

• フルオラス合成：新しい自動合成戦略

FLUOROUS SYNTHESIS: A NEW STRATEGY  
AVAILABLE FOR AUTOMATED SYNTHESIS

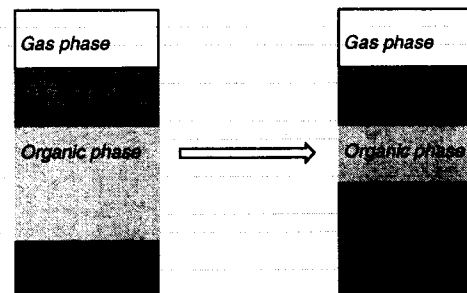
大阪大学大学院工学研究科 柳 日馨

フルオロカーボンの特性に依拠した新しい  
Solution Phase Synthesis

- フルオロカーボン（特にperfluorinated alkanes, ethers, and tertiary amines）は、水への溶解度が低い。
- 他の有機溶媒（トルエン、THF、アセトン、アルコールなど）への溶解度も低い。
- 分子間力が弱いために、低沸点である。
- 酸素、一酸化炭素など気体への溶解度が大きい。

perfluorohexane 82.4° C, perfluorobenzene 83° C

The Fifth Phase: Fluorous



Horváth, I. T. *Science* (1994)

フルオラスタグの活用

- 有機分子に長鎖の各種フルオロアルキル基（ $C_xF_y-$ ,  $C_xF_yCH_2CH_2-$ , etc）をタグとして導入し、fluorous/organicの液-液分離操作などで単離操作を著しく容易とする。

Solubility of  $C_{12}F_{26}$  ( $C_8F_{16}$ ) at 27°C (wt%)

MeOH	insoluble (3%)	$CHCl_3$	1% (10%)
$CH_3COCH_3$	insoluble (9%)	ether	19% (miscible)
$C_6H_6$	insoluble (5%)	petroleum ether	67% (miscible)

フルオロカーボン溶媒は、ガスの溶解度も高い。  
例えばCOの溶解度は、室温で、ベンゼンに比べて2倍程度)

### "Mouse breathing a liquid PFC saturated with oxygen"

Riess, J. G. *Pure. Appl. Chem.* 1982, 54, 2383.

#### Solubility of CO in Solvents

solvent	temp. / [°C]	d	FW	V/mole / [mL]	mole fraction	[CO] / [M]
benzene	12	0.874	78.11	89.4	$6.4 \times 10^{-4}$	$7.2 \times 10^{-3}$
	20				$6.5 \times 10^{-4}$	$7.3 \times 10^{-3}$
MeOH	20	0.791	32.04	40.51	$3.8 \times 10^{-4}$	$9.4 \times 10^{-3}$
c-hexane	10	0.779	84.16	108.0	$9.7 \times 10^{-4}$	$9.0 \times 10^{-3}$
	25				$9.9 \times 10^{-4}$	$9.2 \times 10^{-3}$
CHCl <sub>3</sub>	25	1.492	119.38	80.01	$6.4 \times 10^{-4}$	$8.0 \times 10^{-3}$
	25				$6.9 \times 10^{-4}$	$8.6 \times 10^{-3}$
ethyl acetate	25	0.902	88.11	97.7	$1.0 \times 10^{-3}$	$1.0 \times 10^{-2}$
n-hexane	25	0.659	86.18	130.8	$1.8 \times 10^{-3}$	$1.4 \times 10^{-2}$
	25				$1.7 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-2}$
diethyl ether	25	0.708	74.12	104.7	$1.7 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^{-2}$
perfluoroheptane	25	1.745	388.05	222.383	$9.9 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-2}$
perfluorobenzene	25		186.06		$2.2 \times 10^{-3}$	

### エステル化反応

- Zhuは、フルオロカーボン系を溶媒に用いることで水を系外に取り除き、エステル化反応の平衡をずらし、反応の進行に成功。
- (fluorous/ester/H<sub>2</sub>Oの三層系 (図1))。

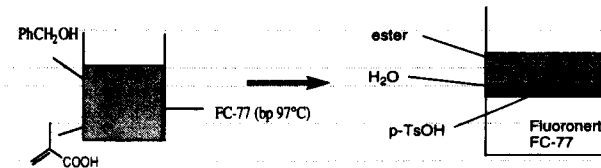
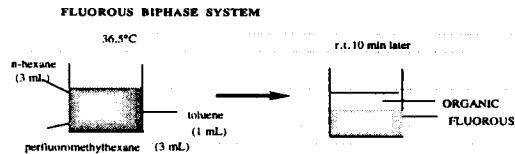


図1

Zhu, D.-W. *Synthesis* 1993, 953.

### フルオラスヒドロホルミル化反応: 基本コンセプト



- CO、H<sub>2</sub>を用いたオレフィンのヒドロホルミル化反応では、生成アルデヒドと触媒の分離が問題。金属の配位子を水溶性とし、organic/aqueous二層系での反応を行うことで分離を簡単にする手法がある。しかしこの場合オレフィンの水溶性に限界。
- フルオラス系による触媒回収。本報告では、有機溶媒中の遷移金属触媒 (Rh(CO)<sub>2</sub>(acac)) を (C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Pを用いて配位子交換し、fluorous/organic抽出によって回収する方法も併せて報告。

- Horvath, I. T.; Rabai, J. *Science* 1994, 266, 72.
- Gladysz, J. A. *Science* 1994, 266, 55.

### フルオラス ヒドロホルミル化反応 (3相系? 均一系?)

- 配位子のホスフィンを(C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Pとした、fluorous/organic二相系での反応。1-octene/CO/H<sub>2</sub>によるヒドロホルミル化反応がtoluene/c-C<sub>6</sub>F<sub>11</sub>CF<sub>3</sub>を溶媒とし、良好に達成。
- 反応は、fluorous layerにあるメタル上または、界面で起こると考えられている。hexane/toluene/c-C<sub>6</sub>F<sub>11</sub>CF<sub>3</sub>混合溶媒は、高温で均一系となるが、実際に反応に用いられている系が高温で均一かどうかははっきりしない。

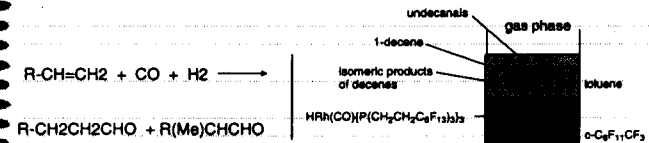


図2

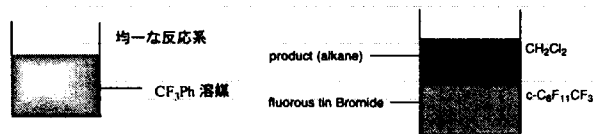
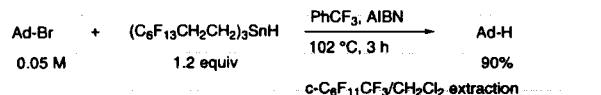
Horvath, I. T.; Rabai, J. *Science* 1994, 266, 72.

## フルオラスズによるラジカル反応

■Zhuの不均一系やHorvathらが用いたorganic/fluorous 2相系はCurranらの(C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SnHによる還元は not very successful.

■PhCF<sub>3</sub> (B T F) は、(C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SnH、hydrocarbon の双方を溶かすことから、PhCF<sub>3</sub>を溶媒にした均一系でのラジカル反応を検討。

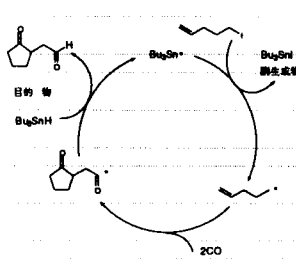
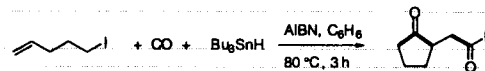
■後処理はB T Fを減圧留去後の2相系の液液抽出。



Curran, D. P.; Hadida, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2531.

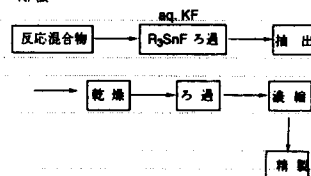
## トリブチルスズヒドريدを用いるラジカル反応の処理法の問題点が背景

ダブルカルボニル反応を例にとる。



原理的に反応基質と当量数調整する有機スズハロゲン化物を除去する必要。KF法は煩雑であり自動化プロセスに大きな負担。

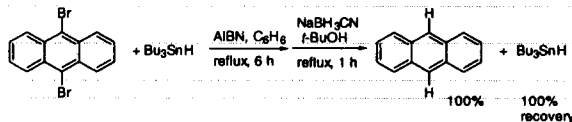
KF法



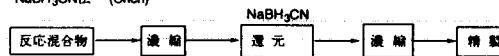
S. Tsunoi, I. Ryu, S. Yamasaki, H. Fukushima, M. Tanaka, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 10670 (1996).

## フルオラス法以外のR<sub>3</sub>SnXの簡便な除去方法 (その1)

極性がほとんどないためカラムクロマトグラフィーですぐに無極性溶媒で洗い流すことのできるトリブチルスズヒドريدに還元する操作を組み込んだ。この還元的な後処理法は出発試薬であるトリブチルスズヒドريدを再生し、回収する結果、リサイクル使用できる今日的意義を有している。



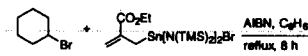
NaBH<sub>2</sub>CN法 (Crich)



D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.*, 61, 7200 (1996).

## フルオラス法以外のR<sub>3</sub>SnXの簡便な除去方法 (その2)

トリブチルアリルスズに性能に近いアリルスズ試薬の開発。この試薬はアリルハロゲン化物からワンステップで簡単に合成。反応の後処理は必要でなく、直接シリカゲルカラムを過せば、生成物を単離できる。副生成物であるビス(シリルアミノ)スズジハライドは還元で不安定で、カラム上に無機スズ化合物として残る。



直接カラム精製



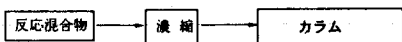
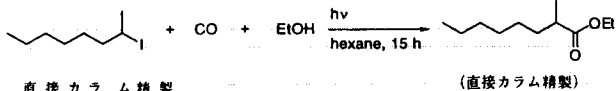
(湿気で分解、有機溶媒に不溶)

E. Fouquet, M. Pereyre, T. Roulet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2387 (1995).

フルオラス法以外の  $R_3SnX$  の簡便な除去方法  
(その3)

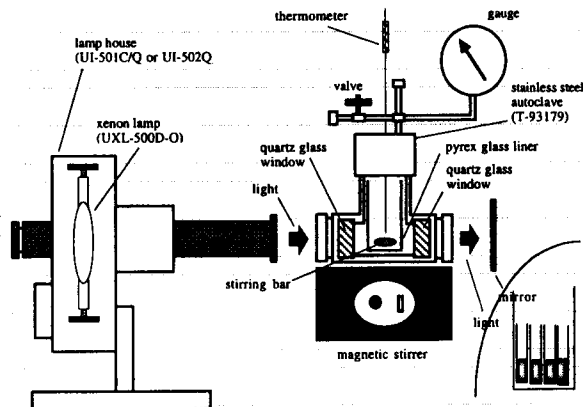
根元的にはスズ試薬を使わないのが理想

ラジカル/イオンハイブリッド型反応を用いラジカルメディエーターの使用を回避。  
アルキルヨードと一酸化炭素とアルコールを塩基存在下に、可視光を照射でエステルが合成できる。  
従来型の反応では遷移金属錯体触媒を用いるため、これら触媒や配位子の回収が必要。  
反応液を直接シリカゲルカラムクロマトにかければ生成物を容易に精製可。



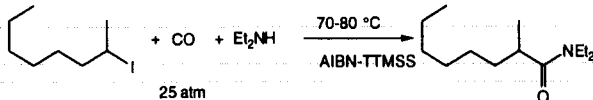
K. Nagahara, I. Ryu, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 5465 (1997).

光オートクレーブ装置



無触媒型カルボニル化法

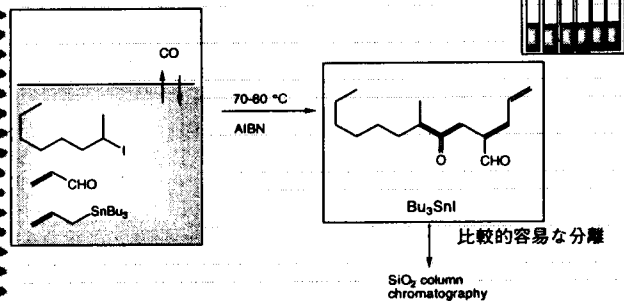
アミド合成への応用 熱的条件下でも実施可能



Work-up is easy to carry out. Washing the crude mixture by acetonitrile followed by precipitation of the ammonium salt in ether, evaporation and column chromatography gave pure amides.

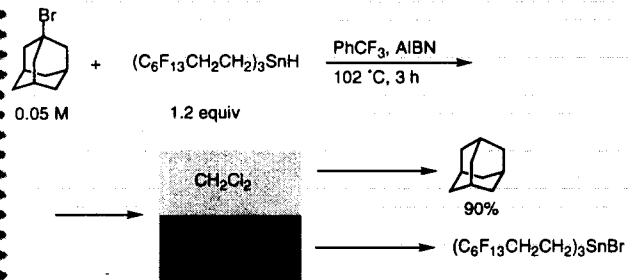
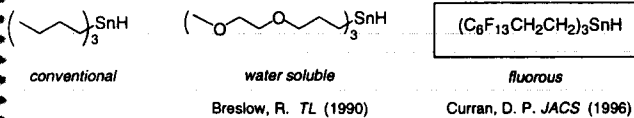
Ryu, I.; Komatsu, M. et al. *Chem. Commun.* 1998, 1953.

ラジカルカルボニル化法: 多成分カップリングが可能  
オートクレーブの使用: ワンポット合成  
マルチチューブの使用: パラレル合成

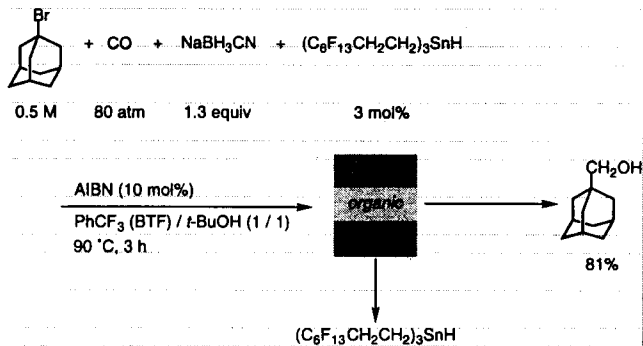


Ryu, I.; Sonoda, N. et al. *JACS* (1993)

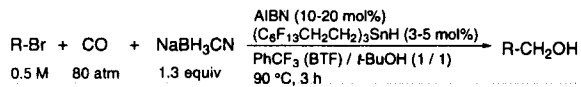
## フルオラスズヒドリドによるラジカル還元反応



## 触媒量のフルオラスズヒドリドによる反応 有機ハライドのヒドロキシメチル化への応用



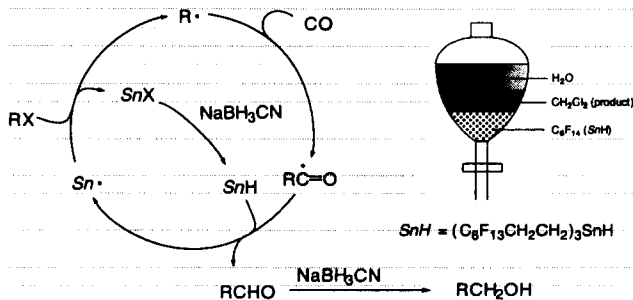
Ryu, I.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Hadida, S.; Curran, D. P. *TL* (1997)



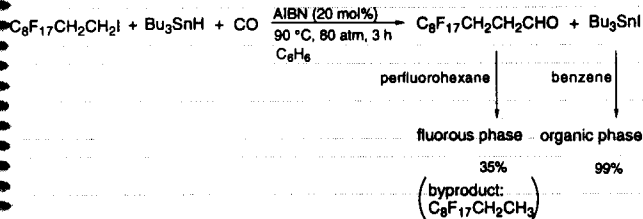
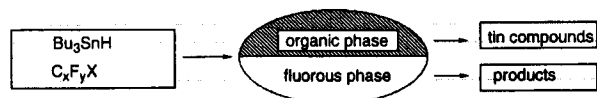
substrate	product	isolated yield (%) <sup>a)</sup>
		79
		77
		58 endo : exo = 1 : 9
		52

a) By silica gel column chromatography

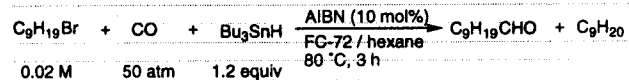
## ヒドロキシメチル化の反応機構



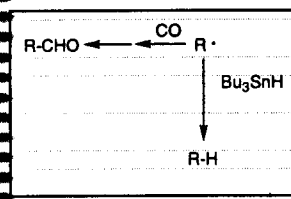
### フルオラス化合物の合成への非フルオラス型スズヒドライドの利用



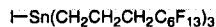
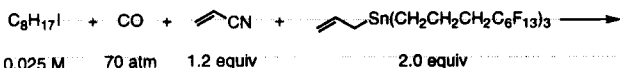
### フルオラス/オーガニック混合系でのラジカルホルミル化



solvent			
hexane	FC-72	7 : 3	10 : 90
		5 : 5	28 : 72
		3 : 7	37 : 63



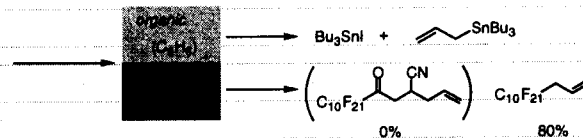
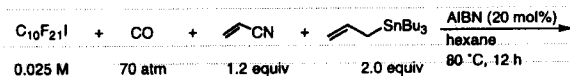
### フルオラスアリルスズによる四炭素成分連結反応



マルチチューブの使用でワンポット  
パラレル合成が可能

Ryu, I.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Luo, Z.; Curran, D. P. *TL* (1999)

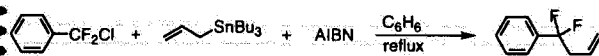
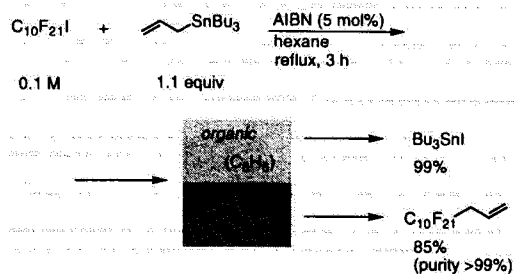
### フルオラスヨージドによる反応



$\text{C}_7\text{F}_{15}\cdot$	styrene	$K = 4.6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
	1-hexene	$K = 7.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
	acrylonitrile	$K = 2.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
	$\text{Bu}_3\text{SnH}$	$K = 2.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$

Ingold, K. U. *JACS* (1994)  
Dobler, W. R., Jr. *JACS* (1994)

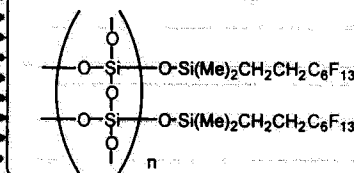
## フルオラスヨージドのアリル化反応



Yoshida, M.; Morinaga, Y.; Ueda, M.; Kamigata, N.; Iyoda, M. *Chem. Lett.* (1992)

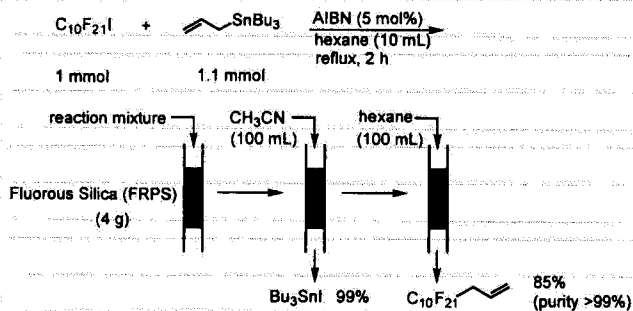
## フルオラスシリカゲル (FRPS)

### Fluorous Reverse Phase Silica



ref. Curran, D. P. *JOC* (1998)

## フルオラスヨージドのアリル化およびFRPSによる精製



## フルオラスヨージドのアリル化反応 パラレル合成へ

