

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

論文題目 含フッ素機能性分子の骨格多様化型合成を可能とする  
新規四員環合成素子の開発

氏名 黒原 崇

## 論文内容の要旨

### 1. 緒言

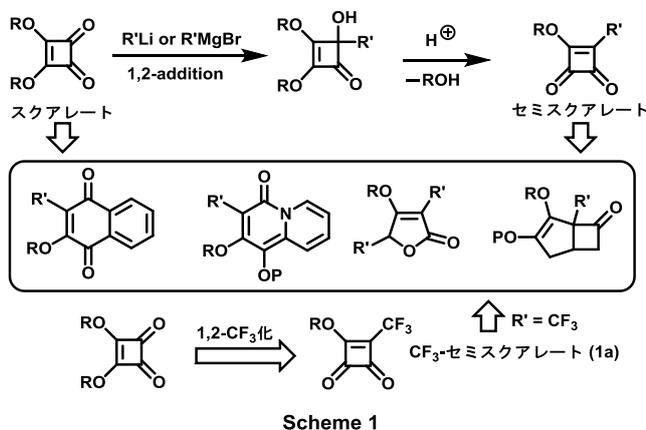
生理活性分子にフッ素置換基を導入することで、脂溶性、代謝安定性、薬理活性の改善が期待できる。そのため、医薬・農薬の開発においてフッ素官能基の導入は必要不可欠な合成手段となっている。現在流通している医薬品の薬 25% が含フッ素化合物であり、その合成には、フルオロベンゼン、トリフルオロトルエンおよびトリフルオロ酢酸誘導体など構造が単純な含フッ素化合物が合成素子として利用されている<sup>1</sup>。そのため、医薬品が主として含有するフッ素官能基は、フルオロ基やトリフルオロメチル基であり、さらにベンゼン環  $sp^2$  炭素のような単純な構造上への導入に限られている。このような背景の中、近年トリフルオロメチル( $CF_3$ )化を中心にフッ素官能基を導入する手法の開発が盛んに行われてきた<sup>2</sup>。しかし、多くの試薬が高価であることや、基質が制限されていることから、フッ素官能基の導入が達成されていない複雑な分子骨格も未だ数多く存在している。これは、多様で複雑な化合物の合成が必要とされる創薬研究において大きな課題であり、「含フッ素化合物の構造多様性」および、「フッ素官能基の多様性」双方の拡大が求められている。そこで本研究では、従来の含フッ素合成素子や直接的なフッ素官能基化による合成が困難な、複雑な含フッ素化合物の合成を目指した。

### 2. $CF_3$ -セミスクアレートの合成

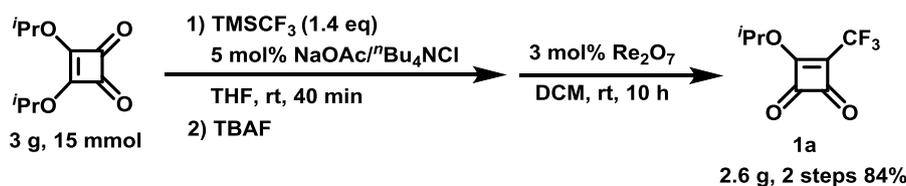
多様な骨格へと誘導できる優れた合成素子としてスクアレートおよびセミスクアレートが挙げられる (Scheme 1)<sup>3</sup>。スクアレートは、有機金属試薬の 1,2-付加に続く、酸触媒による 1,3-水酸基転位を経てセミスクアレートへと変換できる<sup>4</sup>。この例に倣い、スクアレートに 1,2- $CF_3$ 化を行うことで  $CF_3$ -セミスクアレート (**1a**) が合成でき

ると考えた。

入手容易なジイソプロピルスクアレートを原料とし、比較的安価な Ruppert 試薬(CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>)を用いるシリルトリフルオロメチル化により1,2-選択的なCF<sub>3</sub>化を達成した(Scheme 2)<sup>5</sup>。続いて水酸基を転位させるために、種々の酸触媒を作用させたが、目的の **1a** は得られなかった。この原因が CF<sub>3</sub> 基の強い電子吸引性にあると考え、Re<sub>2</sub>O<sub>7</sub>触媒によるカチオン中間体を経由しない水酸基転移を試みた。その結果、望む **1a** を合成することができた。さらに、中間生成物の単離精製を省略することにより、3g スケール二段階収率 84%での合成を実現した<sup>6</sup>。

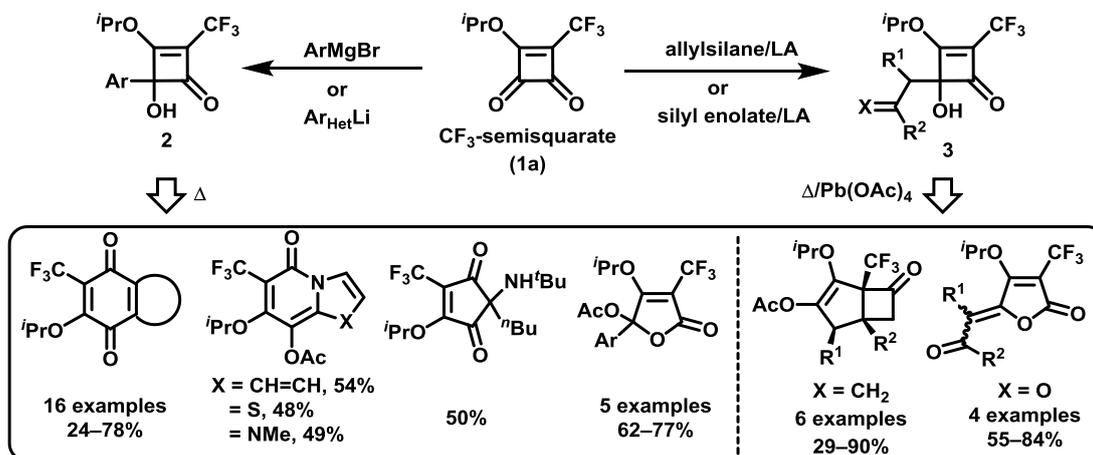


その結果、望む **1a** を合成することができた。さらに、中間生成物の単離精製を省略することにより、3g スケール二段階収率 84%での合成を実現した<sup>6</sup>。



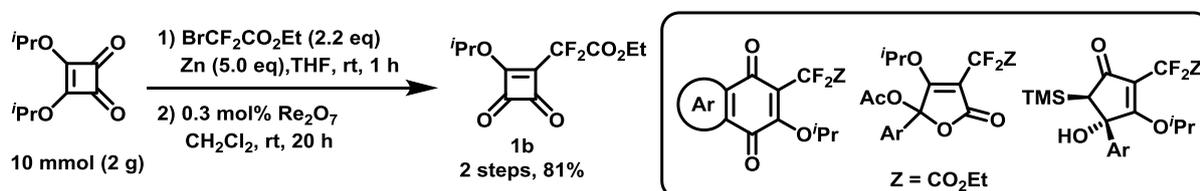
### 3. CF<sub>3</sub>-セミスクアレートの骨格多様化型合成への利用

**1a** を合成素子として利用するためには、二つのカルボニル基のいずれかに選択的に置換基を導入し、効率的に4-ヒドロキシシクロブテノン(Scheme 3, **2** および **3**)へと導くことが重要である。種々の条件による付加反応を検討した結果、-90 °Cで有機金属試薬を加える求核的な条件および、ルイス酸と不飽和ケイ素化合物(アリルシラン、シリルエノラート)を用いる求電子的な条件による1,2-選択的な付加を達成した。得られた付加体は、加熱や四酢酸鉛による処理を行うことで、キノン、テトロネート、縮環ピリドン、ビスクロ[3.2.0]ヘプテノンなどの、既存法では合成困難な、CF<sub>3</sub>置換機能性分子へと誘導することができた。



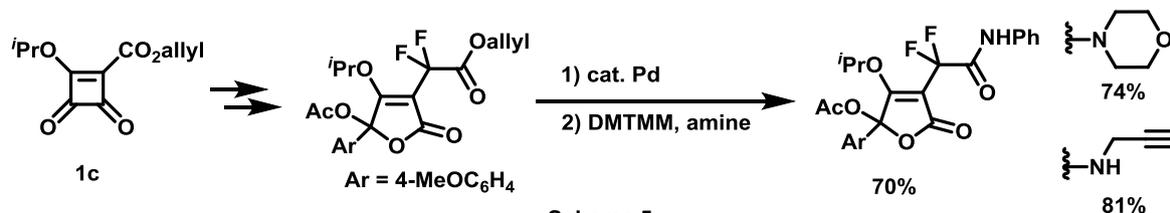
#### 4. RO<sub>2</sub>CCF<sub>2</sub>-セミスクアレートの合成

次に、アルコキシカルボニルジフルオロメチレン(RO<sub>2</sub>CCF<sub>2</sub>)基を有するセミスクアレートの合成を試みた。RO<sub>2</sub>CCF<sub>2</sub>基は、ジフルオロメチル基やジフルオロアミドなどへと変換可能なフッ素官能基として注目されており<sup>7</sup>、導入することができればスクアレートより得られる環拡大生成物のフッ素官能基の多様化が期待できる。ブロモジフルオロ酢酸エチルと金属亜鉛のレフォルマトスキー反応に続く、Re<sub>2</sub>O<sub>7</sub>触媒による水酸基転位により、EtO<sub>2</sub>CCF<sub>2</sub>-スクアレート(**1b**)を81%収率で合成した(Scheme 4)。この合成において、レフォルマトスキー反応後の処理を改善することで、Re<sub>2</sub>O<sub>7</sub>の量を0.3mol%へと減量することもできた。**1b**を、求核的および求電子的に誘導することで、EtO<sub>2</sub>CCF<sub>2</sub>基を有するキノン、テトロネート、ビスクロ[3.2.0]ヘプテノン、シクロペンテノンなどの多様な環拡大生成物を得ることができた。



Scheme 4

さらに、遷移金属触媒によるフッ素官能基の変換を行うために、アリルエステルスクアレート(**1c**)を合成した(Scheme 5)。**1c**から得たテトロネートを脱アリル化し、続くアミンとの縮合によりアミドを合成した。このように、フッ素官能基の多様化の一例を示すこともできた。



Scheme 5

#### 5. 総括

本研究ではフッ素官能基を有するセミスクアレートを新規四員環合成素子として開発し、骨格多様化型変換に応用することで、複雑な含フッ素化合物の短工程合成を実現した。

#### 参考文献

- <sup>1</sup> (a) H. Liu *et al. Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (b) V. Gouverneur *et al. Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- <sup>2</sup> (a) T. Ritter *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214. (b) F. Palacios *et al. Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
- <sup>3</sup> (a) H. W. Moore *et al. ChemTracts* **1992**, 273. (b) S. Eguchi *et al. Synlett* **1998**, 1167.
- <sup>4</sup> (a) H. W. Moore *et al. J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2477. (b) L. S. Liebeskind *et al. J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2482.
- <sup>5</sup> T. Mukaiyama *et al. Chem. Lett.* **2005**, *34*, 88.
- <sup>6</sup> (a) Y. Yamamoto, T. Kurohara, M. Shibuya *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16357. (b) 特願 2015-116151, 特願 2015-150175 (PCT/JP2016/066988)
- <sup>7</sup> X. Pannecoucke *et al. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12836.