

学位論文題名

Highly Efficient and Stereoselective Synthesis of Vinyl Halides and Unsaturated Carboxylic Acids by Utilizing Clean Processes

(クリーンプロセスを用いるハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸の高効率かつ高立体選択的な合成)

学位論文内容の要旨

ハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸はさまざまな天然化合物、医薬品、液晶材料あるいは高分子材料などを合成する際の間体として重要な化合物である。一方、有機合成反応において、反応が高効率かつ高立体選択的に進行することは必要不可欠であるが、クリーンな反応手法、反応溶媒あるいは反応試薬を用い、また試薬や溶媒の少量化あるいは反応時間の短縮などを行って、できるだけ環境調和的な合成反応を達成することが重要である。

本論文では、ハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸の高効率かつ高立体選択的な合成を目的として、マイクロ波反応及び電極反応などのクリーンな反応手法を用い、官能基を有する(*E*)-あるいは(*Z*)-ハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸の高効率かつ高立体選択的合成について研究を行った。

本論文は7章から構成されている。

第1章は序論であり、本研究の背景及び目的について述べた。

第2章では、アルデヒドと Wittig 試薬から容易に得られる 1,1-ジプロモアルケンを経由してエタノール中亜りん酸ジエチルとナトリウムエトキシドを加え、家庭用の電子レンジを用いてマイクロ波 (MW) を1分間照射することによって、相当する (*E*)-臭化ビニルが高収率かつ高立体選択的に得られることについて述べた。1,1-ジプロモアルケンから臭化ビニルを合成する反応については、すでにいくつかの報告があるが適用例が少なく、また、アルキル置換の化合物の場合は低収率である、反応時間が長い、あるいは大量の試薬が必要であるなどの欠点がある。しかしながら、本反応は MW を照射することによって、1,1-ジプロモアルケンから高収率かつ高立体選択的に相当する (*E*)-臭化ビニル類を合成することができた。本方法によって、電子供与性基や電子吸引性基の置換した β -プロモスチレンを高収率、高立体選択的に合成することができ、従

来の反応より極めて優れた合成反応あることを明らかにした。本合成法は環境に優しい試薬や溶媒を使用し、短時間の反応で合成が達成できるので、大量合成への応用も可能であり、環境調和的な合成法である。また、反応経路についても考察を行った。

第3章では、(E)- β -アリールプロペン酸を N-ハロスクシンイミド(NXS, X=Br, Cl, I) と少量の酢酸リチウムの存在下、マイクロ波を 1-2 分間照射することによって、相当する(E)- β -アリールハロゲン化ビニルが高収率かつ高立体選択的に合成されることについて述べた。カルボキシル基をハロゲンに変換する反応、いわゆる Hunsdiecker 反応についてはこれまでに様々な改良法が報告されているが、ハロゲン化ビニルの生成はいずれも低収率であった。本手法は、マイクロ波を Hunsdiecker 反応に適用した最初の例であり、従来法に比べて反応時間を大幅に短縮でき、収率ならび立体選択性も極めて高い。溶媒量も 10 分の 1 以下に減らすことができ、環境に優しい合成法である。アルデヒドからワンポット反応で臭化ビニルを合成することも可能である。また、*cis*-ケイ皮酸を用いることによって、*cis*- β -Lactone を経由する反応経路があることを初めて明らかとした。

第4章では、 α, β -不飽和カルボン酸の臭素付加で得られる 2,3-ジブromoアルカン酸を酢酸中酢酸銀を加え、電子レンジを用いてマイクロ波を 1-2 分間照射することによって、相当する(E)-体の臭化ビニルが高収率かつ高立体選択的に得られることを述べた。本方法は、2,3-ジブromoアルカン酸から(E)- β -アリール臭化ビニルを合成する新規ルートである。*trans*- β -Lactone を経由する反応経路も初めて確認することができた。また、ケイ皮酸からのワンポットによる(E)-臭化ビニルの合成にも成功した。

第5章では、 α, β -不飽和カルボン酸の臭素付加で得られる 2,3-ジブromoアルカン酸を DMF 中トリエチルアミンを加え、マイクロ波を 10 秒-1 分間照射することによって相当する(Z)-体の臭化ビニルが高収率かつ高立体選択的に得られることについて述べた。2,3-ジブromoアルカン酸の脱臭素-脱炭酸を経る臭化ビニルの合成は以前から知られていたが、一般的に収率や立体選択性が低く、満足できるものではなかった。本手法は、極めて短時間で反応が終了し、生成物の収率ならびに立体選択性も極めて高く、適応範囲の広い優れた合成法である。無溶媒で臭化ビニルを合成することもできた。また、マイクロ波照射によって、2,3-ジブromoアルカン酸からのワンポットでアセチレンを高収率で合成できることを見出し、その結果についても述べた。

第6章では、1,2-ジブromoアルカン及び 1,1-ジブromoアルケンに酢酸中亜鉛金属を加え、マイクロ波を照射することによって、それぞれ(E)-アルケン及び(E)-臭化ビニル類が高収率かつ高立体選択的に合成されることについて述べた。本法は従来の反応より極めて優れた方法である。

第7章では、二酸化炭素を電気化学的な手法により有機基質へ固定化し、有用なカルボン酸を合成することについて述べた。(E)-あるいは(Z)-臭化ビニルの電解カルボキシル化では、いずれから出発しても熱力学的に不安定な(Z)-体のケイ皮酸が優先的に生成することをすでに見出しているが、ニッケル触媒を添加することによって立体化学を保持してカルボキシル化を行うことができた。一方、臭化ビニルから、Ni 陽極

をもちいて Homo-coupling 反応を行い、得られるジエンをカルボキシル化してジカルボン酸を合成する反応も見出したので、結果を併せて報告する。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 徳 田 昌 生
副 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 原 正 治
副 査 助 教 授 折 登 一 彦

学 位 論 文 題 名

Highly Efficient and Stereoselective Synthesis of Vinyl Halides and Unsaturated Carboxylic Acids by Utilizing Clean Processes

(クリーンプロセスを用いるハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸の高効率かつ高立体選択的な合成)

ハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸は、さまざまな医薬品や液晶材料あるいは高分子材料などの合成中間体として重要な化合物群である。一方、有機合成反応において高効率かつ高立体選択的に合成反応を行うことは重要なことであるが、21世紀の化学工業を考えた場合、これらに加えてできるだけ環境調和的に合成反応を達成することが強く求められている。

本論文は、ハロゲン化ビニル及び不飽和カルボン酸の高効率、高立体選択的かつ環境調和的な合成を目的として、クリーンな反応手法であるマイクロ波反応あるいは電極反応などを用い、(E)-あるいは(Z)-ハロゲン化ビニル及び(E)-あるいは(Z)- α,β -不飽和カルボン酸を高効率かつ高立体選択的に合成する方法を開発した成果についてまとめたものである。

本論文は7章から構成されており、第1章では本研究の背景と目的が述べられている。以下に著者が開発した新規合成法および評価できる点などを述べる。

1) マイクロ波反応を用いる有機合成反応は近年世界各国でも研究されるようになったが、著者が見出したハロゲン化ビニルの合成手法は新規性が高く、環境に優しい合成反応である。本合成法は、家庭用の電子レンジを用いて1-2分間の短時間で反応が終了すること、収率および(E)-あるいは(Z)-体の立体選択性が極めて高いこと、溶媒の少量化が可能であること、および反応処理が簡単であることなどの優

れた特長を有している。将来的には工業化も可能と思われ、非常に有用な合成法として高く評価できる。

2) アルデヒドから容易に得られる 1,1-ジブromoアルケンを出発原料とし、エタノール中亜りん酸ジエチルとナトリウムエトキシドを加え電子レンジを用いてマイクロ波を照射する方法を開発し、相当する (*E*)-臭化ビニルを高収率かつ高立体選択的に合成している。本合成反応は従来の合成法より格段に優れた方法である。

3) (*E*)- β -アリールプロペン酸を出発原料とし、*N*-ハロスクシンイミド(NXS ; X=Br, Cl, I)と少量の酢酸リチウムの存在下マイクロ波を 1-2 分間照射することによって相当する(*E*)- β -アリールハロゲン化ビニルを高収率かつ高立体選択的に合成する方法を開発した。*N*-ハロスクシンイミドのハロゲン部を変えることによって相当する臭化、塩化およびヨウ化ビニルを簡便かつ高収率で合成できる点に特長があり、高く評価できる。

4) α, β -不飽和カルボン酸の臭素付加で得られる 2,3-ジブromoアルカン酸のマイクロ波反応において、反応溶媒と添加物を変化させることによって(*E*)-あるいは(*Z*)-臭化ビニルを高立体選択的に作り分ける合成法を新規に開発しており、合成化学的に非常に興味深く、また有用な合成法である。具体的には、酢酸中酢酸銀を加えてマイクロ波を照射する場合には(*E*)-体の臭化ビニルが、一方、DMF 中トリエチルアミンを加えるマイクロ波反応では相当する(*Z*)-臭化ビニルが、それぞれ高収率かつ高立体選択的に合成できることを明らかにした。

5) 1,2-ジブromoアルカン及び 1,1-ジブromoアルケンに酢酸中亜鉛金属を加えてマイクロ波を照射することによって、(*E*)-アルケン及び(*E*)-臭化ビニル類がそれぞれ高収率かつ高立体選択的に合成できることを明らかにした。

6) ニッケル触媒を用いる二酸化炭素の電気化学的固定化によって、(*E*)-あるいは(*Z*)-臭化ビニルから(*E*)-あるいは(*Z*)- α, β -不飽和カルボン酸を高い立体選択性で合成する手法を開発した。また、Ni陽極を用いる臭化ビニルの電解カップリングによってジエンを合成し、さらにその電解カルボキシル化によってジカルボン酸を合成する方法も開発した。連続した二つの反応を one-pot で行う手法も開発している。

これを要するに、著者は、クリーンな反応手法であるマイクロ波反応あるいは電極反応などを用いて(*E*)-あるいは(*Z*)-ハロゲン化ビニル、及び(*E*)-あるいは(*Z*)- α, β -不飽和カルボン酸などを高効率かつ高立体選択的に合成する新規手法を開発したものであり、有機工業化学ならびに有機合成化学の発展に寄与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。