

超原子価ヨウ素化合物を利用したフルオロアルケンの立体選択的合成

北海道大学工学研究科

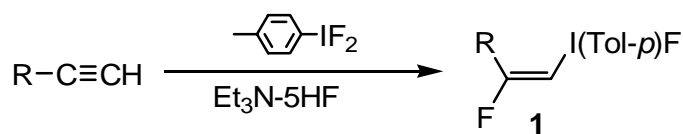
原 正治

1. はじめに

生理活性物質の分子内にフッ素原子を導入すると活性に大きな影響を与えることが知られており、生理活性天然物の含フッ素類似体合成はこれまで盛んに行われてきている。ところで、天然物の二重結合上にフッ素を導入するためには、選択的なフルオロアルケンの合成法が必要である。しかし、これまでフルオロアルケンの立体選択的合成法は余り多くの方法が無かった。

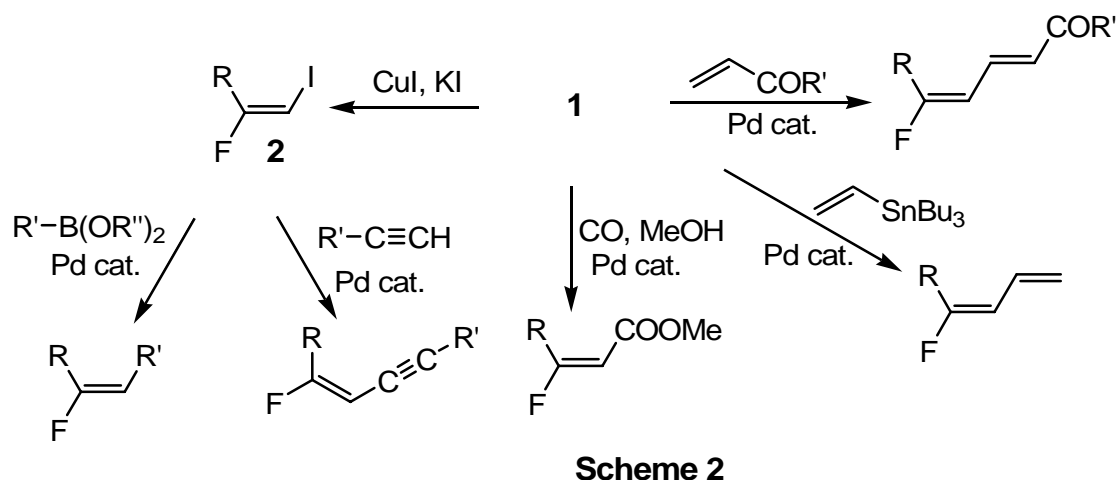
2. (*E*)-フルオロアルケン合成

我々は、超原子価ヨウ素化合物ジフルオロヨードトルエンが1-アルキンにトランス付加し、(*E*)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩(1)を立体選択的に生成することを見いだした (Scheme 1)¹。

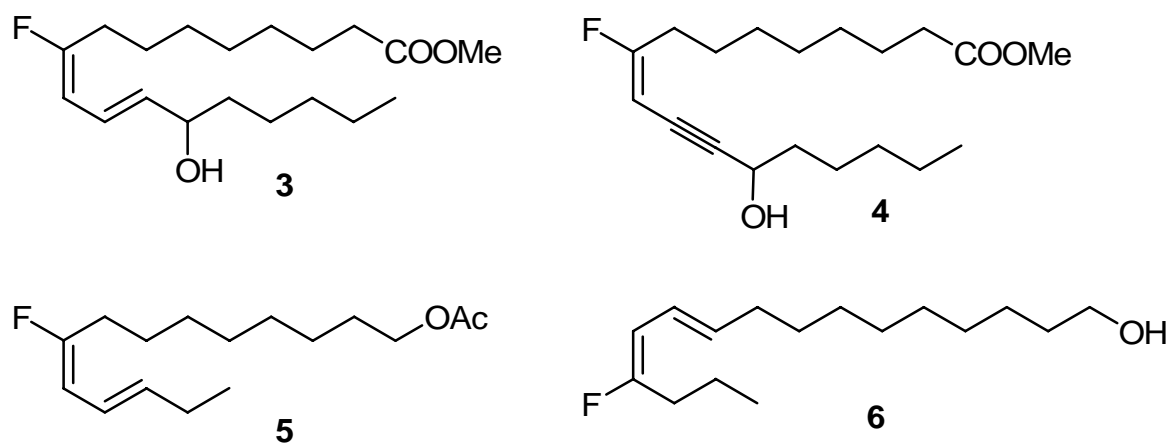


Scheme 1

ヨードニウム塩 1 あるいは 1 から誘導した (*E*)-2-フルオロ-1-ヨードアルケン (2) を利用して Pd 触媒による種々のクロスカップリング反応を行うと、色々な構造を持った、(*E*)-フルオロアルケンを立体選択的に合成できることを見いだした (Scheme 2)^{1, 2}。



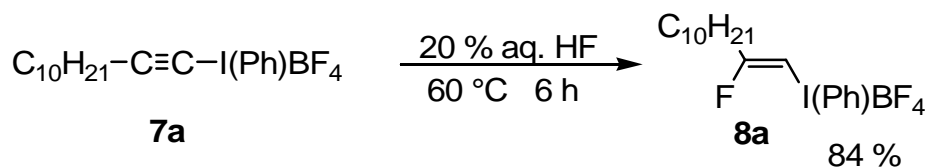
また、この (*E*)-フルオロアルケン合成法を利用して、天然物の含フッ素類似体(3 - 6) を合成した(Scheme 3)。



3 . (*Z*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩の合成

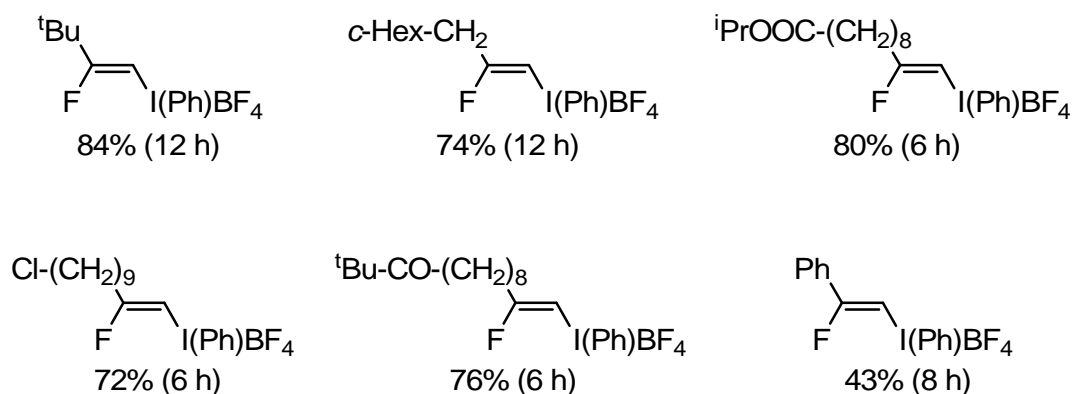
(*E*)-2-フルオロ-1-アルケニルヨードニウム塩 1 が、各種(*E*)-フルオロアルケン合成の鍵中間体として利用できることがわかったので、つぎに(*Z*)-フルオロアルケン合成をめざして、(*Z*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 (8) の合成を行った。8 の合成は1-アルキニルヨードニウム塩 (7) へのHF付加による方法を検

討した。既に、落合らは7とCsFの反応で、8が合成できることを報告していたが、その収率は20%程度であった³。そこで、金属フッ化物以外のフッ素化試薬を検討したところ、Et₃N-3HFあるいはフッ化水素酸と7の反応により8が高収率で合成できることを見いだした (Scheme 4)⁴。



Scheme 4

7の三重結合に対するHF付加はトランス選択的に起こっており、この方法で色々な官能基を持つ(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩を高立体選択的に合成することに成功した (Scheme 5)。

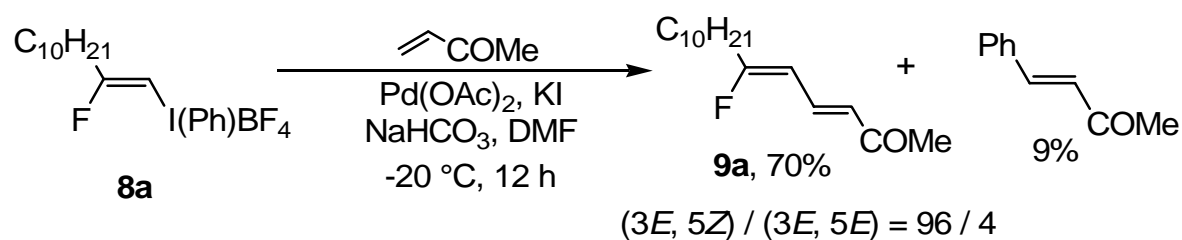


Scheme 5

4. (Z)-フルオロアルケンの立体選択的合成

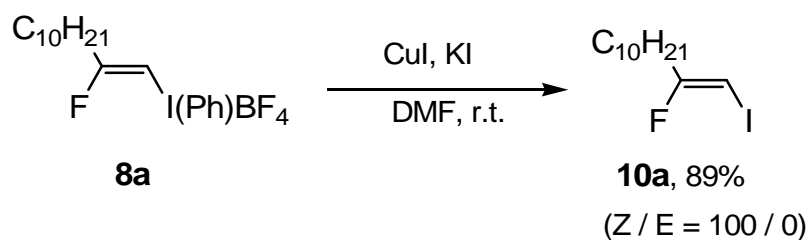
(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩(8a)を使って(Z)-フルオロアルケンの合成を検討した。はじめに、メチルビニルケトンとのHeck反応を行ったところ、目的の(3E, 5Z)-フルオロジエノン(9a)を得ることができたが、ベンザルアセトンが

少し副生した (Scheme 6)。これは、Heck 反応が **8a** のアルケニル基側だけではなく、フェニル基側でも競争的に起こったためである。この選択性の問題は、**8a** を使用した場合 Heck 反応だけではなく、Stille 反応など他のクロスカップリング反応に利用した場合にも起こり、反応条件や試薬を変えてもフェニル基側でのカップリングを抑えることはできなかった。



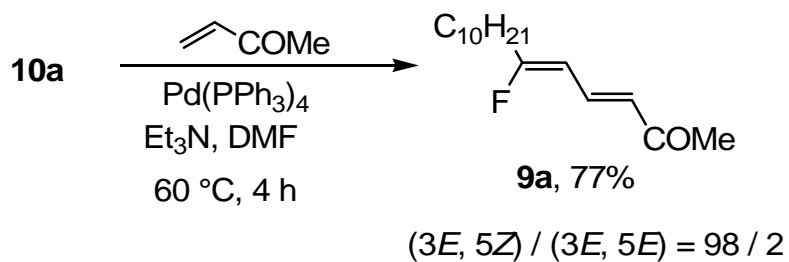
Scheme 6

そこで、アルケニルヨードニウム塩 (**8a**) を直接フルオロアルケンに変換することをあきらめ、**8a** をいったん対応するヨードアルケン (**10a**) に変換した。この変換は **8a** に KI と触媒量の CuI を反応させることで、立体選択的に行うことができた (Scheme 7)。



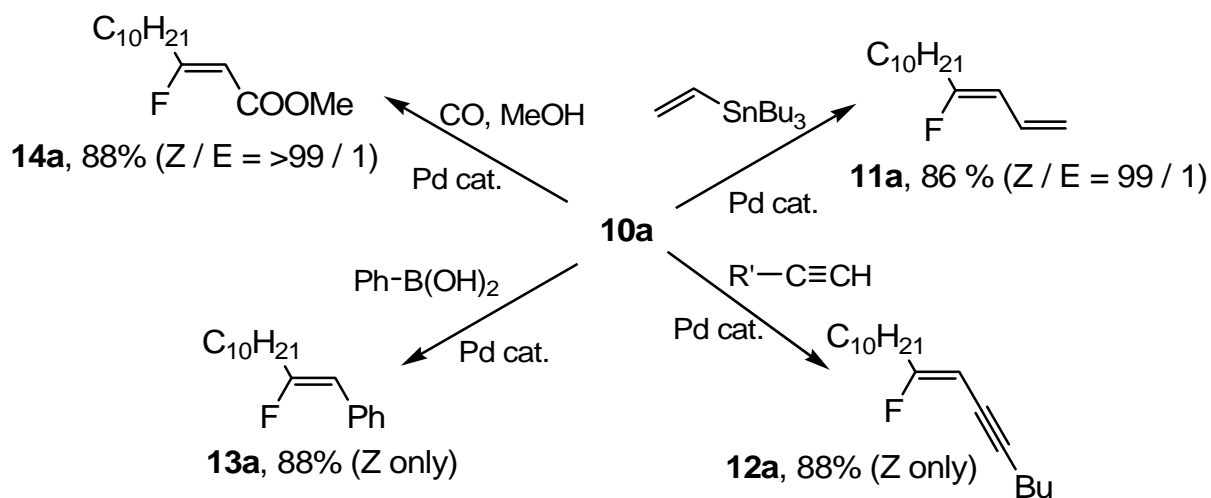
Scheme 7

10a をメチルビニルケトンとの Heck 反応に利用すると、**8a** の場合と比べて高い反応温度を必要としたが、良好な収率と高い立体選択性をもって (3*E*, 5*Z*) - 5 - フルオロアルカジエニルケトン **9a** を合成することに成功した (Scheme 8)。



Scheme 8

また、10a を Stille 反応、菌頭反応、鈴木 - 宮浦反応、カルボニル化反応に利用したところ、どの場合も高収率高選択的に目的の (*Z*) - フルオロアカジエン(11a)、(*Z*) - フルオロアカエンイン(12a)、(*Z*) - フルオロアルケン(13a)、(*Z*) - フルオロ - 、
 - 不飽和エステル(14a)を合成することに成功した (Scheme 9)。



Scheme 9

5. まとめ

以上、超原子価ヨウ素化合物を鍵中間体として利用しすることで、(*E*)、(*Z*) どちらのフルオロアルケンも立体選択的に合成することに成功した。

参考文献

- 1) Hara, S.; Yoshida, M.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Chem. Commun.* **1998**, 965.
- 2) Hara, S.; Yamamoto, K.; Yoshida, M.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7815; Yoshida, M.; Hara, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3887; Yoshida, M.; Nagahara, D.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2283; Yoshida, M.; Yoshikawa, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7143; Yoshida, M.; Ota, D.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 384.
- 3) Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 871; Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Toyonari, M.; Uemura, K.; Oshima, K.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8001.
- 4) Yoshida, M.; Hara, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 574.