

氏 名	しまだ たいち 島 田 太 一
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 4 5 6 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 3 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	工芸科学研究科 材料科学専攻
学 位 論 文 題 目	Studies on the Developments of New Stereoselective Synthetic Methods for Fluorine-containing Hydroxy and Amino Acid Derivatives Based on Fluorinated Enolate Species (フッ素置換エノラート種を基盤とする含フッ素ヒドロキシおよびアミノ酸誘導体の新規な立体選択的合成法の開発に関する研究) (主査)
審 査 委 員	教授 石原 孝 教授 原田俊郎 教授 川瀬徳三 助教授 今野 勉

論文内容の要旨

フッ素化された有機物質はフッ素原子の特異的な性質により生物活性等の機能を増強したり新たな機能を発現したりすることが多く、農医薬分野において広く利用されている。フッ素導入による新たな物質機能の創出には、多種多様な有機フッ素化合物が容易に入手でき、応用されることが必要である。そのためには、汎用性のある効率的な合成プロセスを開発すること、フッ素置換基を位置および立体化学を制御して導入しうる合成手法—すなわち位置および立体選択的な合成プロセスを開発することが最も重要な課題である。特に、鎖状系フッ素置換化合物の立体選択的な合成プロセスは数少なく、その開発が多方面から強く望まれている。

申請者は、各種天然物のフッ素置換体を構築するための多様性ある合成素子として、 α 位にトリフルオロメチル基を有する β -ヒドロキシカルボン酸および β -アミノ酸誘導体を選び、その高立体選択的な合成プロセスを開発することを目的とした。具体的には、入手容易な 3,3,3-トリフルオロプロパン酸誘導体を採用して、そのエノラート種の創製とこれを基盤としたカップリング反応を系統的かつ詳細に検討し、標的フッ素化合物を高ジアステレオ選択的に合成する手法を開発することである。

学位論文は 4 章より構成されている。1 章には、有機フッ素化合物の一般的な特性・有用性等とともに、フッ素置換エノラートおよび含フッ素 β -ヒドロキシカルボン酸または β -アミノ酸類の合成方法の紹介と申請者が行った研究結果のまとめが記述されている。

2 章では、3,3,3-トリフルオロプロパン酸エステル、チオエステル、アミドおよびイミドのエノール化に関する検討と各種アルデヒドとの立体選択的なカップリング反応が記述されている。特に、3,3,3-トリフルオロプロパン酸チオエステルおよび(4S)-ベンジルオキサゾリジノンイミドから調製したシリルエノラートを用いて、 α -トリフルオロメチル- β -ヒドロキシカルボン酸誘導体を syn 選択的に合成する方法を確立するとともに、シリルエノラートの臭素化により調製した 2-

3-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロパン酸イミドを用いた α -トリフルオロメチル- β -ヒドロキシカルボン酸誘導体の anti 選択的な合成方法の開発に成功し、新しい不斉合成反応としての有効性を提示している。

3 章では、前章の知見に基づいて含フッ素シリルエノラートの合成化学的な応用展開を図り、現在注目を集めている含フッ素アミノ酸誘導体の立体選択的な合成方法について詳述している。すなわち、3,3,3-トリフルオロプロパン酸(4*S*)-ベンジルオキサゾリジノンイミドのシリルエノラートと各種イミンとのマンニッヒ型反応を検討し、光学活性な α -トリフルオロメチル- β -アミノ酸誘導体の syn 選択的な合成方法を達成している。また、シリルエノラートの臭素化によって得られる2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロパン酸(4*S*)-ベンジルオキサゾリジノンイミドとイミンとの還元的カップリング反応が anti 選択的に進行することを見出し、相当する含フッ素 β -アミノ酸誘導体の光学活性体を高立体選択的に合成することに成功している。特に、後者の還元的カップリング反応は、立体選択的な Reformatsky 型反応の最初の例として、その合成的な意義は高い。

4 章では、2 章で扱ったシリルエノラートのアルドール反応において見出した新規なハロゲン交換反応およびハロゲン交換により得られた 3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロパン酸誘導体の塩化クロム(II)を用いた還元的カップリング反応がまとめられている。ハロゲン交換反応では、3,3,3-トリフルオロプロパン酸誘導体のうちオキサゾリジノンイミドのシリルエノラートのみが、ハロゲン化チタン(IV)の作用によって、対応する 3-ハロ-3,3-ジフルオロプロパン酸イミドに効率良く変換されることを見出している。また、この新規な反応から得られた 3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロパン酸イミドと各種アルデヒドとの還元的カップリング反応を詳細に検討することにより、対応する β -フルオロ- γ -ヒドロキシ- α , β -不飽和イミドの(*E*)-体が独占的に得られることを新たに見出している。この反応は報告例のない特異な立体選択性を示しており、その機構に関する検討も加えている。

以上のように、申請者は、3,3,3-トリフルオロプロパン酸誘導体のシリルエノラート種を基盤として、 α -トリフルオロメチル- β -ヒドロキシカルボン酸誘導体および β -アミノ酸誘導体の syn 体と anti 体をそれぞれ高ジアステレオ選択的に構築する新しい合成手法を確立したほか、3-ハロ-3,3-ジフルオロプロパン酸イミドの新規な合成およびこれを用いた(*E*)- β -フルオロ- γ -ヒドロキシ- α , β -不飽和イミドの立体選択的な合成反応の開発に成功した。これらの結果は、従来合成困難であった α 位にトリフルオロメチル基を有する有機物質の立体選択的な合成に大きく寄与するだけでなく、有機フッ素化学から有機合成化学・有機反応化学にわたる広範な分野に対して極めて価値ある知見を提供するものである。

論文審査の結果の要旨

本論文は、入手容易な 3,3,3-トリフルオロプロパン酸誘導体に着目し、そのシリルエノラート種を基盤として、 α -トリフルオロメチル- β -ヒドロキシカルボン酸誘導体および β -アミノ酸誘導体の立体異性体をそれぞれジアステレオ選択的に構築する合成方法の開発について検討したものである。これらの検討によって、多数の新事実を収得するとともに、標的とする α 位にトリフルオロメチル基を有するヒドロキシカルボン酸およびアミノ酸誘導体の高立体選択的な合成手法を確立した。また、従来合成困難であった 3-ハロ-3,3-ジフルオロプロパン酸誘導体ならびに(*E*)- β -

フルオロ- α , β -不飽和カルボン酸誘導体の新規な合成方法を開発した。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意義深く、寄与するところが大である。

尚、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、2報が掲載され2報が投稿中である。1報は現在投稿準備中である。また、5報全てにおいて申請者が筆頭著者である。

(著者名、論文名、学術雑誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦))

1. Taichi Shimada, Masamitsu Yoshioka, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara, "Highly Stereoselective TiCl_4 -Catalyzed Evans-Aldol and Et_3Al -Mediated Reformatsky Reactions. Efficient Accesses to Optically Active *syn*- or *anti*- α -Trifluoromethyl- β -hydroxy Carboxylic Acid Derivatives", *Org. Lett.* **2006**, 8, 1129-1131.
2. Taichi Shimada, Masamitsu Yoshioka, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara, "First highly stereoselective synthesis of *anti*- α -trifluoromethyl- β -amino acid derivatives", *Chem. Commun.* **2006**, 3628-3630.
3. Taichi Shimada, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara, "A New Access to 3-Halo-3,3-difluoropropanoic Acid Derivatives via Fluorine-Halogen Exchange Reaction of Silyl Enolates of 3,3,3-Trifluoropropanoic Acid Derivatives", *Chem. Lett.*, submitted for publication.
4. Taichi Shimada, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara, "Cr(II)-Promoted Coupling Reaction of 3-Bromo-3,3-difluoropropanoyl Imides with Aldehydes. Highly Efficient Stereoselective Synthesis of (*E*)- β -Fluoro- γ -hydroxy- α , β -unsaturated Imides", *Org. Lett.* to be submitted.
5. Taichi Shimada, Masamitsu Yoshioka, Tsutomu Konno, Takashi Ishihara, "An Efficient and Stereoselective Synthesis of Optically Active α -Trifluoromethyl- β -hydroxy and - β -amino Carboxylic Acid Derivatives", *J. Org. Chem.* submitted for publication.