

氏 名	くもん たつや <b>公文 達也</b>
学位(専攻分野)	博士 (工学)
学位記番号	博甲第 986 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 物質・材料化学専攻
学位論文題目	<b>Novel molecular transformations of fluoroalkylated alkynes utilizing organocobalt complexes</b> (有機コバルト錯体を活用したフルオロアルキル基含有アルキンの新規分子変換法)
審査委員	(主査)教授 今野 勉 教授 清水正毅 教授 中 建介 准教授 山田重之

### 論文内容の要旨

有機フッ素化合物は、フッ素原子の特異な性質に起因して、しばしば興味ある分子特性を発現するため、医薬・農薬・有機材料など、極めて幅広い分野に応用されている。それゆえ、より高効率な合成法の開発を求めて、今なお有機フッ素化合物の合成研究が世界中で活発に展開されている。中でも、フッ素含有アルキンを基幹物質とした合成研究は、アルキンの入手容易性に加えて、反応の特異性ならびに合成展開の多様性ゆえに、極めて重要な研究分野として認識されている。しかし、これまでに報告されている合成反応の多くは、古典的な反応に加えて、パラジウム・ロジウム・イリジウムといった、毒性の高い、希少な遷移金属を利用した反応ばかりであり、産業利用上の大きな問題点となっている。そのため、低毒性かつ安価な遷移金属を用いたフッ素含有アルキンの簡便かつ高効率な新規分子変換法の開発に大きな期待が寄せられている。

近年、有機コバルト錯体を用いた有機合成反応に強い関心が向けられている。これは、コバルト金属が環境低負荷かつ安価であるうえに、同族のロジウム・イリジウムや、同周期の鉄・ニッケルなどとは異なる特異な反応性を示すことが、近年、明らかになってきたからである。

そこで申請者は、この未開拓なコバルト化学とフッ素含有アルキンの化学の融合を通じて、有機フッ素化合物の高効率合成法の新規開拓を目指し、本研究に着手した。

本学位論文は以下の 7 章より構成されている。

1 章では、フッ素原子の性質ならびにフッ素原子を有機分子に導入した際の特異な効果を紹介するとともに、有機フッ素化合物を構築するうえでのフッ素含有アルキンの重要性について記載されている。同時に、コバルト金属の特異な性質ならびに反応性についても言及し、有機コバルト錯体の有機合成化学への応用の重要性を紐解くことで、コバルト化学とフッ素含有アルキンの化学の融合による新分野開拓の重要性が説明されている。

2 章では、コバルト触媒を用いた[2+2+2]環化付加反応を基盤としたフッ素含有芳香環の構築法が述べられている。フッ素含有アルキンの三量化反応では、対応する 6 置換ベンゼン誘導体を高位置選択性に与えること、また、フッ素含有アルキンならびに非フッ素系 1,6-ジインを用いた[2+2+2]環化付加反応では、対応する二環式化合物を与えることを明らかにしている。さらに、フ

フッ素含有 1,6-ジインならびに各種ニトリルを用いた[2+2+2]環化付加反応においては、各種フッ素含有ピリジン誘導体の高効率合成法としての高い有効性が提示されている。

3 章では、溶媒効果を巧みに利用した、コバルト試薬によるフッ素含有アルキンの二量化反応を基盤とした 1,4-ビス(トリフルオロメチル)-1,3-ブタジエン誘導体の合成が記述されている。また、アルキンに代わって、フッ素含有 1,6-ジインを用いることで、フッ素含有環状ジエンへと展開できることも併せて述べられている。

4 章では、コバルト触媒存在下、末端アルキンのフッ素含有アルキンへの高位置かつ高立体選択性的ヒドロアルキニル化反応が記載されている。同族のロジウムやイリジウム触媒を使用した場合、異なる位置選択性ならびに立体選択性を発現することも明らかにしており、この特異な選択性発現のメカニズムについても言及されている。

5 章では、コバルト触媒を利用した[2+3]環化付加反応を基盤としたフッ素含有インデノールの合成が纏められている。CoCl<sub>2</sub>(dppf)触媒存在下、フッ素含有アルキンと *o*-ヨードアリールケトンとの反応では、3 位にフルオロアルキル基を有するインデノールが優先して得られ、一方、Co(acac)<sub>2</sub>触媒存在下、フッ素含有アルキンと *o*-ホルミルフェニルボロン酸との反応では、2 位にフルオロアルキル基を有するインデノールが位置選択性的に得されることを明らかにし、相補性のある二種のフッ素含有インデノール合成法の開発に成功している。

6 章では、コバルト触媒を用いた C-H 結合活性反応を起点としたフッ素含有ヘテロ環化合物の新規合成が記述されている。カチオン性コバルト触媒存在下、フッ素含有アルキンにオキシムを反応させると、3 位にフルオロアルキル基を有するイソキノリン誘導体が高収率かつ高位置選択性的に得られ、一方、酢酸コバルト触媒存在下、フッ素含有アルキンに、キノリン配向基を持つベンズアミドを反応させると、4 位にフルオロアルキル基を有するイソキノリノンが得られることを明らかにしている。

7 章では、本学位論文の研究成果をまとめて総括している。

## 論文審査の結果の要旨

有機フッ素化合物は、分野問わず広く応用されており、その合成法開発に関する研究が盛んである。本論文は、フルオロアルキル基含有アルキンを基幹物質とした分子変換法を駆使することで、これまでに合成例のない、あるいは極めて寡少なフッ素含有化合物の高効率合成法を開発することを目的としている。フッ素含有アルキンの分子変換法に関する研究は、これまでにもいくつか報告されているが、高価な遷移金属触媒を必要とする例が殆どであった。本学位論文では、安価かつ環境低負荷な有機コバルト試薬に着目し、フルオロアルキル基含有アルキンの新規分子変換法を基盤としたフッ素含有有機化合物の合成に取り組んだ。すなわち、2 章では、[2+2+2]環化付加反応を基盤としたフッ素含有芳香族化合物の新規合成法を確立した。3 章では、フルオロアルキル基含有アルキンの二量化反応によるフッ素含有 1,3-ジエン誘導体合成を達成し、4 章では、高位置・高立体選択性的なアルキンのヒドロアルキニル化反応によるフルオロアルキル基含有 1,3-エンイン誘導体の合成に成功した。また、5, 6 章ではそれぞれ、[2+3]環化付加反応、ならびに C-H 結合活性化/環化反応を駆使することで、インデノール、イソキノリン、イソキノリノンなど、多彩な骨格へのフッ素原子の導入も達成している。これらの結果は、多様な有機フッ素化

合物の合成プロセスの開発だけでなく、有機合成化学の基礎分野に対しても極めて価値あるものであり、寄与するところが大きい。

本学位論文の基礎となった学術論文は、査読制度のある学術雑誌に投稿されており、4報が掲載済であり、かつ4報全てにおいて申請者が筆頭著者である。

1. Kumon, T.; Yamada, S.; Agou, T.; Kubota, T.; Konno, T. "Highly regioselective cobalt-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of fluorine-containing internal alkynes to construct various fluoroalkylated benzene derivatives", *J. Fluorine Chem.* **2018**, *213*, 11–17.
2. Kumon, T.; Yoshida, K.; Yamada, S.; Agou, T.; Kubota, T.; Konno, T. "First practical synthesis of 2- or 3-fluoroalkylated indenols via cobalt-catalyzed [2+3] carbocyclization of fluorine-containing alkynes and 2-iodoaryl ketones", *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3713–3721.
3. Kumon, T.; Shimada, M.; Wu, J.; Yamada, S.; Konno, T. "Regioselective cobalt(II)-catalyzed [2+3] cycloaddition reaction of fluoroalkylated alkynes with 2-formylphenylboronic acids: easy access to 2-fluoroalkylated indenols", *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2193–2200.
4. Kumon, T.; Yamada, S.; Agou, T.; Fukumoto, H.; Kubota, T.; Hammond, G. B.; Konno, T. "Practical Synthesis of  $\alpha$ -Trifluoromethylated Pyridines Based on Highly Regioselective Cobalt-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition using Trifluoromethylated Diynes with Nitriles", *Adv. Synth. Catal.* DOI: 10.1002/adsc.202001433.

また、参考論文として、令和2年1月～令和2年10月の米国留学時の研究内容を記した学術論文(8)を含む、査読制度のある下記の国際科学雑誌4編に、本学位論文と密接に関連した内容が掲載されている。

5. Kumon, T.; Sari, S. A. B. M.; Yamada, S.; Konno, T. "α-Substitution effect of fluorine atoms in the cobalt-catalyzed hydrosilylation of fluorine-containing aromatic ketones", *J. Fluorine Chem.* **2018**, *206*, 8–18.
6. Kumon, T.; Hashishita, S.; Kida, T.; Yamada, S.; Ishihara, T.; Konno, T. "Gram-scale preparation of negative-type liquid crystals with a CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-carbocycle unit via an improved short-step synthetic protocol", *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 148–154.
7. Liang, S.; Kumon, T.; Angnes, R. A.; Sanchez, M.; Xu, B.; Hammond, G. B. "Synthesis of Alkyl Halides from Aldehydes via Deformylative Halogenation", *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3848–3854.
8. Agou, T.; Saruwatari, S.; Shirai, T.; Kumon, T.; Yamada, S.; Konno, T.; Mizuhata, Y.; Tokitoh, N.; Sei, Y.; Fukumoto, H.; Kubota, T. "Facile preparation of  $\alpha,\omega$ -diynes bearing a perfluoroalkylene linker –(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– (n = 4,6) and their application for Co- or Rh-catalyzed [2+2+2]cycloaddition reactions affording aromatic compounds with perfluoroalkylene units" *J. Fluorine Chem.* **2020**, *234*, 109512. DOI:10.1016/j.jfluchem.2020.109512.