

学位論文題名

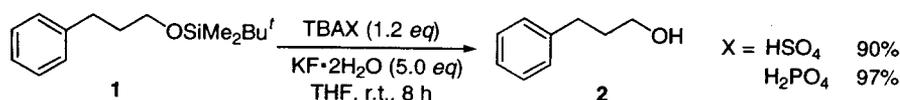
テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) の
効率的系内発生法と合成化学的応用

学位論文内容の要旨

フッ素イオンは求核性を有し、ケイ素に対する強い親和性を持つことが古くから知られている。近年、有機ケイ素化合物の有機合成への応用の発展に伴い、有機ケイ素化合物とフッ化物イオンを組み合わせる合成反応が種々報告されている。また、フッ化物イオンはプロトン性分子の存在下で Lewis 塩基として作用するため、様々な塩基性条件下の反応にも応用されている。

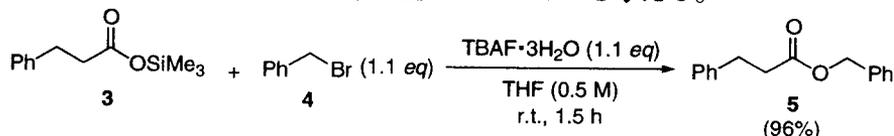
このフッ化物イオン源として用いられる四級アンモニウムフルオリドは、フッ素-ケイ素間の高い親和性を基盤とした諸反応やそれ自身の塩基性を利用した結合形成反応の触媒として有機合成上極めて重要な役割を担っている。しかしながら、非常に高い吸湿性を有し、求核性や塩基性の低下を容易にまねいてしまう。

そこで私は、テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)を系内で効率的に発生させる手法に着目し、入手の容易な種々のテトラブチルアンモニウム塩を用い、シリルエーテルの脱シリル化反応における反応性を比較することで、固相-液相相間移動条件下での陰イオン交換の効率を評価した。THF 中、フッ化カリウム二水和物(KF·2H₂O)とテトラブチルアンモニウム塩(TBAX)の混合物に、アルゴン雰囲気下でシリルエーテル **1** を加え、室温で攪拌した。その結果、TBAX に硫酸水素塩(TBAHSO₄)やリン酸塩(TBAH₂PO₄)を用いることで90%以上の収率で脱シリル化体である3-フェニルプロパノール(**2**)を得た。この結果は、前駆体となる TBAX を適切に選べば、系内で効率的に TBAF を発生させ得ることを示している。

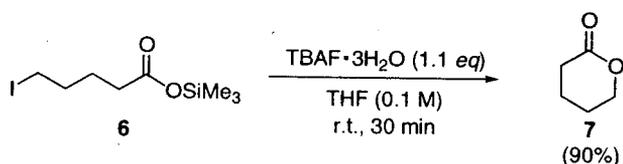


また、触媒量(10 mol%)の TBAHSO₄ を用いるだけで良好な収率(73%)で脱シリル化体が得られることも、この固相-液相相間移動条件下のシステムの特徴と言える。

次に TBAF でシリルエステルの酸素-ケイ素結合の切断を行えば、高い求核性を有するアンモニウムカルボキシレートが発生させ得るのではないかと考え、アルキルハライドとのエステル化反応においてその実現を図った。減圧下で乾燥させた TBAF·3H₂O の THF 溶液に、アルゴン雰囲気下でシリルエステル **3** と臭化ベンジル(**4**)を加え、室温で攪拌した。その結果、1.5 時間で相当するカルボン酸エステル **5** がほぼ定量的に得られた。この反応はアルキルハライドとシリルエステルを組み合わせた様々な系において、良好な収率で望みのアルキルを与える。

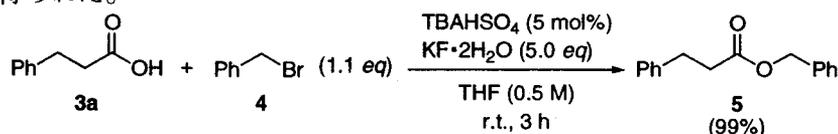


さらに、本変換反応を分子内アルキル化によるラク톤の合成に応用したところ、良好な収率でラク톤 **7** が得られ、分子内環化反応にも応用することができることも示した。

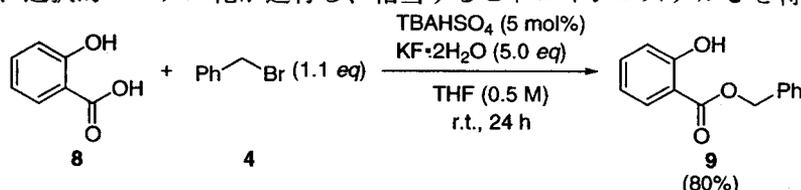


次にこれら二つの知見を組み合わせ、系内で発生させた TBAF の塩基性を利用したカルボン酸のアルキルハライドによる触媒的エステル化反応に取り組んだ。そして形ある四級アンモニウムフルオリドゆえの特徴を明確にするため、デザイン型光学活性四級アンモニウム塩をキラルなフッ化物イオン源の前駆体として用い、第 2 級アルキルハライドの速度論的光学分割を行うことで、光学活性エステルおよびアルコールの合成を目指した。

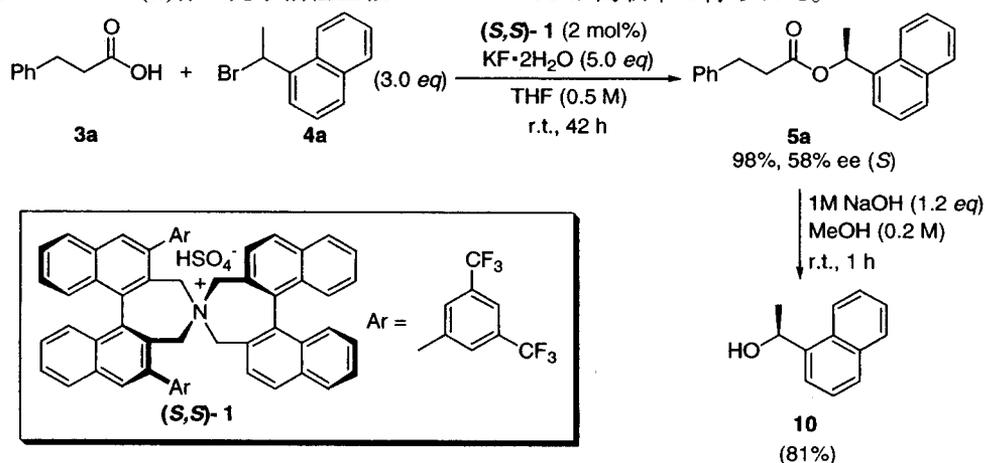
先の脱シリル化と同様に、THF 中、 $\text{KF}\cdot\text{2H}_2\text{O}$ と TBAHSO_4 (5 mol%) の混合物に、3-フェニルプロピオン酸 (**3a**) と臭化ベンジル (**4**) を加え、室温で 3 時間反応を行うと、相当するカルボン酸エステル **5** が定量的に得られた。



本法の適用範囲は広く、反応性の高いアルキルハライドのみならず、単純な構造の脂肪族ハライドにも有効であった。また、二級、三級のカルボン酸や、芳香族および α, β -不飽和カルボン酸を用いても反応は円滑に進行し、相当するカルボン酸エステルを高い収率で得ることができる。さらに、分子内にヒドロキシ基を持つサリチル酸 (**8**) を用い、同一条件下で臭化ベンジル (**4**) とのエステル化を行うと、選択的エステル化が進行し、相当するヒドロキシエステル **9** を得る。



次に C_2 -対称な新規光学活性相間移動触媒をアンモニウムフルオリド前駆体として用い、本エステル化反応の条件下で第二級アルキルハライドの速度論的光学分割を試みた。その結果、触媒のピナフチル骨格の 3,3'-位にある置換基 (Ar) として 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を有する触媒 (**(S,S)**-**1**) を用いると 58% ee の光学収率で相当する (*S*) 体のカルボン酸エステル **5a** を得、これを加水分解することで (*R*) 体の光学活性二級アルコール **10** が高収率で得られた。



学位論文審査の要旨

主 査 教 授 辻 康 之

副 査 教 授 宮 下 正 昭

副 査 教 授 丸 岡 啓 二 (京都大学大学院理学研究科)

副 査 助 教 授 大 井 貴 史 (京都大学大学院理学研究科)

学 位 論 文 題 名

テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) の 効率的系内発生法と合成化学的応用

本論文は、フッ化カリウム二水和物($\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)とテトラブチルアンモニウム塩 (TBAX)から TBAF を系内で発生させる手法に着目し、入手の容易な種々の TBAX を用い、シリルエーテルの脱シリル化反応における反応性を比較することで、固相-液相相関移動条件下での陰イオン交換の効率を評価し、その結果、TBAX を適切に選べば、効率的に TBAF を発生させ得ることを示している。次に TBAF でシリルエステルの酸素-ケイ素結合の切断を行えば、アルキルハライドとのエステル化反応が可能ではないかと考え、その実現を図っている。結果、相当するカルボン酸エステルをほぼ定量的に得ることに成功し、その一般性も示している。さらに、この変換反応を分子内アルキル化によるラクTONの合成に応用したところ、良好な収率でラクTONが得られ、分子内環化反応にも応用が可能であることを示している。そして、系内で発生させた TBAF によるカルボン酸のアルキルハライドによる触媒的エステル化反応に取り組み、カルボン酸エステルをほぼ定量的に得ることに成功し、光学活性相間移動触媒を用いることで、第二級アルキルハライドの速度論的光学分割も可能とし、形ある四級アンモニウムフルオリドゆえの特徴を明確にしている。

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