

学位論文題名

Stereoselective Synthesis of
Fluoroalkenes Using Various Building-blocks

(各種ビルディングブロックを利用した
フルオロアルケンの立体選択的合成法)

学位論文内容の要旨

医農薬分子中にフッ素原子を導入すると、その効力が増強されたり、副作用が軽減される効果があることが知られており、含フッ素誘導体合成は医農薬の分野に於いて重要な研究となっている。多くの生理活性物質は分子中に二重結合を持っており、その生理活性は二重結合の立体化学に強く依存する。従って、生理活性物質の二重結合にフッ素を導入してその効果を調べるためには、立体選択的なフルオロアルケン合成法が必要となる。これまで様々なフルオロアルケンの合成法が開発されてきたが、複雑な生理活性物質の二重結合上に選択的にフッ素を導入できる反応はほとんど無い。最近、当研究室では、(*E*)-および(*Z*)-体のフルオロアルケニルヨードニウム塩および2-フルオロ-1-ヨードアルケンの立体選択的合成法を開発した。また、それらを遷移金属触媒によるカップリング反応に利用することで各種フルオロアルケンの立体選択的合成に成功している。本研究では、フルオロアルケニルヨードニウム塩、フルオロヨードアルケン、フルオロアルケニルボランをビルディングブロックとして用い、複雑な生理活性物質の二重結合上にフッ素原子を導入することを目的として、様々なフルオロアルケンの位置および立体選択的合成を試みた。

本論文は6章から構成されており、第1章は序論であり、本研究の背景、目的と各章内容を紹介した。

第2章では、2-フルオロ-1-ヨードアルケンをビルディングブロックとして利用した昆虫フェロモンの含フッ素誘導体の位置および立体選択的合成を述べた。昆虫フェロモンは個体特異的に効果を示すことから環境負荷の少ない農薬として期待されている。また、その含フッ素誘導体は、分子を安定化させ効果を持続させる目的から研究が行われている。ここでは、分子内にジエン部を持つ4種類の昆虫性フェロモンを選び、その二重結合上にフッ素を導入した誘導体の選択的な合成を行った。ビルディングブロックとなる2-フルオロ-1-ヨードアルケンを2-フルオロアルケニルヨードニウム塩から合成し、アルケニルボランとのカップリング反応で、種々の官能基を持つ昆虫フェロモンの二重結合に位置および立体選択的にフッ素を導入できることを示した。

第3章では、4-フルオロ-1,3-アルカジエンニルボロン酸エステル立体選択的合成とそれをビルディングブロックとして利用した、種々の共役フルオロポリエン合成を述べた。アルケニルボランのカップリング反応は複雑な天然物のポリエン部分の合成に利用されている。フルオロアルケニルボランはフルオロポリエン合成の有効なビルディングブロックとなりうるが、これまで1-位がフッ素置換されたアルケニルボラン以外は合成されていなかった。ここでは、(*Z*)-あるいは(*E*)-2-フル

オロアルケニルヨードニウム塩とビニルボロン酸エステルの Heck 反応により、対応する 4-フルオロ-1,3-アルカジエニルボロン酸エステルを立体選択的に合成した。また、合成したボロン酸エステルをビルディングブロックとして利用して、ハロゲン化アリールあるいはハロゲン化アルケニルとのクロスカップリング反応により各種共役フルオロポリエン合成に成功した。

第 4 章では、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シクロペンテン合成について述べた。アルケニルヨードニウム塩に塩基を作用させると α 水素の引き抜きとそれに続くヨードアレーンの脱離が起こりアルキリデンカルベン種が発生する。カルベンは速やかに分子内 1,5-C-H 挿入反応を行いシクロペンテン誘導体を与えることが知られている。しかしこれまで、この反応を 2-フルオロアルケニルヨードニウム塩に適用しても目的のフルオロシクロペンテンはほとんど生成しないとされてきた。今回、フルオロアルケニルヨードニウム塩と各種塩基との反応を様々な条件下で検討した結果、塩基として *t*-BuOK を使用することにより、フルオロシクロペンテン誘導体が良い収率で生成することを見出した。

第 5 章では、フルオロアルキリデンカルベノイド (ヨードニウムイリド) の発生とフルオロアルケニルジアルキルボランの立体選択的合成について述べた。2-フルオロアルケニルヨードニウム塩に塩基を作用させると不安定なアルキリデンカルベノイドを経て、カルベンが発生することが知られている。今回、フルオロアルケニルヨードニウム塩にトリアルキルボラン存在下、塩基として LDA を反応させることにより、発生したフルオロアルキリデンカルベノイドがカルベンへ変化する前にトリアルキルボランと反応し、立体選択的に α -アルキル置換したフルオロアルケニルジアルキルボランが生成することを見出した。更にそれをフルオロアルケン、フルオロヨードアルケン、 α -フルオロケトンへ誘導した。

第 6 章では、フルオロアルケニルボロン酸エステルの立体選択的合成及びそれをビルディングブロックとして利用した種々の三置換フルオロアルケン合成について述べた。フルオロアルケニルボランはフルオロアルケン合成の有効なビルディングブロックとなりうるが、これまで 1-位がフッ素置換されたアルケニルボラン以外は合成されていなかった。第 5 章ではフルオロアルケニルヨードニウム塩から発生させたフルオロアルキリデンカルベノイド (ヨードニウムイリド) とトリアルキルボランとの反応からフルオロアルケニルジアルキルボランを立体選択的に合成したことを述べた。しかし、フルオロアルケニルジアルキルボランは不安定で単離できず、ビルディングブロックとしてフルオロアルケン合成に利用するには適さなかった。そこで、トリアルキルボランの代わりにアルキルボロン酸エステルをフルオロアルキリデンカルベノイドとの反応に適用し、生成したフルオロアルケニルボロン酸エステルを安定なピナコールエステル誘導体として単離することに成功した。また、合成したフルオロアルケニルボロン酸エステルをビルディングブロックとして利用して、ハロゲン化アリールあるいはハロゲン化アルケニルとのクロスカップリング反応により種々の三置換フルオロアルケンを合成した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 原 正 治

副 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 大 熊 毅

副 査 准教授 仙 北 久 典

学 位 論 文 題 名

Stereoselective Synthesis of Fluoroalkenes Using Various Building-blocks

(各種ビルディングブロックを利用した
フルオロアルケンの立体選択的合成法)

医薬分子中にフッ素原子を導入すると、その効力が増強されたり、副作用が軽減されることが知られており、含フッ素誘導体合成は医薬の分野に於いて重要な研究となっている。生理活性物質には分子中に二重結合を持つものが多く知られており、その生理活性は二重結合の立体化学に強く依存する。従って、生理活性物質の二重結合にフッ素を導入してその効果を調べるためには、立体選択的なフルオロアルケン合成法が必要となる。これまで様々なフルオロアルケンの合成法が開発されてきたが、複雑な生理活性物質の二重結合上に選択的にフッ素を導入できる反応はほとんど無い。最近、当研究室では、(E)-および(Z)-体の2-フルオロアルケニルヨードニウム塩および2-フルオロ-1-ヨードアルケンの立体選択的合成法を開発した。また、それらを遷移金属触媒によるカップリング反応に利用することで各種フルオロアルケンの立体選択的合成に成功している。本研究では、フルオロアルケニルヨードニウム塩、フルオロヨードアルケン、フルオロアルケニルボランをビルディングブロックとして用い、複雑な生理活性物質の二重結合上にフッ素を導入することを目的として、フルオロアルケンの位置及び立体選択的合成を試みた。

本論文は6章から構成されており、第1章は序論であり、本研究の背景、目的と各章の内容を紹介した。

第2章では、2-フルオロ-1-ヨードアルケンをビルディングブロックとして利用した昆虫フェロモン含フッ素誘導体の位置及び立体選択的合成を述べた。昆虫フェロモンは個体特異的に効果を示すことから環境負荷の少ない農薬として期待されている。また、その含フッ素誘導体は、安定性を増し、効果を持続させる目的から研究が行われている。ここでは、ジエン部を持つ4種類の昆虫性フェロモンを選び、その二重結合上にフッ素を導入した誘導体の合成を行った。立体選択的に合成した2-フルオロ-1-ヨードアルケンとアルケニルボランとのカップリング反応で、昆虫フェロモンの二重結合に位置及び立体選択的にフッ素を導入できることを示した。

第3章では、4-フルオロ-1,3-アルカジエニルボロン酸エステルの立体選択的合成とそれをビル

ディングブロックとして利用した、共役フルオロポリエン合成を述べた。2-フルオロアルケニルヨードニウム塩とビニルボロン酸エステルの Heck 反応により、対応する 4-フルオロ-1,3-アルカジエニルボロン酸エステルを立体選択的に合成した。また、合成したボロン酸エステルを、ハロゲン化アリールあるいはハロゲン化アルケニルとのクロスカップリング反応に利用することにより各種共役フルオロポリエンの合成に成功した。

第 4 章では、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シクロペンテン合成について述べた。アルケニルヨードニウム塩に塩基を作用させると、発生したアルキリデンカルベン種が分子内 1,5-C-H 挿入反応を行いシクロペンテン誘導体を与えることが知られている。しかしこれまで、この反応を 2-フルオロアルケニルヨードニウム塩に適用してもフルオロシクロペンテンはほとんど生成しないとされてきた。フルオロアルケニルヨードニウム塩と各種塩基との反応を様々な条件下で検討した結果、塩基として *t*-BuOK を使用することにより、フルオロシクロペンテン誘導体が良好な収率で生成することを見出した。

第 5 章では、フルオロアルキリデンカルベノイドの発生とフルオロアルケニルジアルキルボランの立体選択的合成について述べた。2-フルオロアルケニルヨードニウム塩に塩基を作用させると不安定なアルキリデンカルベノイドを経て、カルベンが発生することが知られている。今回、フルオロアルケニルヨードニウム塩にトリアルキルボラン存在下、塩基として LDA を反応させることにより、発生したフルオロアルキリデンカルベノイドがトリアルキルボランと反応し、立体選択的に α -アルキル置換したフルオロアルケニルジアルキルボランが生成することを見出した。更にそれをフルオロアルケン、フルオロヨードアルケン、 α -フルオロケトンへと誘導した。

第 6 章では、フルオロアルケニルボロン酸エステルの立体選択的合成及びそれをビルディングブロックとして利用した種々の三置換フルオロアルケン合成について述べた。第 5 章のフルオロアルキリデンカルベノイドとの反応にアルキルボロン酸エステルを使用することにより、生成したフルオロアルケニルボロン酸エステルを単離することに成功した。合成したフルオロフルオロアルケニルボロン酸エステルと、ハロゲン化アリールあるいはハロゲン化アルケニルとのクロスカップリング反応により種々の三置換フルオロアルケンを合成した。

これを要するに、著者は、フルオロアルケニルヨードニウム塩、フルオロヨードアルケン、フルオロアルケニルボランを立体選択的に合成し、それらをビルディングブロックとして利用することにより、複雑な構造を持つ生理活性物質などの二重結合に選択的にフッ素を導入する新技術を開発した。本研究は有機合成化学における興味にとどまらず、機能材料や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。