

## 論文内容の要旨

論文題目 トリフルオロプロペニルリチウム調製法の開発と  
それを用いる含フッ素化合物の合成

(Generation of Trifluoropropenyllithium and its Application  
to the Synthesis of Fluorine-containing Compounds)

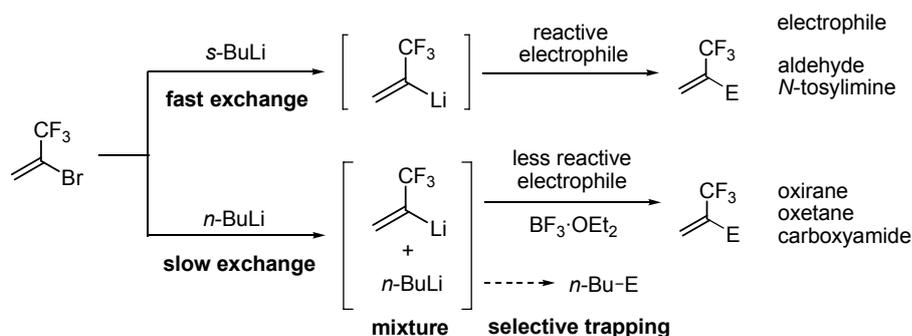
氏名 灘野 亮

部分フッ素化合物は、医農薬および材料分野において広く使用されており、その構築法にはビルディングブロック法が重要な役割を果たしている。3,3,3-トリフルオロプロペ-1-エン-2-イル基(以後 1-(トリフルオロメチル)ビニル基と呼ぶ)を有する化合物は多様な反応性を示し、これら含フッ素化合物の構築に有望な化合物群である。その合成には、イオン結合性の高く反応活性な金属化合物である 1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムやマグネシウム化合物を利用する手法が簡便と考えられるが、これらはβ位のフッ素原子の脱離を伴って 1,1-ジフルオロアレンへ分解し易く、合成反応へ利用するには大きな制約があった。筆者は、1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムの生成と挙動を詳細に検討することによって、様々な求電子剤との反応へ利用するのに有効な手法を見出した。さらに、得られた(トリフルオロメチル)ビニル化合物に、求核的 5-*endo-trig* 環化反応、Nazarov 環化反応、分子内 Pauson-Khand 反応、5-*endo* Heck 型環化反応を適用し、含フッ素炭素置換基を有するヘテロ環および炭素環の合成法を開発した。

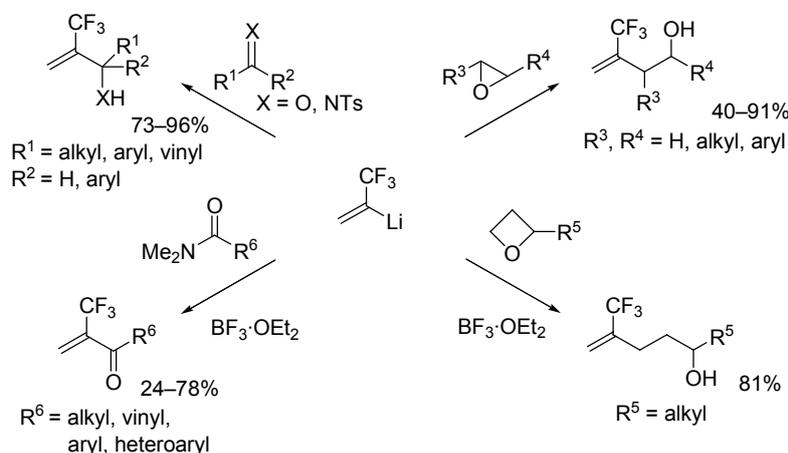
1. トリフルオロメチルビニルリチウムを利用するトリフルオロメチルビニル化合物の合成とその応用

2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロペンに *s*-BuLi を作用させると、-105 °Cにおいてもリチウム-ハロゲン交換が速やかに完結し、対応するビニルリチウムが生成することを明らかにした。このビニルリチウムに、活性な求電子剤としてアルデヒドおよび *N*-トシルイミンを作用させ、

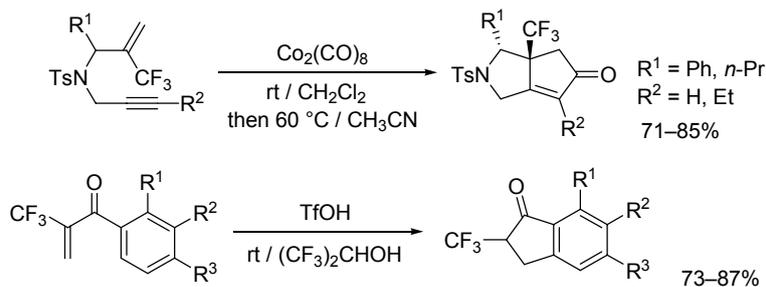
2-(トリフルオロメチル)アリルアルコールおよびアミドを良好な収率で得た。この手法では、ビニルリチウムの熱分解を避けるため、低温下で反応性の高い求電子剤を作用させる必要がある。一方、*n*-BuLiを用いるリチウム-ハロゲン交換反応の検討を行ったところ、適度な求電子性の化合物を共存させると、リチウム-ハロゲン交換反応を行いながらビニルリチウムのみを選択的に捕捉することができた。これは、1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムと *n*-BuLi が共存しても、各々の会合度が異なることからビニルリチウムが選択的に捕捉されたためである。



求電子剤としてオキシランやオキセタンを用いることにより (トリフルオロメチル)ビニル基を有するアルコールを、また、カルボン酸 *N,N*-ジメチルアミドからは  $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンを効率良く合成することができた。このように、ブロモトリフルオロプロペンのリチウム-ハロゲン交換に *s*-BuLi もしくは *n*-BuLi を用いる上記 2 つの手法を使い分けることで、1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムを広範な求電子剤との反応に利用することが可能となった。

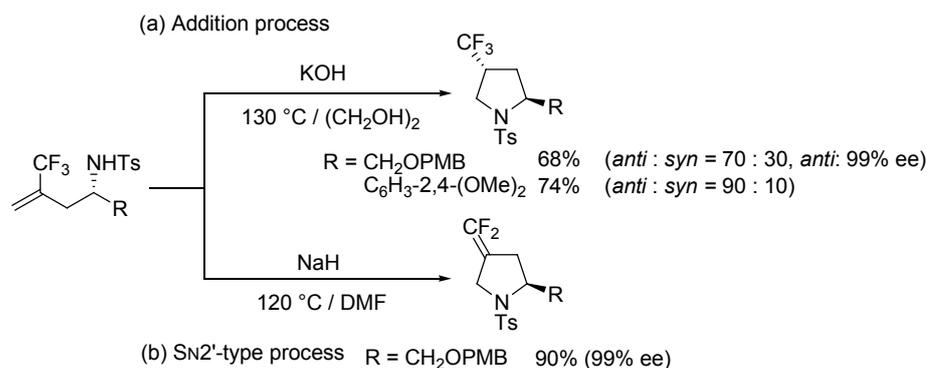


続いて、得られた 2-(トリフルオロメチル)アリルアミドをプロパルギル化して 1,6-エンインへ誘導し、Pauson-Khand 反応を適用すると、核間にトリフルオロメチル基を持つ縮環化合物を合成することができた。また、 $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンを用い Nazarov 環化を行わせると、 $\alpha$ -(トリフルオロメチル)インダノン類が得られた。

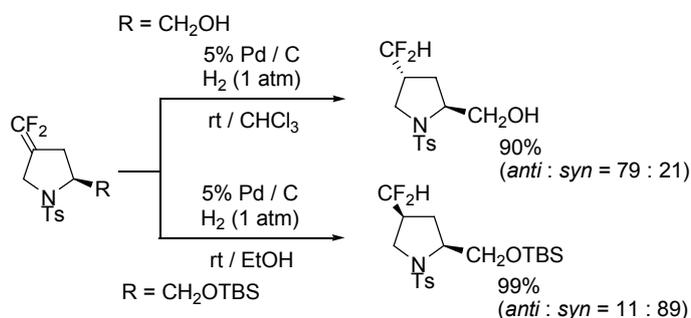


## 2. 含フッ素光学活性プロリン類の合成

次に含フッ素ピロリジン誘導体の合成を試みた。まず、1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムと光学活性オキシランの反応で得られる含フッ素光学活性アルコール誘導体より、*M*-[3-(トリフルオロメチル)ホモアリル]スルホンアミドを調製した。これを塩基で処理すると、プロトン性条件下では分子内付加反応が、また、非プロトン性条件下ではフッ素化物イオンの脱離を伴う  $\text{S}_{\text{N}}2'$  反応が進行し、それぞれトリフルオロメチル( $\text{CF}_3$ )基およびジフルオロメチレン( $\text{CF}_2=$ )基を有するピロリジン骨格を収率良く構築することができた。

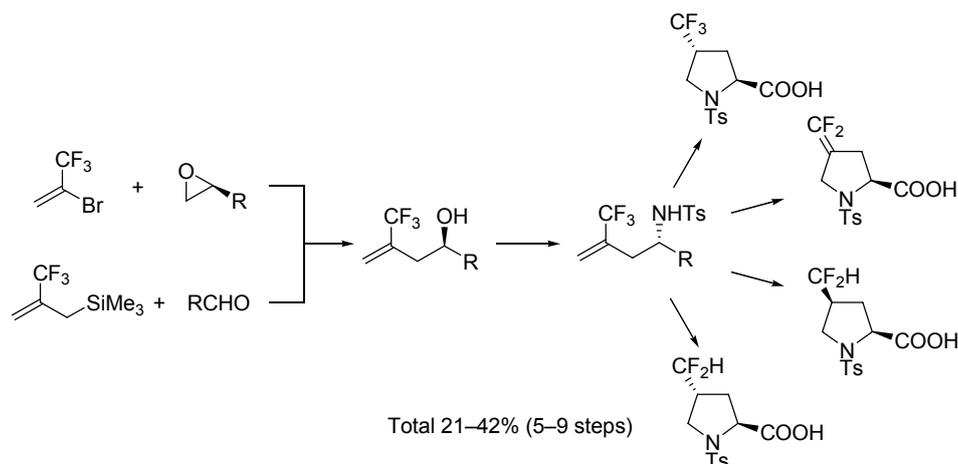


また、 $\text{CF}_2=$ 基を有するピロリジン誘導体の水素化により、 $\text{CF}_2\text{H}$ 基を持つプロリンの合成を検討した。2位の置換基を利用した面選択的水素化を試み、パラジウム触媒と2位のヒドロキシメチル基の相互作用を利用すると *anti* 体の  $\text{CF}_2\text{H}$ -ピロリジンを、またパラジウム触媒と2位のシロキシメチル基の立体反発を用いると *syn* 体の  $\text{CF}_2\text{H}$ -ピロリジンを、それぞれ優先的に得ることができた。



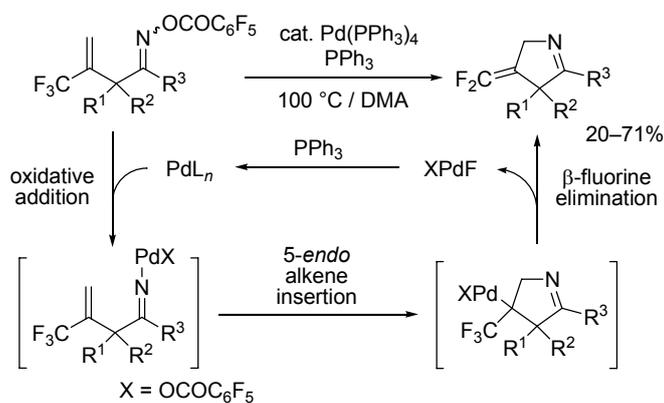
これらのピロリジン誘導体の2位の2,4-ジメトキシフェニル基あるいはヒドロキシメチル基を酸化してカルボキシ基とすることにより、 $\text{CF}_3$ 基、 $\text{CF}_2=$ 基、 $\text{CF}_2\text{H}$ 基の各フルオロ炭素置換基が4位へ導入された光学活性プロリン誘導体を合成することができた。本手法は、これまで報告さ

れた含フッ素置換基を有するプロリン誘導体の合成とは異なり、ヒドロキシプロリン等の生体由来の原料に依存しない合成法を提供する。



### 3. トリフルオロメチルビニル基を有するオキシム誘導体の 5-endo Heck 型反応

(トリフルオロメチル)ビニルリチウムとオキシランとの反応生成物を、2-(トリフルオロメチル)アシル基を有する *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムへと誘導した。これにパラジウム触媒を作用させると環化反応が進行し、4-ジフルオロメチレン-1-ピロリンが得られた。環化後の C-Pd 結合を有する中間体から  $\beta$ -フッ素脱離が優先して起こり、ジフルオロメチレン基を有するピロリンが生成したことになる。環化様式は、C-Pd 結合へのアルケン挿入で一般に困難とされる 5-endo 型であるが、1-(トリフルオロメチル)ビニル基を用いることによってこの環化を達成することができた。さらに、 $\beta$ -フッ素脱離で生成した二価のパラジウムをトリフェニルホスフィンで還元することにより、本反応を触媒化することにも成功した。



以上のように筆者は、含フッ素 C-3 ビルディングブロックとして 1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムに着目し、種々の 1-(トリフルオロメチル)ビニル化合物を合成した。さらに、これらからフッ素の特性を活用して、各種含フッ素炭素置換基を有する環状化合物の選択的な合成法を確立した。従来のフルオロアルキル化剤による方法では合成が困難であったり位置選択性が低い等の問題をもつ化合物群を、C-3 ビルディングブロックである 1-(トリフルオロメチル)ビニルリチウムから短工程で効率良く合成する手法を開発した。また、(トリフルオロメチル)ビニル基を利用する反応として、これまで極めて例の少ない 5-endo 形式での環化反応を見出した。