

新規な求核的フッ素化剤の開発とその応用

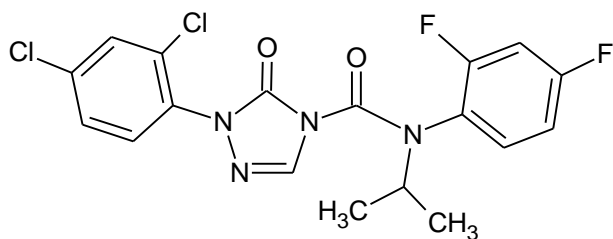
内堀 幸隆

第一章 緒論

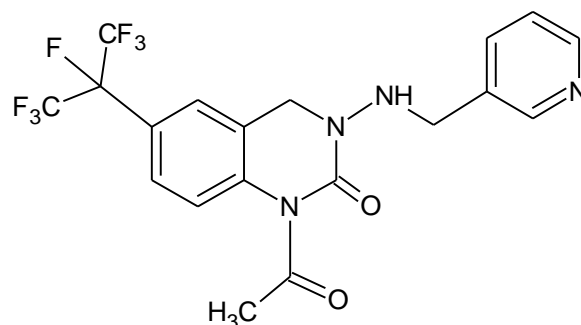
周期表第 17 属 (ハロゲン) の元素の中で最も原子量が小さい (約 19) フッ素原子は、水素原子 (1.20 Å) に近似した小さなファンデルワールス半径を持ち (1.35 Å)、電気陰性度は全元素中最大 (3.98) である。また平均的な炭素-水素の結合解離エネルギーが約 410 KJ/mol であるのに対して、炭素-フッ素結合は約 550 KJ/mol と大きいため結合の切断が困難である。さらにフッ素原子の導入により化合物の脂溶性が向上することも知られている。

このような特徴を持つフッ素原子を導入した含フッ素有機化合物は、特異的な性質を示し、生物活性物質としての医薬、農薬および液晶などの機能性材料をはじめとする様々な分野で利用されている。特に農薬の約 30%、医薬の約 20% がフッ素原子を含んでいると言われており¹⁾、近年の液晶化合物の多くが含フッ素化合物である。以下に、上市されたフッ素原子を含んだ製品の例を示す。

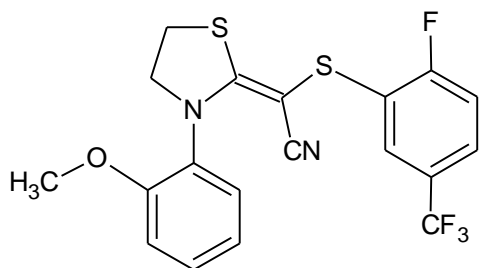
フッ素原子の導入によるミミック (擬似) 効果、脂溶性向上、安定性向上などが期待されるが、最近開発、上市された農薬であるイプフェンカルバゾン (除草剤)、ピリフルキナゾン (殺虫剤)、フルチアニル (殺菌剤) など²⁾にもフッ素が導入されている。



イプフェンカルバゾン

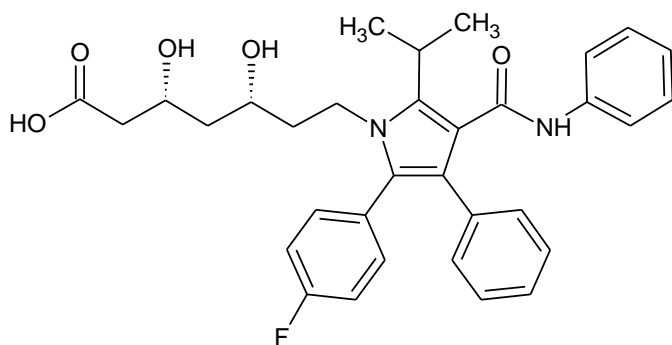


ピリフルキナゾン

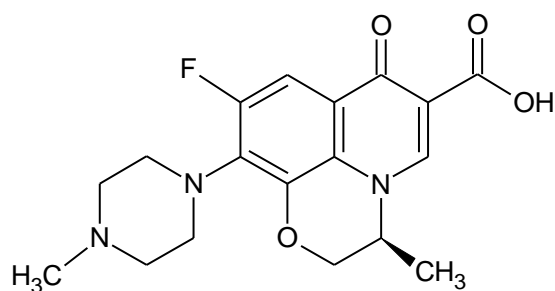


フルチアニル

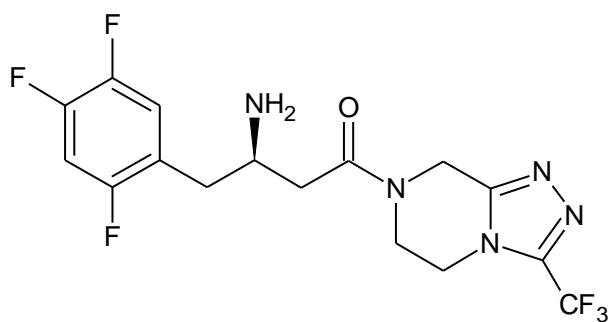
また、医薬品では、2011年11月30日に米国特許が満了するまで全世界で年間百数十億ドル以上の売上を誇ったブロックバスターであるアトルバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)をはじめとして、レボフロキサシン(抗菌剤)やシタグリプチン(血糖降下薬)など³⁾にもフッ素が導入されており、フッ素の特徴がそれぞれの医薬品の構造活性相関に活かされている。



アトルバスタチン

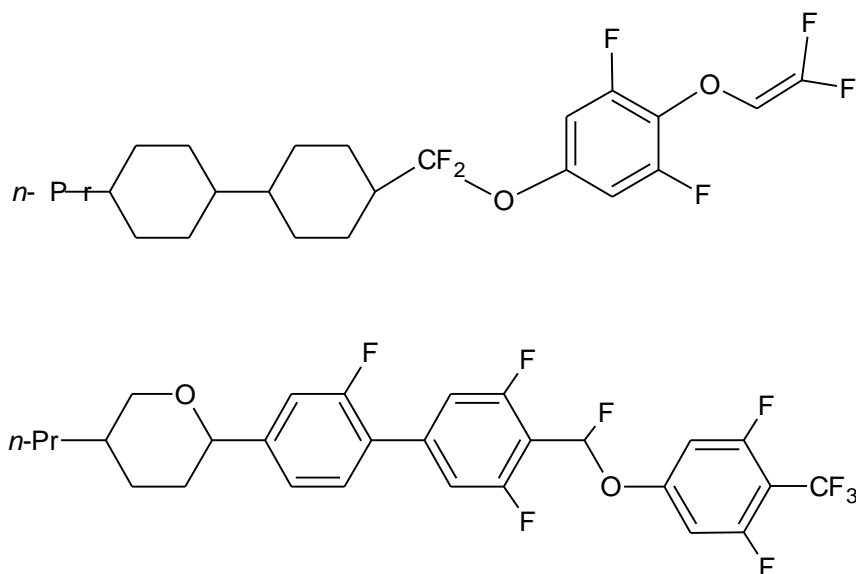


レボフロキサシン



シタグリプチン

電子材料分野では、液晶材料へのフッ素の導入により「高速応答性」、「高コントラスト性」、「低消費電力」および「他の材料との高い相溶性」などの機能が発現することが見出され、その後数多くの含フッ素液晶材料が開発・実用化された⁴⁾。近年実用化が進められている JNC 社とドイツ Merck 社の特許化合物⁵⁾を以下に例示する。

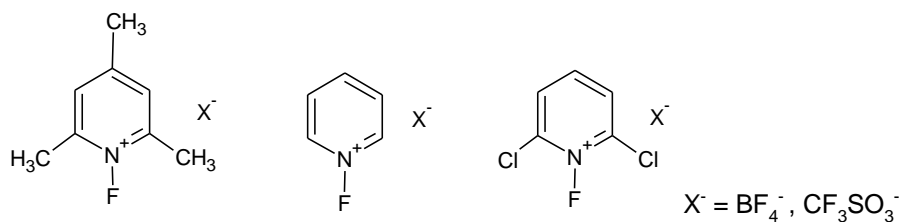


含フッ素化合物の実用例を簡単に紹介したが、そもそも含フッ素化合物は天然にはほとんど存在していないので、含フッ素化合物を得るためには、原料や合成中間体の段階でフッ素原子を導入（フッ素化）する必要がある。フッ素源（フッ素化剤）としては、フッ素ガス、フッ化水素（ガスまたは水溶液）が古くから知られている。しかし、これらのフッ素化剤は毒性や腐食性が強く、反応性が高いため、取扱いには特殊な反応装置や技術が必要である。そのため、実験室や製造現場で誰もが手軽に扱えて、選択的かつ高収率でフッ素化が進行するフッ素化剤の開発が望まれており、現在でもその開発が盛んに行われ、様々なタイプの有用なフッ素化剤が登場している。

フッ素化剤は、大きく2つの種類に分けることができる。一つは電子欠乏性のフッ素原子が反応活性種として働く求電子的フッ素化剤であり、もう一つはフッ素アニオンが反応活性種として働く求核的フッ素化剤である。

古くから知られている代表的な求電子的フッ素化剤はフッ素ガス（F₂）であるが⁶⁾、

反応性が極めて高く、強い毒性を示すため、限られた場所でしか取扱うことが出来ない。
 1986年に梅本らが報告した *N*-フルオロピリジニウム塩類が、容易に取り扱うことが出来る求電子のフッ素化剤である⁷⁾。これらは、安定な結晶で取扱いやすく、しかも高い反応性を有している。

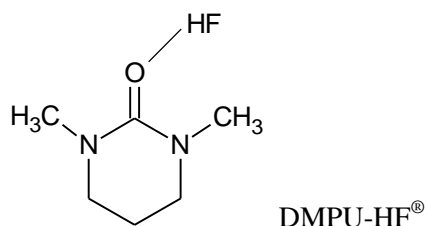


最近では、SelectFluor[®] (*N*-fluoro-*N'*-(chloromethyl)triethylenediamine bis(tetrafluoroborate))⁸⁾ や NFSI[®] (*N*-fluorobenzenesulfonimide)⁹⁾ も結晶として取扱うことができるフッ素化剤として実験室で広く用いられている。

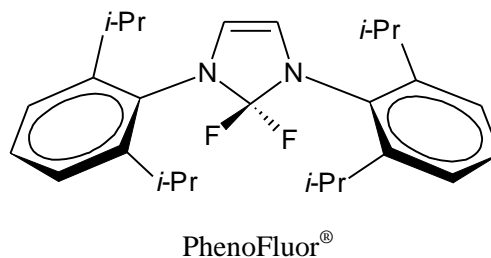
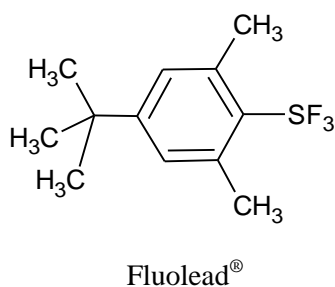


無機系の求核的フッ素化剤としては、HF、KF、CaF₂、CsF などが古くから知られている¹⁰⁾。HF は工業的にも使われているが¹¹⁾、毒性、腐食性が強く特殊な設備を必要とするため一般的ではなく、その利用は限定的である。KF、CaF₂、CsF は実験室などでも比較的よく使われているが¹²⁾、有機溶媒にほとんど溶解しないため、DMSO などの高極性溶媒の使用、高温・長時間の反応、選択性に欠けるなどの問題点が残る。一方、有機系求核的フッ素化剤として、^tBu₄NF¹³⁾、^tBu₄NHF₂¹⁴⁾、ピリジン・(HF)_n¹⁵⁾、などが開発されている。これらは極性溶媒中、比較的温和な条件下で反応する。最近開発された DMPU-HF[®] (1,3-dimethyl-3,4,5-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone hydrofluoride) は、Au 触媒共

存下、温和な条件で反応が進行し、アルキンを収率良くフルオロアルケンに変換する¹⁶⁾。



これまでに紹介した求核的フッ素化剤は、主として炭素-ハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素）を基質として炭素-フッ素に変換するハロゲン交換反応に使用される試薬である。これらに加えて、炭素-酸素結合を炭素-フッ素結合に変換する脱酸素的求核フッ素化剤によるフッ素導入法も古くから知られている。代表的なフッ素化剤として DAST (Et_2NSF_3)¹⁷⁾とその改良型である Deoxo-Fluor[®] ($(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-SF}_3$)¹⁸⁾ が、実験室で広く用いられている。最近梅本らにより報告された新規なフッ素化剤、Fluolead[®] (4-*tert*-butyl-2,6-dimethylphenylsulfur trifluoride)は、温和な条件下で水酸基およびカルボニル基をフッ素化する試薬である¹⁹⁾。更に Ritter らが開発した PhenoFluor[®] (*N,N'*-1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-2,2-difluoroimidazoline)の場合は、トルエン中でも CsF が共存するとフェノール化合物の脱酸素的フッ素化が収率良く進行する²⁰⁾。



Buchwald らによるホスフィン配位子-Pd 触媒と CsF を組み合わせたアリールトリフレート²¹⁾のフッ素化反応や、Hartwig らによる AgF₂ を用いた含窒素芳香環のフッ素化反応²²⁾に代表される新しい手法も最近報告されている。

以上、様々な求核的フッ素化剤を紹介したが、調製に多段階工程を必要としたり、イオン交換カラムで精製する必要がある、取り扱いが煩雑で収率も良くないなどの点で問題が残っている。さらに、DMSO や HMPA などの高極性溶媒中、高温、長時間反応する必要があり、収率や選択性も高くないなど²³⁾改善すべき点があることから、フッ素化剤としての優れた特徴を相補的にカバーすることができる異なるフッ素化剤の開発が強く望まれている。

著者は、容易に調製することができ、非極性溶媒にも溶解し、温和な条件下、高い選択性、高い収率でフッ素原子を導入することができる、プロセス化学的に有効な求核的フッ素化剤の開発を目的として、3種類のホスホニウム塩系フッ素化剤の開発に成功した。

ⁿBu₄PF + LiF (Tetra-*n*-butylphosphonium fluoride + Lithium fluoride)

ⁿBu₄PHF₂ (Tetra-*n*-butylphosphonium hydrogendifluoride)

ⁿBu₄PH₂F₃ (Tetra-*n*-butylphosphonium dihydrogentrifluoride)

以下、得られた知見を各章に分けて詳述する。

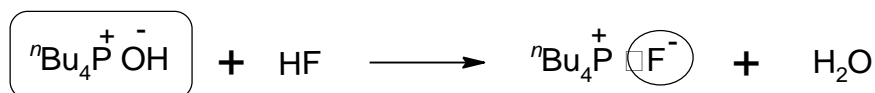
第二章 新規フッ素化剤の開発とその後の展開

良く知られている求核的フッ素化剤には、KF、KHF₂、CsF、ⁿBu₄NF、ⁿBu₄NHF₂、ピリジン・(HF)_n、DAST(Et₂NSF₃)そして Fluolead[®] (4-*tert*-butyl-2,6-dimethylphenylsulfur trifluoride)などがある。それらの多くは、DMF、DMSO、HMPA などの高極性溶媒中、高温、長時間反応する必要がありしばしば副反応も伴う。非極性溶媒にも可溶で選択性が高く、より温和な反応条件下高収率でフッ素化が進行する試薬の開発は重要であり、現在でも数多くの研究者がしのぎを削っている²⁴⁾。

有機ホスホニウム塩系のフッ素化剤として Leroy が初めて報告した ⁿBu₃MePF は、中程度の収率と選択性でフッ素化物を与えた²⁵⁾。また、Clark は Ph₄PF・HF を高極性溶媒中で使用すれば、様々なフッ素化反応を行うことができることを報告しており²⁶⁾、Landini は(*n*-alkyl)₄PF・(HF)_n (n=1, 2) の合成法を報告している²⁷⁾。しかし、これらのフッ素化剤の合成では多段階工程が必要であったり、イオン交換カラム、アセトニトリルによる抽出・精製など煩雑な作業が必要であり収率も決して高くない。

北興化学工業株式会社が工業化している入手容易な 40% ⁿBu₄POH 水溶液 (TBPH[®])²⁸⁾は、有機性の強アルカリ性物質で、種々の酸性物質と化学量論的に反応して対応するホスホニウム塩を与える。著者は、ⁿBu₄POH とフッ化水素酸を反応することで容易に ⁿBu₄PF が生成し、そのフッ素アニオンが求核的フッ素源となると考えた(Scheme 2-1)。

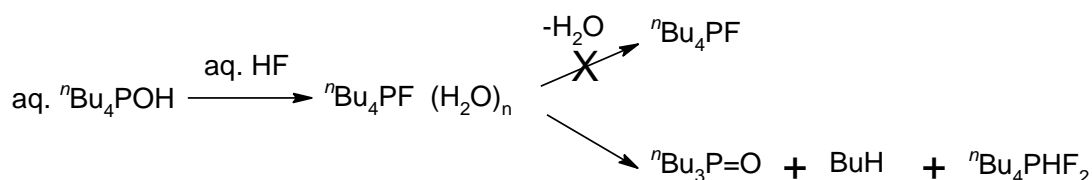
Scheme 2-1



先ず、40% ⁿBu₄POH 水溶液と 1 当量の 47% フッ化水素酸水溶液を反応させたところ、ⁿBu₄PF を水溶液の状態で定量的に得ることができた。次に室温・減圧条件下で水を留

去し、無水の ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ を得ようと試みたが、目的とする ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ は全く得られずに ${}^n\text{Bu}_3\text{PO}$ 、 BuH と ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ の混合物が得られた。また、 ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ の水溶液をクロロホルムなどで抽出しても単離することはできなかった。 ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ は水和物として安定であるが、水和水を強制的に留去すると、室温下でも ${}^n\text{Bu}_3\text{PO}$ と BuH に分解し、その際に生成する HF 分子が、残存する ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ と反応して ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ が生成するものと考えている(Scheme 2-2)。 ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ 水和物からの強制脱水工程で明らかになったこの挙動は、 Ph_4PF 水和物が約 $200\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱しても安定で分解することなく、クロロホルムによる抽出も可能であるといった事実²⁹⁾からは全く予想することができなかった。

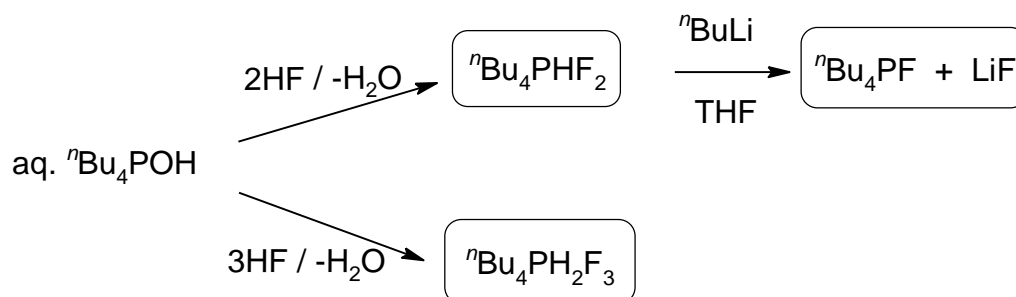
Scheme 2-2



次に 40% ${}^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液と 1 当量の 47% フッ化水素酸水溶液を反応させた後、さらに 1 当量の 47% フッ化水素酸水溶液を添加した。続いて、減圧下 $50\text{ }^\circ\text{C}$ で、5 時間かけて水を留去したところ、無水の無色透明液体である粗の ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (収量 101%) を得ることができた。このやや粘度のある液体を室温まで放冷すると固化し、融点 $30\sim 32\text{ }^\circ\text{C}$ の固体生成物が得られた(Scheme 2-3)。

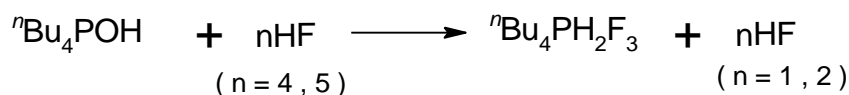
40% ${}^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液と 3 当量の 47% フッ化水素酸水溶液を反応させ、同じ様に水を留去したところ、無水の無色透明液体として ${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ を定量的に得ることができた。なお、 ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ を ${}^n\text{BuLi}$ と無水 THF 中で反応後溶媒を留去すると、無色液状の ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ と LiF の混合物が生成する(Scheme 2-3)。

Scheme 2-3



40% $^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液と 4 当量または 5 当量の 47% フッ化水素酸水溶液との反応も試みたが、対応する $^n\text{Bu}_4\text{PH}_3\text{F}_4$ や $^n\text{Bu}_4\text{PH}_4\text{F}_5$ などは得られず $^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ が生成した。 $^n\text{Bu}_4\text{PF}$ に対する HF の付加は 2 分子までで、3 分子以上の付加は進行しないものと考えている (Scheme 2-4)。

Scheme 2-4



新たに調製した 3 種類の無水ホスホニウムフルオライド塩は吸湿性を示し、水に自由に溶解するとともに、ベンゼン、キシレンなど、多くの非極性溶媒にも自由に溶ける。しかし、ヘキサンのような炭化水素系の溶媒には不溶であった。また、 $^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ と $^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ は、約 180°C まで加熱しても安定であり、室温で流動性を示すだけでなく多くの有機物質と混和するため、無溶媒反応への適用も可能である。

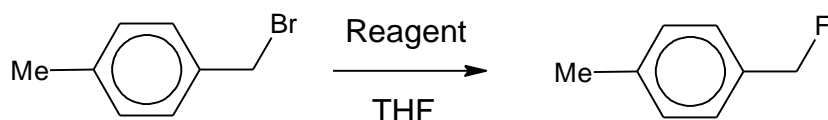
40% $^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液から 3 種類のホスホニウムフルオライド塩、 $^n\text{Bu}_4\text{PF}$ と LiF の混合物 (以下、**MF** (mono fluoride) と略称する)、 $^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (以下、**DF** (di fluoride) と略称する) および $^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ (以下、**TF** (tri fluoride) と略称する) を無水状態で定量的に調製する方法論を確立することができた。次章から、これらの試薬のフッ素化剤としての適応性を検討した経緯を順次論述する。

第三章 脂肪族化合物のフッ素化

著者が新たに開発した無水ホスホニウムフルオライド塩、**MF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ と LiF の混合物)、**DF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$) そして **TF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$) のフッ素化剤としての効果を検証するため様々な脂肪族化合物をフッ素化した。

初めに、反応性が高く求核的フッ素化を受け易いベンジル位のハロゲン交換反応を試みた。4-メチルベンジルブロマイドと **MF**、**DF** または **TF** をそれぞれ THF 中で反応させたところ、いずれも高い収率で 4-メチルベンジルフルオライドを得ることができた (Table 3-1)。**MF** は室温下わずか 15 分以内で反応が完結 (原料が消失) したが、**DF** は室温下 4 時間、**TF** では 60 °C まで反応温度を上げて 28 時間を要した。それぞれの反応時間から、フッ素化試薬としての反応性は **MF** > **DF** > **TF** の順であり、 ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}$ に付加する HF の数が多いほどフッ素化能力が低下することが示された。

Table 3-1. Fluorination of 4-methylbenzyl bromide

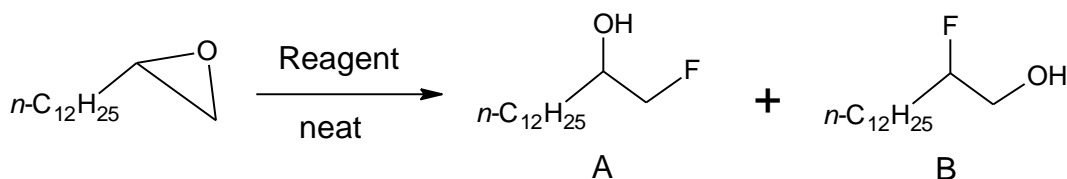


Entry	Reagent (3 equiv)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	MF	20	< 0.25	92
2	DF	20	4	99
3	TF	60	28	93

^a Isolated yield of 4-methylbenzyl fluoride.

続いてエポキシド誘導体のフッ素化を検討した。エポキシド誘導体のフッ素化は、エポキシ環 1 位あるいは 2 位の選択性が問題となる。単純な直鎖状 1,2-エポキシテトラデカンを基質としてフッ素化を検討した(Table 3-2)。無溶媒で反応したところ、いずれのフッ素化剤の場合も高い収率でフルオロヒドリン A と B が生成した。特に **MF** は反応性が高く、しかも高選択的にフルオロヒドリン A が主生成物として得られた。これは、フッ素アニオンが立体障害の小さい 1 位から S_N2 攻撃したことを示している。既知のフッ素化剤であるピリジン \cdot (HF) $_n$ ³⁰や SiF $_4$ ³¹の場合は、逆にエポキシ環 2 位の炭素をフッ素化している。また、KHF $_2$ -AlF $_3$ ³²や i Pr $_2$ NH \cdot (HF) $_3$ ³⁰の場合は、**MF** などと同様に立体的に空いている 1 位炭素を優先して S_N2 攻撃することが報告されている。

Table 3-2. Fluorination of 1,2-epoxytetradecane



Entry	Reagent (3 equiv)	Temp. (°C)	Time (h)	Total Yield (%) ^a	Ratio (A : B) ^b
1	MF	20	20	92	97 : 3
2	DF	100	4	99	93 : 7
3	TF	100	10	93	78 : 22

^a Yield as a mixture of A and B.

^b By ^{19}F NMR.

次にアルキルトシレートと **DF** との反応の結果を Table 3-3 に示す。1 級トシレートである *n*-テトラデカントシレートとの反応では 95%の収率でフッ素化体が得られ、トシルオキシ基、あるいはフッ素が脱離したテトラデセン類は全く確認されなかった(Entry

1)。2級のとシレートとの反応においても、選択性良く 86%の収率でフッ素化体が生成した(Entry 2)。従来より使用されているフッ素化剤である ${}^n\text{Bu}_4\text{NF}$ の場合にはテトラデセン類が 26%も生成したことから(Entry 3)、**DF** の結果(Entry 2、5%のテトラデセンが副生)は、非常に高い選択性を示している。

Table 3-3. Fluorination of alkyl tosylates

$$\text{R-OTs} \quad \text{or} \quad \begin{array}{c} \text{OTs} \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{R}' \end{array} \xrightarrow[\text{THF} \quad 20^\circ\text{C}]{\text{Reagent}} \quad \text{R-F} \quad \text{or} \quad \begin{array}{c} \text{F} \\ | \\ \text{R} - \text{C} - \text{R}' \end{array}$$

Entry	Substrate	Reagent (3 equiv)	Time (h)	Product & yield (%) ^a	
				Fluoride	Tetradecenes
1	$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{OTs}$	DF	15	$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{F}$ / 95	0
2	$\begin{array}{c} \text{OTs} \\ \\ n\text{-C}_{12}\text{H}_{25} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	DF	10	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ n\text{-C}_{12}\text{H}_{25} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$ / 86	5
3	$\begin{array}{c} \text{OTs} \\ \\ n\text{-C}_{12}\text{H}_{25} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$	${}^n\text{Bu}_4\text{NF}$	5	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ n\text{-C}_{12}\text{H}_{25} - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$ / 56	26

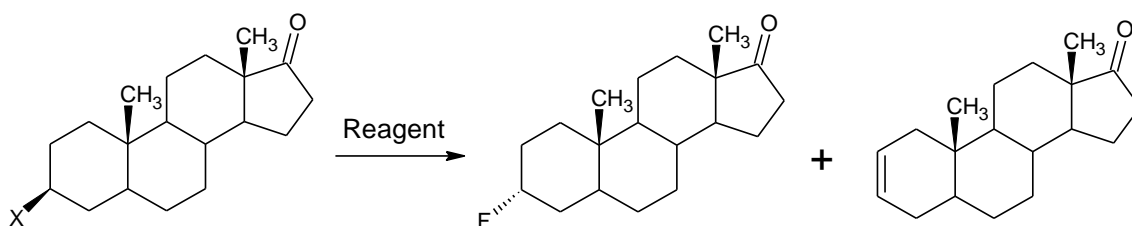
^a Isolated yield.

ステロイド系の2級アルコールは、脱離基の置換位置によってはフッ素化より脱離反応が優先するので、フッ素化を選択的に進行させる事が困難である。例えば Meakins らは、*N*-メチルピロリジン中、80 °Cで3β-ヒドロキシ-アンドロスタン-17-オンのとシレートを ${}^n\text{Bu}_4\text{NF}$ でフッ素化すると、3αフッ素化体が 67%生成するとともに脱離体が 30%副生することを報告している(Table 3-4, Entry 1)³³⁾。一方、3β-ヒドロキシ-アンドロスタン-17-オンのとシレート体とメシレート体の **DF** によるフッ素化は、THF 中、60 °C、10時間で完結し、それぞれ 77%と 80%の単離収率で3αフッ素化体が得られた。同時に脱

離体も 15%程度副生した(Entry 2)。

より強い反応条件を必要とする水酸基(OH)の脱酸素的フッ素化反応では DAST (Et₂NSF₃)がよく用いられる。Meakins らは、3β-ヒドロキシ-アンドロスタン-17-オンをジクロロメタン中、20 °Cで DAST と反応すると、3αフッ素化体が47%、脱離体が44%で生成することを報告している(Entry 3)³³⁾。著者は、2当量の MsF 共存下、3当量の DF を無溶媒、80 °C、5時間反応した。その結果、3αフッ素化体を82%の収率で単離することができた。脱離体は12%副生成したが、選択性が格段に改善されており特筆に値する(Entry 4)。

Table 3-4. Fluorination of 3β -oxy derivatives of androstan-17-one



Entry	Reagent	X of substrate	Yield (%)	3 α Fluoride	2,3-Ene
1	ⁿBu₄NF^a	OTs		67	30
2	DF^b	OTs		77	15
		OMs		80	16
3	DAST^c	OH		47	44
4	DF + MsF^d	OH		82	12

^a In *N*-methylpyrrolidine at 80 °C (see ref. 33).

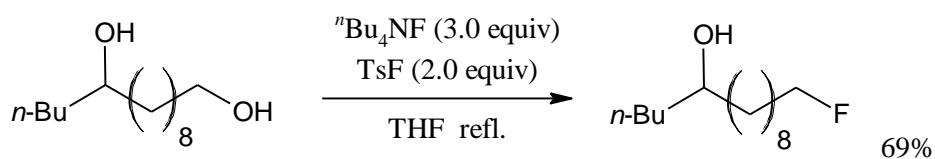
^b In THF at 60 °C for 10 h.

^c In CH₂Cl₂ at 20 °C (see ref. 33).

^d 3 equiv of DF and 2 equiv of MsF were used at 80 °C for 5 h (without solvent).

ところで吉岡らは、MsF または TsF 共存下、 ${}^t\text{Bu}_4\text{NF}$ を用いた脂肪族アルコール類の脱酸素的フッ素化反応を報告している。この場合、第二級あるいは第三級水酸基のフッ素化は全く進行しなかったが、第一級水酸基のフッ素化が選択的に収率良く進行した (Scheme 3-1)³⁴⁾。

Scheme 3-1



従って、**DF** と MsF を組み合わせて 3 β -ヒドロキシ-アンドロスタン-17-オンの二級水酸基を脱酸素的フッ素化することができる本研究の成果は、有機合成化学的な観点のみならずプロセス化学的にも重要である。

以上、著者が新たに開発した無水ホスホニウムフルオライド塩 **MF** (${}^t\text{Bu}_4\text{PF}$ と LiF の混合物)、**DF** (${}^t\text{Bu}_4\text{PHF}_2$) そして **TF** (${}^t\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$) は、親油性が高く使い易いフッ素化剤であり、様々な脂肪族化合物を収率良く高選択的にフッ素化することが明らかになった。

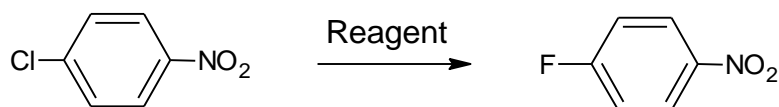
第四章 芳香族化合物のフッ素化

塩素、臭素あるいはニトロ基などの適当な脱離基が置換した芳香族化合物の求核的フッ素化反応では、**KF** や **CsF** が使用されることが多いが、通常、**DMSO** やスルホランなど、高極性、高沸点の非プロトン性溶媒中、150 °C以上の高温で長時間反応する必要がある³⁵⁾。従って、金属フッ化物の強い塩基性も相まって、基質の分解がしばしば問題となる。近年、^t**Bu**₄**NHF**₂ や **Ph**₄**PHF**₂ のような塩基性を抑えたフルオライド塩のフッ素化剤が開発されたが、^t**Bu**₄**NHF**₂ は **THF** と **HMPA** の混合溶媒中で反応しなければならず³⁶⁾、また、**Ph**₄**PHF**₂ はアセトニトリルや **DMF** のような極性溶媒中で使用する³⁷⁾。さらに、^t**Bu**₄**PBr** や **Ph**₄**PBr** を相間移動触媒として **KF** を用いるフッ素化方法³⁸⁾、**Ph**₄**PBr** と 18-クラウン-6 の存在下で **KF** を用いるフッ素化方法³⁹⁾も開発されている。

本章では、**MF** (^t**Bu**₄**PF** と **LiF** の混合物)、**DF** (^t**Bu**₄**PHF**₂) または **TF** (^t**Bu**₄**PH**₂**F**₃) を用いた種々の芳香族化合物のフッ素化反応について詳述する。

著者は、芳香族フッ素化反応の基質として良く使用される 4-クロロニトロベンゼンと **DF** (^t**Bu**₄**PHF**₂) または **TF** (^t**Bu**₄**PH**₂**F**₃) との反応を検討した(Table 4-1)。**DF** を 3 当量使用したところ、**DMSO** やアセトニトリルのような極性溶媒中よりも、非極性溶媒であるキシレン中で効率良く進行し、140 °Cに加熱するとわずか2時間で、4-フルオロニトロベンゼンが90%の収率で得られた(Entries 1~3 vs Entry 4)。なお、反応の完結に要する時間は長くなるが(2時間から8時間)、**DF** の使用量を2当量まで減量することもできた(Entries 5 and 6)。一方 **TF** の場合には、キシレン中 140 °Cで反応完結までに15時間を要したことから、芳香族クロライドのフッ素化反応でも **DF** の方が **TF** より高い活性を示すことが明らかとなった(Entry 4 vs 7)。古典的なフッ素化剤である **KF** の場合には **DMSO** 中 190 °Cに加熱する必要があり、フッ素化物の収率も72%であることと比較すると(Entry 8)³⁵⁾**DF** は特に反応性が高い。

Table 4-1. Fluorination of 4-Chloronitrobenzene



Entry	Reagent (equiv)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	DF (3.0)	DMSO	140	2	79
2	DF (3.0)	MeCN	80	12	80
3	DF (3.0)	THF	70	28	80
4	DF (3.0)	xylene	140	2	90
5	DF (2.0)	xylene	140	8	90
6	DF (1.0)	xylene	140	12	67 ^b
7	TF (3.0)	xylene	140	15	90
8 ^c	KF(2.0)	DMSO	190	14	72

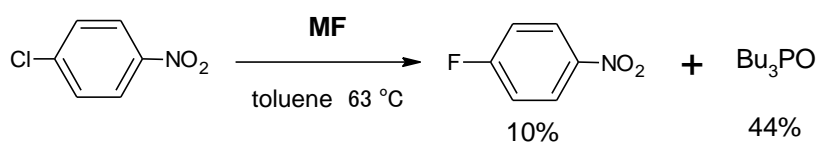
^a Isolated yield.

^b A small amount of 4-chloronitrobenzene (20%) was recovered.

^c See ref. 35.

第三章脂肪族化合物のフッ素化で最も高い活性を示した **MF** を用いた 4-クロロニトロベンゼンのフッ素化反応では、4-フルオロニトロベンゼンはわずか 10% しか確認できず、**MF** が分解したと考えられる Bu_3PO が 44% 生成した(Scheme 4-1)。

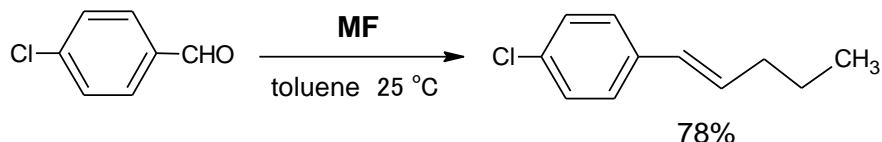
Scheme 4-1



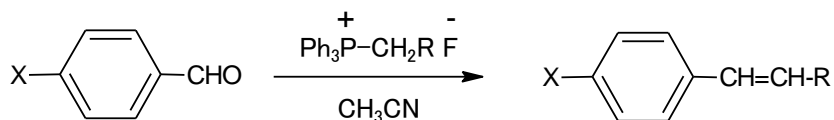
同様に 4-クロロベンズアルデヒドと **MF** との反応では、4-フルオロベンズアルデヒドは全く得られず、4-(1-ペンテニル)クロロベンゼンが生成した(78%, Scheme 4-2)。これは、**MF** ($n\text{Bu}_4\text{PF} + \text{LiF}$) が Wittig 試薬と同じ様に作用してアルデヒドと反応したのと考えている。なお類似の反応は、 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{F}^-$ と芳香族アルデヒドとの間でも進行する (Scheme 4-3)⁴⁰。

さらに 4-クロロベンズニトリルと **MF** との反応では、4-クロロフェニルブチルケトンが主生成物として得られ(収率 68%)、4-フルオロベンズニトリルの収率はわずか 12%であった(Scheme 4-4)。第三章で述べた 4-メチルベンジルブロマイドや 1,2-エポキシテトラデカンと **MF** との反応は良好に進行し、それぞれ対応するフッ素化体を得ることができたが、アルデヒドやシアノ基をもつ芳香族化合物では、**MF** は Wittig 試薬と同じ様に作用するため求核的ハロゲン交換反応の試剤としては適さない事が明らかとなった。

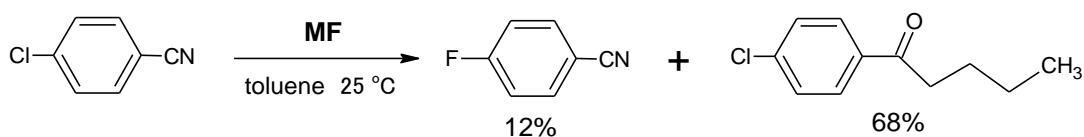
Scheme 4-2



Scheme 4-3



Scheme 4-4



次に、**DF** または **TF** を用いて様々な芳香族ハロゲン化合物のフッ素化反応を検討した(Table 4-2)。いずれも比較的温和な反応条件で反応が進行したが、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンと **DF** との反応ではタール状の分解物が生成した(Entry 3)。なお、**TF** を用いたところ低収率ではあるが(40%)目的とする 1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼンが得られた(Entry 4)。従って、基質によっては **DF** と **TF** を使い分けることで良い結果が得られる可能性があり、二者択一的な試薬のバリエーションを提供することができたものと考えている。Entry 5 から 8 のベンゾニトリル誘導体も **DF** または **TF** を使用することでそれぞれ塩素がフッ素に置換した成績体を得ることができた。なお、これらの反応でトルエンを溶媒としたのは、それぞれのフッ素化成績体の沸点がキシレンと近似していたため、反応系からの分離・精製を考慮した措置である。

次に芳香族ニトロ化合物を基質とした場合に、**DF** との反応で芳香族ニトロ基が脱離基として作用する事例を示す。Entries 1~4 に示したように、1-ブromo-4-ニトロベンゼン、1-クロロ-2-ニトロベンゼンと 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンでは臭素や塩素が脱離基として作用したが、2-クロロ-6-ニトロベンゾニトリル(Entry 9)、1,2,4,5-テトラクロロ-3-ニトロベンゼン(Entry 10)、1,2-ジニトロベンゼン(Entry 11)、2-ニトロベンゾニトリル(Entry 12)そして 4-ニトロベンゾニトリル(Entry 13)の場合には、いずれもニトロ基が脱離基として作用し、それぞれ良好な収率で対応するフッ素化体が生成した。2-クロロ-6-ニトロベンゾニトリル(Entry 9)は、脱塩素フッ素化反応により 2-フルオロ-6-ニトロベンゾニトリルが生成する可能性と、脱ニトロフッ素化反応が進行して 2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリルが得られる、あるいは、脱塩素フッ素化と脱ニトロフッ素化反応が同時進行してジフッ素化体が生成する可能性がある。この基質を DMSO 中、 RbF^{18} でフッ素化すると、ニトロ基がフッ素に置換した生成物が 55%、塩素で反応したものが 17% で生成することが報告されている(Scheme 4-5)⁴¹⁾。しかしキシレン中 **DF** との反応では、**DF** を過剰に (3 equiv) 使用したにもかかわらず、ニトロ基のみがフッ素に置換した 2-

クロロ-6-フルオロベンズニトリルが高収率(94%)で生成した(Entry 9)。

Scheme 4-5

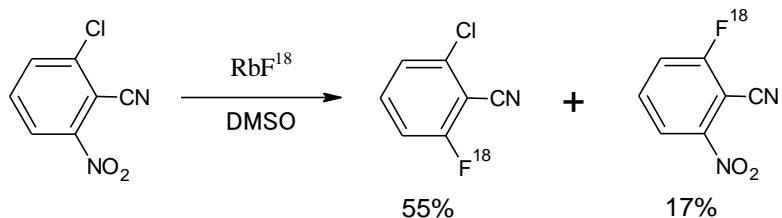
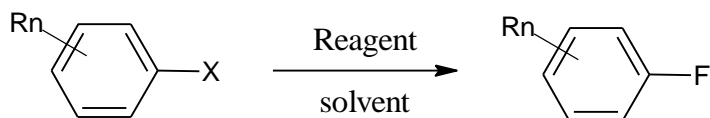
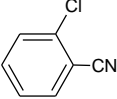
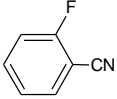
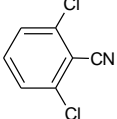
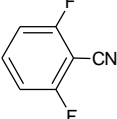
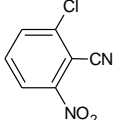
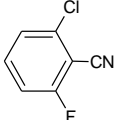
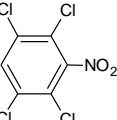
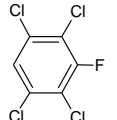
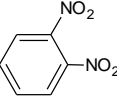
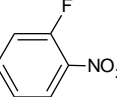
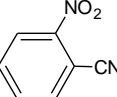
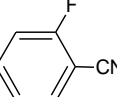
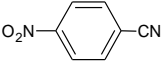
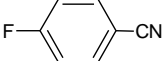


Table 4-2. Fluorination of Aromatic Substrates with **DF** or **TF**



Entry	Substrate (5 mmol)	Reagent (15 mmol)	Solvent (2 mL)	Temp. (°C)	Time (h)	Product	Yield (%) ^a
1	<chem>Br-c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	DF	xylene	140	3	<chem>F-c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	89
2	<chem>Clc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	DF	xylene	140	4	<chem>Fc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	77
3	<chem>O=[N+]([O-])c1cc(Cl)cc([N+](=O)[O-])c1</chem>	DF	xylene	140	4	(tarry substance)	-
4	<chem>O=[N+]([O-])c1cc(Cl)cc([N+](=O)[O-])c1</chem>	TF	xylene	100	5	<chem>O=[N+]([O-])c1cc(F)cc([N+](=O)[O-])c1</chem>	40
5	<chem>Clc1ccc(C#N)cc1</chem>	DF	toluene	110	26	<chem>Fc1ccc(C#N)cc1</chem>	90
6	<chem>Clc1ccc(C#N)cc1</chem>	TF	toluene	110	40	<chem>Fc1ccc(C#N)cc1</chem>	91

7		DF	toluene	110	62		80
8		DF^b	toluene	110	21		76
9		DF	xylene	80	1.5		94
10		DF	toluene	100	1.5		88
11		DF	toluene	50	6		77
12		DF	toluene	110	3		96
13		DF	toluene	110	7		86

^a Isolated yield.

^b 20 mmol (4 equiv) of **DF** were used.

以上、**DF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$) と **TF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$) は、様々な芳香族化合物の脱ハロゲンフッ素化や脱ニトロフッ素化反応において、良好な収率で高選択的に対応するフッ化物を与える有用なフッ素化剤であることが明らかになった。特に、キシレンやトルエンなどのような非極性溶媒中でも、比較的温和な条件でフッ素化が進行する点が、これまでのフッ素化剤とは異なる大きな特徴である。

第五章 含窒素芳香環化合物のフッ素化

ヘテロ環上塩素原子が求核置換されるフッ素化反応のフッ素化試薬としては、**KF**⁴²⁾が良く使用されているが、そもそも報告例は少ない。**DMF**、*N*-メチルピロリジン、ジメチルスルホンまたはスルホランなどの高極性、高沸点溶媒中、200 °C以上に加熱する反応も多く、基質の分解などの問題が残る。近年、クラウンエーテル存在下、フッ化アルカリ金属またはフッ化アルカリ土類金属を用いる方法が開発された。例えば **KF** による 2,4-ジクロロピリミジンのフッ素化⁴³⁾、**CsF** を用いたクロロキノキサリン、クロロピラゾールのフッ素化⁴⁴⁾などが報告されている。

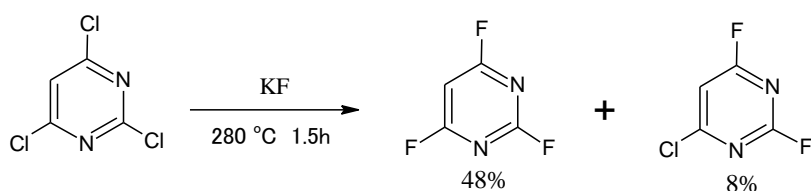
本章では、**DF** (ⁿBu₄PHF₂) または **TF** (ⁿBu₄PH₂F₃) を用いた様々な含窒素芳香環化合物のフッ素化反応について述べる。

Hamer らは、**DMSO** 中 **KF** と 2-クロロキノリンを 190~200 °C で 3~4 日間反応し、2-フルオロキノリンを収率 60% で得ている⁴⁵⁾。これに対して、2-クロロキノリンをキシレン中 140 °C で **DF** と反応したところ、反応はわずか 2 時間で完結し、2-フルオロキノリンが収率 99% で生成した(**Table 5-1, Entry 1**)。2-クロロ-5-ニトロピリジンと **DF** の反応では、トルエン中、80 °C、1.5 時間でタール状の分解物が生成したが(**Entry 2**)、**TF** を用いたところ、トルエン中、110 °C、2 時間で反応が完結し、目的とする 2-フルオロ-5-ニトロピリジンを 95% の収率で得ることができた(**Entry 3**)。2-クロロ-3-ニトロピリジンの場合も同様に、**DF** ではタール状物質が生成したが、**TF** の使用により低収率ながら (36%) 目的とする 2-フルオロ-3-ニトロピリジンが得られた(**Entries 4 and 5**)。すなわち、第 3 章および第 4 章でも記述したように、基質の反応性に依存して **DF** と **TF** を使い分けるとフッ素化が良好に進行する可能性が示されている。なお、**Entries 2** から **5** の反応では、ニトロ基が脱離基として反応した生成物は全く確認されていない。

次に **DF** または **TF** を用いたフッ素化を無溶媒で実施した結果を示す。2,4,6-トリクロ

ロピリミジンと 6 当量の **DF** を 50 °C、4 時間無溶媒で反応したところ、2,4,6-トリフルオロピリミジンが単一の生成物として得られた(Entry 6, 85%)。Ivin らは、**KF** をフッ素化剤として、無溶媒、280 °C、1.5 時間反応するとトリフルオロ体とジフルオロ体がそれぞれ 48%と 8%の比率で生成することを報告している(Scheme 5-1)⁴⁶⁾。これと比較すると **DF** では選択性、収率ともに大きく改善されていることは明白である。なお、沸点が 98~100 °C の 2,4,6-トリフルオロピリミジンは、沸点が近似したトルエンからの分離・精製が困難であるが、無溶媒で反応した後、沸点の低い非極性溶媒で抽出すれば生成物を容易に単離できる。

Scheme 5-1

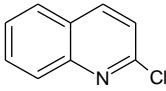
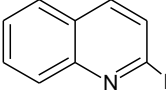
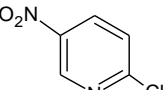
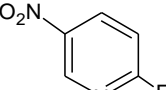
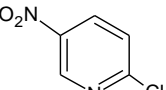
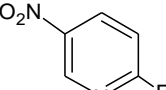
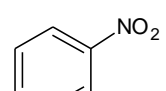
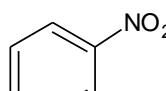
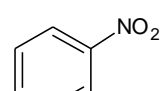
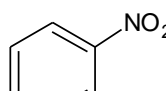
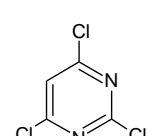
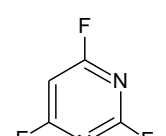
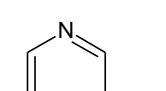
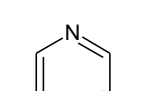
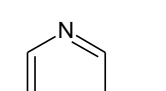
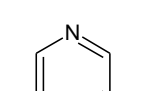
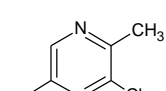
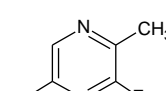
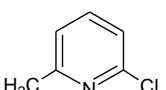
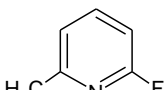
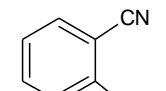
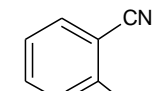
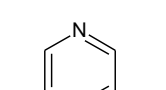
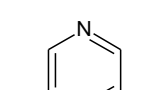


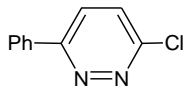
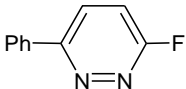
2-クロロピラジンと **DF** の反応は、100 °C、2 時間で完結し 2-フルオロピラジンが収率 93% で得られた(Entry 7)が、**TF** では反応完結に 140 °C、23 時間を要した(Entry 8, 81%)。無溶媒で反応した場合も、基本的にフッ素化の反応性はトルエン中と同様に **DF** が **TF** より高い。

2-クロロ-3,6-ジメチルピラジン(Entry 9)および 2-クロロ-6-メチルピリジン(Entry 10)と **DF** との反応は特異的に進行が遅く、前者は 100 °C、50 時間、後者は 140 °C、96 時間を要した。これはメチル基の穏やかな電子供与性が影響しているものと考えている。

なお、2-クロロ-3-シアノピリジン(Entry 11)、2,6-ジクロロピラジン(Entry 12)そして 3-クロロ-6-フェニルピリダジン(Entry 13)を基質とした場合には **DF** による無溶媒フッ素化反応は速やかに進行し、それぞれ対応するフッ化物が良好な収率で得られた。

Table 5-1. Fluorination of *N*-Heterocycles with **DF** or **TF**

Entry	Substrate (5 mmol)	Reagent (15 mmol)	Solvent (2 mL)	Temp. (°C)	Time (h)	Product	Yield (%) ^a
1		DF	xylene	140	2		99
2		DF	toluene	80	1.5		(tar)
3		TF	toluene	110	2		95
4		DF	toluene	80	2		(tar)
5		TF	toluene	110	11		36
6		DF^b	none	50	4		85
7		DF	none	100	2		93
8		TF	none	140	23		81
9		DF	none	100	50		91
10		DF	none	140	96		72
11		DF	none	80	2		88
12		DF^c	none	80	1		85

13		DF	none	100	2		89
----	---	-----------	------	-----	---	---	----

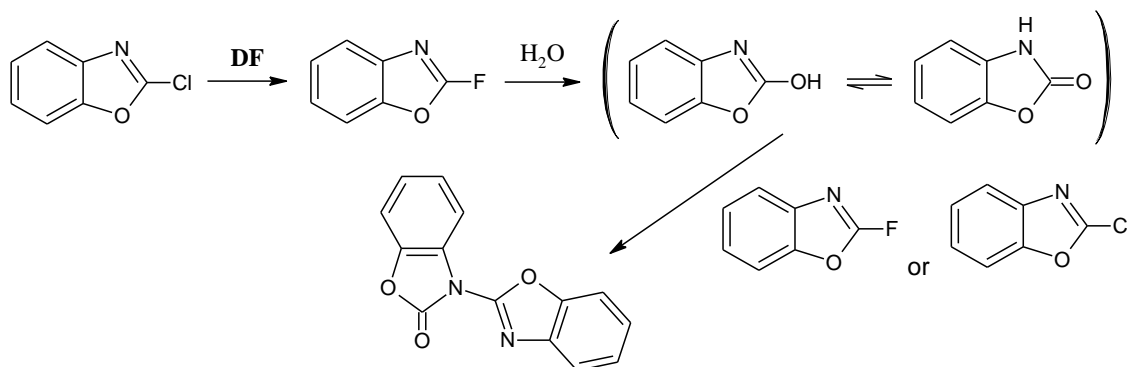
^a Isolated yield.

^b 30 mmol (6 equiv) of **DF** were used.

^c 20 mmol (4 equiv) of **DF** were used.

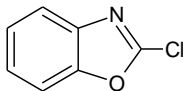
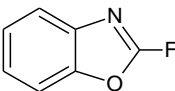
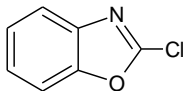
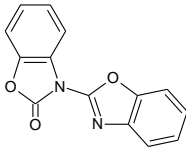
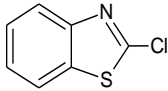
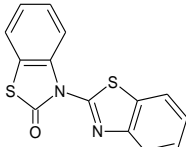
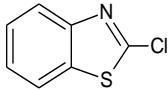
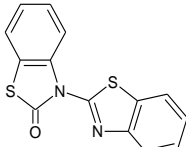
2-クロロベンゾオキサゾールと 3 当量の **TF** を無溶媒、50 °C、11 時間反応したところ、2-フルオロベンゾオキサゾールが 74%の収率で生成した(Table 5-2, Entry 1)。一方、3 当量の **DF** と室温で反応した場合には、目的とするフッ化物は全く得られず、1-(2-ベンゾオキサゾイル)ベンゾオキサゾリンが 65%の収率で単離された(Entry 2)。これは、一旦生成した 2-フルオロ体が後処理中に加水分解を受け、原料の 2-クロロ体もしくは生成物である 2-フルオロ体とカップリングしたと考えれば合理的である(Scheme 5-2)。

Scheme 5-2



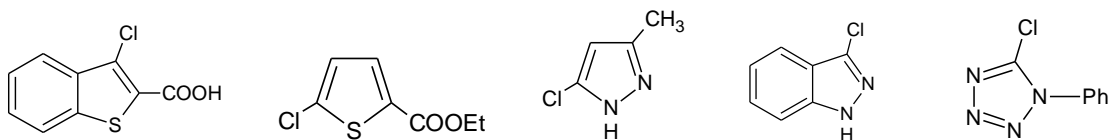
さらに 2-クロロベンゾチアゾールを基質としたところ、**DF** の反応で対応する 1-(2-ベンゾチアゾイル)ベンゾチアゾリンが 67%の収率で得られた(Entry 3)。また、**TF** を用いた場合には収率はわずか 33%であったが(Entry 4)、原料および他の生成物は単離回収されておらず、反応の詳細は明らかにできなかった。

Table 5-2. Fluorination of Fused *N*-Heterocycles with **DF** or **TF** without solvent

Entry	Substrate (5 mmol)	Reagent (15 mmol)	Temp. (°C)	Time (h)	Product	Yield (%) ^a
1		TF	50	11		74
2		DF	rt	24		65
3		DF	100	2.5		67
4		TF	100	13		33

^a Isolated yield.

無溶媒、100~140 °Cで24時間**DF**と反応しても生成物は全く得られなかった（原料回収）基質を以下に示す。上述したベンゾオキサゾール誘導体やベンゾチアゾール誘導体と同様に塩素が電子リッチな5員環複素環上に置換しているため、脱離能を含む反応性が乏しいものと考察している。



以上、**DF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$) そして **TF** (${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$) は、様々な塩素化含窒素芳香環化合物の脱ハロゲンフッ素化反応においても、有用なフッ素化剤であることを明らかにした。近年、医薬品や農薬の分野で含フッ素複素環化合物の開発が増えている中で、本研究の成果により、フッ素を導入する際の有用な試剤と方法論を提供することができた。特に、キシレンやトルエンのような非極性溶媒中、比較的温和な条件下、良好にフッ素化が進行すること、加えて無溶媒でも反応が進行することは大きな長所である。

第六章 アルケン化合物のハロフッ素化

アルケン誘導体のハロフッ素化は、医薬品や農薬の中間体や原体の合成工程でフッ素原子を導入する重要な方法の一つである。ハロフッ素化は、ハロゲンフルオライド (ClF、BrF、IF)⁴⁷⁾ または適切なフッ素化試薬と *N*-ハロアミドまたは *N*-ハロイミドのようなハロゲン源を組み合わせると進行させることができる⁴⁸⁾。最近では、SiF₄⁴⁹⁾ や Bu₄NH₂F₃⁵⁰⁾ が、酸に敏感な官能基を持つアルケン誘導体のハロフッ素化に使われている。また、無水フッ化水素⁵¹⁾ や AlF₃ と NH₃・HF の組み合わせ⁵²⁾ が、ハロフルオロアルコールの合成に利用されており、前者は不飽和ステロイド系アルコールのブロモフッ素化、後者は *trans*-2-ブタノールのヨードフッ素化への適用事例が示されている。

本章では、*N*-ハロカルボイミドの共存下、**TF** ("Bu₄PH₂F₃) を用いた様々なアルケン化合物のハロフッ素化反応について詳述する。

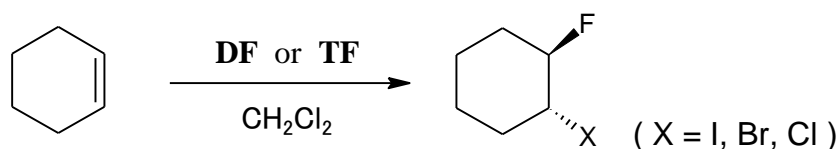
最初に、*N*-ハロカルボイミド共存下 **DF** ("Bu₄PHF₂) または **TF** ("Bu₄PH₂F₃) によるシクロヘキサンのハロフッ素化を検討した (Table 6-1)。*N*-ヨードスクシンイミド (NIS) の共存下で **TF** を反応したところ、室温 (20~25 °C)、4 時間で *trans*-1-フルオロ-2-ヨードシクロヘキサンが 86% の収率で得られた (Entry 1)。同様に *N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を使用した場合にも、室温、4 時間で *trans*-1-ブロモ-2-フルオロシクロヘキサンが 75% の収率で生成した (Entry 2)。さらに、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (DBH) と **TF** を組み合わせた反応は 0 °C、1 時間で完結し、収率 77% で *trans*-1-ブロモ-2-フルオロシクロヘキサンが得られた (Entry 3)。一方、*N*-クロロスクシンイミド (NCS) は反応性が低く、室温下、反応完結 (原料消失) までに 30 時間を要した。原料は消失したものの *trans*-1-クロロ-2-フルオロシクロヘキサンは 20% しか得られず、1,2-ジクロロシクロヘキサンの副生 (13%) と多数の高沸点生成物の副生が認められた (Entry 4)。

DF と NIS を組み合わせると、室温、24 時間で収率 58% (Entry 5)、NBS では室温、20

時間で収率 50%(Entry 6)でそれぞれ対応するハロフッ素化誘導体が得られた。なお、NCS の場合は **TF** と同様に低収率であり多数の副生成物が認められた(Entry 7)。

これらの結果から、**TF** は **DF** よりハロフッ素化反応に対する反応性が高いことが判った。第三章の脂肪族、第四章の芳香族そして第五章の含窒素芳香環化合物の求核的フッ素化においては **DF** が **TF** より反応性が高いことが示されたが、アルケン化合物のハロフッ素化反応では、逆に **TF** が良好な反応性を示した。これを受けて、以下、**TF** を用いて検討した結果をまとめる。

Table 6-1. Halofluorination of Cyclohexene^a



Entry	Reagent	Halocarboimide	Temp.(°C)	Time (h)	Product X	Yield (%) ^b
1	TF	NIS	20-25	4	I	86
2	TF	NBS	20-25	4	Br	75
3	TF	DBH	0	1	Br	77
4	TF	NCS	20-25	30	Cl	20
5	DF	NIS	20-25	24	I	58
6	DF	NBS	20-25	20	Br	50
7	DF	NCS	20-25	24	Cl	13

^a The reaction was performed with cyclohexene (5 mmol), NIS, NBS or NCS (10 mmol) and **TF** or **DF** (10 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) except for entry 3 (DBH (7.5 mmol) and **TF** (7.5 mmol)).

^b Isolated yield.

シクロオクテンと NIS 共存下 **TF** との反応は加熱が必要で、ジクロロエタン中、60 °C、5 時間で *trans*-1-フルオロ-2-ヨードシクロオクタンが収率 78% で生成した (Table 6-2, Entry 1)。DBH 共存下では **TF** との反応は速やかに進行し、ジクロロメタン中、0 °C、1 時間で *trans*-1-ブロモ-2-フルオロシクロオクタンが得られた (61%, Entry 2)。

1-メチル-1-シクロヘキセンを基質とした場合には位置選択性が問題となるが、NIS 共存下 **TF** との反応はジクロロメタン中、室温、4 時間で Markovnikov 則に従って位置選択的に進行し、1-フルオロ-1-メチル-2-ヨードシクロヘキサンが単一の生成物として得られた (91%, Entry 3)。DBH と **TF** を組み合わせた反応でも同様に、単一の生成物として 1-ブロモ-2-フルオロ-2-メチルシクロヘキサンが生成した (83%, Entry 4)。さらに 3-フェニル-1-プロペン (Entries 5 and 6)、2-フェニル-1-プロペン (Entries 7 and 8) そして 1-ドデセン (Entries 9 and 10) を基質とした場合も、反応は位置選択的に進行した。

次に酸性条件下では容易にポリマー化するインデンを基質として反応した。NIS 共存下 **TF** との反応は良好に進行し、*trans*-1-フルオロ-2-ヨードインダンが収率 68% でポリマー化することなく生成した (Entry 11)。DBH の場合も、対応する *trans*-2-ブロモ-1-フルオロインダンが収率 74% で良好に得られた (Entry 12)。

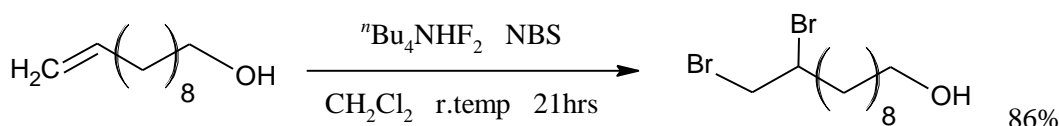
10-ウンデセン酸メチルエステルを NIS 共存下 **TF** とジクロロメタン中、40 °C、3 時間反応したところ、加水分解の併発もなく 10-フルオロ-11-ヨードウンデカン酸メチルエステルに収率 88% で変換され (Entry 13)、DBH と **TF** との反応では 11-ブロモ-10-フルオロウンデカン酸メチルエステルが収率 72% で得られた (Entry 14)。

分子内にエポキシドが共存する基質のフッ素化では、第 3 章で述べた **DF** を用いた反応 (Table 3-2) や ⁱPr₂NEt 存在下における SiF₄ の反応⁵³⁾ の様にエポキシドが開裂してフルオロヒドリン体が生成する。Kuroboshi らは、NIS 共存下 Bu₄NH₂F₃ を用いて反応するとエポキシ環が開裂することなく 9-フルオロ-10-ヨード-1,2-エポキシデカンが得られる (64%) ことを報告している⁵⁰⁾。著者は、1,2-エポキシ-9-デセンを基質として **TF** によるハ

ロフッ素化を実施したところ、NIS 共存下では 9-フルオロ-10-ヨード-1,2-エポキシデカンが(81%, Entry 15)、また DBH 共存下の場合は 9-フルオロ-10-ブロモ-1,2-エポキシデカンが(70%, Entry 16)それぞれ生成し、いずれもエポキシ環の開裂は全く認められなかった。

NBS 共存下、 ${}^n\text{Bu}_4\text{NHF}_2$ をフッ素源とした 10-ウンデセン-1-オールのフッ素化反応では、ジクロロメタン中、室温、21 時間で 10,11-ジブロモウンデカン-1-オールが単一の生成物として生成し(86%, Scheme 6-1)、目的とするブロモフルオロ体は全く生成しない事が報告されている⁵⁴⁾。

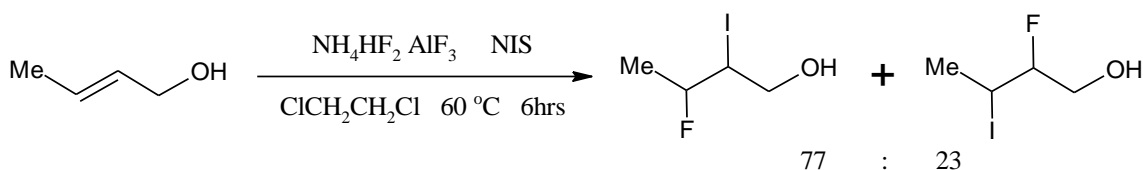
Scheme 6-1



一方 TF を用いた反応では、NIS 共存下 9-フルオロ-10-ヨードウンデカン-1-オールが単一の生成物として(44%, Entry 17)、また DBH 共存下の場合は 10-ブロモ-9-フルオロウンデカン-1-オールが収率 65%(Entry 18)で得られた。この際、ジヨード体やジブロモ体の副生は確認されていない。

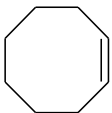
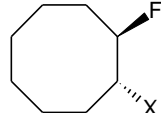
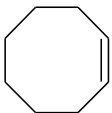
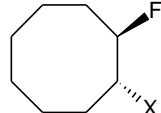
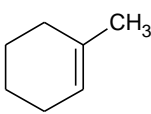
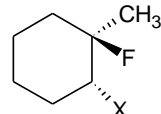
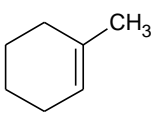
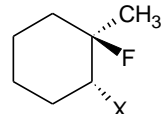
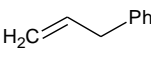
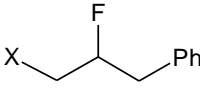
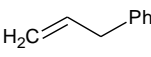
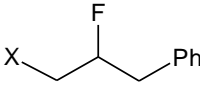
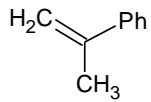
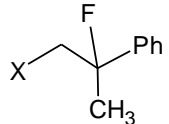
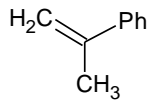
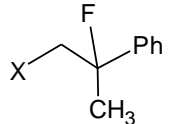
Hanafusa らは、NIS 共存下 *trans*-2-ブテノールを $\text{NH}_4\text{HF}_2\text{-AlF}_3$ でヨードフッ素化反応すると、対応するフルオロヨード体が収率 60%で得られることを報告しているが、同時に位置選択性も検討しており、3-フルオロ-2-ヨード-1-ブタノールと 2-フルオロ-3-ヨード-1-ブタノールが 77 : 23 の比率で生成することを確認している(Scheme 6-2)⁵²⁾。

Scheme 6-2



trans-2-ブテノールを、NIS 存在下 **TF** とともに室温、2 時間反応したところ合計収率 68% でフルオロヨード体が得られ、3-フルオロ-2-ヨード-1-ブタノールと 2-フルオロ-3-ヨード-1-ブタノールの生成比は 92 : 8 であった(Entry 19)。すなわち、**TF** と NIS を組み合わせると高い位置選択性でフルオロヨード化が進行する。なお、DBH と **TF** を組み合わせた場合には合計収率 58% で 2-ブロモ-3-フルオロ-1-ブタノールと 3-ブロモ-2-フルオロ-1-ブタノールの混合物が生成比 81 : 19 で得られた(Entry 20)。NBS と Et₃N · 3HF の組み合わせで *trans*-2-ブテノールのフルオロブロモ化を行った事例（生成比 82 : 18）⁶⁶⁾と同じ位置選択性が示された。

Table 6-2. Halofluorination of Alkenes with **TF**^a

Entry	Substrate	Halogen source	Solvent ^b	Temp. (°C)	Time (h)	Product	X=	Yield ^c (%)
1		NIS	B	60	5		I	78
2		DBH	A	0	1		Br	61
3		NIS	A	20-25	4		I	91
4		DBH	A	0	1		Br	83
5		NIS	B	60	8		I	76
6		DBH	A	20-25	2		Br	75
7		NIS	A	20-25	5		I	91
8		DBH	A	0	1		Br	80

9		NIS	B	50	3		I	80
10		DBH	A	20-25	2		Br	73
11		NIS	B	60	5		I	68
12		DBH	A	20-25	2		Br	74
13		NIS	A	40	3		I	88
14		DBH	A	20-25	1		Br	72
15		NIS	A	40	2		I	81
16		DBH	A	0	1		Br	70
17		NIS	A	20-25	2		I	44
18		DBH	A	0	1		Br	65
19		NIS	A	20-25	2		I	68
20		DBH	A	0	1		Br	58

^a Alkenes (5 mmol) were allowed to react with **TF** and NIS or DBH in CH₂Cl₂ or ClCH₂CH₂Cl (2 mL).

The molar ratio of reagents was follows; **TF** : NIS : substrate = 2 : 2 : 1, **TF** : DBH : substrate = 1.5 : 1.5 : 1.

^b A : In CH₂Cl₂. B : In ClCH₂CH₂Cl.

^c Isolated yield.

上述した様に、*N*-ハロカルボイミドと **TF** (^{*n*}Bu₄PH₂F₃) を組み合わせたアルケン化合物のハロフッ素化反応では、温和な反応条件下、高い位置、立体および化学選択性で対応するハロフッ素化誘導体を得られる事を明確にすることができた。

第七章 結論

医薬、農薬、液晶などの機能性物質にフッ素原子を導入することで、その電子的性質を大きく変化させることができるため新しい機能性発現が期待される。フッ素含有化合物を合成するために様々な方法が開発されているが、特にフッ素化剤の開発には、大きな関心が寄せられている。任意の化合物の特定の位置にフッ素原子を自在に導入することができれば、標的化合物の分子設計や合成戦略を大幅に改善することができる。著者は、入手容易な原料を手軽にフッ素化できる試薬の開発を目指して研究を推進し、温和な条件下で収率良くフッ素化が進行する求核的フッ素化剤の開発に成功した。このフッ素化剤の能力を検証するため、様々な化合物を基質として適応性を検討した。以下に得られた知見を要約する。

1. 工業化されていて入手容易な 40% $t\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液 (TBPH[®]) とフッ化水素酸水溶液から 3 種類の求核的フッ素化剤、 $t\text{Bu}_4\text{PF} + \text{LiF}$ (**MF**)、 $t\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (**DF**)、 $t\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ (**TF**) を開発した。
2. これら 3 種類のフッ素化剤は脂肪族系のエポキシド誘導体、ハライド誘導体、アルコール誘導体そしてスルホネート誘導体を、温和な条件下、非極性溶媒中、高収率、高選択的にフッ素化することができる。
3. 塩素原子、臭素原子そしてニトロ基を導入した芳香族化合物を基質とした場合には、**DF** または **TF** を使用することで、温和な条件下、非極性溶媒中、高収率で求核的フッ素化が進行する。
4. 様々な塩素化含窒素芳香環化合物は、**DF** または **TF** を使用することで温和な条件下、高収率でフッ素化される。
5. **TF** をフッ素化剤として *N*-ハロスクシンイミドまたは 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒ

ダントイン共存下に様々なアルケン化合物と反応すると、高位置選択的、高立体選択的かつ高化学選択的にハロフッ素化が進行する。

これらのフッ素化剤は安全・簡便に取り扱うことができるので、実験室はもちろん、実生産におけるフッ素化反応にも適しており、後に開発・実用化された多くの求核的フッ素化剤のテンプレートとなった。1993年頃から数年間 **DF** と **TF** を商品化し(商品名: **TBPF-MF**、**TBPF-DF**)、和光純薬工業株式会社から試薬として販売した。その当時のリーフレットを以下に示す。

TETRABUTYLPHOSPHONIUM FLUORIDE

Features

New fluorinating reagents, **TBPF-MF** and **TBPF-DF** are :

- * Freely soluble in most of organic solvents and miscible with most of organic substrates
- * Thermally stable
- * Used for the fluorination of various organic substrates under mild conditions

ITEM	TBPF-MF	TBPF-DF
Chemical formula	n-Bu ₄ PHF ₂	n-Bu ₄ PH ₂ F ₃
Molecular weight	298.50	318.51
CAS No.	121240-56-0	121240-58-2
Appearance	Solid (Hygroscopic)	Oil (Hygroscopic)
Specific gravity	0.93 (35°C : liquid)	0.95 (20°C)
Melting point	30 - 32°C	—
Thermal Stability (TG-DTA analysis)	Decomposes above 200°C	Decomposes above 170°C
Solubility	Soluble in water and common organic solvents Insoluble in hexane, diethylether	
Toxicity (Oral LD ₅₀ : mouse)	200 mg/kg	270 mg/kg
Mutagenicity	DNA Repair Test : Negative Ames Test : Negative	DNA Repair Test : Negative Ames Test : Negative

HOKKO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

FINE CHEMICALS DIVISION

4-4-20, Nihonbashi Hongoku-cho
Chuo-ku, Tokyo 103, Japan
(Phone) 03-3279-5142
(Fax) 03-3279-3857
(Telex) 222-2181 HOKKOJ

以上の研究結果は、以下の学術論文に報告した。

- 1) “Facile Preparation of Tetrabutylphosphonium Fluoride and Its HF Adducts. New Fluoride Anion Sources for Nucleophilic Fluorination”, Seto H., Qian Z., Yoshioka H., Uchibori Y., Umeno M., *Chem. Lett.* **1991**, 1185–1188 .
- 2) “Tetrabutylphosphonium Hydrogendifluoride and Dihydrogentrifluoride as Useful Reagents for Nucleophilic Fluorination of Aromatic Substrates”, Uchibori Y., Umeno M., Seto H., Qian Z., Yoshioka H., *Synlett* **1992**, 345–346.
- 3) “Nucleophilic Fluorination of Chlorinated *N*-heterocycles with Tetrabutylphosphonium Hydrogendifluoride and Dihydrogentrifluoride”, Uchibori Y., Umeno M., Yoshioka H., *Heterocycles* **1992**, *34*, 1507–1510.
- 4) “Selective Halofluorination of Alkenes with Tetrabutylphosphonium Dihydrogentrifluoride in Combination with *N*-halosuccinimide or 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin”, Uchibori Y., Umeno M., Seto H., Yoshioka H., *Chem. Lett.* **1993**, 673-676.

謝辞

本論文の作成に際して終始懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・佐治木弘尚教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の実施、投稿論文の作成にあたり直接御指導、御討論並びに御激励を頂きました理化学研究所制御分子設計研究室・主任研究員の吉岡宏輔博士（当時）並びに瀬戸秀春博士（当時）に感謝致します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました北興化学工業株式会社化成品研究所合成研究室・梅野正行室長（当時）に感謝致します。

本論文の作成にあたり、文献調査並びに有益な御助言を頂きました北興化学工業株式会社化成品研究所合成研究部合成第3チーム・前島佑果子研究員に感謝致します。

本研究を博士論文にまとめるのにあたり、佐治木教授への紹介並びに強い御激励を賜りました日本軽金属株式会社化成品事業部・渡辺澄博士に深謝致します。

本論文の作成にあたり、有益な御助言並びに御激励を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・澤間善成准教授及び森重千絵事務担当職員に深謝いたします。

実験の部

^1H 、 ^{19}F 及び ^{31}P NMR スペクトルは JEOL JNM-FX90Q (^1H NMR, 90 MHz) spectrometer で測定した。 ^1H NMR の化学シフト値は CDCl_3 中では Me_4Si (δ : 0.00 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。 ^{19}F NMR の化学シフト値は CDCl_3 中では CFCl_3 (δ : 0.00 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。 ^{31}P NMR の化学シフト値は CDCl_3 中では H_3PO_4 (δ : 0.00 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。IR は HITACHI MODEL 285 で測定した。ガスクロマト分析は SHIMADZU GC-7A (カラムは、10% OV-101 L=1.0 m、または DB-1 L=30 m \times 0.32 mm) で測定した。TLC 分析は Silicagel 60 F254 plates (Merck, Art 5715) で確認した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー用シリカゲルは Silica gel 60N (関東化学; 63–210 μm , spherical, neutral) を使用した。実験に用いた試薬は、東京化成、和光純薬、Sigma-Aldrich、関東化学、ヒドラス化学の製品を特別な精製処理をすることなく使用した。全ての生成物は既知化合物であり、 ^1H NMR と GC-MS が文献値または試薬と一致し、同定した。

なお、実験に用いたフッ素化剤について、文中、次の略語を使用した。

MF = tetra-*n*-butylphosphonium fluoride + lithium fluoride

DF = tetra-*n*-butylphosphonium hydrogendifluorid

TF = tetra-*n*-butylphosphonium dihydrogentrifluoride

DAST = *N,N*-diethylaminosulfur trifluoride

なお、文中、次の略語を使用した。

s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, q = quartet, sext = sextet,

m = multiplet

第二章に関する実験

${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (DF) の調製

40% ${}^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液207.4g (0.30 mol) に数滴のフェノールフタレインアルコール溶液を加え、5~20 °Cで47%フッ化水素酸水溶液12.8 g (0.30 mol) をゆっくりと添加したところで溶液の赤色が消失した。さらに12.8 g (0.30 mol) の47%フッ化水素酸水溶液を加えた。減圧下、50 °Cで5時間かけて水を留去したところ、無色透明液体の ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (DF) が90.4 g (収量100%) 得られ、室温で放冷すると固化した (融点は30~32 °C)。

Tetra-*n*-butylphosphonium hydrogendifluoride: ${}^1\text{H}$ NMR δ (CDCl_3) 0.97 (12 H, m), 1.50 (16 H, m), 2.30 (8 H, m), 16.0 (1 H, br); ${}^{19}\text{F}$ NMR δ ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$) -156.1; ${}^{31}\text{P}$ NMR δ ($\text{CDCl}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$) 33.24; CAS No. 121240-56-0

${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ (TF) の調製

40% ${}^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液207.4 g (0.30 mol) に数滴のフェノールフタレインアルコール溶液を加え、5~20 °Cで47%フッ化水素酸水溶液12.8 g (0.30 mol) をゆっくりと添加したところで溶液の赤色が消失した。さらに25.6 g (0.60 mol) の47%フッ化水素酸水溶液を加えた。減圧下、50 °Cで5時間かけて水を留去したところ、無色透明液体の ${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ (TF) が96.5 g (収量100%) 得られた。

Tetra-*n*-butylphosphonium dihydrogentrifluoride: ${}^1\text{H}$ NMR δ (CDCl_3) 0.97 (12 H, m), 1.52 (16 H, m), 2.23 (8 H, m), 11.3 (2 H, br); ${}^{19}\text{F}$ NMR δ ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$) -167.4; ${}^{31}\text{P}$ NMR δ ($\text{CDCl}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$) 33.24; CAS No. 121240-58-2

${}^n\text{Bu}_4\text{PF} + \text{LiF}$ (MF) の調製

無水 ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (4.5 g, 15 mmol) を無水THF (30 mL)に溶解し、 ${}^n\text{BuLi}$ へキサン溶液 (1.66 M, 9 mL, 15 mmol) を5~10 °Cで加えた。その溶液を減圧下、室温で5時間かけて溶媒を留去したところ、無色透明液体の ${}^n\text{Bu}_4\text{PF} + \text{LiF}$ (MF) が4.57 g (収量100%) 得られた。

Tetra-*n*-butylphosphonium fluoride + lithium fluoride: ${}^1\text{H}$ NMR δ (CDCl_3) 0.97 (m), 1.50 (m), 2.40 (m); ${}^{19}\text{F}$ NMR δ (THF/ CFCl_3) -145.5

第三章に関する実験

Table 3-1に関する実験

General procedure: 基質 (1 mmol)、フッ素化剤 (3 mmol)および無水THF (1 mL)を窒素雰囲気下で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 30 : 1) で精製し、対応するフッ素化体を得た。

Entry 1: 4-methylbenzyl bromide (1 mmol, 185 mg)、**MF** (3 mmol, 913 mg)および無水THF (1 mL)を20 °Cで15分間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methylbenzyl fluoride (114 mg, 92%)を無色液体として得た。

4-Methylbenzyl fluoride⁵⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.32 (3 H, d, J = 2.1), 5.27 (2 H, d, J = 48.0), 7.18 (2 H, s(br)); ¹⁹F NMR δ (CDCl₃/CFCl₃) -204.5; GC-MS 124 (M⁺); CAS No.459-50-7

Entry 2: 4-methylbenzyl bromide (1 mmol, 185 mg)、**DF** (3 mmol, 896 mg)および無水THF (1 mL)を20 °Cで4時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methylbenzyl fluoride (123 mg, 99%)を無色液体として得た。

Entry 3: 4-methylbenzyl bromide (1 mmol, 185 mg)、**TF** (3 mmol, 956 mg)および無水THF (1 mL)を60 °Cで28時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methylbenzyl fluoride (115 mg, 93%)を無色液体として得た。

Table 3-2に関する実験

General procedure: 基質 (1 mmol)とフッ素化剤 (3 mmol)を窒素雰囲気下で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 4 : 1) で精製し、対応するフッ素化体を得た。

Entry 1: 1,2-epoxytetradecane (1 mmol, 212 mg)と **MF** (3 mmol, 913 mg)を20 °Cで20時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、fluorotetradecanol (214 mg, 92%)を無色液体として得た。¹⁹F-NMRの積分値から1-fluoro-2-tetradecanolと2-fluoro-1-tetradecanolの比率は97:3と算出した。以下のNMR等のデータは、1-fluoro-2-tetradecanolと2-fluoro-1-tetradecanolが97:3の比率の混合液体を分析したものである。

1-Fluoro-2-tetradecanol⁵⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (3 H, t, J = 5.9), 1.0~1.7 (22 H, m), 2.74 (1 H, s(br)), 3.6~4.0 (1 H, m), 4.32 (2 H, ddd, J = 47.5, 9.2, 3.5); ¹⁹F NMR δ (CDCl₃/CFCl₃)

-220.5; GC-MS 232 (M⁺); CAS No.135987-18-7

2-Fluoro-1-tetradecanol⁵⁶: ¹⁹F NMR δ (CDCl₃/CFCl₃) -189.5; CAS No.123650-80-6

Entry 2:1,2-epoxytetradecane (1 mmol, 212 mg)と **DF** (3 mmol, 896 mg)を 100 °Cで 4 時間攪拌した。General procedure に従い反応液を処理し、fluorotetradecanol (230 mg, 99%)を無色液体として得た。

¹⁹F-NMR の積分値から 1-fluoro-2-tetradecanol と 2-fluoro-1-tetradecanol の比率は 93:7 と算出した。

Entry 3:1,2-epoxytetradecane (1 mmol, 212 mg)と **TF** (3 mmol, 956 mg)を 100 °Cで 10 時間攪拌した。General procedure に従い反応液を処理し、fluorotetradecanol (216 mg, 93%)を無色液体として得た。

¹⁹F-NMR の積分値から 1-fluoro-2-tetradecanol と 2-fluoro-1-tetradecanol の比率は 78:22 と算出した。

Table 3-3に関する実験

原料合成

1-tetradecyl tosylate: 1-tetradecanol (47 mmol, 10.0 g)と pyridine (186 mmol, 14.7 g)の混合液を窒素雰囲気下で攪拌し、室温で4-toluenesulfonyl chloride (51 mmol, 9.77 g)を少量ずつ30分かけて添加した。室温でさらに4時間攪拌した後、ベンゼンと水を加え抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮すると固体物が得られ、これをメタノールで再結晶して1-tetradecyl tosylate (15.9 g, 93%)を無色固体として得た。

1-Tetradecyl tosylate: CAS No.72422-53-8

2-tetradecyl tosylate: 2-tetradecanol (47 mmol, 10.0 g)と pyridine (186 mmol, 14.7 g)の混合液を窒素雰囲気下で攪拌し、室温で4-toluenesulfonyl chloride (51 mmol, 9.77 g)を少量ずつ30分かけて添加した。室温でさらに4時間攪拌した後、ベンゼンと水を加え抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮すると固体物が得られ、これをメタノールで再結晶して2-tetradecyl tosylate (15.5 g, 90%)を無色固体として得た。

2-Tetradecyl tosylate: CAS No.36297-27-5

General procedure: 基質 (1 mmol)、フッ素化剤 (3 mmol)および無水THF (1 mL)を窒素雰囲気下20 °Cで攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、対応するフッ素化体を得た。

Entry 1: 1-tetradecyl tosylate (1 mmol, 368 mg)、**DF** (3 mmol, 896 mg)と無水 THF (1 mL)を窒素雰囲気下、20 °Cで 15 時間攪拌した。General procedure に従い反応液を処理し、1-fluorotetradecane (206 mg, 95%)を無色液体として得た。

1-Fluorotetradecane⁵⁷: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (3 H, t, J = 6.0), 1.1~1.6 (22 H, m), 1.6~2.0 (2 H, m), 4.41 (2 H, tt, J = 47.5, 6.0); ¹⁹F NMR δ (CDCl₃/CFCl₃) -218.3; GC-MS 216 (M⁺); CAS No.593-33-9

Entry 2: 2-tetradecyl tosylate (1 mmol, 368 mg)、**DF** (3 mmol, 896 mg)と無水THF (1 mL)を窒素雰囲気下、20 °Cで10時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluorotetradecane (186 mg, 86%)とtetradecene(10 mg, 5%)をそれぞれ無色液体として得た。

2-Fluorotetradecane⁵⁷: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (3 H, t, J = 6.1), 1.13 (3 H, t, J = 6.1), 1.2~1.6 (20 H, m), 1.4~1.6 (2 H, m), 4.60 (1 H, dm, J = 47.9); ¹⁹F NMR δ (CDCl₃/CFCl₃) -165.1; GC-MS 216 (M⁺);CAS No.135987-19-8

Tetradecene⁵⁷: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (3 H, t, J = 6.0), 1.1~1.8 (20 H, m), 1.9~2.1 (2 H, m), 4.8~5.1 (2 H, m), 5.6~6.0 (1 H, m); GC-MS 196 (M⁺); CAS No.1120-36-1

Entry 3: 2-tetradecyl tosylate (1 mmol, 368 mg)とⁿBu₄NFの1M・THF溶液 (3 mmol, 3 mL)を窒素雰囲気下、20 °Cで5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluorotetradecane (121 mg, 56%)とtetradecene (51 mg, 26%)をそれぞれ無色液体として得た。

Table 3-4に関する実験

原料合成

3 β -tosyloxy-androstan-17-one: 3 β -hydroxy-androstan-17-one (5 mmol, 1.46 g)とpyridine (20 mmol, 1.6 g)の混合液を窒素雰囲気下で攪拌し、室温で4-toluenesulfonyl chloride (5.5 mmol, 1.05 g)を少量ずつ10分かけて添加した。室温でさらに4時間攪拌した後、酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮すると固体物が得られ、これをメタノールで再結晶して3 β -tosyloxy-androstan-17-one (2.00 g, 90%)を無色固体として得た。

3 β -Tosyloxy-androstan-17-one⁵⁸: CAS No.10429-07-9

3 β -mesyloxy-androstan-17-one: 3 β -hydroxy-androstan-17-one (5 mmol, 1.46 g)とpyridine (20 mmol, 1.6 g)の混合液を窒素雰囲気下で攪拌し、室温でmethanesulfonyl chloride (5.5 mmol, 0.63 g)を少量ずつ10分かけて添加した。室温でさらに4時間攪拌した後、酢酸エ

チルと水を加え抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮すると固体物が得られ、これをメタノールで再結晶して3β-mesyloxy-androstan-17-one (1.84 g, 90%)を無色固体として得た。

3β-Mesyloxy-androstan-17-one⁵⁹⁾: CAS No.19646-53-8

Entry 1: Bu₄NFによるフッ素化(ref. 33) 3β-tosyloxy-androstan-17-one (1.8 mmol, 800 mg)、Bu₄NF (6.9 mmol, 1.8 g)および*N*-methylpyrrolidone (10 mL)を窒素雰囲気下、80 °Cで4時間攪拌した。反応液を後処理し、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: ジエチルエーテル= 2 : 1) で精製し、3α-fluoro-androstan-17-one (352 mg, 67%) と androstan-2-en-17-one (147 mg, 30%)をそれぞれ無色固体として得た。

3α-Fluoro-androstan-17-one⁶⁰⁾: CAS No.1156-86-1 (Entry 2-1を参照)

Androstan-2-en-17-one⁶¹⁾: CAS No.963-75-7 (Entry 2-1を参照)

Entry 2-1: 3β-tosyloxy-androstan-17-one (1 mmol, 445 mg)、**DF** (3 mmol, 896 mg)および無水THF (1 mL)を窒素雰囲気下、60 °Cで10時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 9 : 1) で精製し、3α-fluoro-androstan-17-one (225 mg, 77%) と androstan-2-en-17-one (41 mg, 15%)をそれぞれ無色固体として得た。

3α-Fluoro-androstan-17-one⁶⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.80 (3 H, s), 0.86 (3 H, S), 0.9~1.2 (2 H, m), 1.2~1.3 (4 H, m), 1.3~1.7 (10 H, m), 1.7~1.8 (2 H, m), 1.8~2.0 (2 H, m), 2.07 (1 H, q, J = 8.0), 2.42 (1 H, dd, J = 7.5), 4.81 (1 H, dm, J = 49.1); m.p. 114~115 °C; CAS No.1156-86-1

Androstan-2-en-17-one⁶¹⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.80 (3 H, s), 0.87 (3 H, S), 0.9~1.2 (2 H, m), 1.2~1.7 (14 H, m), 1.7~2.0 (4 H, m), 2.10 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 5.53 (2 H, m); m.p. 100~102 °C; CAS No.963-75-7

Entry 2-2: 3β-mesyloxy-androstan-17-one (1 mmol, 369 mg)、**DF** (3 mmol, 896 mg)および無水THF (1 mL)を窒素雰囲気下、60 °Cで10時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 9 : 1) で精製し、3α-fluoro-androstan-17-one (234 mg, 80%) と androstan-2-en-17-one (44 mg, 16%)をそれぞれ無色固体として得た。

Entry 3: DASTによるフッ素化(ref. 33) 3β-hydroxy-androstan-17-one (3.4 mmol, 1 g)、DAST (6.2 mmol, 1 mL)およびCH₂Cl₂ (10 mL)を窒素雰囲気下、20 °Cで攪拌した。反応液

を後処理し、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ジエチルエーテル= 2 : 1）で精製し、3 α -fluoro-androstan-17-one (473 mg, 47%) と androstan-2-en-17-one (413 mg, 44%)をそれぞれ無色固体として得た。

Entry 4: 3 β -hydroxy-androstan-17-one (1 mmol, 290 mg)、**DF** (3 mmol, 896 mg)および methanesulfonyl fluoride (2 mmol, 196 mg)を窒素雰囲気下、80 °Cで5時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 9 : 1）で精製し、3 α -fluoro-androstan-17-one (240 mg, 82%) と androstan-2-en-17-one (33 mg, 12%)をそれぞれ無色固体として得た。

第四章に関する実験

Table 4-1に関する実験

General procedure: 基質 (5 mmol)、フッ素化剤 (15 mmol)および無水溶媒 (2 mL)を窒素雰囲気下で加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製し、対応するフッ素化体を得た。

Entry 1: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびDMSO (2 mL)を 140 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (557 mg, 79%)を無色液体として得た。

4-Fluoronitrobenzene: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.25 (2 H, dd, $J = 9.5, 7.7$), 8.28 (2 H, dd, $J = 9.5, 4.6$); GC-MS 141 (M^+); CAS No.350-46-9

Entry 2: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびMeCN (2 mL)を 80 °C、12時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (564 mg, 80%)を無色液体として得た。

Entry 3: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびTHF (2 mL)を70 °C、28時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (564mg, 80%)を無色液体として得た。

Entry 4: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびキシレン (2 mL)を 140 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (635 mg, 90%)を無色液体として得た。

Entry 5: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (10 mmol, 2985 mg)およびキシレン (2 mL)を 140 °C、8時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (635 mg, 90%)を無色液体として得た。

Entry 6: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (5 mmol, 1493 mg)およびキシレン (2 mL)を 140 °C、12時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (473 mg, 67%)を無色液体として得た。さらに、原料の4-chloronitrobenzene(157 mg, 20%)を回収した。

Entry 7: 4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**TF** (15 mmol, 4777 mg)およびキシレン (2 mL)を140 °C、15時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (635mg, 90%)を無色液体として得た。

Entry 8: KFによるフッ素化 (ref. 35) 4-chloronitrobenzene (0.5 mol, 78.5 g)、KF (1.0 mol, 58 g)およびDMSO (80 mL)を190°C、14時間攪拌した。反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (51 g, 72%)を無色液体として得た。

Scheme 4-1に関する実験

4-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**MF** (15 mmol, 4566 mg)およびトルエン (2 mL)を窒素雰囲気下で63 °C、2時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、ガスクロマトグラフィー (10% OV-101) で組成分析し、4-fluoronitrobenzene (10%)、tributylphosphine oxide (44%)および多数の高沸点生成物を確認した。

Scheme 4-2に関する実験

4-chlorobenzaldehyde (5 mmol, 703 mg)、**MF** (15 mmol, 4566 mg)およびトルエン (2 mL)を窒素雰囲気下で25 °C、4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、1-(4-chlorophenyl)-1-pentene (704 mg, 78%)を無色液体として得た。

1-(4-Chlorophenyl)-1-pentene: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 0.89 (3 H, t, $J = 6.2$), 1.40 (2 H, sext, $J = 6.2$), 2.07 (2 H, q, $J = 6.3$), 5.97 (1 H, m), 6.04 (1 H, m), 6.96 (4 H, s); GC-MS 180 (M^+); CAS No.14670-41-8

Scheme 4-4に関する実験

4-chlorobenzonitrile (5 mmol, 688 mg)、**MF** (15 mmol, 4566 mg)およびトルエン (2 mL)を窒素雰囲気下で25 °C、4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、4-fluorobenzonitrile (73 mg, 12%)を無色液体として、1-(4-chlorophenyl)-1-pentanone (668 mg, 68%)を無色固体として得た。

4-Fluorobenzonitrile: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.19 (2 H, t, $J = 8.5$), 7.70 (2 H, dd, $J = 9.5, 5.1$); GC-MS 121 (M^+); CAS No.1194-02-1

1-(4-Chlorophenyl)-1-pentanone: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 0.93 (3 H, t, $J = 6.0$), 1.2~1.8 (4 H, m), 2.90 (2 H, t, $J = 6.4$), 7.35 (2 H, d, $J = 6.5$), 7.85 (2 H, d, $J = 6.5$); GC-MS 196 (M^+); IR (KBr)

1680cm⁻¹; CAS No.25017-08-7

Table 4-2に関する実験

General procedure: 基質 (5 mmol)、フッ素化剤 (15 mmol)および無水溶媒 (2 mL)を窒素雰囲気下で加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製し、対応するフッ素化体を得た。

Entry 1: 4-bromonitrobenzene (5 mmol, 1010 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびキシレン (2 mL)を 140 °C、3時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、4-fluoronitrobenzene (628 mg, 89%)を無色液体として得た。

Entry 2: 2-chloronitrobenzene (5 mmol, 788 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびキシレン (2 mL)を 140 °C、4時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、2-fluoronitrobenzene (543 mg, 77%)を無色液体として得た。

2-Fluoronitrobenzene: ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.2~7.4 (2 H, m), 7.5~7.8 (1 H, m), 7.9~8.1 (1 H, m); GC-MS 141 (M⁺); CAS No.1493-27-2

Entry 3: 2,4-dinitrochlorobenzene(5 mmol, 1013 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびキシレン (2 mL)を140 °C、4時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、タール状物質しか確認できなかった。

Entry 4: 2,4-dinitrochlorobenzene(5 mmol, 1013 mg)、**TF** (15 mmol, 4777 mg)およびキシレン (2 mL)を100 °C、5時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、2,4-dinitrofluorobenzene (372 mg, 40%)を無色液体として得た。

2,4-Dinitrofluorobenzene: ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.62 (1 H, t, J = 9.3), 8.60 (1 H, dddd, J = 11.9, 5.3, 3.7, 2.9), 8.98 (1 H, dd, J = 6.4, 2.9); GC-MS 186 (M⁺); CAS No.70-34-8

Entry 5: 4-chlorobenzonitrile (5 mmol, 688 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を 110 °C、26時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、4-fluorobenzonitrile (545 mg, 90%)を無色液体として得た。

Entry 6: 4-chlorobenzonitrile (5 mmol, 688 mg)、**TF** (15 mmol, 4777 mg)およびトルエン (2 mL)を 110 °C、40時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、

4-fluorobenzonitrile (551 mg, 90%)を無色液体として得た。

Entry 7: 2-chlorobenzonitrile (5 mmol, 688 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を110 °C、62時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluorobenzonitrile (484 mg, 80%)を無色液体として得た。

2-Fluorobenzonitrile: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.1~7.4 (2 H, m), 7.5~7.8 (2 H, m); GC-MS 121 (M^+); CAS No.394-47-8

Entry 8: 2,6-dichlorobenzonitrile (5mmol, 860 mg)、**DF** (20 mmol, 5970 mg)およびトルエン (2 mL)を110 °C、21時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2,6-difluorobenzonitrile (528 mg, 76%)を無色液体として得た。

2,6-Difluorobenzonitrile: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.0~7.3 (2 H, m), 7.5~7.8 (1 H, m); GC-MS 139 (M^+); CAS No.1897-52-5

Entry 9: 2-chloro-6-nitrobenzonitrile (5 mmol, 913 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびキシレン (2 mL)を80 °C、1.5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-chloro-6-fluorobenzonitrile (731 mg, 94%)を無色固体として得た。

2-Chloro-6-fluorobenzonitrile: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.09~7.28(m), 7.38~7.41(1 H, m), 7.49~7.73(1 H, m); GC-MS 155 (M^+); CAS No.668-45-1

Entry 10: 2,3,5,6-tetrachloronitrobenzene (5 mmol, 1304 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を100 °C、1.5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製し、2,3,5,6-tetrachlorofluorobenzene (1029 mg, 88%)を白色固体として得た。

2,3,5,6-tetrachlorofluorobenzene: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.26~7.44(m); GC-MS 232 (M^+); CAS No.319-97-1

Entry 11: 1,2-dinitrobenzene (5 mmol, 841 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を50 °C、6時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluoronitrobenzene (543 mg, 77%)を無色液体として得た。

Entry 12: 2-nitrobenzonitrile (5 mmol, 741 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を110 °C、3時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluorobenzonitrile (581 mg, 96%)を無色液体として得た。

Entry 13: 4-nitrobenzotrile (5 mmol, 741 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)および(2 mL)を 110 °C、7時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、4-fluorobenzotrile (521 mg, 86%)を無色液体として得た。

第五章に関する実験

Table 5-1に関する実験

General procedure: 基質 (5 mmol)、フッ素化剤 (15 mmol)および無水溶媒 (2 mL)を窒素雰囲気下で加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、対応するフッ素化体を得た。

Entry 1: 2-chloroquinoline (5 mmol, 818 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびキシレン (2 mL)を140 °C、2時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、2-fluoroquinoline (728 mg, 99%)を無色液体として得た。

4-Fluoroquinoline: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.95 (1 H, dd, $J = 8.6, 2.7$), 7.4~8.1 (5 H, m); GC-MS 147 (M^+); CAS No.580-21-2

Entry 2: 2-chloro-5-nitropyridine (5 mmol, 818 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を80 °C、1.5時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、タール状物質しか確認できなかった。

Entry 3: 2-chloro-5-nitropyridine (5 mmol, 818 mg)、**TF** (15 mmol, 4777 mg)およびトルエン (2 mL)を110 °C、2時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、2-fluoro-5-nitropyridine (675 mg, 95%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-5-nitropyridine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.29 (1 H, dd, $J = 8.3, 3.1$), 8.63~8.84 (1 H, m), 9.14 (1 H, d, $J = 2.9$); GC-MS 142 (M^+); CAS No.456-24-6

Entry 4: 2-chloro-3-nitropyridine (5 mmol, 818 mg)、**DF** (15 mmol, 4477 mg)およびトルエン (2 mL)を80 °C、2時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理したところ、タール状物質しか確認できなかった。

Entry 5: 2-chloro-3-nitropyridine (5 mmol, 818 mg)、**TF** (15 mmol, 4777 mg)およびトルエン (2 mL)を110 °C、11時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、2-fluoro-3-nitropyridine (256 mg, 36%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-3-nitropyridine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.5~7.7 (1 H, m), 8.4~8.8 (2 H, m); GC-MS 142 (M^+); CAS No.1480-87-1

Entry 6: 2,4,6-trichloropyrimidine (5 mmol, 818 mg)および**DF** (30 mmol, 8955 mg)を50 °C、4時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、2,4,6-trifluoropyrimidine (569 mg,

85%)を無色液体として得た。

2,4,6-Trifluoropyrimidine⁴³⁾: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.7 (m); GC-MS 134 (M^+); CAS No.696-82-2

Entry 7: 2-chloropyrazine (5 mmol, 573 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg)を100 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluoropyrazine (456 mg, 93%)を無色液体として得た。

2-Fluoropyrazine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 8.31 (1 H, m), 8.5~8.6 (2 H, m); GC-MS 98 (M^+); CAS No.4949-13-7

Entry 8: 2-chloropyrazine (5 mmol, 573 mg)および**TF** (15 mmol, 4777 mg)を140 °C、23時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluoropyrazine (397 mg, 81%)を無色液体として得た。

Entry 9: 2-chloro-3,6-dimethylpyrazine (5 mmol, 713 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg)を100 °C、50時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluoro-3,6-dimethylpyrazine (574 mg, 91%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-3,6-dimethylpyrazine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 2.5~2.6 (6 H, m), 8.2~8.3 (1 H, m); GC-MS 126 (M^+); CAS No.33873-93-8

Entry 10: 2-chloro-6-methylpyridine (5 mmol, 638 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg)を140 °C、96時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluoro-6-methylpyridine (400 mg, 72%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-6-methylpyridine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 2.47 (3 H, s), 6.64~6.75 (1 H, dd, $J = 5.3, 2.8$), 6.96~7.07 (1 H, dd, $J = 15.7, 8.2$); GC-MS 111 (M^+); CAS No.407-22-7

Entry 11: 2-chloro-3-cyanopyridine (5 mmol, 693 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg)を80 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2-fluoro-3-cyanopyridine (537 mg, 88%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-3-cyanopyridine⁶²⁾: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.44~7.60 (1 H, m), 8.15~8.33 (1 H, m), 8.53~8.59 (1 H, m); GC-MS 122 (M^+); CAS No.3939-13-7

Entry 12: 2,6-dichloropyrazine (5 mmol, 745 mg)および**DF** (20 mmol, 5970 mg)を80 °C、1時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、2,6-difluoropyrazine (493 mg, 85%)を無色液体として得た。

2,6-Difluoropyrazine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 8.46 (d, $J = 4.8$); GC-MS 116 (M^+); CAS

Entry 13: 3-chloro-6-phenylpyridazine (5 mmol, 953 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg)を100 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、3-fluoro-6-phenylpyridazine (775 mg, 89%)を無色固体として得た。

3-Fluoro-6-phenylpyridazine: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.2~7.3 (1 H, m), 7.4~7.5 (3 H, m), 7.9~8.1 (3 H, m); GC-MS 174 (M^+); CAS No.144864-03-9

Table 5-2に関する実験

Entry 1: 2-chlorobenzoxazole (5 mmol, 768 mg)および**TF** (15 mmol, 4777 mg) を窒素雰囲気下で50 °C、11時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ベンゼンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン) で精製し、2-fluorobenzoxazole (507 mg, 74%)を無色液体として得た。

2-Fluorobenzoxazole⁶³: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.3~7.6 (m); GC-MS 137 (M^+); CAS No.66910-88-1

Entry 2: 2-chlorobenzoxazole (5 mmol, 768 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg) を窒素雰囲気下で室温、24時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ベンゼンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン) で精製し、[2,3'(2'H)-bibenzoxazol]-2'-one (410 mg, 65%)を無色固体として得た。

[2,3'(2'H)-Bibenzoxazol]-2'-one : $^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO-d_6) 7.4~8.2 (m); GC-MS 252 (M^+); IR (KBr) 1800 cm^{-1} ; m.p. 202~203 °C; CAS No.2008-01-7

Entry 3: 2-chlorobenzothiazole (5 mmol, 848 mg)および**DF** (15 mmol, 4477 mg) を窒素雰囲気下で100 °C、2.5時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ベンゼンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン) で精製し、[2,3'(2'H)-bibenzothiazol]-2'-one (476 mg, 67%)を無色固体として得た。

[2,3'(2'H)-Bibenzothiazol]-2'-one : $^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO-d_6) 7.2~8.2 (m); GC-MS 284 (M^+); IR (KBr) 1670 cm^{-1} ; m.p. 159~160 °C; CAS No.4846-47-3

Entry 4: 2-chlorobenzothiazole (5 mmol, 848 mg)および**TF** (15 mmol, 4777 mg) を窒素雰囲気下で100 °C、13時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ベンゼンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン) で精製し、[2,3'(2'H)-bibenzothiazol]-2'-one (235 mg, 33%) を無色固体として得た。

Table 5-2の欄外のフッ素化が進行しなかった実験

3-chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (5 mmol, 1063 mg) および**DF** (15 mmol, 4477 mg) を窒素雰囲気下で140 °C、24時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をガスクロマトグラフィーおよびTLC分析を行ったところ、原料しか確認できなかった。ethyl 5-chlorothiophene-2-carboxylate、3-methyl-5-chloro 1H purazole、3-chloro 1H indazole そして5-chloro-1-phenyltetrazoleも同様に**DF**と反応したが、原料しか確認できなかった。

第六章に関する実験

Table 6-1に関する実験

General procedure: 基質 (5 mmol)、フッ素化剤 (7.5 mmol or 10 mmol)、*N*-ハロイミド (7.5 mmol or 10 mmol) および無水ジクロロメタン (2 mL)を窒素雰囲気下で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 30 : 1) で精製し、対応するフッ素化体を得た。以下、文中、次の略語を使用した。

N-iodosuccinimide = NIS、*N*-iodosuccinimide = NBS、*N*-chlorosuccinimide = NCS、1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin = DBH

Entry 1: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、4時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-fluoro-2-iodocyclohexane (980 mg, 86%)を無色液体として得た。

***trans*-1-Fluoro-2-iodocyclohexane**⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.1~2.3 (8 H, m), 4.06 (1 H, m), 4.54 (1 H, dm, *J* = 47.2, 8.6); GC-MS 228 (M⁺); CAS No.6906-08-7

Entry 2: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NBS (10 mmol, 1780 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、4時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-bromo-2-fluorocyclohexane (679 mg, 75%)を無色液体として得た。

***trans* 1-Bromo-2-fluorocyclohexane**⁵⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.1~2.6 (8 H, m), 4.00 (1 H, m), 4.49 (1 H, dm, *J* = 47.9, 8.4); GC-MS 181 (M⁺); CAS No.17170-96-6

Entry 3: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で0 °C、1時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-bromo-2-fluorocyclohexane (697 mg, 77%)を無色液体として得た。

Entry 4: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NCS (10 mmol, 1335 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、30時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-chloro-2-fluorocyclohexane (137 mg, 20%)を無色液体として、*trans*-1,2-dichlorocyclohexane (99 mg, 13%)を無色固体としてそれぞれ得た。

***trans* 1-Chloro-2-fluorocyclohexane**⁵⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.1~2.4 (8 H, m), 3.82 (1 H, m), 4.33 (1 H, dm, *J* = 47.9, 8.6); GC-MS 136 (M⁺); CAS No.1932799-38-6

***trans* 1,2-Dichlorocyclohexane**⁵⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.1~2.4 (8 H, m), 3.82 (1 H, m), 4.33 (1 H, dm, *J* = 47.9, 8.6); GC-MS 153 (M⁺); CAS No.822-86-6

Entry 5: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**DF** (10 mmol, 2985 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、24時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-fluoro-2-iodocyclohexane (661 mg, 58%)を無色液体として得た。

Entry 6: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**DF** (10 mmol, 2985 mg)、NBS (10 mmol, 1780 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、20時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-bromo-2-fluorocyclohexane (453 mg, 50%)を無色液体として得た。

Entry 7: cyclohexene (5 mmol, 411 mg)、**DF** (10 mmol, 2985 mg)、NCS (10 mmol, 1335 mg) をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、24時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、*trans*-1-chloro-2-fluorocyclohexane (89 mg, 13%)を無色液体として、*trans*-1,2-dichlorocyclohexane (76 mg, 10%)を無色固体としてそれぞれ得た。

Table 6-2に関する実験

General procedure: 基質 (5 mmol)、フッ素化剤 (7.5 mmol or 10 mmol)、*N*-ハロイミド (7.5 mmol or 10 mmol) および無水溶媒 (2 mL)を窒素雰囲気下で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) で精製し、対応するフッ素化体を得た。以下、文中、次の略語を使用した。

N-iodosuccinimide = NIS、1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin = DBH

Entry 1: cyclooctene (5 mmol, 551 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg) をジクロロエタン(2 mL)中で60 °C、5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=30:1) で精製し、*trans*-1-fluoro-2-iodocyclooctane (998 mg, 78%)を無色液体として得た。

***trans*-1-Fluoro-2-iodocyclooctane**⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.2~2.1 (12 H, m), 4.38 (1 H, m), 4.87 (1 H, dm, *J* = 48.6, 9.2); GC-MS 256 (M⁺); CAS No.134296-79-0

Entry 2: cyclooctene (5 mmol, 551 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg) をジクロロエタン(2 mL)中で0 °C、1時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30:1) で精製し、*trans*-1-bromo-2-fluorocyclooctane (681 mg, 61%)を無色液体として得た。

***trans*-1-Bromo-2-fluorocyclooctane**⁵⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.2~2.4 (12 H, m), 4.30 (1 H, m), 4.83 (1 H, dm, *J* = 46.2, 8.8); GC-MS 209 (M⁺); CAS No.112650-14-3

Entry 3: 1-methyl-1-cyclohexene (5 mmol, 551 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で60 °C、5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 30:1) で精製し、*trans*-1-fluoro-2-iodo-1-methylcyclohexane (1101 mg, 91%)を無色液体として得た。

***trans*-1-Fluoro-2-iodo-1-methylcyclohexane**⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.3~2.5 (8 H, m), 1.55 (3 H, d, *J* = 22.4), 4.36 (1 H, sext, *J* = 7.7, 4.2); GC-MS 242 (M⁺); CAS No.113119-39-4

Entry 4: 1-methyl-1-cyclohexene (5 mmol, 551 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で60 °C、5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 30:1) で精製し、*trans*-1-bromo-2-iodo-1-methylcyclohexane (809 mg, 83%)を無色液体として得た。

***trans*-1-Bromo-2-iodo-1-methylcyclohexane**⁶⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.2~2.5 (8 H, m), 1.50 (3 H, d, *J* = 22.4), 4.18 (1 H, sext, *J* = 7.3, 4.0); GC-MS 195 (M⁺); CAS No.122540-68-5

Entry 5: 3-phenyl-1-propene (5 mmol, 591 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロエタン(2 mL)中で60 °C、8時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 30:1) で精製し、2-fluoro-1-iodo-3-phenylpropane (1003 mg, 76%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-1-iodo-3-phenylpropane⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.01 (2 H, dd, *J* = 20.2, 6.0), 3.20 (2 H, dd, *J* = 20.2, 5.5), 4.58 (1 H, dm, *J* = 47.0, 5.5), 7.25 (5 H, s); GC-MS 264 (M⁺); CAS No.129976-36-9

Entry 6: 3-phenyl-1-propene (5 mmol, 591 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 30:1) で精製し、1-bromo-2-fluoro-3-phenylpropane (814 mg, 75%)を無色液体として得た。

1-Bromo-2-fluoro-3-phenylpropane⁶⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.04 (2 H, dd, *J* = 20.9, 6.2), 3.39 (2 H, dd, *J* = 20.0, 5.3), 4.79 (1 H, dm, *J* = 47.2, 6.2), 7.25 (5 H, s); GC-MS 217 (M⁺); CAS No.105198-14-9

Entry 7: 2-phenyl-1-propene (5 mmol, 591 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、5時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 30:1) で精製し、2-fluoro-1-iodo-2-phenylpropane (1202 mg, 91%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-1-iodo-2-phenylpropane⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.78 (3 H, d, *J* = 22.4), 3.51 (2 H, d, *J* = 20.2), 7.30 (5 H, s); GC-MS 264 (M⁺); CAS No.58617-67-7

Entry 8: 2-phenyl-1-propene (5 mmol, 591 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で0 °C、1時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 30:1) で精製し、1-bromo-2-fluoro-2-phenylpropane (868 mg, 80%)を無色液体として得た。

1-Bromo-2-fluoro-2-phenylpropane⁶⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.78 (3 H, d, $J = 22.0$), 3.64 (2 H, d, $J = 20.0$), 7.33 (5 H, s); GC-MS 217 (M⁺); CAS No.59974-27-5

Entry 9: 1-dodecene (5 mmol, 606 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロエタン(2 mL)中で50 °C、3時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 30:1) で精製し、2-fluoro-1-iodododecane (1257 mg, 80%)を無色液体として得た。

2-Fluoro-1-iodododecane⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (3 H, t, $J = 6.0$), 1.1~1.6 (16 H, m), 1.7~1.8 (2 H, m), 3.33 (2 H, dd, $J = 19.8, 5.3$), 4.48 (1 H, dm, $J = 47.8, 5.3$); GC-MS 314 (M⁺); CAS No.129976-35-8

Entry 10: 1-dodecene (5 mmol, 606 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、1時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 30:1) で精製し、1-bromo-2-fluorododecane (975 mg, 73%)を無色液体として得た。

1-Bromo-2-fluorododecane⁶⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (3 H, t, $J = 5.9$), 1.1~1.6 (16 H, m), 1.7~2.0 (2 H, m), 3.49 (2 H, dd, $J = 19.8, 5.1$), 4.58 (1 H, dm, $J = 46.6, 5.3$); GC-MS 267 (M⁺); CAS No.82470-23-3

Entry 11: indene (5 mmol, 581 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロエタン(2 mL)中で60 °C、5時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 30:1) で精製し、*trans*-1-fluoro-2-iodoindane (891 mg, 68%)を無色液体として得た。

***trans*-1-Fluoro-2-iodoindane**⁶⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.25 (1 H, ddd, $J = 17.1, 4.0, 2.6$), 3.68 (1 H, dd, $J = 17.1, 6.6$), 4.47 (1 H, dddd, $J = 18.0, 6.6, 4.2, 3.1$), 6.05 (1 H, dd, $J = 56.5, 2.9$), 7.2~7.5 (4 H, m); GC-MS 262 (M⁺); CAS No.61153-47-7

Entry 12: indene (5 mmol, 581 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、2時間攪拌した。**General procedure**に従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル= 30:1) で精製し、*trans*-2-bromo-1-fluoroindane (796 mg, 74%)を無色液体として得た。

***trans*-2-Bromo-1-fluoroindane**⁶⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.15 (1 H, ddd, $J = 17.1, 4.2, 2.2$), 3.67

(1 H, dd, $J = 17.1, 6.6$), 4.51 (1 H, dddd, $J = 16.9, 6.6, 4.4, 3.1$), 5.97 (1 H, dd, $J = 55.8, 3.1$), 7.2~7.5 (4 H, m); GC-MS 215 (M^+); CAS No.125591-34-6

Entry 13: methyl 10-undecenoate (5 mmol, 992 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で40 °C、3時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 7:1) で精製し、methyl 9-fluoro-10-iodoundecanoate (1514 mg, 88%)を無色液体として得た。

Methyl 10-fluoro-11-iodoundecanoate⁶⁴: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.1~1.6 (14 H, m), 2.30 (2 H, t, $J = 7.5$), 3.33 (2 H, dd, $J = 20.2, 5.7$), 3.65 (3 H, s), 4.44 (1 H, dm, $J = 47.9, 5.3$); GC-MS 344 (M^+); CAS No.134296-75-6

Entry 14: methyl 10-undecenoate (5 mmol, 992 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、1時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 7:1) で精製し、methyl 10-bromo-9-fluoroundecanoate (1070 mg, 72%)を無色液体として得た。

Methyl 11-bromo-10-fluoroundecanoate⁶⁴: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.1~1.7 (14 H, m), 2.30 (2 H, t, $J = 7.5$), 3.50 (2 H, dd, $J = 20.0, 5.2$), 3.65 (3 H, s), 4.61 (1 H, dm, $J = 46.5, 5.3$); GC-MS 297 (M^+); CAS No.1786-40-9

Entry 15: 1,2-epoxy-9-decene (5 mmol, 771 mg)、**TF** (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で40 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 5:1) で精製し、9-fluoro-10-iodo-1,2-epoxydecane (1216 mg, 81%)を無色液体として得た。

9-Fluoro-10-iodo-1,2-epoxydecane⁶⁴: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.1~1.7 (12 H, m), 2.45 (1 H, dd, $J = 5.1, 2.9$), 2.73 (1 H, t, $J = 5.1$), 2.89 (1 H, m), 3.34 (2 H, dd, $J = 20.2, 5.1$), 4.44 (1 H, dm, $J = 47.9, 5.3$); GC-MS 300 (M^+); CAS No.134296-77-8

Entry 16: 1,2-epoxy-9-decene (5 mmol, 771 mg)、**TF** (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で0 °C、1時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 5:1) で精製し、10-bromo-9-fluoro-1,2-epoxydecane (886 mg, 70%)を無色液体として得た。

10-Bromo-9-fluoro-1,2-epoxydecane⁶⁴: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.1~1.7 (12 H, m), 2.44 (1 H, dd, $J = 5.1, 2.6$), 2.72 (1 H, t, $J = 5.1$), 2.88 (1 H, m), 3.48 (2 H, dd, $J = 20.2, 4.8$), 4.58 (1 H, dm, $J = 46.6, 5.2$); GC-MS 253 (M^+); CAS No.149442-15-9

Entry 17: 10-undecene-1-ol (5 mmol, 852 mg)、TF (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、9-fluoro-10-iodoundecane-1-ol (696 mg, 44%)を無色液体として得た。

9-Fluoro-10-iodoundecan-1-ol: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.1~1.9 (16 H, m), 1.78 (1 H, s), 3.30 (2 H, dd, $J = 20.0, 5.1$), 3.63 (2 H, t, $J = 6.2$), 4.46 (1 H, dm, $J = 47.5, 5.1$); GC-MS 316 (M^+); CAS No.410096-80-9

Entry 18: 10-undecene-1-ol (5 mmol, 852 mg)、TF (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、10-bromo-9-fluoroundecane-1-ol (875 mg, 65%)を無色液体として得た。

10-Bromo-9-fluoroundecan-1-ol: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.1~1.7 (16 H, m), 2.49 (1 H, s), 3.48 (2 H, dd, $J = 20.0, 5.3$), 3.60 (2 H, t, $J = 6.2$), 4.58 (1 H, dm, $J = 46.6, 5.3$); GC-MS 269 (M^+); CAS No.141038-86-0

Entry 19: 2-buten-1-ol (5 mmol, 361 mg)、TF (10 mmol, 3185 mg)、NIS (10 mmol, 2250 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、3-fluoro-2-iodobutan-1-olと2-fluoro-3-iodobutan-1-olの混合物(741 mg, 68%)を無色液体として得た。この混合物をキャピラリーガスクロマトグラフィー(DB-1, L=30 m)で分析したところ、3-fluoro-2-iodobutan-1-olと2-fluoro-3-iodobutan-1-olの比率は92:8であった。以下のNMR等のデータは、3-fluoro-2-iodobutan-1-olと2-fluoro-3-iodobutan-1-olが92:8の比率の混合液体を分析したものである。

3-Fluoro-2-iodobutan-1-ol⁵²⁾: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 1.56 (3 H, dd, $J = 24.4, 6.2$), 2.75 (1 H, t, $J = 6.1$), 3.94 (2 H, t, $J = 6.0$), 4.1~4.3 (1 H, m), 4.74 (1 H, dm, $J = 47.0, 6.2$); GC-MS 218 (M^+); CAS No.129976-37-0

2-Fluoro-3-iodobutan-1-ol⁵²⁾: CAS No.129976-39-2

Entry 20: 2-buten-1-ol (5 mmol, 361 mg)、TF (7.5 mmol, 2389 mg)、DBH (7.5 mmol, 2144 mg)をジクロロメタン(2 mL)中で20~25 °C、2時間攪拌した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-bromo-3-fluorobutan-1-olと3-bromo-2-fluorobutan-1-olの混合物(496 mg, 58%)を無色液体として得た。この混合物をキャピラリーガスクロマトグラフィー(DB-1, L=30 m)で分析したところ、2-bromo-3-fluorobutan-1-olと3-bromo-2-fluorobutan-1-olの比率は81:9であった。以下のNMR等のデータは、2-bromo-3-fluorobutan-1-olと3-bromo-2-fluorobutan-1-olが

81:9の比率の混合液体を分析したものである。

2-Bromo-3-fluorobutan-1-ol⁶⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.52 (3 H, dd, $J = 24.4, 6.2$), 3.18 (1 H, br), 3.95 (2 H, br), 4.0~4.2 (1 H, m), 4.86 (1 H, dm, $J = 47.0, 6.2$); GC-MS 171 (M⁺); CAS No.125363-45-3

3-Bromo-2-fluorobutan-1-ol⁶⁶: CAS No.125363-46-4

引用文献

- 1) a) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477; b) K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886
- 2) a) 特許 5872950 (2016年1月22日登録, 北興化学工業); b) 特許 5940369 (2016年5月27日登録, 石原産業); c) 特許 5793883 (2015年8月21日登録, 住友化学)
- 3) セジテム・ストラテジックデータ(株)またはアイ・エム・エス インフォメーション・ソリューションズ(株)が公表している「世界の大型医薬品売上高ランキング」より
- 4) 後藤泰行, *有機合成化学協会誌* **2000**, *58*, 420-422
- 5) a) 特許 5887713 (2016年2月26日登録, JNC); b) 特許 5951178 (2016年6月17日登録, メルク)
- 6) 長瀬俊治, *有機合成化学協会誌* **1973**, *31*, 441-454
- 7) T. Umemoto, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3271-3274
- 8) C. Zhou, J. Li, B. Lu, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 581-583
- 9) J. Nie, H.-W. Zhu, H.-F. Cui, M.-Q. Hua, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3053-3056
- 10) a) 渡辺信淳, “フッ素化学と工業”, 化学工業社, **1973**; b) 石川延男, 小林善郎, “フッ素の化合物”, 講談社, **1979**
- 11) 田村公司, *有機合成化学協会誌* **1985**, *43*, 1167-1168
- 12) G. C. Finger, C. W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6034-6037
- 13) D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216-3219
- 14) P. Bosh, F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4733-4736
- 15) a) G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* **1973**, 779-780; b) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, Nojima, I. M. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881; c) T. Fukuhara, N. Yoneda, K. Takamura, A. Suzuki, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 299-304

- 16) O. E. Okoromoba, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381-14384
- 17) a) L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov, *Synthesis* **1973**, 787-789; b) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578; c) M. Hudlicky, *Org. React.* **1988**, *35*, 513-637; d) Wm. Rosenbrook, Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3-4
- 18) a) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054; b) G. S. Lal, E. Lobach, A. Evans, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4830-4832
- 19) T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199-18205
- 20) P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482-11484
- 21) a) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661-1664; b) P. J. Milner, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15757-15766; c) H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5602-5605
- 22) a) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Science* **2013**, *342*, 956-960; b) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139-10147
- 23) 田口武夫, “フッ素化合物の合成と応用”, シーエムシー社, **1987**
- 24) a) C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3216-3221; b) M. G. Campbell, T. Ritter, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612-633
- 25) J. Leroy, J. Bensoam, M. Humiliere, C. Wakselman, F. Mathey, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1931-1936
- 26) a) S. J. Brown, J. H. Clark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 672-673; b) S. J. Brown, J. H. Clark, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 251-258
- 27) D. Landini, H. Moritani, M. Penso, A. Rampoldi, *Synthesis* **1988**, 953-955

- 28) 特許公開昭和 62-212397 号公報 (北興化学工業)
- 29) S. J. Brown, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 277-280
- 30) M. Muehlbacher, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1026-1030
- 31) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4101-4104
- 32) J. Ichihara, T. Hanafusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1848-1850
- 33) T. G. C. Bird, G. Felsky, P. M. Fredericks, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, *J. Chem. Res., (M)* **1979**, 4728-4754
- 34) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4207-4210
- 35) G. C. Finger, C. W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6034-6037
- 36) P. Bosh, F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4733-4736
- 37) S. J. Brown, J. H. Clark, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 30, 251-258
- 38) Y. Yoshida, Y. Kimura, *Chem. Lett.* **1988**, 1355-1358
- 39) N. Yazawa, H. Suzuki, Y. Yoshida, O. Furusawa, Y. Kimura, *Chem. Lett.* **1989**, 2213-2216
- 40) G. P. Shiemenz, J. Becker, J. Stockigt, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2077-2083
- 41) M. Attina, F. Cacace, A. P. Wolf, *J. Label. Comp. Rad.* **1983**, 20, 501-514
- 42) a) G. C. Finger, L. D. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2674-2675; b) J. Zergenyi, B. Raz, *Eur. Patent* **1984**, 122355 (*Chem. Abstr.* **1985**, 102, 62275); c) 石川延男, 黒田勝彦, 小野寺信雄, *工業化学雑誌* **1971**, 74, 1490-1491
- 43) P. I. Svirskaya, V. Yedidia, C. C. Lezneff, J. M. Miller, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 149-153
- 44) K. Makino, H. Yoshioka, *Heterocycles* **1987**, 26, 1215-1220
- 45) J. Hamer, W. Link, A. Jurijivich, T. L. Vigo, *Rec. Trav. Chim.* **1962**, 81, 1058-1060

- 46) B. A. Ivin, V. P. Slesarev, E. G. Sochilin, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 4120 (*Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 9127)
- 47) S. Rozen, M. Brand, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3342-3348
- 48) a) G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekers, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881; b) G. Alvernhe, A. Laurent, G. Haufe, *Synthesis* **1987**, 562-564; c) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 185-186; d) G. E. Heasley, J. M. Janes, S. R. Stark, B. L. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1811-1813; e) T. Ando, D. G. Cork, M. Fujita, T. Kimura, T. Tatsuno, *Chem. Lett.* **1988**, 1877-1878
- 49) M. Shimizu, Y. Nakahara, H. Yoshioka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1881-1882
- 50) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1215-1218
- 51) A. Bowers, L. C. Ibaneg, E. Denot, R. Becerra, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4001-4007
- 52) J. Ichihara, K. Funabiki, T. Hanafusa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3167-3170
- 53) M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4101-4104
- 54) F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4294-4298
- 55) J. Bromilow, R. T. C. Brownlee, A. V. Page, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *35*, 3055-3058
- 56) A. Sattler, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 185-190
- 57) a) H. Maeda, T. Koide, S. Matsumoto, H. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1480-1483; b) W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 452-454
- 58) P. E. Peterson, D. M. Chevli, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3684-3691
- 59) S. Kamijo, S. Matsumura, M. Inoue, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4195-4197
- 60) H. J. Schneider, U. Buchheit, N. Becker, G. Schmidt, U. Siehl, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7027-7039
- 61) S. Colonna, A. Re, G. Gelbard, E. Cesarotti, *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1979**, 2248-2252
- 62) T. Umemoto, G. Tomizawa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1726-1731

- 63) Y. Watanabe, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 349-352
- 64) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1799-1805
- 65) G. A. Olah, X-Y. Li, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1993**, 693-699
- 66) I. Chehidi, M. M. Chaabouni, A. Baklouti, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3167-3170