

# 論文内容の要旨

論文題目 *gem*-ジフルオロアルケンの分子内ビニル位置換による含フッ素環状化合物の合成

( Synthesis of Fluorinated Cyclic Compounds via Intramolecular Vinylic Substitution of *gem*-Difluoro Alkenes )

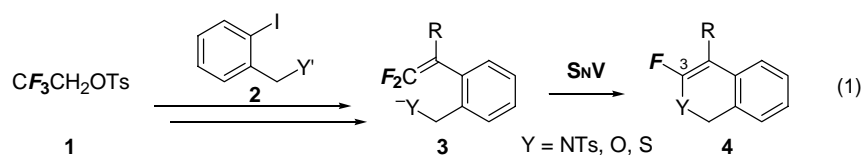
氏名 迫田孝太郎

含フッ素有機化合物は、生理活性や耐酸化性などをはじめ、光学的あるいは電気的にも興味ある特性を示すものが多く、その用途に関する研究が盛んに行われている。これに対し、含フッ素化合物の特異な反応性を有機合成化学に利用する例は、あまり知られていない。こうした状況の下、筆者はフッ素の性質をよく反映している化合物として *gem*-ジフルオロアルケンを取り上げ、これを基質とする有機合成反応の開発研究を行ってきた。すなわち、*gem*-ジフルオロアルケンが大きく分極していることを利用し、従来困難と考えられてきた環化形式の求核付加やアルケン挿入などを達成し、モノフルオロ置換環状化合物の合成法を開発した。具体的には、1-トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質として、 $S_N2'$  反応と  $S_NV$  反応とを連続的に行い、2-フルオロキノリンを始めとする一連の含フッ素ヘテロ環化合物を系統的に合成できた (第一章)。また、*gem*-ジフルオロアルケンの分子内炭素求核部位、酸素求核部位による 5 員環形成を行うことで、1-フルオロシクロペンテン、5-フルオロジヒドロフランなどを合成した (第二章)。さらに、ジフルオロアルケン部のアミノパラジウム錯体への挿入を利用する 5 員環形成も行い、5-フルオロ-3*H*-ピロールの合成法を見出した (第三章)。

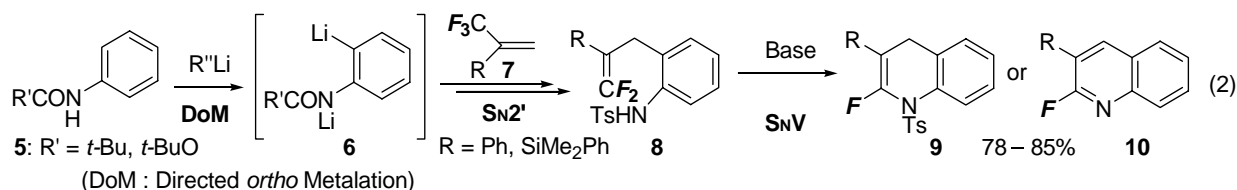
## 第一章 連続 $S_N2'$ - $S_NV$ 反応によるフルオロヘテロ環の合成

これまで当研究室では、*gem*-ジフルオロアルケンの分子内フッ素置換による含フッ素ヘテロ環化合物の合成を行ってきた。しかし、トリフルオロエチルトシラート **1** とヨウ化アリール **2** から

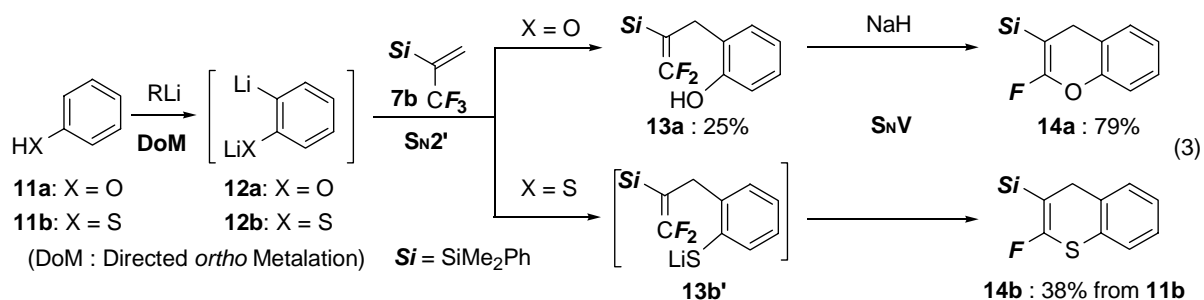
調製される (*gem*-ジフルオロビニル) ベンゼン誘導体 **3** を出発物質とするため、合成できる環化体 **4** は 3-フルオロ体に限られていた(式 1)。



本研究では、2位にフッ素置換基を有するヘテロ環化合物を合成するため (*gem*-ジフルオロアリル) ベンゼン誘導体を調製し、これを $S_NV$ 反応による環化前駆体として用いることを考えた。アニリン誘導体 **5** から調製したアリールリチウム **6** と、1- $CF_3$ ビニルシランあるいは $\alpha$ - $CF_3$ スチレン **7** との $S_N2'$ 反応を行い、簡便にジフルオロアルケン **8** を得ることができた。続いて環化前駆体 **8** に塩基を作用させると、 $S_NV$ 反応が進行し、1,4-ジヒドロ-2-フルオロキノリン **9** および 2-フルオロキノリン **10** を合成することができた(式 2)。



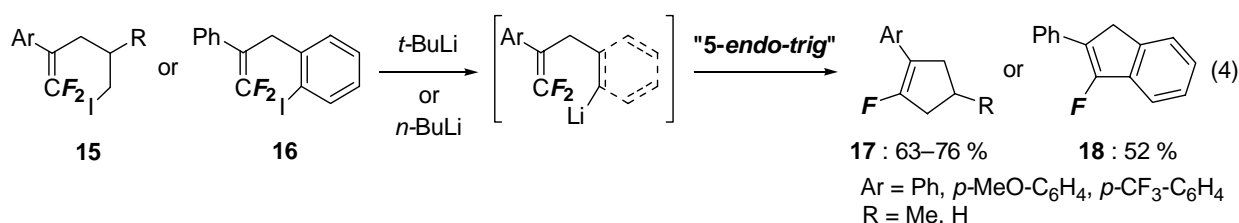
また同様に、フェノールからは2段階で2-フルオロクロメン **14a** が、またチオフェノールからは $S_N2'$ 反応と $S_NV$ 反応が one-pot で進行し、2-フルオロチオクロメン **14b** が得られた(式 3)。2位をフッ素化した 4H-クロメンおよびチオクロメンはこれまでに合成例がなく、さらに本法では変換可能なシリル基を3位に持つヘテロ環化合物を合成することもできる。



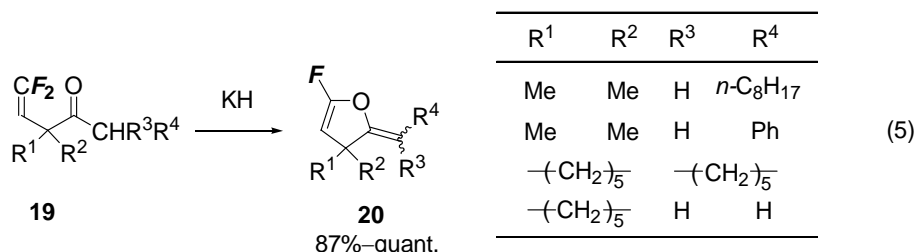
## 第二章 *gem*-ジフルオロアルケンの分子内炭素求核部位及びエノラート部位による 5-endo-trig環化

上述した分子内置換反応を5員環形成に適用しようとする、環形成の起こりやすさを示す Baldwin 則で不利とされる 5-endo-trig 環化を経ることになる。これに対し筆者は、大きく分極し

た *gem*-ジフルオロアルケンの末端炭素と求核中心との間の静電的相互作用を活用し、Baldwin 則の例外となる 5 員環形成を行わせることができた。即ち、ジフルオロアルケン部位を有するヨウ化アルキル **15** やヨウ化アリール **16** から金属-ハロゲン交換で分子内炭素求核部位を発生させると、5-*endo-trig* 環化が進行し、1-フルオロシクロペンテン **17** および 3-フルオロインデン **18** を合成することに成功した(式 4)。



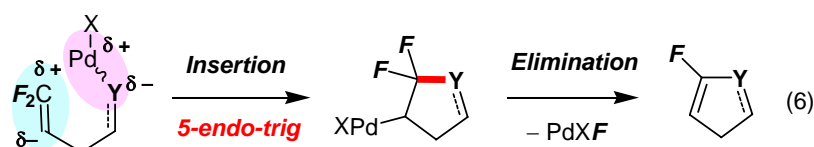
上記の反応では、アルキル及びアリールリチウムのような強力な炭素求核剤を用いていたが、より穏和なケトンエノラートを求核部位に用いても、5 員環構築を行うことができた。*gem*-ジフルオロアリール=アルキルケトン **19** に水素化カリウムを作用させると、エノラートアニオンの発生と続くビニル位フッ素の分子内置換が酸素原子により進行し、5-フルオロ-2,3-ジヒドロフラン **20** が高収率で得られた(式 5)。



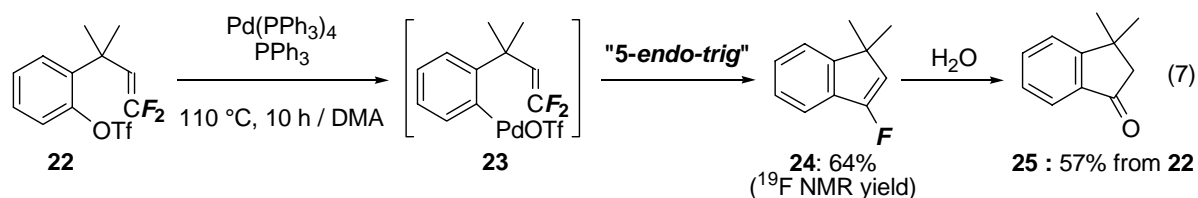
このように、筆者は *gem*-ジフルオロアルケンを用いると、従来困難とされた 5-*endo-trig* 環化が進行することを明らかにするとともに、各種置換基を有する 5-フルオロジヒドロフランを合成することができた。

### 第三章 *gem*-ジフルオロアルケンのHeck型 5-*endo-trig*環化

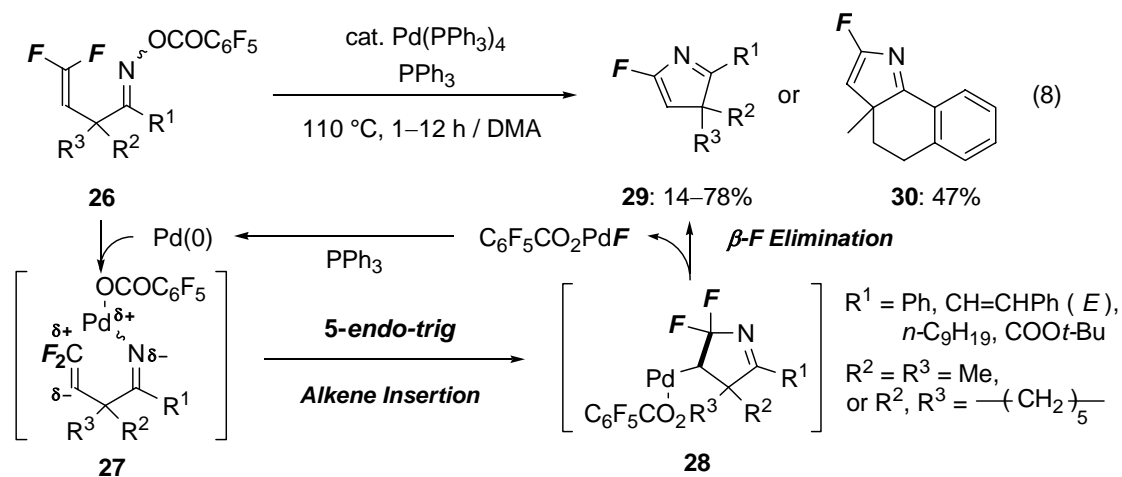
上に述べた *gem*-ジフルオロアルケンの 5-*endo-trig* 環化では、これまで求核部位としてリチウムなどを対カチオンとする典型金属化合物を用いてきた。一方、遷移金属錯体を用いた分子内のアルケン挿入による環化反応を見ると、5-*endo* 環化は反応例が限られている。筆者は、*gem*-ジフルオロアルケンの分極した二重結合と有機遷移金属錯体との静電的相互作用が、アルケン挿入の方向を制御し 5-*endo-trig* 環化を可能にするものと考え(式 6) 次の検討を行った。



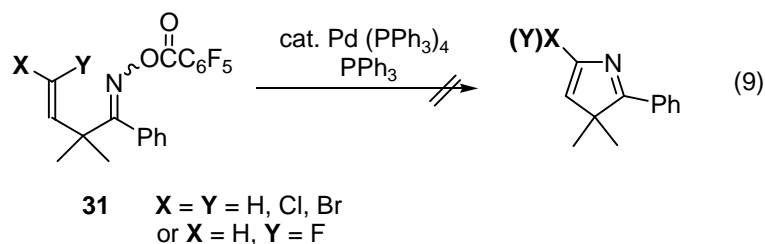
ジフルオロアルケン部を有するアリールトリフラート **22** に Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を作用させたところ、インダノン **25** が得られた。これは、アリールパラジウム錯体 **23** の 5-endo環化体である 3-フルオロインデン **24** が加水分解されたものであり、反応停止前にチオフェノールを添加すると、3-フルオロインデン **24** を得ることができた (式7)。同様の反応をビニル位にフッ素を持たない基質で行うと、5員環の生成は痕跡量にとどまる。これにより、ビニル位の2つのフッ素原子が本環化に重要な役割を果たしていることがわかった。



一方当研究室では、*o*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムのN-O結合がPd(0)錯体へ酸化的付加してアルキリデンアミノパラジウム錯体を生じ、これに分子内のアルケン部位が挿入し、Heck型の 5-*exo-trig*環化が進行してピロール誘導体を与えることが見出されている。そこで、アルケン部位としてジフルオロアルケンを用いれば、*endo*型の環化も行えると考えた。ジフルオロアルケン部を有するオキシム **26** に Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を作用させ、アミノパラジウム錯体 **27** を発生させたところ、目的とする 5-*endo*型挿入が進行し、5-フルオロ-3*H*-ピロール **29** および 2-フルオロ-4,5-ジヒドロベンゾインドール **30** を得ることができた。さらに、β-フッ素脱離で生成する二価パラジウムを PPh<sub>3</sub> で還元することにより、本反応の触媒化にも成功した (式8)。この反応は、立体的に不利な 5-*endo-trig*環化を達成できただけでなく、*gem*-ジフルオロアルケンが遷移金属錯体に分子内挿入した初めての例である。



ビニル位末端にフッ素を1つだけ、あるいは水素、塩素、臭素などを有する同様の基質 **31** からは、Heck 型の環化生成物は全く得られず (式9) 上の反応においてもビニル位の2つのフッ素原子が重要な役割を果たしている。このように筆者は、ジフルオロアルケンを用いることによって、C-Pd 錯体および N-Pd 錯体による Heck 型 5-endo-trig 環化が行えることを明かにした。



以上のように筆者は、gem-ジフルオロアルケンやトリフルオロメチルアルケンの大きく分極した性質を利用することにより、種々の含フッ素ヘテロ環化合物や炭素環化合物の合成を行うとともに、これまで反応例の少なかった求核付加やアルケン挿入による 5-endo-trig 環化を達成することができた。これらの反応は、フッ素の特性を活用して初めて反応が達成されたものであり、位置選択的にフッ素化されたヘテロ環及び炭素環化合物の合成を可能にするものである。