酸化フッ素化反応による有機フッ素化合物の合成

黒 星 学*・檜山爲次郎*

Syntheses of Organofluorine Compounds by Oxidative Fluorination Reaction

Manabu KUROBOSHI* and Tamejiro HIYAMA*

Methods for preparation of organofluorine compounds are reviewed from the view point of the reagent system consisting of fluoride ion and an oxidant. Reagents like *N*-halo imides are often used as the oxidant, which may be replaced by electrochemical oxidation. These methods provide us with various types of fluorinated compounds efficiently and selectively under mild conditions.

Key words : Organofluorine compounds; Fluorination; Oxidation; Fluoride ion; Desulfurization; Sulfur compounds; Electrochemistry; Oxidative desulfurization-fluorination.

1. はじめに

有機化合物の一部にフッ素を導入すると特異な生理活性や材料特性がしばしば発現する¹⁻¹³⁾。この理由により、有機フッ素化合物が医薬・農業や液晶などの機能性材料の設計に頻繁に登場する。

有機フッ素化合物は一般に付加価値が高いものが多いので、フッ素を全合成の最終に近い段階で導入するのが経済的に望ましい。また、生理活性や材料物性は構造と密接に関係するため、高機能性物質の開発にあたっては、穏やかな条件下で進行すると同時に高い位置・立体・官能基選択性を持つフッ素化法の開発が強く望まれている。

フッ素置換有機化合物を合成するには、合成ブロック法とフッ素化法の2つがある。前者については総説・成書がいくつかあるので参照されたい^{1-4,11,13)}。

フッ素化法とはフッ素ガス、フッ化水素あるいはこれらから調製したフッ素化剤を用いて有機分子にフッ素を導入する方法である^{10,12,14)}。これにはC-H結合をC-F結合に変換する求電子的方法、ハロゲン交換を行う求核的方法、水酸基、カルボニル基やアミノ基などの官能基をフッ素に置換する方法などが知られている。

フッ素源の取り扱いの容易さ、安定性から考えると、

フッ化物塩を用いるフッ素化反応が最も有用である。この反応はフッ化物イオンの正に分極した炭素あるいは炭素陽イオンへの求核的な反応である。したがって、効率的なフッ素化には、1)効率良く炭素陽イオンを発生させる反応基質や反応系の設計、あるいは、2)求核性の高いフッ化物イオン剤の開発が焦点となる。

炭素陽イオンを発生させるには、有機化合物を酸化すればよい。求電子的なフッ素化においても、 F^+ が基質を直接攻撃するのではなく、反応剤自身が基質を酸化してカチオンラジカルあるいはカチオン種を発生させ、これがフッ化物イオンと反応すると考えられている⁴⁾。しかし、これらフッ素化剤は不安定であったり、酸化力の調整ができないなどの欠点を持つ。これに対し、酸化剤とフッ化物イオン剤とを役割分担させると、酸化剤を選択することにより選択的なフッ素化が実現できる。酸化剤の代わりに電解酸化を利用すれば、酸化電位を制御することによって活性種の生成を制御することも可能である。これらの方法を「酸化フッ素化」と呼ぶことができる。

以下、我々の見つけた結果を中心に、有機化合物のフッ素化について述べる。なお、式および表中のモル数は基質1モルに対する使用量を示す。

2. 反応剤について

2.1. 酸化剤について

酸化剤としては、市販されていて取り扱い容易な*N*-ハロイミドが最もよく利用されている。例えば*N*-ヨー

* 東京工業大学資源化学研究所 ()

* Tokyo Institute of Technology ()

ドコハク酸イミド(NIS), *N*-プロモコハク酸イミド(NBS), *N*-クロコハク酸イミド(NCS), 1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBH)など。また, メチル化剤であるフルオロ硫酸メチルも使える。有機イオウ化合物の酸化によく用いられる過酸化物や硝酸アンモニウムセリウム(IV)は, 酸化的フッ素化には適さない。

最近, 酢酸鉛(IV)のように, フッ化物イオンとは反応せずに有機基質のみを酸化するものが使われるようになってきた。

2.2. フッ化物イオン剤について

一方, フッ化物イオン剤はこれまで非常に多くが開発されてきた。フッ化物イオンはイオン半径が小さくて電子密度が高くハードであり, 水素結合形成能が非常に高い。その結果, 求核性は水素結合の度合いによって大きく変化するが, 概して高くはない。また, フッ化物イオンは中程度の塩基としての性質を示し, 脱離反応を引き起こす。したがって, フッ化物イオンをフッ素化剤として用いる場合には, いかにして求核性を向上させ塩基性を抑えるかがポイントとなる。

これまでに開発されてきたフッ化物イオン剤は spray-dried KF¹⁵⁾, KF/相間移動触媒¹⁶⁾, KF/無機担体¹⁷⁾, フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF), TBAF-(HF)錯体¹⁸⁾など。その中でも二水素三フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAH₂F₃)は吸湿性が低くて高い求核性を示すといわれている¹⁸⁾。このフッ化物イオン剤は TBAF, 48% フッ酸と一水素二フッ化カリウムから調製でき, 炭素に対する求核性は TBAF や一水素二フッ化テトラブチルアンモニウムよりも高い。反応は通常のガラス容器を用いて行うことができる。さらに, 酸や塩基に不安定な基質にも用いることができる利点を持つ。この反応剤は TBAF とフッ化水素との反応で無水条件下に調製することもできる¹⁹⁾。対応するホスホニウム塩の調製とその反応性も検討されている。

市販フッ素源として汎用されているものはフッ化水素-アミン錯体²¹⁾である。例えばフッ化水素-ピリジン錯体(HF-Py)²²⁾, フッ化水素-メラミン錯体(HF-mel)²³⁾, フッ化水素-トリエチルアミン錯体²⁴⁾など。アミンとしてポ

リ(ビニルピリジン)(PVP)²⁵⁾などの高分子を用いると後処理が容易である。

N-ハロアミドとフッ化水素誘導体を用いる反応では, 反応活性種はハロニウムフルオリド(IF, BrF, ClF)であるといわれているが²⁶⁾, 酸化剤の種類やフッ素源のフッ素の含有量によって生成物が変わるので, 実際はそれほど単純ではない。

3. オレフィンのハロフルオロ化反応

オレフィン 1 に TBAH₂F₃ と NIS あるいは DBH を作用させると, 対応するヨードあるいはブロモフルオロ体 2 が得られた^{27a)}。フッ素は位置選択的に多置換炭素側に導入され, かつフッ素とハロゲンとは *trans* 付加する。基質中にオキシランのように酸と反応する置換基があっても全く影響を受けない特徴がある。

Table 1 Halofluorination of olefins using TBAH₂F₃ as F-source.

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array} $ 1	Yield/% ^a	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{F} \quad \text{I (or Br)} \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^3 \end{array} $ 2	Yield/% ^a
Product		Product	
	83 ^b		64 ^{d,e}
	85 ^c		88 ^b
	86 ^b		85 ^f

a) Isolated yield. b) 0 °C, 1 h. c) 0 °C, 5 h then rt, 13 h.

d) 0 °C, 2 h. e) The starting material (21%) was recovered.

f) 0 °C, 1.5 h.

この反応は 1 M (約 2%) フッ酸と相間移動触媒を用いて, 水-ジクロロメタン二相系で行うことができる^{27b)}。反応の選択性は, 無水条件下の場合と同様である。濃フッ酸(48%)よりも希フッ酸を用いた方がハロヒドリンの副生を抑えられる点は注目に値する。これまでフッ素化剤としてとりあげられていなかった希フッ酸を有効に利用できることを示すもので, 工業的意義がある。また, H¹⁸F が希水溶液としてのみ入手できるので, Positron Emission Tomography⁵⁾(PET)用試料の合成にも使える。

オレフィンのハロフルオロ化反応は TBAH₂F₃ 以外のフッ素源を用いたり, ハロゲン化フッ素を直接作用させても達成できる^{17,28)}。

生成したハロフルオロ化物 2 は, 1,8-ジアザビシクロ

Table 2 Iodofluorination of olefins in aq. HF/CH₂Cl₂ two-phase system using phase transfer catalyst.

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array} $ <p>1</p>	<p>NIS (1.5 mol) HF (1 M aq, 1.5 mol) KHF₂ (1.5 mol), TBAF (0.1 mol) CH₂Cl₂, 0 °C ~ rt, 9 h</p>	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}-\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{F} \quad \text{I} \\ \text{R}^4 \quad \text{R}^3 \end{array} $ <p>2</p>	
Product	Yield/% ^a	Product	Yield/% ^a
	77		78 ^b
	59		78

a) Isolated yield. b) CHCl₃ was used as the solvent.

[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)などの塩基で処理することにより、フルオロオレフィン3へ変換できる^{27a)}。ハロゲン化水素は*anti*の立体化学で脱離するので、結果としてフルオロオレフィンが立体選択的に得られる。例えば、(*E*)-1-プロペニルベンゼンからは(*E*)-1-フルオロ-1-プロペニルベンゼンが生じる。

4. 金属酸化剤を用いるフッ素化

CoF₃やAgF₂などの高原子価金属フッ化物を用いるフッ素化反応が開発されているが、いずれもフッ素化力が高く、例えば芳香族化合物からはペルフルオロ脂環式化合物が得られるのみであり、部分フッ素化には適さない^{29,30)}。

しかし、高原子価金属塩/フッ化物イオン反応剤系を用いると、酸化力を調整しながら反応を行うことができるので、フルオロ芳香族化合物が選択的に合成できる。

例えば酢酸鉛(IV)-フッ化水素により、フェノールから4,4-ジフルオロ-2,5-シクロヘキサジエノンが選択的に得られる³¹⁾。これは接触還元することにより、4-フルオロフェノールへと導くことができる。また、酢酸鉛(IV)-三フッ化ホウ素により、アリールシランをフッ化アリールへと変換できる³²⁾。

5. 酸化的脱硫フッ素化反応

有機イオウ化合物を*N*-ハロイミドのような酸化剤で処理すると、穏やかな反応条件下容易にイオウを脱離させることができる。ここに炭素求核性の高いフッ化物イオンが共存すると、炭素-イオウ結合を切断すると同時に炭素-フッ素結合を生成することができる。我々は、この反応を「酸化的脱硫フッ素化反応」として捉え、その有機フッ素化合物合成への応用を精力的に検討した。

「酸化的脱硫フッ素化反応」によれば、炭素-イオウ結合1つが炭素-フッ素結合1つに変換できるので、フルオロメチレン(-CFH-)基の前駆体としてはチオエーテル(-CH(SR)-)が考えられる。ジフルオロメチレン(-CF₂-)基の構築のためには、チオカルボニル化合物(R¹R²C=S)あるいはジチオアセタール(R¹R²C(SR³)₂)が基質候補になる。また、トリフルオロメチル基の構築には、オルトチオエステル(R¹C(SR²)₃)あるいはジチオカルボン酸エステル(R¹C(S)SR²)が基質となり得る。

以下に述べるように、「酸化的脱硫フッ素化反応」により、ジフルオロメチレン化合物³³⁾、トリフルオロメチル³⁴⁾(あるいはペルフルオロアルキル³⁵⁾)置換(複素)芳香族化合物、トリフルオロメチルエーテル³⁶⁾、および*N*-トリフルオロメチル³⁷⁾(あるいはペルフルオロアルキル³⁵⁾)アミンが効率よく合成できる。

我々が研究を開始したのとはほぼ同時期に次のようなフッ素化が報告されている。チオールやスルフィドをモ

ノフルオロ化合物へ変換することができる³⁸⁾。含フッ素アミノ酸³⁹⁾やフルオロ糖⁴⁰⁾の合成に特に有用である。

5.1. ジフルオロメチレン基の構築

5.1.1. ジフルオロメチレン化合物の合成

CF₂基を持つ化合物の合成法には、プロモジフルオロ酢酸エチル⁴¹⁾やフロン⁴²⁾を合成ブロックとして用いる方法、アセチレンへのフッ化水素の付加²⁶⁾、gem-ジハロ化合物のハロゲン交換⁴³⁾があるが、最も一般的なのはカルボニル基を100°C前後で四フッ化イオウあるいはジエチルアミノ三フッ化イオウ(DAST)で処理する方法である⁴⁴⁾。

アルデヒドあるいはケトンから容易に得られるジチオアセタール⁴⁵⁾の酸化的脱硫フッ素化を利用すれば、CF₂化合物5をもっと穏和な条件下に得ることができる。2-アリール-1,3-ジチアンや-1,3-ジチオランをTBAH₂F₃とDBH、NBSあるいはNISによって-78°Cないし室温で処理すると、効率良くCF₂化合物に変換で

Table 3 Synthesis of difluoromethylene compounds.

n	R ¹	R ²	X ⁺	Yield/% ^a
1	4-nBuO-C ₆ H ₄ -	H	DBH	90
1	Ph	Ph	NIS	92
1	PhCH=CH-	H	NBS	53
2	4-MeO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH(OH)CH ₃	NIS	82
2	4-MeO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CHCH ₂ O	NIS	62

a) Isolated yields.

きる^{33a)}。オキシラン環も十分耐えられる。

KatzenellenbogenらはHF-Py(70/30 w%)をDBH(あるいはNBS)と使用する方法⁴⁶⁾を報告している。しかし、HF-Pyを用いるかぎり、酸に不安定な基質のフッ素化に用いることができない。

一方Motherwellらはp-ヨードトルエンジフルオリドを用いて、ステロイドのフッ素化に応用しているが⁴⁷⁾、フッ素化剤の入手が容易でないことが問題であろう。

ヒドラゾンの酸化的フッ素化によってもCF₂基を構築できる⁴⁸⁾。OlahらはNBS/HF-Pyで処理することにより、対応するジフルオロメチレン化合物が良好な収率で得られることを報告している^{48c)}。HF-PVPを用いてもHF-Pyと同程度の収率で目的物が得られる。

5.1.2. α,α-ジフルオロエーテルの合成

α,α-ジフルオロエーテルはアルコールの1,1-ジフルオロエテンへの付加や⁴⁹⁾、エステルをフッ化塩素/フッ化水素^{50a)}あるいは四フッ化イオウ/フッ化水素^{50b)}で処理する方法などで合成されてきたが、副生成物が多くて有効な方法とはいえなかった。

エステル6を[p-An-P(=S)S]₂(Lawesson反応剤)で処理して得られるチオンエステル7⁵¹⁾をTBAH₂F₃とNBSとで処理すると、α,α-ジフルオロエーテル8が得られる^{33b)}。生成物は空気中の湿気に敏感であるが、フラッシュカラムクロマトグラフィーを利用することによって目的物を単離することができる。

Table 4 Synthesis of α,α -difluoro ethers.

a) Isolated yields. b) Determined by ¹⁹F-NMR.

チオンエステルを DAST と反応させても α,α -ジフルオロエーテルが得られる (収率 10~81%)⁵²⁾。

同様に、チオン炭素エステル 9 からフッ化カルボニル・アセタール 10 が収率良く得られた^{33c)}。

Table 5 Synthesis of carbonyl fluoride acetals.

a) Isolated yields.

2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソラン誘導体には除草・殺虫・殺菌効果を有するものが見つかっている。これらに対応する塩化物のハロゲン交換で合成されていたが⁵³⁾、「酸化的脱硫フッ素化反応」によれば合成がきわめて容易になったといえる。

5.2. トリフルオロメチル基の構築

5.2.1. トリフルオロメチル置換芳香族化合物の合成

CF₃置換芳香族化合物の合成法には、芳香族カルボン

酸を四フッ化イオウで処理する方法^{50,54)}、芳香環上のメチル基を CCl₃ 基にかえてハロゲン交換する方法⁵⁵⁾、トリフルオロメチル銅とハロゲン化アリアルとのカップリング反応⁵⁶⁾、トリフルオロメチルラジカル⁵⁷⁾あるいはトリフルオロメチルカチオン⁵⁸⁾等価体を用いる求電子置換反応が知られている。

(複素)芳香族ジチオカルボン酸エステル 11⁵⁹⁾を TBAH₂F₃ と DBH で処理すると、CF₃置換(複素)芳香族化合物 12 が得られる³⁴⁾。また、酸化剤を NBS あるいは NIS に代えるだけで CF₃ 化の中間体である新規化合物ジフルオロ(メチルチオ)メチル置換(複素)芳香族化合物 13 が得られる³⁴⁾。CF₂ 体は TBAH₂F₃/DBH によって CF₃ 体に変換できる。例えば、Ar=1-Naph の場合、収率 83% で 1-トリフルオロメチルナフタレンを得た。フッ素源として HF-Py を用いると、DBH, NBS, NIS いずれからでも CF₃ 体のみが得られた。

Table 6 Oxidative desulfurization-fluorination of methyl arenedithiocarboxylates.

a) Isolated yields. The amounts of reagents were as follows: TBAH₂F₃ (5 mol), HF-Py (80 mol of HF), DBH (4 mol), NIS (4 mol), NBS (4 mol). b) NIS (3 mol) was used. c) NBS (3 mol) was used. d) MOM = MeOCH₂. e) Ethyl Dithiocarboxylate was used as the substrate.

原料ジチオカルボン酸メチルはハロゲン化アリアルマグネシウム(あるいはアリアルリチウム)と二硫化炭素ついでヨウ化メチルとの反応で容易に得られる。ここでは MeSC(S)基を求電子的に導入しているので、結果的には CF₃ 基が求電子的に導入できることになる。また、位置選択的メタル化⁶⁰⁾を利用して基質を合成することにより、位置選択的に CF₃ 基を導入できる。

オルトチオエステルに HF-Py/DBH を作用させたり⁶¹⁾、ジチオカルボン酸に XeF₂ を作用させても⁶²⁾ 目的物が得られる。

5.2.2. トリフルオロメチルエーテルの合成

トリフルオロメトキシ基は液晶分子の一定方向に分極を生じさせると同時に粘度を下げるので、特にネマチック型液晶の開発において不可欠である。トリフルオロメチルエーテルの合成法としては、トリクロロメチルエーテルのハロゲン交換反応⁶³⁾、クロロチオンキ酸エステルを MoF₆ で処理する方法⁶⁴⁾、フェノールを四塩化炭素と HF とで処理する方法⁶⁵⁾ などが報告されている。いずれも基質合成が容易でないとかフッ化水素を加圧下 100～175℃ で用いなければならないという問題を抱えている。

アルコール(ないしフェノール)と二硫化炭素、ヨウ化メチルとから容易に合成できるキサンテート 14⁶⁶⁾ を HF-Py と DBH で処理すれば、トリフルオロメチルエーテル 15 が 1 工程で得られる³⁶⁾。反応剤を TBAH₂F₃/NBS にかえると、新規化合物ジフルオロ(メチルチオ)メチルエーテル 16 も得ることができる³⁶⁾。トリフルオロメチルエーテルとジフルオロ(メチルチオ)メチルエーテルは作り分けができ、両者が混じることはない。一度単離した CF₃ 体に HF-Py/DBH を作用させると、きれいにト

Table 7 Oxidative desulfurization-fluorination of xanthates.

$\begin{array}{c} \text{R-OCF}_3 \xleftarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C} \sim \text{rt}]{\text{HF-Py, DBH}} \text{RO-C(=S)Me} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} \sim \text{rt}]{\text{TBAH}_2\text{F}_3, \text{NBS}} \text{R-OCF}_2\text{SMe} \\ 15 \qquad \qquad \qquad 14 \qquad \qquad \qquad 16 \end{array}$		
Yield/% ^{a,b}	R	Yield/% ^{a,c}
58	4-Pr-C ₆ H ₄	58
	4-PhCH ₂ O-C ₆ H ₄	32 ^d
56 ^{d,e}	4-PhCH ₂ O-3-Br-C ₆ H ₄	
62	4-Br-C ₆ H ₄	44
48	3-MeOC(O)-C ₆ H ₄	30
42	Ph(CH ₂) ₃	44

a) Isolated yields. b) HF-Py (80 mol of HF) and DBH (3 mol) were used. c) The amounts of reagents were 4 mol (NBS) and 3 mol (TBAH₂F₃). d) The starting material was 4-PhCH₂O-C₆H₄-OC(S)Me. e) DBH (4 mol) was used.

リフルオロメチルエーテルになる。

5.2.3. トリフルオロメチルアミンの合成

N-トリフルオロメチルアミンは N-ホルミルアミンを四フッ化イオウとフッ化カリウムで処理することによっても合成できるが⁶⁷⁾、これも「酸化的脱硫フッ素化反応」を利用することにより、もっと容易に達成できる³⁷⁾。

ジチオカルバミン酸エステル 17 はアミンに二硫化炭素、ヨウ化メチルと塩基を作用させて容易に得られる⁶⁸⁾。これを TBAH₂F₃ と NBS で処理することにより、N-トリフルオロメチルアミン 18 が得られた。中間体モノフルオロ体やジフルオロ体は全く得られない。芳香族アミンあるいは複素芳香族アミン誘導体から得られるトリフルオロメチルアミンは湿気に比較的安定であるが、ジアルキルトリフルオロメチルアミンは空気中の湿気と反応して容易に分解してしまうことがわかった。

Table 8 Synthesis of N-trifluoromethylamines.

$\begin{array}{c} \text{R}^1\text{-N(R}^2\text{)-C(=S)Me} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 1 h}]{\text{TBAH}_2\text{F}_3 (3 \text{ mol}), \text{NBS (4 mol)}} \text{R}^1\text{-N(R}^2\text{)-CF}_3 \\ 17 \qquad \qquad \qquad 18 \end{array}$			
Product	Yield/% ^a	Product	Yield/% ^a
4-MeO-C ₆ H ₄ -N(Me)CF ₃	88		82 ^d
4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -N(Me)CF ₃	68		
	94 ^b		84 ^e
4-F-C ₆ H ₄ -N(Bn)CF ₃ ^c	84		
4-NC-C ₆ H ₄ -N(Bn)CF ₃ ^c	78		72 ^f
	93 ^b
76		80 ^f
PhCH ₂ N(nPr)CF ₃	67 ^d		

a) Isolated yield. b) DBH (4 mol) was used in place of NBS. c) Bn = PhCH₂. d) The product was purified by distillation. e) DBH (5 mol) was used in refluxing CH₂Cl₂ for 8 h. f) The reaction was performed with DBH (4 mol) at 0 °C for 10 min.

5.3. ペルフルオロアルキル基の導入

ペルフルオロアルキル基を機能材料に導入すると、撥水・撥油性をもたらしたり粘度や屈折率を下げる。

芳香族化合物にペルフルオロアルキル(Rf)基を導入するには、超音波照射下ペルフルオロアルキル金属化合物とハロゲン化アリールとの Ullmann 反応⁶⁹⁾やペルフルオロアルキルラジカルと芳香族化合物との反応⁷⁰⁾が使えるぐらいで、二級アミンの窒素をペルフルオロアルキル化する方法は知られていない。

芳香族ペルフルオロアルキルケトン ArC(O)Rf のジチ

オアセタール 19 を「酸化的脱硫フッ素化」すれば、 RfCF_2 置換芳香族化合物 20 に変換できる。 RfCO 基は芳香族化合物に求電子的に導入できるので、結果的には RfCF_2 基を芳香環に求電子的に導入できたことになる³⁵⁾。この反応はフッ素源として HF-Py あるいは HF -メラミン (*mel*) を用いるとスムーズに進行するが、 TBAH_2F_3 は全く効果がない。5.1.1. の結果と比較すると、 Rf 基のためにイオウ上の電子密度が減少し、酸化を受けにくくなっていると理解できる。

Table 9 Synthesis of perfluoroalkylated aromatics.

また、ペルフルオロアルカンアミドを Lawesson 反応剤と反応させて得られるペルフルオロアルカンチオアミド 21 を $\text{TBAH}_2\text{F}_3/\text{NBS}$ 処理すると N -ペルフルオロアルキルアミン 22 が合成できる³⁵⁾。結果的には二級アミンに対しペルフルオロアルキル基を求電子的に導入し得

Table 10 Synthesis of N -perfluoroalkylamines.

a) NBS was used. b) NIS was used. c) Amide was isolated in 62% yield.

たことになる。

ペルフルオロアルキル化はハロゲン化ペルフルオロアルキルやこれから誘導した金属反応剤を用いるものがほとんどである。それらは一般に沸点が低かったり、不安定であったりして取り扱いにくい。ペルフルオロアルカンカルボン酸誘導体を一度イオウ化合物へと誘導し、酸化的脱硫フッ素化反応にかけてペルフルオロアルキル基を構築する本方法は、一見廻り道をしているようであるが反応部位が設計どおりであるので、信頼性の高い方法といえる。

6. 電解酸化フッ素化反応

基質を酸化する手段として陽極酸化反応⁷¹⁾を利用すると、酸化電位や支持電解質を制御することによって反応をよりクリーンに進めることができる。毒性の高い酸化剤を使わずにすむので、生成物の単離が容易である。

α -ケトスルフィド 23 を $(\text{HF})_3/\text{NEt}_3$ を含むアセトニトリル中、白金電極を用いて酸化することにより Pummerer 型の反応が進行して、 α -フルオロ- α -ケトスルフィド 24 が収率よく得られる⁷²⁾。スルフィドの α -位に電子吸引基 (W) がないとフッ素化はあまり効率良く進行せず、スルホキシドあるいはスルホンが主生成物として得られる。酸化電位、通電量によってジフルオロメチレン化合物 25 あるいは 26 を選択的に合成することもできる。この反応を DBH を用いて行くと、モノフルオロ体がやや低い収率で得られる。

ジチオアセタールの電解酸化フッ素化では上述の酸化的脱硫フッ素化と異なり、基質に応じて生成物のタイプが変化する。ケトン由来のジチオアセタール 27 からはジフルオロメチレン化合物 28 が得られるが、芳香族アルデヒドのジチオアセタール 29 は α, α -ジフルオロスルフィド 30 を、脂肪族アルデヒドのジチオアセタール 31 は α -フルオロスルフィド 32 をそれぞれ高選択的に与える⁷³⁾。

7. まとめ

有機イオウ化合物の「酸化的脱硫フッ素化反応」を利用することによって、 CF_3 基や CF_2 基を持つ有機フッ素化合物が容易に合成できることがわかってきた。この反応は条件が穏やかであり官能基選択性にも優れているなどの特長を有する。特に CF_3 基の前駆体 MeSC(S) 基は求電子的に導入することができるので、これら含フッ素置換基の導入が求電子的に達成できる意味を持つ。

有機フッ素化合物の合成といえば、特殊な反応剤と耐腐食性の高い材質の反応装置を用い、過酷な反応条件下で行うものというイメージが強かったが、反応系を適宜設計すれば、ありふれた反応剤や通常の実験装置を用いて簡単に行うことが可能である。有機フッ素化合物の持つ特殊な性質がますます注目され、その需要が高まってきている。誰でも使える簡便フッ素化法がこれからも盛んに開発されるであろう。今後の研究にこの小文が参考になれば幸いである。

(平成5年8月16日受理)

文 献

- 「フッ素化合物の合成と機能」, 石川延男監修, シーエムシー, 東京, 1987
- 「90年代のフッ素系生理活性物質—開発と応用—」, 石川延男監修, シーエムシー, 東京, 1990
- 「フッ素薬学—基礎と実験」, 小林義郎, 熊壊稜丸, 田口武夫編集, 広川書店, 東京, 1993
- 「フッ素の化学」, 北爪智哉, 石原 孝, 田口武夫, 講談社, 東京, 1993
- “Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry”, ed by R. Filler, Y. Kobayashi, Elsevier Biomedical Press and Kodansya LTD., Amsterdam-New York-Oxford and Tokyo (1982)
- R. Filler, *Chemtech*, 1974, 752
- F.A. Smith, *ibid.*, 1973, 422
- 苗村省平, 機能材料, 11(2), 5 (1991)
- J.T. Welch, *Tetrahedron*, 43, 3123 (1987)
- 米田徳彦, 福原 彊, 有合化, 47, 619 (1989)
- 宇根山健治, 有合化, 49, 612 (1991)
- 梅本照雄, 有合化, 50, 338 (1992)
- 石原 孝, 有合化, 50, 347 (1992)
- J.A. Wilkinson, *Chem. Rev.*, 92, 505 (1992)
- N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T. Tatsuno, *Chem. Lett.*, 1981, 761
- L.C. Liotta, H.P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2250 (1974)
- KF- CaF_2 : J. Ichihara, T. Matsuo, T. Hanafusa, T. Ando, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 793
- P. Albert, J. Cousseau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1986, 910
- 百田邦堯, 森田昌行, 松田好晴, 第16回フッ素化学討論会(名古屋) O-5 (1991)
- a) H. Seto, Z. Qian, H. Yoshioka, Y. Uchibori, M. Umeno, *Chem. Lett.*, 1991, 1185
b) Y. Uchibori, M. Umeno, H. Seto, Z. Qian, H. Yoshioka, *Synlett*, 1992, 345
- N. Yoneda, *Tetrahedron*, 47, 5329 (1991)
- G.A. Olah, J.T. Welch, Y.D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J.A. Olah, *J. Org. Chem.*, 44, 3872 (1979)
- N. Yoneda, S. Nagata, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Chem. Lett.*, 1984, 1241
- R. Franz, *J. Fluorine Chem.*, 15, 423 (1980)
- G.A. Olah, X.-Y. Li, *Synlett*, 1990, 267
- C.M. Sharts, W.A. Sheppard, *Org. React.*, 21, 125 (1974)
- a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1215 (1991)
b) *idem*, *Synlett*, 1991, 185
- XF: a) S. Rozen, M. Brand, *J. Org. Chem.*, 50, 3342 (1985); AgF: b) L.D. Hall, J.F. Manville, *Can. J. Chem.*, 47, 361 (1969); AgF- CaF_2 : c) T. Ando, D.G. Cork, M. Fujita, T. Kimura, T. Tatsuno, *Chem. Lett.*, 1988, 1877; $\text{NH}_4\text{HF}_2\text{-AlF}_3$: d) J. Ichihara, K. Funabiki, Y. Hanafusa, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3167 (1990); BF_3 : e) G.E. Heasley, J.M. Janes, S.R. Stark, B.L. Robinson, *ibid.*, 26, 1811 (1985); $\text{SiF}_4\text{-H}_2\text{O}$: f) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1881; Anhydrous $(\text{HF})_n$: g) A. Bowers, L.C. Ibáñez, D. Denot, R. Becerra, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 4001 (1960); Anhydrous $(\text{HF})_n$ -amine complex: h) G.A. Olah, J.T. Welch, Y.D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J.A. Olah, *J. Org. Chem.*, 44, 3872 (1979); i) H. Suga, T. Hamatani, Y. Guggisberg, M. Schlosser, *Tetrahedron*, 46, 4255 (1990); j) G.A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis*, 1973, 780; C_3F_8 -diethylamine adduct- H_2O : k) 清水 真, 岡村雅矢, 藤沢 有, 日化第59春季年会(横浜) 4D 111 (1990); $n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ or $n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$: l) Y. Uchi-

- bori, M. Umeno, H. Seto, H. Yoshioka, *Chem. Lett.*, 1993, 673
- 29a) R.N. Haszeldine, F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1950, 3617
- b) R. Stephens, J.C. Tatlow, E.A. Wiseman, *ibid.*, 1959, 148
- 30) E.T. McBee, L.D. Bechtol, *Ind. Eng. Chem.*, 39, 380 (1947)
- 31) J.H.H. Meurs, D.W. Sopher, W. Eilenberg, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 28, 927 (1989)
- 32) G.V. DeMeio, J.T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1065 Cf. A.P. Lothian, C.A. Ramsden, *Synlett*, 1993, 753
- 33a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett*, 1991, 909
- b) 黒星 学, 檜山爲次郎, 日化第 63 春季年会 (大阪) 3E33 (1992), 投稿準備中
- c) 黒星 学, 檜山爲次郎, 日化第 63 春季年会 (東京) 1A344 (1993), 投稿準備中
- 34a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Lett.*, 1992, 827
- b) 海老名保男, 黒星 学, 檜山爲次郎, 第 18 回フッ素化学討論会 (横浜) O-26 (1993), 投稿準備中
- 35) 黒星 学, 檜山爲次郎, 第 17 回フッ素化学討論会 (大阪) O-38 (1992), 投稿中
- 36a) 黒星 学, 鈴木和人, 檜山爲次郎, 第 16 回フッ素化学討論会 (名古屋) O-33 (1991)
- b) M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, 33, 4173 (1992)
- 37a) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *ibid.*, 33, 4177 (1992)
- b) 黒星 学, 海老名保男, 村越弘典, 水野克哉, 檜山爲次郎, 第 18 回フッ素化学討論会 (横浜) P-16 (1993), 投稿準備中
- 38) J. Ichikawa, K. Sugimoto, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1987, 1985
- 39) J. Kollonitsch, S. Marburg, L.M. Perkins, *J. Org. Chem.*, 41, 3107 (1976)
- 40) K.C. Nicolaou, R.E. Dolle, D.P. Papahatjis, J.L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 4189 (1984)
- 41a) C.D. Poulter, E.A. Mash, J.C. Argyle, O.J. Muscio, H.C. Rilling, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 6761 (1979)
- b) J. Fried, E.A. Hallinan, M.J. Szwed, Jr., *ibid.*, 106, 3971 (1984)
- 42a) P. Bay, D. Schirlin, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 5225
- b) T. Tsushima, K. Kawada, *ibid.*, 26, 2445 (1985)
- 43) N. Reeves, W.J. Feast, W.K. Musgrave, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 67
- 44a) S. Rozen, R. Filler, *Tetrahedron*, 41, 1111 (1985)
- b) G.A. Boswell, Jr., W.C. Ripka, R.M. Scribner, C.W. Tullock, *Org. React.*, 21, 1 (1974)
- c) W.J. Middleton, *J. Org. Chem.*, 40, 574 (1975)
- d) M. Hudlick'y, *Org. React.*, 35, 513 (1988)
- 45) T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York (1981)
- 46) S.C. Sondej, I.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 51, 3508 (1986) Cf. G.K.S. Prakash, D. Hoole, V.P. Reddy, G.A. Olah, *Synlett*, 1993, 691
- 47) W.B. Motherwell, J.A. Wilkinson, *Synlett*, 1991, 191
- 48a) S. Rozen, M. Brand, D. Zamir, D. Hebel, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 896 (1987)
- b) S. Rozen, D. Zamir, *J. Org. Chem.*, 56, 4695 (1991)
- c) G.K.S. Prakash, V.P. Reddy, X.-Y. Li, G.A. Olah, *Synlett*, 1990, 594
- 49) X. Jiang, T. Xu, J. Dai, *Youji Huaxue*, 1982, 202 (*Chem. Abstr.*, 97, 126622a (1982))
- 50a) L.S. Boguslavskaya, I.Y. Panteleeva, N.N. Chuvalkin, *Zh. Org. Khim.*, 18, 222 (1982) (*J. Org. Chem. USSR.*, 18, 198 (1982), *Chem. Abstr.*, 96, 199015u (1982))
- b) C.-L.J. Wang, *Org. React.*, 34, 319 (1985)
- 51) B.S. Pedersen, S. Scheibye, K. Clausen, S.O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 87, 293 (1978)
- 52) W.H. Bunnelle, B.R. McKinnis, B.A. Narayanan, *J. Org. Chem.*, 55, 768 (1990)
- 53) E.L. Stogryn, *ibid.*, 37, 673 (1972)
- 54) W.A. Hasek, W.C. Smith, V.A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 543 (1960)
- 55a) D. Aelony, *ibid.*, 56, 2063 (1934)
- b) J.H. Simons, C.J. Lewis, *ibid.*, 60, 492 (1938)
- 56a) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4071
- b) D.M. Wiemers, D.J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 832 (1986)
- 57) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S. Murakami, T. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1247 (1978)
- 58a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3579 (1990)
- b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 2156 (1993)
- 59) "Methoden der Organischen Chemie", E5-2, ed by J. Falbe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1985)
- 60a) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, 90, 879 (1990)
- b) H.W. Gschwend, H.R. Rodriguez, *Org. React.*, 26, 1 (1979)
- 61) D.P. Matthews, J.P. Whitten, J.R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4861 (1986)
- 62) M. Zupan, Z. Bregar, *ibid.*, 31, 3357 (1990)
- 63) N.N. Yarovenko, A.S. Vasil'eva, *Zh. Obshch. Khim.*, 28, 2502 (1958) (*J. Gen. Chem. USSR.*, 28, 2539 (1958), *Chem. Abstr.*, 53, 3116 h (1959))
- 64) P. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 2253
- 65) A.E. Feiring, *J. Org. Chem.*, 44, 2907 (1979)

- 66) A.W.M. Lee, W.H. Chan, H.C. Wong, M.S. Wong, *Synth. Commun.*, **19**, 547 (1989)
- 67) W. Dmowski, M. Kamiński, *J. Fluorine Chem.*, **23**, 207 (1983)
- 68) "Methoden der Organischen Chemie", Vol.9, ed by E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955)
- 69a) 石川延男, 北爪智哉, 有合化, **41**, 432 (1983)
- b) T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5186 (1985)
- c) *Idem*, *Chem. Lett.*, **1982**, 137
- 70a) M. Yoshida, H. Amemiya, M. Kobayashi, H. Sawada, H. Hagii, K. Aoshima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 234
- b) H. Sawada, M. Yoshida, H. Hagii, M. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 215 (1986)
- c) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1989**, 909
- d) H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.*, **46**, 423 (1990)
- e) M. Yoshida, N. Kamigata, H. Sawada, M. Nakayama, *ibid.*, **49**, 1 (1990)
- 71a) W.V. Childs, L. Christensen, F.W. Klink, C.F. Kolpin, "Organic Electrochemistry" 3rd ed, ed by H. Lund, M.M. Baizer, Marcel Dekker, New York (1991), Chap. 24
- b) M. Platten, E. Steckhan, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 551 (1980)
- 72a) T. Brigaud, E. Laurent, *ibid.*, **31**, 2287 (1990)
- b) T. Fuchigami, H. Yano, A. Konno, *J. Org. Chem.*, **56**, 6731 (1991)
- c) S. Narizuka, T. Fuchigami, *ibid.*, **58**, 4200 (1993)
- d) A. Konno, K. Nakagawa, T. Fuchigami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1027
- 73) T. Yoshiyama, T. Fuchigami, *Chem. Lett.*, **1992**, 1995

第52巻第1号予定

巻頭言

日本の実力を示すような情報発信を……………野崎 一

総説および等合論文

高選択的環形成反応の確立と天然物合成への展開……………福本圭一郎
 新除草剤ピラズスルフロニエチルの開発と企業化……………山本 進ら
 細胞接着制御の分子設計と循環系医学への応用……………松田 武久
 光学活性含フッ素化合物の不斉合成……………伊関 克彦ら
 酵素的加水分解およびアシル化反応とその立体選択性……………苗村浩一郎
 生体触媒を活用するキラルな合成中間体の合成ならびに化学的手法による酵素反応の制御……………伊藤 敏幸ら

ケミカルス覚え書き

トプチルハイドロパーオキシド……………須山 修治

十字路

活性部位モデル……………苗村浩一郎
 angular triquinane……………福本圭一郎

細胞接着
 RGD ペプチド }……………松田 武久

REVINDEX, 新しい合成ほか