムフルオリドの組み合わせが、ポリオール類の第一級アルコールの官能基選択的フルオロ化反応に適していることを見出した³⁾。この反応系では脱離反応は殆ど認められずに、第一アルコールのみ選択的にフッ素化されたフルオロアルコールが高い収率で得られた。

更にこの方法は特に、1-(ヒドロキシメチル)-2-ビニ

* 理化学研究所 ()

* The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN) ()

ルシクロプロパン 1 のフルオロ化に適している。アルコール 1 は他のフッ素化試剤では全くフッ素化生成物が得られないが、本方法を用いると目的のフルオロメチルシクロプロパン 2 が得られ kinetics の研究に使われている^{4b)}。

また、セシウムフルオリドと 18-クラウン-6 の組み合わせは、更にフッ化物イオンの塩基としての作用による副反応を防ぐ上で非常に優れたフッ素源である。例えば、次に示すヒドロキシメチルピラゾール 3 やクロロメチルフタリイミド 4 は CsF/18-C-6/MsF または CsF/18-C-6 でフッ素化生成物が得られるが、他のフッ素源では殆どフッ素化物は得られず、カップリング生成物あるいはヒドロキシメチル基の脱離した副生成物が出来てしまう⁵⁾。

またこの組み合わせを用いれば、付加脱離反応を経てビニルフルオリドの合成が可能である。フルオロキノキサリン誘導体 6⁶⁾あるいはフルオロブナグランジンの合成中間体であるフルオロシクロペンテン 7⁷⁾の合成に用いられている。

先ほど触れたように、テトラアルキルアンモニウムフルオリドをフッ素源として用いるフッ素化反応の副反応で最も頻繁に起こるものは脱離反応である⁸⁾。この脱離反応とフッ素化反応を有効に利用するとフルオロメチルケトンエノールエーテルを 1,2,3-トリオール誘導体から一挙に合成することが出来る⁹⁾。

Scheme 1

R²=アリルのときはクライゼン転位反応が可能であり、高い収率でアリル化されたフルオロメチルケトン 10 を合成することが出来る。

このようにして合成されたフルオロメチルケトンエノールエーテル 8 は THF/H₂O/NBS でブロム化後、アルドール反応あるいは、ヘテロ環を含むフルオロメチルケトン類の合成に用いられている¹⁰⁾。

更に、この反応を有効に利用して抗生物質であるボトリオジプロジン 19 とそのエピマー 21 のモノフルオロ体の合成を行った¹¹⁾。

Scheme 2

まずフルオロオレフィン化とクライゼン転位の立体選択性について $R=Ph$ のもので検討した。ビスシロキエーテル 11 に MsF (3.5 当量) と $n-Bu_4NF$ (5.0 当量) を作用させ、更に加熱したところ 17+18 (3:1) 57% の混合物を与えた。一方、ビスメシラート 12 は THF 中、3 当量のテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させることにより立体特異的にフルオロメチルケトンエノールエーテル 15 に導くことが出来た。また、15 をキシレン中 125-130°C で 2 時間加熱還流すると立体特異的にクライゼン転位が進行し、17 に定量的に変換することが出来た。また、14 も同様な条件下、位置および立体特異的に 16 に導くことが出来た。クライゼン転位も同様な条件下、進行しフルオロメチルケトン 17 を与えたがこの場合立体異性体 18 が 13% 副生した。

このことは次の理由によるものと考えられる。即ち、11 の場合、 MsF/F^- による最初のメシル化が第一級のシロキエーテル側で引き続き脱離反応により、末端ビニルを生成し、それから S_N2' 型にフッ素化反応が進行する経路も含まれるため、立体選択性が落ちるものと考えられる^{12,14)}。一方ビスメシラート 12 の場合は最初のアリルメシラートへの脱離反応が立体特異的に進行するため、目的のエノールエーテルのみ得られる。

そこで、フルオロボトリオジプロジンの合成はビスメシラートを用いて行った。そのスキームを下に示す。

Scheme 3

出発物質であるビスメシラート 25 は (*Z*)-クロチロキシ酢酸メチルとベンジルオキシアセトアルデヒドのアルドール型反応付加体を還元してそれをメシル化して得られる。ジオールの異性体はアセトニドにすると簡単にシリカゲルクロマトグラフィーで分離することが出来る。この様にして得られたビスメシラート 25 は, THF 中 50°C で 5 当量 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ を作用させると立体特異的に 26 を 70 % で与えた。次にこのエノールエーテル 26 をキシレン中加熱還流すると立体特異的にクライゼン転位が進行し 27 がえられた。27 を常法に従って官能基変換しフルオロボトリオジプロジン 20 が得られた。更に, 24 から出発し, 同様な変換を行うと, フルオロエビボ

トリオジプロジン 22 が得られた。同様に (*E*)-クロチロキシ誘導体 31, 32 から 33, 34 を合成することが出来たが, クライゼン転位の段階で立体異性体が混入することが判った。しかしながら, このように合成したフルオロボトリオジプロジンの抗菌活性は完全に失われてしまった¹³⁾。この位置のフッ素化体では F のプロトンミミック効果よりむしろ, カルボニル基周辺の電子的あるいは, 疎水的要因の大きな変化が活性を消失させたものと思われる。

更にこの型式の反応を次の合成ユニット (35 a~c) と組み合わせると, フェノールあるいはカーバメイト類の新しい置換型式の化合物を合成することが出来る^{14,15)}。

Scheme 4

このように合成されたフルオロイソプロペニルエーテルおよびカーバメイトは, イソプロペニルエーテルあるいはカーバメイトに比べ酸性あるいは塩基性加水分解に対して安定性が増しており生物活性化合物の構造活性相関の研究のうえでも有用な置換基である。

3. HF をフッ素源として用いるフッ素化反応

HF は安価でかつ大量供給可能なフッ素源であり, フッ素化剤としてしばしば用いられているが¹⁶⁾, その反応性を適度に制御することが, 必ずしも容易でなく種々の副反応を伴うことが多い。応用性の高い含フッ素シントンが選択的に得られる反応に用いることが出来れば, 原料合成の段階で利用可能であるし, 温和な条件で選択性の高い反応に利用できれば, 生物活性物質合成の終わりに近い段階で, フッ素化に用いることが出来る。ホモアリルフルオリドは含フッ素幼若ホルモン (JH), ピレ

スロイドなどのフッ素化アナログ類の合成に用いることが出来ると期待されるが, その合成法の報告はなかった。シクロプロピルカルピノールの HX によるホモアリルハライドへの変換はスタンダードな方法として広く用いられているが¹⁷⁾, その反応を無水 HF あるいは 48 % HF 水で行っても全く目的のホモアリルフルオリドは得られず副生成物のみできてしまう。これはフッ化物イオンの求核性の不足のためである。またホモアリルアルコールのフッ素化反応を一般的なフッ素化剤を用いて試みても, 良好な収率でホモアリルフルオリドを合成することは出来ない。つぎに代表例を示す。

Scheme 5

a) Diethylaminosulfur trifluoride

b) Hexafluoropropene-diethylamine

c) Tetrabutylammonium fluoride-methanesulfonyl fluoride

Scheme 6

Scheme 7

Table 1 Formation of branched and functionalized homoallylic fluorides

Run	Cyclopropane	Homoallylic fluoride	Yield (%) ^{a)}	(E/Z Ratio) ^{b)}
1			78	100/0
2			80	100/0
3 ^{c)}			71	100/0
4			54	10/90
5			60	10/90
6			40	30/>70
7			85	13/87

a) Isolated yield.

b) Determined by NMR.

c) Alcohol was added to the modified (HF)_n-Py complex, otherwise the ether formation dominated.

我々は HF に種々の添加物を加え、シクロプロピルカルビノールから 36 への変換反応を試みた結果、70 % (HF)_n-Py に KHF₂ と *i*-Pr₂NH を加えて反応を行えば目的のホモアリルフルオリド 36 が高い収率で得られることが判った。またこの反応はシクロプロパンの 1 位に置換基があると、フルオロシクロブタンへの環拡大反応が

選択的に進行する。ホモアリルフルオリド合成の結果を次の表 1 に示す。

先程も触れたがこの反応において、金属フッ化物の効果は大きく、それなしではエーテルあるいはオレフィンの副生が見られる。この効果はアミン添加物とともに $(\text{HF})_n$ の会合を減少させ、フッ化物イオンの求核性を増大しているためと思われる¹⁶⁾。生成するオレフィンの立体選択性の高い例が多いことから、この反応を用いて含フッ素生物活性物質の合成を行った。

37 を出発物質として (E)-ホモアリルアルコール 38

また、フッ素化フェンバレート類 43 も 41 を出発物質としてホモアリルフルオリド 42 に導き、常法に従ってオゾン分解、酸化、エステル化を経て得られた。この化合物もフッ素を含まない元のフェンバレート類と同様の生物活性を示した^{21,22)}。

またこの反応は 2,2-ジハロシクロプロピルカルピノール 44 に応用するとジハロフルオロメチル基を有するオレフィン 45 を合成することが出来る²³⁾。更に、塩基で脱ハロゲン化水素を行えば容易にハロフルオロジェン 46 やフルオロアセチレン 47 に導くことが出来る²⁴⁾。

表 1 の Run 4, 5, 6 で得られるフルオロジェンインは酸化度からいうとジビニルケトンと同等である。従って、酸性条件下では Nazarov 型の環化反応が期待される²⁵⁾。しかしながらこれらの出発物質はフッ素化の条件では、全く環化生成物を与えなかった。更に、条件を強くすると、環化は進行するがフッ素が脱離したシクロペンテン 48, 49 が得られた。

そこで α , β -不飽和ケトンの前駆体としてメトキシアレニル基の導入されたシクロプロピルメトキシアレニルカルピノール 50 を出発物質として、いままで述べてきたフッ素化の条件で処理したところ、一挙に環化反応も

進行し、フルオロエチルシクロペンテノン 51 が良好な収率で得られた²⁶⁾。この反応においても金属フルオリド添加物の効果は大きく、それ無しでは殆ど目的の 51 を得ることが出来なかった。またハライドとしてクロリドやブロミドを用いて反応を行うと環化は起こらず、エノン部分がハロゲン化されたジハロエノン 52 が得られた。これらの結果を次の表 2 に示す。

Table 2 Reaction of 50 with $(\text{HF})_n \cdot \text{Py}$ in the presence of MX^a .

Run	50	Additive	Product ^b	% yield ^c
1	a	CsF	51 a	39
2	a	NH_4F	51 a	45
3	a	KF	51 a	48
4	a	KHF_2	51 a	49
5	a	NaF	51 a	50
6	a	NaF^d	51 a	58
7	a	NaCl	52 a (X=Cl)	52
8	a	NH_4Br	52 a (X=Br)	57
9	b	NaF	51 b	54
10	c	NaF	51 c	45
11	c	NaCl	52 c (X=Cl)	65
12	d	KHF_2	51 d	32

^a Reactions were carried out in CH_2Cl_2 at 0°C for 2 hr.

^b All products gave satisfactory spectral data.

^c Isolated yield.

^d In CH_2Cl_2 -MeOH.

表 2 から判るように、第三級フルオリドが生成する系では良好な結果を与えたが、第一級フルオリドが生成するものでは、収率が低かった。

先程触れたように、シクロプロパンの 1 位に置換基を有する場合は、環拡大反応が進行し、フルオロシクロブタンが得られる²⁷⁾。結果を表 3 に示す。

表 3 に示されるように、 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$ のもの以外は立体選択的にフルオロシクロブタン 57 が得られた。これ

Scheme 8

は次のように説明することが出来る。まず、最初に生成するカルボニウムイオン 55 はエンドの H と R^2 の立体

Table 3 Preparation of fluorocyclobutanes.

Run	Substrate	Product	Yield (%)	<i>trans/cis</i>
1			71	95/5
2			62	95/5
3			65	95/5
4			55	82/18
5			68	59/41
6			83	5/95
7			87	46/54
8			60	5/95
9			26	45/55

反発のために 56 の形が安定であると思われる。この中間体からフッ素化反応が進行すれば、F と R^2 がトランスの生成物を与える。一方、 $\text{R}^1=\text{Ph}$ の場合は中間体としてシクロブチルカチオン 58 を経由するためか、あるいは二つのフェニルの立体的な反発のため、カルボニウムイオン中間体 59 と 60 はあまりエネルギー的に差がなく、シスとトランスのフルオロシクロブタンの混合物となったと考えられる。最初にカルボニウムイオンが生成する機構²⁸⁾に関しては次の実験によって証明される。

光学活性マンデル酸から容易に得られる光学活性カルビノール 61 を本反応条件で処理すると、完全にラセミ化したフルオロシクロブタン 62 が得られた。従ってカルボニウムイオン中間体を経て反応は進行しているもの

と思われる。また、シクロプロパン環の1位が電子吸引基で置換された化合物 63 では環拡大反応はおこらず、アルコールのフッ素化のみ進行した。このフルオロシク

ロブタンの合成法を利用すると棉花の大害虫 (boll weevil) のフェロモンであるグランディソール²⁹⁾のモノフルオロ体 66 を合成することが出来る。

i: KHF_2 , $(\text{HF})_n\text{Py}$, $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, CH_2Cl_2 , 78% ($\text{R} = \text{Ms}$)
 ii: NaOAc , 18-C-6, CH_3CN , 66% ($\text{R} = \text{Ac}$)
 iii: K_2CO_3 , CH_3OH , 97% ($\text{R} = \text{H}$)

Scheme 9

アセト酢酸エチルから容易に合成したイソプロベニルシクロプロピルカルビノール 64 をフッ素化すると、フルオロイソプロベニルシクロブタン 65 がシス：トランス=60：40 の生成比で得られる。これを分離精製後スキーム 9 に示す経路により官能基変換すると、フルオログランディソール 66 が得られた。この化合物の生物活性は現在詳細に調べられているが、予備実験結果では、天然物とほぼ同等の活性を有しており、ここでもフッ素はプロトンをよくミミックしていることが判った³⁰⁾。更に 66 ではフッ素によるオレフィンの安定化も考えられ、今後の活性試験結果を期待している。

このフッ素化反応ではアルコールの保護基として、スルホン酸エステルを用いる必要があり、他のエーテルあるいはエステルで保護された誘導体で反応を行うと、テトラヒドロフラン環に閉環したものが生成し、目的のフルオロシクロブタンは全く得られない。

また HF の反応性を添加物によって制御する例は最近電解反応でも見出した。即ちピラゾール誘導体の電解フッ素化で $(\text{HF})_n\cdot\text{Py}/\text{Et}_3\text{N}$ をフッ素源とすると 5 位にフッ素を導入できる³¹⁾。

以上述べてきたように、HF をフッ素源とするシクロプロピルカルビノールのフッ素化反応は、HF が経済的に入手が可能であることから、容易な反応操作で行えるものは、含フッ素合成中間体の大量合成につなげることが出来るし、また、特に第三級の炭素にフッ素を導入する場合便利な手法として用いることが出来る。

4. SiF_4 をフッ素源とするフッ素化反応

ここ一年余りの間、我々は工業的に供給可能なフッ素化合物でしかも選択性の高い反応に利用できるものを探してきた。一方、オキシランあるいはアジリジン化合物はフルオロヒドリンやフルオロアミンを経由して、種々の含フッ素生物活性物質の合成に利用されており³²⁾、フッ素を導入する基質としては応用性が高い。そこでオキシランの開環フッ素化について、種々の金属フルオリドを用いて検討した。その結果、 SiF_4 、 SbF_3 、 $\text{SiF}_4\text{-SbF}_3$ が特定の温和な条件下、フルオロヒドリンを与えることが判った。

特に SiF_4 の反応では添加物を適当に変えることにより、反応をより選択性の高いものにすることが出来、簡便なフッ素化剤として利用することが出来る³³⁾。更にケイ素は、5 配位、6 配位といった、高配位の化合物となることが出来、 SiF_5^- 、 SiF_6^{2-} という反応種も含めると、そのルイス酸性とフッ化物イオンの求核性を適度に制御することが可能である。

SiF_4 は今までに、グリコシル化反応の触媒³⁴⁾として用いた例の他に、フッ素化剤として用いられた例としてはオルトギ酸エチルをフルオロエタンに変換した反応が報告されているが、その反応ではルイス酸の存在下、高温で加熱する必要があり、必ずしも一般的なフッ素化反応剤として使えるものではなかった³⁵⁾。我々は先ず、 SiF_4 とオキシランとの反応の最適条件を見出すためにスチレンオキシドを基質として、その開環フッ素化反応を検討した。

その結果アミン添加物のない系では、転位生成物であるフェニルアセトアルデヒドが 20 % 以上副生した。最も良い結果はジイソプロピルエチルアミンを 0.5 当量から 1.0 当量用いた場合であり、転位生成物をかなり抑えることが出来た。この反応条件下、種々の芳香族オキシランは対応するフルオロヒドリンを与えた。結果を表 4 に

Table 4 Reaction of epoxides with SiF_4^a .

Run	Epoxide	Solvent	Additive (equiv)	Product ^b	% yield ^c
1		$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}(0.5)$		71
2		$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}(0.5)$		78 ^d
3		$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	No		31 ^e
4		$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}(0.5)$		12 ^f
5		$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}(10.0)$		58 ^g

^aThe reaction was carried out at 0°C –rt for 1–5 hr under an atmosphere of SiF_4 . ^bAll products gave satisfactory spectral data. ^cIsolated yield. ^d1-Phenyl-2-propanone (11%) was formed.

^e1-Phenyl-2-propanone (39%). ^f1-Phenyl-2-propanone (85%). ^g2-Phenylpropanal (11%) was formed.

示す。

メチルフェニルオキシランの開環反応はトランス体 67 もシス体 69 もシン-フルオロヒドリン 68 を与えた。この立体選択性に関しては後程詳しく述べる。脂肪族のオキシランの場合は、この反応条件では目的のフルオロヒドリンは全く生成しなかった。これは、 SiF_4 のフッ化物イオンの求核性が十分でないためであると思われる。そこで、フッ化物イオンの求核性を増すために、 SiF_5^- 、 SiF_6^{2-} を生成させればフッ素化反応が進行するものと考えた。特に SiF_5^- の場合はルイス酸性を有しているため、オキシランの活性化も同時にすると思われる。

SiF_4 は水と反応して SiF_6^{2-} を生成することが知られている。また $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ と反応しても SiF_5^- や SiF_6^{2-} が生じる³⁶⁾。実際、水または $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ の存在下反応を行うと、目的のフルオロヒドリンを得ることが出来た。例を表 5 に示す。

この反応は官能基選択性が高く、1,1-ジ置換、あるいは 1,1,2-トリ置換のオキシランを選択的にフッ素化し、1,2-ジ置換のオキシランは殆ど開環しなかった。また、

Scheme 10

Table 5 Reaction of aliphatic epoxides with SiF_4 .

Epoxide	Solvent	Additive (equiv)	Product	% yield
	$(\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0)		0
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1.8)		70
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) H_2O (4.0)		69
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) H_2O (4.0)		71
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) H_2O (4.0)		70
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) H_2O (4.0)		91
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) H_2O (4.0)		76
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1.4)		59
	Et_2O	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.0) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1.5)		52

モノ置換のオキシランは、原料回収とともに、少量の重合した副生成物が得られた。2-メチルシクロヘキセンオキシドの場合、開環生成物はトランスフルオロヒドリンであった。この立体選択性は先に述べたフェニルオキシラン類との結果も含め次のように説明される。

スキーム 10 に示すようにメチルフェニルオキシランの SiF_4 - $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ による開環フッ素化反応では中間体として 74, 75, のカルボニウムイオンを経て、分子内フッ素化反応によりフルオロヒドリンが生成していると考えられる。中間体 75 は 74 に比べメチル基とフェニル基の立体反発のために不利になっているものと思われ、その結果、74 を経てシンのフルオロヒドリン (68) が選択的に得られたと思われる。また別途合成したアンチ体 77 を本フッ素化反応条件下で処理すると容易に転位生成物 76 を与え、このことからこの反応系で 77 が得られないことが説明される。一方、トランス体 67 を SiF_4 - H_2O - $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ で処理するとアンチ 77 とシン 68 を 1:1 で与え、トランス-開環生成物が混入してくる。更に、2-メチルシクロヘキセンオキシドの場合、芳香族オキシランで用いた SiF_4 - $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ の系では全くフルオロヒドリンは得られず、 H_2O または $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ の添加が必要である。この場合、開環反応は系中に過剰にある

SiF_4 あるいは R_3NHSiF_5 によりオキシランが活性化され、それにフッ化物イオンがトランスジアクシャル開環の形に攻撃し、73 をあたえたものと思われる。次に SiF_4 を用いる開環フッ素化の例と他の代表的フッ素化剤である $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ との反応の比較をスキーム 11 に示す。

Scheme 11

これらの例では SiF_4 - H_2O - $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ の系が、反応温度、時間、収率ともに優れていることが判る。

SiF_4 はルイス酸としても優れた働きを示す³⁴⁾。例えば、オキシランとニトリルの反応では、2-オキサゾリンを高

い収率で与える³⁷⁾。ルイス酸としての強さを他のルイス酸と比較したところ、本反応では AlCl_3 とほぼ同等の結果が得られた。

SiF_4 はオキセタン類の開環フッ素化反応にも有効である³⁸⁾。オキシランの場合と同様に脂肪族一置換オキセタンの場合殆ど反応は進行しなかったが、フェニルあるいは、2,2-ジ置換オキセタンはジメチルスルフィドを添加物として加えることにより、フルオロアルコールが良

好な収率で得られた。また、不飽和結合を持つ置換基を有するオキセタンの中で、アルキニルオキセタン 79 はフルオロアルコールを良好な収率で与えることが判

た。 SiF_4 の反応はシクロプロピルオキセタン (80) の場合 $(\text{HF})_n \cdot \text{Py}$ とは全く異なる結果を与えた。即ち、

$(\text{HF})_n \cdot \text{Py}$ では 80 は三員環の開環を伴って、ホモアリルフルオリド 82 を与えたが、 SiF_4 - $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ の系ではシクロプロパンは開環せず、オキセタンのみ開環フッ素化された 81 が得られた。この反応に関しては現在詳細にその位置選択性を検討中であるが、 SiF_4 の系では、下の 83 の様な中間体を経る分子内フルオロ化反応の経路が考えられ、また、 SiF_5^- 、 SiF_6^{2-} 、といった反応種の HOMO とシクロプロパン環の炭素の LUMO のエネルギーの隔たりが大きいと考えている。

また、最近、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (DBH) と SiF_4 - H_2O との組み合わせが、オレフィン類のプロモフルオロ化に適していることも見出ししている³⁹⁾。この反応では 1,4-ジオキサンを溶媒として用いることが重要である。

特に次に示すように、ジヒドロナフタレン 84、インデン 85 の場合、他の方法 ($\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ -DBH, $(\text{HF})_n$ ・Py-DBH) に比べ、良好な収率でフルオロプロミドが得られた。

また、表 6 に示されるように β -メチルスチレンのプロモフルオロ化では、シスおよびトランスの化合物ともにアンチのフルオロプロミドが得られ、他の方法とは異なった選択性を示した。また末端、内部オレフィンともに、この反応により、良好な収率でプロモフルオリドに導くことが出来た。更にグリカル類に適用すると、フルオロ糖も選択性良く合成できる。これらの詳細については現在検討中である。

以上のように SiF_4 をフッ素源として用いるフッ素化反応では従来得られなかった選択性を発揮する反応も多く、また、反応器具としては一般的なガラス器具を用いて、それに SiF_4 が入った風船を取り付ける等、 SiF_4 雰囲気下で簡単に反応を行うことが出来る。更に、反応条

Table 6 Bromofluorination of 1-phenylpropene.

Olefin geometry	Reagent	Ratio (anti : syn)	Yield (%)
E	SiF ₄ -H ₂ O ^a	1 : 0	72
E	(HF) _n ·Py ^b	1 : 1	56
E	Et ₃ N·3 HF ^c	1 : 0	65
Z	SiF ₄ -H ₂ O ^a	1 : 0	55
Z	Et ₃ N·3 HF ^c	1 : 2	26
Z	Et ₃ N·3 HF ^a	2 : 1	40

^a 1,4-Dioxane was used as solvent.^b No solvent.^c Dichloromethane was used as solvent.

件も他のフッ素化剤と比較して、温和であることから一般的に広く用いられることが期待される。

5. おわりに

以上のように我々は、モノフルオロ化反応の選択性を向上させる新しい手法をテトラアルキルアンモニウムフルオリド、無水フッ酸、四フッ化ケイ素をフッ素源として検討してきた。その結果、テトラアルキルアンモニウムフルオリドの場合は、フッ化物イオンの求核性と塩基性を適度に制御すれば、フルオロメチルケトンの誘導体を選択性良く合成することが出来ることを見出した。フルオロメチルケトンは生体内の代謝によるモノフルオロ酢酸生成に基づく、昆虫での選択毒性の研究、および立体的要因を余り変えずカルボニル基及びその周辺の電子的要因を大きく変化させるため新しいタイプの生物活性化合物につながる可能性を秘めており、フルオロメチルケトン誘導体の研究は興味あるテーマである⁴⁰⁾。

無水フッ酸をフッ素源とするフッ素化反応は特に第三級フルオリドを合成する場合に適しており、我々の限られた結果からではあるが、その位置のフッ素はプロトンをもミミックしている場合が多く、生理作用機構究明のためのフッ素ラベル化合物として、またフッ素の置換された炭素およびその周辺の官能基の抗代謝性を増強する目的などには大いに役立つものと期待される。

四フッ化ケイ素をフッ素源とするフッ素化反応は現在さらに応用を含め検討中であるが、他のフッ素化剤と異なる反応性を示すことが多く、四フッ化ケイ素の入手が更になやすくなれば、特徴あるフッ素源として簡便に用いることが出来る⁴¹⁾。

最後に、これらの研究は共著引用文献に名前を示した

方々の努力によるものです。ここに厚く感謝いたします。

(昭和 63 年 8 月 2 日受理)

文 献

- 1) 最近出されたフッ素化学の総説：石川延男監修，“フッ素化合物の合成と機能”，シーエムシー，東京 (1987)；J.T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987)；竹内義雄，有合成，**46**, 145 (1988)
- 2) See, for example : C.M. Sharts, W.A. Sheppard, *Org. React.*, **21**, 125 (1974) and references therein
- 3) D.P. Cox, J. Terpinski, W. Lawryniewicz, *J. Org. Chem.*, **49**, 3216 (1984)；R.K. Sharma, J.L. Fry, *ibid.*, **48**, 2112 (1983)
- 4a) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4207 (1985)
- b) W.R. Dolbier, Jr., A.C. Alty, O. Phanstiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3046 (1987)
- 5) K. Makino, H. Yoshioka, *J. Fluorine Chem.*, **35**, 677 (1987)；idem, *Heterocycles*, **26**, 1215 (1987)
- 6) K. Makino, H. Yoshioka, *J. Fluorine Chem.*, **37**, 119 (1987)
- 7) 鈴木正昭，平田 隆，野依良治，日本化学会第 53 秋季年会講演予稿集 2J13 (1986)
- 8) M. Shimizu, H. Yoshioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 689；J.H. Clark, *Chem. Rev.*, **80**, 429 (1980)
- 9) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1677 (1987)
- 10) 井上育子，中原悠子，清水真，吉岡宏輔，第 12 回フッ素化学討論会講演予稿集 3 R 25 (1987)
- 11) Y. Nakahara, M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2325 (1988)
- 12) R.A. Bartsch, J. Zavada, *Chem. Rev.*, **80**, 453 (1980)；P. Deslongchamps, “Stereochemical Effects in Organic Chemistry”, Pergamon Press, Oxford, 1983, p.253
- 13) 未発表，生物活性の検定は三共 (株) にて行われました。ここに厚く感謝いたします。
- 14) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 867
- 15) M. Shimizu, E. Tanaka, H. Yoshioka, *ibid.*, **1987**, 136
- 16) G.A. Olah, J.T. Welch, Y.D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J.A. Olah, *J. Org. Chem.*, **44**, 3872 (1979) and earlier references therein.
- 17) M. Julia, S. Julia, R. Guegan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1960**, 1072；M. Julia, S. Julia, S-Y. Tchen, *ibid.*, **1961**, 1849
- 18) S. Kanemoto, M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 663 (1987)
- 19) Cf. 江藤守総編，“農薬の生有機化学と分子設計”，ソフトサイエンス，東京 (1985)；板谷信重，有合成，

- 45, 36 (1987)
- 20) E. Kuwano, R. Takaya, M. Eto, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 483 (1985)
- 21) 未発表, 生物活性の検定は, 理化学研究所昆虫生態制御研究室で行われました。ここに厚く感謝いたします。
- 22) 未発表, 生物活生の検定は, 住友化学(株)で行われました。ここに厚く感謝いたします。
- 23) M. Shimizu, G-H. Cheng, H. Yoshioka, *J. Fluorine Chem.*, **41**, 425 (1988)
- 24) M.J. Van Hamme, D.J. Burton, *J. Organomet. Chem.*, **169**, 123 (1979); M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.*, **102**, 1944 (1969)
- 25) T. Hiyama, M. Shinoda, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1599 (1979); *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 2747 (1981); Santelli-Revier, M. Santelli, *Synthesis* **1983**, 429; S.E. Denmark, K.L. Habermas, G.A. Hite, T.K. Jones, *Tetrahedron*, **42**, 2829 (1986); M.R. Peel, C.R. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5947 (1986)
- 26) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3119 (1987)
- 27) S. Kanemoto, M. Shimizu, H. Yoshioka, *ibid.*, **28**, 6313 (1987)
- 28) G.A. Olah, P.R. Schleyer, "Carbonium Ions", Wiley-Interscience, New York, 1972, Vol. III, Chap. 25, Vol. IV, Chap. 38
- 29) 森謙治, 桑原重文, 有合化, **46**, 467 (1988); G.D. Prestwich, *Science*, **237**, 999 (1987); K. Mori, in "The Total Synthesis of Natural Products", Ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience, New York, 1981, Vol. 4, p. 80
- 30) 未発表, Private communication from Dr. J.C. Dickens
- 31) K. Makino, H. Yoshioka, *J. Fluorine Chem.*, **39**, 435 (1988)
- 32) J. Oshida, M. Morisawa, N. Ikekawa, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1755 (1980); E. Oshima, S. Takatsuto, N. Ikekawa, H.F. DeLuca, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3518 (1984); A.I. Ayi, M. Remli, R. Guedj, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1505 (1981); idem, *J. Fluorine Chem.*, **24**, 137 (1984); W.A. Szarek, G.W. Hay, M.M. Perlumutter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1253; P.A. Grieco, T. Sugahara, Y. Yokoyama, E. Williams, *J. Org. Chem.*, **44**, 2188 (1978)
- 33) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4101 (1988)
- 34) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1379 (1984)
- 35) K.G. Mason, J.A. Sprey, E.S. Stern, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2558
- 36) F.A. Cotton, G. Wilkinson, "Advanced Inorganic Chemistry", 2nd ed, John Wiley and Sons, New York, 1966, chap. 19; R. Muller, C. Dathe, D. Mross, *Chem. Ber.*, **98**, 241 (1965); R. Muller, C. Dath, *Z. anorg. alleg. Chem.*, **341**, 41 (1965); 石川延男, 黒田勝彦, 日化誌, **89**, 196, 421 (1968)
- 37) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Heterocycles*, **27**, 2527 (1988)
- 38) 金元重和, 清水真, 吉岡宏輔, 日本化学会第 56 春季年会講演予稿集 **1 XI B 28** (1988)
- 39) 中原悠子, 清水真, 吉岡宏輔, 日本化学会第 56 春季年会講演予稿集 **1 XI B 29** (1988)
- 40) 最近 14-フルオロアントラサイクリン類で強い制癌活性を示すものが報告されている: T. Matsumoto, M. Ohsaki, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4419 (1987)
- 41) 四フッ化ケイ素はセントラル硝子(株)と Matheson から売られている。