

2021年1月22日

学位（博士）論文要旨

(Doctoral thesis abstract)

論文提出者 (Ph.D. candidate)	工学府博士後期課程応用化学専攻 (major) 2017年度入学(Admission year) 学籍番号17832701氏名 寺島 究 (student ID No.) (Name)
主指導教員氏名 (Name of supervisor)	山崎 孝
論文題目 (Title)	系内で発生するパラキノンメチドを利用したトリフルオロメチル基を有する四置換炭素骨格の構築法の開発 (Development of the synthetic methods for construction of fully substituted carbon centers containing a CF ₃ group by way of <i>p</i> -quinone methides generated <i>in situ</i>)
論文要旨 有機分子に対しフッ素原子または含フッ素官能基を導入することで、その分子の脂溶性、安定性などが大幅に改善される結果、生理活性が大きく向上する場合が多く知られている。このような背景から、多くの医薬品はフッ素系の官能基を有しており、中でも CF ₃ 基を有する第四級炭素骨格はそれらに散見される重要な部分骨格の一つである。しかし、CF ₃ 基の立体的並びに電子的な特性のために、一般的な非フッ素系第四級炭素よりも骨格構築が難しい場合が多い。今までにこうした標的構築のための優れた手法がいくつか報告されているが、合成できる骨格の多様性の観点から未だ十分とはいえず、合成化学的に解決すべき課題の一つとして残されている。そのため、より多彩な骨格を構築することができる、新たな手法の開発が強く求められている。本研究は、市販試薬より容易に調製可能な原料から、高反応性の Michael 受容体として期待される δ -CF ₃ - δ -置換 <i>p</i> -キノンメチド (<i>p</i> QM) を触媒量の塩基を作用させて系内で発生させ、種々の炭素求核剤と反応させることにより目的の骨格へと誘導する、新規合成法の開発を目的としたものである。 序論では、現在までに報告されている CF ₃ 基を有する第四級炭素骨格の構築法について概説し、所望の骨格へと誘導するための新たなビルディング・ブロック法として、 <i>p</i> QM を経由する新手法の特長や有用性を述べた。 本論第1章では、現在までに報告されている <i>p</i> QM の反応やその調製法を俯瞰した。今回用いる <i>p</i> QM 前駆体は、実際に触媒量の塩基存在下で活性メチレン化合物と反応することが明らかとなり、塩基性条件下で第四級炭素の構築が、フッ素の有無にかかわらず初めて達成された。さらに検討の結果、活性メチレン化合物以外の炭素求核剤として、シアノヒドリンやエノールシリルエーテルも適用可能であることが明らかになった。また、対応する非フッ素化基質の合成を試行することで、CF ₃ 基の存在により基質が安定に存在できるという事実を実験的に証明することができた。反応機構の解明のために行った種々のコントロール実験の結果より、当初期待していたように、本反応系が実際に <i>p</i> QM を経由する反応であることが強く支持された。こうした結果を総合的に判断し、今回合成した <i>p</i> QM	

前駆体から、触媒量の塩基で *pQM* を発生させることが可能であり、しかもこの *pQM* が炭素求核剤と速やかに反応していく機構を提案した。最後に得られた生成物に対する合成化学的利用を検討したところ、第四級炭素を保持したまま多様な骨格へと誘導可能であり、本手法の有用性の一端を示すことができた。

第2章では、*N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) とアルデヒド類より調製されるアシルアニオン等価体を求核剤に用い、*pQM* の反応による α -CF₃ ケトンの合成について述べた。条件検討の結果、チアゾリウム塩由来の NHC 触媒を用いることで、期待していた触媒サイクルに従って反応が円滑に進行することを明らかにした。また、基質適用範囲の検討の際、種々の芳香族アルデヒドだけではなく、脂肪族アルデヒド由来のアシルアニオン等価体とも反応が進行することを見出した。特に脂肪族アルデヒドとの反応は、非フッ素化 *pQM* では目的物が得られないという過去の報告を踏まえると、今回用いている *pQM* が優れた Michael 受容体であることを実験的に示すことができた。こうして得られたケトンと金属求核剤との 1,2-付加反応から、第四級炭素と第三級アルコールが連続する、非常に興味深い骨格を構築するべく検討を行った。その結果、リチウム含有の炭素系求核剤を用いた時に、リチウムとフッ素のキレーションを介して反応が進行した結果、高ジアステレオ選択的に鎖状二連続四置換炭素を構築することに成功した。

第3章では、*pQM* の反応パートナーをヘテロ求核剤とし、CF₃ 基を有する四置換型炭素骨格を含む化合物群の合成を行った。特に、ヘテロ求核剤としてアミンを用いて反応を行った際、別途塩基を加えなくてもアミン自体が脱シリル化を行う求核剤として働く結果、触媒的にかつ円滑に *pQM* 発生が進行し、高収率で目的物が得られることが明らかになった。また、触媒量の AcOH や TsOH を添加すると、一部のアミンではアミン単体で反応を行うよりも、反応時間の短縮や生成物の収率の改善が確認された。これらの結果を基に、アミン単体、もしくは酸存在下でのアミンとの反応における *pQM* の発生と、それが目的物を与える反応機構を提案した。さらに、その他ヘテロ求核剤との反応を検討したところ、チオール類では触媒量の塩基存在下で、アルコール類では、触媒量の塩基もしくは対応するアルコキシドを用いることで、所望の四置換炭素の構築が可能であることを見出した。

最後に本研究全体を総括し、今後の展望について述べた。

(Abstract)

It is well known that improvement of the chemical properties such as lipophilicity, stability, and so on was sometimes realized by introduction of fluorine atoms or fluoroalkyl substituents to a variety of organic compounds. In particular, the quaternary carbon center with a CF₃ group was widely found as the intriguing partial structure in the field of pharmaceuticals and agrochemicals. However, because of their inherent steric requirement, construction of such target structure is still remained as the challenging problems in the field of organic synthesis. In this dissertation, development of a novel as well as efficient synthetic route to get access to this target was achieved by way of 1,6-addition reactions of various carbon nucleophiles to highly reactive δ -CF₃- δ -substituted *p*-quinone methides (*p*QMs) generated *in situ* in the presence of a catalytic amount of an appropriate base.

In the introduction part, previous reports for construction of such important skeletons were summarized, and *p*QMs with a CF₃ group as the new building blocks for the preparation of desired compounds were proposed.

In chapter 1, the molecular design of the *p*QM precursors (**1**) was described with expectation that they might generate *p*QMs *in situ* under the action of a catalytic amount of an appropriate base. It was actually the case, and this system accomplished the reactions of **1** with various active methylene compounds, furnishing the desired products containing a quaternary carbon center. Moreover, synthetic applications of these products clarified utility of this synthetic method.

In chapter 2, successful results on the construction of the new and structurally interesting compounds, α -trifluoromethylated ketones, were described *via* *N*-heterocyclic carbene (NHC)-catalyzed 1,6-conjugate additions of a variety of aldehydes to **1**. Furthermore, the products were used for the 1,2-addition reactions of appropriate metal nucleophiles, enabling to furnish products in a highly diastereoselective fashion with the unique successive quaternary carbon-tertiary alcohol framework.

In chapter 3, it was clarified that heteronucleophiles such as amines, thiols and alcohols were appropriate for this 1,6-addition reaction partners to *p*QMs, leading to formation of the corresponding fully substituted carbon centers with a CF₃ group. Moreover, addition of a catalytic amount of an appropriate Brønsted acid was discovered for the reaction of *p*QMs with amines which was found to be effective for increase of the chemical yields as well as of the product selectivity.

Finally, the content of this dissertation was compiled with pointing out the future perspective of this methodology which was proved to work quite efficiently.