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

吉田 雅紀*
原 正治

Stereoselective Synthesis of Fluoroalkenes Using Fluoroalkenyliodonium Salts

Masanori Yoshida* and Shoji Hara

Stereoselective synthesis of fluoroalkenes is described. The reaction of alk-1-ynes with *p*-iodotoluene difluoride under acidic condition gave (*E*)-2-fluoroalkenyliodonium salts stereoselectively in good yields. On the other hand, (*Z*)-2-fluoroalkenyliodonium salts were synthesized efficiently by Michael-type addition of hydrogen fluoride onto alkynyliodonium salts, which can be readily prepared from alk-1-ynes. By using the fluoroalkenyliodonium salts, a variety of fluoroalkenes were synthesized stereoselectively. For example, palladium-catalyzed cross-coupling reactions of the fluoroalkenyliodonium salts gave various fluoroalkenes. By treatment of the fluoroalkenyliodonium salts with potassium *tert*-butoxide at room temperature, 1-fluorocyclopentenes were synthesized in good yields via 1,5-C-H insertion of α -fluoroalkylidenecarbenes, which were generated by α -elimination of the hydrogen atom and arylodanyl group of the fluoroalkenyliodonium salts. Finally, the reaction of the fluoroalkenyliodonium salts with lithium diisopropylamide at low temperature generated α -fluoroalkylidenecarbenoids, which could be trapped with trialkylboranes to give 2-fluoroalkenylboranes stereoselectively. The fluoroalkenylboranes could be used for further fluoroalkene synthesis.

Key words: fluoroalkene, iodonium salt, alkylidenecarbene, alkylidenecarbenoid, fluoroalkenylborane

はじめに

フッ素原子は全元素中で最も高い電気陰性度を持ち、原子半径は水素に次いで小さいことから炭素原子と強力な結合を作ることができる¹⁾。この優れた特長ゆえに、フッ素原子を有機化合物中に導入すると導入する前の化合物が持つ性質を大きく変化させ、特異な性質を導き出すことが可能となる。例えば、有機化合物中の炭素-水素結合のほとんどを炭素-フッ素結合に代えると優れた耐熱性、耐薬品性および撥水・撥油性を示すようになるため、身近なところでは焦げ付かない調理器具や防水剤などに応用されている。最近では高度にフッ素化された有機溶剤が撥水・撥油性を示す一方で、有機フッ素化物を溶解しやすい性質(親フルオロカーボン性：フルオラス)を利用して、反応混合物中の有機フッ素化物だけを抽出操作により容易に分離するなどのフルオラス溶媒としても用いられている²⁾。一方、多フッ素化有機化合物を用いるこれらの分野とは異なり、医薬・農業の分野に

においては一般的に分子の一部がフッ素化された有機化合物が利用される³⁾。これは、生理活性分子に多数のフッ素原子を導入すると、その立体構造に大きな変化が生じるため生体により異物として認識されるが、部分的にフッ素化した場合では構造の変化が小さく生体内に取り込まれ易いためである(ミミック効果)。また、フッ素化された生理活性分子は、高い電気陰性度を持つフッ素原子により炭素-フッ素結合周辺の電子密度が下がり、酸化などの求電子的な反応を受けにくくなっているため、フッ素を導入する前の生理活性分子よりも生体内において分解されにくくなり(ブロック効果)、活性をより長く持続することが可能となる。このように、生理活性分子の含フッ素誘導体を合成することは、医薬の開発において興味深いテーマとなっている。フッ素原子を導入しその活性を効率よく向上させるためには、分子内において電子的な影響を受けやすい位置に正確にフッ素原子を導入することが重要であるが、同時に困難な点でもある。不飽和結合は電子的な影響を受けやすい官能基であり、中でも二重結合の場合には、(*E*)-および(*Z*)-両立体異性体間でしばしば生理活性が大きく変化することから、フルオロアルケンを立体選択的に合成することは含フッ素生理活性分子を得る上で非常に重要である⁴⁾。実

* 北海道大学大学院工学研究科有機プロセス工学専攻
(060-8628 札幌市北区北13条西8丁目)

* Division of Chemical Process Engineering, Graduate School of Engineering, Hokkaido University (8, Kita 13-jo Nishi, Kita-ku, Sapporo 060-8628, Japan)

際, Grieco らはプロスタグランジン F_{2α} 誘導体の 13 位二重結合をフルオロアルケンへと変換し, フッ素を導入する位置と二重結合の立体が生理活性に及ぼす影響を調べており, 4 つの位置および立体異性体間で最大 40 倍程度の活性の差が見られたことを報告している⁵⁾。また, フルオロアルケンは静電ポテンシャルの計算から立体的, 電子的にアミドと等価であることが明らかにされており, フルオロアルケンの合成はアミド等価体を得る上でも興味深い^{1b)}。これまで一般的に用いられてきたフルオロアルケンを合成する方法としては, 含フッ素リン試薬とカルボニル化合物との Horner-Wadsworth-Emmons 反応が挙げられる⁶⁾。しかしながら, この方法で得られるフルオロアルケンは, 通常, 立体異性体の混合物である。一方, 複雑な構造を持つ化合物に二重結合を導入する方法として, しばしばアルケニルハライドを用いた遷移金属触媒によるクロスカップリング反応が利用される。このような触媒反応は, 今日, ほとんどの場合において高い立体選択性を示しながら, ほぼ定量的に目的生成物が得られるレベルにまで達しており, この手法を用いれば複雑な構造を持つフルオロアルケンの合成が従来よりも効率的に行えることが期待される。しかしながら, 原料となるフルオロアルケニルハライドを立体選択的に合成する方法は, これまでほとんど報告されておらず, 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応によるフルオロアルケン合成はほぼ未開拓であった⁷⁾。

本稿ではジフルオロヨードトルエン 1 と 1-アルキンとの反応による (*E*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 2 の合成, および 1-アルキンから誘導容易なアルキニルヨードニウム塩 3 を経る (*Z*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 4 の効率的な合成法について述べ, これらフルオロアルケニルヨードニウム塩を用いたフルオロアルケンの立体選択的合成法について紹介する。

1. フルオロアルケニルヨードニウム塩の合成

1.1 (*E*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 2 の合成

ジフルオロヨードトルエン 1 は三価の超原子価ヨウ素化合物であり, 温和な酸化力を持つフッ素化試薬として知られている⁸⁾。我々はヨードトルエンをアミン-HF 錯

体として知られる Et₃N-5 HF 中で電解酸化すると 1 が得られることを見出し, 種々のフッ素化反応に利用してきた⁹⁾。このようにして調製した 1 を Et₃N-5 HF 存在下, 1-アルキンと反応させると三重結合への 1 の付加が進行し, (*E*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 2 が位置および立体選択的に生成することがわかった¹⁰⁾。この反応では 1 を活性化する酸として Et₃N-5 HF を加える必要があったが, より一般的な試薬を用いて本反応が行えないか検討を行ったところ, テトラフルオロホウ酸-ジエチルエーテル錯体 (HBF₄-OEt₂) を用いた場合に良い収率で 2 が得られることがわかった¹¹⁾。例えば, 反応基質として 1-ドデシンを用い, 1 と HBF₄-OEt₂ とを基質に対してそれぞれ 1 当量加え, 塩化メチレン溶媒中, -78 °C で反応を行ったところ, 反応は 5 分で完結し (*E*)-2-フルオロドデセニル (*p*-トリル) ヨードニウムテトラフルオロボレート 2a が 74% の単離収率, *E*/*Z* = 98/2 の高い立体選択性で得られた (スキーム 1)。この反応で加える HBF₄-OEt₂ を基質に対して 0.5 当量に減らすと 2a の収率は 39% まで低下し, 原料である 1-ドデシンが 48% 回収されたことから, 基質に対して 1 当量の HBF₄-OEt₂ が必要であることがわかった。

Scheme 1 Reaction of dodec-1-yne with *p*-iodotoluene difluoride 1.

反応機構は次のように考えている。はじめに, 酸によって活性化された 1 に 1-アルキンの三重結合が攻撃して環状のヨードニウム中間体を形成する。次に, よりカチオン的な炭素をフッ素アニオンが攻撃した結果, アンチ付加により (*E*)-体のフルオロアルケニルヨードニウムフルオリド 5 が (*Z*)-体よりも優先的に得られ¹²⁾, 続く HBF₄ によるカウンターアニオンの交換により 2a が生成する。この反応において, HBF₄-OEt₂ の代わりに三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (BF₃-OEt₂) を用いても 2a が得られたが, 2-位にフッ素の代わりにエトキシ基が導入された不安定なアルケニルヨードニウム塩も同時に生成し, 2a の収率は大幅に低下した¹³⁾。

反応に用いるアルキンとしてはエステル, クロロ, カルボニルのような官能基が存在してもこれらが損なわれることなく, 目的生成物が 76–85% の単離収率で得ら

Table 1 Synthesis of (*E*)-2-fluoroalkenylidonium salts 2^a.

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{I}(\text{p-Tol})\text{BF}_4 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{1, \text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2} \text{R}-\text{C}(\text{F})=\text{C}-\text{I}(\text{p-Tol})\text{BF}_4$			
2, <i>E/Z</i> = 98/2			
R	Yield (%) ^b	R	Yield (%) ^b
AcO-(CH ₂) ₉	2b, 76	<i>t</i> -Bu-CO-(CH ₂) ₈	2e, 84
Cl-(CH ₂) ₉	2c, 85	cyclo-C ₆ H ₁₁ -CH ₂	2f, 83
MeOOC-(CH ₂) ₈	2d, 84	EtOOC	n.r. ^c

^a Reagents and conditions: alk-1-yne (1 mmol), 1 (1 mmol), HBF₄·OEt₂ (1 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), -78 °C, 5 min. ^b Isolated yield. ^c No reaction.

れた(表 1)。しかしながら、プロピオール酸エチルのような電子求引基が直接置換したアルキンへの付加は全く進行せず原料回収となった。

フルオロアルケニルヨードニウム塩 2a の立体化学は、¹H および ¹⁹F NMR により決定した。(E)-フルオロアルケンにおいては、通常、二重結合上のフッ素と水素のカップリング定数が 15 Hz 程度であるのに対し、(Z)-フルオロアルケンでは 30 Hz 以上の値を示す¹⁴⁾。一方、この反応で得られた 2a の二重結合上の水素とフッ素のカップリング定数は 14.4 Hz であり、文献既知化合物である (Z)-2-フルオロデセニルヨードニウム塩¹⁵⁾では、そのカップリング定数が 33.2 Hz と報告されていることから、本反応で得られたフルオロアルケニルヨードニウム塩 2a は (E)-体であることがわかった。

1.2 (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 4 の合成

(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 4 は、アルキニルヨードニウム塩 3^{16,17)}へのフッ素アニオンによるマイケル付加反応により合成できることは 1994 年にすでに落合らによって報告されている¹⁵⁾。この反応ではアセトン-水混合溶媒中でフッ化セシウムがフッ素源として用いられていたが、4 の収率は 20% 程度に留まっておき改善の余地が残されていた。我々は、反応が 3 への HF 付加である点を考慮し、フッ素源としてアミン-HF 錯体を用い 4 の収率向上を目指した(表 2)¹⁸⁾。はじめに反応基質としてドデシニルヨードニウム塩 3a を用い、Et₃N-5 HF との反応を塩化メチレン溶媒中、室温で行ったところ、反応は全く進行せず原料回収であった(エントリー 1)。そこで、よりフッ素アニオンの求核性が高い Et₃N-3 HF を用いて反応を行ったところ¹⁹⁾、96 時間と反応時間は長くなったものの目的とするフルオロアルケニルヨードニウム塩 4a が 71% の単離収率で得られた(エントリー 2)。4a の立体化学は ¹H および ¹⁹F NMR から (Z)-体であることが確認され、反応は *Z/E* > 99/1 の高い立体選択性で進行していることがわかった^{15,18)}。さらにフッ素アニオンの求核性が高い Et₃N-

2 HF を用いて反応を行ったところ、反応時間は 44 時間まで短縮されたが 4a の収率は 32% に低下した(エントリー 3)。反応終了後、生成物を調査したところ、4a の他に 1,2,2-トリフルオロドデカン 6 が 26% の収率で得られた。エントリー 3 の条件で反応時間を延ばすと 4a は完全に消費され多量の 6 が得られたことから、生成した 4a へのさらなるフッ素化が進行し、6 にまで変換されたことが収率低下の原因であると考えられる。フッ素化試薬として Et₃N-3 HF を用いた場合には、溶媒として塩化メチレンを加える必要はなく、Et₃N-3 HF に 3a を溶解して攪拌することで、より簡便に短時間で 4a が得られることがわかった(エントリー 4-6)。次に、より一般的で安価な HF 供給源であるフッ化水素酸を用いて反応を行うと、4a がさらに良い収率で得られることがわかった(エントリー 7-10)。市販の 46% フッ化水素酸をクロロホルムに溶解した 3a に加え、2 層のまま 60 °C に加熱し激しく攪拌すると、84 時間と反応時間は長いものの 81% の収率で 4a を得ることができた。フッ化水素酸を水で薄めて濃度を下げると反応は速くなり、20% のフッ化水素酸を用いた場合には 6 時間で反応は完結し 4a が 84% と最も良い収率で得られた。

Table 2 Reaction of alkynylidonium salt 3a with Et₃N-*n*HF or hydrofluoric acid.

Entry	HF-reagent	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Et ₃ N-5HF	CH ₂ Cl ₂	rt	24	0
2	Et ₃ N-3HF	CH ₂ Cl ₂	rt	96	71
3	Et ₃ N-2HF	CH ₂ Cl ₂	rt	44	32 ^b
4	Et ₃ N-3HF	neat	rt	78	71
5	Et ₃ N-3HF	neat	40	8	72
6	Et ₃ N-3HF	neat	60	0.75	67 ^c
7	46% aq. HF	CHCl ₃	60	84	81
8	30% aq. HF	CHCl ₃	60	8	82
9	20% aq. HF	CHCl ₃	60	6	84
10	10% aq. HF	CHCl ₃	60	5	71 ^c

^a Isolated yield. ^b 1,2,2-Trifluorododecane (6) was obtained in 26% yield. ^c Small amount of 6 was observed after the reaction.

種々の官能基を持つアルキニルヨードニウム塩に本反応を適用したところ、エステル、クロロ、カルボニルのような官能基は損なわれることなく、対応する (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 4 が得られた(表 3, エントリー 1-4)。また、三重結合周辺に嵩高い置換基を持つ基質からも良好な収率で目的生成物が得られた(エントリー 5, 6)。フェニルアセチレンから誘導したア

Table 3 Synthesis of (Z)-2-fluoroalkenylidonium salts 4^a.

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{I}(\text{Ph})\text{BF}_4 \xrightarrow[\text{CHCl}_3, 60^\circ\text{C}]{20\% \text{ aq. HF}} \text{R}-\text{C}(\text{F})=\text{C}-\text{I}(\text{Ph})\text{BF}_4$			
3, Z/E > 99/1			
Entry	3, R	Time (h)	Yield (%)
1	3b, AcO-(CH ₂) ₉	6	4b, 76
2	3c, Cl-(CH ₂) ₉	6	4c, 80
3	3d, t-Bu-CO-(CH ₂) ₈	6	4d, 72
4	3e, i-PrOOC-(CH ₂) ₈	6	4e, 76
5	3f, cyclo-C ₆ H ₁₁ -CH ₂	12	4f, 74
6	3g, t-Bu	12	4g, 84
7	3h, Ph	8	4h, 43

^a Reagents and conditions: 3 (0.5 mmol), 20% aq. HF (10 equiv.), chloroform (2 mL), 60 °C.

ルキニルヨードニウム塩 3h を基質として用いた場合には、基質が不安定であるために 3h を調製し、粗精製後すぐにフッ化水素酸と反応させたが、フルオロアルケニルヨードニウム塩 4h の収率は 43% と比較的低い値となった(エントリー 7)。一方、最近我々は、有機トリフルオロボロン酸カリウムと 1 とを反応させることで効率良く種々のヨードニウム塩が得られることを報告している²⁰⁾。この方法においてアルキニルトリフルオロボロン酸塩を基質として用いると、生成物はアルキニルヨードニウム塩 3 の他には 1 当量のフッ化カリウムのみであり、生じた 3 を精製することなく (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 4 の合成に利用することが可能である。そこで、フェニルアセチレンから誘導した(フェニルエチニル)トリフルオロボロン酸塩を 1 と反応させた後、生じた不安定なアルキニルヨードニウム塩 3i を精製することなくワンポットで 20% フッ化水素酸と反応させたところ、良好な収率で (Z)-2-フルオロ-2-フェニルエチニルヨードニウム塩 4i を合成することができた(スキーム 2)。

Scheme 2 Synthesis of (Z)-2-fluoro-2-phenylethenyliodonium salt 4i.

これまで示したように、本合成法により 1-アルキンを出発物質として (E)- および (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩を作り分けることが可能となった。次項からは、このフルオロアルケニルヨードニウム塩を利用した様々な構造を持つフルオロアルケンの立体選択的合成について述べる。

2. フルオロアルケニルヨードニウム塩を用いたフルオロアルケンの立体選択的合成

2.1 パラジウム触媒によるクロスカップリング反応

アルケニルヨードニウム塩のフェニルヨードニル基は、脱離能の高い置換基として知られるトリフルオロメタンスルホニル基の約 100 万倍もの優れた脱離能を示すことから、アルケニルヨードニウム塩は通常のアルケニルハライドに比べて温和な条件で各種の反応が進行する^{21,22)}。パラジウム触媒による種々のクロスカップリング反応も多数報告されており、室温でも速やかに反応が進行し様々な構造を持つアルケンが得られている²³⁾。そこで我々は (E)- および (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩を用いてパラジウム触媒によるクロスカップリング反応を行い、フルオロアルケンの立体選択的合成を試みた。

アルケニルヨードニウム塩を触媒量の塩化パラジウム存在下にメタノール溶媒中、一酸化炭素雰囲気下でメトキシカルボニル化反応を行った結果をスキーム 3 に示す(スキーム 3)。はじめに、(Z)-2-フルオロドデセニル(フェニル)ヨードニウム塩 4a を基質に用いて反応を行ったところ室温 2 時間で完結し、目的の β-フルオロ-α,β-不飽和エステル 7 が収率 73%, Z/E > 99/1 の高い立体選択性で得られた^{18,24)}。しかしながら、ヨードニウム塩のアルケニル基側ではなく、フェニル基側でカップリング反応が進行して生成したと考えられる安息香酸メチル(9, 8%)と、(Z)-2-フルオロ-1-ヨードアルケン(10, 9%)も同時に得られた。通常、2-位にフッ素を持たないアルケニル(アリール)ヨードニウム塩では、ヨウ化アリールの脱離を伴ってアルケニル基側でのカップリング反応のみが進行することが知られている²³⁾。実際、2-位にフッ素原子を持たないアルケニルヨードニウム塩である (E)-ドデセニル(フェニル)ヨードニウム塩 11 を合成し同様に反応を行ったところ、反応は室温 30 分で完結し α,β-不飽和エステル 12 が収率 90%, Z/E > 99/1 の立体選択性で得られ、9 およびヨードドデセン 13 は全く生成しなかった。また、立体異性体間の反応性を比較するため (E)-2-フルオロドデセニル(フェニル)ヨードニウム塩 2g を合成しメトキシカルボニル化反応を行ったところ、反応は室温 1 時間で完結し、この場合にも痕跡量の 9 と (E)-2-フルオロ-1-ヨードドデセン 14a が生成するものの、(E)-β-フルオロ-α,β-不飽和エステル 15a が収率 91%, E/Z = 98/2 の高い立体選択性で得られた。以上の結果から、基質 4a のようにフェニルヨードニル基とシスの位置にフッ素を導入するとアルケニル基側でのカップリング反応が遅くなり、通常は起こらないアリール基側でのカップリング反応も競争的

Scheme 3 Pd-catalyzed methoxycarbonylation of alkenyliodonium salts.

に進行することがわかった。

アルケニルヨードニウム塩のパラジウム触媒によるクロスカップリング反応においては、0価パラジウムが強い求電子性を持つ3価のヨウ素と反応した後、ヨードアレーンの脱離を伴ってアルケニルパラジウム中間体を生成する機構が提唱されている^{23g, m)}。これに本反応をあてはめると、0価パラジウムが4aと反応し中間体16を形成した後に、アルケニルパラジウム中間体またはフェニルパラジウム中間体を生成すると考えられる。最終的にβ-フルオロ-α, β-不飽和エステル7が得られるか(path a), 安息香酸メチル9が得られるか(path b)の選択性は、この段階で決定されることから、シスに位置するフッ素がアルケニルパラジウム中間体の生成を阻害し、中間体16からのパラジウム挿入反応の位置選択性を低下させたと考えられるが、現在のところ詳細なフッ素の影響については不明である(図1)。

Fig. 1 Reaction mechanism of the Pd-catalyzed cross-coupling reaction using fluoroalkenyliodonium salts.

次に、(E)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩2を用いたパラジウム触媒による種々のカップリング反応を行い、フルオロアルケン合成した結果の例を表4に示す²⁵⁾。いずれの反応もジフルオロヨードトルエン1とEt₃N-5HFを用いて、1-アルキンから(E)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩2を合成し、得られた粗生成物2を精製することなく、次のカップリング反応を行ったため、得られたフルオロアルケンの収率は1-アルキ

Table 4 Stereoselective synthesis of fluoroalkenes by Pd-catalyzed cross-coupling reactions using (E)-2-fluoroalkenyliodonium salts 2.

$\text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow{\text{1, Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}} \left[\text{R}^1-\text{C}(\text{F})=\text{CH}-\text{I}(\text{p-Tol}) \right] \xrightarrow{\text{Pd-cat}} \text{R}^1-\text{C}(\text{F})=\text{CH}-\text{R}^2$	$\text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow{\text{1, Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}} \left[\text{R}^1-\text{C}(\text{F})=\text{CH}-\text{I}(\text{p-Tol}) \right] \xrightarrow{\text{Pd-cat}} \text{R}^1-\text{C}(\text{F})=\text{CH}-\text{R}^2$
Product ^a	Product ^a
$\text{Cl}-(\text{CH}_2)_9-\text{COOMe}$ (15c, 66% ^b , E/Z=98/2)	$\text{MeOOC}-(\text{CH}_2)_8-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ (17, 68% ^c , E/Z=98/2)
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{F}=\text{CH}-\text{I}$ (18, 61% (7%) ^d , E/Z=98/2)	$\text{MeOOC}-(\text{CH}_2)_8-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Bu}$ (19, 59% (41%) ^e)
	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{F}=\text{CH}-\text{I}$ (20, 12% (68%) ^f)

^a Isolated yield. In parenthesis, yield of a tolyl-product is given.

^b PdCl₂, CO, MeOH, r.t. ^c Pd(OAc)₂, NaHCO₃, phenyl vinyl ketone, r.t. ^d Pd(PPh₃)₄, BnCl, DMF, tributylvinylstannane. ^e Pd(OAc)₂, CuI, PPh₃, Et₃N, hex-1-yne, r.t. ^f Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, DMF, PhB(OH)₂, r.t.

ンからの2ステップのものである。メトキシカルボニル化反応^{25a)}および溝呂木-Heck反応^{25b, c)}では、トリル基側でのカップリング反応はほとんど進行せず、目的のフルオロアルケン15cと17がそれぞれ良い収率で得られたが、トリブチルビニルズを用いた右田-小杉-Stille反応^{25c)}では収率61%で目的のフルオロアルケン18が得られたのに対し、トリル基側でカップリング反応が進行して生成した4-メチルスチレンが7%得られた。また、1-ヘキシンを用いた蘭頭反応では目的のフルオロエンイン19が収率59%で得られたものの、ヨードニウム塩を基質とした場合に必ず副生するヨードアレーンも同条件下で1-ヘキシンとカップリング反応を起こしトリルヘキシンが多量に生成したため、反応を完結させるためには1-ヘキシンを2当量以上加える必要があった^{25e)}。また、フェニルボロン酸を用いた鈴木-宮浦反応では目的のフルオロアルケン20はわずか12%得られたのみであり、トリル基側でカップリング反応が進行して生成したフェニルトルエンが68%得られた^{25d)}。そこで、蘭頭反応および鈴木-宮浦反応を利用してフルオロエンインおよび各種フルオロアルケンを効率的に合成するため、フルオロアルケニルヨードニウム塩2をヨウ化銅(I)、ヨウ化カリウムを用い、一旦フルオロヨードアルケン14へと変換した後にカップリング反応を行ったところ、目的とするフルオロエンイン19とフルオロアルケン20をそれぞれ収率85%で高い立体選択性で合成することができた(スキーム4)^{25d, e)}。

次に(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩4aを

Scheme 4 Sonogashira reaction and Suzuki-Miyaura reaction using fluoroiodoalkenes 14.

Table 5 Pd-catalyzed cross-coupling reaction using 4a.

Entry	Coupling reagent	Product
1 ^a		$C_{10}H_{21}$ F C=C Et 21 , 69% Z/E=99/1 + 10 11%
2 ^b	Ph-B(OH) ₂	$C_{10}H_{21}$ F C=C Ph 22 , 36% Z/E=76/24 + 10 20%
3 ^c		$C_{10}H_{21}$ F C=C C(=O)Me 23 , 70% (3E,5Z)/(3E,5E)=96/4 + 10 8%

^a PdCl₂(PPh)₂, DMF, r.t. ^b Pd(OAc)₂, KI, K₂CO₃, benzene, r.t. ^c Pd(OAc)₂, KI, NaHCO₃, DMF, r.t.

用い種々のパラジウム触媒反応によるフルオロアルケンの合成を試みた(表5)^{18b)}。トリブチルビニルスズを用い小杉-右田-Stille 反応を行ったところ、反応は室温で速やかに進行し目的の(Z)-フルオロアルケン 21 を 69% の単離収率で高立体選択的に得ることができたが、同時に 4a のフェニル基側でのカップリング反応も進行しフルオロヨードアルケン 10 が 11% 生成した(エントリー 1)。フェニルボロン酸を用いた鈴木-宮浦反応を行った場合には、10 が 20% 生成し目的のフルオロアルケン 22 の収率が大幅に低下したほか、立体選択性も低下することがわかった(エントリー 2)。また、溝呂木-Heck 反応を行った場合にも目的のフルオロアルケン 23 が収率 70% で得られたのに対し 10 が 8% 得られた(エントリー 3)。このように、(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 4a を用いたパラジウム触媒によるカップリング反応では、いずれの反応でもフェニル基側でのカップリング反応を抑えることができず、フルオロアルケンを効

率的に得ることは難しいことがわかった。そこで 4a を一旦フルオロヨードアルケン 10 へと変換した後に、種々のカップリング反応を行いフルオロアルケンの合成を試みたところ、期待どおりカップリング反応は良好に進行し、種々のフルオロアルケンを高立体選択的に収率よく得ることができた(表6)^{18b)}。

Table 6 Pd-catalyzed cross-coupling reaction using 10.

Product ^a
$\mathbf{4a} \xrightarrow[DMF, 86\%]{CuI, KI} \mathbf{10} \xrightarrow[Pd-cat]{\text{"Cross-coupling"}, C_{10}H_{21}} \begin{array}{c} C_{10}H_{21} \\ \\ C \\ \\ F \end{array} \begin{array}{c} R \\ \\ C \\ \\ F \end{array}$
$\mathbf{21}$ 86% ^b Z/E>99/1
$\mathbf{22}$ 88% ^c Z/E>99/1
$\mathbf{23}$ 77% ^d (3E,5Z)/(3E,5E)=98/2
$\mathbf{24}$, 88% ^e Z/E>99/1
$\mathbf{7}$, 88% ^f Z/E>99/1
$\mathbf{25}$, 81% ^g (5E,7Z)/(5E,7E)>99/1

^a Isolated yield based on 10. ^b Tributylvinylstannane, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF, 60 °C, 0.5 h. ^c Ph-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, Benzene, 80 °C, 10 h. ^d Methyl vinyl ketone, Pd(PPh₃)₄, Et₃N, DMF, 60 °C, 4 h. ^e Hex-1-yne, Pd(OAc)₂, Cul, PPh₃, Et₃N, 30 °C, 2 h. ^f PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, CO, MeOH, 60 °C, 48 h. ^g (E)-Hexenylboronic acid, Pd(PPh₃)₄, KOH, Benzene, 80 °C, 8 h.

以上述べてきたように、2-フルオロアルケニルヨードニウム塩またはその誘導体である 2-フルオロ-1-ヨード-1-アルケンを利用し、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応を行うことで様々なフルオロアルケンを立体選択的に得ることができた。次に、このフルオロアルケン合成法を利用して、天然有機化合物である昆虫フェロモン 26-29(図2)のフッ素化誘導体の合成を行った(スキーム5)²⁶⁾。いずれの反応も 1-アルキンから(E)-および(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩を合成し、フルオロヨードアルケンへと変換した後、アルケニルボランとの鈴木-宮浦反応を行うことで、4つの昆虫フェロモンのフッ素化体 26-F-29-F を高立体選択的に収率よく合成することができた。

Fig. 2 Insect pheromones.

^a (1) **1**, Et₃N-5HF, CH₂Cl₂, 0 °C. (2) CuI, KI, DMF, r.t., 65% (2 steps) (3) (*E*)-(But-1-enyl)diisopropoxyborane, Pd(OAc)₂, BINAP, KOH, dioxane, 70 °C. (4) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 57% (2 steps). ^b (1) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, quant. (2) Ph-I=O, aq. HBF₄, HgO, CH₂Cl₂, 75%. (3) 20% aq. HF, CH₂ClCH₂Cl, 60 °C. (4) CuI, KI, DMF, r.t., 61% (2 steps). (5) (*E*)-(But-1-enyl)diisopropoxyborane, Pd(PPh₃)₄, KOH, Benzene, 80 °C, 67%. ^c (1) *p*-BuC₆H₄IF₂, Et₃N-5HF, CH₂Cl₂, 0 °C. (2) CuI, KI, DMF, r.t., 66% (2 steps) (3) (*E*)-(11-Hydroxyundec-1-enyl)boronic acid, Pd(OAc)₂, BINAP, KOH, Benzene, 80 °C, 56%. ^d (1) *p*-BuC₆H₄-I=O, aq. HBF₄, HgO, CH₂Cl₂, 84%. (2) 20% aq. HF, CH₂ClCH₂Cl, 60 °C. (3) CuI, KI, DMF, r.t., 60% (2 steps). (4) (*E*)-11-[(2-tetrahydropyranyloxy)undec-1-enyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, Pd(PPh₃)₄, KOH, Benzene, 80 °C, 66%.

Scheme 5 Stereoselective synthesis of fluorinated analogs of insect pheromones.

2.2 フルオロアルキリデンカルベンの発生とフルオロアルケン合成への応用

1 位に水素と脱離基を有する 1-アルケンを塩基で処理すると、1 位の水素が塩基によって引き抜かれてアルキリデンカルベノイドを生じ、続く α 脱離によってアルキリデンカルベンが発生することは古くから知られている²⁷⁾。基質としては一般的に 1-ハロ-1-アルケンが用いられるが、アルケニルヨードニウム塩をこの反応に適用するとアリールヨードニル基が非常に優れた脱離基として働くため、より温和な条件でアルキリデンカルベンが生成する。1993 年に落合らは (*Z*)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 **4** にテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を作用させると、 α -フルオロアルキリデンカルベンが生成し、1,5-C-H 挿入反応によって 1-フルオロシクロペンテンが低収率ながら得られることを報告した²⁸⁾。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、フルオロシクロペンテンを得る方法は少なく、前述のフルオロアルキリデンカルベンによる 1,5-C-H 挿入反応の他には、フッ素-金属またはフッ素-ハロゲン交換²⁹⁾、*gem*-ジフルオロシクロペンタンからの HF 脱離³⁰⁾、シクロブチルフルオロカルベンの環拡大³¹⁾による方法が知られているのみであった。フルオロアルケニルヨードニウム塩からアルキリデンカルベンを

経由しフルオロシクロペンテンを合成する方法は環化反応が温和な条件で進行すること、また、我々は原料となるフルオロアルケニルヨードニウム塩を 1-アルキンから容易に合成できる方法を開発していたことから、この方法によるフルオロシクロペンテン合成に興味を持ち検討を開始した。

まず初めに、落合らの実験方法に従って反応を行い生成物について調査を行った (スキーム 6)²⁸⁾。基質として (*Z*)-(11-アセトキシ-2-フルオロウンデセニル)ヨードニウム塩 **4b** を合成し TBAF と反応させたところ、フルオロシクロペンテン **30b** のほかに多量の 1,2,2-トリフルオロアルカン **31** が生成していることがわかった。これは TBAF が求核剤として作用して 1 位水素とヨードベンゼンの α 脱離を起こすだけでなく、フッ素源としても働いてフッ化物イオンによるマイケル付加反応が競争的に進行し、トリフルオロアルカンが生成したためであると考えられる^{18b)}。そこで、このような求核付加反

Scheme 6 Reactions of **4b** with TBAF.

Table 7 Optimization of reaction conditions^a.

Entry	Base	Solvent	Yield (%) ^b
1	<i>t</i> -BuOK	CH ₂ Cl ₂	66
2	KOH	CH ₂ Cl ₂	42
3	NaOEt	CH ₂ Cl ₂	39
4	LDA	CH ₂ Cl ₂	17
5	DBU	CH ₂ Cl ₂	16
6	<i>t</i> -BuOK	Benzene	27
7	<i>t</i> -BuOK	THF	26
8	<i>t</i> -BuOK	Chlorobenzene	37
9 ^c	<i>t</i> -BuOK	CH ₂ Cl ₂	70
10 ^d	<i>t</i> -BuOK	CH ₂ Cl ₂	74

^a Reagents and conditions: **4a** (0.5 mmol), base (0.75 mmol), solvent (10 mL, 0.05 M), r.t., 24 h. ^b Isolated yield of **30a**. ^c CH₂Cl₂ (50 mL, 0.01 M). ^d Base (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL, 0.01 M).

応を抑え1位水素の引き抜きを優先させるため、添加する塩基および溶媒を中心に条件検討を行うことにした(表7)³²⁾。

反応基質としてシンプルな(Z)-2-フルオロドデセニルヨードニウム塩 **4a** を用い、塩化メチレン溶媒中、種々の塩基を試したところ、カリウム *t*-ブトキシド(*t*-BuOK)を用いた場合にフルオロシクロペンテン **30a** の収率が大幅に向上することがわかった(エントリー1)。その他、塩基として水酸化カリウムやナトリウムエトキシド, LDA, DBU を用いて反応を行ったが、**30a** の収率は16–42%程度であった(エントリー2–5)。また、溶媒としてベンゼン, THF, クロロベンゼンを用いたところ反応は複雑になり、**30a** の収率は26–37%程度であった(エントリー6–8)。塩基として *t*-BuOK, 溶媒に塩化メチレンを用い詳細に条件検討を行ったところ、*t*-BuOK を3当量用い基質を低濃度(0.01 M)で反応させると最も良い結果が得られ、**30a** が74%の収率で得られることがわかった(エントリー10)。

同様の条件を用い種々の官能基を持つフルオロアルケニルヨードニウム塩 **4** の反応を行ったところ、アセトキシ, クロロ, カルボニルのような官能基は損なわれることなく対応するフルオロシクロペンテン **30** が収率よく得られた(表8, エントリー1–3)。また、フルオロアルキリデンカルベンのアセタール炭素-水素結合への挿入反応も良好に進行し、スピロ型フルオロシクロペンテン **30k** が良好な収率で得られた(エントリー4)。

Table 8 Synthesis of **30**^a.

Entry	4 , R	Yield (%) ^b
1	4b , AcO-(CH ₂) ₆	30b , 68
2	4c , Cl-(CH ₂) ₆	30c , 64
3	4d , <i>t</i> -BuCO-(CH ₂) ₅	30d , 71
4		30k , 71

^a Reagents and conditions: **4** (0.5 mmol), *t*-BuOK (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL, 0.01 M), r.t., 24 h. ^b Isolated yield.

次に α -フルオロアルキリデンカルベンが発生する際に脱離基として働くアリールヨードニル基に電子求引基または電子供与基を導入し、環化反応に及ぼす影響について調査した(表9)。(Z)-2-フルオロドデセニル(*p*-トリル)ヨードニウム塩 **4m** と(Z)-2-フルオロドデセニル(*p*-クロロフェニル)ヨードニウム塩 **4n** を合成し、塩化

メチレン溶媒中、*t*-BuOK と反応させたところ、フルオロシクロペンテン **30a** が **4m** から74%, **4n** から70%の収率で得られ、基質として(Z)-2-フルオロドデセニル(フェニル)ヨードニウム塩 **4a** を用いた場合と収率および反応速度に大きな変化は見られなかった。また、**4m** の立体異性体である(*E*)-2-フルオロドデセニル(*p*-トリル)ヨードニウム塩 **2a** を合成し同様の条件下で反応させたところ **30a** が76%の収率で得られ、フルオロアルケニルヨードニウム塩の立体異性体間においても反応性に差は見られなかった。これらのことから、フルオロアルケニルヨードニウム塩を用いた環化反応においても、通常アルケニルヨードニウム塩を用いた場合と同じように環化の活性種はアルキリデンカルベンであり、アリールヨードニル基の影響を受けるアルキリデンカルベノイドではないことが示唆された^{27,28)}。

Table 9 Substituent effect of the arylidonyl group of fluoroalkenyl(aryl)iodonium salts on the synthesis of **30a**^a.

Entry	Alkenyliodonium salt	Yield (%) ^b
1	4m , Ar = <i>p</i> -Tol	74
2	4n , Ar = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	70
3	 2a C ₇ H ₁₅ —CH=CH—I(<i>p</i> -Tol)BF ₄ (<i>E</i>)-isomer of 4m	76

^a Reagents and conditions: alkenyliodonium salt (0.5 mmol), *t*-BuOK (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL, 0.01 M), r.t., 24 h. ^b Isolated yield.

2.3 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ン合成への応用

前項で述べたように、2-フルオロアルケニルヨードニウム塩を塩基と作用させると1位水素が引き抜かれ、続いてヨウ化アリールが脱離してフルオロアルキリデンカルベンを与えた。この反応において水素が引き抜かれた段階ではフルオロアルキリデンカルベノイドが発生していると考えられ、これを求電子試薬でトラップできればフルオロアルケン合成の新たな手法となりうる²⁷⁾。一方、有機ホウ素化合物は合成中間体として有機合成に広く用いられており、今日の有機工業化学において不可欠な存在となっていることから、フルオロアルケニルボランを合成することは工業的利用の観点からも興味深い³³⁾。2-ハロアルケニルボランはアルキンへのハロホウ素化反応により合成できることはすでに知られており、クロロ, ブロモおよびヨードアルケニルボランがこの手法により合成可能である³³⁾。しかしながら、2-フルオロアルケニルボランはこの方法では得られず、その合成は

これまで困難であった。このような背景から、適当な有機ホウ素化合物の存在下にフルオロアルケニルヨードニウム塩を塩基で処理してフルオロアルキリデンカルベノイドを発生させ、これを有機ホウ素化合物で捕捉することでフルオロアルケニルボランを合成しフルオロアルケンへと変換することを計画した(スキーム 7)³⁴⁾。

Scheme 7 Synthesis of fluoroalkenylboranes.

はじめに、(Z)-2-フルオロドデセニルヨードニウム塩 **4a** を THF 溶媒中、トリエチルボラン (BEt_3) の存在下に -78°C で LDA を加えて 2 時間攪拌した後、酢酸で処理すると (E)-4-フルオロ-3-テトラデセン **32-E** が 72% の収率で得られた。反応終了後に GC および ^1H NMR を測定したところ、フッ素とエチル基がトランスに位置したフルオロアルケンのみが観測され、立体異性体の生成は確認されなかった。この反応で酢酸の代わりに重酢酸で処理すると、(E)-3-ジユウテリオ-4-フルオロ-3-テトラデセンが得られ、また、ヨウ素で処理すると (Z)-4-フルオロ-3-ヨードテトラデセン **33-Z** が 66% の収率で得られた。いずれの反応でも立体異性体の生成は認められず、反応は高立体選択的に進行していることがわかった。さらに、酢酸やヨウ素の代わりに過酸化水素と水酸化ナトリウムで処理すると 4-フルオロ-3-デカノン **34** が 75% の収率で得られることもわかった。これらの結果から、**4a** を BEt_3 の存在下に LDA と反応させると、フルオロアルケニルボランが立体選択的に生成すると考えられる。

反応機構は次のように考えられる。まず、**4a** の 1 位水素を LDA が引き抜きフルオロアルキリデンカルベノイド **35** が得られ、続いて系中に存在するトリエチルボランと反応して中間体 **36** が形成される。この後、アリールヨードニル基が持つ優れた脱離能により、ホウ素置換基上のエチル基による sp^2 炭素上での $\text{S}_{\text{N}}2$ 型の反応が進行し、(E)-(1-エチル-2-フルオロ-1-ドデセニルジエチル)ボラン **37** が立体選択的に生成する^{22a,35)}。本反

応は立体選択的にフルオロアルケンが得られていることから、**37** の生成には二重結合の立体が失われるアルキリデンカルベンではなくアルキリデンカルベノイド **35** が関与していると考えられる。

次に、(E)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩 **2a** を同様の条件で反応させると、予想していた (Z)-4-フルオロ-3-テトラデセン **32-Z** ではなく多量の 3-テトラデセンが生成した。この問題は **2a** を BEt_3 存在下、 -90°C まで温度を下げて LDA と反応させることで解決され、**32-Z** を 61%、酢酸の代わりにヨウ素で処理すると、(E)-4-フルオロ-3-ヨードテトラデセン **33-E** を 52% の収率で得ることができた(表 10, エントリー 1, 2)。また、 BEt_3 の代わりにトリヘキシルボラン (BHex_3) を用いても反応は良好に進行し、**2a** からはフルオロアルケン **38-Z** が、**4a** からは **38-E** が収率よく得られた(エントリー 3, 4)。これらいずれのフルオロアルケンも立体異性体の生成は認められず、反応は高立体選択的に進行していることがわかった。

Table 10 Synthesis of fluoroalkenes via fluoroalkylenecarbenoids.

Entry	2a or 4a	BR ₃	reagent	product	yield (%) ^a
1 ^b	2a	BEt_3	AcOH		32-Z 61
2 ^b	2a	BEt_3	I_2		33-E 52
3 ^b	2a	BHex_3	AcOH		38-Z 70
4 ^c	4a	BHex_3	AcOH		38-E 72

^a Isolated yield. ^b The reaction was carried out with **2a** (0.5 mmol), BR_3 (0.6 mmol), LDA (0.75 mmol) in THF at -90°C for 2 h, then, AcOH or I_2 was added. ^c The reaction was carried out with **4a** (0.5 mmol), BHex_3 (0.6 mmol), LDA (0.75 mmol) in THF at -78°C for 2 h, then, AcOH was added.

おわりに

以上我々は、温和なフッ素化試薬であるジフルオロヨードトルエンと 1-アルキンとを酸性条件下に反応させると、位置および立体選択的に付加反応が進行し、(E)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩が収率よく得られることを見出した。また、従来低収率でしか得られなかった (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩を収率よく合成することに成功した。(Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩は 1-アルキンから容易に誘導可能なアルキニルヨードニウム塩から合成できることから、1-アルキンを出発物質として、(E)- および (Z)-2-フルオロアルケニルヨードニウム塩をそれぞれ立体選択的に作り分けることが可能となった。これらフルオロ

アルケニルヨードニウム塩を用いたパラジウム触媒によるクロスカップリング反応では、通常のアルケニルヨードニウム塩を用いた場合には見られなかったアリール基側でのカップリング反応も進行し、フルオロアルケンの収率が低下するケースが見られたが、フルオロアルケニルヨードニウム塩を一旦フルオロヨードアルケンへと変換した後に、クロスカップリング反応を行うと、各種フルオロアルケンを収率よく高立体選択的に得ることができた。また、フルオロアルケニルヨードニウム塩からフルオロアルキリデンカルベン、またはフルオロアルキリデンカルベノイドを発生させるとフルオロシクロペンテンやフルオロアルケニルボランを合成することができた。このようにフルオロアルケニルヨードニウム塩を経由すると、1-アルキンから様々な構造を持つフルオロアルケンへと高立体選択的に変換することが可能であり、本合成法はフルオロアルケンを得る有用な手法となることが期待される。

以上述べた研究成果は、北海道大学大学院工学研究科において得られたものであり、熱心なご指導とご助言を頂きました米田徳彦名誉教授に厚く御礼申し上げます。また研究に努力された学生の皆様に心より感謝申し上げます。なお、本研究の一部はヨウ素利用研究助成の援助により達成されたものであり、併せて感謝申し上げます。(2007年9月27日受理)

文 献

- (a) 國分信英, “フッ素の化学”, 裳華房 (1988); (b) 北瓜智哉, 石原孝, 田口武夫, “フッ素の化学”, 講談社サイエンティフィク (1993); (c) 日本学術振興会フッ素化学第155委員会編, “フッ素化学入門基礎と実験法”, 日刊工業新聞社 (1997); (d) R. E. Banks, D. W. A. Sharp, J. C. Tatlow, “*Fluorine – The First Hundred Years*”, Elsevier Sequoia, Lausanne, Switzerland (1986)
- (a) J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horváth, “*Handbook of Fluorous Chemistry*”, Wiley-VCH, Weinheim (2004); (b) I. T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **266**, 72 (1994); (c) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S.-Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *ibid.*, **275**, 823 (1997)
- (a) 石川延男, “フッ素系生理活性物質の開発と応用”, シーエムシー (1990); (b) 山辺正顕, 松尾仁, “フッ素系材料の開発”, シーエムシー (1994); (c) 田口武夫, “フッ素系生理活性物質の合成と応用”, シーエムシー (2005); (d) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, “*Fluorine in Bioorganic Chemistry*”, Wiley, New York (1991); (e) J. T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987); (f) C. Pesenti, F. Viani, *ChemBioChem*, **5**, 590 (2004)
- (a) B. T. Kim, Y. K. Min, T. Asami, N. K. Park, O. Y. Kwon, K. Y. Cho, S. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1797 (1997); (b) M. Masnyl, J. Fried, *ibid.*, **30**, 3243 (1989)
- (a) P. A. Grieco, W. J. Schillinger, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.*, **23**, 1077 (1980); (b) P. A. Grieco, T. Takigawa, T. R. Vedananda, *ibid.*, **50**, 3111 (1985)
- (a) X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.*, **112**, 317 (2001); (b) D. J. Burton, *ibid.*, **100**, 177 (1999); (c) E. Percy, M. Singh, T. Takahashi, Y. Takeuchi, K. L. Kirk, *ibid.*, **91**, 5 (1998); (d) C. Chen, K. Wilcoxon, Y.-F. Zhu, K.-I. Kim, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **64**, 3476 (1999); (e) T. B. Patrick, M. V. Lananhan, C. Yang, J. K. Walker, C. L. Hutchinson, B. E. Neal, *ibid.*, **59**, 1210 (1994); (f) M. C. Pirrung, E. G. Rowley, C. P. Holmes, *ibid.*, **58**, 5683 (1993); (g) C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 827 (1999); (h) J. R. McCarthy, E. W. Huber, T.-B. Le, F. M. Laskovics, D. P. Matthews, *Tetrahedron*, **52**, 45 (1996); (i) J. R. McCarthy, D. P. Matthews, D. M. Stemerick, E. W. Huber, P. Bey, B. J. Lipfert, R. D. Snyder, P. S. Sunkara, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7539 (1991)
- (a) M. A. Hossain, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 49 (1997); (b) S. Eddarir, H. Mestdagh, C. Rolando, *ibid.*, **32**, 69 (1991); (c) M. Kuroboshi, N. Yamada, Y. Takebe, T. Hiyama, *ibid.*, **36**, 6271 (1995); (d) S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdagh, C. Rolando, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **134**, 741 (1997)
- (a) W. Carpenter, *J. Org. Chem.*, **31**, 2688 (1966); (b) M. Sawaguchi, S. Ayuba, S. Hara, *Synthesis*, **2002**, 1802 and references cited therein
- S. Hara, T. Hatakeyama, S.-Q. Chen, K. Ishi-i, M. Yoshida, M. Sawaguchi, T. Fukuhara, N. Yoneda, *J. Fluorine Chem.*, **87**, 189 (1998)
- S. Hara, M. Yoshida, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Chem. Commun.*, **1998**, 965
- M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, *Synthesis*, **2004**, 2821
- (a) M. Ochiai, M. Hirobe, A. Yoshimura, Y. Nishi, K. Miyamoto, M. Shiro, *Org. Lett.*, **9**, 3335 (2007); (b) T. Kitamura, R. Furuki, H. Taniguchi, P. J. Stang, *Tetrahedron*, **48**, 7149 (1992); (c) T. Kitamura, R. Furuki, H. Taniguchi, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 703 (1990)
- M. Ochiai, Y. Nishi, T. Mori, N. Tada, T. Suefuji, H. J. Frohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10460 (2005)
- (a) M. Schlosser, D. Michel, S. Croft, *Synthesis*, **1996**, 591; (b) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1799 (1995); (c) J. Barluenga, P. J. Campos, J. González, J. L. Suárez, *J. Org. Chem.*, **56**, 2234 (1991)
- (a) M. Ochiai, Y. Kitagawa, M. Toyonari, K. Uemura, K. Oshima, M. Shiro, *J. Org. Chem.*, **62**, 8001 (1997); (b) M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *Chem. Lett.*, **1994**, 871
- アルキニルヨードニウム塩の合成に関する総説: (a) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Tetrahedron*, **54**, 10927 (1998); (b) P. J. Stang, *J. Org. Chem.*, **68**, 2997 (2003)
- M. Yoshida, N. Nishimura, S. Hara, *Chem. Commun.*, **2002**, 1014
- (a) M. Yoshida, S. Hara, *Org. Lett.*, **5**, 573 (2003); (b) M. Yoshida, A. Komata, S. Hara, *Tetrahedron*, **62**, 8636 (2006)
- P. Albert, J. Cousseau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 961
- M. Yoshida, K. Osafune, S. Hara, *Synthesis*, **2007**, 1542
- ヨードニウム塩に関する総説: (a) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **102**, 2523 (2002); (b) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *ibid.*, **96**, 1123 (1996); (c) T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis*, **1999**, 1271; (d) A. Varvoglis, *ibid.*, **1984**, 709; (e) A. Varvoglis, *Tetrahedron*, **53**, 1179 (1997)
- (a) K. Akiba, Ed. “*Chemistry of Hypervalent Compounds*”, Wiley-VCH, New York (1999); (b) A. Varvoglis, “*The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*”, VCH, New York (1992)
- (a) S.-K. Kang, S.-K. Yoon, Y.-M. Kim, *Org. Lett.*, **3**, 2697 (2001); (b) N. S. Pirgulyev, V. K. Brel, N. S. Zefirov, P. J. Stang, *Tetrahedron*, **55**, 12377 (1999); (c) S.-K. Kang, K.-H. Lim, P.-S. Ho, S.-K. Yoon, H.-J. Son, *Synth. Commun.*, **28**, 1481 (1998); (d) S.-K. Kang, W.-Y. Kim, Y.-T. Lee, S.-K. Ahn, J.-C. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2131 (1998); (e) S.-K. Kang, T. Yamaguchi, P.-S. Ho, W.-Y. Kim, S.-K. Yoon, *ibid.*, **38**, 1947 (1997); (f) S.-K. Kang, K.-Y. Jung, C.-H. Park, S.-B. Jang, *ibid.*, **36**, 8047 (1995); (g) R. M. Moriarty, W. R. Epa,

- ibid.*, 33, 4095 (1992); (h) S.-K. Kang, H.-W. Lee, S.-B. Jang, P.-S. Ho, *J. Org. Chem.*, 61, 4720 (1996); (i) S.-K. Kang, T. Yamaguchi, T.-H. Kim, P.-S. Ho, *ibid.*, 61, 9082 (1996); (j) S.-K. Kang, H.-W. Lee, S.-B. Jang, T.-H. Kim, S.-J. Pyun, *ibid.*, 61, 2604 (1996); (k) S.-K. Kang, H.-W. Lee, S.-B. Jang, P.-S. Ho, *Chem. Commun.*, 1996, 835; (l) R. J. Hinkle, G. T. Poulter, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 11626 (1993); (m) R. M. Moriarty, W. R. Epa, A. K. Awasthi, *ibid.*, 113, 6315 (1991)
- 24) M. Yoshida, A. Komata, S. Hara, *J. Fluorine Chem.*, 125, 527 (2004)
- 25) (a) S. Hara, K. Yamamoto, M. Yoshida, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Tetrahedron Lett.*, 40, 7815 (1999); (b) S. Hara, M. Yoshida, T. Fukuhara, N. Yoneda, *ibid.*, 41, 3887 (2000); (c) M. Yoshida, D. Nagahara, T. Fukuhara, N. Yoneda, S. Hara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 2283; (d) M. Yoshida, D. Ota, T. Fukuhara, N. Yoneda, S. Hara, *ibid.*, 384 (2002); (e) M. Yoshida, S. Yoshikawa, T. Fukuhara, N. Yoneda, S. Hara, *Tetrahedron*, 57, 7143 (2001)
- 26) T. Guan, M. Yoshida, D. Ota, T. Fukuhara, S. Hara, *J. Fluorine Chem.*, 126, 1185 (2005)
- 27) アルキリデンカルベンおよびアルキリデンカルベノイドに関する総説: (a) R. Knorr, *Chem. Rev.*, 104, 3795 (2004); (b) P. J. Stang, *ibid.*, 78, 383 (1978)
- 28) M. Ochiai, K. Uemura, Y. Masaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 2528 (1993)
- 29) (a) H. Lu, R. B. Silverman, *J. Med. Chem.*, 49, 7404 (2006); (b) H. R. Moon, H. J. Lee, K. R. Kim, K. M. Lee, S. K. Lee, H. O. Kim, M. W. Chum, L. S. Jeong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 5641 (2004); (c) H. O. Kim, S. J. Yoo, H. S. Ahn, W. J. Choi, H. R. Moon, K. M. Lee, M. W. Chum, L. S. Jeong, *ibid.*, 14, 2091 (2004)
- 30) (a) J. Wang, Y. Jin, K. L. Rapp, M. Bennett, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, 48, 3736 (2005); (b) A. Saito, M. Okada, Y. Nakamura, O. Kitagawa, H. Horikawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, 123, 75 (2003); (c) J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis*, 2002, 1917; (d) J. Ichikawa, K. Sakoda, Y. Wada, *Chem. Lett.*, 2002, 282; (e) J. Ichikawa, S. Miyazaki, M. Fujiwara, T. Minami, *J. Org. Chem.*, 60, 2320 (1995)
- 31) P. S. Zuev, R. S. Sheridan, T. V. Albu, D. G. Truhlar, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *Science*, 299, 867 (2003)
- 32) 竹村紘平, 吉田雅紀, 仙北久典, 原正治, 第9回ヨウ素利用研究国際シンポジウム, 2006, FIU Report, A08
- 33) (a) A. Suzuki, H. C. Brown, "Organic Syntheses Via Boranes vol. 3 Suzuki Coupling", Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee (2003) (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95, 2457 (1995)
- 34) S. Hara, T. Guan, M. Yoshida, *Org. Lett.*, 8, 2639 (2006)
- 35) M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 7059 (1991)

PROFILE

吉田雅紀 北海道大学大学院工学研究科有機プロセス工学専攻・助教
〔経歴〕1999年北海道大学大学院工学研究科分子化学専攻修了, 日本製紙(株)商品開発研究所勤務, 2000年北海道大学大学院工学研究科分子化学専攻助手, 2004年博士(工学)(北海道大学), 2004-05年カリフォルニア工科大学(D. W. C. MacMillan) Visitor。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: myoshida@eng.hokudai.ac.jp

原 正治 北海道大学大学院工学研究科有機プロセス工学専攻・教授
〔経歴〕1976年3月京都大学工学部大学院工業化学科修士課程修了, 1976年4月北海道大学工学部応用化学科助手, 1994年4月北海道大学工学部応用化学科助教授, 1994年6月北海道大学工学研究科分子化学専攻助教授, 2001年4月北海道大学工学研究科分子化学専攻教授, 2005年4月北海道大学工学研究科有機プロセス工学専攻教授, 現在に至る。〔専門〕有機合成化学・フッ素化学。〔連絡先〕Tel. & Fax: 011-706-6556, e-mail: shara@eng.hokudai.ac.jp