

論文内容の要旨

論文題目

フルオロアルケン類の Lewis 酸による活性化と
多環式化合物合成を指向する Friedel–Crafts 型環化反応への応用

(Activation of Fluoroalkenes with Lewis Acids
and Its Application to Friedel–Crafts-Type Cyclizations
Directed toward the Synthesis of Polycyclic Compounds)

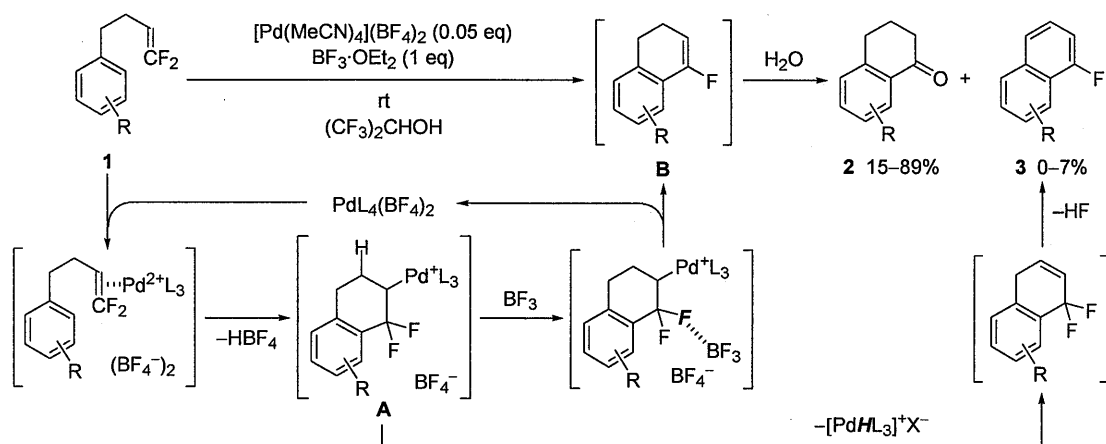
氏名 横田 実咲

ビニル位あるいはアリル位がフッ素置換されたフルオロアルケン類は、フッ素の電子求引性により、その不飽和結合部位が電子不足となっている。このため、求電子剤によってフルオロアルケン類の不飽和結合部位を活性化することは難しい。本研究では、金属錯体や Lewis 酸を用いることで穏やかな条件下にて、フルオロアルケン類を求電子的に活性化する手法を開発した。すなわち、(1) π 電子受容能の極めて高い遷移金属錯体を用いることで、フルオロアルケン類の電子不足二重結合を活性化する直接的な手法と、(2) フルオロアルケン類の二重結合隣接位に配位部位を導入し、これを Lewis 酸に配位させることで二重結合の活性化を行う間接的な手法である。さらに、これらの活性化法を Friedel–Crafts 型環化反応に利用して 6 員環を構築し、様々な含フッ素芳香族化合物や多環式化合物の合成を達成した。

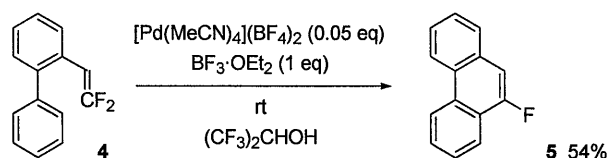
第一章 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの遷移金属錯体による活性化と Friedel–Crafts 型環化反応

1,1-ジフルオロ-1-アルケンの求電子剤による活性化は例が少なく、これまでに等モル量以上の超強酸やヨウ素、酢酸水銀(II)、塩化スズ(IV)を用いる手法が報告されているのみである。筆者は、 π 電子受容能の極めて高い遷移金属錯体を用いれば、触媒量でも 1,1-ジフルオロ-1-アルケンを求電子的に活性化できるものと考えた。各種錯体の存在下で、分子内にアリール求核部位を有する 1,1-ジフルオロ-1-アルケン **1** の Friedel–Crafts 型環化を試みたところ、カチオン性パラジウム錯体 $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ が極めて有効であることを見出し、分子内環化生成物である環状ケトン **2** とフルオロナフタレン **3** の混合物を得た。この反応では、フッ素の α 位炭素をアリール基が選択的に求核攻撃し、環化中間体 **A** を生成する。**A** か

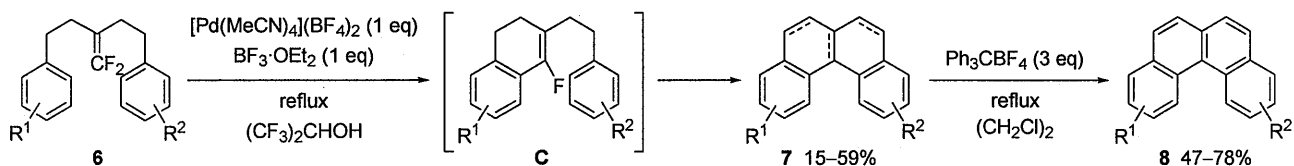
らβ-フッ素脱離により生成するビニルフルオリド **B** が反応停止時に加水分解を受けて二環式ケトン **2** を与える。また、フルオロナフタレン **3** は **A** からβ-水素脱離とフッ化水素の脱離を経て生成したと考えられる。中間体 **A** からフッ化物イオン脱離を促進するため、フッ素と親和性の高い $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を添加したところ、予期したように **2** のみが選択的に得られた。同時に、活性なカチオン性パラジウムが再生するため、本環化反応は触媒的に進行した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と触媒量のパラジウム錯体をそれぞれ単独で作用させても本 Friedel-Crafts 型環化はほとんど進行しないことから、両者の組み合わせが 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの効率的な活性化を可能にしていることがわかる。



本手法では穏やかな条件で 1,1-ジフルオロ-1-アルケンを活性化できるため、種々の置換基を有する基質に適用することができた。特に、メトキシ基やヒドロキシ基など、強酸性条件下ではプロトン化により反応性の低下や副生成物の生成を招く官能基も芳香環上へ導入することが可能となった。また、アリール基とジフルオロビニル基を *o*-フェニレン基で結んだ基質 **4** を用いることで、想定中間体であるビニルフルオリド **B** をフルオロフェナントレン **5** として単離することができた。



さらに分子内に二つのアリール基を有するジフルオロアルケン **6** を出発物質に用いると、環化で生じたビニルフルオリド **C** がただちに 2 度目の活性化を受け、ドミノ Friedel-Crafts 型環化が進行することがわかった。得られた環状化合物 **7** を脱水素することにより、種々の置換基を有する [4]ヘリセン **8** へ誘導することができた。原料となるジフルオロアルケン を市販の化合物から短工程で調製でき、また Friedel-Crafts 型環化は穏やかな条件にて位置選択的に進行するため、本手法は有用なヘリセン合成法になると期待できる。

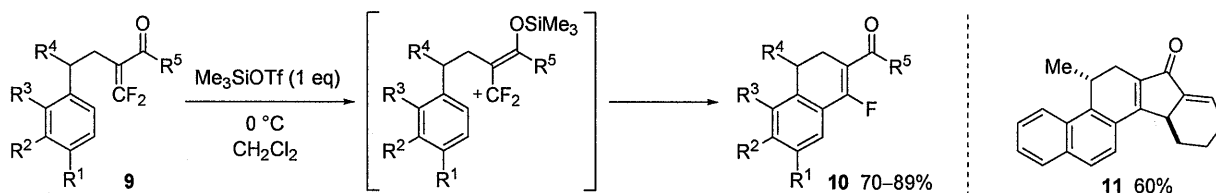


以上のように筆者は、カチオン性パラジウム錯体による 1,1-ジフルオロ-1-アルケンの求電子的活性化に成功した。これを Friedel-Crafts 型環化へと展開した結果、生理活性物質の部分構造に多く見られる環

状ケトンや含フッ素芳香族化合物、および機能性物質となるヘリセンを合成することができた。

第二章 2,2-ジフルオロビニルケトンのカチオン環化反応

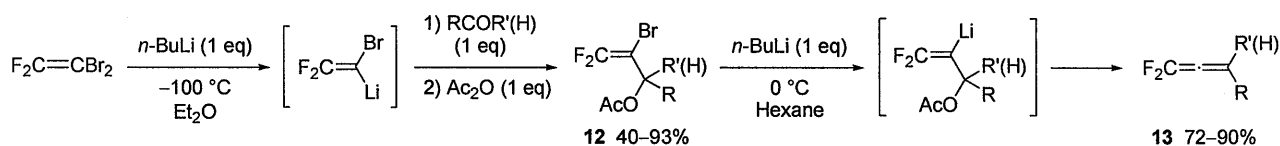
前述のように、通常 1,1-ジフルオロ-1-アルケン **1** は、Lewis 酸を作用させても活性化することが難しい。これに対し筆者は、ジフルオロアルケンの 2 位に配位部位としてカルボニル基を導入することで、Lewis 酸だけでも二重結合の求電子的活性化が効率良く行えることを見出した。すなわち、2,2-ジフルオロビニルケトン **9** は Me_3SiOTf にて活性化することができ、発生した α -フルオロカルボカチオンを分子内アリール基で捕捉することにより Friedel-Crafts 型環化体 **10** を得た。さらに本反応を Nazarov 型環化とのドミノカチオン環化へと展開し、ステロイド骨格である 6/6/6/5 縮合環 **11** を単一ジアステレオマーとして一挙に構築できた。原料となる 2,2-ジフルオロビニルケトンはいずれも市販の化合物から一段階で調製できるため、本手法は生理活性物質などの縮合環骨格の構築に有用である。



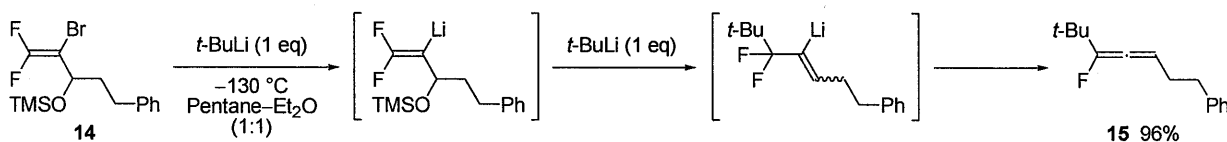
第三章 1,1-ジフルオロアレンの合成と Friedel-Crafts 型環化反応

アルケン隣接位への配位部位の導入が、ジフルオロアルケンの活性化に有効であることがわかったため、新たな配位部位として電子豊富な二重結合を用い、同様の求電子剤による活性化を試みた。配位部位となる二重結合の導入位置は、フッ素の α -カチオン安定化が活用できるように配慮して選び、基質として 1,1-ジフルオロアレンに着目した。

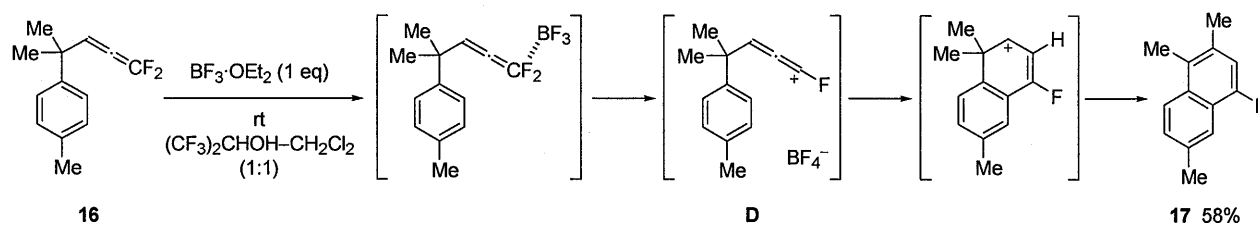
1,1-ジフルオロアレンの一般的合成法は確立されていないため、まず一置換および二置換の 1,1-ジフルオロアレンおよび 1-フルオロアレンに対応できる一般的な簡便合成法を開発した。その結果、市販の 1,1-ジブromo-2,2-ジフルオロエテンとカルボニル化合物から、ジフルオロアリールアルコール誘導体 **12** を経て、2 段階で 1,1-ジフルオロアレン **13** を合成することに成功した。カルボニル化合物として各種アルデヒドおよびケトンを用いることにより、対応する一置換および二置換の 1,1-ジフルオロアレンを収率良く合成することができた。



同時に、中間体であるアリールアルコール誘導体のアリール置換基を変更するだけで、1-フルオロアレンの合成も可能となった。すなわち、脱離能の低いシリルオキシ基を有するアリールアルコール誘導体 **14** にアルキルリチウムを 2 倍モル量作用させると、そのアルキル基を有する 1-フルオロアレン **15** が収率良く得られた。

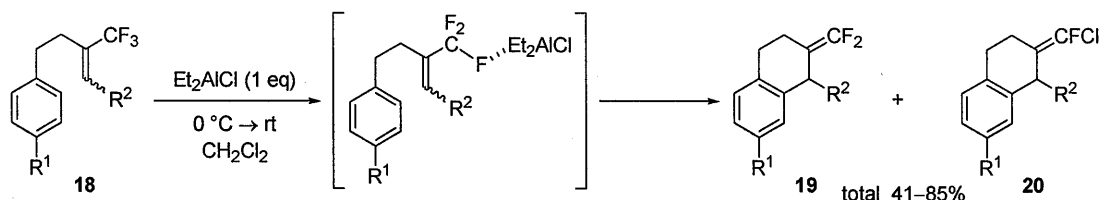


本手法で調製した 1,1-ジフルオロアレン **16** に Lewis 酸を作用させて、その求電子的活性化を試みた。その結果、二重結合による配位を期待したパラジウム錯体よりも、フッ素と親和性の高い $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合にメチル基の転位を伴う Friedel-Crafts 型環化が効率良く進行して、含フッ素芳香族化合物 **17** を与えた。ホウ素はフッ素に対して高い親和性を有しているため、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を反応剤として用いた場合は、ホウ素への 1,1-ジフルオロアレンの配位が、当初期待したようにアルケン部位ではなく、フッ素置換基上で起こっている可能性が高い。現在筆者は、中間に共鳴安定化を受けたアレニルカチオン **D** が生じており、これが Friedel-Crafts 型環化反応を起こすことで生成物を与えているものと考えている。本手法によれば、特定の位置に選択的にフッ素置換基を導入した含フッ素芳香族化合物を短工程で合成できる。



第四章 2-トリフルオロメチル-1-アルケンの Friedel-Crafts 型反応

2-トリフルオロメチル-1-アルケン**18**も、前述の1,1-ジフルオロアルケン**1**と同様に電子不足であり、求電子的活性化は難しい。これに対し筆者は、フッ素に対して親和性が高いLewis酸を作用させることにより、アリル位フッ素の配位を利用する2-トリフルオロメチル-1-アルケン**18**の求電子的活性化を達成した。すなわち、2-トリフルオロメチル-1-アルケンに等モル量の Et_2AlCl を作用させたところ、収率良く Friedel-Crafts 型環化生成物**19**、**20**を得ることができた。



2-トリフルオロメチル-1-アルケンは、 PhLi のような強い求核剤と $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型反応を起こすことは既に知られているが、 Et_2AlCl にて 2-トリフルオロ-1-メチルアルケンを活性化することにより、弱い求核剤のアレーンでも同様の反応が可能となった。本手法は、6 員環構造だけでなく、前述の変換反応に利用できるジフルオロアルケン部位も構築できるため、さらに複雑な多環式化合物合成の原料調製法として期待できる。

以上のように筆者は、(1) カチオン性パラジウム触媒と Lewis 酸を組み合わせる用いること、あるいは (2) アルケン部近傍へ Lewis 酸に配位できる置換基を導入し Lewis 酸を作用させることによって、従来困難とされるフルオロアルケン類の求電子的活性化を達成することができた。さらに、これらの手法が様々な含フッ素芳香族化合物や多環式化合物の合成に利用できることを明らかにした。