

博士論文要旨

新規な求核的フッ素化剤の開発とその応用

内堀 幸隆

医薬、農薬、液晶などの機能性物質にフッ素原子を導入することで、その電子的性質を大きく変化させることができるため新しい機能性発現が期待される。フッ素含有化合物を合成するために様々な方法が開発されているが、特にフッ素化剤の開発には、大きな関心が寄せられている。任意の化合物の特定の位置にフッ素原子を自在に導入することができれば、標的化合物の分子設計や合成戦略を大幅に改善することができる。著者は、入手容易な原料を手軽にフッ素化できる試薬の開発を目指して研究を推進し、温和な条件下で収率良くフッ素化が進行する求核的フッ素化剤の開発に成功した。このフッ素化剤の能力を検証するため、様々な化合物を基質として適応性を検討した。以下に得られた知見を要約する。

1. 工業化されていて入手容易な 40% $t\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液 (TBPH[®]) とフッ化水素酸水溶液から 3 種類の求核的フッ素化剤、 $t\text{Bu}_4\text{PF} + \text{LiF}$ (**MF**)、 $t\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (**DF**)、 $t\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ (**TF**) を開発した。
2. これら 3 種類のフッ素化剤は脂肪族系のオキシラン誘導体、ハライド誘導体、アルコール誘導体そしてスルホネート誘導体を、温和な条件下、非極性溶媒中、高収率、高選択的にフッ素化することができる。
3. 塩素原子、臭素原子そしてニトロ基を導入した芳香族化合物を基質とした場合には **DF** または **TF** を使用することで、温和な条件下、非極性溶媒中、高収率で求核的フッ素化が進行する。
4. 様々な塩素化含窒素芳香環化合物は、**DF** または **TF** を使用することで温和な条件

下、高収率でフッ素化される。

5. **TF** をフッ素化剤として *N*-ハロスクシンイミドまたは 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン共存下に様々なアルケン化合物と反応すると、高位置選択的、高立体選択的かつ高化学選択的にハロフッ素化が進行する。

これらのフッ素化剤は安全・簡便に取り扱うことができるので、実験室はもちろん、実生産におけるフッ素化反応にも適しており、後に開発・実用化された多くの求核的フッ素化剤のテンプレートとなった。1993年頃から数年間 **DF** と **TF** を商品化し（商品名：TBPF-MF、TBPF-DF）、和光純薬工業株式会社から試薬として販売した。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	内堀 幸隆 (神奈川県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 7 3 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	新規な求核的フッ素化剤の開発とその応用
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 阿部 尚仁

本研究では、温和な条件下で収率良くフッ素化が進行する求核的フッ素化剤の開発を目指すとともに、本フッ素化剤の基質適応性について詳細に検討を行った。工業化されていて入手容易な 40% ${}^n\text{Bu}_4\text{POH}$ 水溶液とフッ化水素酸水溶液より、3 種類の求核的フッ素化剤 ${}^n\text{Bu}_4\text{PF}+\text{LiF}$ (MF)、 ${}^n\text{Bu}_4\text{PHF}_2$ (DF)、および ${}^n\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ (TF) の開発に成功した。これら 3 種類のフッ素化剤は、脂肪族系のオキシラン誘導体、ハライド誘導体、アルコール誘導体およびスルホネート誘導体を、温和な条件下、非極性溶媒中高収率、高選択的にフッ素化した。また、塩素原子、臭素原子およびニトロ基を導入した芳香族化合物を基質とした場合、DF または TF を使用することで高収率で求核的フッ素化が進行した。様々な塩素化含窒素芳香環化合物も、DF または TF を使用することで、温和な条件下、高収率でフッ素化された。さらに、TF をフッ素化剤として *N*-ハロスクシイミドまたは 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン共存下で様々なアルケンと反応すると、高位置選択的、高立体選択的かつ高化学選択的にハロフッ素化が進行した。以上の結果から、本フッ素化剤は安全・簡便に取り扱うことができ、実験室はもちろん実生産におけるフッ素化反応にも適しており、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。