

氏名	高山 亮
学位の種類	博士 ( 理学 )
学位記番号	博 甲 第 8466 号
学位授与年月日	平成 30年 3月 23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	数理物質科学研究科
学位論文題目	Development of Methods for Regioselective Introduction of Difluoromethylene Unit Using Difluorocarbene (ジフルオロカルベンを用いる位置選択的ジフルオロメチレンユニット導入法の開発)

主査	筑波大学教授	理学博士	市川 淳士
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島 達弥
副査	筑波大学教授(連携大学院)	博士(工学)	韓 立彪
副査	東北大学教授	理学博士	山口 雅彦

## 論 文 の 要 旨

本論文は、有機触媒によるジフルオロカルベンの発生と、ジフルオロメチレン化合物合成への利用について述べたものである。高山氏は、含フッ素一炭素ビルディングブロックとしてジフルオロカルベン (:CF<sub>2</sub>)に着目し、これを活用することで種々のジフルオロメチレン化合物の合成法を開発した。

第2章では、ジフルオロカルベンを硫黄化合物に作用させる合成反応について述べている。高山氏はまず、チオアミドの*S*-ジフルオロメチル化反応において有機触媒を探索した。その結果、触媒として1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン(プロトンスポンジ)を用いると、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(ジフルオロカルベン源)からジフルオロカルベンが80 °Cという穏やかな温度で生成することを見出した。その反応機構についても検討を行い、系内で発生しているプロトンスポンジ-フッ化水素塩が実際の触媒活性種であることを確認している。高山氏は、プロトンスポンジを有機触媒とするチオアミドの硫黄選択的ジフルオロメチル化を行い、それぞれ対応する環状および鎖状*S*-ジフルオロメチルイミダートの合成を達成した。また、ジフルオロカルベンをジチオエステルに反応させてチオカルボニル基のジフルオロメチリデン化を行い、スルファニル置換した1,1-ジフルオロアルケンの合成にも成功した。

第3章では、ジフルオロカルベンを炭素不飽和化合物に作用させる合成反応について述べている。高山氏はプロトンスポンジ存在下、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンから容易に調製できるジエノール=シリル=エーテルのジフルオロシクロプロパン化が位置選択的かつ立体特異的に進行することを明らかにし、ジフルオロ(ビニル)シクロプロパンの合成に成功した。次いで、これを用いた二つの合成反応を開発している。まず、ジフルオロ(ビニル)シクロプロパンを加熱することで環拡大(ビニルシクロプロパン-シクロペンテン転位)を行

い、有望な合成中間体であるフッ素置換五員環エノール=シリル=エーテルへの変換を達成した。次に、ジフルオロ(ビニル)シクロプロパンを 1-フルオロビニル=ビニル=ケトンへ誘導し、そのルイス酸によるナザロフ環化をフッ素置換基により位置制御して行い、 $\alpha$ -フルオロシクロペンテノンの合成に成功した。

このように高山氏は、有機触媒によるジフルオロカルベン生成法を確立し、これを利用して様々なジフルオロメチレン化合物の合成反応を開発した。

## 審 査 の 要 旨

[批評]

ジフルオロカルベン( $:\text{CF}_2$ )は古くから知られているフッ素置換二価化学種であるが、ビルディングブロックとしては必ずしも有効に活用されていなかった。本論文は、ジフルオロカルベンの利用に関する諸問題を、その発生法を開発することで解決できることを指摘し、実証したものである。

ジフルオロカルベンの利用に関しては、①過酷な発生条件に関わる問題と、②カルベンの発生速度に関わる問題がある。ジフルオロカルベンの従来の発生法は強塩基性または高温条件を必要とするものが多く、これらの過酷な条件は選択性の喪失につながる(①)。また、ジフルオロカルベンは安定カルベンであり、受容体との反応性が低いため、適切な速度で発生させないと、望まない二量化でジフルオロカルベンが失われる(②)。本論文の中心である有機触媒は、中性条件下かつ穏やかな温度でジフルオロカルベンを発生させることができ、しかも触媒を選択あるいは改変することで発生速度を制御することもできるため、合理的な選択として評価できる。

第2章の *S*-ジフルオロメチルイミダート合成では、中性条件下でジフルオロカルベンを発生させることで、*N*-ジフルオロメチル化を起こすアミダートイオンの生成を抑え、チオアミドの選択的 *S*-ジフルオロメチル化につなげている。また、スルファニル置換 1,1-ジフルオロアルケン合成では、80 °C という穏やかな温度でジフルオロカルベンを発生させることで、生成物の過剰反応(ジフルオロシクロプロパン化)を抑制している。これらの反応は、生理活性化化合物または合成鍵中間体の優れた合成法となる。

第3章で述べているジエノール=シリル=エーテルのジフルオロシクロプロパン化でも、有機触媒による穏やかな発生温度が反応の実現に貢献している。ジエノール=シリル=エーテルは過酷な条件で分解するが、穏やかな温度で反応を行うことにより、基質の分解を伴わないシクロプロパン化を可能とした。さらに、シクロプロパン化生成物の有用化合物への変換は、有機触媒によるジフルオロカルベン発生の実用性を実証するものであり、有機合成化学上の大きな貢献と認められる。

このように、本論文に記された高山氏の業績は、その着想と成果の両面において優れたものである。したがってその内容は博士論文として十分である。

[最終試験結果]

平成 30 年 2 月 15 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。