

氏名	蔡 貞 厥 さい じょんは
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	博甲第376号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規程第3条第3項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 材料科学専攻
学位論文題目	<b>Studies on the Hydrometallation and Carbometallation Reactions of Fluorine-containing Internal Acetylene Derivatives and Their Synthetic Applications to Fluorinated Biologically Active Compounds</b> (含フッ素内部アセチレン誘導体のヒドロメタル化反応およびカルボメタル化反応と含フッ素生理活性物質合成への応用に関する研究) (主査)
審査委員	教授 石原 孝 教授 三木定雄 教授 原田俊郎

### 論文内容の要旨

フルオロアルキル基(Rf)を有する有機分子は、そのRf基が持つ様々な特異性により、生物活性等の機能が増強したり新たな機能を発現したりすることが多く、医農薬分野等の多方面において広く利用されている。こうしたRf基導入による新たな機能発現への大きな期待から、今なお有機フッ素化合物に対する需要は極めて高い。このような状況下、汎用性ある効率的な合成プロセスを開発すること、Rf基を位置および立体化学を制御しつつ導入しうる合成手法—すなわち位置および立体選択性的な合成プロセスを開発することが重要な課題の一つとなっている。

申請者は、各種天然物のフルオロアルキル置換体を構築する上で、最も基本的なC2ユニットであり合成的な多様性を備えた基幹物質として含フッ素アセチレン化合物に着目し、これを用いる新しい変換反応の開発を行うとともに、含フッ素生理活性物質の合成に応用することを目的とした。具体的には、含フッ素アセチレン化合物のヒドロスタニル化反応、ヒドロホウ素化反応、カルボスタニル化反応および有機銅試薬や有機パラジウム錯体によるカルボメタル化反応を系統的に検討し、高位置かつ高立体選択性的新規反応を開発すること、また、中間に生成するビニルメタル種を用いて抗腫瘍性Panomifeneの全合成ならびに各種の含フッ素複素環化合物の合成を行うことである。

学位論文は以下の6章より構成されている。

1章には有機フッ素化合物の一般的な特性およびアセチレン化合物の様々な変換反応がまとめられている。

2章では、含フッ素アセチレン化合物の実用的な合成法が記述されている。市販のポリまたはペルフルオロアルコールあるいは2-ブロモ-3,3-トリフルオロプロパンを出発原料として根岸カップリング反応を経由する方法、あるいは含フッ素ヨウ化ビニルからのHI脱離反応による合成方法が検討されており、それぞれの合成法における適応限界が詳細に議論されている。

3章では、前章で調製した含フッ素アセチレン化合物を用いたヒドロメタル化反応について記

述されている。すなわち、スズヒドリドのラジカル的ヒドロスタニル化反応により *trans* 付加体が、またジシクロヘキシリボランを用いたヒドロホウ素化反応により *cis* 付加体が収率良く得られることを見出している。更に、これらの反応で得られた有機金属種に対してパラジウム触媒によるカップリング反応を行うことによって、効率的に三置換アルケンが得られるなどを述べている。また、ヒドロスタニル化反応においては、ラジカル開始剤が存在しなくても反応が進行して *cis* 付加体を与えることを新たに見出し、含フッ素アルキンの特異な反応性について言及している。

4章では、2種のカルボメタル化反応について詳細な検討が行われている。すなわち、電子求引基を・位に持つアリルスタナンを用いたカルボスタニル化反応では、ラジカル開始剤の有無によらず、独占的に *trans* 付加体が生成することを、一方、有機銅試薬を用いたカルボメタル化反応では、独占的に *cis* 付加体が得られることを見出している。更に、これらの反応で得られた知見を利用して、抗腫瘍性物質 Panomifene の短段階全合成を検討している。

5章では、有機パラジウム錯体のカルボメタル化反応を基盤とした含フッ素複素環化合物の合成が述べられている。パラジウム触媒存在下、含フッ素アセチレンと2-ヨードアニリン、2-ヨードフェノールまたは2-ヨードベンジリデンイミンとの反応によって、高位置選択的に含フッ素インドール、ベンゾフランあるいはイソキノリン誘導体がワンポットで得られることを見出している。また、これらの反応の機構的な検討によって、非フッ素系化合物における反応機構とは異なることを明らかにし、これが含フッ素アセチレン化合物の特異な反応性によるものであることを示している。

6章では、本論文を総括している。

以上のように、申請者は、市販の試薬から含フッ素アセチレン化合物を簡便かつ効率的に合成する方法を開発するとともに、これを用いた高位置かつ高立体選択的なヒドロメタル化反応およびカルボメタル化反応を開発した。また、これらの知見を基にして、抗腫瘍性物質 Panomifene の短段階全合成を達成したほか、生理活性物質として期待される含フッ素複素環化合物のワンポット合成にも成功した。これらの結果は、従来合成困難とされた含フッ素多置換型アルケン骨格や複素環骨格の効率的な合成を可能にするだけでなく、有機フッ素化学や有機合成化学に対して極めて価値ある知見を提供するものである。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、合成的な多様性をもつ基幹物質として含フッ素アセチレン化合物に着目し、その実用的な合成法とこれより得られる各種アセチレン化合物の高位置かつ高立体選択的な変換反応ならびに有用なフッ素含有物質合成への応用について検討したものである。これらの検討によって、多くの新事実を見出すとともに、含フッ素アセチレンの汎用的な合成法を確立し、フッ素含有多置換オレフィン類に変換する高効率かつ高位置・高立体選択的な合成プロセスの開発に成功している。また、これらの反応を基盤として数種の含フッ素生理活性物質の効率的な合成を達成している。これらの成果は、農医薬や電子材料・光学材料等に関連する有機フッ素化学分野において高く評価されるほか、一般有機合成や有機反応化学の分野においても寄与するところが極めて大

である。

尚、本研究の成果はレフェリー制度の学術雑誌に投稿されて、8報が掲載されている。その内の2報は申請者が筆頭著者である。

1. Tsutomu Konno, Jungha Chae, Masashi Kanda, Go Nagai, Kazushige Tamura, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “Facile synthesis of various per- and polyfluoroalkylated internal acetylene derivatives”, *Tetrahedron*, **59**, 7571–7580 (2003).
2. Jungha Chae, Tsutomu Konno, Masashi Kanda, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “A highly regio- and stereoselective hydrostannation reaction of various fluorine-containing internal acetylene derivatives”, *J. Fluorine Chem.*, **120**, 185–193 (2003).
3. Tsutomu Konno, Jungha Chae, Tomoo Tanaka, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “A sequential highly stereoselective hydroboration and Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction of fluoroalkylated internal acetylenes: A practical one-pot synthesis of fluoroalkylated trisubstituted alkenes”, *Chem. Commun.*, 690–691 (2004).
4. Tsutomu Konno, Tsuyoshi Takehana, Jungha Chae, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “Highly regio- and stereoselective carbostannylation reaction of fluorine-containing internal acetylenes with allylstannanes”, *J. Org. Chem.*, **69**, 2188–2190 (2004).
5. Tsutomu Konno, Takeshi Daitoh, Atsushi Noiri, Jungha Chae, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “A highly regio- and stereoselective carbocupration of fluoroalkylated internal alkynes: A short total synthesis of the anti-estrogenic drug panomifene”, *Org. Lett.*, **6**, 933–936 (2004).
6. Jungha Chae, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “A facile synthesis of various fluorine-containing indole derivatives via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes”, *Chem. Lett.*, **33**, 314–315 (2004).
7. Tsutomu Konno, Jungha Chae, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “A facile regiocontrol in the palladium-catalyzed annulation of fluorine-containing internal alkynes with variously substituted 2-iodoaniline: A new regioselective synthesis of 2- or 3-fluoroalkylated indole derivatives”, *J. Org. Chem.*, **69**, 8258–8265 (2004).
8. Tsutomu Konno, Jungha Chae, Takashi Ishihara, Hiroki Yamanaka, “A first regioselective synthesis of 3-fluoroalkylated benzofurans via palladium-catalyzed annulation of fluorine-containing internal alkynes with variously substituted 2-iodophenol”, *Tetrahedron*, **60**, 11695–11700 (2004).