

学 位 論 文 題 名

Stereoselective Synthesis of Fluoroalkenes Using Fluoroalkenyliodonium Salts

(フルオロアルケニルヨードニウム塩を利用した
フルオロアルケンの立体選択的合成)

学位論文内容の要旨

有機フッ素化合物は医薬や農薬を中心として液晶や染料にも用いられるなど幅広い分野で需要が高まっているが、天然にはほとんど存在しないため人工的に合成する必要がある。医農薬の分野では天然生理活性物質にフッ素を導入するとその活性が増強されることが知られている。ところで生理活性物質には分子内に二重結合を持つ化合物が多いことから、特にフルオロアルケンの合成は含フッ素生理活性物質合成において関心を集めている。しかし、フッ素を導入する位置や二重結合の立体によりその活性が大きく異なるため、フルオロアルケンを立体選択的に合成することは非常に重要である。これまでに知られているフルオロアルケンの合成法としては、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を利用する方法が一般的であるが、通常この方法で得られるフルオロアルケンは立体異性体の混合物である。最近、いくつかの新しい立体選択的なフルオロアルケンの合成法が開発されているが、いずれの場合も特異な原料を用いた場合にのみ高い立体選択性が得られる結果となっており、未だ幅広く利用可能な有用な方法は報告されていない。本研究は様々な構造を持つフルオロアルケンを収率良く高い立体選択性で得ることを目的としている。

本論文は序論および8章で構成されており、序論では研究の背景と目的について述べた。

第1章では1-アルキンから(*E*)-2-フルオロ-1-アルケニル(*p*-トリル)ヨードニウム塩を経由し(*E*)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンを合成する方法について述べた。1-アルキンを $\text{Et}_3\text{N} \cdot 5\text{HF}$ 存在下に *p*-ヨードトルエンジフルオリドと反応させると位置および立体選択的に付加反応が進行し(*E*)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩が得られた。このヨードニウム塩を単離することなくヨウ化銅およびヨウ化カリウムと反応させると(*E*)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンが立体選択的に得られた。

第2章では(*E*)- β -フルオロ- α, β -不飽和エステル合成について述べた。第1章で述べた方法により(*E*)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を合成し、パラジウム触媒の存在下、メタノール溶媒中、一酸化炭素雰囲気で行うと、(*E*)- β -フルオロ- α, β -不飽和エステルが立体選択的に得られた。

第3章ではフルオロアルカジエンの立体選択的合成について述べた。(*E*)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩をパラジウム触媒および塩基の存在下、 α, β -不飽和カルボニル化合物と反応させると Heck 反応が進行し、(*E, E*)- δ -フルオロ- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和カルボニル化合物が立体選択的に得られた。この反応を用いて、生理活性物質 13 HODE の含フッ素類似体の立体選択的合成を行った。また(*E*)-2-

フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩をパラジウム触媒存在下にトリブチルビニルスズと反応させる
と Stille 反応が進行し(E)-4-フルオロ-1,3-アルカジエンが立体選択的に得られた。

第4章では(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩および(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケン
を用いた鈴木-宮浦反応について述べた。(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩とフェニルボロン
酸とのカップリング反応を行ったところ、ヨードニウム塩のアルケニル基側ではなく、*p*-トリル基側での
反応が優先的に進行し、目的のフルオロアルケンほとんど得られなかった。そこで、(E)-2-フルオロ
-1-アルケニルヨードニウム塩をいったん(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンへと変換した後にカップ
リング反応を検討したところ、種々のアリールボロン酸および(E)-1-アルケニルボロン酸との反応により
対応する(E)-2-フルオロ-1-アリール-1-アルケンまたは(E,E)-4-フルオロ-1,3-アルカジエンが高立体選
択的に得られた。

第5章では第4章で紹介した方法を用いて共役ジエン構造を持つ昆虫性フェロモンの含フッ素誘導
体合成を行った結果について述べた。本反応により2種類の含フッ素誘導体が高収率、高立体選択的お
よび短行程で合成できた。

第6章では(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩および(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケン
と1-アルキンとの菌頭反応について述べた。(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を用いた反応
では目的の(E)-1-フルオロ-1,3-エンインが中程度の収率で得られたが、*p*-トリルアルキンが多量に副生
した。そこで(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩から(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンへと
変換した後に菌頭反応を行うと目的の(E)-1-フルオロ-1,3-エンインが高収率、高立体選択的に得られた。

以上第1章から第6章までで(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩および(E)-2-フルオロ-1-
ヨード-1-アルケンを利用した(E)-2-フルオロ-1-アルケン誘導体の合成について述べた。

第7章では1-アルキニルヨードニウム塩の1-アルキンからの新規直接合成法について述べた。1-
アルキニルヨードニウム塩は求核的なフッ素化試薬とマイケル付加型の反応を起こし(2)-2-フルオロ-1-
アルケニルヨードニウム塩を生成することが知られているが、これまで1-アルキンから二段階で合成す
る方法が最も一般的であった。今回、1-アルキンを塩化メチレン溶媒中、ヨードシルベンゼン、テトラ
フルオロホウ酸と触媒量の酸化水銀を加えて反応させると種々の1-アルキニルヨードニウム塩が1-ア
ルキンから一段階で収率良く得られることがわかった。

第8章では(2)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩の高効率的な合成と(2)-2-フルオロ-1-アル
ケン誘導体合成への応用について述べた。金属フッ化物を用いる従来法による1-アルキニルヨードニウ
ム塩からの(2)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩の合成ではその収率は20%程度であった。今回、
1-アルキニルヨードニウム塩とフッ化水素酸とを反応させたところ、約80%の収率で(2)-2-フルオロ-1-
アルケニルヨードニウム塩が得られることを見出した。また、このようにして合成した(2)-2-フルオロ
-1-アルケニルヨードニウム塩およびその誘導体である(2)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンを用いて
種々のカップリング反応を行ったところ様々な構造を持つ(2)-2-フルオロ-1-アルケン誘導体が高収率、
高立体選択的に得られた。

以上、申請者は1-アルキンから(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を高立体選択的に合成
する方法を見出し、その後パラジウム触媒を用いた種々のカップリング反応を行うことで様々な構造を
持つ(E)-2-フルオロ-1-アルケン誘導体を得ることに成功した。また、従来法では低収率でしか得られな
かった(2)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を高収率かつ高立体選択的に得る方法を見出し、

(2)-2-フルオロ-1-アルケン誘導体合成への応用にも成功した。さらに、(2)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩の原料となる 1-アルキニルヨードニウム塩を新規に開発した方法により収率良く、従来法よりも簡便に合成する方法を見出した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 原 正 治

副 査 教 授 徳 田 昌 生

副 査 教 授 宮 浦 憲 夫

学 位 論 文 題 名

Stereoselective Synthesis of Fluoroalkenes Using Fluoroalkenyliodonium Salts

(フルオロアルケニルヨードニウム塩を利用した
フルオロアルケンの立体選択的合成)

有機フッ素化合物は医薬や農薬を中心として液晶や染料にも用いられるなど幅広い分野で需要が高まっているが、天然にはほとんど存在しないため人工的に合成する必要がある。医農薬の分野では天然生理活性物質にフッ素を導入するとその活性が増強されることが知られている。ところで生理活性物質には分子内に二重結合を持つ化合物が多いことから、特にフルオロアルケンの合成は含フッ素生理活性物質合成において関心を集めている。しかし、フッ素を導入する位置や二重結合の立体によりその活性が大きく異なるため、フルオロアルケンを立体選択的に合成することは非常に重要である。これまでに知られているフルオロアルケンの合成法としては、Homer-Wadsworth-Emmons 反応を利用する方法が一般的であるが、通常この方法で得られるフルオロアルケンは立体異性体の混合物である。最近、いくつかの新しい立体選択的なフルオロアルケンの合成法が開発されているが、いずれの場合も特異な原料を用いた場合にのみ高い立体選択性が得られる結果となっており、未だ幅広く利用可能な有用な方法は報告されていない。本研究は様々な構造を持つフルオロアルケンを収率良く高い立体選択性で得ることを目的としている。

論文は序論および8章で構成されており、序論では研究の背景と目的について述べている。

第1章では1-アルキンから(E)-2-フルオロ-1-アルケニル(*p*-トリル)ヨードニウム塩を経由し(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンを合成する方法について述べている。1-アルキンをEt₃N-SHF 存在下に*p*-ヨードトルエンジフルオリドと反応させると位置および立体選択的に付加反応が進行し(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩が得られること、さらにこのヨードニウム塩を単離することなくヨウ化銅およびヨウ化カリウムと反応させると(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンが立体選択的に得られることを見出している。

第2章では(E)-β-フルオロ-α,β-不飽和エステル合成について述べている。第1章で述べた方法により(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を合成し、パラジウム触媒の存在下、メタノール溶媒中、一酸化炭素雰囲気下で反応を行い、(E)-β-フルオロ-α,β-不飽和エステルを立体選択的に得ている。

第3章ではフルオロアルカジエンの立体選択的合成について述べている。(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩をパラジウム触媒および塩基の存在下、α,β-不飽和カルボニル化合物と反応させると Heck 反応が進行し、(E,E)-δ-フルオロ-α,β,γ,δ-不飽和カルボニル化合物が立体選択的に得られることを見出している。この反応を用いて、生理活性物質13 HODEの含フッ素類似体の立体選択的合成を行っている。また(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨ

ードニウム塩をパラジウム触媒存在下にトリブチルビニルスズと反応させると Stille 反応が進行し(E)-4-フルオロ-1,3-アルカジエンが立体選択的に得られることを見出している。

第 4 章では(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩および(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンを用いた鈴木-宮浦反応について述べている。(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩とフェニルボロン酸とのカップリング反応を行ったところ、ヨードニウム塩のアルケニル基側ではなく*p*-トリル基側での反応が優先的に進行し、目的のフルオロアルケンほとんど得られなかった。そこで、(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩をいったん(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンへと変換した後にカップリング反応を行い、種々のアリールボロン酸および(E)-1-アルケニルボロン酸との反応により対応する(E)-2-フルオロ-1-アリール-1-アルケンまたは(E,E)-4-フルオロ-1,3-アルカジエンを高立体選択的に得ている。

第 5 章では第 4 章で見出した方法を用いて共役ジエン構造を持つ昆虫性フェロモンの含フッ素誘導体合成を行った結果について述べている。本反応により 2 種類の含フッ素誘導体が高収率、高立体選択的および短行程で合成している。

第 6 章では(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩および(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンと 1-アルキンとの菌頭反応について述べている。(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を用いた反応では目的の(E)-1-フルオロ-1,3-エンインが中程度の収率で得られたが、*p*-トリルアルキンが多量に副生した。そこで(E)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩から(E)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンへと変換した後に菌頭反応を行い、目的の(E)-1-フルオロ-1,3-エンインを高収率、高立体選択的に得ている。

第 7 章では 1-アルキニルヨードニウム塩の 1-アルキンからの新規直接合成法について述べている。1-アルキニルヨードニウム塩は求核的なフッ素化試薬とマイケル付加型の反応を起こし(Z)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を生成することが知られているが、これまで 1-アルキンから二段階で合成する方法が最も一般的であった。本研究では 1-アルキンを塩化メチレン溶媒中、ヨードシルベンゼン、テトラフルオロホウ酸と触媒量の酸化水銀を加えて反応させると種々の 1-アルキニルヨードニウム塩が 1-アルキンから一段階で収率良く得られることを見出している。

第 8 章では(Z)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩の高効率的な合成と(Z)-2-フルオロ-1-アルケン誘導体合成への応用について述べている。金属フッ化物を用いる従来法による 1-アルキニルヨードニウム塩からの(Z)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩の合成ではその収率は 20%程度であった。本研究では 1-アルキニルヨードニウム塩とフッ化水素酸とを反応させたところ、約 80%の収率で(Z)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩が得られることを見出している。また、このようにして合成した(Z)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩およびその誘導体である(Z)-2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンを用いて種々のカップリング反応を行ったところ様々な構造を持つ(Z)-2-フルオロ-1-アルケン誘導体を高収率、高立体選択的に得ることに成功した。

これを要するに著者は 1-アルキンから(E)-および(Z)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩を高立体選択的に合成する方法を見出し、その後パラジウム触媒を用いた種々のカップリング反応を行うことで、これまで困難であったフルオロアルケンの立体選択的かつ効率的な合成に成功した。このことから本研究は有機合成化学の分野における興味に留まらず、含フッ素生理活性物質合成の観点から医薬分野に対しても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。