

氏名	青野 竜也
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博 甲 第 7642 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理解物質科学研究科
学位論文題目	<p>Selective Syntheses of Difluoromethylene Compounds via Difluorocarbene Catalyses  (ジフルオロカルベンを用いた触媒反応によるジフルオロメチレン化合物の選択的合成)</p>
主査	筑波大学教授 理学博士 市川淳士
副査	筑波大学教授 理学博士 関口章
副査	筑波大学教授 理学博士 木越英夫
副査	筑波大学連携大学院教授 博士(工学) 韓立彪

## 論 文 の 要 旨

本博士論文は、医薬品に多く見られるジフルオロメチレン化合物（CF<sub>2</sub>基、CHF<sub>2</sub>基を含む化合物）の触媒的な合成法開発について述べたものである。青野氏は、遊離ジフルオロカルベンおよび遷移金属ジフルオロカルベン錯体に着目し、その触媒的な発生を確立して様々な選択性を伴う有用な合成反応を開発した。

第2章において青野氏は、有機分子触媒を利用する遊離ジフルオロカルベンの発生法と利用法を開発した。具体的には、*N*-ヘテロ環状カルベン（NHC, 有機分子触媒）の存在下、鎖状第二級アミドに 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸トリメチルシリル（TFDA）を作用させた。これにより、反応系内で遊離ジフルオロカルベンが適切な速度で生成し、*O*-ジフルオロメチル化生成物（イミド酸ジフルオロメチル）を完全な化学選択性で収率良く与えた。また、この触媒系を環状第二級アミド（ラクタム）を適用することで、ジフルオロメトキシピリジン誘導体の合成にも成功している。

第3章において青野氏は、二種の遷移金属ジフルオロカルベン錯体の調製法と利用法を開発した。具体的には、まずピンサー型 NHC 配位子を有するニッケル(II)錯体に TFDA を作用させると、反応系内でニッケル(II)-ジフルオロメチレン錯体が生じることを見出した。このニッケルジフルオロメチレン錯体は、触媒的にジエノール=シリル=エーテルと反応し、ドミノ型のジフルオロシクロプロパン化ービニルシクロプロパン転位を経て、5,5-ジフルオロシクロペンタ-1-エン-1-イル=シリル=エーテルを完全な位置選択性で収率良く与えた。さらに青野氏は、フェナントロリン配位子を有する銅(I)錯体にプロモジフルオロ酢酸ナトリウムを作用させると、反応系内で銅(I)-ジフル

オロメチレン錯体が生じることも見出した。この銅(I)-ジフルオロメチレン錯体(触媒)にジエノール=シリル=エーテルを作用させると、ニッケル(II)触媒の場合とは異なり、[4+1]型の付加環化が進行し、4,4-ジフルオロシクロペンタ-1-エン-1-イル=シリル=エーテルを位置選択的かつ高収率で与えた。青野氏はさらに、ニッケル(II)および銅(I)触媒による反応生成物を、それぞれ $\alpha,\alpha$ -および $\beta,\beta$ -ジフルオロシクロペンタノン誘導体に変換した。これらにより、ジフルオロカルベン錯体を経る上記の触媒反応が、ジフルオロメチレン化合物の位置選択的合成反応として有用であることを実証している。また、ニッケル(II)-ジフルオロメチレン錯体および銅(I)-ジフルオロメチレン錯体の同定も行っている。すなわち、各ジフルオロメチレン錯体のアミノリシスを利用することで、これらの発生を高分解能質量分析により確認した。

このように本博士論文において青野氏は、触媒反応を採用することで①種々のジフルオロメチレン化合物の高効率合成が可能になること、また②触媒を選びその性質を活用することで、各種の選択的合成が実現できることを示した。

## 審 査 の 要 旨

[批評]

近年の医薬開発において、フッ素導入は標準的な手法として定着している。しかし、それらフッ素導入の多くは化学量論的な反応に依っており、効率の高い触媒的な反応が用いられることは少ない。また医薬開発の現場では、フッ素の導入位置の制御など多くの選択性の達成が要求される。本博士論文において青野氏が着目したのは、触媒反応を採用することによる含フッ素化合物合成の①高効率化と②反応制御(選択性発現)である。こうした着眼点は、従来のフッ素導入のアプローチになかったものである。

第2章において青野氏は、第二級アミドの*O*-選択的ジフルオロメチル化を達成するため、有機分子触媒を採用した。有機分子触媒とは一般に、触媒作用をもつ比較的低分子量の有機化合物を指す。その分子構造を合成化学的に修飾、変更することができるため、触媒構造の最適化が容易であるという利点をもつ。従来のジフルオロカルベンによる第二級アミドの*O*-ジフルオロメチル化には、強塩基性条件下でカルベンを発生させることによる*N*-ジフルオロメチル化との競争や、ジフルオロカルベンの二量化による損失といった問題があった。ここで確立した中性条件下での高効率*O*-選択的ジフルオロメチル化反応は、青野氏の有機分子触媒への着眼により始めて実現できたものである。

第3章で青野氏は、遷移金属ジフルオロカルベン錯体を鍵中間体とする触媒系の開発に取り組んだ。青野氏が本博士論文中で指摘したように、遷移金属ジフルオロカルベン錯体はジフルオロメチレン化合物の合成に威力を発揮するものと考えられる。しかし、遷移金属ジフルオロカルベン錯体については、これまで合成反応に適さない調製例が知られているに過ぎず、またごく最近まで含フッ素有機化合物合成への利用例はなかった。遷移金属ジフルオロカルベン錯体に関する青野氏の成果は、ニッケル(II)触媒を利用する反応と銅(I)触媒を利用する反応からなるが、これらは共通する合理的な触媒系設計に依っている。すなわち、①ジフルオロカルベン錯体の発生過程

に脱炭酸を織り込み、② 良好な脱離基を持つカルベン源（具体的には TFDA およびブロモジフルオロ酢酸ナトリウム）を利用することで、国内外に先駆けて入手容易なカルベン源からの錯体発生に道を切り拓いた。さらに、これら遷移金属ジフルオロカルベン錯体を触媒活性種として利用し、 $\alpha,\alpha$ -および $\beta,\beta$ -ジフルオロシクロペンタノン誘導体の両異性体の作り分けに成功している。

青野氏は本博士論文で、有機分子触媒と遷移金属触媒という全く異なる触媒系によりジフルオロメチレン化合物の各種選択的合成を達成している。これらの成果は一貫して、触媒系への深い理解と合理的な反応設計に基づいており、体系化された方法論を構築している。これらの内容は、博士論文に十分値するものである。

#### 〔最終試験結果〕

平成 28 年 2 月 10 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

#### 〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。