

令和元年度有機合成化学奨励賞

筑波大学数理物質系・助教 藤田 健志 氏

Takeshi Fujita



(業績) 「フッ素脱離の制御を鍵とする含フッ素化合物の変換法」

有機合成化学において、炭素-フッ素 (C-F) 結合は特異な反応性を示す。C-F 結合は高い結合エネルギーを持つ安定な結合であるため、この切断を伴う化学変換 (C-F 結合活性化) は一般的に困難とされてきた。その一方で、フッ素はフッ化物イオンとしての脱離能を有するため、含フッ素化合物から生成するアニオン中間体では、望まないフッ素脱離を伴う副反応が進行する。藤田氏は、このような一見相反する反応性に着目し、含フッ素化合物の化学変換ではフッ素脱離を自在に制御することが鍵となることを示した。すなわち、含フッ素化合物からの (1) 高選択的かつ高効率なフッ素脱離による C-F 結合活性化法 および (2) フッ素脱離を抑制してフッ素を保持する変換法 を種々開発した。以下に代表的な業績の概要を示す。

1. フッ素脱離の促進による C-F 結合活性化法

β -あるいは α -フッ素脱離やフッ化水素の脱離 (HF 脱離) といった穏和な条件で進行するフッ素脱離過程と、それに先立つ結合形成過程とを巧みに組み合わせることで、新たな形式の C-F 結合活性化法を開拓した。まず、遷移金属を介したフルオロアルケンとアルキンの酸化的環化と β -あるいは α -フッ素脱離とを組み合わせ、含フッ素炭素環化合物やジエン化合物の合成に成功した。ホウ素やケイ素といったフッ素との親和性が高い元素の化合物が、副生する不活性な金属フルオリドからフッ素を捕捉し、活性種を再生することで反応の触媒化を達成した点は、特筆に値する。さらに、フッ素の捕捉剤や置換基の種類によって、生成物の選択性を制御することも可能とした。

また、求電子付加とフッ素脱離とを組み合わせ、脱フッ素を伴う環構築を達成した。フルオロアルケンは、金属錯体への配位やプロトン化により、フッ素の α 炭素で選択的に結合形成を起こし、続く β -フッ素脱離や HF 脱離によって、芳香環が構築できることを示した。求核部位としてスルホンアミド基やベンゼン環を有するフルオロアルケンに対して、1 価銀やブレンステッド酸を作用させることで、含フッ素インドールや多環式芳香族炭化水素を合成した。

さらに、求核付加とフッ素脱離を組み合わせた環構築にも成功している。アルカリ金属や遷移金属を含む窒素、酸素あるいは炭素求核剤は、フルオロアルケン

へ求核付加し、続く β -フッ素脱離によりヘテロ環や炭素環を構築できる。アニオン性の窒素・酸素求核部位から、元来起こり難いとされる求核的 5-*endo-trig* 環化が進行することを見出し、含フッ素ピロールおよびフラン誘導体を合成した。また、トリフルオロメチルアルケンと二核セリウム反応剤を用いるドミノ環化法を開発し、従来法では得難い炭素七員環を構築した。

2. フッ素脱離の抑制によるフッ素保持型化学変換法

フッ素置換基の β 位をリチオ化して調製する含フッ素有機リチウム反応剤は、 β -フッ素脱離による副反応が進行するため、含フッ素ビルディングブロックとして利用することは困難であった。そこで同氏は、安定な金属反応剤への変換やフローマイクロリアクターによる温度・時間制御によって、 β -フッ素脱離を完全に抑制し、含フッ素小分子の合成化学における有用性を拡張した。まず、ジフルオロエチレンからジアミンを配位子とした取り扱い容易なジフルオロビニル亜鉛を調製し、これを用いた根岸カップリングにより多様なジフルオロアルケンの合成に成功した。さらに、フローマイクロリアクターを用いてプロモトリフルオロプロペンの迅速リチオ化とボリル化を達成し、調製した含フッ素ボラートをを用いた鈴木-宮浦カップリングにより、種々の置換トリフルオロメチルスチレンへ誘導した。これらに加え、ラジカル中間体を活用することでフッ素脱離を抑制し、ラジカル 5-*endo-trig* 環化を実現してトリフルオロメチルインドール骨格の構築法も開発した。

以上のように藤田氏は、緻密な反応設計に基づいて、フッ素脱離過程を自在に制御することにより、含フッ素化合物の C-F 結合を切断または保持する化学変換法を確立した。これらの手法は、医薬品や材料など多岐にわたる応用が期待できる有用化合物の合成法となっており、有機合成化学に多大な貢献をなすものである。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴] 平成 22 年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了

現在 筑波大学数理物質系 助教