

氏名	にへい たかし 二瓶 卓
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	博甲第732号
学位授与の日付	平成27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 生命物質科学専攻
学位論文題目	Studies on the Development of Innovative Approaches for A Highly Stereocontrolled Construction of Structurally Diverse Fluoroalkene Skeletons (多様なフルオロアルケン骨格の高立体選択的構築のための革新的な合成手法の開発に関する研究)
審査委員	(主査)教授 今野 勉 教授 原田俊郎 教授 川瀬徳三 准教授 老田達生

論文内容の要旨

近年、生理活性物質や生体機能関連化合物における特定の部分骨格を、生物化学的に安定かつ同等な機能を有する骨格に置き換える「化学修飾法」が大変注目されている。中でも、フッ素原子による化学修飾法では、フッ素原子の特異性に由来した興味ある生理活性の発現がしばしば認められることから、その注目度は極めて高い。フルオロアルケンは、そうした化学修飾骨格の1つであり、結合角、結合長、電荷分布、双極子モーメントなどの物理的性質が、アミド結合に極めて類似していることから、生理活性ペプチド骨格内のアミド結合のバイオイソスター(生物学的等価体)としての利用が大いに期待されている。しかし、フルオロアルケンの立体選択的な構築法に関しては、未だ、報告例が少ないのが現状である。

こうした研究背景を鑑みて、本研究では、3種の新規構築法を柱に、様々な構造を持つフルオロアルケンの立体選択的構築法の開発を検討した。学位論文は以下の5章より構成されている。

1章では、有機フッ素化合物の一般的な諸物性ならびに有用性ととも、フルオロアルケン構造の重要性が記述されている。また、これまでに報告されてきたフルオロアルケン構築法についても紹介されている。

2章では、塩化クロム(II)を用いた新規炭素—フッ素結合の活性化を起点とする、高立体選択的フルオロアルケン合成法が述べられている。特に、オキサゾリジノン環を有する3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロパノイルイミドと各種アルデヒドとの反応では、*E*体のフルオロアルケンが独占的に得られる一方で、4-ブロモ-4,4-ジフルオロブタン酸エステルや3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロピルエーテル、1-ブロモ-1,1-ジフルオロノナンを基質に用いると、*Z*体のフルオロアルケンが得られることを明らかにしており、新しい高立体選択的合成手法としての有効性を提示している。また、本反応が報告例のない特異な反応であることから、その機構に関する検討も加えられている。

3章では、*gem*-ジフルオロシクロプロピルスタナンを用いた開環反応を経由するフルオロアルケン構築法が述べられている。各種 *gem*-ジフルオロシクロプロペン誘導體から、ラジカル的ヒドロスタニル化によって得られる *gem*-ジフルオロシクロプロピルスタナンに、

極低温下、MeLi を作用させ、続いて、水、アルコール、カルボン酸、アミドなどの各種反応停止剤を加えると、生成物の骨格内に反応停止剤の構造が組み込まれたフルオロアルケンが、高立体選択的に得られることを見出している。また、特異な本反応に関しても、機構に関する検討が加えられている。

4 章では、有機マグネシウム、有機リチウムならびに有機亜鉛試薬より調製した有機銅試薬の β -フルオロアリルリン酸エステルに対する S_N2' 反応を経由したフルオロアルケン構築法ならびにその応用について述べられている。本 S_N2' 反応は、 β -フルオロアリルリン酸エステルの γ 位で選択的に反応し、対応する S_N2' 付加体を良好な収率で与えることを見出している。また、 δ 位に不斉炭素中心を持つリン酸エステルを基質に用いることで、高ジアステレオ選択的な S_N2' 反応に成功している。さらに、末端に二重結合を有するアルキル金属試薬を用いた S_N2' 反応由来の 1, ω -ジエンを用い、閉環メタセシス反応を行うと、対応する環状フルオロアルケンが高収率で得られることも明らかにしている。

5 章では、本論文の研究成果をまとめて総括している。

以上のように、申請者は、(1) 新規炭素-フッ素結合の活性化反応による α -フルオロビニルクロム種の創出 (2) *gem*-ジフルオロシクロプロピルスタナンの開環反応 (3) 含フッ素アリルリン酸エステルの S_N2' 反応とそれに続く閉環メタセシス反応、という 3 種の異なる手法を駆使することで、鎖状フルオロアルケンならびに環状フルオロアルケンの高立体選択的合成法の開発に成功した。これらの手法は、従来のフルオロアルケン類の合成法とは一線を画すものであり、フルオロアルケン合成の分野に新潮流をもたらした。また、各新規反応において、その機構を調査することで、有機フッ素化合物の新たな特異性も見出した。これらの結果は、有機フッ素化学や有機合成化学・有機反応化学の基礎分野に対しても極めて価値ある知見を提供するものといえる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生理活性化合物あるいは機能性材料の骨格中にしばしば認められる、鎖状ならびに環状フルオロアルケン構造の簡便かつ効率的な新規立体選択的合成法の開発について検討したものである。フルオロアルケン構造は、これまでも多くの合成例が報告されているが、反応の基質特異性や立体化学の基質依存性などの観点から、未だ満足な合成法が十分に開発されたとは言い難い現状にあった。本論文においては、広範な基質に対して、極めて高い立体選択性でフルオロアルケンが合成できる手法が確立された。これに加えて、強固な炭素-フッ素結合の選択的切断過程を経る合成法や、ジフルオロシクロプロペンの熱的開裂による含フッ素カルベンの生成を経る合成法など、多くの新事実を含む新規合成法をも確立した。これらの結果は、農薬・医薬や電子材料・光学材料等に関連する精密有機フッ素合成の分野において高く評価されるとともに、一般有機合成や有機反応化学の分野におい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。

なお、本研究の成果は、レフェリー制度のある学術雑誌に投稿されて、4 報が掲載され 1 報が投稿中である。また、5 報全てにおいて申請者が筆頭著者である。

- (1) Stereocontrolled generation of nucleophilic (*Z*)- or (*E*)- α -fluoroalkenylchromium reagents via carbon-fluorine bond activation: highly stereoselective synthesis of (*E*)- or (*Z*)- β -fluoroallylic alcohols
Takashi Nihei, Saya Yokotani, Takashi Ishihara, Tsutomu Konno
Vol. 50, Issue No 13, Pages 1543-1545, Chem. Commun. (2014)

- (2) Highly regioselective S_N2' reaction of β-fluoroallylic phosphates with organocopper reagents and its application to the synthesis of fluorine-containing carbocycles
Takashi Nihei, Yusuke Kubo, Takashi Ishihara, Tsutomu Konno
Vol. 167, Pages 110-121, J. Fluorine Chem. (2014)
- (3) Unusual Reaction Behavior of *gem*-Difluorocyclopropane Derivatives: Stereoselective Synthesis of β-Monofluoroallylic Alcohols, Ethers, Esters, and Amide
Takashi Nihei, Tomoko Hoshino, Tsutomu Konno
Vol. 16, Issue No 16, Pages 4170-4173, Org. Lett. (2014)
- (4) An Efficient Approach to *gem*-Difluorocyclopropylstannanes *via* Highly Regio- and Stereoselective Hydrostannylation of *gem*-Difluorocyclopropenes and their Unique Ring-Opening Reaction to Afford β-Fluoroallylic Alcohols
Takashi Nihei, Tomoko Hoshino, Tsutomu Konno
Org. Biomol. Chem. DOI: 10.1039/C5OB00046G (2015)
- (5) Highly Stereoselective Synthesis of Various (*E*)- or (*Z*)-β-Fluoroallylic Alcohols *via* the Cr(II)-Mediated Carbon-Fluorine Bond Cleavage/New Carbon-Carbon Bond Formation
Takashi Nihei, Saya Yokotani, Takashi Ishihara, Tsutomu Konno
Tetrahedron Submitted.