フッ素化試薬の最近の進歩

梅 本 照 雄*

Recent Development of Fluorinating Agents

Teruo UMEMOTO*

This paper reviews the recent development of the fluorinating agents. The agents are classified into two categories - nucleophilic and electrophilic fluorinating agents - and summarized. The agents included are new ammonium, phosphonium, and phosphazanium fluoride salts, hypofluorites, *N*-fluorosulfonamides, *N*-fluoropyridinium salts, *N*-fluoroamides, *N*-fluoroquinuclidinium salts and some others. The fluorinations with the agents are also described.

Key words : Fluorinating agents ; Fluorination ; *N*-Fluoro ; Fluoride.

1. はじめに

希ガスを除くと周期律表の最も右上に位置するフッ素原子は、最大の電気陰性度を持ち、特徴ある振る舞いをする。炭素-フッ素結合をもつ有機フッ素化合物の化学では、フッ素原子は他のハロゲン原子の塩素や臭素原子とは反応性や物性において際立った違いをしばしば示すので、ハロゲン原子の一つとしてよりはむしろ水素原子の対照体として多くの注目を集めている。即ち、表1のデータから言えるようにフッ素原子は立体的には水素原子とほぼ同じ大きさで強固な C-F 結合を形成するが、電気的には逆で、陽原子の代表である水素原子とは対照的に、陰原子の代表である。他のハロゲンとは本質的に異なる点である。このことは、フッ素原子の置換は元の有機化合物の立体的性質を変化させずに電子的な性質のみを変化させ得ることを意味し、さまざまな領域において有用な新規有機化合物を開発する上での一つの大きな

方向性を与えている。生理活性の領域においては、フッ素原子をある有機化合物のある特定の位置に導入すると、生理活性に著しい変化が現われる。事実、この特性を利用して数多くの含フッ素医薬品が開発され市場に出されている。農業の領域においても同様である。このようなフッ素化による修飾の重要性は、最近の代謝の研究の進歩、ならびに新しいリード化合物の出現によって一層高められている。また、最近、重要度を増す一方の機能性物質の開発研究においても、フッ素原子の特性を考慮に入れば、フッ素化による修飾は非常に興味の持たれるところであろう。以上の点に関してもっと詳しく知りたい方は書物や総説を参照されたい¹⁾。

含フッ素有機化合物は事実上自然界には存在しない。従って、人の手によるフッ素化が必須である。基本的なフッ素源としてはフッ素ガス(F₂)やフッ化水素(HF)が挙げられるが、毒性が強く、特に前者の場合はそれに加えて爆発性があるので、取り扱いには特殊な装置、技術

Table 1

	Electronegativity	Van der Waals Radii(Å)	Bonding Energy (C-X, Kcal/mol)	Stable Ion Form
H	2.1	1.2	99.5	H ⁺
F	4.0	1.35	116	F ⁻
Cl	3.0	1.81	78	Cl ⁻

* ダイキン工業(株)MEC 研究所 ()

* MEC Laboratory, Daikin Industries, Ltd. ()

が必要である。その上、反応性が他のハロゲンとは著しく異なるので有機合成化学者にとっては有用なフッ素化剤とは甚だ言い難い。一方では、先に述べた如く、フッ素はある特定の位置に置換されることが必要であるので、フッ素化反応には高い反応選択性が要求される。言うなればフッ素化剤の開発の歴史は取り扱い易くて選択性のあるフッ素剤をいかにつくるかということに言い換えることができる。フッ素化剤は、大きく二分することができる。一つはフッ素アニオン(F^-)が反応活性種となる求核的フッ素化剤であり、もう一方は、電子欠乏性のフッ素原子が反応活性種と考えられる求電子のフッ素化剤である。なお、最近、フッ素化剤についてよくまとめられた書物が出版されたので参照されたい²⁾。

2. 求核的フッ素化剤

求核的フッ素化剤として基本的なものは HF であろう。HF は現在の有機フッ素化学工業の基幹フッ素化合物の生産に多量に使用されていて、その取り扱いに関する技術は克服されている。しかしながら、実験室レベルでの取り扱い難さと、H-F 間の強固な水素結合による HF の反応性の低さが、取り扱い易くて反応性の高いフッ素化剤の期待される理由である。すでに多くのこの分類に入れられるフッ素化剤が開発されている。KF, CsF 等のアルカリ金属塩、KF の調製方法を工夫して反応接触面を増加させた Spray-dried KF, アルカリ金属塩と HF との複合塩である KHF_2 など、 AgF , HgF_2 等の重金属フッ化物、また、できるだけ“naked(裸)”なフッ素アニオンを発生させようとの意図であるテトラアルキルアンモニウムフロリド($R_4N^+F^-$)やトリス(ジメチルアミノ)サルファ(トリメチルシリル)ジフロリド[TAS-F; $(Me_2N)_3S^+Me_3SiF_2^-$]等がある。フッ素アニオンは水分子と強い水素結合をつくるので、完全な無水のフッ素アニオン塩を調製するのはきわめて難題である。沸点の低い HF (19.5°C) の沸点を上げて使い易くするためとフッ素のアニオン性を出させて反応性を高めたものとして HF-ピリジンやいくつかの HF-アミンがある。一方、強烈なルイス酸性条件下であるが、主として脂肪族ポリ塩素化合物をポリフッ素化合物へ変換するものとして SbF_5 , SbF_5 -HF がある。また、水酸基をフッ素原子に置換するものとしては SF_4 , R_2NSF_3 (DAST), $PhSF_3$, SeF_4 , $PhPF_4$, $Et_2NCF_2CH_2Cl$, $Et_2NCF_2CH_2CF_3$ 等がある。1985 年頃までの求核的フッ素化剤について詳しくは田口によってまとめられているので参照されたい³⁾。また、Rozen と Filler の総説⁴⁾と先の書物²⁾が参考となる。

1985 年以降に発表された新しい求核的フッ素化剤と

しては、まず安藤ら⁵⁾と Clark ら⁶⁾によって同時に発表された KF - CaF_2 (1:2)がある。 KF に通常は全くフッ素化能のない CaF_2 (ホタル石の成分)を混合することによって KF の反応性が向上するという興味ある事実が見い出されている(式 1)。

Freeze-dried KF もフッ素化剤として再認識された⁷⁾。そのほかに、Coussean らの $n-Bu_4N^+H_2F_3^-$ とポリマー担持 $H_2F_3^-$ 塩⁸⁾, Bosch らの $n-Bu_4N^+HF_2^-$ ⁹⁾, Clark らの Ph_4PHF_2 ¹⁰⁾, また、最近では吉岡らの $n-Bu_4PF$, $n-Bu_4PHF_2$, $n-Bu_4PH_2F_3$ がある(式 2)¹¹⁾。

米田らは Cu_2O -HF がフッ素化剤として有効であることを報告している¹²⁾。そのほかに吉岡らの SiF_4 を用いるエポキシドの開環フッ素化とアルケンのフルオロ臭素化反応が挙げられるが、これは従来ほとんど顧みられなかった安価な SiF_4 をうまくフッ素アニオン源として用いて選択的なフッ素化反応を行ったものである¹³⁾。

一方では、一層の“naked”のフッ素アニオンを持つ試剤の開発が続けられている。従来、無水の状態のテトラアルキルアンモニウムフロリドは分解を起こしてしまうため得られないとされていたが、1990 年に K.O. Christe らは Me_4NOH に HF を作用させるという古典的な方法だが無水のテトラメチルアンモニウムフロリド($Me_4N^+F^-$)の合成を報告した¹⁴⁾。厳密な実験と分析が行われている。完全に無水であると非常に反応性が高く、今までだとフッ素化の反応溶媒として用いられていたアセトニトリルに対し塩基として作用し二量体 $[CH_3C(NH_2)=CH-CN]$ を生成する。また、クロロホルム、塩化メチレンとは、室温でハロゲン交換反応を起こす(式 3)¹⁵⁾。

つい最近だが、極めて活性な“naked”フッ化物塩であるホスファゼニウムフロリド 1 が合成された(式 4)。先のテトラメチルアンモニウムフロリドと比較し、強塩基に対し安定で、有機溶媒に対し溶解度が高い。しかしながら、溶媒和されたフッ素アニオンに比べ、求核性-フッ素化能は低く、むしろ強い塩基性-水素引き抜き能力を

示すという¹⁶⁾。

(式4)

Farnham らによってフッ素アニオンが橋架け構造になっている非常に興味ある化合物 $[\text{Rf}-\text{I}-\text{F}-\text{I}-\text{Rf}]^+[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}]^-$ が単離され、X線結晶構造解析されている¹⁷⁾。フッ素アニオンの反応性に興味もたれるが、残念ながらフッ素化剤としての反応性の報告はない。

実用的なフッ素法として、KF を活性化-“naked”化する触媒を用いるいろいろな反応系が検討されている。 $\text{Ph}_4\text{PBr}/\text{KF}$ 系¹⁸⁾、 $\text{Ph}_4\text{PBr}/18\text{-crown-6}/\text{KF}$ 系¹⁹⁾、 $\text{Ph}_4\text{PBr}/\text{ポリエチレングリコール}/\text{KF}$ 系²⁰⁾、ポリスチレン担持ピリジニウム塩/ KF 系²¹⁾、そして、*N*-アルキル-4-(ジアルキルアミノ)ピリジニウム塩/ KF 系²²⁾がある。これらのKFの活性化に関する詳細、ならびに最近、研究の活発なKFによる脱ニトロフッ素化、脱スルホンフッ素化、脱トリクロロメチルフッ素化については、木村²³⁾、熊井²⁴⁾による総説によくまとめられているので参照されたい。

水酸基のフッ素化剤として新しくフッ化エミナン(2)が発表されている²⁵⁾。Rがメチル基のときはフッ素化剤とはならないが、かさ高いイソプロピル基のとき収率よく水酸基をフッ素化する(式5)。

(式5)

新しくセレン原子の特性を利用したものとして、 PhSeBr と AgF ²⁶⁾、または XeF_2 と PhSeSePh ²⁷⁾ との組み合わせによる炭素-炭素二重結合のフルオロ-セレン化反応が報告されている。反応活性種は PhSeF 等価体が示唆されている。

3. 求電子的フッ素化剤

求電子的フッ素化剤の基本物質と見なされるフッ素ガス(F_2)は、その激しい反応性のために有機物の選択的部

分フッ素化には全く不適であるとされていたが、反応熱を制御する方法としてフッ素ガスを窒素ガスなどの不活性なガスで希釈し、反応温度を極端に下げて反応を行うことによって、ある特定の化合物群に対してはかなりうまく行えるようになった。 F_2 の直接フッ素化による有機物の炭素-フッ素結合形成反応については総説²⁸⁾、論文²⁹⁾を参照されたい。

しかしながら、フッ素化は他のハロゲン化と比較して極めて大きな発熱反応である。具体的に説明すると、C-Hのハロゲン(X_2)による置換反応によってC-X生成の場合、 F_2 では105 Kcal/mol(エンタルピー変化; $-\Delta H$)に対し、 Cl_2 では25 Kcal/mol、 Br_2 では9 Kcal/mol、 I_2 では-6 Kcal/mol(吸熱)であり、 F_2 による発熱は炭素-炭素結合解離エネルギーの約88 Kcal/molを十分越える程である。また、 F_2 の標準電極電位2.87 Vに対し、 Cl_2 は1.358 V、 Br_2 1.065 V、 I_2 0.535 Vであるように、 F_2 の酸化力は極めて強い。従って、通常、有機化学者が取り扱ういろいろな官能基を含む有機物のフッ素化にはやはりフッ素ガスは限界がある。言い換えるならば、現在の高度に発展した有機合成技術のなかにフッ素ガスを直接持ち込むにはフッ素ガスの極端に激しい反応性と高い酸化力、そして、その取り扱い難さを考慮すると将来にわたっても無理があろう。

その高い反応性のフッ素ガスに代わるものとして、 CoF_3 、 AgF_2 、 WF_6 、 VF_6 、 MoF_6 、 UF_6 のような高原子価の金属フッ化物、 BrF_3 、 IF_5 、 ClO_3F 、 CF_3OF 、 $\text{CF}_2(\text{OF})_2$ 、 CF_3COOF 、 XeF_2 、 PhIF_2 、 $\text{Cs}^+\text{-OSO}_2\text{OF}$ 等が挙げられる。しかしながら、これらのフッ素化剤は、毒性、爆発性、不安定性、低い反応選択性等の多くの問題点があった。その中の XeF_2 は反応性の点からではかなり良いフッ素化剤といえるが、キセノンという天然界にもともと少ない高価な希ガスを製造原料としている。これらのフッ素化剤と称される活性フッ素化合物は、有機物のフッ素化のために開発されたわけではなく、主に無機化学の研究の産物といえるもので、それを後に有機化学者がフッ素化剤として使ったに過ぎない。従って、使う側からすれば不十分ことが多いのもある意味では当然のことと言えよう。しかしながら、1980年代に入って有機化学者自身によって有用なフッ素化剤の開発を目的とした研究がなされるようになって、この分野が著しく進歩した。1980年以前のフッ素化剤について詳しくはHaasら³⁰⁾や石川ら³¹⁾の総説、また、書物²⁾を参照されたい。

1981年、Rozenらは-78°C、フレオン溶媒中、酢酸ナトリウムにフッ素ガスを反応させると酸化力を持つ活性種が得られ、室温では分解するが、-78°Cを保ったまま、

続いて、不飽和化合物を加えるとすみやかに反応し、フルオロ-アセトキシ付加体が得られることを報告した(式6)³²⁾。活性種としてアセチルハイポフロリト(3)を予想した。

後に、Rozen, Appelmann らにより実際に低温で単離されて構造決定された³³⁾。単離した液体アセチルハイポフロリトは危険で -80°C 以下でも爆発したという。

その後、Rozen らによってフッ素化剤として広範囲に展開された。その結果、3は反応の選択性に富んだフッ素化剤で、リチウムエノラート³⁴⁾、活性メチレン化合物やその金属塩³⁵⁾、電子豊富な芳香核³⁶⁾、単独の二重結合やビニルアセテートといった官能基化された二重結合を効果的にフッ素化する³⁷⁾。同位体 F-18 を含むフッ素糖の合成にも用いられている³⁸⁾。しかしながら、3はその場でフレオン中 *in situ* に発生させて反応に用いなくてはならないため、手でフッ素ガスを取り扱う技術が必要とした。

1984 年に、Purrington らは *N*-フルオロ-2-ピリドン(4)³⁹⁾を、そして、Barnette は *N*-フルオロトルエンスルホンアミド誘導体(5)⁴⁰⁾を発表した(式7)。

(式7)

5の方が4より安定性が高いが、両方ともクロマトグラフィーで分離精製ができる程に安定な結晶性固体であった。4によるフッ素化の収率は低く効率の良いフッ素化剤とは言えないが、5はR基が*t*-ブチル、2-ノルボルニル、ネオペンチルのととき種々の炭素陰イオンをうまくフッ素化する。従来は炭素陰イオンをフッ素化するには爆発性のしかも毒性ガスの FClO_3 を用いなければならなかったため、5は、安定で取り扱い易いフッ素化剤として注目をあびた。しかしながら、 F_2 による開裂反

応が起こるため5の収率は良くない。なお、5のR基がメチル基では脱HFの過程が優先するためフッ素化は起きない。後に、同位体 F-18 の導入試剤として F-18 を含む *N*-フルオロ-2-ピリドン⁴¹⁾、*N*-フルオロスルホンアミド⁴²⁾が合成されている。

N-F 結合を持つフッ素化合物がフッ素化剤として働くことを最初に示したのは古く1964年のBanks らの *N*-フルオロ-ペルフルオロピペリジン(6)であった⁴³⁾。2-ニトロプロパンのナトリウム塩のフッ素化⁴³⁾、続いて、トリフェニルホスフィン類のジフルオロ化⁴⁴⁾、*N,N*-ジアルキルアニリンのオルト-位の選択的なフッ素化⁴⁵⁾が報告された。しかしながら、6はその合成がHF中の電解フッ素化法を必要とした上、収率がきわめて低かったため(式8)、フッ素化剤として有用ということはありません。

認識されていなかった。ずっと後になってBanks 自身も再認識したと見え他のいくつかの有機物をフッ素化した例を1991年に報告している⁴⁶⁾。しかし、6がフッ素化剤として働いた後生成するペルフルオロ(1,2-デヒドロピペリジン)が活性なため重大な副反応を引き起こしてしまう。

N-フルオロスルホンアミド5は炭素陰イオンのような反応性の高い基質はフッ素化するものの、他の多くの化合物に対しては反応性がなく使えない。言い換えるならば、この当時、フッ素化剤といえば、安定で取り扱い易いものは反応性が低くて適用範囲が狭く、一方、反応性の高いものは、毒性、不安定、爆発性等のため取り扱い難いという状態であった。1986年、筆者らはこれらの問題点を解決するものとして全く新しい型のフッ素化剤 *N*-フルオロピリジニウム塩(7)を発表した(式9)⁴⁷⁾。

7は、ピリジンまたはその誘導体を原料としてフッ素ガスとの反応で一段階で収率良く合成された。7は安定な結晶なので取り扱い易く、しかも反応性が高く、なおかつ目的に応じて反応性(フッ素化力)を変えたものができる。ピリジン核上に電子吸引性基を付けることにより強いフッ素化力を持つフッ素化剤ができ、電子供与性基を付けることにより弱いフッ素化剤ができる。電子吸引性または電子供与性基の強さならびに置換基の数を調整することによってフッ素化力を連続的に変化させることができる。例えば、 $7a < 7b < 7c < 7d < 7e$ の順に大きく反応性が増大する。7eは取り扱い易いフッ素化剤の中では最も強力と言えるもので、活性化されていないベンゼンを容易にフッ素化する。反応性の低い基質にはフッ素化力の強いN-フルオロピリジニウム塩を、一方、反応性の高い基質にはフッ素化力の弱いN-フルオロピリジニウム塩を用いることにより、広範囲にわたる有機物-芳香族、炭素陰イオン、アルケン、エノールアルキルエーテル、エノールシリルエーテル、ビニルエステル、エナミン、スルフィド等のフッ素化を可能とした。さらに、置換基の立体的かさ高さや対陰イオンの工夫などによる構造変化によってフッ素化反応の位置ならびに立体選択性を変化させることができることを示し、フッ素化力および構造可変型フッ素化剤として発展させた⁽⁴⁸⁾。

清水らは7aを用いて16β-フルオロエストロンメチルエーテルを合成している⁽⁴⁹⁾。Pageらの7bによるエストロンのフッ素化⁽⁵⁰⁾、また、福本らは7aを用いて、不斉炭素原子上にフッ素原子をもつキラル素子である2-フルオロマロン酸エステル誘導体のエナンチオ選択的合成法(式10)⁽⁵¹⁾を発表している。また、Oberdorferらは、同位体F-18の導入試薬としてF-18を含むN-フルオロピリジニウム塩を合成している⁽⁵²⁾。

(式10)

7とはほぼ同時に発表されたのが、BanksらによるN-フルオロオキヌクリジニウムフルリド(8)であった⁽⁵³⁾。8は炭素陰イオン、エミナン等をフッ素化するが収率はそれ程良くない上、非常に吸湿性のある固体で取り扱い難

いものであった。その後、彼らは非吸湿性のN-フルオロオキヌクリジニウムトリフラート(9)を合成している(式11)⁽⁵⁴⁾。

(式11)

1987年、DesMarteauらは新しい強酸性の窒素化合物である $(CF_3SO_2)_2NH$ をフッ素ガスと反応させることにより、室温で無色液体の10を合成し(式12)、イオン構造を持たない10が芳香核をフッ素化する強いフッ素化剤になることを報告した。活性メチレン化合物やカルボニル化合物のα-フッ素化に有効である⁽⁵⁵⁾。

10

1988年、Langらは不斉フッ素化剤として初めてであるN-フルオロスルタム(11, 12)を発表した(式13)⁽⁵⁶⁾。安定な結晶である。

(式13)

いくつかのエノラートイオンの不斉フッ素化を報告しているが、2-オキソシクロペンタンカルボン酸エチルエステルのナトリウム塩をフッ素化したときに不斉収率

70% e.e. (化学収率 63%) というかなり満足のいく結果が得られているが(式 14), 他の例では不斉収率も化学収率も低い。

また, Lang らはサッカリンから誘導したスルホンアミドをフッ素ガスと反応させることにより合成した安定な結晶の 13(式 15)が, エノラートイオンに対し良いフッ素化剤になることを示した(1989 年)⁵⁷⁾。

Banks らは強いフッ素化力を持つものとして, 14 を合成した(1990 年)(式 16)⁵⁸⁾。

一方, Satyamurthy らは *N*-フルオロラクタム(15)を發表し(式 17), グリニャール試薬に対する同位体 F-18 の導入試剤として用いている⁵⁹⁾。しかしながら, 収率は非常に低い(1990 年)。

Davis らと Differding らは互によく似た構造であるが, それぞれ実用的なフッ素化剤として 16⁶⁰⁾, 17⁶¹⁾ を發表した(1991 年)(式 18)。両者とも安定な結晶で, 炭

素陰イオン, エノラートイオン, 活性な芳香核をフッ素化する。

また, Van Der Puy らの特許によると, 微量の水の存在下ピリジン-BF₃ 錯体化合物にフッ素ガスを反応させると *N*-フルオロピリジニウム単位を含む C₅H₅NF (C₅H₅N)B₂F₇(18)が生成するという(1990 年)⁶²⁾。最も新しいところで, Banks と Lal らはトリエチレンジアミンを出発原料として 19 を發表した⁶³⁾。18, 19 とも室温で安定な結晶である。

一方, メチルハイポフロリト(CH₃OF)が Rozen と Appelman らによって-45°C でメタノール-アセトニトリル溶液にフッ素ガスを反応させることによって合成, 単離された(1991 年)。二重結合をすみやかにフルオロ-メトキシ化する。しかしながら CH₃OF は爆発性の不安定物質であった⁶⁴⁾。

新しいフッ素化剤ばかりでなく既存のフッ素化剤だがこの 10 年間に新たに見出された反応をいくつか紹介する。XeF₂ と脂肪族カルボン酸(RCOOH)との反応による脱炭酸を伴ったフッ素化(RCOOH + XeF₂ → RF + CO₂ + HF)⁶⁵⁾, XeF₂/MeOH による二重結合のフルオロ-メトキシ化⁶⁶⁾, Cs⁺-OSO₂OF の二重結合への付加⁶⁷⁾, XeF₂/Me₂S/BF₃OEt₂ による活性メチレン化合物のナトリウム塩のフッ素化⁶⁸⁾, XeF₂/TfOH による二重結合のフルオロ-トリフルオロメタンスルホンルオキシ化⁶⁹⁾が挙げられる。

求電子的フッ素化剤によるフッ素化の反応機構は新たな関心事である。他のハロゲン化に比べフッ素化反応の顕著な違いは, 実際に研究に携わるものとして肌身で感

じるところである。多くのフッ素化学者はフッ素カチオンの極端な生成し難さから、一電子移動機構によって説明している。N-F 化合物の場合は次のように説明される(式 20)。

しかしながら、つい最近、Differding らは多くの N-F 系フッ素化剤によるフッ素化は一電子移動機構ではなく求核剤が N-F のフッ素原子を直接に攻撃する S_N2 機構によって説明されると報告した(式 21)⁷⁰⁾。

4. おわりに

以上、フッ素化剤の開発について求核的フッ素化剤と求電子的フッ素化剤の二つに分類してその歴史と最近の開発の進歩について概括した。前者においては一層の精密化が進んでいるといった状況だが、後者の求電子的フッ素化剤に関して、この 10 年間に大胆な進歩を遂げた。また、さらに飛躍が期待されるところである。

求核的フッ素化剤はいくつかのものが古くから市販され、最近ではかなりの数にのぼっているが、求電子的フッ素化剤は以前は通常簡単に取り扱えるものがなく、フッ素化反応自体を研究目的とする研究者は別として、合成研究者が容易に入手し扱えるものはなかった。しかしながら、最近では、7a, b, c は既に汎用なフッ素化剤として市販されており、また、5 も市販されるようになり、つい最近では 18, 19 も入手できるようになった。これらはガラスの反応容器を用いる通常の合成実験技術で問題なくこなせる。著者がフッ素化学の研究に取りかかったころは求電子的フッ素化剤といえば危険を覚悟しなければならなかったことを考えると大変な様変わりである。

求電子的フッ素化剤は、塩素原子やトルエンスルホニルオキシ基等のいわゆる脱離基との置換によってフッ素化する求核的フッ素化剤とは本質的に異なり、水素原子をフッ素原子に置換することができる。従って、求核的フッ素化剤に加えて、汎用な使い易い求電子的フッ素化剤の登場はフッ素原子の特徴を生かした有用物質の開発

研究、例えば、医薬、農業等の新規生理活性物質の研究や他の機能性物質の開発研究に新たな展開をもたらすものと期待される。

(平成 3 年 12 月 16 日受理)

文 献

- 1) 石川延男, 小林義郎著 “フッ素の化合物-その化学と応用” 講談社サイエンティフィク, 東京 (1979); “Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry”, ed by R. Filler & Y. Kobayashi, Kodansha Ltd., Tokyo (1982); 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); 石川延男監修 “90 年代のフッ素生理活性物質-開発と応用” シーエムシー, 東京 (1990); J.T. Welch, *Tetrahedron*, 43, 3123 (1987); “Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry”, ed by J.T. Welch, American Chemical Society, Washington, DC (1991); K.L. Kirk, “Biochemistry of Halogenated Organic Compounds”, Plenum Press, New York (1991); 野平博之, 有合成, 49, 467 (1991); 苗村省平, 機能材料, 11, No.2, 5 (1991)
- 2) “New Fluorinating Agents in Organic Synthesis”, ed by L. German & S. Zemskov, Springer-Verlag, Berlin (1989)
- 3) 田口武夫, “フッ素化合物の合成と応用” (石川延男監修), pp.166-180, シーエムシー, 東京 (1987)
- 4) S. Rozen, R. Filler, *Tetrahedron*, 41, 1111 (1985)
- 5) J. Ichihara, T. Matsuo, T. Hanafusa, T. Ando, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 793
- 6) J.H. Clark, A.J. Hyde, D.K. Smith, *ibid.*, 1986, 791
- 7) Y. Kimura, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1271 (1989)
- 8) P. Alert, J. Cousseau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 961
- 9) P. Bosch, F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4733 (1987)
- 10) S.T. Brown, J.H. Clark, *J. Fluorine Chem.*, 30, 251 (1985); *Idem.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 672
- 11) H. Seto, Z.-h. Qian, H. Yoshioka, Y. Uchibori, M. Umemo, *Chem. Lett.*, 1991, 1185
- 12) N. Yoneda, T. Fukuhara, K. Yamagishi, A. Suzuki, *ibid.*, 1987, 1675
- 13) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1881; M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4101 (1988)
- 14) K.O. Christe, W.W. Wilson, R.D. Wilson, R. Ban, J. Feng, *J. Amer. Chem. Soc.*, 112, 7619 (1990)
- 15) K.O. Christe, W.W. Wilson, *J. Fluorine Chem.*, 47, 117 (1990)

- 16) R. Schwesinger, R. Link, G. Thiele, H. Rotter, D. Honert, H.-H. Limbach, F. Männle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 1372 (1991)
- 17) W.B. Farnham, D.A. Dixon, J.C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8453 (1988)
- 18) 熊井清作, 古川豊, 笹部幹雄, 松尾仁, 第11回フッ素化学討論会予稿集 2E07 (1986); J.H. Clark, D.J. Macquarrie, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 111 (1987)
- 19) Y. Yoshida, Y. Kimura, *Chem. Lett.*, **1988**, 1355
- 20) Y. Yoshida, Y. Kimura, *J. Fluorine Chem.*, **44**, 291 (1989)
- 21) Y. Yoshida, Y. Kimura, M. Tomoi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7199 (1989)
- 22) S. Kumai, R. Seki, *Japan Patent* 63-203636 (1988); G.L. Cantrell, *USP* 4642398 (1987); D.J. Brunell, D.A. Singleton, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3383 (1984)
- 23) 木村芳一, 有合化, **47**, 258 (1989)
- 24) 熊井清作, “90年代のフッ素生理活性物質-開発と応用”(石川延男監修), pp.77-91, シーエムシー, 東京 (1990年)
- 25) F. Munyemana, A.-H. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3077 (1989)
- 26) S. Tomoda, Y. Usuki, *Chem. Lett.*, **1989**, 1235
- 27) K. Uneyama, M. Kanai, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3583 (1990)
- 28) S.T. Purrington, B.S. Kagan, T.B. Patrick, *Chem. Rev.*, **86**, 997 (1986)
- 29) S. Rozen, D. Zamir, *J. Org. Chem.*, **56**, 4695 (1991); R. Chirakal, K.L. Brown, G. Firnaui, E.S. Garnett, D.W. Hughes, B.G. Sayer, R.W. Smith, *J. Fluorine Chem.*, **37**, 267 (1987); M. Van Der Puy, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 255 (1987)
- 30) M.R.C. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 647 (1981)
- 31) 石川延男, 北爪智也, 有合化, **34**, 173 (1976)
- 32) S. Rozen, O. Lerman, M. Kol, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 443
- 33) E.H. Appleman, M.H. Mendelsohn, H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6515 (1985); D. Hebel, O. Lerman, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.*, **30**, 141 (1985)
- 34) S. Rozen, M. Brand, *Synthesis*, **1985**, 665
- 35) O. Lerman, S. Rozen, *J. Org. Chem.*, **48**, 724 (1983)
- 36) O. Lerman, Y. Tor, S. Rozen, *J. Org. Chem.*, **46**, 4629 (1981); E.M. Kosower, D. Hebel, S. Rozen, A.E. Radkowski, *ibid.*, **50**, 4152 (1985); O. Lerman, Y. Tor, D. Hebel, S. Rozen, *ibid.*, **49**, 806 (1984)
- 37) S. Rozen, O. Lerman, M. Kol, D. Hebel, *J. Org. Chem.*, **50**, 4753 (1985)
- 38) C.-Y. Shiue, P.A. Salvadori, A.P. Wolf, J.S. Fowler, R.R. MacGregor, *J. Nucl. Med.*, **23**, 899 (1982)
- 39) S.T. Purrington, W.A. Jones, *J. Org. Chem.*, **48**, 762 (1983); *Idem.*, *J. Fluorine Chem.*, **26**, 43 (1984)
- 40) W.E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 452 (1984); S.H. Lee, J. Schwartz, *ibid.*, **108**, 2445 (1986)
- 41) F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *Appl. Radiat. Isot.*, **39**, 685 (1988)
- 42) N. Satyamurthy, G.T. Bida, M.E. Phelps, J.R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.*, **41**, 733 (1990)
- 43) R.E. Banks, G.E. Williamson, *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 1864
- 44) R.E. Banks, R.N. Haszeldine, R. Hatton, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3993
- 45) V.R. Polischuk, B. Ya. Medvedev, N.N. Bubnov, L.S. German, I.L. Knunyants, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1972**, 2736
- 46) R.E. Banks, V. Murtagh, E. Tsilipoulos, *J. Fluorine Chem.*, **52**, 389 (1991)
- 47) T. Umemoto, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3271 (1986); T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *ibid.*, **27**, 4465 (1986); T. Umemoto, G. Tomizawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3625 (1986)
- 48) T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, K. Kawada, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 1081 (1991); *Idem.*, *J. Fluorine Chem.*, **53**, 369 (1991); T. Umemoto, T. Tomita, K. Kawada, *Org. Synth.*, **69**, 129 (1990); T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8563 (1990); 梅本照雄, 富沢銀次郎, 有合化, **48**, 1052 (1990); G. Tomizawa, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.*, **54**, 205 (1991)
- 49) I. Shimizu, H. Ishii, *Chem. Lett.*, **1989**, 577
- 50) P.C.B. Page, F. Hussain, J.L. Maggs, P. Morgan, B.K. Park, *Tetrahedron*, **46**, 2059 (1990)
- 51) M. Ihara, T. Kai, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 2357
- 52) F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **25**, 999 (1988)
- 53) R.E. Banks, R.A. Du Boisson, E. Tsilipoulos, *J. Fluorine Chem.*, **32**, 461 (1986); R.E. Banks, R.A. Du Boisson, W.D. Morton, E. Tsilipoulos, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 2805
- 54) R.E. Banks, I. Sharif, *J. Fluorine Chem.*, **41**, 297 (1988)
- 55) S. Singh, D.D. DesMarteau, S.S. Zuberi, M. Witz, H.-N. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7149 (1987); Z.-Q. Xu, D.D. DesMarteau, Y. Gotoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 179; G. Resnati, D.D. DesMarteau, *J. Org. Chem.*, **56**,

- 4925 (1991)
- 56) E. Differding, R.W. Lang, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6087 (1988)
- 57) E. Differding, R.W. Lang, *Helv. Chim. Acta*, 72, 1248 (1989)
- 58) R.E. Banks, A. Khazaei, *J. Fluorine Chem.*, 46, 297 (1990)
- 59) N. Satyamurthy, G.T. Bida, M.E. Phelps, J.R. Barrio, *J. Org. Chem.*, 55, 3373 (1990)
- 60) F.A. Davis, W. Han, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1631 (1991)
- 61) E. Differding, H. Ofner, *Synlett*, 1991, 187
- 62) M. Van Der Puy, D. Nalewajek, G.A. Shia, W.J. Wagner, *USP*, 4,935,519 (1990); A.J. Poss, M. Van Der Puy, D. Nalewajek, G.A. Shia, W.J. Wagner, R.L. Frenette, *J. Org. Chem.*, 56, 5962 (1991)
- 63) R.E. Banks, M.K. Besheesh, S.N. Khaffaf, I. Sharif, *J. Fluorine Chem.*, 54, 207 (1991); G.S. Lal, R.G. Syvret, *J. Fluorine Chem.*, 54, 208 (1991)
- 64) M. Kol, S. Rozen, E. Appelman, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2648 (1991)
- 65) T.B. Patrick, K.K. Johri, D.H. White, *J. Org. Chem.*, 48, 4158 (1983)
- 66) D.F. Shellhamer, C.M. Curtis, R.H. Dunham, D.R. Hollingsworth, M.L. Ragains, R.E. Richardson, V.L. Heasley, S.A. Shackelford, G.E. Heasley, *ibid.*, 50, 2751 (1985)
- 67) N.S. Zefirov, V.V. Zhdankin, A.S. Koz'min, A.A. Fainzilberg, A.A. Gakh, B.I. Ugrak, S.V. Romaniko, *Tetrahedron*, 44, 6505 (1988)
- 68) T.B. Patrick, S. Nadji, *J. Fluorine Chem.*, 39, 415 (1988)
- 69) N.S. Zefirov, A.A. Gakh, V.V. Zhdankin, P.J. Stang, *J. Org. Chem.*, 56, 1416 (1991)
- 70) E. Differding, G.M. Rüegg, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3815 (1991); E. Differding, M. Wehrli, *ibid.*, 32, 3819 (1991) and references cited therein

本誌広告料金

表紙 2	1頁	120,000円	後付 1頁	50,000円
表紙 3	1頁	90,000円	〃 1/2頁	30,000円
表紙 4	1頁 (2色)	180,000円	綴込 (1枚)	100,000円現物持込
英文目次下 1/2頁		35,000円		(H4.3.改訂実施)

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共栄通信社

本社 〒104 東京都中央区銀座8-2-1 (新田ビル) ☎03-3572-3381 (代)
 大阪支社 〒530 大阪市北区西天満3-6-8 (笹屋ビル) ☎06-362-6515 (代)