フッ素置換基による中間体の反応性制御

市川 淳士
Junji Ichikawa

キーワード：フルオロオレフィン、Nazarov 環化、シクロペンテノン、5-*endo-trig* 環化、ヘテロ環化合物

含フッ素有機化合物は近年、医農薬や材料化学などの応用分野で大きな注目を集めている。しかしながら、含フッ素化合物の合成法は必ずしも整備されておらず、さらに残念なことには、有機合成化学の中でフッ素置換基の性質が十分に活用されているとは言い難い。

フッ素は、その大きな電気陰性度と非共有電子対の働きにより、近傍のカチオン・アニオンに興味ある電子的性質を及ぼし、さらにフッ化物イオンとしての脱離能を併せ持つ。我々は、こうした「フッ素の特性」を合成反応へ積極的に利用することで中間体の反応性を制御し、含フッ素化合物であるが故に進行する選択的な合成反応の開発を目指している¹⁾。本稿では、フッ素置換基によって基質の活性化と反応の制御を実現した例を二つ挙げ、「合成ツールとしてのフッ素」の有用性を紹介したい。

1. フッ素による Nazarov 環化の制御と促進

Nazarov 環化はジビニルケトンの環状電子反応であり、生理活性天然物に多く見られるシクロペンテノン骨格を構築する有用な手法である。しかし、生成する環内の二重結合の位置は異性体の熱力学的安定性に依存するため、制御できないという欠点があった。こうした問題に対し、これまでにケイ素を用いた解決法が知られている。

一方我々は、フッ素置換基が電子求引性の誘起効果によって β 位のカチオンまでも不安定化することを利用して、環内二重結合の位置制御に成功した²⁾。適切な位置にフッ素を配したジビニルケトン 1 あるいは 4 に

Me_3SiOTf を作用させると、各々含フッ素シクロペンテノン 3,6 が選択的に得られる。これは、Nazarov 型の環化によって生じたカチオン中間体 2,5 から、フッ素の電子的効果による制御を受けて二重結合が生成した結果である。

上述の例では、フッ素の β -カチオン不安定化効果を利用して二重結合の位置を制御したが、律速段階で生じる環化中間体を不安定化するため、反応の促進は期待できない。そこで、フッ素の α -カチオン安定化効果に着目した。フッ素置換基は、電子求引性を有しながらも、それに優る非共有電子対の供与によって α 位のカチオンを安定化する。これにより、Nazarov 環化における位置制御と活性化を同時に達成することができた³⁾。フルオロビニルビニルケトン 7 を $\text{Me}_3\text{SiB}(\text{OTf})_4$ で処理すると、環化は置換基によらず選択的に進行し、フルオロシクロペンテノン 9 のみを高収率で与える。反応速度は、フッ素を含まない基質に比べ 100 倍近く増大しており、フッ素による顕著な活性化効果が見られる。

Scheme 1 Fluorine-activated and -directed Nazarov cyclization.

2. ジフルオロオレフィンの分子内置換による環化

含フッ素ヘテロ環化合物はその物性に大きな興味を持たれるが、これらの優れた合成法は少なく、ことに環炭素へ選択的かつ効率良くフッ素原子を導入することは難しい。我々はその解決法の 1 つとして、*gem*-ジフルオロオレフィン⁴⁾の求核的分子内置換を利用する含フッ素ヘテロ環の構築法を提案している。

gem-ジフルオロオレフィンは、炭素-炭素二重結合がフッ素によって求電子的に活性化されているため、求核剤と容易に反応し、付加-脱離を経てフッ素の置換が進

行する。この反応を分子内で行えば、フッ素を有する環構造が構築できることになる。実際、オルト位に酸素、硫黄、窒素、炭素の各種求核種を配した *gem*-ジフルオロスチレン 10 は円滑に 6 員環を形成し、ヘテロ環炭素がフッ素化されたイソクロメン類 (*O,S*-求核種)⁵⁾、イソキノリン類 (*N*-求核種)、キノリン類 (*C*-求核種) を効率良く合成することができる (6-*endo-trig* 環化)。

一方、同様の手法による 5 員環の形成は、Baldwin 則において不利とされる 5-*endo-trig* 環化となる。5-*endo-trig* 環化については、カチオンあるいはラジカル種を経由する環化がいくつか報告されているものの、このような求核種のみによる環化では合成化学的な反応例が極めて少ない。これに対して我々は、ジフルオロオレフィンの特性から求核的な環化も可能であると期待した。すなわち、¹³C NMR のデータ (δ ca.150 and 90 for CF₂=C) にも見られるように、(i) フッ素の非共有電子対とオレフィン π 電子との p- π 反発によって二重結合は大きく分極しており、一般には不利な環化を促進する。また同時に、(ii) 続くフッ化物イオンの脱離によって逆反応となる開環を抑制する。これらにより、困難な anti-Baldwin 環化も達成できると考えた。

gem-ジフルオロスチレン 11 からオルト位に求核種を発生させると、予期した 5-*endo-trig* 環化が進行し、含

Scheme 2 Fluorine-activated 5-*endo-trig* cyclization.

フッ素インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン類 12 を収率良く与える。また、オレフィン部と求核部位を sp³ 炭素で結んだ基質 13 から、同様の環化によって含フッ素ピロリン、ジヒドロフラン・チオフェン、シクロペンテン類 14 が得られる⁶⁾。モノフルオロスチレン誘導体や、対応するジクロロ体・ジプロモ体では、いずれもこうした環化は困難であり、5-*endo-trig* 環化における 2 つのビニル位フッ素の有効性が分かる。こうした 5-*endo-trig* 環化を進めるには、ジフルオロオレフィン部の大きな分極が鍵だと考えている。

以上のように、フッ素の特性を活用することによって、特異な反応性と選択性を実現することができた。フッ素置換基は、含フッ素化合物を作るためだけでなく、反応そのものにも多くの恩恵をもたらしてくれる。今後、フッ素が単なる電子求引性基という枠を越え、広く合成ツールとして認知されることを願っている。

文 献

- 1) 市川 淳士, 有合化, 54, 654 (1996)
- 2) J. Ichikawa, M. Fujiwara, T. Okauchi, T. Minami, *Synlett*, 1998, 927
- 3) J. Ichikawa, *Pure and Appl. Chem.*, 72, 1685 (2000)
- 4) J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.*, 105, 257 (2000)
- 5) J. Ichikawa, Y. Wada, T. Okauchi, T. Minami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press
- 6) J. Ichikawa, M. Fujiwara, Y. Wada, T. Okauchi, T. Minami, *Chem. Commun.*, 2000, 1887

(2001 年 3 月 7 日受理)

PROFILE

市川淳士 東京大学大学院理学系研究科・助教授 理学博士
 (経歴) 1981 年東京大学理学部卒, 1985 年同大学院理学系研究科博士課程中退後, 九州大学生産科学研究所助手, 1986 年東京大学理学博士号取得, 1989 年ハーバード大学化学科博士研究員, 1991 年九州工業大学工学部講師, 1993 年同助教授, 1999 年より現職。1991 年有機合成化学協会研究企画賞, 1994 年有機合成化学奨励賞, 1996 年有機合成化学協会研究企画賞受賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕