

論文内容の要旨

論文題目 フルオロアルケン類への分子内求核的付加反応を利用する
含フッ素ヘテロ環化合物の合成

(Synthesis of Fluorine-Containing Heterocyclic Compounds by Using
Intramolecular Nucleophilic Addition to Fluoro Alkenes)

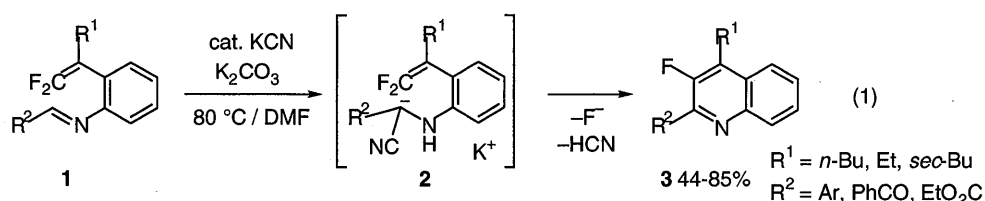
氏名 森 高

含フッ素ヘテロ環化合物は興味ある生理活性を示すことが知られており、その簡便な合成法の開発は有機合成化学上の重要な課題の一つとなっている。筆者はこの点を踏まえ、フッ素の代表的な性質である強い電子求引性と脱離能に着目し、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物への分子内求核的付加反応を利用する、フッ素原子やフルオロアルキル基をもつ各種5、6員環ヘテロ環化合物の合成法の開発について研究を行った。

1. ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する3-フルオロキノリンの合成

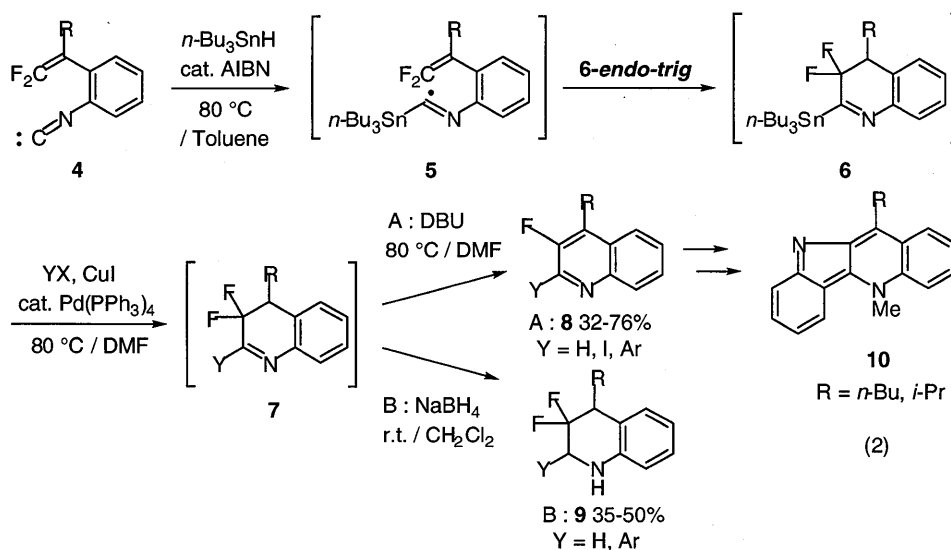
gem-ジフルオロアルケンに求核剤を作用させると、付加-脱離を経てフッ素の置換が進行するが、通常グリニャール試薬や有機リチウム試薬などの強い求核剤としか反応しないなど制約が多い。筆者は、この反応を分子内反応へ展開すれば、エントロピー効果によって、比較的弱い求核種を用いても置換反応が円滑に進行するのではないかと考えた。そこで、イミンとシアン化物イオンから発生させた α -シアノカルボアニオンを求核種として、ジフルオロビニル化合物の分子内置換を検討した。オルト位にイミン部位をもつ β,β -ジフルオロスチレン **1** に K_2CO_3 と触媒量の KCN を作用させたところ、3-フルオロキノリン **3** を得ることができた(式1)。ここでは、発生する α -シアノカルボアニオン **2** によるビニル

位フッ素の分子内置換が進行し、最後に HCN が脱離してキノリン **3** を与える。生じた HCN からシアン化物イオンが再生するため、触媒的に反応が進行する。通常イミンにシアン化物イオンを作用させると、イミンの二量化が進行するが、(式 1)の系では α -シアノカルボアニオン **2** がジフルオロアルケン部位で速やかに捕捉されるため、イミン同士の二量化を抑え、環化生成物を収率良く得ることができた。



2. ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成

上述のアニオン環化に続いて、*gem*-ジフルオロアルケンへのラジカル付加を検討した。5-ヘキセニルラジカルの分子内ラジカル環化では、通常 6-*endo-trig* に比べ 5-*exo-trig* 環化が速やかに進行し、5員環化合物を優先的に生成する。一方、*gem*-ジフルオロアルケンのジフルオロメチレン炭素は強い求電子性を有するため、分子内に求核的なラジカルを発生させれば、この位置で選択的にラジカル環化が進行し6員環の生成が期待できる。実際(式 2)に示すように、オルト位にイソシアノ基をもつ β,β -ジフルオロスチレン **4** にスズヒドリドを作用させると、発生する α -スタンニルイミドイルラジカル **5** がジフルオロアルケンに速やかに付加し、6-*endo-trig* 環化が選択的に進行した。生成する 2-スタンニルジヒドロキノリン **6** に Stille カップリングを行い、(A)DBU を用いる脱 HF または(B)NaBH₄ を用いる還元を行うことで、それぞれ 3-フルオロキノリン **8** および 3,3-ジフルオロテトラヒドロ

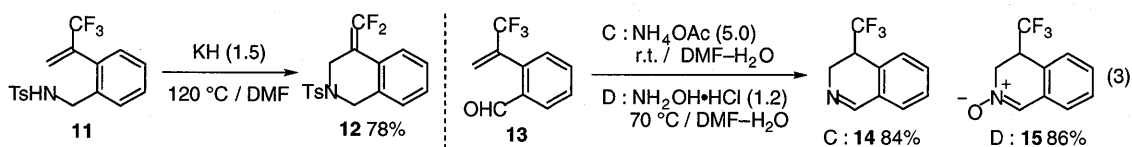


キノリン合成することができた。さらに、この環化法では、ジフルオロビニル基上に様々な置換基 R をもつイソシアニド **4** を合成することが可能であり、3-フルオロキノリン **8** を経て、クリプトレピンの 11 位置換体 **10** も合成することができた。

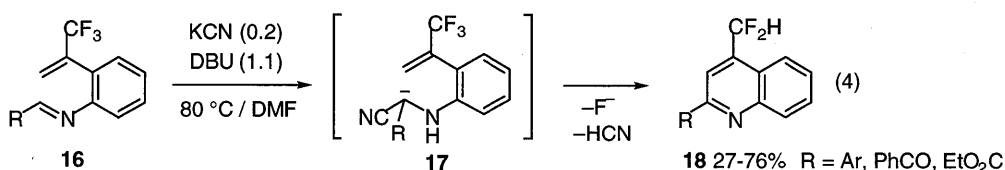
3. トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素6員環ヘテロ環化合物の合成

トリフルオロメチルビニル化合物に求核剤を作用させると、フッ化物イオンの脱離を伴う S_N2 型の置換反応が進行するが、この反応は有機リチウム試剤などの強い求核剤を用いたり、ビニル基上に電子求引基を必要とするなど制約が多い。筆者は、これを分子内反応へと展開すれば弱い求核剤を用いても置換反応の進行が期待でき、分子内に求核部位をもつトリフルオロメチルビニル化合物から、ジフルオロメチレン基を有する6員環化合物が得られると考えた。またプロトン性条件下で反応を行えば、フッ化物イオンが脱離せずに分子内付加が進行し、トリフルオロメチル基を有する6員環化合物が得られると予想した。

オルト位にトシルアミドメチル基をもつ α-トリフルオロメチルスチレン **11** のイソキノリンへの変換を、無水条件下 KH を作用させて試みたところ、発生するトシルアミダートイオンによる分子内置換が進行し、4位にジフルオロメチレン基を有するテトラヒドロイソキノリン **12** を得ることができた。一方、オルト位にホルミル基をもつ **13** にプロトン性条件下である DMF-H₂O 混合溶媒中で NH₄OAc(条件 C)あるいは NH₂OH・HCl(条件 D)を作用させると、系中にイミンやオキシムが生じ、続いてイミノ基窒素との環化が進行し、4位にトリフルオロメチル基を有するジヒドロイソキノリン類 **14** および **15** をそれぞれ収率良く得ることができた(式 3)。

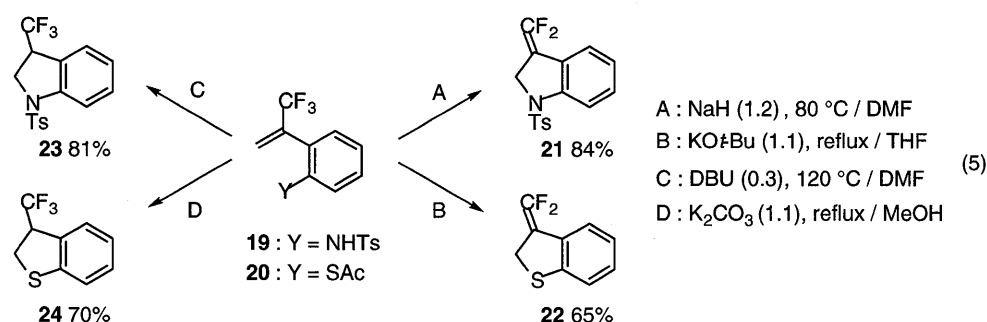


続いて4-ジフルオロメチルキノリン合成を検討し、イミン **16** に DMF 中で触媒量の KCN および等モル量の塩基を作用させたところ、対応するキノリン **18** が得られた(式 4)。

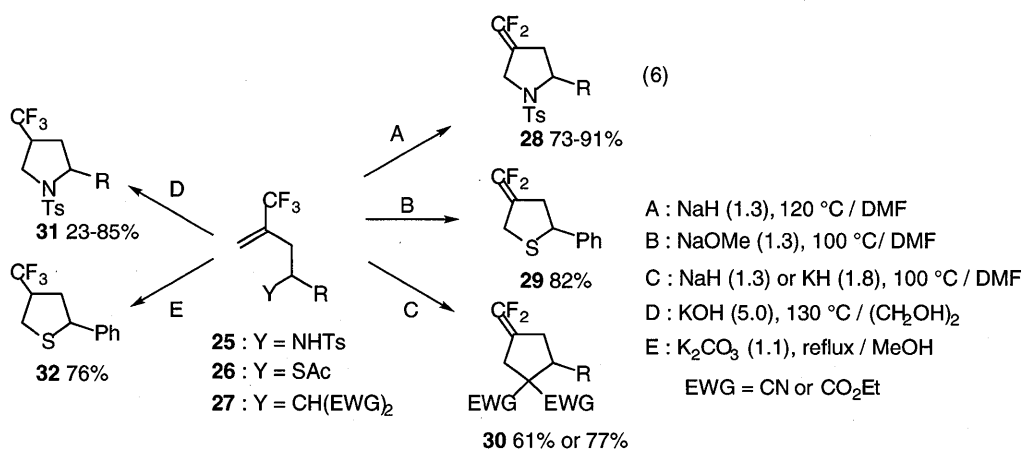


4. トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素5員環ヘテロ環化合物の合成

同様の手法を5員環形成に適用することにしたが、これは Baldwin 則で不利とされる *5-endo-trig* 環化となる。 α -トリフルオロメチルスチレンのオルト位に求核部位をもつ **19** や **20** を用い、非プロトン性条件下でトシルアミダートイオンおよびチオラートイオンによる分子内置換を行うことで、3位にジフルオロメチレン基を有するインドリン **21** や 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン **22** を合成することができた。また、同じ出発物質を用いて、プロトン性条件下で分子内付加を試みたところ、3位にトリフルオロメチル基を有するインドリン **23** や 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン **24** が得られた(式 5)。



さらに、4位に求核部位をもつ 2-トリフルオロメチル-1-アルケン **25-27** を用い、(式 5)と同様の環化反応をトシルアミダートイオン、チオラートイオン、活性メチレンのエノラートで検討した。非プロトン性条件下では4位にジフルオロメチレン基を有するピロリジン **28**、テトラヒドロチオフェン **29**、シクロペンタン **30** が、またプロトン性条件下では4位にトリフルオロメチル基を有するピロリジン **31** やテトラヒドロチオフェン **32** を得ることもできた(式 6)。このように反応条件を選択することで、同一の出発物質からトリフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基を有する環状化合物を作り分けることができる。



以上、筆者は、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物の分子内反応を利用して、比較的弱い求核種による置換あるいは付加を効率的良く進行させ、フッ素原子やフルオロアルキル基を有する各種5、6員環ヘテロ環化合物の系統的な合成法を開発することができた。