

	アリモリ サダユキ
氏 名	有森 貞幸
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博第1032号
学位授与の日付	平成28年3月23日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	農薬開発を志向した含フッ素硫黄官能基の直接導入法の開発 (Development of Late-Stage Introduction of Organo Fluorine-containing Sulfur Groups toward Agrochemical Compounds)
論文審査委員	主査 教授 柴田 哲男 准教授 大北 雅一 准教授 平下 恒久

論文内容の要旨

フッ素原子は、全原子中で最大の電気陰性度を持つ原子であり、医・農薬の探索研究分野において、水素原子のミミック効果、代謝ブロック効果、水素結合能、電子求引効果、疎水性相互作用、溶解性の改善などが報告されており、生理活性化合物研究の分野で重要な原子である。同様に、フッ素原子を部分構造として持つ置換基の中で、 CF_3 、 SCF_3 、 SCF_2H 、 $S(O)CF_3$ 、 $S(O)_2CF_3$ 基も分子内に導入されることにより劇的に生理活性や物化性を変化させる性質を持つことが報告されており、立体障害に起因する各種立体パラメータ、電子吸引力に起因する電子的パラメータの類似から、様々な置換基の生物等価体 (Bioisostere) として上記の置換基の利用価値は非常に高く、これらの導入法の開発はますます重要度を増している。加えて、農薬等の生理活性化合物を合成するスキームにおいて、含フッ素置換基が導入された基質を利用する“ビルディングブロック法”ではなく、合成後期の段階でこれらの置換基を導入する“直接導入法” (Late-Stage-Introduction) を用いて農薬探索を行うことが必要不可欠になりつつある。以上の理由から、博士後期課程研究の主題を、農薬開発に有用な直接的な含フッ素硫黄官能基の直接導入法に定め、特に CF_3 、 SCF_3 、 $S(O)CF_3$ 、 SCF_2H および $S(O)CF_2H$ 基の直接的導入法の開発研究を行った。

第1章では、ベンゾチオフェンタイプの求電子的トリフルオロメチル化試薬を用いた、種々のアリルボロン酸、ビニルボロン酸に対するトリフルオロメチル化反応を述べている。これまで、 β -ケトエステル、ジシアノメチレン化合物との反応のみが報告されていたが、今回の報告により、本試薬の基質一般性を広めることができた。また、本試薬の塩基性条件下における挙動の一部も明らかにし、本試薬が反応中で起こす副反応に関しても調査および考察している。

第2章では、従来のタイプとは異なる、大変ユニークな求電子的なヨードニウムイリドタイプのトリフルオロメチルチオ化試薬を用いたアリルシラン、シリルエノールエーテルおよびボロン酸に対するトリフルオロメチルチオ化反応を述べている。ヨードニウムイリドタイプのトリフルオロメチルチオ化試薬は、従来のトリフルオロメチルチオ化試薬とは反応機構が異なることが特徴であり、種々の求核剤と反応することを報告している。本検討により、これまで報告した求核剤よりも求核性の低い基質との反応も可能であることを明らかにした。また、トリフルオロメチルチオ基を有する有用な中間体である α -トリフルオロメチルチオケトン類の合成にも成功した。

第3章では、第2章で用いた試薬を使用し、さらに基質の適用範囲の拡大を目指し、アリルアルコールを反応基質として用いた検討を行った。その成果として、アリルアルコールからトリフルオロメチルスルフィニル化合物が得られることを明らかにし、従来のアプローチとは違った変換反応の開発に成功したことを述べている。

第4章では、求電子的なジフルオロメチルチオ化試薬の開発および各種反応基質（エナミン、インドール、ピロール、アリルアルコール）のジフルオロメチルチオ化反応について述べている。SCF₂H基の直接的導入研究は、まだ報告例が少なく、特に求電子的なジフルオロメチルチオ化試薬は一例以外に報告例がなく、今後世界中で盛んに研究が行われると予想される研究領域であり、本検討はそれらの背景のもとで先駆的な研究となっている。今回初めて本試薬を合成することに成功し、SCF₂H基の新規導入法の開発も併せて実施した。さらに、本試薬の類縁体も合成することにより安定性により優れた試薬の開発にも成功している。

第5章は本研究の成果をまとめた総括であり、第6章にて各章の実験項をまとめた。

以上のように本論文の内容は、農業開発を志向した含フッ素硫黄官能基の直接導入法の開発に関するものである。

これらの第1章～第3章の内容については3編の有審査論文（3編すべて第1著者）としてまとめられている。第4章に関しては有審査論文に投稿予定である。よって、本論文は学位論文として十分価値あるものと認められる。

論文審査結果の要旨

申請者の論文は、緒言、第1章～第4章、総括および実験項から構成されており、含フッ素官能基の直接的導入法の開発に関する研究について纏めたものである。

第1章では、ベンゾチオフェンタイプの求電子的トリフルオロメチル化試薬を用いた、種々のアリルボロン酸、ビニルボロン酸等に対するトリフルオロメチル化反応を述べている。これまで、 β -ケトエステル、ジシアノメチレン化合物との反応のみが報告されていたに過ぎなかったが、今回の報告により、該試薬の基質一般性を広めることに成功している。また、反応条件下における該試薬の挙動を明らかにすることで、該試薬が反応中で起こす副反応に関する知見も合わせて述べている。

第2章では、従来のタイプとは全く異なる、大変ユニークな求電子的なヨードニウムイリドタイプのトリフルオロメチルチオ化試薬を用いたアリルシラン、シリルエノールエーテルおよびボロン酸に対するトリフルオロメチルチオ化反応を述べている。該試薬は、従来のトリフルオロメチルチオ化試薬とは合成法、反応機構ともに異なることが特徴であり、種々の求核剤と反応させることに成功している。これらの検討により、これまで報告している求核剤よりも求核性の低い基質（アリルシラン等）との反応も可能であることを明らかにしている。また、トリフルオロメチルチオ基を有する合成中間体である α -トリフルオロメチルチオケトン、アリル類の合成も達成している。

第3章では、第2章と同様の試薬を使用し、基質の適用範囲拡大を目指し、アリルアルコールを反応基質として選抜し検討を行っている。その成果として、一般的な合成アプローチとは異なる、アリルアルコールからのトリフルオロメチルスルフィニル化合物の合成を成し遂げている。

第4章では、これまで報告例のない新規な求電子的なジフルオロメチルチオ化試薬の開発および各種反応基質（エナミン、インドール、ピロール、アリルアルコール）のジフルオロメチルチオ化反応について述べている。SCF₂H基の直接的導入研究はまだ報告例が少ない発展途上の分野であり、求電子的ジフルオロメチルチオ化試薬の報告例はたった1例のみであり、今後世界中で盛んに研究が行われると予想される研究領域である。よって、本研究内容は先駆的な研究と言える。今回初めて該試薬を合成することに成功し、SCF₂H基の新規導入法の開発も併せて計画、達成している。さらに、該試薬の類縁体も合成することにより、利用価値の高い、より安定な試薬の開発にも成功している。

加えて、全体の総括および実験項に関して報告している。

以上のように本論文の内容は、農薬開発を志向した含フッ素硫黄官能基の直接導入法の開発に関するものである。

これらの第1章～第3章の内容については3編の有審査論文（3編すべて第1著者）としてまとめられている。また、第4章に関しては有審査論文に投稿中であり、本論文は学位論文として十分学術的価値を有している。

よって本論文は博士（工学）の学術論文として十分価値有るものと認められる。