

氏名	はた 素	たけ 猛	し 志
学位(専攻分野)	博	士	(工 学)
学位記番号	工	博	第 1895 号
学位授与の日付	平成 12 年 3 月 23 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	工学研究科材料化学専攻		
学位論文題目	Studies on the Synthetic Aspects of Fluoromethylmetal Reagents Derived from Tribromofluoromethane (トリブロモフルオロメタンから誘導したフルオロメチル金属反応剤を用いる有機フッ素化合物の合成反応に関する研究)		

論文調査委員 (主査) 教授 檜山爲次郎 教授 大嵐幸一郎 教授 吉田潤一

論 文 内 容 の 要 旨

有機化合物の水素の一部をフッ素に置換すると、特異な生理活性や材料特性が発現するなどの理由により、有機フッ素化合物の医薬・農薬や機能性分子への応用が盛んに研究されるようになってきている。その活性・機能はフッ素が置換する立体化学とも密接な関係にある。したがって、有機フッ素化合物を簡便かつ立体選択的に合成する方法を開発することは、現在の合成化学における重要課題の一つである。本論文は、トリブロモフルオロメタンから誘導したフルオロメチル金属反応剤を用いて、有機フッ素化合物を簡便かつ立体選択的に合成する新しい方法についてまとめたものであり、第一章から第五章で構成されている。

第一章では、入手容易なハロフルオロアルカンを合成ブロックとする有機合成化学を概観し、ハロフルオロアルカンから調製した有機金属反応剤が、有機フッ素化合物合成に有用であることを例示的に解説するとともに、不安定で取り扱い困難なフルオロメチル金属反応剤の現状と問題点について述べている。

第二章は、カルボアニオン種を不安定化するフッ素官能基を含むカルベノイド反応剤の調製と反応に関するものである。トリブロモフルオロメタンにブチルリチウムを作用させて臭素-リチウム交換を利用すれば、ジブロモフルオロメチルリチウムを -130°C で調製できること、これが共存するカルボニル化合物に同温度で求核付加して、1-置換2, 2-ジブロモ-2-フルオロエタノールを収率よく与えることを明らかにしている。さらに、DMFを溶媒とすれば対応する含フッ素亜鉛カルベノイドが -60°C で調製できること、これが官能基選択的にアルデヒド付加して、含フッ素アルコールが収率よく得られることを見つけた経緯について述べている。

第三章では、これまで報告のないブロモフルオロメチレン基を立体化学制御のもとに導入する方法について述べられている。第二章で得たアルコールをメトキシエトキシメチル基で保護したのち、ブチルリチウムによって、水酸基と臭素とがシン配置をとるように選択的に臭素-リチウム交換できることを示し、中間のカルベノイド反応剤にケトンを反応させると、立体選択的に1, 3-ジオール誘導体が合成できることも明らかにしている。さらに2-フェニルプロパノールを用いて全変換をおこなうと、三連続不斉中心の立体配置を高選択的にシン-シンに制御できることも示している。

第四章は、フルオロオレフィンの立体選択的合成に関するものである。フルオロオレフィンには、機能材料や生物活性物質において重要な役割を果たす部分構造である。特に、ペプチド結合の等価代替として注目されていて、酵素反応機構に基づく非可逆的な阻害活性を示すものが多く知られている。第二章で調製した1-置換2, 2-ジブロモ-2-フルオロエタノールを、アセチル化したのちマグネシウムアミドで還元すると、モノフルオロオレフィンへ立体選択的に誘導できること、また、上記アルコールの水酸基をフッ素化したのち、塩基によって脱臭化水素をおこなうと、1-置換2-ブロモ-1, 2-ジフルオロエテンの(E)および(Z)両異性体が塩基の種類によって作り分けできることを明らかにした。こうして得たプロモジフル

オロオレフィン、臭素を手がかりにして、様々なフルオロオレフィンに誘導することができることを示している。

第五章では、ポリシリル基置換フルオロメタンの調製と合成的利用について述べられている。シリル基は α アニオン種を安定化するうえ、炭素-ケイ素結合は、様々な炭素-炭素結合や炭素-酸素結合への変換が可能である。トリブロモフルオロメタンに適当モル量のクロロシランとブチルリチウムを作用させることにより、モノシリル体、ビスシリル体、トリスリル体それぞれが収率よく得られることを示している。

そのうち、ジブロモフルオロ(シリル)メタンは、リチオ化したのちカルボニル化合物と反応させると、1-フルオロ-1-シリルオキシランを生じること、これが安定に単離できることを示している。フッ素が置換した炭素上では一般に求核置換が起こりにくいことを考慮すると、この結果は、隣接炭素上での求核置換反応においてケイ素が促進効果をもっていて、これがフッ素の阻害効果を上回ると結論づけた。さらに、アルキル化も可能であることを明らかにしている。

ブロモフルオロビス(トリメチルシリル)メタンは、臭素-リチウム交換を経るとカルボニル化合物と反応しないが、いったん臭素をスズに置換したのち、スズ-リチウム交換によって、ビスシリルフルオロメチルリチウムが調製できることを示した。これはカルボニル化合物と反応して、1-フルオロアルケニルシランが得られることを明らかにした。

フッ化物イオン触媒を用いてフルオロトリス(シリル)メタンをアルデヒド2分子と反応させることに成功し、こうして1,3-ジ置換2-フルオロ-2-プロペン-1-オールが一段階で簡便に得られることを明らかにした。トリス(トリメチルシリル)メタンは1:1生成物であるアルケニルシランを生じる事実と対照的である。フッ素置換基がフッ化物イオンによるシリル基の活性化を促進した結果であると考えられている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、容易に入手できるトリブロモフルオロメタンをフルオロメチル金属反応剤に誘導し、これを用いて有機フッ素化合物を簡便かつ立体選択的に合成する新しい方法についてまとめたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1) トリブロモフルオロメタンをブチルリチウムと極低温で処理すると、ジブロモフルオロメチルリチウムが調製できること、これは共存カルボニル化合物に求核付加して、1-置換2,2-ジブロモ-2-フルオロエタノールを収率よく与えることを認めた。非プロトン性極性溶媒中、還元剤としてジエチル亜鉛を用いると、熱安定性のよい亜鉛カルベノイドが調製できること、これは官能基選択的にカルボニル基に付加することを見つけた。

2) 上記カルボニル付加体の水酸基をメトキシエトキシメチル基で保護したのち、ブチルリチウムで還元して新たなカルベノイド反応剤を生成させると、ジアステレオ選択的に臭素-リチウム交換が起こる。再度カルボニル化合物との反応により、2-ブロモ-2-フルオロ-1,3-ジオール体を立体選択的に合成した。

3) 1)で得たアルコールのアセチル化体をマグネシウムアミドで還元すると、モノフルオロオレフィンへ立体選択的に誘導できることを示した。また、同アルコールをフッ素化したのち、適切な塩基処理することによって、1-置換2-ブロモ-1,2-ジフルオロオレフィンの(*E*)-および(*Z*)-異性体を作り分けできることを明らかにした。さらに、臭素を手がかりにして、立体化学が明確な様々な置換ジフルオロエテンに誘導した。

4) フルオロポリ(オルガノシリル)メタンを初めて調製し、これらを用いて1-フルオロ-1-シリルオキシラン、1-フルオロアルケニルシランや2-フルオロ-2-プロペン-1-オールを短工程かつ高収率で合成する新方法を確立した。

以上要するに、本論文はトリブロモフルオロメタンおよびそのケイ素置換体から誘導したフルオロメチル金属反応剤の調製とそれらを用いる新規合成反応に関するものであり、様々な有機フッ素化合物の簡便かつ選択的合成を実現したものであって、その成果は学術上、實際上寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成12年1月21日論文内容とそれに関連した事項について試問をおこなった結果、合格と認めた。