

モノおよびジフルオロ化反応最近の進展

宇根山 健 治*

Recent Development of Mono and Difluorination

Kenji UNEYAMA*

Monofluorination is mainly classified into two types of reactions; electrophilic and nucleophilic fluorinations. Preparations of monofluorinated compounds by the use of monofluorocarbene intermediates and monofluorinated building blocks are also summarized. Recent development of difluorination via difluorocarbene, substituted difluoromethyl radicals, transformations of carbonyl and methylene groups to difluoromethylene group along with utilization of the difluoromethylated building blocks has been reviewed.

Key words : Fluorination ; Difluorination.

最近、フッ素化合物の顕著な物性あるいは生物活性が注目されており、フッ素化合物の合成、新しいフッ素化剤、ならびに新しいフッ素化法の開発に関する論文が急増している。有機合成化学にかかわる研究者にとって、膨大な研究資料の収集と整理およびその活用は研究の効率的進展に不可欠である。幸い、フッ素化学の最近の動向¹⁾、有機合成におけるフッ素化試薬²⁾に関する良い成書、また、炭素-フッ素形成に関する総説³⁾が出されている。また、米田による HF-アミンによるフッ素化⁴⁾、梅本によるフッ素化試薬⁵⁾および石原による含フッ素エノラートの化学⁶⁾の総説、ならびに沢田によるペルフルオロアルキル基含有化合物⁷⁾の総合論文は、それぞれ最新の情報を提供してくれている。

フッ素導入を、モノおよびジフルオロ化、ならびにトリフルオロメチル化に大別すると、そのフッ素導入反応にそれぞれの独自の化学があるため、それぞれ別に系統的に整理するとわかりやすい。

トリフルオロメチル化については本誌に 1991 年 3 月までの論文が収録されている⁸⁾。本総説はモノフルオロおよびジフルオロ化に関する 1990 年以後の論文を中心にまとめたものである。

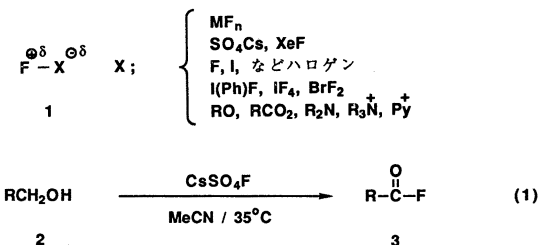
1. モノフルオロ化反応

モノフルオロ化反応を、親電子的フッ素化剤、求核的フッ素化剤、およびモノフルオロ合成ブロックの 3 つのタイプに別けてまとめる。

1.1. 親電子的フッ素化剤によるフッ素化

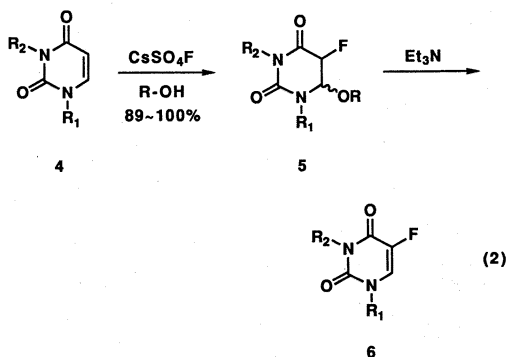
フッ素源であるフッ素ガスはもっとも強力な親電子剤であるが、毒性が高く、爆発性があるなど取り扱い上の問題があるし、反応性が高すぎるため、選択的なフッ素化が難しい。このため、フッ素ガスに代替しうるフッ素化試薬の開発がさかんである。一般式 1 において X に適切な電子吸引力を付与することで、親電子性フッ素の反応性および試薬 F-X の安定性を制御できる。

Stavber らは、1 級アルコール 2、あるいはアルデヒドを MeCN 中で CsSO₄F と作用させて、フッ化アシル 3 に変換している⁹⁾(式 1)。また、ウラシル 4 のフッ素化¹⁰⁾(式 2)、エノールアセタートの α-フルオロケトン、さらにアリールカルビノールの炭素-炭素開裂を伴うフッ化アリールへの変換¹¹⁾などに用いられている。また、ピ

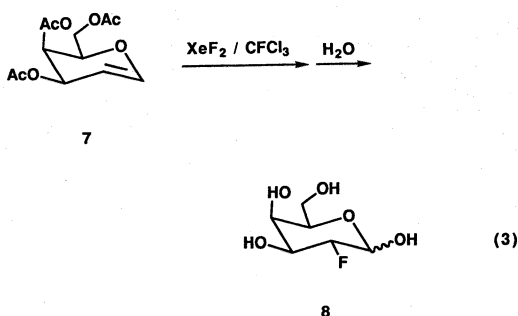


* 岡山大学工学部精密応用化学科 ()

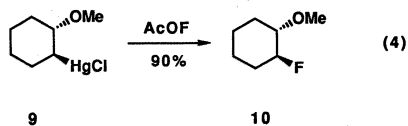
* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Okayama University ()



リジン環の2-位のフッ素化¹²⁾, アルキルベンゼン類の側鎖ベンジル位のフッ素化もできる¹³⁾。なお, CsSO₄Fについて総説がでている¹⁴⁾。フッ化キセノン(XeF₂)は安定な結晶で小規模の実験室におけるフッ素ガス代替物として利用しやすい。カルボニル基¹⁵⁾, スルホン基¹⁶⁾, 二価イオウ基¹⁷⁾のα-位のフッ素化ができる。炭素-炭素二重結合は1,2-ジフルオロ化が進行する¹⁸⁾(式3)。なお, XeF₂に関する資料が成書にまとめられている¹⁹⁾。

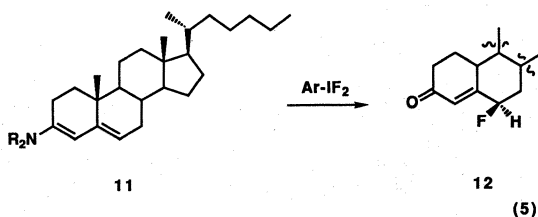


アルキルおよびアシルハイポフロリドはフロン系溶媒中低温下で, トリフルオロメタノールおよびアルキルカルボン酸にフッ素ガスを作用して系内で調製し用いられる。芳香環のフッ素化(AcOF²⁰⁾, CF₃OF²¹⁾, エノールエーテルの位置選択的フルオロ-アセトキシ化²²⁾, 炭素-水銀



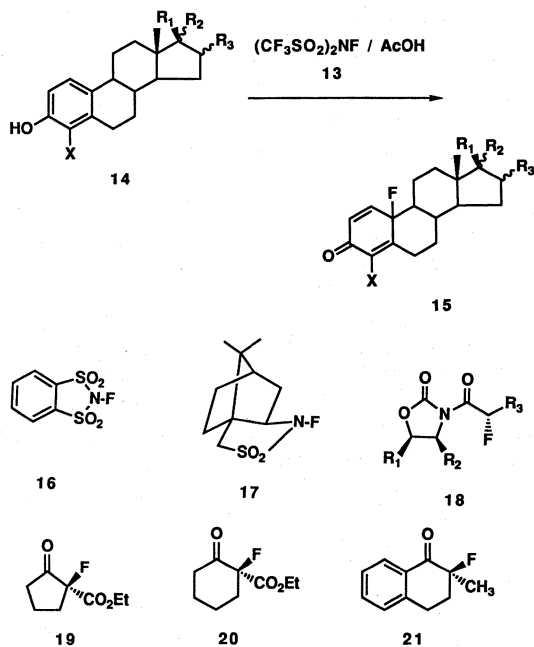
結合の立体保持による脱水銀フッ素化²³⁾(式4)が行われている。Rozen は, RCH₂CClXCO₂F で X を電子吸引性の NO₂, CO₂Et, Cl にして, フッ素の活性をあげ, エノールアセタートから α-フルオロケトン合成している²⁴⁾。また, 関屋らはトリフルオロメチルエーテルの合成に

CF₃OF を用いている²⁵⁾。強酸 ROH(R; Tf, SO₂F, NO₂)のハイポフロリドも合成されている²⁶⁾。フッ化ヨードソニウムは安定な結晶であり, エナミンの α-フルオロケトンへの変換²⁷⁾(式5), スルフィドの脱硫的フッ素化(PhS



を F で置換²⁸⁾に用いられている。竹内らは, FClO₃ による活性メチン水素のフッ素化を行っている²⁹⁾。

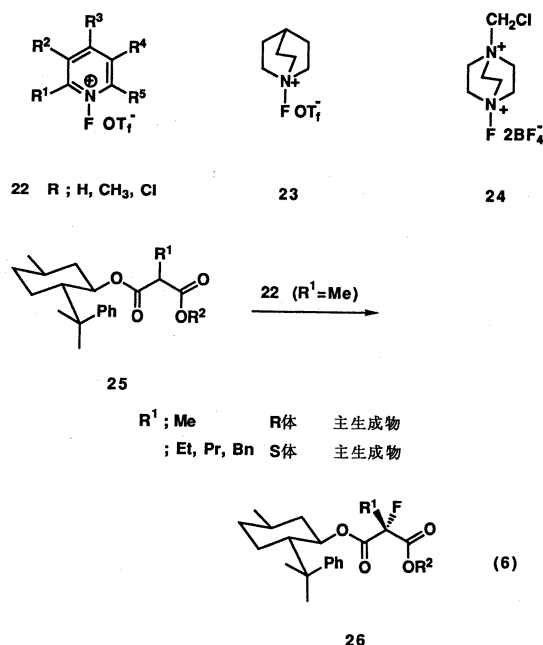
最近の精密有機合成に不可欠な高い選択性を実現する目的で, より安定で, 選択性を制御できるフッ素化剤の開発が進みつつある。DesMarteau, Davis, Differding によりそれぞれ, N-フルオロビストリフルオロメタンスルホンイミド 13³⁰⁾, N-フルオロ-*o*-ベンゼンジスルホンイミド 16³¹⁾, N-フルオロスルタム 17³²⁾, が開発された。Davis は 16 を用い, 86~96% ee という高い立体選択性で, α-フルオロカルボン酸 18 を合成している。DesMarteau は 13 により, 10β-フルオロ-3-オキソ-1,4-エステラジエンステロイド 15 を位置選択的(98%



Yield(%)	63	31	<5
ee	70	<10	35

く)に合成しているが、この場合、溶媒効果が顕著であり、酢酸中で選択性の発現が見られた³³⁾。Differing は 17 を用い、不斉フッ素化を試み、シクロペンタノン 19 で 70% ee を出している³⁴⁾。

N-フルオロスルホンアミドに対して、より反応性をあげ、選択性の幅をも広げる試薬として、梅本らは 1986 年に *N*-フルオロピリジニウム塩 22 を開発し³⁵⁾、その後、構造可変型フッ素化剤として発展させている³⁶⁾。芳香環、炭素陰イオン、アルケン、シリルエノールエーテル³⁷⁾のフッ素化を行っている。このフッ素化試剤を用いて、福本らは α -アルキルマロン酸誘導体 25 のエナンチオ選択的フッ素化に成功している。 $R^1 = \text{Me}$ ³⁸⁾ と $R^1 = \text{Et}$, Pr , Bn ³⁹⁾ で立体選択性が逆転する(式 6)。同様の



N-フルオロ化合物として、Banks は *N*-フルオロキヌクリジウムトリフラート 23⁴⁰⁾、トリエチレンジアミン誘導体 24 を合成している⁴⁰⁾。また、これら *N*-フルオロアミド系のフッ素化機構として、基質からフッ素化剤への 1 電子移動により反応が開始するとされている。

2. 求核的フッ素化

フッ素イオンの反応でフッ素化が終わるが、反応の最初の引き金になるところが求電子的反応である反応が多い。DAST の反応、エポキシ環の開裂によるヒドロキシ-フッ素化、ハロ-フッ素化、セレン-フッ素化、電解酸化フッ素化などがこの分類に入る(Fig. 1)。

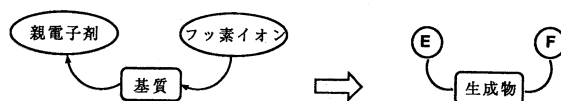
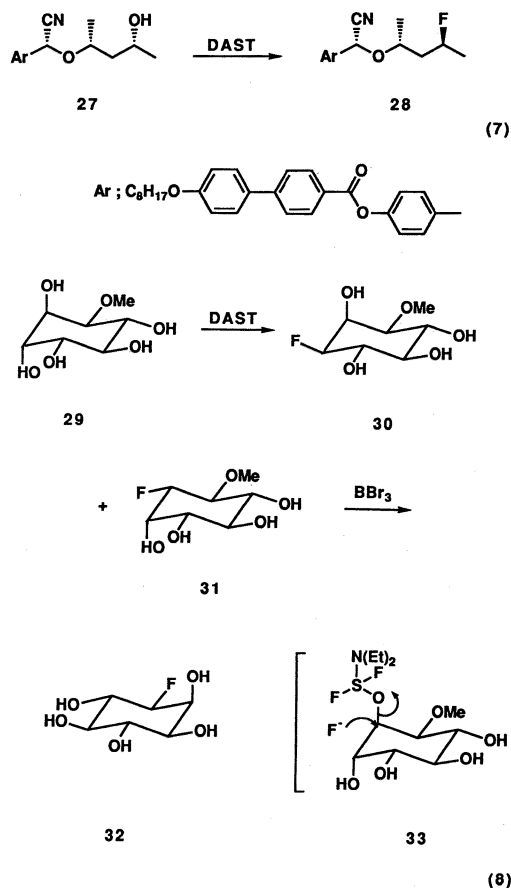


Fig. 1

2.1. DAST(Diethylaminosulfur trifluoride)の反応

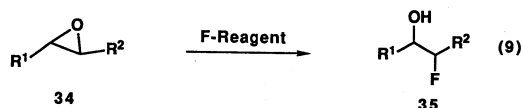
DAST はアルコールなどの水酸基を立体特異的にフッ素に置換する試薬として広く用いられている。DAST のイオウ原子に付いている 3 個のフッ素の 1 個が水酸基と置換し、水酸基の脱離能力をあげた段階で、フッ素イオンが求核反応するもので、立体反転を伴ったフッ素化として特色がある。糖類の水酸基⁴¹⁾、あるいは鎖状アルコールの水酸基を特異的に立体反転させて⁴²⁾、フッ素を導入するのに有効である(式 7)。ポリアルコール 29 に直接 DAST を作用させ、アキシアル水酸基を選択的にフッ素化し(30, 31)、1-フルオロ-イノシトール誘導体 32 に変換している(式 8)。エナンチオ選択的にフッ素化する試



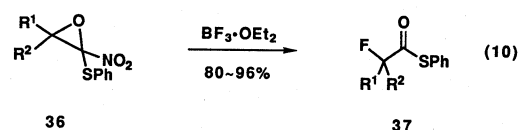
薬として Hann は DAST に関連した、光学活性 *N*-ピロリジン化合物を発表している⁴³⁾。反応の第一段階であるイオウ上のフッ素を置換することができる求核性のある基質であれば、何らかの形でフッ素導入が起こる。ケトン、アルデヒドはそれぞれジフルオロ化合物に変換されるし、エステルカルボニル基も、チオカルボニル基にしておくと、相当するジフルオロエーテルとなる⁴⁴⁾。スルホキシド酸素も求核性があるので DAST と反応し、ブメラー型転位を経て、 α -フルオロスルフィドが生成する⁴⁵⁾。また、 $\text{RCON}(\text{OH})\text{Ar}$ は、*N*-フルオロ化ではなく、芳香環の 4-位が選択的にフッ素化される⁴⁶⁾。水酸基の付いた炭素の隣接炭素上にアミド基⁴⁷⁾、あるいはアゾ基⁴⁸⁾がある場合は、それぞれの窒素官能基が 1,2 転位をしたフッ素化合物が生成することがある。その他、アルデヒドと CF_3CCl_2 -metal との付加物は、これに DAST を作用させ、さまざまな含フッ素誘導体に変換されている⁴⁹⁾。

2.2. エポキシ環からフルオロヒドリンの合成

フッ化水素-アミン試薬 [$\text{HF-Py}^{50)}$, $(i\text{-Pr})_2\text{NH}\cdot(\text{HF})_3^{51)}$, $\text{KHF}_2\text{-TBAH}_2\text{F}_3^{52)}$], あるいは $\text{HF-SbF}_5^{53)}$ など幅広く用いられている。末端エポキシドの位置選択的開環フッ素化として、Schlosser らは HF-Py -トルエン系で 2-フルオロアルコールを、また、 $\text{HF-EtN}(i\text{-Pr})_2$ 系で 1-フルオロアルコールを選択的に得ている。これはアミンの塩基性の大小により、反応経路を制御したものである⁵⁰⁾。吉岡、清水らは、ルイス酸で、かつフッ素源となる SiF_4 を活用し、*syn*-選択的にフルオロヒドリンを得ている⁵⁴⁾(式 9)。超音波による活性化が必要で、立体選択性が劣るが、より取り扱いやすいフッ素源として $\text{KHF}_2\text{-AlF}_3$ 系が花房、市原により提案されている⁵⁵⁾。さらに、非極性溶媒にも溶けるものとして、ホスホニウム誘導体、 Bu_4PHF_2 , $\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$, Bu_4PF が発表された⁵⁶⁾。その他、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ をフッ素源とする反応も報告されている⁵⁷⁾(式 10)。

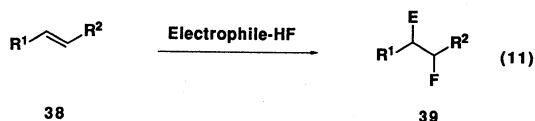


F-Reagent ; HF-SbF_5 , $(i\text{-Pr})_2\text{NH}\cdot(\text{HF})_3$, HF-Py , $\text{KHF}_2\text{-TBAH}_2\text{F}_3$, $\text{SiF}_4\cdot(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, $\text{KHF}_2\text{-AlF}_3$, Bu_4PHF_2



2.3. オレフィンのハロ-フルオロ化

オレフィンに NBS などハロニウムイオン等価体を親電子付加させ、フッ素イオンで捕捉してハロ-フルオロ化できる(式 11)。



E ; NBS, NCS, NIS, Br_2 , DBH, PhSeX [X ; Cl, F, $\text{N}(\text{COR})_2$]

$\text{NBS-Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}^{58)}$ または HF-Py が一般的であるが、 $\text{Py}_2\text{IBF}_4\text{-HBF}_4^{59)}$, $\text{NIS-Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3^{60)}$, $\text{NIS-NH}_4\text{HF}_2\text{-AlF}_3^{61)}$, $\text{Br}_2\text{-HF-SbF}_5^{62)}$, もそれぞれ独自の利点がある。 HF -アミンを用いない方法として、取り扱いやすい SiF_4 を利用する方法⁶³⁾、また、反応系内で HF を必要量だけ生成させハロ-フルオロ化する方法として、ヘキサフルオロプロペン-ジエチルアミン付加体を反応系内で加水分解して、 HF を調製する方法が考察されている⁶⁴⁾。末端三重結合については、 $\text{DBH-HF}\cdot\text{Py}$ 系で、末端に臭素が付く、*E/Z* 比は約 9 : 1 と報告されている⁶⁵⁾。

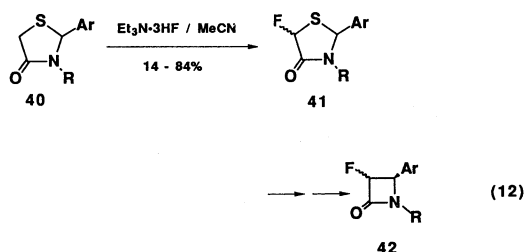
2.4. セレノ-フッ素化

友田らにより、 PhSeCl-AgF-MeCN 系で初めて、セレノ-フッ素化がなされた⁶⁶⁾。続いて Saluzzo⁶⁷⁾, McCarthy⁶⁸⁾ により同様の反応が発表された。これらの反応は超音波照射、あるいは長時間を必要としていることから、一旦生成したセレノ-ハロゲン化合物が徐々にハロゲン-フッ素交換が進んでいるものと考えられる。アルキンにも、セレネニルフタルイミドと $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ の組み合わせで、*E*-選択的に生成物を得ているが、フッ素の位置選択性はあまり良くない⁶⁹⁾。直接フッ化セレネニルを調製する目的で $(\text{PhSe})_2\text{-XeF}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 系が見いだされた。系内 (-20°C , 10 分) で生成する、 $[\text{PhSeF}]$ はオレフィンと瞬時に反応するほど活性である。収率が少し劣るが、求電子反応にやや不活性な α,β -不飽和カルボニルも反応する⁷⁰⁾。 $\text{PhSeBr-AgF-CH}_2\text{Cl}_2$ 系でも超音波照射を続けると $[\text{PhSeF}]$ 等価体が生成すると報告されている⁷¹⁾。

2.5. 電気化学的フッ素化

図 1 に示した親電子剤の代わりに電解酸化により基質をカチオンラジカルとした後、フッ素イオンを受け入れる方法がある。Laurent がエノールアセタートの α -フルオロケトン⁷²⁾、オレフィンのフルオロアミド化⁷³⁾を行って以来、さまざまな方面に応用されている。通常、 MeCN 中、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を支持塩として、白金電極を用い

電気を流せば良い。ベンジル位のフッ素化⁷⁴⁾、 α -フルオロスルフィド⁷⁵⁾、セレンイド⁷⁶⁾の合成ならびに、フェノールの4,4-ジフルオロシクロヘキサジエノンへの変換⁷⁷⁾などに応用されている。淵上らは、40がカルボニル基により活性化されたメチレンが選択的にフッ素化されることを報告している⁷⁸⁾(式12)。電解酸化の代わりに酸化剤を用いる方法として、 $\text{Pd}(\text{OAc})_4 \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ により



芳香環のフッ素化⁷⁹⁾、ならびに HgF_2 -MeCN 系でのスルフェニル基のフッ素による置換がある⁸⁰⁾。

2.6. 活性化したフッ素アニオンによるフッ素化

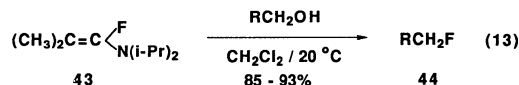
ハロゲン化アルキルおよびアリールのハロゲン交換、ならびに活性アルキンのフッ素付加などに金属フッ化物など M^+F^- (M : K, Cs などアルカリ金属, $^+\text{NR}_4$, $^+\text{PR}_4$ などアルキルオニウムイオン) が広く用いられている。フッ素イオンは水と強く水素結合することから、無水の非プロトン性極性溶媒を用いる。アルカリ金属フッ化物でも原子番号の大きい金属塩が活性が高い (Li , $\text{Na} < \text{K} < \text{Rb} < \text{Cs}$)⁸¹⁾。より裸の活性なフッ素アニオンを出す方法として、 CsF -16-crown-6⁸²⁾、 KF - Ph_4PBr ⁸³⁾、 KF - CaF_2 ⁸⁴⁾ などがある。また、吉岡らは、2級アルコールトシラートを $n\text{-Bu}_4\text{PF}$ 、 $n\text{-Bu}_4\text{PHF}_2$ により THF 中室温下で、フッ素化合物に変換している⁸⁵⁾。フッ化テトラブチルアンモニウムなど一般に R_4NF は結晶水をもった状態で安定であるが、無水にすると F^- イオンにより 1,2-脱離反応などを起こし分解する。そこで、Christe らは脱離反応を起こすことのない Me_4NF を合成し、そのフッ素アニオンの強い活性を示した⁸⁶⁾。求核的フッ素化剤については田口の書物⁸⁷⁾、梅本の総説⁵⁾、 KF によるフッ素化については、木村⁸⁸⁾、熊井⁸⁹⁾の総説を参考にされたい。

2.7. その他

HF -Py を用いるアリールアミンのフッ化アリールへの変換 (Schieman 型反応) は米田により詳しく述べられている⁴⁾。フッ化フェノール類が好収率で合成されているが、 HF と Py の比 (0.8~0.9 が最適) が顕著に影響する⁹⁰⁾。 HF -Py の代替に NaBF_4 ⁹¹⁾ も用いられている。

アルコールの水酸基のフッ素置換には HF -Py あるい

は DAST が通常用いられるが、より温和な条件下でのフッ素化剤として、Ghose は α -フルオロエナミン 43 を用いて、20°C で高収率で 1 級フッ化物 44 を得ている⁹²⁾(式 13)。中間体 α -アルコキシイミニウムにおいて、活性化された C-O 結合が F^- による求核反応で切断し、44 とアミドを生成する。



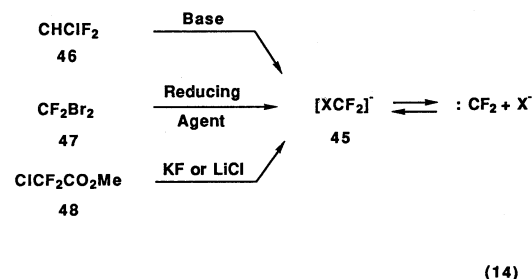
3. モノフルオロ合成ブロック

フッ素-炭素結合を 1 個含み、モノフルオロ化合物の合成に用いられた合成ブロックとモノフルオロカルベンを表 1 に集めた。

4. gem-ジフルオロ化

4.1. ジフルオロカルベン中間体を経る反応

式(14)に示すように、ジフルオロカルベン ($:\text{CF}_2$) はハロジフルオロメチルカルボアニオン 45 からの脱ハロ



ゲンイオンにより生成する。45 の調製は (イ) 46 の塩基触媒脱プロトン化、(ロ) 47 の 2 電子還元的脱臭素化、および (ハ) 48 のイオンの脱炭酸反応によりなされている。(イ) では塩基と溶媒の組み合わせが目的に応じてさまざまであり、最近の報告例から見ると、 KF (Sulfolane, 140°C)⁹³⁾、 K_2CO_3 (DMF, 70°C)⁹⁴⁾、 NaOH (Dioxane- H_2O)⁹⁵⁾、 $t\text{-BuOK}$ (EtOH)⁹⁶⁾、 $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ (THF)⁹⁷⁾、 $n\text{-BuLi}$ (THF, -50°C)⁹⁸⁾ がある。チオール⁹⁶⁾、フェノール⁹⁴⁾、ヒドロホスフィンオキシド⁹⁸⁾(式 15)、ならびに活性メチン水素⁹⁷⁾をそれぞれ (CHF_2) に変換する(式 16)。(ロ) では Burton

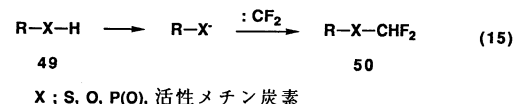
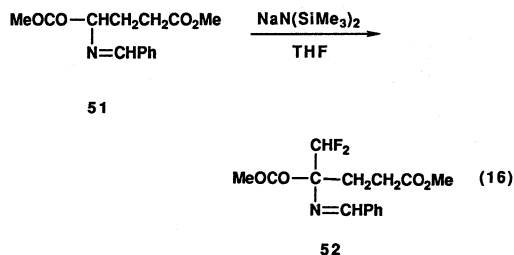


Table 1 モノフルオロ合成ブロック

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{F}-\text{C}-\text{OR} \\ \\ \text{X} \end{array}$ X=H, Br, NO ₂ , SO ₂ Ph, SOPh 148	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{F}-\text{C}-\text{OR} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 149	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{F}-\text{C}-\text{OR} \\ \\ \text{TMS} \end{array}$ 150	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{X} \end{array}$ X ; OH, OR, Cl 151	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{Ar}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ 152	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} \\ \\ \text{F} \end{array}$ 153	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{R}-\text{C}=\text{C}-\text{F} \end{array}$ 65
$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$ 59	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{Bu}_3\text{P}=\text{C}-\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$ 154	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{EtO})_2\text{P}-\text{C}-\text{F} \\ \\ \text{F} \end{array}$ 155	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{EtO})_2\text{P}-\text{C}-\text{CN} \\ \\ \text{F} \end{array}$ 156	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{RO})_2\text{P}-\text{CH}_2\text{CHF} \end{array}$ 157	$\begin{array}{c} \text{PhSO}_2 \\ \\ \text{C}=\text{C}-\text{F} \end{array}$ 158	$\begin{array}{c} \text{PhSO}_2 \\ \\ \text{C}=\text{C}-\text{F} \end{array}$ 159
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{PhS}-\text{CHClF} \end{array}$ 160	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ArS}-\text{CHFR} \end{array}$ 161	$\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ 162	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{F}-\text{C}-\text{CH}_2\text{R} \\ \\ \text{PhS} \end{array}$ 163	$\text{CH}_2\text{FSO}_2\text{Cl}$ 164	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{TMS}-\text{C}=\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{X} \end{array}$ 165	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$ 166
$\text{F}-\text{CH}_2\text{CN}$ 167	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{F} \end{array}$ 168	$\begin{array}{c} \text{PhS}-\text{CH}_2-\text{R} \\ \\ \text{F} \end{array}$ R ; CN, CO ₂ R 45	$\text{F}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{X}$ X ; Cl, Br, H 169	$\text{HCl}\cdot\text{NH}_2$ 170	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{N}=\text{N} \end{array}$ 171	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{N}=\text{N} \end{array}$ 172
$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{F}-\text{CH}(\text{OCHPh})-\text{C} \\ \\ \text{N}=\text{N} \end{array}$ 172	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{N}=\text{N} \end{array}$ 174	:CClF 175	:CBrF 176	:CFI 177	:CFPh 178	:CFPy 179
$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{R}^1-\text{C}=\text{C}-\text{SnBu}_3 \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ 180	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{F} \end{array}$ 181	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{P}=\text{N}-\text{P}-\text{R} \\ \quad \quad \\ \text{R} \quad \text{R} \quad \text{R} \end{array}$ R = NMe ₂ 182	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{F} \end{array}$ X : P(NMe ₂) ₃ 183			

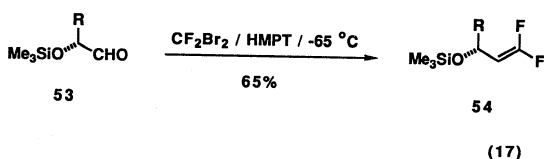
番号は文献を示す。



法, $\text{PPh}_3\text{-KF}$ 系⁹⁹⁾が広く用いられている。この反応系は 45 を経るので, 溶媒の脱水に気をつける必要がある。より温和な系として, Dolbier は $\text{TiCl}_4\text{-LiAlH}_4/\text{THF}$ ($0\sim 5^\circ\text{C}$)¹⁰⁰⁾を提案したが: CF_2 の生成収率は満足すべきものではないので, 続いて, Zn/THF (I_2 触媒量)により室温下でジフルオロシクロプロパン化を行っている¹⁰¹⁾。相間移動触媒 ($\text{NaOH-Et}_4\text{NHSO}_4\text{-CH}_2\text{Br}_2\text{-CF}_2\text{Br}_2$ 系)を用いた: CF_2 の調製法もある¹⁰²⁾。フェノラート¹⁰³⁾, チオラート¹⁰³⁾も還元的に CF_2Br_2 を攻撃し, : CF_2 カルベンを生成し, それぞれ, ジフルオロメチルエーテル, スルフィドに変換される。(ハ)の形式による反応には, ナトリウム塩の熱的 (170°C), あるいはメチルエステルの KF または LiCl (95°C , 1 day)触媒脱炭酸が用いられているが, 高温条件が必要である¹⁰⁴⁾。この反応の応用として, Chen らは $\text{KF-I}_2\text{-CuI-DMF}$ 系で $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ から CF_3I (70 %)を合成する方法を発表している¹⁰⁵⁾。系内で: CF_2 と F^- より生成する CF_3^- が I_2 と反応したものである。その他, Seyferth 試薬 ($\text{CF}_3\text{HgPh-NaI}$)¹⁰⁶⁾によるジフルオロシクロプロパン化の報告もある¹⁰⁷⁾。

4.2. $\text{BrCF}_2\cdot$ または BrCF_2^- の反応

1 電子還元による CF_2Br_2 から $\text{BrCF}_2\cdot$ の生成には CuCl ¹⁰⁸⁾, あるいは炭素陰イオン¹⁰⁹⁾が用いられている。電解酸化法 [$\text{AcOH-Mn}(\text{OAc})_2$]により $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ を再生循環し, アルキルラジカルを生成することから誘発される $\text{CF}_2\text{Br}_2 \rightarrow \text{CF}_2\text{Br}\cdot$ の変換も Nedelec により発表された¹¹⁰⁾。過酸化物 (CF_2ClCO_2)₂ を用いる芳香環のクロロジフルオロメチル化も, (RfCO_2)₂ によるペルフルオロアルキル化反応の機構と同様, 芳香環から過酸化物への 1 電子移動で誘発されるラジカル反応である¹¹¹⁾。 $\text{CF}_2\text{Br}_2\text{-HMPT}$ 系¹¹²⁾を用いると CF_2Br^- 等価体の生成を経て, ホルミル基を -65°C で一挙に *gem*-ジフルオロビニル基に変換できる (式 17)¹¹³⁾。その他, CF_2HCu の調



製とその塩化アリルへの $\text{S}_\text{N}2'$ 型置換によるジフルオロメチル化がある¹¹⁴⁾。

4.3. カルボニルおよびその等価体の変換

カルボニル¹¹⁵⁾, ホルミル¹¹⁶⁾, カルボキシル¹¹⁷⁾およびチオカルボニル基, ならびにチオカルボン酸エステル¹¹⁸⁾, ジチオカルボン酸エステル¹¹⁹⁾, チオケタール¹²⁰⁾, ヒドラゾン¹²¹⁾はそれぞれ酸化剤とフッ素化剤を組み合わせ, *gem*- CF_2 基に変換できる (式 18)。その組み合わせを表 2 に示した。

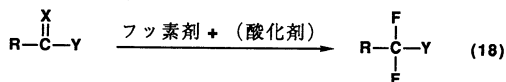
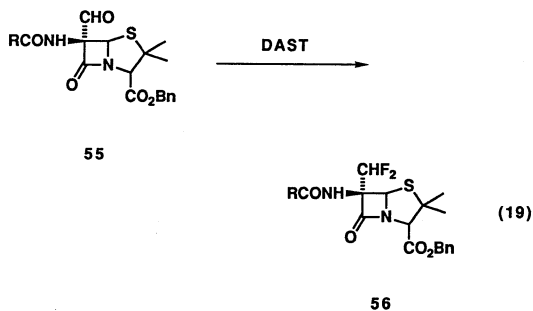


Table 2

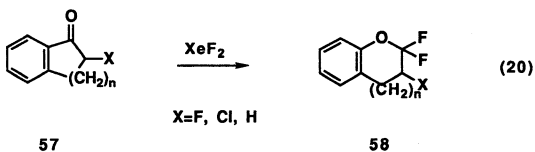
X	O	O	O	S	S	S	(SR) ₂	NNHR
Y	H	R	OH	R	OR	SR	R	R
Reagent	a	a	b	a	a	c	c	d

a; DAST, b; $\text{SF}_4\text{-HF}$, c; $\text{TBA}\cdot\text{H}_2\text{F}_3\text{-NBS}$ or DBH or NIS , d; IF , R; Alkyl を表す。

DAST は分子内にアミド基, エステル基, 二価イオウがあっても, ホルミル基を選択的にジフルオロメチル化する (式 19)。エステル基と DAST の反応は遅いので,



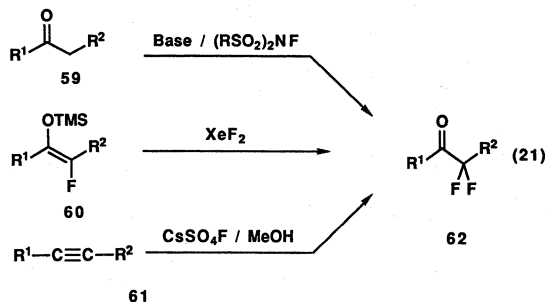
チオカルボニル基に変換しておく, 室温下で円滑にフッ素化が進む¹¹⁸⁾。より望ましい酸化剤とフッ素化剤の組み合わせが工夫されよう。淵上らの電解酸化による方法もある。 XeF_2 と芳香族ケトンとの反応では転位を伴って, ジフルオロエーテル 58 が生成する (式 20)¹²²⁾。中間体ハイポフルオリド $\text{R-CF}(\text{OF})\text{R}$ の酸素-フッ素結



合がイオン開裂し、電子欠損酸素へアルキル基が1,2-転位したものと考えられる。

4.4. フッ素の付加または水素-フッ素置換

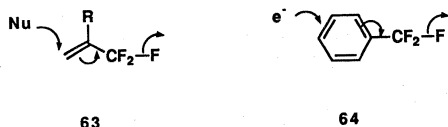
多重結合を位置選択的に *gem*-ジフルオロ化すればジフルオロカルボニル化合物が合成できる。モノフルオロエノールシリルエーテルへの XeF_2 の反応¹²³⁾、ケトンの塩基触媒エノール化を経る *N*-フルオロスルホンアミドによるフッ素化¹²⁴⁾、三重結合へのダブルフルオロメトキシ化¹²⁵⁾で 62 が合成できる(式 21)。2-フルオロ-1-ア



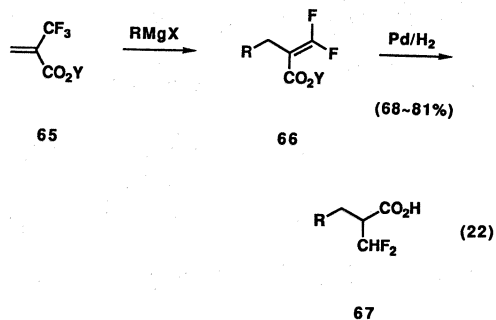
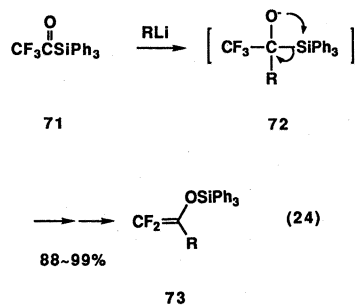
ルケンに $\text{HF}\cdot\text{NEt}_3\cdot\text{NBS}$ 系でプロモフルオロ化すると位置選択的に 1-プロモ-2,2-ジフルオロ体となる¹²⁶⁾。

4.5. CF_3 基からの脱フッ素化

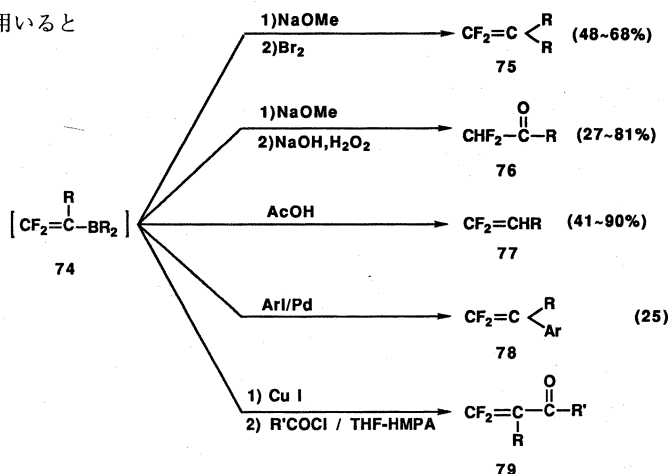
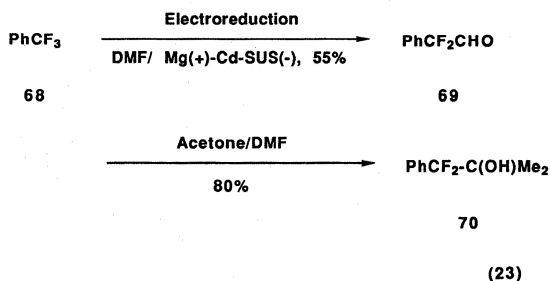
トリフルオロメチルオレフィン 63, 芳香環 64 はそれ



ぞれ求核剤を受け入れると同時に脱フッ素が生じ、*gem*-ジフルオロ体となる。北爪らは 65 にグリニヤール試剤を反応させ、ジフルオロビニリデン 66 を経て 67 に変換している(式 22)¹²⁷⁾。求核剤として電子を用いると



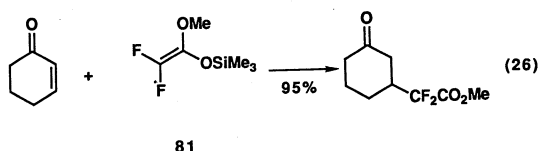
同様なことが起こる。Perichon らはベンゾトリフルオリド 68 を電解で 2 電子還元し、親電子剤で捕捉して、パイロットプラントスケールでの 69, 70 の合成を可能にしている(式 23)¹²⁸⁾。トリフルオロアセチルシラン 71 にアルキルリチウムを作用させ、高収率でジフルオロビニリデンシリルエーテル 73 に変換できる(式 24)¹²⁹⁾。市川、園田、小林らはトリフルオロエチルトシラートを 2 等量の LDA で処理し、アルキルボランと反応させ、一旦反応系でジフルオロビニリデンボラン 74 を経て、各種のジフルオロ化合物(75~79)に効率良く誘導している(式 25)¹³⁰⁾。



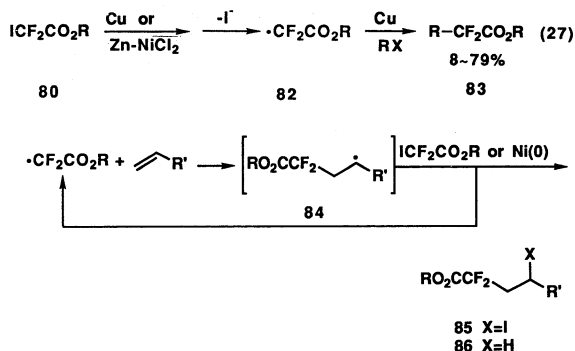
4.6. ジフルオロ合成ブロック

4.6.1. ハロジフルオロアセート

ハロジフルオロアセート 80 の重鉛による 2 電子還元を経る Reformatsky 型反応は広く用いられている。ホルミル基¹³¹⁾, ならびに DMF¹³²⁾, アミノ酸¹³³⁾ のカルボニル基に付加する。81 のエノールシリルエーテルは α, β -不飽和ケトンに 1,4-付加する(式 26)¹³⁴⁾。重鉛の代わり



に、電解還元も利用できる¹³⁵⁾。また、80 を銅で 1 電子還元すると相当するラジカルが生成するので、末端オレフィンにラジカル付加するし、82 を再度銅で捕捉して相当するアルキル銅にし、続いてハロゲン化アルキルと反応させると、アルキル化できる(式 27)¹³⁶⁾。一方、Burton らは、Zn-NiCl₂-THF 系で Ni(0) を調製し、80 を 1 電子還元すると同時に、中間体ラジカル 84 をも還元し、ヒドロ-カルボアルコキシジフルオロメチル化 86



に成功している¹³⁷⁾。クロロジフルオロ酢酸またはエステルと $\text{ArSO}_2\text{CH}_2\text{Li}$ ¹³⁸⁾ あるいは $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ ¹³⁹⁾, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{MgX}$ ¹⁴⁰⁾ との反応では、ハロゲン-金属交換は起こらず、カルボニル基に求核反応したケトンあるいはアルコール体が生成する。

4.6.2. ジフルオロまたはハロジフルオロメチルホスホナート

リン酸エステルのミックスとして、エステル酸素をジフルオロメチレン基に置換した化合物が多数合成されている。 $\text{CHF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ の α -水素を LDA¹⁴¹⁾ で、 $[\text{XCF}_2\text{P}$

Table 3 ジフルオロメチレン合成ブロック

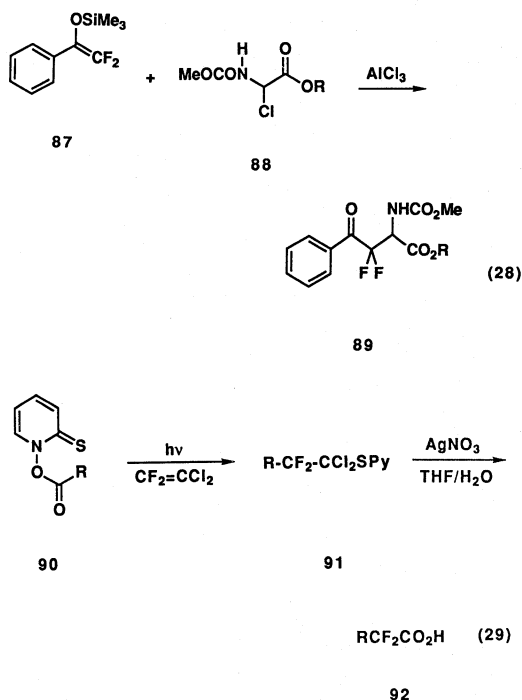
$\text{CH}_2=\text{CF}_2$ 183	 184	 184	 184	 184	$\text{CH}_2=\text{C}=\text{CF}_2$ 185	 186
$\text{CF}_2=\text{CFCl}$ 187	$\text{CF}_2=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 188	 189	$\text{CF}_2=\text{CHCHO}$ 183	 190	 190	 191
$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ 192	 183	 193	 145	 194	 195	 196
 196	 197	 198	$\text{PhSO}_2\text{CHF}_2$ 200	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CHF}_2$ 201	 202	$[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{Br}]^-$ 203

番号は文献を示す。

(O)(OEt)₂]のハロゲンを亜鉛で還元して¹⁴²⁾, それぞれ相当するカルボアニオンとして用いられている。ヨウ素体はパラジウム触媒により, 末端オレフィンのジフルオロメチレンホスホナート-ヨウ素化に利用されている¹⁴³⁾。なお, 含フッ素ビニルホスホナートの化学が南により総説にまとめられている¹⁴⁴⁾。

4.6.3. その他

1,1-ジフルオロアリル亜鉛誘導体はケトンと位置選択的に α -位で反応する^{139,145)}。エノールシラン 87 と 88 との Friedel-Crafts 型反応(式 28)¹⁴⁶⁾, ならびに岡野, 江口らによる Barton 試薬 90 からのラジカルを *gem*-ジフルオロオレフィンで捕捉する, 2,2-ジフルオロアルカン酸 92 の合成(式 29)は興味深い¹⁴⁷⁾。ジフルオロメチレン



合成ブロックを表 3 に示した。

(平成 4 年 10 月 21 日受理)

文 献

- 1a) 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)
- b) 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)
- 2) L. German, S. Zemskov Ed., “New Fluorination Agents in Organic Synthesis”, Springer-Verlag, Berlin (1989)

- 3) J.A. Wilkinson, *Chem. Rev.*, 92, 505 (1992)
- 4) N. Yoneda, *Tetrahedron*, 47, 5329 (1991)
- 5) 梅本照雄, 有合成, 50, 338 (1992)
- 6) 石原 孝, 有合成, 50, 347 (1992)
- 7) 沢田英夫, 松本竹男, 中山雅陽, 有合成, 50, 592 (1992)
- 8) 宇根山健治, 有合成, 49, 612 (1991)
- 9) S. Stavber, Z. Planinsek, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.*, 30, 6095 (1989)
- 10) S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron*, 46, 3093 (1990)
- 11) S. Stavber, I. Kosir, M. Zupan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 274
- 12) S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.*, 31, 775 (1990); T.J. Michalski, E.H. Appelman, J.E. Hunt, J.R. Norris, *ibid.*, 31, 6847 (1990)
- 13) S. Stavber, M. Zupan, *J. Org. Chem.*, 56, 7347 (1991)
- 14) S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron*, 48, 5875 (1992)
- 15) S. Stavber, B. Sket, B. Zajc, M. Zupan, *ibid.*, 45, 6003 (1989)
- 16) M.J. Robins, K.B. Mulloh, S.F. Wnuk, N.K. Dalley, *J. Org. Chem.*, 57, 2357 (1992)
- 17) X. Huang, B.J. Blackburn, S.C.F. Au-Yeung, A.F. Janzen, *Can. J. Chem.*, 68, 477 (1990)
- 18) C.C. Geilen, N. Loch, W. Reutter, *Tetrahedron Lett.*, 33, 2435 (1992)
- 19) V.V. Bardin, Yu. L. Yagupolskii, “Xenon Difluoride”文献 2)の成書, pp.1~34.
- 20) D. Hebel, K.L. Kirk, L.A. Cohen, V.M. Labroo, *Tetrahedron Lett.*, 31, 619 (1990)
- 21) P.C. Bélanger, C.K. Lau, H.W.R. Williams, C. Dufresne, J. Scheigetz, *Can. J. Chem.*, 66, 1479 (1988)
- 22) H. Vyplel, D. Scholz, H. Loibner, M. Kern, K. Bednarik, H. Schaller, *Tetrahedron Lett.*, 33, 1261 (1992)
- 23) D. Hebel, S. Rozen, *J. Org. Chem.*, 52, 2588 (1987)
- 24) S. Rozen, D. Hebel, *ibid.*, 55, 2621 (1990)
- 25) A. Sekiya, K. Ueda, *Chem. Lett.*, 1990, 609
- 26) N.S. Zefirov, A.A. Gakh, V.V. Zhdankin, P.J. Stang, *J. Org. Chem.*, 56, 1416 (1991)
- 27) J.J. Edmunds, W.B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 881
- 28) S. Caddick, W.B. Motherwell, J.A. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 674
- 29) Y. Takeuchi, K. Nagata, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, 54, 5453 (1989); Y. Takeuchi, H. Ogura, A. Kanada, T. Koizumi, *ibid.*, 57, 2196 (1992)
- 30) D.D. DesMarteau, Z.-Q. Xu, M. Witz, *J. Org. Chem.*, 57, 629 (1992); G. Resnati, D.D. DesMar-

- teau, *ibid.*, 56, 4925 (1991); *idem*, *ibid.*, 57, 4281 (1992); Z.-Q. Xu, D.D. DesMarteau, Y. Gotoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 179
- 31) F.A. Davis, W. Han, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1631 (1991)
- 32) E. Differding, R.W. Lang, *Helv. Chim. Acta*, 72, 1248 (1989); E. Differding, G.M. Rüegg, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3815 (1991); E. Differding, M. Wehrli, *ibid.*, 32, 3819 (1991)
- 33) O.T. Pennington, G. Resnati, D.D. DesMarteau, *J. Org. Chem.*, 57, 1536 (1992)
- 34) E. Differding, R.W. Lang, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6087 (1988)
- 35) T. Umemoto, K. Tomita, *ibid.*, 27, 3271 (1986)
- 36) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8563 (1990); T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, K. Kawada, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 1081 (1991); T. Umemoto, K. Harasawa, G. Tomizawa, *J. Fluorine Chem.*, 54, 369 (1991)
- 37) W.G. Dauben, L.J. Greenfield, *J. Org. Chem.*, 57, 1597 (1992)
- 38) M. Ihara, T. Kai, N. Taniguchi, T. Kai, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 2357
- 39) M. Ihara, N. Taniguchi, T. Kai, K. Satoh, K. Fukumoto, *ibid.*, 1992, 221
- 40) R.E. Banks, M.K. Besheesh, S.N. Khaffaf, I. Sharif, *J. Fluorine Chem.*, 54, 207 (1991); G.S. Lal, R.G. Syvret, *ibid.*, 54, 208 (1991)
- 41) A.P. Kozikowski, A.H. Fauq, J.M. Rusnak, *Tetrahedron Lett.*, 30, 3365 (1989); A.P. Kozikowski, A.H. Fauq, G. Powis, D.C. Melder, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 4528 (1990); S. Cottaz, C. Apparu, H. Driguez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 2235; D.M. Coe, D.M. Parry, S.M. Roberts, R. Storer, *ibid.*, 1991, 2373; C.G. Dellac, G. Gosselin, J.-L. Imbach, *Tetrahedron Lett.*, 32, 79 (1991); K. Green, D.M. Blum, *ibid.*, 32, 2091 (1991); D.M. Coe, P.L. Myers, D.M. Parry, S.M. Roberts, R. Storer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 151; C. Murakata, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, 31, 2439 (1990); A.D. Berthwick, K. Biggadike, S. Holman, C.L. Mo, *ibid.*, 31, 767 (1990); J.F. Marecek, G.D. Prestwich, *ibid.*, 30, 5401 (1989); Y. Takagi, G.-J. Lim, T. Tsuchiya, S. Umezawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 657
- 42) T. Kusumoto, T. Hanamoto, K. Sato, T. Hiyama, S. Takahara, T. Shoji, M. Osawa, T. Kuniyama, K. Nakamura, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, 31, 5343 (1990)
- 43) G.L. Hann, P. Sampson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1650
- 44) W.H. Bunnelle, B.R. McKinnis, B.A. Narayanan, *J. Org. Chem.*, 55, 768 (1990)
- 45) M.J. Robins, S.F. Wnuk, *Tetrahedron Lett.*, 29, 5729 (1988); G. Krishnan, P. Sampson, *ibid.*, 31, 5609 (1990); J.R. McCarthy, D.P. Matthews, M.L. Edwards, D.M. Stemerick, E.T. Jarvi, *ibid.*, 31, 5449 (1990); S.F. Wnuk, M.J. Robins, *J. Org. Chem.*, 55, 4757 (1990); D.P. Matthews, J.R. McCarthy, *ibid.*, 55, 2973 (1990)
- 46) Y. Kikugawa, K. Matsumoto, K. Mitsui, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 921
- 47) G. Burrell, J.M. Evans, G.E. Jones, G. Stemp, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3649 (1991)
- 48) D.M. Coe, D.M. Parry, S.M. Roberts, R. Storer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 2373
- 49) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Lett.*, 1990, 1607; M.H. Gelb, Y. Lin, M.A. Pickard, Y. Song, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 4932 (1990); M. Hudlicky, J.S. Merola, *Tetrahedron Lett.*, 31, 7403 (1990); D.R. Buckle, C.S.V. Houge-Frydrych, I.L. Pinto, D.G. Smith, J.M. Tedder, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 63; J. Kiegiel, P.M. Wovkulich, M.R. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6057 (1991); P.H. Buist, R.A. Adeney, *J. Org. Chem.*, 56, 3449 (1991)
- 50) J.K. Sutherland, W.J. Watkins, J.P. Bailey, A.K. Chapman, G.M. Davies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1386; H. Suga, T. Hamatani, M. Schlosser, *Tetrahedron*, 46, 4247 (1990)
- 51) S. Takano, M. Yanase, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1989, 1689; M. Muehlbacher, C.D. Poulter, *J. Org. Chem.*, 53, 1026 (1988)
- 52) D. Landini, M. Penso, *Tetrahedron Lett.*, 31, 7209 (1990)
- 53) C. Berrier, J.C. Jacquesy, M.P. Jouannetaud, Y. Vidal, *Tetrahedron*, 46, 815 (1990)
- 54) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4101 (1988); *idem*, *ibid.*, 30, 967 (1989); E.J. Corey, K.Y. Yi, S.P.T. Matsuda, *ibid.*, 33, 2319 (1992)
- 55) J. Ichihara, T. Hanafusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1848
- 56) H. Seto, Z.-H. Qian, H. Yoshioka, Y. Uchibori, M. Umeno, *Chem. Lett.*, 1991, 1185
- 57) M. Ashwell, R.F.W. Jackson, J.M. Kirk, *Tetrahedron*, 46, 7429 (1990)
- 58) F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *J. Org. Chem.*, 54, 4294 (1989); I. Chehidi, M.M. Chaabouni, A. Baklouti, *Tetrahedron Lett.*, 30, 3167 (1989); G. Alverne, A. Laurent, G. Haufe,

- Synthesis*, 1987, 562; H. Suga, T. Hamatani, Y. Guggisberg, M. Schlosser, *Tetrahedron*, **46**, 4255 (1990); H. Suga, T. Hamatani, M. Schlosser, *ibid.*, **46**, 4247 (1990)
- 59) J. Barluenga, P.J. Campos, J.M. González, J.L. Suárez, *J. Org. Chem.*, **56**, 2234 (1991)
 - 60) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1215 (1991)
 - 61) J. Ichihara, K. Funabiki, T. Hanafusa, *ibid.*, **31**, 3167 (1990)
 - 62) C. Berrier, J.C. Jacquesy, M.P. Jouannetaud, Y. Vidal, *Tetrahedron*, **46**, 815 (1990)
 - 63) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1881
 - 64) M. Shimizu, M. Okamura, T. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2596 (1991)
 - 65) S. Eddarir, H. Mestdag, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 69 (1991)
 - 66) S. Tomoda, Y. Usuki, *Chem. Lett.*, 1989, 1235
 - 67) C. Saluzzo, G. Alvernhe, D. Anker, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 663 (1990)
 - 68) J.R. McCarthy, D.P. Matthews, C.L. Barney, *ibid.*, **31**, 973 (1990)
 - 69) C. Saluzzo, G. Alvernhe, D. Anker, G. Haufe, *ibid.*, **31**, 2127 (1990)
 - 70) K. Uneyama, M. Kanai, *ibid.*, **31**, 3583 (1990)
 - 71) Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Chem. Lett.*, 1992, 1507
 - 72) E. Laurent, R. Tardivel, H. Thiebault, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 903 (1983)
 - 73) E. Laurent, H. Lefranc, R. Tardivel, *Nouv. J. Chim.*, **8**, 345 (1984)
 - 74) E. Laurent, B. Marquet, R. Tardivel, H. Thiebault, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2359 (1987); L. Kabore, S. Chebli, R. Faure, E. Laurent, B. Marquet, *ibid.*, **31**, 3137 (1990); E. Laurent, B. Marquet, R. Tardivel, *Tetrahedron*, **47**, 3969 (1991)
 - 75) T. Brigaud, E. Laurent, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2287 (1990)
 - 76) T. Fuchigami, T. Hayashi, A. Konno, *ibid.*, **33**, 3161 (1992)
 - 77) M. Hanack, B. Wilhelm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 1057 (1989)
 - 78) T. Fuchigami, S. Narizuka, A. Konno, *J. Org. Chem.*, **57**, 3755 (1992)
 - 79) G.V.D. Meio, J.T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1065
 - 80) S.T. Purrington, J.H. Pittman, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6851 (1988)
 - 81) A. Gorgues, D. Stéphan, J. Cousseau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1493
 - 82) U. Langa, A. Senning, *Chem. Ber.*, **124**, 1879 (1991)
 - 83) N. Yazawa, H. Suzuki, Y. Yoshida, O. Furusawa, V. Kimura, *Chem. Lett.*, 1989, 2213; H. Suzuki, N. Yazawa, Y. Yoshida, O. Furusawa, Y. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2010 (1990); Y. Yoshida, O. Furusawa, Y. Kimura, *J. Fluorine Chem.*, **53**, 301 (1991); H. Suzuki, H. Kageyama, Y. Yoshida, Y. Kimura, *ibid.*, **55**, 335 (1991)
 - 84) J. Ichihara, T. Matsuo, T. Hanafusa, T. Ando, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 793; J.H. Clark, A.J. Hyde, D.K. Smith, *ibid.*, 1986, 791
 - 85) H. Seto, Z.-H. Qian, H. Yoshioka, Y. Uchibori, M. Umeno, *Chem. Lett.*, 1991, 1185
 - 86) K.O. Christe, W.W. Wilson, R.D. Wilson, R. Bau, J.-A. Feng, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7619 (1990); K.O. Christe, W.W. Wilson, *J. Fluorine Chem.*, **47**, 117 (1990)
 - 87) 田口武夫, “フッ素化合物の合成と応用” 文献 1a) pp.166
 - 88) 木村芳一, 有合化, **47**, 258 (1989)
 - 89) 熊井清作, 文献 1) b) pp.77
 - 90) T. Fukuhara, N. Yoneda, K. Takamura, A. Suzuki, *J. Fluorine Chem.*, **51**, 299 (1991)
 - 91) K. Kanakarajan, K. Haider, A.W. Czarnik, *Synthesis*, 1988, 566; S.A. Haroutounian, J.P. Dizio, J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **56**, 4993 (1991)
 - 92) F. Munyemana, A. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3077 (1989)
 - 93) B.R. Langlois, *ibid.*, **32**, 3691 (1991)
 - 94) A. Fuss, V. Koch, *Synthesis*, 1990, 681
 - 95) A. Fuss, V. Koch, *ibid.*, 1990, 604
 - 96) T. Tsushima, S. Ishihara, Y. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3017 (1990)
 - 97) T. Tsushima, K. Kawada, S. Ishihara, N. Uchida, O. Shiratori, J. Higaki, M. Hirata, *Tetrahedron*, **44**, 5375 (1988)
 - 98) M.L. Edwards, D.M. Stemerick, E.T. Jarvi, D.P. Matthews, J.R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5571 (1990)
 - 99) D.J. Burton, D.G. Nae, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8467 (1973); C.W. Jefford, J. Roussilhe, M. Papadopoulos, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1557 (1985); J. Weber, L. Xu, U.H. Brinker, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4537 (1992); M. Schlosser, Y. Bessard, *Tetrahedron*, **46**, 5222 (1990); Y. Bessard, U. Muller, M. Schlosser, *ibid.*, **46**, 5213 (1990)
 - 100) W.R. Dolbier, Jr., C.R. Burkholder, *J. Org. Chem.*, **31**, 589 (1990)
 - 101) W.R. Dolbier, Jr., H. Wojtowicz, C.R. Burkholder, *ibid.*, **55**, 5420 (1990)
 - 102) P. Balcerzak, M. Fedorynski, A. Jonczyk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 826

- 103) I. Rico, C. Wakselman, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 323 (1981)
- 104) Y. Bessard, U. Muller, M. Schlosser, *Tetrahedron*, **46**, 5213 (1990); T. Morikawa, M. Uejima, Y. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1988**, 1407
- 105) D-B. Su, J-X. Duan, Q-Y. Chen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 807
- 106) D. Seyferth, S.P. Hopper, G.J. Murphy, *J. Organomet. Chem.*, **46**, 20 (1972)
- 107) P. Erbes, W. Boland, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 766 (1992)
- 108) J. Gonzalez, C.J. Foti, S. Elsheimer, *J. Org. Chem.*, **56**, 4322 (1991); S. Elsheimer, D.K. Slatery, M. Michael, J. Weeks, K. Topoleski, *ibid.*, **54**, 3992 (1989)
- 109) I. Rico, D. Cantacrzene, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1063
- 110) K. Nohair, I. Lachaise, J-P. Paugam, J-Y. Nedelec, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 213 (1992)
- 111) M. Yoshida, Y. Morinaga, M. Ueda, N. Kamigata, M. Iyoda, *Chem. Lett.*, **1992**, 227
- 112) D.G. Nae, D.J. Burton, *Syn. Commun.*, **3**, 197 (1973); W.A. Vinson, K.S. Prickett, B. Spahic, P.R. Qrtiz de Montellano, *J. Org. Chem.*, **48**, 4661 (1983)
- 113) D.B. Damon, D.J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6439 (1990)
- 114) D.J. Burton, G.A. Hartgraves, J. Hsu, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3699 (1990)
- 115) H. Finch, A.M.M. Mjalli, J.G. Montana, S.M. Roberts, R.J.K. Taylor, *Tetrahedron*, **46**, 4925 (1990); D.A. Sawyer, B.V.L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 923; T.F. Gallagher, J.L. Adams, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6599 (1989)
- 116) A.W. Guest, P.H. Milner, R. Southgate, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5791 (1989); I.A. McDonald, P.L. Nyce, M.J. Jung, J.S. Sabol, *ibid.*, **32**, 887 (1991)
- 117) J. Porwisiak, W. Dmowski, *J. Fluorine Chem.*, **51**, 131 (1991)
- 118) W.H. Bunnelle, B.R. McKinnis, B.A. Narayanan, *J. Org. Chem.*, **55**, 768 (1990)
- 119) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Chem. Lett.*, **1992**, 827
- 120) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett*, **1991**, 909
- 121) S. Rozen, D. Zamir, *J. Org. Chem.*, **56**, 4695 (1991)
- 122) B. Zajc, M. Zupan, *ibid.*, **55**, 1099 (1990); S. Stavber, B. Sket, B. Zajc, M. Zupan, *Tetrahedron*, **45**, 6003 (1989)
- 123) G.S. Garrett, T.J. Emge, S.C. Lee, E.M. Fischer, K. Dyehouse, J.M. McIver, *J. Org. Chem.*, **56**, 4823 (1991)
- 124) E. Differding, G.M. Ruegg, R.W. Lang, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1779 (1991)
- 125) S. Stavber, M. Zupan, *J. Org. Chem.*, **52**, 919, 5022 (1987)
- 126) H. Suga, T. Hamatani, Y. Guggisberg, M. Schlosser, *Tetrahedron*, **46**, 4255 (1990)
- 127) T. Kitazume, T. Ohnogi, H. Miyauchi, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **54**, 5630 (1989)
- 128) J. Chaussard, J.C. Folest, J.Y. Nedelec, J.H. Perichon, S. Sibille, M. Troupel, *Synthesis*, **1990**, 369
- 129) F. Jin, B. Jiang, Y. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1221 (1992)
- 130) J. Ichikawa, T. Moriya, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1991**, 961; J. Ichikawa, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1641, 5437, 6379 (1989); J. Ichikawa, S. Hamada, T. Sonoda, H. Kobayashi, *ibid.*, **33**, 337 (1992)
- 131) F. Matsuda, T. Matsumoto, M. Ohsaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4259 (1989); *idem.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2983 (1991); H.L. Sham, C.A. Rempel, H. Stein, J. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 904; H.L. Sthm, N.E. Wideburg, S.G. Spanton, W.E. Kohlbrenner, D.A. Betebenner, D.J. Kempf, D.W. Norbeck, J.J. Plattner, J.W. Erickson, *ibid.*, **1991**, 110; J.M. Altenburger, D. Schirlin, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7255 (1991)
- 132) T. Tsukamoto, T. Kitazume, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 540
- 133) R. Shen, C. Priebe, L. Rubo, T. Su, M. Kahn, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3417 (1992)
- 134) O. Kitazawa, A. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Taguchi, *Chem. Lett.*, **1990**, 1307
- 135) T. Shono, N. Kise, H. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6567 (1991)
- 136) O. Kitagawa, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1988**, 389; Z-Y. Yang, D.J. Burton, *J. Org. Chem.*, **56**, 5125 (1991); O. Kitagawa, A. Miura, Y. Kobayashi, T. Taguchi, *Chem. Lett.*, **1990**, 1011
- 137) Z-Y. Yang, D.J. Burton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 233; *idem.*, *J. Org. Chem.*, **57**, 5144 (1992)
- 138) A. Arnone, R. Bernardi, P. Bravo, R. Cardillo, D. Ghiringhelli, G. Cavicchio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1887
- 139) T. Ishihara, S. Miwatashi, M. Kuroboshi, K. Uchimoto, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1069 (1991)
- 140) F. Barth, C. O-Yang, *ibid.*, **32**, 5873 (1991); T. Kitazume, J.T. Lin, M. Takeda, T. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2123 (1991)
- 141) S.F. Martin, D.W. Dean, A.S. Wagman, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1839 (1992); S.A. Biller, C.

- Forster, *Tetrahedron*, **46**, 6645 (1990); D.P. Philion, D.G. Cleary, *J. Org. Chem.*, **57**, 2763 (1992); S. Halazy, V. Gross-Berges, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 743
- 142) R.D. Chambers, D.O' Hagan, R.B. Lamont, S.C. Jain, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1053
- 143) Z-Y. Yang, D.J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1019 (1991); *idem.*, *J. Org. Chem.*, **57**, 4676 (1992)
- 144) T. Minami, J. Motoyoshiya, *Synthesis*, 1992, 333
- 145) Z-Y. Yang, D.J. Burton, *J. Org. Chem.*, **56**, 1037 (1991)
- 146) J.P. Whitten, C.L. Barney, E.W. Huber, P. Bay, J.R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3649 (1989)
- 147) T. Okano, N. Takakura, Y. Nakano, S. Eguchi, *ibid.*, **33**, 3491 (1992)
- 148) T. Allmendinger, *Tetrahedron*, **47**, 4905 (1991); J.T. Welch, J.S. Plummer, T-S. Chou, *J. Org. Chem.*, **56**, 353 (1991); Y. Takeuchi, H. Ogura, A. Kanada, T. Koizumi, *ibid.*, **57**, 2196 (1992); Y. Takeuchi, M. Nabetani, K. Takagi, T. Hagi, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 49; E. Elkik, M. Imbeaux, *Synthesis*, 1989, 861
- 149) A.P. Kozikowski, J-P. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4309 (1990)
- 150) J.T. Welch, R.W. Herbert, *J. Org. Chem.*, **55**, 4782 (1990)
- 151) K-R. Gassen, D. Bielefeldt, A. Marhold, P. Andres, *J. Fluorine Chem.*, **55**, 149 (1991)
- 152) S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdagh, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4449 (1990)
- 153) T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungerbuhler, *ibid.*, **31**, 7301 (1990)
- 154) A. Thenappan, D.J. Burton, *J. Org. Chem.*, **56**, 273 (1991); *idem.*, *ibid.*, **55**, 2311 (1990)
- 155) A. Thenappan, D.J. Burton, *J. Org. Chem.*, **55**, 4639 (1990)
- 156) Z-Q. Xu, D.D. DesMarteau, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 313
- 157) G.M. Blackburn, M.J. Parratt, *ibid.*, 1986, 1417
- 158) R. Bernardi, P. Bravo, R. Cardillo, D. Ghiringhelli, G. Resnati, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 579
- 159) D.P. Matthews, J.R. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **55**, 2973 (1990)
- 160) H. Uno, K. Sakamoto, F. Semba, H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 210 (1992)
- 161) T. Satoh, N. Itoh, K. Onda, Y. Kitoh, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1483 (1992)
- 162) J.R. McCarthy, D.P. Matthews, M.L. Edwards, D.M. Stemerick, E.T. Jarvi, *ibid.*, **31**, 5449 (1990)
- 163) H. Suga, M. Schlosser, *Tetrahedron*, **46**, 4261 (1990)
- 164) U. Lange, A. Senning, *Chem. Ber.*, **124**, 1879 (1991)
- 165) P. Martinet, R. Sauvetre, J.F. Normant, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 127, 86 (1990)
- 166) M.B. Sassaman, G.K.S. Prakash, G.A. Olah, *J. Org. Chem.*, **55**, 2016 (1990)
- 167) F. Gerhart, J-P. Francois, M. Kolb, M. Laskovics, J-F.L. Borgne, *J. Fluorine Chem.*, **50**, 243 (1990)
- 168) M.D. Carvalho, M.T. Okamoto, P.J.S. Moran, J.A.R. Rodrigues, *Tetrahedron*, **47**, 2073 (1991)
- 169) A. Runge, W.W. Sander, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5453 (1990)
- 170) O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa, T. Akiba, S. Thrashima, *ibid.*, **33**, 3487 (1992)
- 171) M.A. McClinton, V. Sik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 1891
- 172) R.A. Moss, H. Fan, R. Gurumurthy, G-J. Ho, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1435 (1991)
- 173) R.A. Moss, T. Zdrojewski, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5667 (1991)
- 174) X-M. Du, H. Fan, J.L. Goodman, M.A. Kessel-mayer, K.K. Jespersen, J.A.L. Villa, R.A. Moss, S. Shen, R.S. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1920 (1990)
- 175) Y. Bessiere, Y. Bessard, T. Kotani, M. Schlosser, *Tetrahedron*, **47**, 4355 (1991)
- 176) M. Christl, M. Braun, *Chem. Ber.*, **122**, 1939 (1989)
- 177) H.M. Walborsky, M. Topolski, *J. Org. Chem.*, **57**, 370 (1992)
- 178) R.A. Moss, G-J. Ho, C. Sierakowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3128 (1992)
- 179) R.A. Moss, E.G. Jang, H-R. Kim, G-J. Ho, M.S. Baird, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1427 (1992)
- 180) J.R. McCarthy, D.P. Matthews, D.M. Stemerick, E.W. Huber, P. Bey, B.J. Lippert, R.D. Snyder, P.S. Sunkara, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7439 (1991)
- 181) J-N. Bertho, A. Loffet, C. Pinel, F. Reuther, G. Sennyey, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1303 (1991)
- 182) R. Schwesinger, R. Link, G. Thiele, H. Rotter, D. Honert, H-H. Limbach, F. Männle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 1372 (1991)
- 183) T.G. Archibald, K. Baum, *J. Org. Chem.*, **55**, 3562 (1990)
- 184) N. Matsuo, A.S. Kende, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3193 (1991)
- 185) W.R. Dolbier, Jr., S.L. Weaver, *J. Org. Chem.*, **55**, 711 (1990)
- 186) Z-Y. Yang, D.J. Burton, *ibid.*, **56**, 1037 (1991)

- 187) A. Fuss, V. Koch, *Synthesis*, 1990, 604
- 188) J.C. Brahms, W.P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 3071 (1989)
- 189) C.L. Bumgardner, J.P. Burgess, *Tetrahedron Lett.*, 33, 1683 (1992)
- 190) P.A. Morken, H. Lu, A. Nakamura, D.J. Burton, *ibid.*, 32, 4271 (1991)
- 191) H.L. Sham, D.A. Betebenner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1134
- 192) A.K. Beck, D. Seebach, *Chem. Ber.*, 124, 2897 (1991)
- 193) W-C. Sun, C-S. Ng, G.D. Prestwich, *J. Org. Chem.*, 57, 132 (1992)
- 194) D.J. Burton, A.S. Modak, R. Guneratne, D. Su, W. Cen, R.L. Kirchmeier, J.M. Shreeve, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 1773 (1989); Z-Y. Yang, D.J. Burton, *J. Org. Chem.*, 57, 4676 (1992); R.D. Chambers, D. O'Hagan, R.B. Lamout, S.C. Jain, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1053; S.D. Lindell, R.M. Turner, *Tetrahedron Lett.*, 31, 5381 (1990)
- 195) R.D. Chambers, R. Jaouhari, D. O'Hagan, *Tetrahedron.*, 45, 5101 (1989)
- 196) P. Bravo, M. Pregnotato, G. Resnati, *J. Org. Chem.*, 57, 2726 (1992)
- 197) W. Hong, L. Dong, Z. Cai, R. Titmas, *Tetrahedron Lett.*, 33, 741 (1992)
- 198) R.W. Lang, B. Schaub, *ibid.*, 29, 2943 (1988); 含フッ素 α -ハロ酢酸エステル誘導体の Reformatsky 反応の総説, A. Fürstner, *Synthesis*, 1989, 571
- 199) C.E. Dreef, W. Schiebler, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6021 (1991)
- 200) J.S. Sabol, J.R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, 33, 3101 (1992)
- 201) M.L. Edwards, D.M. Stemerick, E.T. Jarvi, D.P. Matthews, J.R. McCarthy, *ibid.*, 31, 5571 (1990)
- 202) H. Yamanaka, S. Yamashita, T. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, 33, 357 (1992)
- 203) Y. Bessard, M. Schlosser, *Tetrahedron*, 47, 7323 (1991)

第 51 巻第 4 号 予 定

巻 頭 言

有機マグネシウムの 100 年.....熊田 誠

総説および総合論文

Catalytic Antibody (触媒抗体) の最近の進歩と応用について.....池田 昇司
 タキサンジテルペノイドの化学: 新しい抗癌剤としてのタキソール開発の現状.....牧 敬文ら
 シリカゲル担持硫酸塩を触媒とする選択的反応およびシリカゲル担持硝酸塩を用いた酸化反応.....西口 毅
 オリゴアミド基を有する化合物の合成とその機能.....平谷 和久
 最近の抗真菌抗生物質.....井上 重治

十 字 路

Catalytic Antibody }池田 昇司
 Baldwin 則 }
 Horeau 法 }牧 敬文
 微小管集合促進剤 }

REVINDEX, 新しい合成ほか