

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 黒原 崇

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

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	山 本	芳 彦
委 員	名古屋大学教授	横 島	聡
委 員	名古屋大学准教授	兒 玉	哲 也
委 員	名古屋大学講師	渋 谷	正 俊

論文審査の結果の要旨

黒原 崇 君の論文「含フッ素機能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」は、含フッ素置換基を有するセミスクアレートを四炭素合成素子として用い、従来法では困難な含フッ素機能性分子の効率的な合成法を確立している。本論文は5章から成っている。

1章は序論であり、本研究の背景として含フッ素化合物の創薬における重要性について述べるとともに、これまでのトリフルオロメチル化合物合成法、および、シクロブテンジオン骨格を有するスクアレートの環変換反応を概観し、本研究の目的と意義を述べている。

2章では、トリフルオロメチル基を有するシクロブテンジオンである CF_3 セミスクアレートの合成と、その環変換反応について述べている。入手容易なジイソプロピルスクアレートの1,2-選択的トリフルオロメチル化により得られるヒドロキシシクロブテノンに対してレニウム触媒を作用させることで、水酸基の1,3-転位を進行させる新規手法を開発し、目的とする CF_3 セミスクアレートを合成することに成功している。さらに、 CF_3 セミスクアレートの合成素子としての有用性を実証するため、熱反応や酸化的ラジカル反応による環変換を実際に検討することにより、これまで困難であったトリフルオロメチル置換キノン、縮環ピリドン、テトロネート等の合成を達成している。

3章では、有機ケイ素化合物の付加反応を CF_3 セミスクアレートに適用する、不飽和官能基の親電子的導入の研究について述べている。トリフルオロメチル基の強力な電子求引性により、 CF_3 セミスクアレートが電子欠損となっていることに着目し、種々のルイス酸を活性化剤とするアリルシラン類の親電子的付加を進行させ、対応するヒドロキシシクロブテノンを得ることに成功している。さらに、水酸基をアセチル化し熱環拡大反応を実施することによりトリフルオロメチル置換ビスシクロ環化合物へと変換した。また、シリルエノラートの親電子付加反応にも成功し、ラジカル環拡大反応によりトリフルオロメチル置換テトロネートを合成している。

4章では、前章までに述べた CF_3 セミスクアレートを用いるトリフルオロメチル置換化合物の骨格多様化型合成法をさらに拡張するため、ジフルオロエステル基を導入したセミスクアレートの合成と、その環変換反応について検討した結果について述べている。目的とするセミスクアレートは、ブロモジ

フルオロエステルのReformatsky反応とレニウム触媒水酸基転位を組み合わせることで合成できることを見出している。さらに、高い反応性を有するジフルオロエステル基の存在下に、シクロブテンジオン骨格への選択的1,2-付加反応を、Grignard試薬を用いる求核的条件と有機ケイ素化合物を用いる親電子的条件の二通りの方法で達成している。得られるヒドロキシシクロブテノンの多様な環変換反応により、ジフルオロエステルの置換した機能分子合成が可能であることを示すとともに、ジフルオロエステル基の合成終盤での変換法についても検討し、一定の成果を得ている。

5章では、以上で得られた知見を総合して、本論文を総括している。

以上のように、本論文では、トリフルオロメチル基、ならびに、ジフルオロエステル基を有するセミスクアレートの新規合成法を確立し、そのシクロブテンジオン骨格への1,2-選択的付加反応と生成するヒドロキシシクロブテノンの環拡大反応を実践し、多様な含フッ素機能性分子を短工程で構築可能であることを示しており、学術上、創薬科学上寄与するところが大きい。よって本論文提出者である黒原 崇 君は博士（創薬科学）の学位を受けるに十分な資格があるものと判定した。