

学位論文題名

Studies on Selective Electrochemical Partial
Fluorination of Organic Compounds

(有機化合物の選択的電解部分フッ素化反応に関する研究)

学位論文内容の要旨

有機化合物の電解フッ素化反応は反応基質の水素原子をすべてフッ素化してパーフルオロ有機化合物を合成するいわゆるシモンズ法が一般的であり、工業化もされている。一方、生理活性物質や機能性素材などのファイケミカルズの間mediate等としての用途が広く期待されるヘテロ原子を含む有機フッ素化合物を合成するための有用な手段となり得る電解部分フッ素化反応の研究は比較的歴史が浅く、多くの未解決問題を含んでおり、有機合成化学的にも重要な意義をもつ研究分野として位置づけられる。

著者はこれまでアルデヒド、環状ケトンおよび電子吸引基を有するアルケンに対して通常の化学的手法では全く不可能な興味深い新規電解部分フッ素化反応を見出した。従来報告されている電解部分フッ素化反応で汎用されている入手容易な市販の $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ にかわって、HF濃度の高い $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ が優れた電解部分フッ素化反応のための支持電解質となり得るという重要な知見を明らかにした。

1) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を用いるアルデヒドの電解フッ素化反応

電解質としてHF-有機塩基を用いて脂肪族アルデヒドの電解酸化を行った。 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ は従来から用いられてきた電解質であるピリジン-HFおよび $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ より電気化学的安定性が著しく高いことを明らかにした。そこで、このように高い電気化学的安定性を有する $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を電解質として用いて種々の脂肪族アルデヒドの電解酸化を試みたところ、フォルミル水素のフッ素交換反応が選択的に進行し、アルデヒドのアルキル鎖の長さや分岐などの影響を受けず、いずれの基質の場合も対応する酸フッ化物が良好な収率で得られた。また、生成物の収率は用いる溶媒の影響を受ける。DMF, DMSO, THF およびエーテルなどを

用いた場合は、収率が低く、アセトニトリルを用いた場合はもっとも収率が高くなることを見出された。しかし、芳香族アルデヒドでは芳香環のフッ素化も同時に起こった。

2) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を用いる環状ケトンの電解フッ素化反応

電解質として $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を用いてケトンの電解フッ素化反応を行ったところ、基質として2,2-二置換環状ケトンを用いた場合では開環を伴うフッ素化反応が選択的に進行し、フルオロカルボン酸フルオライドが生成した。この生成物はそのまま、エステル化し、フルオロエステルとして単離した。求核性のあるアセトニトリルや水などの共存する場合はアミドやラクトン等副生した。本反応はアノードとカソードを一定時間ごとに交換する定電位パルス電解法で行うと、電極へのポリマーの付着を防ぐことができ、定電流電解法および定電位パルス電解法（電極非交換）のいずれの場合よりも、電流効率が向上し、反応時間を著しく短縮することができた。また、塩素、エステル基およびヒドロキシ基が存在する2,2-二置換環状ケトンの電解フッ素化反応もスムーズに進行し、対応する生成物が高収率で得られた。

3) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を用いる α,β -不飽和カルボン酸エステルの電解フッ素化反応

HF-塩基溶液を支持電解質・溶媒・フッ素化試薬として用いる選択的電解部分フッ素化反応に関する研究の一環として、種々の α,β -不飽和エステルの電解反応について検討した。その結果、非環状の α,β -不飽和エステル場合では、 β -位アルキル基の α -位への転移を伴った gem -ジフルオロ化が進行し、ジフルオロエステルを優先的に与えた。一方、環状 α,β -不飽和エステルの場合では、アルキル基の転移による環拡大とともに2個のフッ素が導入された2,2-ジフルオロシクロアルキルカルボン酸エステルが得られた。この場合に、生成物組成は基質の環の大きさの影響を受けた。5および6員環を有する基質では、環拡大した gem -ジフルオロ化生成物が良好な収率で得られた。しかし、7員環を持つ基質の電解反応では、8員環の gem -ジフルオロ化生成物の他に、基質の二重結合のアリル位がフッ素化された生成物も多量に得られた。

最後に、1)～3)の新規酸化的フッ素化反応において、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ が優れた支持電解質となることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 米 田 徳 彦
副 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 徳 田 昌 生
副 査 助 教 授 原 正 治

学 位 論 文 題 名

Studies on Selective Electrochemical Partial Fluorination of Organic Compounds

(有機化合物の選択的電解部分フッ素化反応に関する研究)

無水フッ化水素(HF)―塩基溶液を支持電解質として反応基質の電解酸化が起きる陽極電位のもとで反応を行うと、一ないし二電子酸化を受けてカチオンラジカルなどの活性種になり、これに溶液中のフッ素原子が数個選択的に導入される。この電解部分フッ素化反応はフッ素化試薬を用いる常法による化学的フッ素化反応で合成困難な有機フッ素化合物を与え、生理活性物質や機能性素材などのファイケミカルズ中間体等として期待されるヘテロ原子を含む有機フッ素化合物の有用な合成手段となり得る。しかし、その研究は比較的歴史が浅く、多くの未解決な問題を含んでいて実用化には至っておらず、有機工業化学・合成化学的に重要な意義をもつ研究分野として位置づけられる。本論文は有機化合物の新規電解部分フッ素化反応の開発を目的として行ったものであり、アルデヒド、ケトンおよび電子吸引基を共役するアルケンに対して通常の化学的反応では不可能な興味深い電解部分フッ素化反応が起きることを明らかにし、併せて電解部分フッ素化反応で汎用されている支持電解質 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ に代わるより電気化学的に安定な $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ 電解質を見いだすなどの知見をまとめたものである。

第1章は序論であり、本研究の目的および電解部分フッ素化反応に関する研究の歴史的背景について述べている。

第2章では電解部分フッ素化反応のためのHF―塩基支持電解質についての検討を行った結果を述べており、白金電極を用いて種々のHF―塩基溶液のサイクロボルタモグラムを測定し、汎用されている入手容易な市販 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ の陽極酸化電位が 2V 程度であるのに対して、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ 溶液が 2.8V以上のところにあることを見だし、酸化電位が2.8V近くの基質に対しても電解反応に供せる支持電解質となり得ることを示唆している。また、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot n\text{HF}$ のプロトンNMR測定結果から Et_3N 分子の窒素原子へのプロトン化は $n\text{HF}$ の n 値の増大と共により十分に行われ、プロトン化していないフリーの Et_3N 分子が少なくなると、そのために酸化電位が上昇するとして説明している。

第3章ではアルデヒドの電解フッ素化反応について述べている。そして酸化的にフォルミル水素のフッ素交換反応が選択的に進行して酸フッ化物を与える新規なフッ素化反応を明らかにした。エーテルなどを反応溶媒として用いた場合はその陽極酸化が反応基質と共に起きるために収率が低くなるが、アセトニトリルはその高い酸化電位から反応をスムーズに進行させ、さらに $\text{Et}_3\text{N}-5\text{HF}$ が従来から用いられているピリジン-HF や $\text{Et}_3\text{N}-3\text{HF}$ よりも優れた支持電解質となり、高収率で対応する酸フッ化物を与えることを見出している。 $\text{Et}_3\text{N}-5\text{HF}$ が優れた電解質となることに対してその電気化学的安定性が著しく高いためであることを反応系のサイクロボルタモグラム測定から明らかにしている。また、脂肪族アルデヒドの電解フッ素化は基質アルキル基の大きさなどの影響を受けず良好な収率で生成物を与えたが、芳香族アルデヒドでは芳香環のフッ素化が併発し、フォルミル水素の酸化的フッ素化選択性は低下し、本反応の汎用性に対する限界を示している。

第4章ではケトンの電解フッ素化反応について、特に反応の特徴を顕著に示す環状ケトンの場合について詳述している。すなわち、支持電解質として $\text{Et}_3\text{N}-5\text{HF}$ が優れ、反応基質は開環を伴ってフッ素化反応が進行してフルオロカルボン酸フルオリドを生成することを見出し、エステル化によりフルオロエステルを収率良く単離している。求核性のあるアセトニトリルや水などの共存する場合はアミドやラクトン等を与える。また、本反応は電極の不動態化が進行するが、陽極と陰極を一定時間ごとに交換するパルス法で反応を行うことにより不動態化を抑制し、電流効率が向上して収率を著しく向上させることに成功している。本反応は基質に塩素、エステル基および水酸基が存在する場合にもスムーズに進行し、対応する生成物が高収率で得ている。反応過程についても、基質の一電子酸化によって生ずるカチオンラジカルの半経験的な分子軌道計算法によって考察を行い、アルデヒドの場合との反応挙動の差異も含めて考察を行っている。

第5章では α,β -不飽和カルボン酸エステルの電解フッ素化反応について述べている。その結果、非環状基質の場合は、 β -位アルキル基の α -位への転移を伴った *gem*-ジフルオロ化が進行し、ジフルオロエステルを与える新規なフッ素化反応を明らかにしている。一方、環状 α,β -不飽和エステルの場合では、アルキル基の転移による環拡大を伴って2個のフッ素が導入された2,2-ジフルオロシクロアルキルカルボン酸エステルを主生成物として与える興味深い新規反応を見出している。反応は基質の環の大きさや α -位一置換基の電子的影響を受けることも明らかにしており、生成物組成に対する反応機構からの考察を行っている。この新規な電解部分フッ素化反応においても $\text{Et}_3\text{N}-5\text{HF}$ が優れた支持電解質となることを明らかにしており、新規電解部分フッ素化反応の開発していく上で有用な支持電解質となり得ることを改めて示した。

これを要するに、著者は生理活性物質や機能性素材などのファイケミカルズの中間体や原体としての用途が広く期待されるヘテロ原子を含む有機フッ素化合物の有用な合成手段として期待される電解部分フッ素化反応に関して、新規な支持電解質ならびにこれを用いる新規な電解部分フッ素化反応を開発し、この分野の研究発展にも今後益する多くの知見を明らかにしたものであって、有機合成化学ならびに有機工業化学に貢献するところ大なるものがある。

よって、著者は北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。