

ジフルオロシクロプロパンの位置選択的開環を利用する ジペプチドバイオイソスターの合成法

(筑波大数理¹) ○三森 理史¹・瀧辺 耕平¹・市川 淳士¹

Synthesis of Dipeptide Bioisosteres Using Regioselective Ring Opening of Difluorocyclopropanes (¹*Faculty of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Masashi Mitsumori,¹ Kohei Fuchibe,¹ Junji Ichikawa¹

The synthesis of monofluoroalkenes as dipeptide bioisosteres was achieved by regioselective ring opening of *gem*-difluorocyclopropanes, which is due to their elongated carbon–carbon bond distal to the difluoromethylene group. Firstly, *N*-(2,2-difluorohomoallyl)amides were regioselectively prepared from *gem*-difluorocyclopropanes by a Ritter-type reaction with acetonitrile in the presence of TfOH. Secondly, the obtained difluorohomoallylamides were subjected to allylic substitution of bromine for fluorine (an S_N2'-type reaction), followed by cyanation and hydrolysis, which led to the desired monofluoroalkenes.

Keywords : *bioisostere; cyclopropanes; dipeptides; fluoroalkenes; Ritter reaction*

モノフルオロアルケンとは、構造的および電子的にアミド結合と類似の性質を有するため、アミドの生物学的等価体として注目を集めている。一方、ジフルオロカルベンから容易に得られる *gem*-ジフルオロシクロプロパンは、フッ素置換基の強力な電子求引性誘起効果によりジフルオロメチレン基の遠隔位の炭素–炭素結合が伸長し、反応性に興味を持たれる。そこで、*gem*-ジフルオロシクロプロパンの位置選択的な開環を利用することにより、ジペプチドバイオイソスターとしてのモノフルオロアルケンの合成法を開発した。

まず、*gem*-ジフルオロシクロプロパン **1** に対してアセトニトリル溶媒中でトリフルオロメタンスルホン酸を作用させ (Ritter 型反応)、**1** の位置選択的開環によって N 末端を導入し、*N*-(2,2-ジフルオロホモアリル)アミド **2** を調製した。次に、**2** のアリル位フッ素置換によるブロモ化と、続くシアノ基の導入・加水分解を行うことで C 末端を導入し、ジペプチド **4** に対応するモノフルオロアルケン **5** の合成を達成した。

