

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6001267号  
(P6001267)

(45) 発行日 平成28年10月5日(2016.10.5)

(24) 登録日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int.Cl. F1  
C07C 31/38 (2006.01) C07C 31/38 CSP

請求項の数 3 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2011-290499 (P2011-290499)                  (22) 出願日 平成23年12月31日 (2011.12.31)                  (65) 公開番号 特開2013-139420 (P2013-139420A)                  (43) 公開日 平成25年7月18日 (2013.7.18)                  審査請求日 平成26年12月26日 (2014.12.26)</p>	<p>(73) 特許権者 000173924                  公益財団法人野口研究所                  東京都板橋区加賀一丁目8番1号                  (72) 発明者 水野 真盛                  東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財                  団法人野口研究所内                  (72) 発明者 戸治野 真美                  東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財                  団法人野口研究所内                  (72) 発明者 後藤 浩太郎                  東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財                  団法人野口研究所内                  審査官 鈴木 雅雄</p>
--	---

最終頁に続く

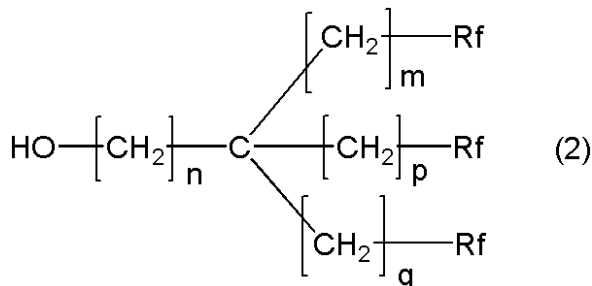
(54) 【発明の名称】 炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(2)

【化19】



(式中、Rfは炭素数1以上のペルフルオロ有機基を、m、p、qは2以上の整数を、nは1以上の整数を表し、Rfはその表示各位において同一である必要はない。)で示される炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグ。

【請求項2】

ペルフルオロ有機基が炭素数4~20のペルフルオロアルキル基、ペルフルオロポリエーテル基、またはペルフルオロエーテル基で、nが1、mが2、p=qでpが2~8である請求項1記載の炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグ。

【請求項3】

請求項 1 または 2 に記載の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグを利用して化合物をフルオラス溶媒に抽出する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグに関する。より詳しくは、フルオラス鎖を 3 本有し、フルオラス基と官能基の間が全て炭素 - 炭素結合構造であり、官能基の隣に少なくとも 1 つ以上のメチレン基を有する炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグに関する。

【背景技術】

10

【0002】

フルオラス合成法は液相合成法でありながら、固相合成法に匹敵する迅速な分離精製手法として、有機合成の分野で注目されている。これはペルフルオロカーボンが有機溶媒や水に溶解せず、三者が互いに分液できることに着目し、多フッ素化した誘導体のみをペルフルオロカーボン層に抽出させ、化合物の精製を容易にかつ安全に行うという方法である。この手法を用いて種々の化合物を合成するためには、目的の化合物の構造に適した多フッ素化された基を導入する必要がある。

【0003】

フルオラス合成用のフルオラストグは、目的物質をフルオラス溶媒中に抽出するために十分な量のフッ素含量が必要であるために、フルオラストグ分子内に複数本のフルオラス鎖を有している必要がある。このようにフルオラストグ 1 分子内に複数本のフルオラス鎖を有しているフルオラストグは、固相抽出用に用いられるフルオラス鎖 1 本のフルオラストグが「ライトフルオラストグ」と呼ばれるのに対して「ヘビーフルオラストグ」と呼ばれている。ヘビーフルオラストグの中でも特にフルオラス鎖を 3 本有するヘビーフルオラストグは合成の容易さもあり、多くの報告例がある（非特許文献 1 - 3）。

20

【0004】

このような従来型のフルオラス鎖 3 本を有するヘビーフルオラストグは主に炭素 - ケイ素結合や炭素 - 酸素 - 炭素（エーテル結合）骨格で構成されている。しかし炭素 - ケイ素結合は塩化アルミニウムのような酸（非特許文献 4）や *m*-CPBA のような酸化剤存在下（非特許文献 5）、または超臨界水中（特許文献 1）で容易に切断されることが知られている。また、エーテル結合も三臭化ホウ素などの酸性条件下で容易に切断されることも知られている（非特許文献 6）。

30

【0005】

従って様々な有機合成反応に適応できるヘビーフルオラストグとして、フルオラス基とリンカーを導入する官能基の間がすべて炭素 - 炭素結合で構成される、化学的に非常に安定なヘビーフルオラストグの開発が求められている。

【0006】

既に炭素 - 炭素結合骨格から成る、不斉炭素を有さない 3 級のヘビーフルオラスアルコールと、それを原料としたヘビーフルオラストグの合成例が報告されている（非特許文献 7）。該文献中で報告されているヘビーフルオラスアルコールはフルオラス鎖 3 本が同一炭素上に結合している 3 級アルコールのために水酸基に対する立体障害が非常に大きいことから有機合成に必要な様々なリンカーの導入が非常に困難である。従って該文献中では芳香族への求電子置換反応を用いたベンジル型リンカーの導入によるベンジル型フルオラストグの応用に限定されている。このように導入できるのがベンジル型リンカーに限定されてしまうと、合成工程で接触水素化還元やパーチ還元等、ベンジル基が脱離する条件を用いることができなくなるばかりでなく、有機合成において汎用性のあるベンジル基を保護基として使用することも制限されてしまう。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

50

【特許文献1】特開2004-323436号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】A. Studer<sup>5</sup>、Science Vol. 275, 823 (1997)

【非特許文献2】D. P. Curran<sup>5</sup>、Tetrahedron Lett., Vol. 39, 4937 (1998)

【非特許文献3】M. Mizuno<sup>5</sup>、J. Fluorine Chem., Vol. 1129, 955 (2008)

【非特許文献4】D. A. Armitage, In Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 2, Chapter 9.1., (1982) 10

【非特許文献5】G. R. Jones<sup>5</sup>、Tetrahedron, Vol. 52, 7599 (1996)

【非特許文献6】M. Demuyne<sup>5</sup>、J. Org. Chem., Vol. 44, 4863 (1979)

【非特許文献7】Y. Nakamura<sup>5</sup>、Tetrahedron, Vol. 57, 5565 (2001)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】 20

【0009】

本発明の目的は、フルオラス鎖を3本有し、フルオラス基と官能基の間が全て炭素-炭素結合構造で、様々なリンカーを容易に導入できるように官能基の隣に少なくとも1つ以上のメチレン基を有するヘビーフルオラストグを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

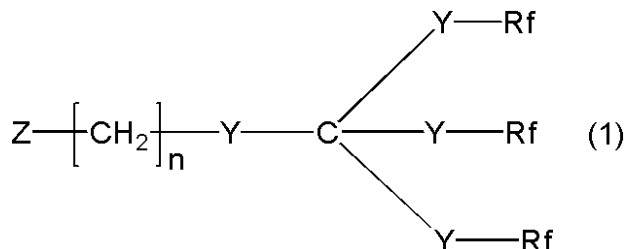
上記課題を鋭意検討した結果、本発明者らはフルオラス鎖を3本有し、同一炭素上に3本のフルオラス基が炭素-炭素結合で結合しており、しかもフルオラス基と末端の官能基までの間が全て炭素-炭素結合構造であり、官能基の隣に少なくとも1つ以上のメチレン基を有する炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグの合成に成功して、本発明を完成するに至った。 30

すなわち、本発明は以下の通りである。

< 1 > 一般式(1)

【0011】

【化1】



40

【0012】

(式中、Rfは炭素数1以上のペルフルオロ有機基を、Yは存在するか存在せず、存在する場合には炭化水素基を、Zは官能基を、nは1以上の整数を表し、Rf、Yはその表示各位において同一である必要はない。)で示される炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグ。

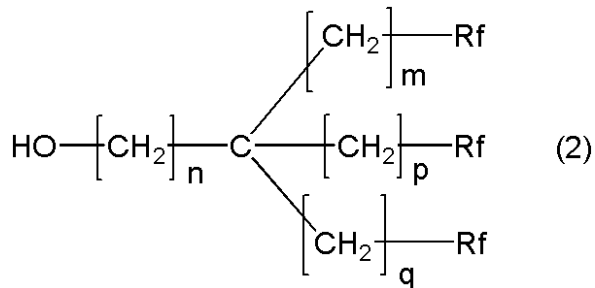
< 2 > Yが存在して炭化水素基が飽和炭化水素基である、< 1 >記載の炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグ。

< 3 > 一般式(2)

50

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 4 】

(式中、R f は炭素数 1 以上のペルフルオロ有機基を、m、p、q は 0 以上の整数を、n は 1 以上の整数を表し、R f はその表示各位において同一である必要はない。) で示される炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグ。

< 4 > ペルフルオロ有機基が炭素数 4 ~ 20 のペルフルオロアルキル基、ペルフルオロポリエーテル基、またはペルフルオロエーテル基で、n が 1、m が 2、p = q で p が 2 ~ 8 である < 3 > 記載の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグ。

【 0 0 1 5 】

< 5 > < 1 > から < 4 > のいずれかに記載の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグより誘導される化合物。

20

< 6 > 化合物が糖質誘導体である < 5 > 記載の化合物。

< 7 > < 5 > または < 6 > に記載の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグより誘導される化合物を利用して化合物をフルオラス溶媒に抽出する方法。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 6 】

本発明で提供される新規な炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグは、既存のヘビーフルオラストグと比べ化学的に非常に安定であり、かつ既存のヘビーフルオラストグでは分解してしまう強酸性条件下や酸化反応等でも使用することができるため、反応の種類に制限を受けることなくフルオラス合成法を行うことができることから、工業的にも非常に有用なヘビーフルオラストグである。

30

【 0 0 1 7 】

しかも、官能基の隣に少なくとも 1 つ以上のメチレン基を有するため、フルオラス鎖 3 本の立体障害を減じることから、有機合成に必要な様々なリンカーを容易に導入できる。

さらに、反応終了後のヘビーフルオラストグは容易に再生することができ、何度でも再利用が可能であることから、廃棄物削減の観点からも環境に優しく、経済的にも優れたフルオラス合成用のヘビーフルオラストグを提供できる。

【 発明を実施するための形態 】

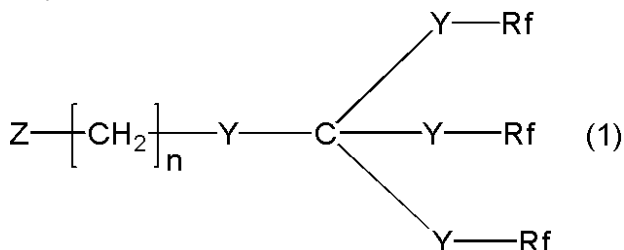
【 0 0 1 8 】

本発明の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグは、フルオラス基と官能基との間がすべて炭素 - 炭素結合骨格である。

40

【 0 0 1 9 】

【 化 3 】



【 0 0 2 0 】

50

一般式(1)において、Rfはペルフルオロ有機基である。ここで有機基とは、C-H部分を必須とする基をいう。有機基としては、飽和炭化水素基、エーテル性酸素原子含有飽和炭化水素基が好ましい。

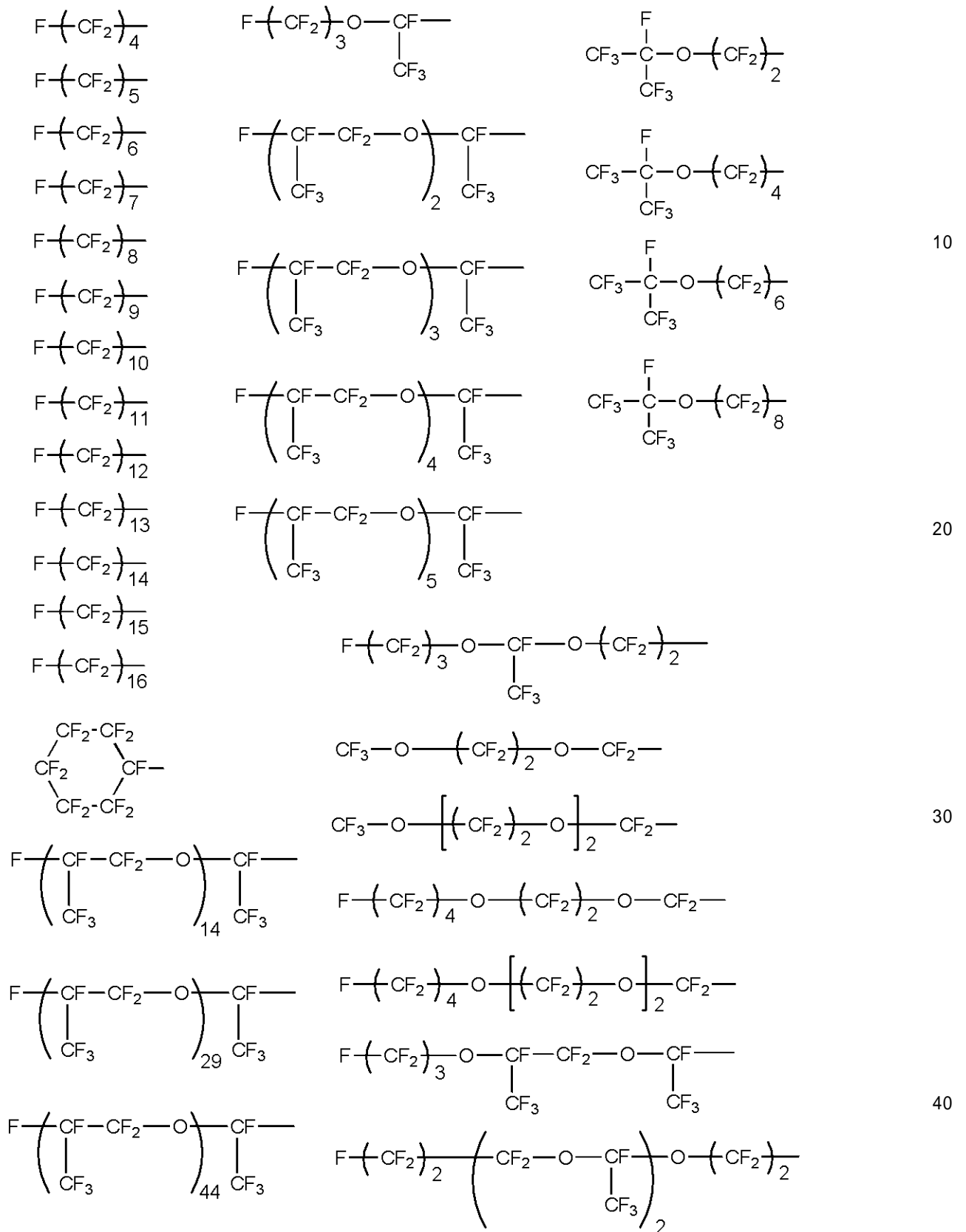
Rfの炭素数は1以上であって、1~20が好ましく、特に4~12が好ましい。

Rfの構造は直鎖構造であっても、分岐構造であっても、環構造であっても、または部分的に環構造を有する構造であってもよいが、原料となるペルフルオロ有機化合物の入手のしやすさの点から直鎖構造、または分岐構造であるのが好ましい

Rfの具体例としては次の例が挙げられる。

【0021】

## 【化 4】



## 【 0 0 2 2 】

一般式(1)において、Yは存在するか存在せず、存在する場合には2価の炭化水素基であって、好ましくは飽和炭化水素基であり、特に好ましくはアルキレン基である。

Yが炭化水素基である場合の炭素数は、1~30が好ましく、特に2~12が好ましい。

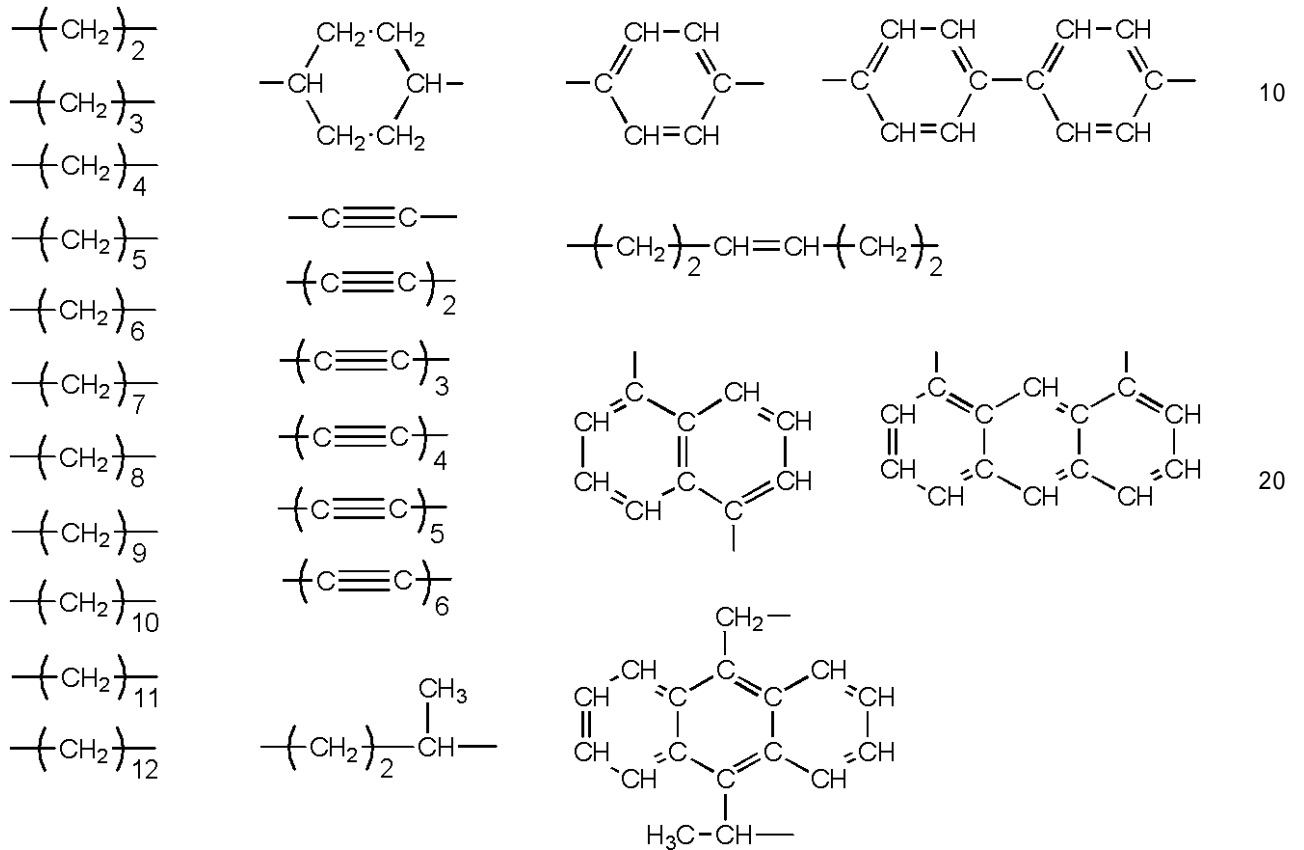
Yが炭化水素基である場合の構造は、直鎖構造であっても、分岐構造であっても、環構

造であっても、または部分的に環構造を有する構造であっても、または構造中に直鎖構造や分岐構造や環構造が混在する構造であっても、また環構造が複数連結した構造であってもよいが、原料となる炭化水素化合物の入手のしやすさの点から直鎖構造、または環構造であるのが好ましく、特に直鎖構造が好ましい。

Yが炭化水素基である場合の具体例としては、次の例が挙げられる。

【0023】

【化5】



【0024】

一般式(1)において、Zは官能基である。官能基の種類としては水酸基、ペルオキシ基、アルデヒド基、ケトン基、カルボキシル基、アミド基、イミド基、シアノ基、オキシム基、チオール基、スルホニル基、ケテン基、ジイミド基、イソシアネート基、チオイソシアネート基、アミノ基、イミノ基、アゾ基、アジド基、ニトロ基などが挙げられるが、水酸基、アルデヒド基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基、アジド基が好ましく、特に水酸基が好ましい。

【0025】

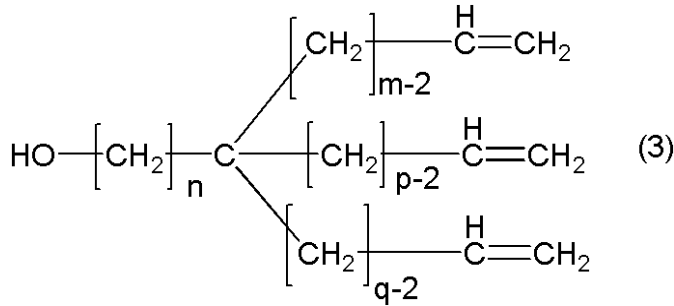
一般式(1)で表される炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグの合成は、如何なる方法によってもよい。具体的な合成例として、一般式(2)で表される炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグの合成例を示す。すなわち、合成ラジカル開始剤存在下、以下の一般式(3)

【0026】

30

40

## 【化6】



## 【0027】

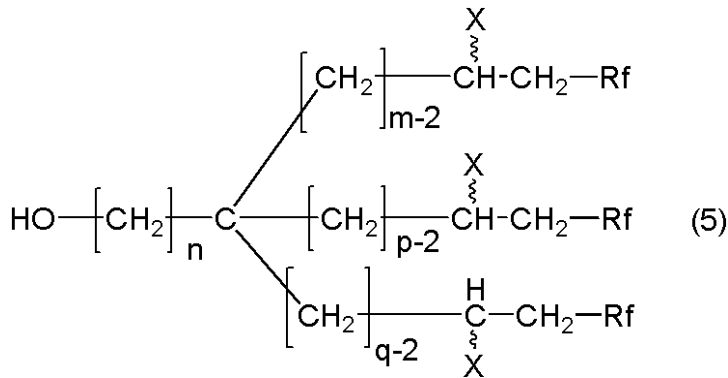
(式中、 $m$ 、 $p$ 、 $q$ は2以上の整数を、 $n$ は1以上の整数を表し、 $Rf$ はその表示各位において同一である必要はない。)で表される、末端に不飽和2重結合を有するオレフィン化合物と、一般式(4)



(式中、 $Rf$ は炭素数1以上のペルフルオロ有機基を表し、 $X$ はヨウ素または臭素を表す。)で表わされるペルフルオロ有機ハロゲン化物を反応させ、一般式(5)

## 【0028】

## 【化7】



## 【0029】

(式中、 $Rf$ は炭素数1以上のペルフルオロ有機基を、 $m$ 、 $p$ 、 $q$ は2以上の整数を、 $n$ は1以上の整数を表し、 $Rf$ はその表示各位において同一である必要はない。)で表される、目的物質の中間体であるハロゲン付加体が得られる。

## 【0030】

本発明において使用されるラジカル開始剤としては、ラジカルを発生させるものであれば特に制限されない。代表的なラジカル開始剤としては、例えば、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、ジメチル-2,2'-アゾビスイソブチレート、2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル)等のアゾ化合物、過酸化ベンゾイル、ジtert-ブチルペルオキシド等のペルオキシド化合物、トリメチルボラン、トリエチルボラン等のトリアルキルボランが挙げられる。

ラジカル開始剤の使用量に特に制限はないが、ペルフルオロ有機ハロゲン化物に対して0.01~1モル当量が好ましく、さらに好ましくは0.05~0.3モル当量が好ましい。

## 【0031】

反応は、無溶媒で実施しても、溶媒の存在下に実施してもよい。溶媒を用いる場合は、該反応において不活性な溶媒の1種または2種以上を用いる。溶媒としては、シクロヘキサン、イソオクタン、 $n$ -ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ペルフルオロヘキサン、ペルフルオロヘプタン、ペルフルオロオクタン

10

20

30

40

50



、ペルフルオロメチルシクロヘキサン、ペルフルオロ - 1 , 2 - ジメチルシクロヘキサン、ペルフルオロデカリン、3 M社のフロリナート（登録商標）シリーズなどのペルフルオアルキル系溶媒、DuPont社のKrytox（登録商標）シリーズや、ダイキン工業社のデムナム（登録商標）シリーズ、ソルベイソレクシス社のガルデン（登録商標）シリーズなどのペルフルオロポリエーテル系溶媒が用いられる。また用いる溶媒の量に特に制限はない。

【0032】

反応の圧力は、減圧下、大気圧下、または加圧下のいずれであってもよい。

反応時間には何ら制限はないが、30分～72時間が好ましい。

反応温度は使用するラジカル開始剤がアゾ化合物の場合は、分解してラジカルを発生する温度が好ましいため、アゾ化合物の種類により適宜変更しうるが、40～200が好ましい。アゾ化合物以外のラジカル開始剤の場合は反応温度には何ら制限はないが、0～200が好ましい。

10

【0033】

一般式(5)のハロゲン付加体の脱ハロゲン化を行うことで、目的物である一般式(1)のヘビーフルオラスアルコールが得られる。

脱ハロゲン化の工程としては、還元反応による1工程の反応で一般式(5)から目的物である一般式(1)を得ることもできる。

還元反応としては水素化アルミニウムリチウム、水素化トリプチルスズ、パラジウム(0)などの還元剤を用いる手法、またはニッケルやパラジウム等の金属触媒による接触水素化還元などが挙げられる。

20

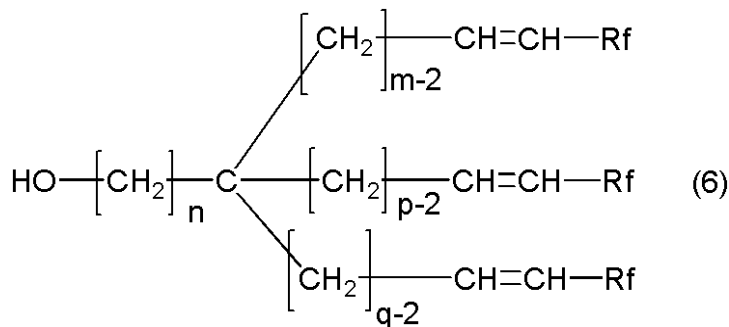
【0034】

なお、一般式(5)の構造によっては還元反応が進行しにくい場合がある。この場合は塩基処理による脱ハロゲン化を行う。脱ハロゲン化の際にベータ水素脱離が起こるため、

一般式(6)

【0035】

【化8】



30

【0036】

(式中、式中、Rfは炭素数1以上のペルフルオロ有機基を、m、p、qは2以上の整数を、nは1以上の整数を表し、Rfはその表示各位において同一である必要はない。)で表されるオレフィン体が生成する。

40

脱ハロゲン化に用いる塩基としてはルイス塩基でもブレンステッド塩基でもよく、また無機塩基、有機塩基のいずれであっても用いることができる。また塩基の形態は気体、液体、固体のどの形態でもよい。

【0037】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジエチルアミン、プチルアミン、ジアザピシクロウンデセン、ジアザピシクロノネン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

塩基の使用量に特に制限はないが、一般式(4)のハロゲン付加体に対して3～20モル当量が好ましく、さらに好ましくは6～10モル当量が好ましい。

50

この反応における反応温度としては、通常 - 78 ~ 溶媒の沸点であり、- 10 ~ 60 が好ましく、0 ~ 40 が特に好ましい。

反応時間には何ら制限はないが、30分 ~ 72時間が好ましい。

【0038】

一般式(6)のオレフィン中間体は還元反応により目的物である一般式(2)を得ることができる。

オレフィン中間体の還元反応としてはニッケルやパラジウム等の金属触媒による接触水素化還元が好ましい。

還元反応における反応温度には何ら制限はないが、0 ~ 40 が好ましい。

反応時間には何ら制限はないが、10分 ~ 48時間が好ましい。

反応の圧力は、大気圧下、または加圧下のいずれであってもよい。

【0039】

以上のようにして得られる、本発明化合物である炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグは、例えばリンカーとしてベンジル型リンカーを用いると、ウィリアムソン法によるエーテル化が可能である。更に、接触還元により容易に炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグに再生される。

【実施例】

【0040】

以下に、本発明を実施例を用いて更に詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の具体例を示すもので、本発明を何ら限定するものではない。

【実施例1】

【0041】

炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグの合成

(1) 工程1

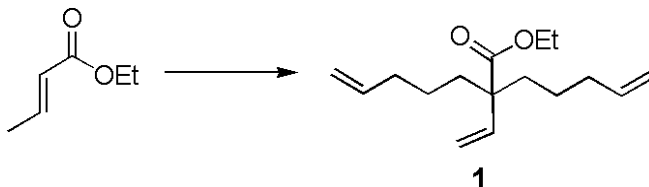
アルゴン雰囲気中、テトラヒドロフラン(5 mL)にリチウムジイソプロピルアミド(1.09 M テトラヒドロフラン溶液、13 mL、14.2 mmol)とヘキサメチルホスホルアミド(2.3 mL, 13.2 mmol)を加え、-78 に冷却した。ここにクロトン酸エチル(1.5 mL, 12.1 mmol)をテトラヒドロフラン1 mLに溶解させた溶液を加え、-78 で1時間攪拌した。さらに5-プロモペンテン(1.9 mL, 16.1 mmol)を加えたのち、反応温度を室温まで自然昇温させながら一晩攪拌し、得られた溶液を反応溶液Aとする。

【0042】

次に、別な反応容器中にアルゴン雰囲気中、テトラヒドロフラン(5 mL)にリチウムジイソプロピルアミド(1.09 M テトラヒドロフラン溶液、13 mL、14.2 mmol)とヘキサメチルホスホルアミド(2.3 mL, 13.2 mmol)を加え、-78 に冷却した。ここに反応溶液Aを加え-78 で1時間攪拌した。さらに5-プロモペンテン(1.7 mL, 14.4 mmol)を加えたのち、反応温度を室温まで自然昇温させながら一晩攪拌した。反応温度を0 にした後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。反応溶液にn-ヘキサンを加えて分配抽出し有機層を分離した後、有機層を2 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)にて精製し、化合物1を2.04 g (67%)得た。

【0043】

【化9】



10

20

30

40

50

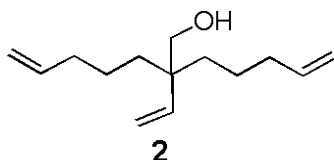
【0044】

(2) 工程 2

水素化アルミニウムリチウム (309 mg, 8.14 mmol) をジエチルエーテル (10 mL) に加え反応温度を 0 にした溶液に、実施例 1 で得られた化合物 1 (2.04 g, 8.14 mmol) をジエチルエーテル 20 mL に溶解させた溶液を加え 0 で攪拌した。2 時間後に氷片を加えて反応を停止させた後、さらに 3 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) にて精製し、化合物 2 を 1.67 g (74%) 得た。

【0045】

【化 10】



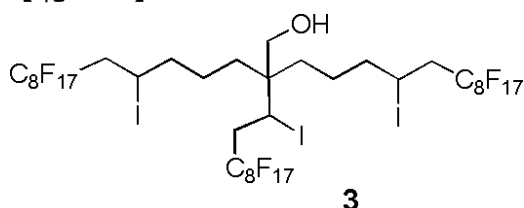
【0046】

(3) 工程 3

工程 2 で得られた化合物 2 (111 mg, 0.53 mmol) を n - ヘキサン (1 mL) に溶解させ、さらに C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>I (2.45 g, 4.48 mmol) とフロリナート (登録商標) FC - 72 (4 mL) を加えて反応温度を 60 にし、1 M トリエチルボラン / n - ヘキサン溶液 (0.5 mL) を加えて攪拌した。3 時間後と 6 時間後にそれぞれ 1 M トリエチルボラン / n - ヘキサン溶液 (0.5 mL) を加えた。20 時間後に室温まで反応温度を下げた後、溶媒を減圧濃縮し、残渣に FC72 とアセトニトリルを加え、分配抽出後 FC72 層を分離し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、化合物 3 を 551 mg (56%) 得た。

【0047】

【化 11】



【0048】

(4) 工程 4

工程 3 で得られた化合物 3 (550 mg, 0.30 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、ジアザピシクロウンデセン (0.27 mL) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濾過して不溶物を除去した後、ろ液に酢酸エチルを加え、有機層を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (5 mL) - 酢酸エチル (5 mL) 混合溶媒に溶解させ、水酸化パラジウム / 炭素 (260 mg) と触媒量の酢酸を加え、溶液中に水素ガスをバブリングしながら 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製し、化合物 4 を 269 mg (61%) 得た。

【0049】

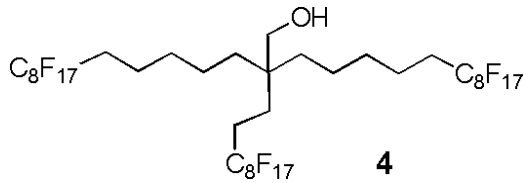
10

20

30

40

## 【化 1 2】



## 【実施例 2】

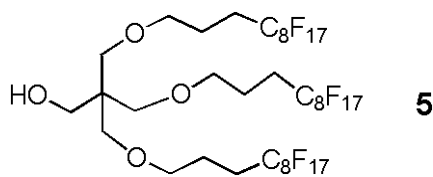
## 【0050】

炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグの安定性の検討

本発明の 1 級アルコール型の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグの安定性について、従来のエーテル結合型ヘビーフルオラストグとの比較実験を行った。1 級アルコール型の炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグとしては実施例 1 で合成した化合物 4 を、比較例であるエーテル結合型ヘビーフルオラストグとしては化合物 5 を用いた。

## 【0051】

## 【化 1 3】

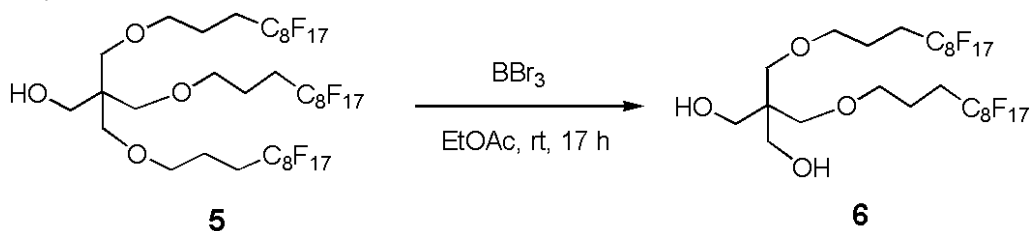


## 【0052】

まず、比較例として、化合物 5 (354 mg, 0.23 mmol) を酢酸エチル (3.5 mL) に溶解させ、1.0 M 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (0.70 mL, 0.70 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製したところ、エーテル結合が 1 か所切断された化合物 6 が 139 mg (56%) 得られた。

## 【0053】

## 【化 1 4】

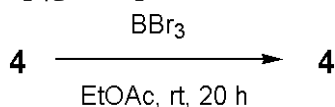


## 【0054】

次に、実施例 2 として、化合物 4 (102 mg, 69.5 μmol) を酢酸エチル (1 mL) に溶解させ、三臭化ホウ素の 1.0 M ジクロロメタン溶液 (0.21 mL, 0.21 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製したところ、化合物 4 がほぼ定量的 (100 mg, 98%) に回収された。

## 【0055】

## 【化 1 5】



10

20

30

40

50

## 【0056】

以上の結果から、本発明の炭素-炭素結合型ヘビーフルオラスタグは、比較例である従来のエーテル型ヘビーフルオラスタグが分解してしまう反応条件下でも安定であることが明らかとなった。

## 【実施例3】

## 【0057】

炭素-炭素結合型ヘビーフルオラスタグを用いた糖鎖合成

化合物4 (313 mg, 0.21 mmol)、 $\alpha$ -ジブロモキシレン (281 mg, 1.07 mmol) および15-クラウン-5 (0.13 mL, 0.64 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) とノベック (登録商標) HFE7100 (0.75 mL) の混合溶媒に溶解させ、この溶液に水素化ナトリウム (29 mg, 0.66 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水 (0.5 mL) を加え過剰の試薬を分解した後、水 (30 mL)、トルエン (30 mL) およびペルフルオロカーボン (フロリナート (登録商標) FC72) (30 mL  $\times$  3) で分配抽出した。FC72層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥させた後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣 (326 mg) とチオ尿素 (17.8 mg, 0.23 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解させ、4時間加熱還流した。反応液に0.35 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.91 mL) を加えさらに2時間加熱還流した。反応液に希硫酸を加えpHを2~3に調製した後、メタノール (20 mL) とFC-72 (20 mL  $\times$  3) で分配抽出し、FC72層を減圧濃縮した。得られた残渣 (304 mg) と2-フタルイミド-2-デオキシ-1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコース (509 mg, 1.07 mmol) をジクロロメタン (3 mL) とHFE7100 (3 mL) の混合溶媒に溶解させ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.12 mL, 1.07 mmol) を加え、室温で21時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣に95%メタノール水溶液 (20 mL) を加えHFE7100 : FC72 = 2 : 1のフルオラス混合溶媒 (20 mL  $\times$  3) で分配抽出した。フルオラス混合溶媒層を分取後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、化合物7を175 mg (3工程41%) 得た。

## 【0058】

化合物7:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12 - 1.41 (m, 12H), 1.51 - 1.64 (m, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.89 - 2.10 (m, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.76 - 3.80 (m, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.34 - 4.67 (m, 3H), 5.17 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.77 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.24 (m, 4H), 7.71 - 7.87 (m, 4H)。

## 【0059】

次に、化合物7 (128 mg, 64.1  $\mu\text{mol}$ ) とメチル=2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシド (149 mg, 0.32 mmol) をアルゴン雰囲気下、ジクロロメタン (1 mL) とHFE7100 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、モレキュラーシーブス4A (0.24 g) を加え、室温で2時間攪拌した。その後N-ヨードスクシンイミド (28.8 mg, 128  $\mu\text{mol}$ ) およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートの0.1 M ジクロロメタン溶液 (256  $\mu\text{L}$ , 25.6  $\mu\text{mol}$ ) を順次加え、室温で21時間攪拌した。固形物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液は洗液と合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣に95%アセトニトリル水溶液 (20 mL) を加えHFE7100

: FC72 = 2 : 1 のフルオラス混合溶媒 (20 mL × 3) で分配抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、目的物質である2糖誘導体の化合物8を16.9 mg (30%) 得た。一方、フルオラス混合溶媒層を分取後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、化合物9を27.7 mg (14%) 得た。さらに原料である化合物7を175 mg (56%) 回収した。

【0060】

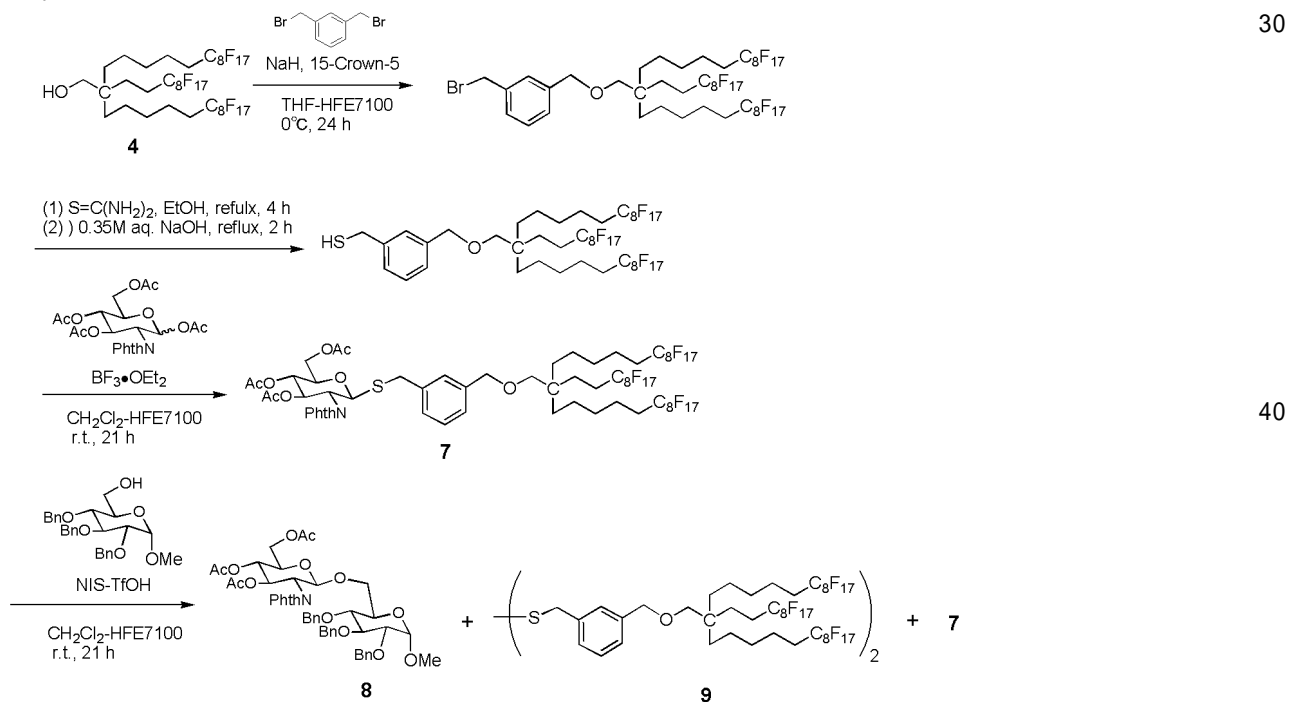
化合物8 :  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.83 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.23 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J$  = 6.2, 3.5 Hz, 1H), 3.66 (d, 9.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.89 (m, 2H), 4.10 (t,  $J$  = 10.3 Hz, 2H), 4.17 (dd,  $J$  = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.42 (m, 3H), 4.57 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.65 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.18 (t,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 5.79 (t,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.00 - 7.04 (m, 2H), 7.19 - 7.35 (m, 15H), 7.46 - 7.80 (m, 2H).

【0061】

化合物9 :  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.31 - 1.37 (m, 24H), 1.50 - 1.62 (m, 12H), 1.91 - 2.08 (m, 12H), 3.13 (s, 4H), 3.60 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 7.11 - 7.30 (m, 8H).

【0062】

【化16】



【実施例4】

【0063】

炭素 - 炭素結合型ヘビーフルオラストグの再生

化合物 9 (25.5 mg, 80.7  $\mu\text{mol}$ ) をベンゾトリフルオリド (3 mL) に溶解させ、無水酢酸 (0.3 mL) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.3 mL) を加え、50 で 3 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール (20 mL) と FC-72) (20 mL  $\times$  3) で分配抽出し、FC-72 層を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (2 mL) と HFE 7100 (2 mL) の混合溶媒に溶解させ、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (40  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に Amberlite IR-120 ( $\text{H}^+$  form) を加えて中和後、樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、炭素-炭素結合型ヘビーフルオラストグ 4 を 21.9 mg (90%) 得た。

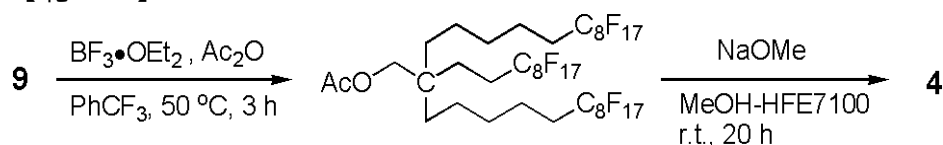
10

【0064】

化合物 4 MALDI-TOF MASS: Calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{27}\text{F}_{51}\text{NaO}_5$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 1491.1, Found: 1491.1.

【0065】

【化17】



20

【産業上の利用可能性】

【0066】

本発明化合物を用いるフルオラス合成が、医薬や食品添加物、化粧品、液晶、電子材料、高分子材料モノマー、機能性材料、医療材料などのファインケミカルズの製造、ペプチド、糖鎖、核酸などの複雑な天然物やそのアナログの製造を容易にすることは確実である。また、本発明化合物は化学的に安定な構造を有しており酸化反応や還元反応、ラジカル反応といった工業的に有用な有機合成に広く用いることが可能であり、従って本発明化合物の工業的価値や波及効果は極めて大である。

30

---

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2007/112100(WO, A1)

特開昭52-083326(JP, A)

特開2004-250379(JP, A)

Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y., Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by fluorous  $\alpha$ -aminoalcohols, *Tetrahedron*, 2001年, 57(26), 5565-5571

Goto, Kohtaro; Nuermaiti, Nueramina; Mizuno, Mamoru, Effective application of heavy fluorous thioglycoside for oligosaccharide synthesis, *Chemistry Letters*, 2011年, 40(7), 756-757

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 31/38

CAplus/REGISTRY(STN)