

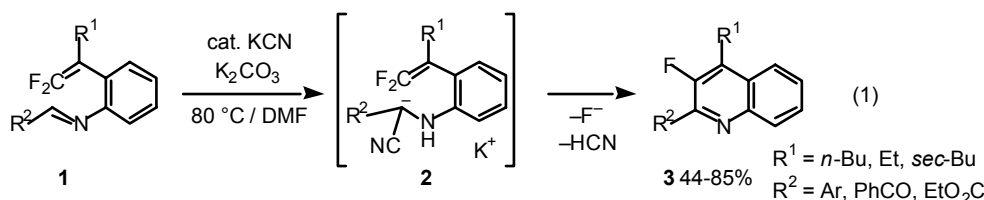
論文審査の結果の要旨

森 高

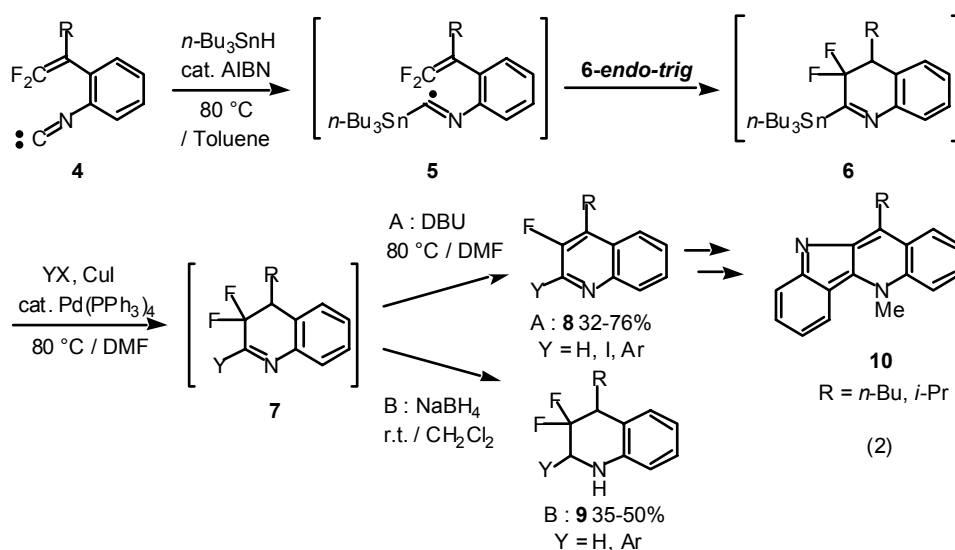
本論文は、フルオロアルケン類への分子内求核的付加反応を利用して、含フッ素ヘテロ環化合物の簡便な合成法を開発した結果について、4章にわたって述べたものある。

含フッ素ヘテロ環化合物は特徴的な性質を有することが知られており、その効率的な合成法の開発が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、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を出発物質とし、フッ素の特性である電子効果と脱離能に着目して、これらの分子内環化を行うことで、含フッ素5、6員環ヘテロ環化合物の簡便な合成法を開発している。

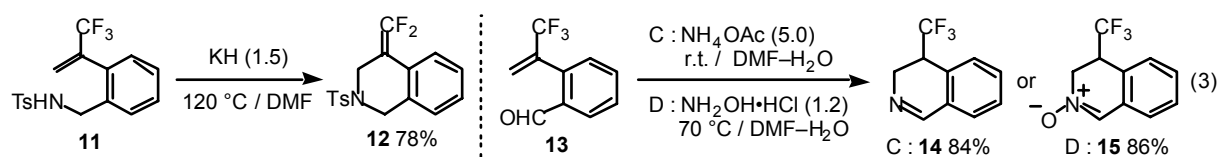
第一章では、*gem*-ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する3-フルオロキノリンの合成について述べている。*gem*-ジフルオロビニル化合物は求核剤と反応し、付加-脱離を経てフッ素の置換を起こすが、有機リチウム試薬などの強い試薬としか反応しない。筆者は、この反応を分子内反応へと利用すれば、比較的弱い求核種を用いても反応が進行するのではないかと考え、イミンとシアノ化物イオンの反応により発生する α -シアノカルボアニオンを用いた *gem*-ジフルオロビニル化合物の分子内置換を検討している。その結果、オルト位にイミン部位をもつ \cdot , \cdot -ジフルオロスチレン **1** に K_2CO_3 と触媒量の KCN を作用させると、3-フルオロキノリン **3** が合成できることを見出している(式1)。



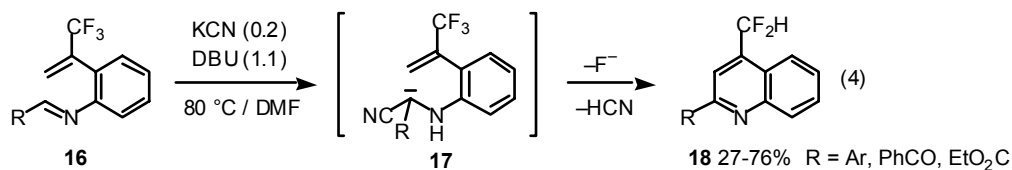
第二章では、*gem*-ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成について述べている。5-ヘキセニルラジカルの分子内環化は、通常6-*endo-trig*に比べ5-*exo-trig*環化が優先し、5員環化合物が生成することが知られている。これに対し、筆者は *gem*-ジフルオロアルケンのジフルオロメチレン炭素は強い求電子性を有するため、分子内に求核的なラジカルを発生させれば、この位置で選択的にラジカル環化が進行し6員環が生成するのではないかと考えた。実際(式2)に示すように、オルト位にイソシアノ基をもつ \cdot , \cdot -ジフルオロスチレン **4** にスズヒドريد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する。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、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 **9** へ誘導している。さらに、この環化法を、クリプトレピンの11位置換体 **10** の合成にも利用している。



第三章では、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について述べている。筆者はトリフルオロメチルビニル化合物の分子内に求核種を発生させ、これによる置換あるいは付加反応を行い、ジフルオロメチレン基やトリフルオロメチル基を有するヘテロ環化合物が合成できることを見出ししている。すなわち、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** に無水条件下 KH を作用させると、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** が得られる。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、イミンやオキシムが生成した後、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** が生成する (式 3)。



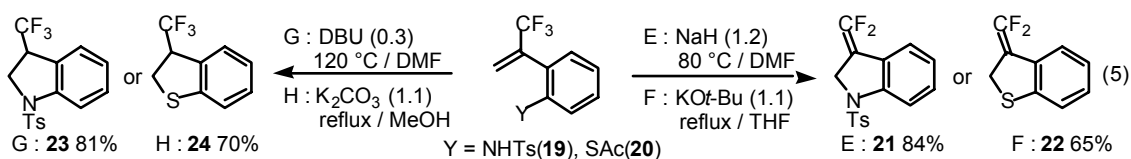
また、イミン **16** に DMF 中で DBU および触媒量の KCN を作用させると、4-ジフルオロメチルキノリン **18** が得られる (式 4)。



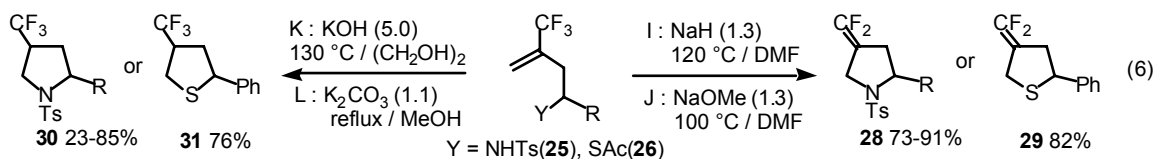
第四章では、トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素 5 員環ヘテロ環化合物の合成について述べている。第三章で示した手法を 5 員環形成に適用しているが、これは Baldwin 則で不利

とされる 5-*endo-trig* 環化を実現したことになる。

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、非プロトン性条件下で塩基処理すると、生じる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求核的な 5-*endo-trig* 環化が進行して、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** を得ることができる。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行い、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** が生成することも明らかにしている (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** や **26** 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、チオラートイオンで検討している。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** 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 **30** やテトラヒドロチオフェン **31** を得ることができる (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の作り分けに成功している。



以上述べたように、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に関する本研究業績は、有機フッ素化学の分野のみならず有機合成化学の分野に貢献すること大である。なお、本研究は、岩井悠、市川淳士との共同研究であるが、論文提出者の寄与は十分であると判断される。従って、博士 (理学) の学位を授与できるものと認める。