

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	芳香族 Grignard 試薬を用いた含フッ素化合物合成法の開発
Title(English)	
著者(和文)	潮崎雅宏
Author(English)	masahiro shiosaki
出典(和文)	学位:博士（理学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9732号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:富田 育義,井上 宗宣,山下 敬郎,中村 浩之,稲木 信介,淵上 壽雄
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9732号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

本論文は、医農薬・機能性材料分野において重要な役割を果たしている含フッ素有機化合物の簡便な合成法の開拓を志向した、芳香族 Grignard 試薬とジブロモジフルオロメタンとを用いたブロモジフルオロ(ブロモクロロフルオロ、ジブロモフルオロ)トルエン誘導体の合成法及びその反応性の検討結果について論述した。本論文は六章より構成され、各章の概略は以下の通りである。

第一章では、含フッ素有機化合物の特徴を述べるとともに、これまで報告がなされている芳香族金属試薬と求電子的フッ素官能基化試薬による含フッ素有機化合物の合成法及びその問題点について論述した。

第二章では、芳香族 Grignard 試薬とジブロモジフルオロメタンとを用いた芳香族ブロモジフルオロメチル化反応の開発及びその反応機構について論述した。最初に 4-ビフェニルリチウム試薬とジブロモジフルオロメタンとを用いた芳香族ブロモジフルオロメチル化反応の検討を行った。結果同反応が進行しないことから、反応中間体と推定されるアリールジフルオロメチルアニオン種の安定性向上が同反応を進行させるための鍵であるという仮説を立てた。アリールジフルオロメチルアニオン種の安定性を向上させる三つの置換基効果(立体効果、電子的効果、配位効果)を検証し、電子的効果が同反応を進行させるために重要であるという実験結果を得た。即ち、4 位にシアノ基が置換した芳香族 Grignard 試薬とジブロモジフルオロメタンとを -78 度で反応させることで、芳香族ブロモジフルオロメチル化反応が進行することを見出した。反応条件最適化後、アルコキシカルボニル基、アリールスルホニル基、ペンタフルオロスルファニル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子等の電子求引基が置換した芳香族 Grignard 試薬を用いて反応を行うことで、同反応が進行することを見出すとともに、同反応の進行には芳香環上の電子求引基の置換が必要であると結論づけた。また芳香族ブロモジフルオロメチル化反応の反応機構解析を行った。室温下 3-フルオロ-4-シアノフェニルマグネシウムクロリドと 1,1-ジフェニルエチレン存在下、同反応を行うことでジフルオロカルベン捕捉体であるジフルオロシクロプロパン化体を 4%で得た。即ち本反応がカルベン反応機構で進行していると結論付けた。

第三章では、芳香族ブロモクロロフルオロメチル化反応の開発について論述した。第二章の芳香族ブロモジフルオロメチル化反応において(ブロモクロロフルオロ)トルエン誘導体が得られることが分かっている。この構造に着目するとベンジル位の炭素上に三種類のすべて異なったハロゲン原子が置換し、不斉炭素を有している新規化合物である。この化合物は、反応中間体であるアリールジフルオロメチルアニオン種からフッ素アニオンの α 脱離、塩素アニオンによる塩素化、続くジブロモジフルオロメタンによる臭素化によって得られたと考えられた。目的とする反応を進行させるためには、フッ素アニオンの α 脱離の促進及び反応系中の塩化物イオン濃度が重要であると考えた。検討を行った結果、電子求引基を有する芳香族 Grignard 試薬とジブロモジフルオロメタンとを塩化リチウム存在下、室温で反応を行うことで芳香族ブロモクロロフルオロメチル

化反応が主反応で進行することを見出した。さらに芳香環上に不斉補助基として L-メンチルエステル基を有する基質を用いた不斉芳香族ブロモクロロフルオロメチル化反応の検討も行い、22%de で不斉誘起が起こることを見出した。

第四章では、芳香族ジブロモフルオロメチル化反応の開発について論述した。芳香族 Grignard 試薬とジブロモジフルオロメタンとの反応において、添加した塩の対アニオンが生成物に導入される知見を得たことから、種々の塩存在下同反応の検討を行った。結果、臭化リチウム存在下、臭化イソプロピルマグネシウムから調製した電子求引基を有する芳香族 Grignard とジブロモジフルオロメタンとを室温-35 度で反応を行うことで芳香族ジブロモフルオロメチル化反応が主反応で進行することを見出した。

第五章では、 α,α,α -トリハロトルエン誘導体を用いた変換反応について論述した。第二章から第四章までで得られたブロモジフルオロメチル化体、ブロモクロロフルオロメチル化体、ジブロモフルオロメチル化体に対し、水素求核試薬(NaBH_4)、ハロゲン求核試薬(TBAF)、窒素求核試薬(NaN_3)、酸素求核試薬(PhOK)を用いて反応を行うと、臭素原子を脱離基とする置換反応が進行することを見出した。一方、ハロゲン求核試薬(NaI)、リン求核試薬(P(OMe)_3)による置換反応は進行しなかった。電子求引基が置換したハロゲン化アリールを出発原料として用い、各工程の反応条件を使い分けることにより、二工程で様々な含フッ素有機化合物が合成できる手法の開発に成功した。

第六章では、本論文を総括するとともに今後の展望について論述した。