

gem-ジフルオロシクロプロパン誘導体の合成、機能材料と医薬応用**gem-Difluorocyclopropanes: Applications for Material and Medicinal Sciences**

鳥取大学大学院工学研究科, 鳥取大学 GSC 研究センター 伊藤 敏幸

Toshiyuki Itoh

Graduate School of Engineering, Center for Research on Green Sustainable Chemistry,
Tottori University

We have been synthesizing *gem*-difluorocyclopropane compounds and revealed their unique physical- and biological properties; we now have a rich library of numerous types of *gem*-difluorocyclopropanes. We next accomplished synthesizing novel *gem*-difluoromethylene compounds through the radical type regioselective allylation with ring opening reaction of *gem*-difluorocyclopropanes.

分子骨格の一部にフッ素化すると分子全体の性質やユニークな機能が発現することがよく知られている。シクロプロパンは大きな歪みを有すると共にユニークな形状のため、生理活性化合物にしばしば含まれる分子骨格である。そこで、我々はシクロプロパンにフッ素を導入した *gem*-ジフルオロシクロプロパン¹⁾に着目した。

1. gem-ジフルオロシクロプロパン機能分子の開発

gem-ジフルオロシクロプロパンにヒドロキシメチル基を導入したキラルジオールを鍵化合物に設定し、**1-5**を合成した(Figure 5)。ついで、これらを様々なビス、あるいはオリゴ-*gem*-ジフルオロシクロプロパンに誘導し、その機能を調べた²⁾。

まず、ジオール**3**の4'-(ノニルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸エステルが強誘電性液晶として機能することを見いだした³⁾。ただし、単独で液晶性を示す多くの化合物がすでに知られている。

また、実際の液晶ディスプレイは、安価なアキラル母液晶にラセン誘起力を持つキラルドーパント分子を微量加えることで調製されている。このようなキラルドーパント分子は広視野フィルム作成にも欠かせない。そこで、キラルドーパント機能の目安となるラセン誘起力(Helical Twisting Power: HTP)に焦点を当てて、*gem*-ジフルオロシクロプロパンのデザインを検討することにした。二つの *gem*-ジフルオロシクロプロパン環の間にフェニル基を導入した**6**、スピロ型 *gem*-ジフルオロシクロプロパン**7**を合成し、その HTP を調べたところ、**6**は比較的大きな HTP を示し、アキラル母液晶に添加することで強誘電性液晶が発現した⁴⁾。しかし、スピロ型化合物**7**については、そのユニークな分子形状にもかかわらず、顕著なラセン誘起力は認められなかった(Figure 2)⁵⁾。

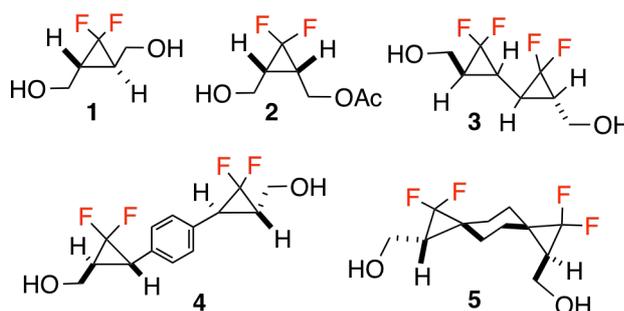


Figure 1. Our key molecules for *gem*-difluorocyclopropane derivatives

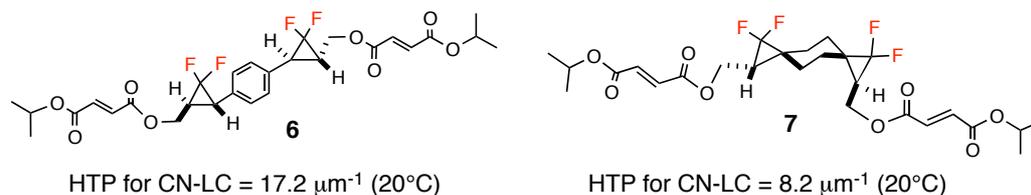


Figure 2. Property of HTP of two *gem*-difluorocyclopropanes

フッ素化合物の特徴はこのような意外性にあり、スピロ型化合物の場合は期待しない意外性が発現したが、良い方向に向かうこともある。たとえば、*gem*-ジフルオロシクロプロパンの絶対立体配置のために、9-アントラセンカルボン酸エステルに誘導したところ、このエステルに紫外光を当てるとシクロプロパン環が開環して分解することに気がついた。こ

の知見をヒントに光触発型 DNA 切断機能を持つ *gem*-ジフルオロシクロプロパン誘導体 (*R,R*)-**8** および (*S,S*)-**9** を合成することができた。アントラセンが光励起され、脱カルボニルが起こり、ついでジフルオロシクロプロパンが開環して生じたラジカル種が DNA 切断を行ったと考えられる。365nm の UV を照射すると、(*R,R*)-**8** および (*S,S*)-**9** は 100 μ M 以下の濃度で ϕ X-174 由来のプラスミド DNA をほぼ完全にランダム切断する⁶⁾。興味深いことに、末端が水酸基の場合、(*S,S*)-**9** が (*R,R*)-**9** より活性が高く、末端がアミノ基の場合は (*R,R*)-**8** が (*S,S*)-**8** より活性が高い。この分子が DNA に作用する際の結合様式の違いを反映していると考えられるが詳細は未解明である。分子構造をデザインして、特定の DNA 配列を認識できるように修飾できれば人工制限酵素としての展開が考えられる。

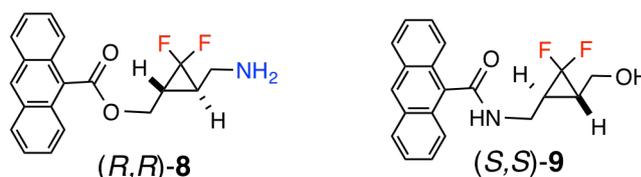


Figure 3. Synthesis and application of chiral *gem*-difluorocyclopropanes

2. *gem*-ジフルオロシクロプロパンの位置選択的開環反応による *gem*-ジフルオロメチレン化合物の合成

gem-ジフルオロメチレン基の合成では、対応するケトンやチオカルボニル基をフッ素化試剤でジフルオロ化することが一般的であるが、これらのフッ素化試薬は極めて高価である¹⁾。一方、*gem*-ジフルオロシクロプロパン合成においては安価な α -クロロ- α, α -ジフルオロ酢酸ナトリウムを使用できる²⁾。シクロプロパン化合物はその環歪みのために容易に開環し、新たなアルキル基を導入するための合成中間体を使用することができると期待される^{1b,7,8)}。また、*gem*-ジフルオロシクロプロパンはラジカル的に開環することが Dolbier らによって報告されている⁹⁾。そこで、*gem*-ジフルオロシクロプロパン **10** に、ラジカル開始剤 AIBN とアリルトリブチルスズを加え、ベンゼン溶媒中 12 時間反応させたところ、位置選択的なシクロプロパン開環反応が起こりアリル化体 **11** が得られた (Figure 4)¹⁰⁾。

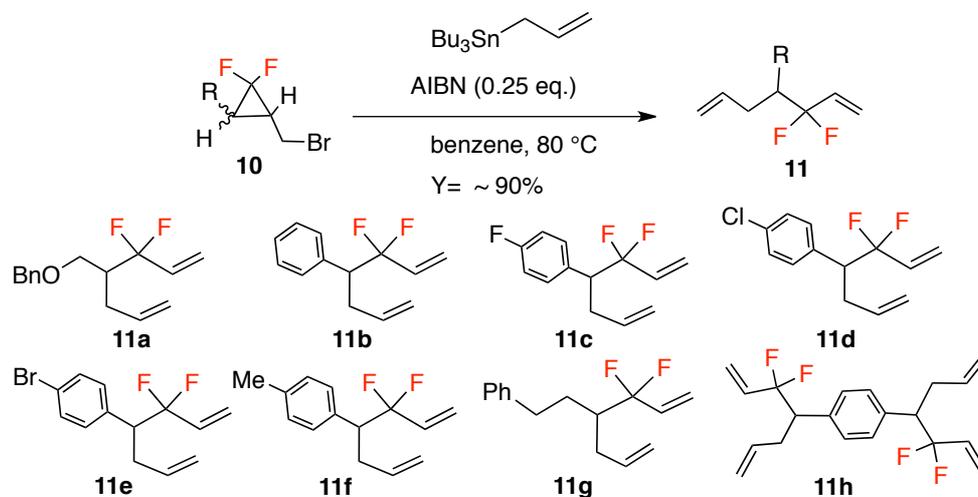


Figure 4. Regioselective ring-opening reaction of *gem*-difluorocyclopropanes

11 を良好な収率で得るためにはアリルトリブチルスズが当量以上必要であったが、*gem*-ジフルオロシクロプロパンを開環アリル化することで、様々な **11a** ~ **11h** などの多種の *gem*-ジフルオロメチレンを合成することができた¹⁰⁾。

次に、末端に *gem*-ジフルオロシクロプロパンを持ち、水酸基をメチルチオカーボネート化したジフルオロシクロプロパン化合物 **12** とアリルトリブチルスズとの反応を行なったところ、期待した開環アリル化反応が起こりアリル化体 **13** が生成したが、脱離基の転位を伴いつつシクロプロパン環が開環した **14** も同時に得られた。反応条件の最適化で両者の作り分けを試みた結果、アリルトリブチルスズの当量を減らして 40 mol% の AIBN を用いると **14** が優先的に生成し、アリルトリブチルスズを大過剰使用し、AIBN の使用量を減らした場合は **13** が優先的に得られることがわかった(Figure 5)¹⁰⁾。

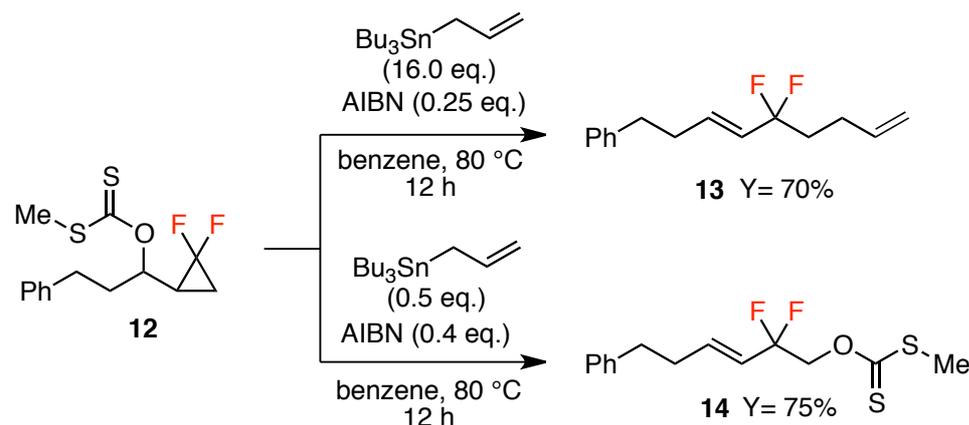


Figure 5. Allylation of xanthate substituted-*gem*-difluorocyclopropane derivative using allyltributylstannane

なお、得られた *gem*-ジフルオロメチレン誘導体 **11** には二つのアリル基が存在する。そこで、閉環メタセシスを検討したところ、Grubbs I 触媒で極めて容易に閉環メタセシスが進行し、*gem*-ジフルオロメチレン基を環内に持つシクロペンテン誘導体がほぼ定量的に得られた¹⁰⁾。開環アリル化を鍵に様々な *gem*-ジフルオロシクロプロパン誘導体が合成できると期待される。

References

- 1) (a) Dolbier, Jr. W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071-1098. (b) Fedorynski, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132. (c) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856.
- 2) Itoh, T. “*gem*-Difluorinated cyclopropanes as key building blocks for novel biologically active molecules” in “Fluorine in Bioorganic and Medicinal Chemistry”, (ed. I. Ojima), Wiley-Blackwell, London, UK, Chapter 12, pp. 313-355 (2009).
- 3) Itoh, T.; Ishida, N.; Ohashi, M.; Asep, R.; Nohira, H. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 494-495.
- 4) Itoh, T.; Kanbara, M.; Ohashi, M.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Kato, T.; Miyazawa, K.; Takagi, Y.; Uno, H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1112-1120.
- 5) Itoh, T.; Kanbara, M.; Nakajima, S.; Sakuta, Y.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Kato, T.; Miyazawa, K.; Uno, H. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1157-1163.
- 6) Ninomiya, K.; Tanimoto, K.; Ishida, N.; Horii, D.; Sisido, M.; Itoh, T. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 651-656.
- 7) Gurjar, M.K.; Ravindranadh, S. V.; Sankar, K.; Karmakar, S.; Cherian, J.; Chorghade, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1366-1373.
- 8) (a) Kobayashi, Y.; Morikawa, T.; Yoshizawa, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5297-5300. (b) Morikawa, T.; Uejima, M.; Kobayashi, Y. *Chem. Lett.* **1988**, 1407-1410.
- 9) Dolbier, W. R. Jr.; Al-Sader, B. H.; Sellers, F.; Koroniak, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2138-2139.
- 10) Munemori, D.; Narita, K.; Nokami, T.; Itoh, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2638-2641.