

学 位 論 文 の 要 旨

論文題目 フルオロアルキル化芳香族化合物の合成法の開発 (Development of Fluoroalkylated Aromatic Compounds)

氏 名 小茂田 和希 印

フッ素原子を分子に導入すると、耐代謝性や脂溶性の増大などの特徴を付与できる。そのため、含フッ素化合物は、医薬・農薬・機能性材料などの分野で応用され、大変注目を集めている。しかし、その合成方法はいまだ十分であるとは言えない。そのため、新たな合成法やフッ素化剤の開発が求められている。従来法の課題である高価で取り扱い困難な試薬の利用、狭い基質一般性、煩雑な実験操作などを克服することが望まれている。

本学位論文は、全7章から構成される。第1章では、本研究の背景として、含フッ素化合物の応用例やその合成方法について述べる。

第2章では、 β -炭素脱離を用いた触媒的芳香族ペルフルオロアルキル化について述べる。近年、触媒的芳香族トリフルオロメチル化が活発に行われている。一方、触媒的芳香族ペンタフルオロエチル化の報告例は、極めて少ない。そこで、安価に入手容易なペルフルオロカルボン酸エステルを出発原料とし、新たなペルフルオロアルキル化剤を合成した。そして、それを用いて、ヨウ化銅-フェナントロリン触媒によるヨウ化アリアルへの触媒的芳香族トリフルオロメチル化及びペンタフルオロエチル化の開発を行った。触媒的トリフルオロメチル化では中程度の収率で目的物が得られたのに対し、ペンタフルオロエチル化では高収率で得られた。この収率の違いは、ペルフルオロアルキルアニオンの安定性の違いによるものと推測される。

第3章では、産業廃棄物を用いた求核的トリフルオロメチル化の開発について述べる。第2章で用いたペルフルオロアルキル化剤のより簡便な合成法を模索した。まず、求核的トリフルオロメチル化に広く利用されるトリフルオロメチル(トリメチル)シランに着目した。従来の報告では塩基などの活性化剤を必要としたが、本反応では塩基の添加を必要とせず、アルデヒドへの無触媒求核的トリフルオロメチル化が進行することを明らかにした。本反応では、**NMP** や **DMSO** などの高極性溶媒が活性化剤として働いていると推測される。しかし、ケトンに対しては低収率に留まった。さらに、トリフルオロメチル源として産業廃棄物であるフルオロホルムに着目した。フルオロホルムは、テフロン製造の副産物として多く製造されているが、その利用は限られている。従来法の課題として、高価な塩基の使用が挙げられる。そこで、塩基として水酸化カリウムに着目し、フルオロホルムを用いたケトンへの求核的トリフルオロメチル化の開発を行った。本反応では、**DMSO**

溶媒中において、高収率で求核的トリフルオロメチル化が進行することを明らかにした。安価な試薬の利用及び実験操作の簡便性という観点から、この反応は工業規模での利用も期待される。

第4章では、銅触媒クロスカップリング反応によるアリールジフルオロメチルリン酸エステルの合成法について述べる。アリールジフルオロメチルリン酸エステルは、細胞内のシグナル伝達に関与しているリン酸化チロシンの生物学的等価体と考えられ、注目されている。そこで、簡便な合成法の開発が求められている。これまでに報告された低容量の銅塩を用いた反応例では、オルト位に配向基を有した基質に限られていた。そこで、オルト位に配向基を有していないヨウ化アリールと $\text{TMS-CF}_2\text{PO(OEt)}_2$ との銅触媒クロスカップリング反応において、銅塩使用量の低減化を試みた。その結果、銅塩の使用を 0.2 当量に低減化しても 50%の収率で目的物が得られ、銅塩使用量の低減化の可能性が示唆された。

第5章では、フッ素化ベンゾシクロブテノン誘導体の合成とその応用について述べる。今回、ベンゾシクロブテノン誘導体に着目した。なぜなら、ベンゾシクロブテノンは、ジエノフィルとの Diels-Alder 反応により、生理活性物質の合成に利用されているからである。そこで、フッ素化ベンゾシクロブテノン誘導体を用いた反応開発により、ジフルオロメチレン基を有する縮合多環化合物を簡便に合成できると考えた。まず、新規化合物であるフッ素化ベンゾシクロブテノンとその誘導体の合成方法を確立した。続いて、それを用いたジエノフィルまたはカルボニル化合物との[4+2]環化付加反応を開発した。これにより、ジフルオロメチレン基を有する縮合多環化合物やモノフルオロナフタレン、フッ素化ラクトンなど、多様な含フッ素化合物の合成に成功した。このようなジフルオロメチレン基を有する四員環の開裂、続く環化付加反応の例はなく、大変興味深い反応である。

第6章にて本学位論文についてまとめ、第7章にて実験方法及び化合物データをまとめた。

学 位 論 文 の 要 旨

論文題目 フルオロアルキル化芳香族化合物の合成法の開発
(Development of Fluoroalkylated Aromatic Compounds)

氏 名 小茂田 和希 印

Fluoroalkyl groups, such as trifluoromethyl (CF₃) group, has a highly lipophilic character, strong electronegativity and characteristic size. Fluoroalkylated aromatics play an important role in the progress of medicinal, agricultural, and material sciences. Therefore, convenient protocols of fluoroalkylated compounds have been needed.

This thesis contains in 7 chapters. Application and synthesis of fluoroalkylated aromatic compounds is shown in chapter 1.

In chapter 2, catalytic aromatic perfluoroalkylation *via* β -carbon elimination is described. Recently a lot of studies on catalytic aromatic trifluoromethylation have been published. On the other hand, only a few reports for catalytic pentafluoroethylation has been published. Herein, catalytic perfluoroalkylation for aryl iodides employing the *O*-silyl perfluoroalkyl carbinols, which were readily prepared from perfluorocarboxylate, was developed. Catalytic aromatic trifluoromethylation proceeded smoothly to give the products in moderate yield. In addition, the cross-coupling for pentafluoroethylation afforded the products in high yield.

In chapter 3, nucleophilic trifluoromethylation using fluoroform, which is by-product of manufacture of Teflon, is demonstrated. *O*-Silylated perfluoroalkyl carbinols underwent perfluoroalkylation of aryl iodides. As the aromatic perfluoroalkylating reagents, *O*-silyl perfluoroalkyl carbinols were prepared from perfluorocarboxylate. Herein, nucleophilic trifluoromethylation using for trifluoromethyl(trimethyl)silane or fluoroform to easily access to perfluoroalkyl carbinols was disclosed. First, trifluoromethylation of trifluoromethyl(trimethyl)silane with aldehyde in the absence of a conventional catalyst such as fluoride was achieved. Next, trifluoromethylation by the use of fluoroform and KOH with ketones proceeded, and CF₃-carbinols were easily obtained in high yields. The present protocol is a good candidate for industrial production of CF₃-carbinols because of low cost and easy handling.

In chapter 4, copper-catalyzed cross-coupling reaction of aryl iodides with TMS-CF₂PO(OEt)₂ is described. Aryl difluoromethylphosphates (Ar-CF₂PO(OEt)₂) have been paid an attention to bioisoster of phospholated tyrosines. Previous reports using catalytic amount of

copper salts have limitations that only the substrate aryl iodides possessing directing substituents at the *ortho*-position worked well for the catalytic cross-coupling. Thus, the author tried to reduce the amount of copper salts in cross-coupling reaction of TMS- CF₂PO(OEt)₂ with aryl iodides with a wide substrate scope.

In chapter 5, the synthesis and reactions of difluorobenzocyclobutenone derivatives are presented. A difluoromethylene group is known to be bioisosteric to the oxygen atom of ether. Therefore, new synthetic methods for difluoromethylene compounds have been needed. Meanwhile, benzocyclobutenone and derivatives have been used for the synthesis of biologically active substances by Diels-Alder reaction or transition metal-catalyzed cycloaddition. First, difluorobenzocyclobutenone derivatives were synthesized. Next, [4+2] cycloaddition of difluorobenzocyclobutenone derivatives with dienophiles and carbonyl compounds was developed. In these results, difluoromethylene compounds, fluoronaphthalenes and fluorinated lactones were easily obtained.

All the findings in this thesis are summarized in chapter 6, and all the experimental procedures and the spectral data are described in chapter 7.