含フッ素エノラートの創出と反応

石 原 孝*

Generation and Reactions of Fluorinated Enolates

Takashi ISHIHARA*

Recently, highly efficient and selective methods for constructing various types of organic fluorine compounds have been demanded both in organic synthesis and in organofluorine synthesis. In view of the high versatility of enolate intermediates, fluorine-containing enolates—particularly those bearing a fluorine and/or perfluoroalkyl (R_f) group at the carbon center of their ambident anionic structure—are one of the most useful building blocks capable of synthesizing a variety of molecules which are fluorine-substituted regioselectively and/or stereoselectively. This review describes the generation methods and the reactions of β -monofluorinated, β,β -difluorinated, β -perfluoroalkylated, β -fluoro- β -perfluoroalkylated, and perfluorinated enolates, together with their applications to the synthesis of the fluoro derivatives of biologically active compounds.

Key words : Monofluoro enolates ; Difluoro enolates ; Perfluoroalkylated enolates ; Perfluoro enolates ; Aldol reactions ; Fluorinated building blocks.

1. はじめに

近年、有機フッ素化合物のユニークな化学的および物理的性質が多方面から注目されるようになり、それと共に有機フッ素合成に関する研究—欲しいフッ素化合物を効率良く造ることを目指した研究—の重要性が一層増大してきている。目的の含フッ素有機化合物を合成する場合、直接炭素-フッ素結合を造る直接フッ素化法¹⁾と予めフッ素置換基を持つ比較的に構造の簡単な化合物を用いて目的の分子骨格を造る合成ブロック法²⁾とがある。後者の方法は、フッ素置換基を望む位置にあるいは望む立体配置で導入しうること、合成ブロック中の他の官能基を利用してさらなる官能基変換や炭素-炭素結合形成が行えることなど幾つかの利点を持っており、特に、少数のフッ素原子(普通一つから三つ)を含む化合物の合成には有利である。

周知のように、通常のエノラートは有機合成化学における最も重要な反応種の一つであり³⁾、構造の複雑な天

然物などを合成する際には必ずと言っていいほど利用される、多様性の高い合成中間体である。含フッ素エノラート—アニオン性(β)炭素上にフッ素原子および/またはペルフルオロアルキル(R_f)基を有するエノラート—も選択的な有機フッ素合成において中心的な役割を果たしうる有用な活性種であり、特に、フッ素置換基を位置選択的にしかも反応の立体制御により立体選択的に分子骨格に組み込むことを可能にする、極めて魅力的な含フッ素合成ブロックである。これまでに、モノフルオロエノラート(A)、ジフルオロエノラート(B)、ペルフルオロアルキル置換エノラート(CとD)およびペルフルオロエノラート(E)の五つのタイプのエノラート種(図1)が知られており、いずれの場合もエノラート前駆体となる含フッ素カルボニル化合物に対して通常のエノラートの発生手法が単純には適用することができないことや生成したエノラートの反応性がフッ素を含まないエノラートのものとはかなり異なっていることなど、その興味ある特性性が明らかにされている。

Fig. 1

* 京都工芸繊維大学工芸学部物質工学科 ()

* Department of Chemistry and Materials Technology, Kyoto Institute of Technology ()

やプロスタグランジン誘導体¹⁶⁾などが合成されている。詳細は原著論文を参照されたい。

2.2. β,β -ジフルオロエノラート[B] ジフルオロエノラートの発生にリチウムアミドによる α -水素引き抜き反応を用いると、専ら α' -水素の引き抜きが起こり目的のエノラートは生成しない(式5)。また、エノラー

ト前駆体であるジフルオロメチルケトンの自己縮合も起こりやすいので合成的には極めて問題が多い^{17,18a)}。今のところ、このタイプのエノラートは亜鉛によるハロゲンの還元的脱離すなわち Reformatsky 型反応によって最も効率良く発生させられる¹⁸⁻²⁰⁾。クロロジフルオロ酢酸と Grignard 反応剤とから容易に得られるクロロジフルオロメチルケトン(13)の Reformatsky 型反応は、式6に示すように置換基 R の種類によって反応条件が異なる¹⁹⁾。R がアルキル基やアリール基の場合には、テトラヒドロフラン(THF)または THF-エーテル混合溶媒中亜鉛と触媒量の塩化銅(I)を用いて種々のアルデヒドと反応させると高収率でアルドール生成物(14)が得られる。R が1-アルキニル基のときは亜鉛-触媒量の塩化銅(I)のほかに三フッ化ホウ素エーテル錯体を添加する必要がある。興味深いことに、この三フッ化ホウ素エーテル錯体を用いた反応は-20°Cの低温でも速やかに進行する。また、ケトンとの反応では亜鉛の活性化剤として塩化銅(I)よりも酢酸銀を用いたほうが良い結果が得られる。

この Reformatsky 型反応の中間体である亜鉛エノラート(15)は一たん発生させると室温でもかなり安定で、¹⁹F NMR によりその構造が確認されている(表1)^{19b)}。クロロトリメチルシランとの反応からは相当するエノールシリルエーテル(16)が得られる(式7)^{18a)}。16は四塩化チタンなどのルイス酸存在下で各種のカルボニル化合物と

Table 1 ¹⁹F NMR data for various difluoro enolates^{a)}.

Enolate	δ (J, Hz)	Lit
$\text{F} \begin{array}{c} \text{OZnCl} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{F} \end{array} \text{CH}_2\text{CH(Ph)}$ 15	-107.8 (d, J = 81.8) -118.3 (d, J = 81.8)	19b)
$\text{F} \begin{array}{c} \text{OTMS} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{F} \end{array} \text{CH}_2\text{CH(Ph)}$ 16	-100.2 (d, J = 69.1) -112.0 (d, J = 69.1)	18a)
$\text{F} \begin{array}{c} \text{OSiEt}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{F} \end{array} \text{CH}_2\text{CH(OMe)}$ 22	-128.4 (d, J = 103) -130.4 (d, J = 103)	23b)
$\text{Br}_n\text{Zn}(\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et})_{2-n}$ 18	-115.2 (s) (n = 0) -115.3 (s) (n = 1)	25)

a) Expressed in ppm downfield from CFC1₃.

アルドール反応するが、特にケトンに対する反応性はフッ素を含まないエノールシリルエーテル²¹⁾よりもかなり低下している。これは二つのフッ素置換基による電子吸引効果(-I_e)と π 電子を押しやる効果(+I _{π})²²⁾によって β -炭素の求核性が低くなっているためであると考えられる。

ジフルオロ酢酸エステルおよびアミドエノラートの発生に対しても、上記のケトンエノラートの場合と同様、亜鉛などの金属による還元的脱ハロゲン化反応を用いる方法が最も優れている^{20,23-25)}。塩基による α -水素の引き抜き反応ではエステルおよびアミドの自己縮合が優勢に起こり、エノラートの生成効率は極端に悪い¹⁷⁾。エノラート前駆体としては入手容易な市販のクロロジフルオロ酢酸²⁰⁾やプロモジフルオロ酢酸^{23a,24,25)}および入手のやや困難なヨードジフルオロ酢酸^{23b)}の誘導体を用いられるが、クロロジフルオロ酢酸のエステルおよびアミドは還元的脱塩素化されにくいので、やや高価ではあるがプロモジフルオロ酢酸誘導体が最良の前駆体化合物である。プロモジフルオロ酢酸エチル(17)を THF やトリグリマなどのエーテル系溶媒中で亜鉛と処理すると、容易に還元的脱塩素剤が起こり相当するジフルオロ有機亜鉛反応剤(18)が生成する(式8)。18は室温ではやや不安

定で徐々に分解する。その構造は ^{19}F NMR 分析によって亜鉛-炭素結合を有する2種の化合物からなっていることが解っている(表1)²⁵⁾。この亜鉛化合物18は種々のアルデヒドやケトンおよびアルデヒドのイミンと反応して β -ヒドロキシ- α,α -ジフルオロカルボン酸エステル(19)^{23,24)} および α,α -ジフルオロ- β -ラクタム誘導体(20)^{23a)} をそれぞれ与える。これらの Reformatsky 反応や類似反応は Barbier 型の一段階操作で行うほうが概して良い結果が得られる。 β,β -ジフルオロケテンシリルアセタール(22)の合成には反応性の高いヨードジフルオロ酢酸エステル(21)が用いられ、アセトニトリル中0°Cで亜鉛と反応させた後クロロトリアルキルシランを作用させると高収率で得られる(式9, 表1)^{23b)}。熱的な安定性はフッ素のないケテンシリルアセタールと同様シリル基の種類に依存し、トリメチルシリル体は不安定で24時間で完全に分解するが、トリエチルシリル体および *t*-ブチルジメチルシリル体はかなり安定である。通常、これらのジフルオロケテンシリルアセタール(22)は単離することなく調製してそのまま次の求電子剤との反応に供せられる²³⁾。この場合、系内に副生しているハロゲン化亜鉛がルイス酸として反応を促進する働きをしている。

これらのジフルオロ有機亜鉛化合物やジフルオロケテンシリルアセタールは有機合成上非常に有用で、含フッ素生理活性物質の合成に幅広く利用できる。例えば、ジフルオロ糖^{23b)}やジフルオロアミノ糖(23)^{23a)}、還元補酵素阻害剤のジフルオロ誘導体(24)²⁶⁾、ジフルオロペプチド(25)²⁷⁾、トロンボキサン A_2 10,10-ジフルオロ体(26)および関連化合物²⁸⁾などが効率良く合成されている(図2)。

Fig. 2

ヨードジフルオロ酢酸エステル(21)と銅とをジメチルスルホキシド、HMPA または *N,N*-ジメチルホルムアミド中で反応させるとジフルオロ有機銅化合物(27)が生成する^{17,29)}。この反応剤27は室温~70°Cで種々のハロ

ゲン化アルキル、ハロゲン化アリル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アルケニルおよびハロゲン化アルキニルとカップリングして対応する α,α -ジフルオロカルボン酸化合物(28)を与える(式10)。

3. ペルフルオロアルキル置換エノラート

3.1. β -(ペルフルオロアルキル)エノラート[C]および β -フルオロ- β -(ペルフルオロアルキル)エノラート[D]

この種のエノラートの発生においては、エノラート前駆体としてどのようなフッ素化合物を選び、どのような発生方法を探るのが最も重要な問題となる。なぜなら、これらのエノラートは構造上アニオン性炭素に対して β 位にフッ素原子を有する形であるため、炭素-フッ素結合が強固であるとはいえ、フッ化物イオンとして容易に脱離し分解するからである(式11)。実際、3,3,3-トリ

フルオロプロピオン酸メチル、3,3,3-トリフルオロプロピオフェノンや1-ヒドリルペルフルオロアルキルケテンをLDAやブチリチウムなどの強塩基で低温で処理しても脱フッ化水素のみが起こってしまう^{30~32)}。

このようなエノラートを首尾よく発生させ合成活性種として利用するには、当然、このフッ化物イオンの β -脱離をうまく抑制しなければならない。そのためには、エノラートの生成段階において遊離の負電荷を生ずることなく、しかも対カチオンが共有結合的に結合した構造のエノラートを与える反応プロセスを設定すればよいと考えられる。即ち、酸素官能基特にカルボニル基と強く相互作用しうる金属反応剤を選び、これを予めカルボニル酸素に配位させた後に適当な塩基を作用させて α 位の水素を引き抜けば、目的の含フッ素エノラートを安定に創り出すことができる(式11)。以下に述べるエノラートの発生法は基本的にこの考え方に基づいている。

3,3,3-トリフルオロプロピオン酸メチル(29)をトリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)³³⁾とトリエチルアミ

ンで室温で処理することにより、ほぼ定量的にケテンシリルアセタール(30)が *E/Z*(1:4)の異性体混合物として得られる(式12)^{30a)}。同様に、3,3,3-トリフルオロプロピオフェノン(32)からも高収率でエノールシリルエーテル(33)が合成される(式13)³¹⁾。33は *Z* 配置の異性体

のみである。これらのシリルエーテル 30 と 33 はいずれも、対応するフッ素を含まないプロピオン酸メチルのケテンシリルアセタールおよびプロピオフェノンのエノールシリルエーテルと比べて熱的に不安定で、蒸留・単離が困難であるため、炭素求電子剤との反応には *in situ* に生成させてそのまま用いられる。ケテンシリルアセタール 30 は、TMSOTf 触媒下脂肪族アルデヒドアセタール、芳香族アルデヒドアセタール、オルトエステルおよび芳香族アルデヒドと反応(−78°C)して相当するカップリング生成物(31 a)を収率よく与える。また、無触媒あるいは臭化亜鉛存在下で脂肪酸塩化物やクロロメチルエチルエーテルと反応(室温)し、 α -アシル化物(31 b)および α -アルキル化物(31 c)をそれぞれ与える³⁰⁾。しかし、フッ素のないケテンシリルアセタールと異なり^{33a)}、脂肪族アルデヒドとは全く反応しない。ルイス酸として TMSOTf の代わりに四塩化チタンを用いても³⁴⁾、脱フッ化水素が起こるのみである。同様に、エノールシリルエーテル 33 と炭素求電子剤との反応も検討され(式13)、フッ素を含まないエノールシリルエーテルと比較してその反応性が著しく低下していることが示されている³¹⁾。例えば、TMSOTf 存在下アセタール類との反応では 33 はベンズアルデヒドアセタールとしか反応せず、脂肪族アルデヒドアセタール、ケトンアセタール、オルトエステルとは反応しない³⁵⁾。また、通常のエノールシリルエーテルとアルデヒド²¹⁾あるいは酸塩化物³⁶⁾との反応に有効

なルイス酸である四塩化チタンを用いると、フッ化物イオンを脱離して分解する。30 および 33 の反応性が低いのは、トリフルオロメチル基の強い電子吸引性によってオレフィン(β)炭素上の電子密度がかなり低下しているためであろう。

30 と脂肪族アルデヒドとの反応が進行しないので^{30a)}、 β -ヒドロキシカルボン酸エステル(36)を合成するには 2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸メチル(35)の亜鉛-触媒量のヨウ素による Reformatsky 反応が有効である³⁷⁾。35 は 30 と臭素との反応により合成される(式14)。

N,N-ジアルキル-2,3,3,3-テトラフルオロプロピオンアミド(37)は、入手容易なヘキサフルオロプロペンと第二級アミンとの反応から 80% 以上の収率で得られるので、エノラートの前駆体として有用である。このアミドは上記の TMSOTf-第三級アミン反応剤ではエノラートに変換されないが、トリフルオロメタンスルホン酸ジブチルホウ素^{3b,38)}(Bu₂BOTf)を 0°C で作用させた後、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)と−10°C で反応させると、目的の含フッ素アミドホウ素エノラート(38)を定量的にしかも *E*-立体選択的に与える(式15)³⁹⁾。この

変換過程は ¹⁹F NMR によって確認できる。エノラートの *E*-選択性は、アミド窒素上のアルキル基とかさ高いトリフルオロメチル基⁴⁰⁾との間の 1,3-アリリック反発⁴¹⁾の少ない、より安定な立体配座から α -水素が優先的に引き抜かれたものと解釈される。これらの結果は、フッ素のない通常の第三アミド(エステルも同様)は Bu₂BOTf-第三級アミン反応剤ではエノラートを生成しないこと⁴²⁾と極めて対照的である。これは、37 の α -水素の酸性度が電気陰性のトリフルオロメチル基によって増大しているためである⁴³⁾。ホウ素エノラート 38 は

0°C以上では不安定で分解するが、-10°Cでは脂肪族および芳香族アルデヒド、 α,β -不飽和アルデヒドと速やかに反応して、 α -フルオロ- α -(トリフルオロメチル)- β -ヒドロキシカルボン酸アミド(39)を高収率かつ高トレオ選択的に生成する(式15)³⁹⁾。-78°Cの低温ではアルドール反応は進行しない。また、通常のホウ素エノラートと同様ケトンとは全く反応しない。このアミドエノラートのアルドール反応を利用して、生理活性物質の β -アミノアルコールが簡便に合成できる^{39b)}。最近、2,3,3,3-テトラフルオロプロピオン酸エチル(40)をカルボニル化合物などの求電子剤存在下にLDAと反応させる興味ある方法が報告された(式16)⁴⁴⁾。

1-ヒドリルペルフルオロアルキルケトンの合成が困難であるので、エノラート前駆体として1-置換-1-ペルフルオロアルケニルホスファート(42)が用いられる。42は入手容易なペルフルオロアルキルケトン(41)と亜リン酸ジエチルナトリウムとの反応によって収率良く合成できる(式17)⁴⁵⁾。エノールホスファートから目的のエノラートを発生させるのに相応しい金属反応剤としては、前述の考え方に従って、エノール酸素-リン結合を温和な条件で効率よく切断でき、しかもエノラートの酸素と共有結合性の高い結合を形成することのできるものでなければならない。フッ素を含まない通常のエノールホスファートはGrignard反応剤やアルキルリチウムによって相当する金属エノラートに変換されるが⁴⁶⁾、含フッ素エノールホスファート42の場合、Grignard反応剤に対しては全く不活性であり、また、アルキルリチウムとの反応では中間に生じたリチウムエノラートの分解による複雑な生成物が得られるのみである。ホウ素およびアルミニウム系の水素化物によるエノール酸素-リン結合の還元的切断反応に関する検討から⁴⁷⁾、水素化リチウムアルミニウム(LAH)と臭化銅(I)または臭化銅(II)とからなる混合反応剤がエノラートの発生に極めて有効であることが見出された(式17)^{48,49)}。銅塩以外にも塩化亜鉛や塩化スズ(IV)が使用できること、LAH-臭素の混合反応剤でも同様の反応を行わせることができることから、この反応剤の活性種は水素化プロモアルミニウム(H_2AlBr)であると考えられている。この方法で発生させたエノラート43は種々のアルデヒドと反応するが、アルドール生成物(44)の収率は34~72%で必ずしも良好とはいえない。より効率の高い方法は水素化ジイソブ

チルアルミニウム(DIBAL)を用いる方法である(式17)^{49,50)}。THF中42にDIBAL(5当量)を作用させると、

反応は5~30分間で完結し、アルミニウムエノラート43が定量的に生成する。この脱ホスホリル化は立体特異的に進行している。反応温度は0°Cまたは室温がよく、これより高くするとエノラートの分解が顕著になる。一たん発生したエノラートは、置換基Rの構造に依存するけれども、室温以下ではかなり安定に存在し、スペクトルのにも充分観測可能である。43はケトンとはほとんど反応しないが、アルデヒドとは極めて容易に(0°C, 15~30分)反応してアルドール付加物を高収率で与える。反応時間を長くしたり反応温度を高くする(式18)と、逆アルドール反応やエノラートの分解が起こり収率が著しく低下する。

3.2. ペルフルオロエノラート[E] リチウムペルフルオロエノラートは α -ヒドリルペルフルオロアルコールに2当量のブチルリチウムを作用させるというユニークな方法によって発生できる⁵¹⁻⁵³⁾。例えば、ペルフルオロアセトンエノラート(46)は市販のヘキサフルオロ-2-プロパノール(45)をTHF中-40°C(2時間)また20°C(20分間)で2当量のブチルリチウムと反応させると定量的に生成する(式19)。46は室温でも安定で⁵⁴⁾ ¹⁹F NMRにより直接観測することができる。ナトリウムやカリウムのペルフルオロエノラートも同様の手法によって発生させることができる。まず45を1当量の水素化ナトリウムまたは水素化カリウムと処理してナトリウムまたはカリウムアルコキシド(48)に変換した後、1当量のブチルリチウムを作用させるとそれぞれナトリウムまたはカリ

ウムペルフルオロエノラート(47)が生成する(式19)。

この場合、金属の種類によってエノラートの発生速度すなわち 48 からの脱フッ化水素の速さがかなり異なり、カリウム>ナトリウム>リチウムの順に遅くなる⁵¹⁾。この差異は金属と β 位のフッ素原子との相互作用を考えるとうまく説明される。即ち、金属とアルコキシド酸素との結合がよりイオンのになるほど、金属-フッ素間の相互作用(配位)が強く起こるので、脱フッ化水素がより容易に進行しエノラートが速やかに生成する。生じたエノラートはこの配位により安定化される。この金属-フッ素相互作用(配位)による安定化効果はフルオロアセトアルデヒドのエノラート(49)をモデル化合物として理論的に計算されている(図 3)⁵⁵⁾。金属-フッ素相互作用の可

Fig. 3

能なシス型エノラート (*cis*-49) と相互作用のないトランス型エノラート (*trans*-49) とのエネルギー差は、リチウム (M=Li) で 13.2 Kcal/mol, ナトリウム (M=Na) の場合で 12.4 Kcal/mol, カリウム (M=K) では 10.3 Kcal/mol でシス型の方がかなり安定であり, 金属-フッ素相互作用による安定化効果が大いことが解かる。また, これらのエノラートにおける金属-酸素および金属-フッ素間の結合距離の計算からも, このような安定化相互作用が示唆されている^{55, 56)}。

オクタフルオロ-2-ブタノール(50)およびデカフルオロ-3-ペンタノール(52)に上記の方法を適用すると、対応するペルフルオロエノラート(51)および(53)が収率良(68~82%)発生する(式20)^{52,53)}。前者では位置選択的

に多置換のエノラート 51 が生成する。また、両者の場合、(E)- または (Z)-エノラートの生成が可能であるが、反応溶媒としてエーテルを用いると立体選択的に (Z)-エノラートが生成し、THF を用いると E と Z の混合物となる。また、HMPA を添加すると (E)-エノラートの割合が増加する。カリウムのペルフルオロエノラートの場合も、同様の結果が得られている。この立体選択性は次のように説明できよう(図 4)。エノラート生成段階にお

Fig. 4

ける金属アルコキシドは金属と β 位フッ素とが相互作用した中間体 (a) とフッ素の代わりに溶媒 (S) が金属に配位した中間体 (b) とが考えられる。塩基によるフッ化水素のトランス脱離によって、前者からは (Z)-エノラートが、後者からは (E)-エノラートが生成する。エーテル中では中間体 (a) から専ら脱フッ化水素が起こって (Z)-エノラートを与えるが、THF や HMPA などのような配位能の高い溶媒を用いると溶媒和による安定化がより有利に働いて中間体 (b) からの脱フッ化水素が起こるようになり (E)-エノラートが生成する⁵⁷⁾。ここで中間体 (a) のほかに、金属に二つのフッ素が配位した中間体 (c) を経て (Z)-エノラートが生成する可能性も充分考えられる。

上記の方法で発生させたペルフルオロエノラートは、通常のフッ素を含まないエノラートと同様、酸素上での求核反応性(O-求核性)とアルドール反応などにみられ

る炭素上での求核反応性(C-求核性)のほかに、他のエノラートには認められない極めて特徴的な反応性—有機金属反応剤などの求核試薬に対する求電子反応性(C-求電子性)—を示す。これらの代表的な反応例を式21に示す。ここで特に注目すべきは、有機リチウム反応剤やGrignard 反応剤などによってエノラートのオレフィン(β)炭素が求核攻撃を受け、付加-脱離によってフッ素原子が置換されることである。これはペルフルオロオレフィンの求核試薬に対する反応性と極めて類似しているが、通常のエノラートでは全く考えられない反応性という意味で“異常”な反応性と言える。特に、 β 位にトリフルオロメチル基を持つペルフルオロエノラート(51 または 53)では、もはやアルドール反応などC-求核性は認められない。このようなペルフルオロエノラートの特異的な反応性は *ab initio* 計算によって合理的に解釈されている^{52,53)}。

Table 2 MO calculations for metal-free enolates.

Enolate	Charge (e)		HOMO (eV)	LUMO (eV)
	β -C	O		
(E)-51	-0.13	-0.53	-4.45	8.52
(Z)-51	-0.09	-0.53	-4.43	8.61
46	0.18	-0.61	-3.45	10.03
55	-0.26	-0.59	-3.19	9.98
56	-0.82	-0.63	-1.83	11.60

その理論計算(表2)によれば、フッ素のないエノラート56と比較すると、ペルフルオロエノラート46では β -炭素はより陽性であり、最高被占軌道(HOMO)と最低空軌道(LUMO)のエネルギーレベルはともに低くなっている。HOMO レベルの低下はC-求核性の減少を示唆しているが、式21に示すように、この程度のエネルギーレベルでも0°C~室温でのアルドール反応は充分に可能であることが解かる。一方、特異的なC-求電子性はLUMO レベルの低下によって理解される。ペルフルオロエノラート51ではHOMO およびLUMO レベルがともにさらに低くなっており、極めて低いC-求核性とより高いC-求電子性とに良く対応している。反応性のおおよその順序は、C-求核性においては56>55>46>51であり、C-求電子性については51>46>55>56となる。これらの計算結果はその他の含フッ素エノラートの反応

性を推定するのにも有用であろう。

以上、種々のタイプの含フッ素エノラートの発生方法およびその反応や代表的な応用例を述べてきたが、これらのエノラートを有機合成において自由に使いこなすためにはまだまだ解決しなければならない問題が数多く残されている。含フッ素エノラートの化学は歴史的にも浅く未熟な分野であり、今後ますます発展することが期待される。この総説がその新たな展開を計る端緒となり、また、有機フッ素合成のみならず一般の有機合成の研究においても一助となれば幸いである。

(平成4年1月6日受理)

文 献

- 1) M. Hudlicky, "Chemistry of Organic Fluorine Compounds", 2nd ed., Ellis Horwood, Inc., Chichester, 1976; 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, p.15, p.155, p.197 および引用文献; 石川延男監修, 「90年代のフッ素系生理活性物質」, シーエムシー, 東京, 1990, p.51
- 2) 測上高正, 有合化, 42, 775 (1984); 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, p.181, p.209; 石川延男監修, 「90年代のフッ素系生理活性物質」, シーエムシー, 東京, 1990, p.11; 宇根山健治, 有合化, 49, 612 (1991); 山崎孝, 北爪智哉, 有合化, 49, 721 (1991)
- 3a) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, *Top. Stereochem.*, 13, 1 (1982); T. Mukaiyama, *Org. React.*, 28, 203 (1982); T. Mukaiyama, *Pure Appl. Chem.*, 55, 1749 (1983); C.H. Heathcock, "Comprehensive Carbanion Chemistry", ed by E. Buncl, T. Durst, Elsevier, Inc., Amsterdam, 1984, Part B; 田丸良直, フェルマシア, 21, 144 (1985)
- b) D.A. Evans, *Ardrichimica Acta*, 15, 23 (1982); S. Masamune, W. Choy, *ibid.*, 15, 47 (1982)
- 4) I. Blank, J. Mazer, E.D. Bergmann, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2190; E.D. Bergmann, S. Szinai, *ibid.*, 1956, 1521; E.D. Bergmann, S. Cohen, I. Shahak, *ibid.*, 1959, 3278, 3286; E.D. Bergmann, S. Cohen, *ibid.*, 1961, 3537; E.D. Bergmann, L. Chun-Hsu, *Synthesis*, 1973, 44; H. Molines, M.H. Massoudi, D. Cantacuzene, C. Wakselman, *ibid.*, 1983, 322
- 5) E.T. McBee, O.R. Pierce, D.L. Christman, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1581 (1955)
- 6) R.W. Rathke, *Org. React.*, 22, 423 (1975)
- 7) S. Brandänge, O. Dahlman, L. Mörch, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4452 (1981)
- 8) J.T. Welch, K.W. Seper, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5247 (1984)
- 9) A. Liberles, A. Greenberg, J.E. Eilers, *J. Chem.*

- Educ.*, 50, 676 (1973); P. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 4363 (1974); R.C. Bingham, *ibid.*, 98, 535 (1976); N.D. Epiotis, W.R. Cherry, S. Yates, F. Bernardi, *Top. Curr. Chem.*, 70, 1 (1977)
- 10) J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, "Fluorine-Containing Molecules; Structure, Reactivity, Synthesis, and Applications", ed by J.F. Liebman, A. Greenberg, W.R. Dolbier, Jr., VCH Publishers, Inc., New York, 1988, p.123
- 11a) J.T. Welch, K. Seper, S. Eswarakrishnan, J. Samartino, *J. Org. Chem.*, 49, 4720 (1984)
- b) J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 186
- c) J.T. Welch, J.S. Plummer, *Synth. Commun.*, 19, 1081 (1989)
- 12) J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, *J. Org. Chem.*, 50, 5403 (1985)
- 13) C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, J.E. Sohn, *J. Org. Chem.*, 44, 4294 (1979); C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, S.H. Montgomery, J. Lampe, *Tetrahedron*, 37, 4087 (1981)
- 14a) J.T. Welch, J.S. Samartino, *J. Org. Chem.*, 50, 3663 (1985)
- b) J.T. Welch, R.W. Herbert, *ibid.*, 55, 4782 (1990)
- c) J.T. Welch, J.S. Plummer, T.-S. Chou, *ibid.*, 56, 353 (1991)
- 15) M. Shiozaki, M. Arai, *J. Org. Chem.*, 54, 3754 (1989)
- 16) H. Nakai, N. Hamanaka, H. Miyake, M. Hayashi, *Chem. Lett.*, 1979, 1499
- 17) T. Taguchi, O. Kitagawa, T. Morikawa, T. Nishiwaki, H. Uehara, H. Endo, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 6103 (1986)
- 18a) M. Yamana, T. Ishihara, T. Ando, *Tetrahedron Lett.*, 24, 507 (1983)
- b) T. Ishihara, T. Yamanaka, T. Ando, *Chem. Lett.*, 1984, 1165
- 19a) M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, 28, 6481 (1987)
- b) M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 428 (1990)
- 20) R.W. Lang, B. Schaub, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2943 (1988)
- 21) 四塩化チタンによるフッ素のないエノールシリルエーテルとアルデヒドとの反応: T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.*, 1973, 1011; T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7503 (1974)
- 22) R.D. Chambers, "Fluorine in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1973; 石川延男, 小林義郎, 「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ック, 東京, 1979
- 23a) T. Taguchi, O. Kitagawa, Y. Suda, S. Ohkawa, A. Hashimoto, Y. Iitaka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 29, 5291 (1988)
- b) O. Kitagawa, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *ibid.*, 29, 1803 (1988); O. Kitagawa, A. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Taguchi, *Chem. Lett.*, 1990, 1307
- 24) E.A. Hallinan, J. Fried, *Tetrahedron Lett.*, 22, 2301 (1984)
- 25) D.J. Burton, J.C. Easdon, *J. Fluorine Chem.*, 38, 125 (1988)
- 26) G.B. Dreyer, B.W. Metcalf, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6885 (1988)
- 27) L.H. Takahashi, R. Radhakrishnan, R.E. Rosenfield, Jr., E.F. Meyer, Jr., D.A. Trainor, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 3368 (1989)
- 28) J. Fried, E.A. Hallinan, M.J. Szwed, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3871 (1984); J. Fried, V. John, M.J. Szwed, Jr., C.-K. Chen, C. O'Yang, *ibid.*, 111, 4510 (1989)
- 29) O. Kitagawa, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1989, 389; 銅によるオレフィンへの付加に関する文献: Z.-Y. Yang, D.J. Burton, *J. Fluorine Chem.*, 45, 435 (1989); O. Kitagawa, A. Miura, Y. Kobayashi, T. Taguchi, *Chem. Lett.*, 1990, 1011
- 30a) T. Yokozawa, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3987 (1984)
- b) T. Yokozawa, T. Nakai, N. Ishikawa, *ibid.*, 25, 3991 (1984)
- 31) 横澤 勉, 山口昌志, 中井 武, 石川延男, 日化, 1985, 2202
- 32) 石原 孝, 黒星 学, 安藤貞一, 第11回フッ素化学討論会講演予稿集, 64 (1986); 黒星 学, 石原孝, 山口浩一, 日本化学会第58回春季年会講演予稿集II, 1975 (1989)
- 33) トリメチルシリルトリフラーの総説: a) R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron*, 37, 3899 (1981)
- b) H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H.H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Seppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis*, 1982, 1
- 34) 四塩化チタンを用いるフッ素を含まないケテンシリルアセタールとアルデヒドとの反応: K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1975, 989
- 35) TMSOTfを用いるフッ素のないエノールシリルエーテルとアルデヒドまたはアセタールとの反応については文献33a)を参照
- 36) 四塩化チタンによるフッ素のないエノールシリルエーテルと酸塩化物との反応: R.E. Donaldson, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, 42, 2032 (1977)
- 37) T. Yokozawa, N. Ishikawa, T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1987, 1971

- 38) Bu₃BOTf-アミン反応剤を用いるアルドール反応:
T. Inoue, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 174 (1980)
- 39a) M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1191 (1990)
- b) T. Ishihara, M. Kuroboshi, K. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, **1990**, 211
- 40) C. Hansch, A.J. Leo, "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1979; G. Bott, L.D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5618 (1980); M. Charton, *Top. Curr. Chem.*, **114**, 57 (1983); A.Y. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1567
- 41) F. Johnson, *Chem. Rev.*, **68**, 375 (1968)
- 42) D.A. Evans, J.V. Nelson, E. Vogel, T.R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3099 (1981)
- 43) TMSOTfを用いる α -フルオロ- α -トリフルオロメチルカルボン酸アリルの Claisen 転位: 小林正忠, 中井 武, 日本化学会第 58 回春季年会講演予稿集 II, 1978 (1989)
- 44) C.-P. Qian, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7043 (1990)
- 45) T. Ishihara, Y. Okada, M. Kuroboshi, T. Shinozaki, T. Ando, *Chem. Lett.*, **1988**, 819
- 46) I.J. Borowitz, E.W.R. Casper, R.K. Crouch, K.C. Yee, *J. Org. Chem.*, **37**, 3873 (1972)
- 47) T. Ishihara, M. Kuroboshi, *J. Fluorine Chem.*, **37**, 113 (1987)
- 48) M. Kuroboshi, Y. Okada, T. Ishihara, T. Ando, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3501 (1987)
- 49) T. Ishihara, M. Kuroboshi, K. Yamaguchi, Y. Okada, *J. Org. Chem.*, **55**, 3107 (1990)
- 50) T. Ishihara, K. Yamaguchi, M. Kuroboshi, *Chem. Lett.*, **1989**, 1191
- 51) C.-P. Qian, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4119 (1988)
- 52) C.-P. Qian, T. Nakai, "Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry (ACS Symposium Series No.456)", ed by J.T. Welch, ACS, Washington, DC, 1991, p.82
- 53) C.-P. Qian, T. Nakai, D.A. Dixon, B.E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4602 (1990)
- 54) ペルフルオロエノール(CF₃C(OH)=CF₂)とそのアルコキシドに関する文献: R.A. Bekker, G.G. Melikyan, B.L. Dyatkin, I.L. Knunyants, *Zh. Org. Khim.*, **12**, 1379 (1976); R.A. Bekker, G.G. Melikyan, B.L. Dyatkin, I.L. Knunyants, *ibid.*, **11**, 1370 (1975); H. Hart, M. Sasaoka, *J. Chem. Educ.*, **57**, 685 (1980)
- 55) D.A. Dixon, B.E. Smart, "Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry (ACS Symposium Series No.456)", ed by J.T. Welch, ACS, Washington, DC, 1991, p.18
- 56) アルカリ金属とフッ素との配位に関する文献: P. Murray-Rust, W.C. Stallings, C.T. Monti, R.K. Preston, J.P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3206 (1983); H.L. Carrell, J.P. Glusker, E.A. Piercy, W.C. Stallings, D.E. Zacharias, R.L. Davis, C. Astbury, C.H.L. Kennard, *ibid.*, **109**, 8067 (1987)
- 57) C. Reichardt, "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry", VCH Publishers, Inc., New York, 1988, Chapters 2 and 5

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知らせの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいますようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています、あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお、入会申込書は、本年度協会誌の毎号に綴込みのものをご使用下さい。また、事務局にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局: 社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 化学会館 (☎ 03-3292-7621)